

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2014

Thèse N° 089/14

**LA PUBERTE PRECOCE ET LES VARIANTES PHYSIOLOGIQUES
DE LA PUBERTE CHEZ L'ENFANT
(A propos de 15 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/06/2014

PAR

Mr. GAOU RACHID

Né le 01 Janvier 1985 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

La puberté - La Puberté précoce - Variante physiologique - Age osseux
Tanner - hormone sexuelle

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA	
Professeur de Pédiatrie	

PLAN

Introduction	4
Patients et méthode	6
1-Patients.....	6
2-Méthodes d'étude	6
3-Description de la fiche d'exploitation.....	7
OBSERVATIONS	12
RESULTATS:	34
I. Epidémiologique :	34
1. Âge	34
2. Sexe :	36
3. Terrain genetique.....	37
4. Répartition géographique.....	38
II. Les antécédents :	39
III. Les données cliniques.....	40
1. Le motif d'hospitalisation :	40
2. Les signes fonctionnels	41
3. Les signes physiques	41
IV. Les explorations paracliniquesde la puberté précoce pathologique	50
1) Biologie :	50
1-1) Ionogramme sanguin	50
1-2) Numération formule sanguine :	50
1-3) Bilan hormonal :	51
1-4) Bilan infectieux	53
1-5) Caryotype	55
2. Radiologie :	55
2-1) Age osseux :	55
2-2) Echographie abdomino-pelvienne :	55
2-3) TDM abdominal-pelvienne :	57
2-4) IRM abdomino-pelvienne	57
2-5) Echographie cardiaque	59

2-6) IRM cérébrale :	59
3. Electrocardiogramme	60
V. Les explorations paracliniques des variantes physiologiques de la puberté	61
VI. Les diagnostics retenus	63
VII. Traitement :	64
1. Traitement de la phase aiguë	64
2. Traitement au long cours	64
3. Chirurgie	64
VIII. Evolution	65
IX .Etude statistique	66
DISCUSSION	67
A. Rappel puberté normale.....	67
1- Définition et généralités	67
2- Physiologie de la puberté	67
3- Changements somatiques et psychiques.....	73
3-1 -Etapas de l activation pubertaire	73
3-2- Caractères sexuels secondaires et leur chronologie	79
3-3- Croissance pubertaire et composition corporelle	83
3-4- Modifications du comportement	84
3-5 Limites d'âge de la puberté	84
3-6 Evolution séculaire	87
4- Les variantes physiologiques de la puberté	94
4-1- Pré maturé thélarche	94
4-2- Pré maturé pubarche.....	96
4-3- Pré mature ménarche	98
B. Epidémiologie des pubertés précoces	99
C. Explorations fonctionnelles et morphologiques de la puberté	102
D. Diagnostic des pubertés précoces.....	108
1. Principaux éléments cliniques à recueillir et analyser dans l'examen d'une puberté précoce.....	108
2. Les examens biologiques	110
3. Les examens radiologiques	114
E. Etiologies des pubertés précoces	122

F. Traitement des pubertés précoces	165
1. Traitement des pubertés précoces centrales	165
2. Traitement des pubertés précoces périphériques	174
G. Evolution	178
CONCLUSION	183
RESUME	184
BIBLIOGRAPHIE	189

INTRODUCTION

On appelle puberté précoce (PP), l'apparition des signes de puberté avant l'âge de 8 ans chez la fille, et avant l'âge de 10 ans chez le garçon, alors que Les variantes physiologiques de la puberté sont des formes particulières de précocités sexuelles, qui correspondent au développement isolé d'un seul caractère sexuel qui sont fréquemment observées et posent parfois le problème de diagnostic différentiel avec les pubertés précoces vraies.

Les 2 situations cliniques qui dominent dans les variantes physiologiques de la puberté sont : la prémature thelarche et la prémature pubarche.

Alors que dans le groupe des pubertés précoces on distingue:

- les pubertés précoces centrales (ou PP « vraies »), dont l'origine est hypothalamo–hypophysaire.
- les pubertés précoces périphériques (ou pseudo–pubertés précoces), dues à une sécrétion de stéroïdes sexuels (par une gonade autonome), indépendante de l'axe hypothalamo–hypophysaire.

Les pubertés précoces sont un motif de consultation fréquent en pédiatrie et impose une triple démarche au pédiatre ou au pédiatre endocrinologue :

- d'abord, il faut préciser si la puberté est réellement précoce c'est-à-dire il faut distinguer entre une puberté précoce vraie et une variante physiologique de la puberté.
- ensuite, il faut préciser le mécanisme de la puberté précoce et son évolutivité, en sachant que les pubertés précoces tumorales et les pubertés précoces «périphériques», si elles sont rares, restent une priorité diagnostique.

- Enfin, il faut savoir poser les indications des traitements par les agonistes de la gonadotrophine releasing hormone (GnRH) et connaître leurs modalités de prescription et de surveillance.

Le diagnostic de puberté précoce n'est pas toujours facile, soit parce que la sémiologie initiale est dissociée, soit parce que l'évolutivité en est variable. La place des investigations complémentaires (hormonales, radiologiques, échographiques, neuroradiologiques) reste déterminante pour affirmer le diagnostic clinique, pour rechercher une étiologie et répondre à l'inquiétude légitime des parents.

Une connaissance parfaite du développement pubertaire et des diverses formes cliniques de précocités sexuelles pourront, seules, garantir une décision thérapeutique toujours circonstanciée.

En effet, pour mieux comprendre cette pathologie, nous avons Réalisé une étude rétrospective des cas de puberté précoce vraie (PPV) et des variantes physiologiques de la puberté colligés au service de Pédiatrie au CHU Hassan II de Fès.

Les objectifs spécifiques visés dans ce cadre sont :

- Décrire les aspects cliniques et para-cliniques des variantes physiologiques de la puberté et des pubertés précoces chez l'enfant.
- Rapporter les étiologies retrouvées dans les pubertés précoces.
- Dédire les critères diagnostiques différenciant entre les pubertés précoces vraies et les variantes physiologiques de la puberté.

PATIENTS ET METHODES

1-Patients :

La présente étude porte sur 15 cas de puberté précoce vraie et des variantes physiologiques de la puberté colligés au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 6 ans entre 2008 et 2014.

Il est à noter que le CHU de Fès, à l'instar des autres hôpitaux universitaires, reçoit des pathologies ayant un caractère aigu, chronique, grave et urgent. Le recours à cette institution émane de son référentiel scientifique et son efficacité.

2-Méthodes d'étude :

On a revu de façon rétrospective les dossiers de puberté précoce vraie et des variantes physiologiques de la puberté archivés au sein du service de pédiatrie et en consultation d'endocrinologie pédiatrique du CHU HASSAN II Fès. Les données épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives de chaque patient ont été analysées en se basant sur une fiche d'exploitation incluant plusieurs renseignements et une analyse statistique.

3-Description de la fiche d'exploitation :

3-1-Identité :

-Nom et prénom :		-Date de naissance :	
-Adresse :	-NE :	-Tel :	- Date d'entrée :
-Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-Origine : U R <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Scolarité : Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Abandon scolaire <input type="checkbox"/>	
-Mutuelle : oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	type :	

3-2- Motif d'hospitalisation:

✓ Développement mammaire :
✓ Développement de la pilosité pubienne :
✓ Développement de la pilosité axillaire :
✓ Accélération de la vitesse de croissance staturale :
✓ Accélération de la vitesse de croissance pondérale :
✓ Ménarche précoce :
✓ Augmentation du volume de la verge :
✓ Augmentation du volume testiculaire :
✓ Autres : -Signes neurologiques : - Signes abdominaux :
-Signes cutanés : - Signes dysmorphiques :
Signes d'hyperandrogénie :

3-3- Antécédents :

3-3-1- Personnels :

Grossesse : Normale <input type="checkbox"/>	pathologique <input type="checkbox"/>	
Accouchement : Normal <input type="checkbox"/>	pathologique <input type="checkbox"/>	
Allaitement : Maternel <input type="checkbox"/>	durée : Artificiel <input type="checkbox"/>	âge d'introduction :
Taille à la naissance : cm		
Poids à la naissance :kg		
Anomalies à la naissance :		
ATCD médicaux :		
ATCD chirurgicaux :		
Notion de traitement agressif : chimiothérapie <input type="checkbox"/> radiothérapie <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		

3-3-2- Familiaux :

-Consanguinité : Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Degré :
-Anomalies pubertaires familiales :		
-Pathologies familiales pouvant retentir sur la puberté :		
-Les parents : -Age de survenue de la puberté:		
-Taille à la puberté :		
-Age des premières règles (DPR) de la mère :		
-La fratrie : -Age de survenue de la puberté :		
-Taille à la puberté :		

3-4-clinique:

-poids/kg:

-Taille /Cm:

-TA :

- Date et chronologie des premiers signes :

✓ Pilosité pubienne :

✓ Développement des seins :

✓ Développement des testicules :

-Stades pubertaires de Tanner :

P : - 1 - 2 - 3 - 4 - 5

G/S : - 1 - 2 - 3 - 4 - 5

-Signes dysmorphiques :

-Signes d'imprégnation ostrogénique chez la fille :

-Signes d'hyperandrogénie :

-Signes cutanés :

-Signes abdominaux :

-Signes neurologiques :

3-5-Examens complémentaires :

3-5-1-Age osseux :

3-5-2-Biologie :

- ✓ Ionogramme :
- ✓ Hémogramme :
- ✓ le dosage des gonadotrophines :
 - FSH :
 - LH :
 - GnRH :
- ✓ Le dosage des hormones sexuelles :
 - Testostérone :
 - Œstradiol :
- ✓ Le dosage du SDHEA :
- ✓ Le dosage du 17 hydrox progestérone :
- ✓ Le dosage de desoxycorticosterone :
- ✓ Le dosage de prolactine :
- ✓ Le dosage du TSH-us :
- ✓ La fonction rénale :
- ✓ Le bilan hépatique :
- ✓ Le dosage de prolactine :

3-5-3-Echographie pelvienne :

- Oui :
- Non :
- Résultat :

3-5-4- IRM hypothalamo-hypophysaire :

- Oui :
- Non :
- Résultat:

3-6-Traitement :

- Traitement à la phase aigue :
- Traitement au long cours :

3-7-Evolution et suivi :

OBSERVATIONS

Observation N°1 :

Identité :

Marouane, garçon âgé de 5ans et 6mois, deuxième d'une fratrie de 2, non scolarisé, vacciné selon le PNI issu d'un mariage consanguin de deuxième degré d'une mère âgée de 30ans femme au foyer et d'un père âgé de 38 ans maçon de profession, originaire du Rif et habitant Fès de bas niveau socio-économique et non mutualiste.

Motif de consultation :

Pilosité pubienne

Antécédents :

Personnels :

- Grossesse bien suivie menée à terme, accouchement par voie basse médicalisé.
- Allaitement maternel pendant 12 mois puis artificiel puis diversification à l'âge de 12 mois.
- Pas d'antécédents de déshydratation.
- pas d'antécédents d'infections à répétition
- pas de notion de traumatisme ni d'irradiation ni de prise médicamenteuse et ni de toxiques.

Familiaux :

- Cousin paternel suivie pour anomalie de différenciation sexuelle.
- Père hypertendu sous traitement.

L'histoire de la maladie :

Remonte à l'âge de 3ans par la constatation par la mère l'apparition de la pilosité pubienne avec accélération de la vitesse de croissance, la symptomatologie s'est aggravée par l'apparition de céphalées intermittentes .Ceci a motivé le patient de consulter chez un pédiatre où il a bénéficié d'un bilan radiologique puis fut adressé au service de pédiatrie CHU Hassan II Fès pour complément de prise en charge.

L'examen clinique :

L'examen général trouve :

- Un enfant conscient, coopérant,
- Apyrétique à 37°C, eupnéique (FR=30c/min)
- Fréquence cardiaque : 90 battement/min
- TA : 120/70 mm Hg bras gauche et 130/70 bras droit
- Poids : 31Kg (+3DS) + Taille : 138 cm (+3DS) + Périmètre crânien : 50 cm

L'examen des organes génitaux externes :

- Testicule de 2 cm de longueur et sans masse palpable
- Poils plus épais sur le pubis
- Taille de la verge : 5-6 cm

↳ Stade Tanner : P4G1

Pas de pilosité axillaire

L'examen neurologique :

- Marche et position debout possible
- Motricité globale et segmentaire conservée
- Sensibilité conservée
- Reflexes osteo-tendineux (+) et symétriques
- Pas de déficit des nerfs crâniens.

L'examen cutanéomuqueux :

- Pas de tâches cutanées
- Acné au niveau du front et du dos.

L'examen abdominal :

- Pas d'anomalies à l'inspection
- Pas de sensibilité abdominale
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie
- Pas de masse palpable ni d'ascite

Le reste de l'examen somatique est sans anomalies

Au total :

Il s'agit d'un garçon âgé de 6ans issu d'un mariage consanguin de 2eme degré ayant comme antécédent un cousin paternel suivi pour puberté précoce à rabat, qui présente dès l'âge de 3ans une apparition de la pilosité pubienne associée à une avance staturale sans signes neurologiques ni extra-neurologiques. L'examen clinique trouve un patient conscient coopérant, + 3 DS pour le poids et la taille avec des signes de puberté à type de pilosité pubienne classée P4 selon Tanner avec des testicules de 2 cm et une verge de 5-6cm de longueur . Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Les diagnostics à évoquer :

Puberté précoce isosexuelle d'origine centrale :

- Hamartome hypophysaire
- Tumeurs germinales

Puberté précoce isosexuelle périphérique :

- Hyperplasie congénitale par déficit en 21 hydroxylase +++
- Hyperplasie congénitale par déficit en 11 B hydroxylase
- Tumeurs surrénaliennes (corticosurréalome)

Les examens complémentaires :

Ionogramme sanguin:

- Natrémie: 141 meq/l
- Kaliémie: 3,8 meq/l
- Urée: 0.18g/l
- Créatininémie: 8mg/l
- Glycémie: 0,88 g/l.

Bilan hormonal :

- Testosterone: 2,06ng/l (VN: 0,07±0,03ng/ml)
- Progestérone: 32,88ng/ml (Normal=0,10–0,84).
- FSH : 0,74 mui/ml (VN: <5mUI/ml)
- LH: 0,37mui/ml 17 (VN : <1mUI/ml)
- 17 OH progestérone : 1213nmol/l (Normale: <15nmol/l)

Bilan infectieux :

- NFS : – Hémoglobine : 13.2 g/dl,
 - VGM: 79.2 mm
 - CCMH: 35.5 %.
 - Plaquettes : 262000 elts/mm
 - GB: 7870 elts/mm³.
- CRP: 11 mg/l.

Bilan radiologique:

- Radiographie de la main gauche :

L'âge osseux est de 14 ans selon l'atlas de Greulich et Pile.



Radiographie standard de la main gauche réalisée chez l'enfant K.M :

Age osseux est de 14 ans.

- **Echographie abdominale et testiculaire:**
 - Surrénales d'aspect normal.
 - les 2 testicules sont d'écho-structure normale avec les mensurations suivantes : -testicule droit:1,9/0,9 cm
-testicule gauche : 2/1 cm
 - Pas d'anomalies abdominales décelables.
- **IRM cérébrale et hypophysaire :**
 - sans anomalies décelées

Diagnostic retenu :

Puberté précoce périphérique isosexuelle par déficit en 21 hydroxylase.

Traitement :

Le patient est mis sous hydrocortisone :

Protocole : 10-20 mg /m²/jours

Poids=30 Kg → Surface cutanée= (4 x P) + 7/P+90= 1 m²

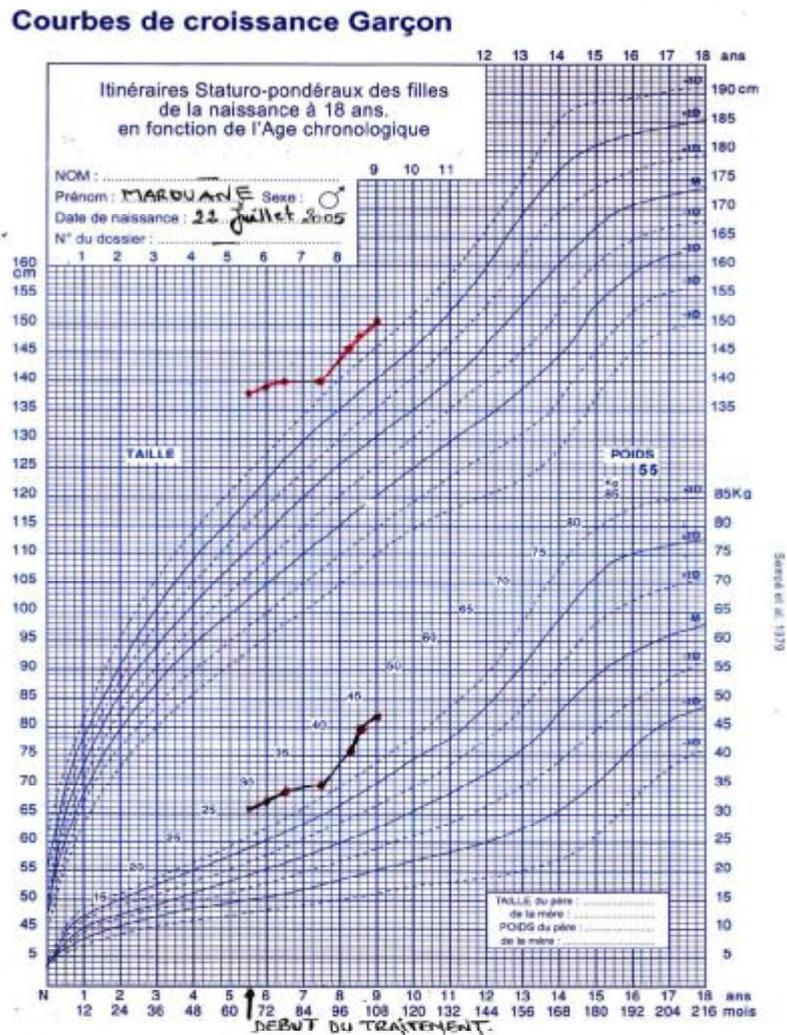
- ✓ 1cp de 10 mg par jours
- ✓ Après un mois → ½cp x 3 par jours

Evolution :

✓ Sur le plan clinique:

mauvaise observance thérapeutique

Courbe de croissance :



-examen des OGE :

- Verge à 08 cm
- Testicules à 4cmx3cm
- Pilosité pubienne : stade IV de tanner

Observation N° 2 :

Identité:

- Meriem, fille née le 06 septembre 1997 admise à l'âge de 13 ans, aînée d'une fratrie de quatre (3F, 1G), issue d'un mariage non consanguin, Scolarisée en 6^{ème} année fondamentale, d'origine Amazigh et habitante un village à 50km de Fès, de bas niveau socio-économique et non mutualiste.

Motif d'hospitalisation:

- Vertiges, asthénie et fièvre.

Antécédents:

- Personnels:
 - Notions d'infections intercurrentes à répétitions depuis le bas âge
 - pas notion d'épisodes antérieurs de déshydratation
 - Pas de notion de prise médicamenteuse
 - Grossesse suivie estimée à terme
 - Accouchement par voie basse médicalisé
 - Poids à la naissance = 3Kg
- Familiaux:
 - Mariage non consanguin.
 - 4 Décès cousins maternels (fièvre? G +F).
 - Pas de cas similaire dans la famille.

Histoire de la maladie:

Remonte à l'âge de 2 mois par l'augmentation progressive du bourgeon génital qui n'a été Jamais déclarée par la famille ni examinée. Vers l'âge de 7 ans la patiente a présenté des signes de virilisation (+) à type d'hirsutisme de la face avec avance

staturale puis vers l'âge de 10 la famille ont rapporté la notion de raucité de la voix ans et exagération des poils du visage l'obligeant à se raser.

Actuellement à l'âge de 13 ans le tableau clinique s'est aggravé par la survenue des symptômes suivants :

- Vertiges
- Nausées, malaise
- Asthénie++
- Douleurs abdominales pseudo chirurgicales

Cette symptomatologie a motivé la patiente à consulter chez nous pour prise en charge spécialisée.

Examen clinique:

Examen général:

- Patiente consciente, asthénique,
- Température à 38°C.
- HTA à 170/90mmHg, FC : 120b/min, FR : 68 c/min.
- Poids: 45 kg (normal) , Taille:149 cm (-1DS)
- Une raucité de la voix.

Stade Tanner :

- Pilosité pubienne qui s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic, la peau des bourrelets, qui sont vides à la palpation, est plissée, striée et horizontale; la patiente présente une hypertrophie du bourgeon génital mesurant 4cm, siège d'un hypospadias postérieur; et 2 orifices (génital et urinaire).
- le méat urinaire est situé sur le trajet de l'organe péno-clitoridien.

↳ Stade IV PRADER.

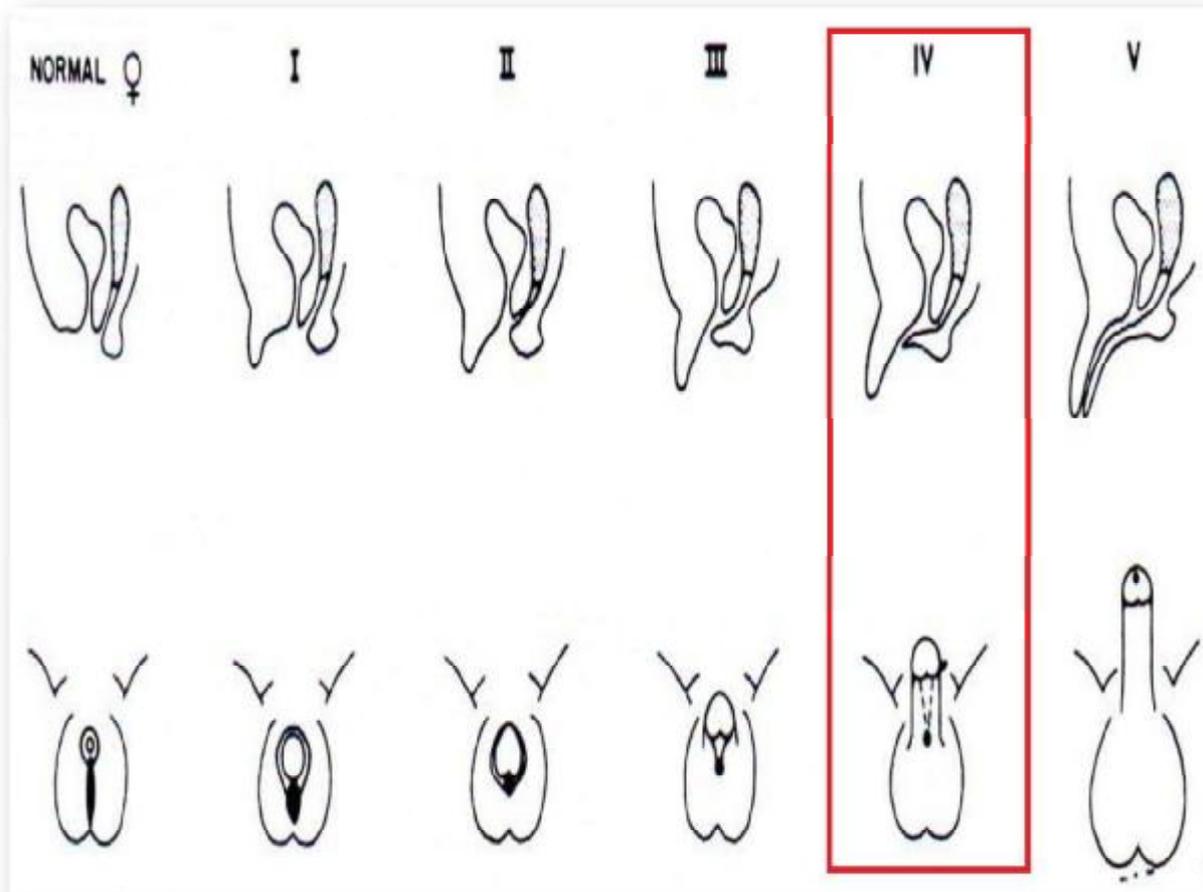


Image1 : Image représentant le stade Tanner de Meriem

L'examen abdominal :

- Sensibilité abdominale au niveau de l'hypochondre droit simulant un abdomen aigu chirurgical.
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie, pas de masse palpable.
- Pas de matité.

L'examen pleuro pulmonaire:

- sans anomalie.

L'examen cardio-vasculaire:

- HTA à 170/90mmHg, pas d'autres anomalies.

L'examen cutané-muqueux:

-Acné

- hyperpigmentation des mamelons



Image2 : Hyperpigmentation mamellaire

-Hirsutisme de la face



Image 3 : Hirsutisme de la face

Conclusion :

- Nous rapportons le cas de M. jeune fille de 13 ans issue d'un mariage non consanguin, admise au service de pédiatrie pour prise en charge d'une asthénie avec syndrome de virilisation.
- L'examen clinique a trouvé :
 - ✚ une patiente hypertendue à 17/09 cm Hg,
 - ✚ ayant une voix grave
 - ✚ Acné et hirsutisme de la face,
- L'examen des OGE a trouvé un stade IV de PRADER : pilosité pubienne qui s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic, la peau des bourrelets, qui sont vides à la palpation, est plissée, striée et horizontale; la patiente présente une hypertrophie du bourgeon génital mesurant 4cm, siège d'un hypospadias postérieur; et 2 orifices (génital et urinaire).
- Devant ce tableau clinique, d'hyperandrogénie, de virilisation et de retard statural (Taille=149 cm (-1DS)) on pose comme hypothèses diagnostiques :
 - Puberté précoce périphérique hétérosexuelle par déficit en 11 β hydroxylase.
 - Puberté précoce périphérique hétérosexuelle par déficit en 21 hydroxylase.
 - Tumeur surrénalienne

Examens complémentaires

Ionogramme sanguin:

- Natrémie: 144meq/l
- Kaliémie: 2,9 meq/l
- Urée: 0,21 g/l

- Créatininémie: 9mg/l
- Glycémie: 0,75g/l.

Bilan hormonal :

- Testostérone: 5,49 ng/l (VN: 0,07±0,03ng/ml)
- Androstenedione: > 10 ng/ml
- DHEAS: 214 µg/dl
- Œstradiol: 48 pg/ml
- Progestérone: 2,42 mg/l
- FSH : 0,08 mui/ml (VN: <5mUI/ml)
- LH: 0,29 mui/ml 17 (VN : <1mUI/ml)
- Cortisol: 4,81 µg/dl (VN: 14,2±5,5µg/dl)
- Desoxycorticostérone: 3411 ng/l (Normale: 40–300 ng/l)
- 17 OH progestérone : 33 nmol/l (Normale: 1,2– 2,7 nmol/l)

Bilan infectieux :

- NFS : – Hémoglobine : 11,9g/dl,
–VGM: 83,4 mm
–CCMH: 33,1%.
– Plaquettes : 220000elts/mm
– GB: 16560elts/mm³.
- CRP: 139mg/l.
- Radiographie thoracique de face: sans anomalie.

Caryotype: 46, XX

Bilan radiologique:

- Radiographie standard de la main gauche :

Age osseux selon l'atlas de greulich et pile est de 15 ans



Image 4 : age osseux de 15 ans selon l'atlas de greulich et pile

- Echographie abdomino-pelvienne:

-cavité vaginale présente

-cavité utérine présente reste hypoplasique par rapport à l'âge.



Image 5 : Echographie pelvienne centrée sur l'utérus de meriem

-Surrénales de 6mm sans masse tumorale



Image 6 : Echographie abdominale centrée sur la surrenale droite

- IRM abdomino-pelvienne :
 - Utérus hypoplasique,
 - cavité vaginale présente
 - ovaires présents
 - Urètre présent de type masculin
- Echocardiographie :
 - Hypertrophie ventriculaire gauche modérée en faveur d'une HTA chronique.

Le diagnostic retenu :

- Pseudo-puberté précoce hétérosexuelle par déficit en 11 β hydroxylase (Hyperplasie congénitale des surrénales) :

Le traitement :

Phase aigue :

- Réhydratation et correction des troubles hydro électrolytiques (Correction de l'hypokaliémie).
- Antihypertenseur à base d'inhibiteur calcique en IV.
- HSHC: 5mg/kg/6h (IV).

Traitement au long cours:

- Hydrocortisone 10mg: 1 cp (2 fois/jour).
- Antihypertenseur à base d'inhibiteur calcique par voie orale.
- Bêtabloquants

Traitement chirurgical :

-Candidate à une chirurgie plastique réparatrice en parallèle d'un suivi

Pédo-psychiatrique.

Evolution immédiate et suivi :

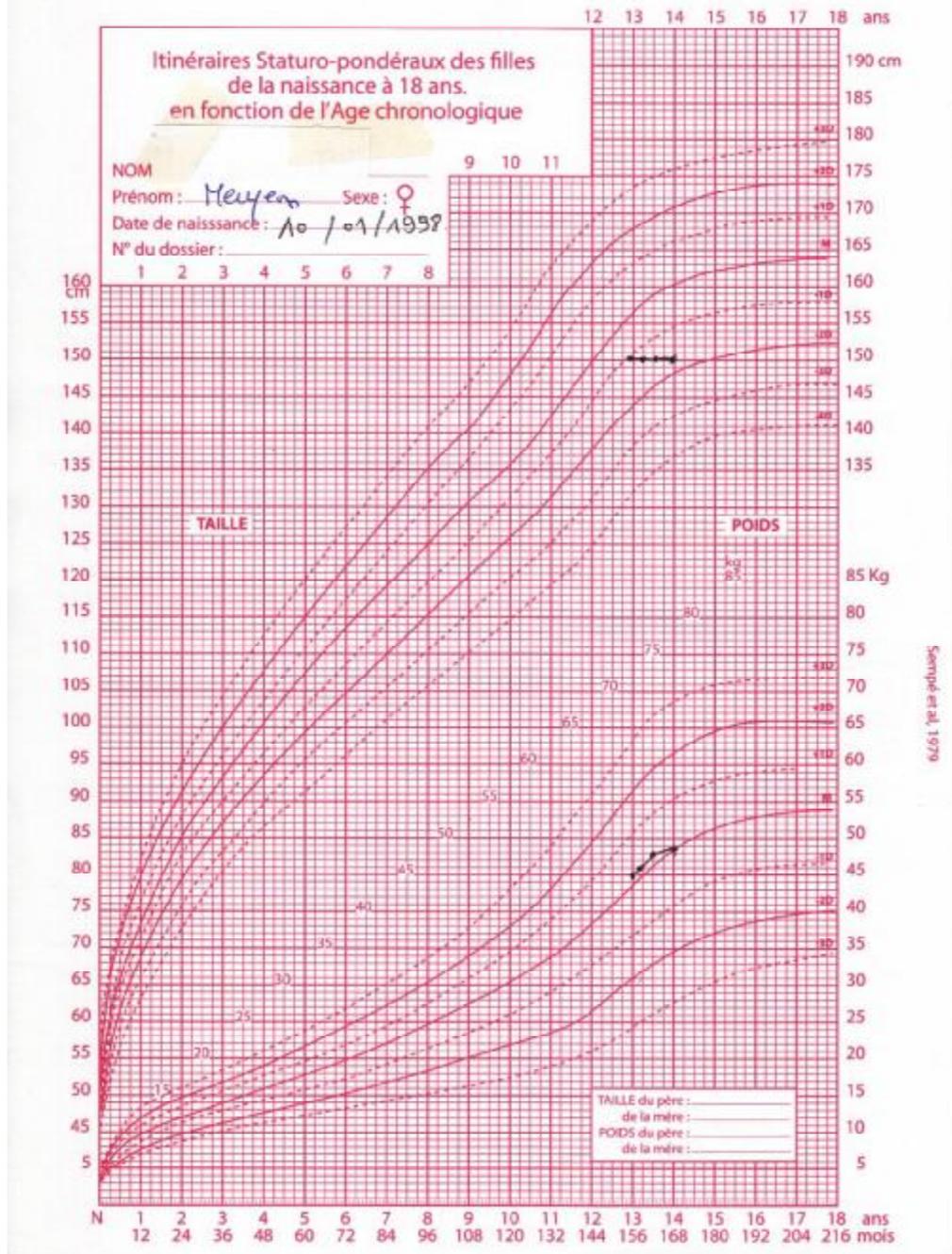
-L'évolution immédiate est favorable avec une stabilisation de la tension artérielle à des chiffres normaux (12/07mmHg),

-Le suivi au long cours est régulier:

→ Actuellement : 17 ans, pas de règles, petite taille finale atteinte.

-courbe de croissance :

Courbes de croissance Fille



Courbe de croissance de Meriem

Autres observations :

Toutes les observations sont résumées dans les tableaux suivants :

A- La puberté précoce pathologique

Identité -motifs d'hospitalisation :

OBS	Prénom	Sexe	Age /ans	Origine	NSE	Motif d'hospitalisation
1	Marouane	M	6	Rif	Bas	-Accélération de VCP+ pilosité pubienne abondante
2	Mouad	M	4	FES	Bas	-Syndrome hémorragique+Etat de choc.
3	Mohammed	M	2	SEFROU	Bas	-Détresse respiratoire+.Cyanose.
4	Meriem	F	13	Amazigh	Bas	-Vertiges, asthénie, fièvre et Douleur abdominale pseudo-chirurgicale.
5	Fatima Zahra	F	9	MEKNES	Bas	Etat de choc
6	Wissal	F	3	Région de FES	Bas	- développement mammaire + Avance staturo-pondérale
7	Farah	F	5	FES	Bas	-développement mammaire + Avance staturo-pondérale

Antécédents :

OBS	consanguinité des parents	grossesse	Accouchement	Cas similaire dans la famille	autres
1	1 ^{er} degré	Suivie	Voie basse	cousin paternel suivi pour anomalie de différenciation sexuelle	HTA chez le père
2	Non consanguin	Suivie	Voie basse	Non	-
3	1 ^{er} degré	Suivie	Voie basse	Non	-
4	Non consanguin	suivie	Voie basse	Décès de 4 cousins maternels	Infections respiratoires à répétitions
5	1 ^{er} degré	suivie	Voie basse	Non	-HCS depuis l'âge de 1 mois.
6	Non consanguin	suivie	Voie basse	Non	-
7	Non consanguin	suivie	Voie basse	Non	-

Tableau clinique :

OBS	Mode d'installation	Signes cliniques	Examen général										Examen des organes génitaux externes					Examen des autres appareils		Autres signes
			Poids /kg	DS	Taille /cm	DS	TA/ mm Hg	T °C	Conscience	Conclusion	Anomalies	Bourgeon génital	Pilosité pubienne	Gonades	hypospadias	Stade Tanner				
1	Aigu	<ul style="list-style-type: none"> •Céphalées intermittentes •Acné réactionnelle sur le dos et le front • Taches pigmentées au niveau de la fesse gauche 	31	+3	138	+3	120/70	37	Enfant conscient	Avance staturale	-	+	•Pilosité pubienne triangulaire et abondante (P4)	+	-	P4G1	Normal	RAS		
2	aigu	<ul style="list-style-type: none"> •Epistaxis de faible abondance depuis 2 mois •Epistaxis de grande abondance depuis 2jours • syndrome anémique •lésions d'acné au niveau du dos et du visage 	40	+3	146	+3	90/50	37.8	Enfant conscient	Etat de choc +Avance staturale + virilisation	-	+	Pilosité pubienne triangulaire et abondante (P4)	+	-	P4G4	normal	RAS		
3	Aigu	<ul style="list-style-type: none"> •Respiration bruyante •Macrophallus •Hyperpigmentation •signes d'infection respiratoire 	25	0	84	0	170/85	37	Enfant conscient	HTA + Avance staturale+ Virilisation	+	+	Pas de pilosité pubienne	+	-	PIG3	•Thorax déformé en coup de hache sans notion de traumatisme	RAS		
4	Aigu	<ul style="list-style-type: none"> •Voix grave. •Acné •Hirsutisme de la face. •Malposition du 4^{ème} orteil bilatérale. • hyperpigmentation mamelonnaire 	45		149		170/90	37	Enfant consciente	HTA+ petite taille finale	+	Hypertrophie du bourgeon génital à 5 cm.	La pilosité s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic	Pas de gonades à la palpation. La peau des bourrelets est plissée, striée et horizontale	Hypospadias postérieur, 2 orifices	IV de PRAD ER	Normal	Asthénique		
5	Aigu	<ul style="list-style-type: none"> •Voix grave •taches hyper pigmentées au niveau des mamelons et au niveau du bassin • Duvet au niveau du visage. 	30	+1	148	+2	230/100	37.3	Enfant consciente	HTA + Avance staturale+ Virilisation	+	•Bourgeon génital faisant environ 4cm.	•Pilosité pubienne triangulaire d'aspect masculin.	- Pas de gonades palpables. - Grandes lèvres fusionnées en postérieures.	+	IV de PRAD ER	- Sensibilité de l'hypochondre droit -Subictère cutanéomuqueux	RAS		
6	Aigu	<ul style="list-style-type: none"> •Augmentation bilatérale du volume mammaire 	13,8	+3	93	+3	110/70	37	Enfant consciente	Gynécomastie + avance staturale	-	-	-	+	PI S3	normal	RAS			
7	Aigu	<ul style="list-style-type: none"> •Hypertrophie mammaire apparue il y a un an 	26	+3	121	+3	120/70	37	Enfant consciente	Gynécomastie + avance staturale	-	-	-	+	AIPI S3	normal	RAS			

Bilan biologique :

Ionogramme :

OBS	Natrémie (meq/l)	Kaliémie (meq/l)	Urée sanguine (g/l)	Créatinine mg/l	Glycémie g/l
1	141	3,8	0,18	8	0,88
2	139	3	0,33	7	0,97
3	141	3	0,09	5	0,98
4	144	3,2	0,21	9	0,75
5	141	2,1	0,26	8	0,88
6	142	3,8	0,23	7	0,78
7	140	3,9	0,35	9	0,85

Bilan hormonal :

OBS	Bilan hormonal										Caryotype
	FSH mUI/ml	LH mUI/ml	17-OHP ng/ml	Desoxycorticostérone Pg/ml	testostérone ng/ml	SDHEA ng/dl	CEstradiol	ACTH pmol/l	Cortisol µg/dl		
1	0,74	0,37	1213	-	2,06	-	-	-	-	46 XX	
2	0,09	0,01	19,53	-	2,88	-	-	-	6,5	46 XX	
3	0,05	0,01	3,73	6534	8,87	-	-	102,6	-	46 XX	
4	0,08	0,29	33	3411	5,49	214	48	-	4,81	46XX	
5	0,28	0,39	-	3966	1,47	55,9	-	-	11,85	46XX	
6	5,8	3,2	-	-	-	-	-	-	-	46 XX	
7	6,29	3,1	-	-	-	-	-	-	-	46 XX	

Bilan morphologique :

OBS	Bilan radiologique						Diagnostics retenus
	Echographie abdomino-pelvienne /testiculaire	Echographie cardiaque	TDM abdomino-pelvienne	IRM abdomino-pelvienne	IRM cérébrale		
1	Les testicules gauche et droite sont augmentés de volume (20 mm de diamètre)	-	-	-	Normale	Puberté précoce périphérique par déficit en 21 hydroxylase	
2	Normale	-HVG légère -Décollement péricardique	-Hyperplasie surrénalienne bilatérale	-	Normale	Puberté précoce périphérique par déficit en 21 hydroxylase	
3	Demandée	Cardiomyopathie hypertrophique secondaire à une HTA négligée	-	-	Demandée	Puberté précoce périphérique par déficit en 11β hydroxylase	
4	-Cavité vaginale et utérine présentes, cette dernière est hypoplasique. -Surrénales de 6mm sans masse tumorale	-HVG modérée	N'est pas demandé	-Utérus hypoplasique, cavité vaginale, ovaires. -Urètre de type masculin	Normale	Puberté précoce périphérique par déficit en 11β hydroxylase	
5	-Présence d'un utérus de taille normal sans anomalie surrénalienne.	HVG gauche en faveur d'une HTA chronique.	Hypertrophie symétrique, globale et homogène des 2 surrénales + utérus qui est en place.	-	Normale	Puberté précoce périphérique par déficit en 11β hydroxylase	
6	Normale	-	-	-	Normale	Puberté précoce centrale idiopathique	
7	Normale	-	-	-	Normale	Puberté précoce centrale idiopathique	

Traitement :

OBS	Traitement au long cours						
	Ré-hydratation	Correction des THE	HSHC IV	Autres	Hydrocortisone per os	Suppl. Na Cl	Chirurgie
1	-	-	-	-	+	-	-
2	-	-	-	Loxen	+	-	-
3	-	-	-	Loxen+Normatens	+	-	-
4	-	+	+	Amlodipine + captopril	+	-	Candidate d'une chirurgie réparatrice
5	+	+	+	Loxen + Lasilix + diffuka	+	-	Candidate d'une chirurgie réparatrice
6	-	-	-	Décapeptil 11, 25 mg	-	-	-
7	-	-	-	Décapeptil 11, 25 mg	-	-	-

Evolution et surveillance

OBS	Le suivi			
	consultations	Croissance staturo-pondérale	Accidents de décompensation	Effets secondaires
1	irrégulières	Mauvaise observance thérapeutique (augmentation du poids avec croissance accélérée pour la taille)	Non	Acné
2	régulières	-	(+) liés à un arrêt de traitement pendant 9 mois	Non
3	Traitement débuté récemment			
4	régulières	Petite taille finale atteinte	Non	Non
5	régulières	Croissance accélérée du poids (+1DS) et de la taille (+2DS)	-	-
6	régulières	Augmentation du poids (+2DS) et de la taille (+2DS)	-	-
7	régulières	Augmentation du poids (+2DS) et de la taille (+2DS)	-	-

B- Les variantes physiologiques de la puberté :

OBS	Sexe	Age (Ans)	Motif d'hospitalisation	Poids (Kg) +DS	Taille (cm) +DS	Signes cliniques	Age osseux (ans)	Stade Tanner	FSH de base (MUI/ml)	LH de base (MUI/ml)	Echographie abdomino-pelvienne	IRM cérébrale	Diagnostic	Traitement	Evolution
1	F	5	Développement mammaire unilatéral puis bilatéral	20 (+1DS)	113 (Normal)	avance staturale	5	S2P1	1,26	0,05	Normale	Normale	Prémature thelarche	Surveillance clinique et biologique	favorable
2	F	2	Développement mammaire droit	12 (normal)	88 (Normal)	Secrétions muqueuses blanchâtres.	2,2	S3P1	1,22	1,2	Normale	Normale	prémature thelarche	Surveillance clinique et biologique	favorable
3	F	2	Développement mammaire bilatéral	11,4 (-1DS)	81 (-2DS)	Augmentation bilatérale du volume mammaire	3	S3P1	1,34	1,7	Normale	Normale	prémature thelarche	Surveillance clinique et biologique	favorable
4	F	2	Développement mammaire droit	15 (Normal)	88 (Normal)	. Tuméfaction mammaire de 7 cm dès la naissance.	2	S2P1	1,46	0,24	Normale	Normale	prémature thelarche	Surveillance clinique et biologique	favorable
5	F	8	Développement mammaire	30 (Normal)	117 (-2DS)	Augmentation du volume mammaire du coté droit (5cm) depuis l'âge de 7 ans.	8	S3P1	1,12	0,76	Normale	Normale	prémature thelarche	Surveillance clinique et biologique	favorable
6	F	3	Développement mammaire unilatéral	12 (Normal)	92 (Normal)	Hypertrophie mammaire unilatérale droit	3	S2P1	1,05	0,44	Normale	Normale	prémature thelarche	Surveillance clinique et biologique	favorable
7	F	2	Développement mammaire bilatéral	10 (Normal)	80,5 (Normal)	Hypertrophie mammaire bilatérale	3	S3P1	1,64	0,69	Normale	Normale	prémature thelarche	Surveillance clinique et biologique	favorable
8	F	6	Pilosité pubienne apparue il y a 4 mois	16 (-2DS)	111 (-1,5 DS)	pilosité pubienne, des membres supérieurs et inférieurs à l'âge de 4 ans	5	S1P2	2,1	1,7	Normale	Normale	prémature pubarche	Surveillance clinique et biologique	favorable

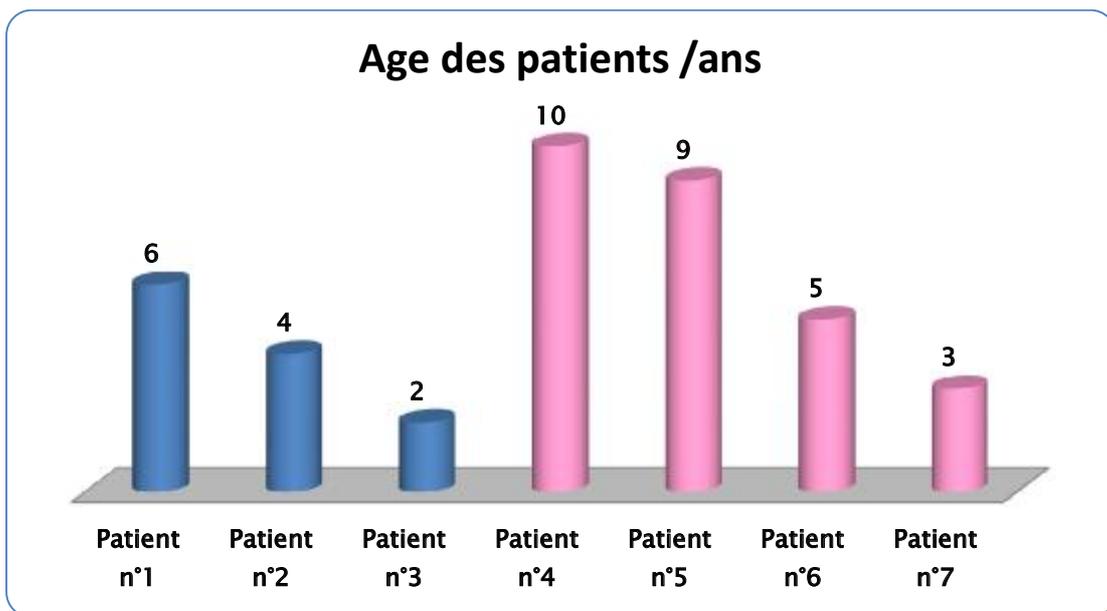
RESULTATS

I) Épidémiologie :

1) Age des patients :

→ Puberté précoce pathologique :

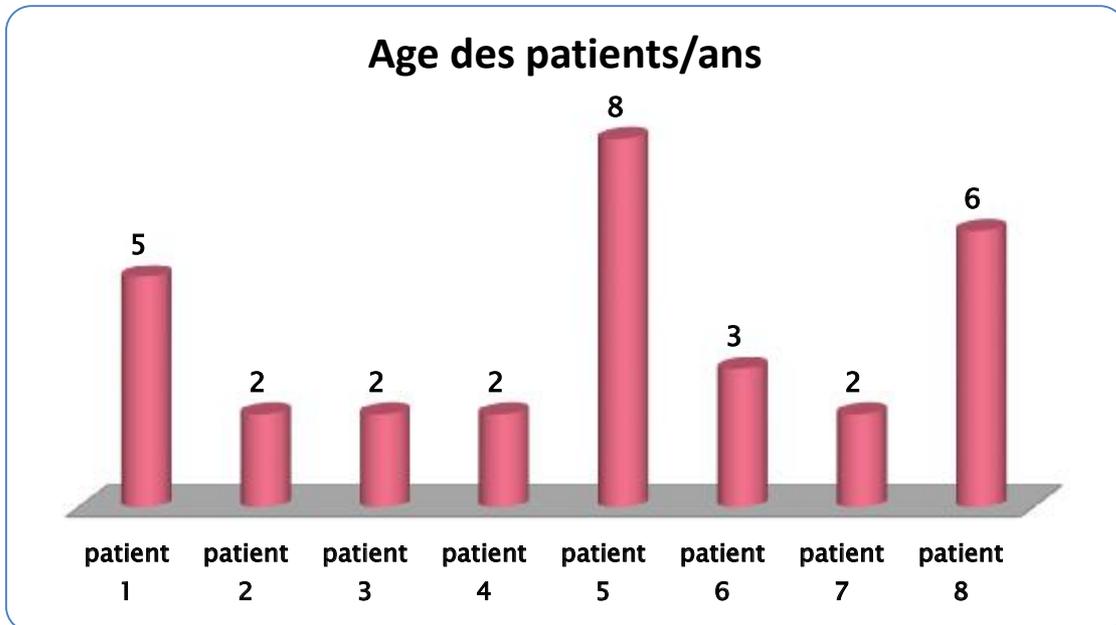
- L'âge de nos patients varie entre 2 ans et 10 ans avec un âge moyen de 5,6 ans \pm 3 ans
- L'âge moyen des garçons est de 4ans alors que l'âge moyen des filles est de 6.8 ans.



Graphique 1: Age des patients présentant une puberté précoce pathologique.

→ Variantes physiologiques de la puberté :

- Il s'agit de 8 patients de sexe féminin âgés de 2 ans à 8 ans avec une moyenne d'âge de 3,75 ans \pm 2,4



Graphique 2 : Age des patients présentant une variante physiologique de la puberté

Tableau : Comparaison de la moyenne d'âge selon le sexe entre PP

Pathologique et variantes physiologiques de la puberté

Sexe	Age moyen (ans)	
	PP Pathologique	Variantes physiologiques de PP
Garçons	4	N=0
Filles	6,8	3,75

2) Sexe

→ Puberté précoce pathologique :

- Nos patients se répartissent en 3 garçons (43%) et 4 filles (57%) avec un sexe ratio de 0.75 (G/F).

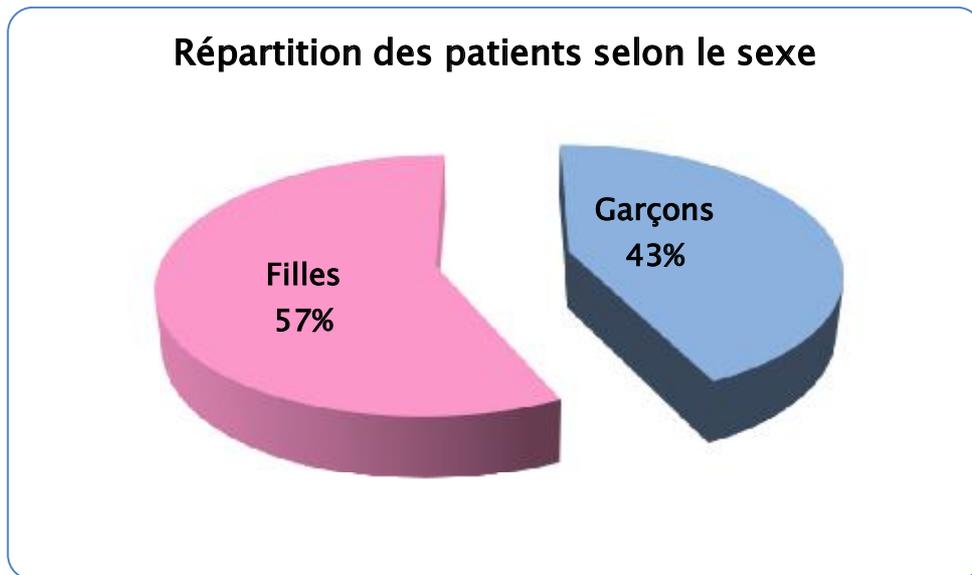


Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe.

→ Variantes physiologiques de la puberté :

- Tous les patients ayant une variante physiologique de la puberté sont des filles.

Tableau : sexe des patients selon le diagnostic

Sexe	Nombre	
	Puberté précoce pathologique	Variantes physiologiques de la puberté
Filles	4/7	8/8
Garçons	3/7	0/8

3) Terrain génétique :

→ Puberté précoce pathologique :

- Le mariage est consanguin avec une consanguinité de 1^{er} degré chez 3 patients (observations : 1, 3, 5), alors qu'il est non consanguin chez les autres patients.

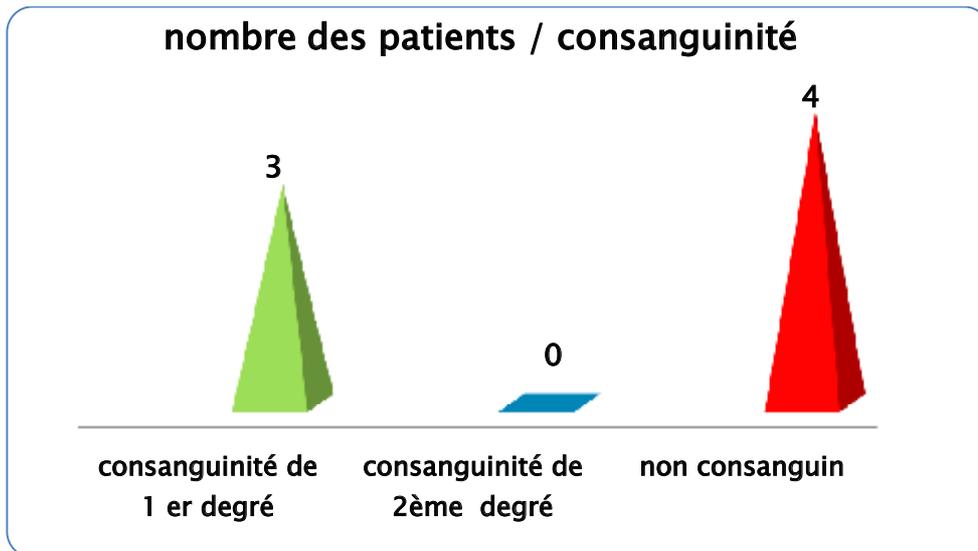


Figure : Répartition des patients selon la consanguinité des parents

→ Variantes physiologiques de la puberté :

- Le mariage est non consanguin chez tous nos patients.

4) Répartition géographique :

→ **Puberté précoce pathologique :**

- 3 patients de notre série proviennent de Fès.
- 1 seul patient de Séfrou.
- 1 seul patient de Meknès.
- 1 seul patient du rif
- 1 seul patient d'Amazigh

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'origine géographique

Nombre de patients	Origine
1	MEKNES
3	FES
1	SEFROU
1	Amazigh
1	Rif

→ **Variantes physiologiques de la puberté**

Tableau : Répartition des patients selon l'origine géographique

Nombre de patients	Origine
2	TAZA
1	MISSOUR
2	SEFROU
2	FES
1	MEKNES

II) Antécédents :

→ Puberté précoce pathologique :

- Grossesse : Dans notre série toutes les grossesses ont été suivies.
- Age gestationnel : Toutes les grossesses ont été estimées à terme
- La prise médicamenteuse au cours de la grossesse : Absente chez tous les patients
- Cas similaires dans la famille : Une puberté précoce suivie à rabat chez le cousin paternel d'un seul patient (Observation n°1)
- Autres : 1 seul patient présente (Observations n°4):
 - Notions d'infections intercurrentes à répétitions depuis le bas âge
 - 4 Décès cousins maternels (fièvre?)
- 1 seul patient a comme antécédent (observation n°5) :
 - hyperplasie congénitale des surrénales depuis l'âge de 1 mois mise sous hydrocortisone.

→ Variantes physiologiques de la puberté :

- Grossesse : Dans notre série toutes les grossesses ont été suivies.
- Age gestationnel : Toutes les grossesses ont été estimées à terme.
- La prise médicamenteuse au cours de la grossesse : Absente chez tous les patients.

III) Données cliniques :

1) Motif d'hospitalisation :

→ Puberté précoce pathologique :

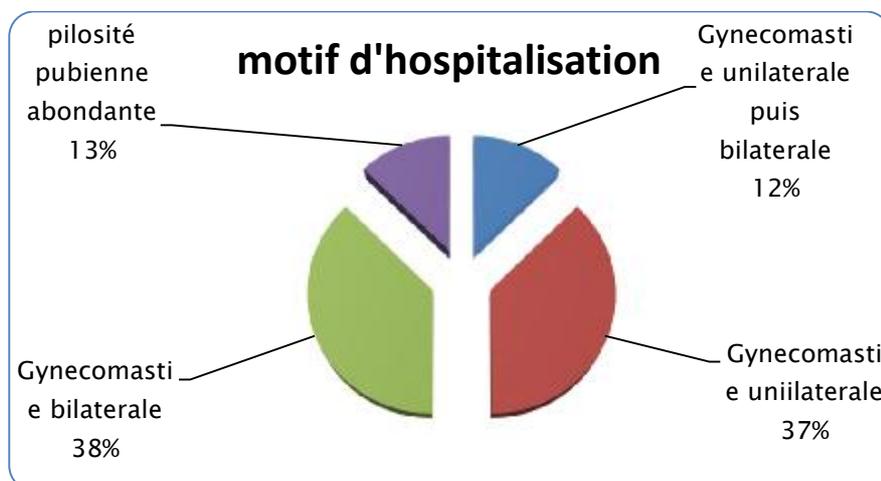
– Le motif d'hospitalisation est variable d'un patient à l'autre :

Tableau : Répartition des patients selon le motif de consultation

Motif d'hospitalisation	Nombre de patients
Développement mammaire + avance staturo-pondérale	2
Avance staturo-pondérale + Pilosité pubienne abondante	1
Détresse respiratoire + Cyanose + HTA	1
-Vertiges, asthénie et fièvre + Douleur abdominale pseudo-chirurgicale + HTA	2
-Etat de choc	1

→ **Variantes physiologiques de la puberté :**

- Le développement mammaire est présent chez 87,5 % des patients :
 - Il est bilatéral chez 38% des patients.
 - Unilatéral chez 37% des patients.
 - Alors qu'il est unilatéral puis bilatéral chez 12,5 % des patients.
- 12,5 % des patients ont consulté pour une pilosité pubienne.



Graphique : répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

2) Signes fonctionnels :

→ Puberté précoce pathologique :

- Le polymorphisme clinique de notre entité pathologique se manifeste chez nos patients par une richesse et une variabilité des signes fonctionnels.

Tableau : Répartition des patients en fonction des signes fonctionnels

Signes fonctionnels	Nombre de patients
Douleurs abdominales	2
Ictère cutanéomuqueux	1
Fièvre	2
Vertiges	1
Asthénie	2
Céphalées	2
Acouphène	3
vomissements	1
Agitation	1

→ Variantes physiologiques de la puberté :

- Dans notre série les signes cliniques fonctionnels sont absents.

3) Signes physiques :

✓ Poids-taille :

→ Puberté précoce pathologique :

- Le poids des patients varie entre 13,8 Kg et 84 Kg avec une moyenne de 30 Kg \pm 10,18 Kg.
- La taille de nos patients varie entre 84 cm et 149 cm avec une moyenne de 126 cm \pm 27,184 cm.

- Les déviations standards sont variables chez les deux sexes entre 0 et +3DS :
 - DS de la taille :
 - trois patients présentent
 - Deux patients présentent +1DS
 - Un seul patient présente +2DS
 - Un seul patient présente -1DS
 - DS du poids :
 - trois patients présentent +3DS.
 - Un seul patient présente +1DS.
 - Trois patients présentent un poids normal.
- L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé pour chaque patient,
- les résultats varient entre 16,3 Kg/m² et 35,4 Kg/m² chez les garçons avec une moyenne de 23,491 Kg/m².
- L'IMC est compris entre 13,7 Kg/m² et 20,3 Kg/m² chez les filles avec une moyenne de 16,90 Kg/m².

Tableau des déviations standards du poids et de la taille.

sexe	Patients	IMC Kg/m ²
Garçons	Patient n°1	16,3
	Patient n°2	18,4
	Patient n°3	35,4
Filles	Patient n°4	20,3
	Patient n°5	13,7
	Patient n°6	17,8
	Patient n°7	16

Tableau : déviations standards (poids et taille) et percentiles (IMC) chez nos patients

Sexe	Patients	Age (ans)	Déviations standards		IMC (percentiles)
			Poids	Taille	
Garçons	Patient n°1	6	+3	+3	75
	Patient n°2	4	+3	+3	>97
	Patient n°3	2	0	+1	>97
Filles	Patient n°4	13	0	-1	75 < P < 90
	Patient n°5	9	+1	+2	10
	Patient n°6	3	+3	+3	90
	Patient n°7	5	0	+1	75

→ **Variantes physiologiques de la puberté :**

- Le poids de nos patients varie entre 10 Kg et 53 Kg avec une moyenne de 24 Kg \pm 6,6 Kg.
- La taille des patients varie entre 80,5 cm et 165 cm avec une moyenne de 112,4 cm \pm 15,16 cm.
- L'IMC de nos patients varie entre 11,2 Kg/m² et 22 Kg/m² avec une moyenne d'IMC de 15,934 Kg/m².

Tableau : déviations standards (poids et taille) et percentiles (IMC) chez nos patients

Patients	Age/ ans	Déviations standards		IMC/ Kg/m2	Percentiles
		Poids	Taille		
Patient n°1	5	+1	Normal	11,2	3
Patient n°2	2	-1	Normal	15,5	25
Patient n°3	2	Normal	-2	17,4	75
Patient n°4	2	Normal	Normal	19,4	97
Patient n°5	8	Normal	-2	22	97
Patient n°6	3	Normal	Normal	14,2	10
Patient n°7	2	Normal	Normal	15,2	25
Patient n°8	6	-2	-1,5	12,8	3

✓ **Stade Tanner :**

→ **Puberté précoce pathologique :**

– Le stade Tanner de nos patients est résumé sur le tableau :

Patients	Stade Tanner
1	P4G1
2	IV de PRADER
3	P1G4
4	IV de PRADER
5	IV de PRADER
6	P1S3
7	P1S3

→ **Variantes physiologiques de la puberté :**

- Le stade Tanner de nos patients est présenté sur ce tableau :

Tableau : stade Tanner des patients

Patients	Stade Tanner
1	S2P1
2	S3P1
3	S3P1
4	S2P1
5	S3P1
6	S2P1
7	S3P1
8	S1P2

Les signes cliniques suivants sont retrouvés chez les patients qui présentent une puberté précoce pathologique :

✓ **HTA :**

Présente chez 3 patients (observations 2, 4, 5) avec les chiffres suivants :

- TA : 230/100mmHg
- TA : 190/85
- TA : 90/50 (Etat de choc) puis HTA à 210/100 après remplissage.

✓ **Fièvre :**

Retrouvé chez un 2 patient avec une T° à 38°C et 38°C (observation n°5 et n°2)

✓ **Ictère :**

Retrouvé chez un seul patient (observation n°5)

✓ **Raucité de la voix :**

Retrouvée chez 2 patients (observations n°4 et 5).

✓ **Syndrome de virilisation :**

L'anomalie de différenciation sexuelle à des stades de Prader IV a été retrouvée chez 2 patients présentant un déficit en 11 β hydroxylase et chez un seul patient ayant un déficit en 21 hydroxylase (obs n°2) témoignant de la sécrétion des hormones sexuelles masculines.

✓ **Mélanodermie :**

Diffuse ou limitée aux organes génitaux externes a été retrouvée chez 5 patients

Tableau : siège de l'hyperpigmentation chez nos patients.

Patients	Siège de l'hyperpigmentation
1	Région fessière gauche
2	mamelon
3	Mamelons et verge
4	Mamelons
5	Mamelons et bassin



Image : Hyperpigmentation mamelonnaire retrouvée chez un enfant de 2 ans.

✓ **Acné:**

- Elle est retrouvée chez 3 patients dans notre série (observations n°1,2 et n°4) avec des sièges différents :

Tableau : siège de l'acné.

patient	Siège de l'acné
1	Front et dos
2	Visage et dos
4	Dos

✓ **Hirsutisme de la face :**

- Retrouvé chez un seul patient et siégeant au niveau de la face (observation n°4) l'obligeant à se raser (retentissement psychologique).

✓ Verge hyper-développée :

- Retrouvée chez un seul patient de 2 ans (observation n°3) avec une verge faisant 8.5 cm de longueur.



Image: enfant de 2ans avec une verge hyperdevelopée et hyperpigmentée.

→ Pour les patients qui présentent les variantes physiologiques de la puberté.

• Développement mammaire :

- ✓ Il unilatérale chez 4 patients.
- ✓ Il est unilatéral puis bilatérale chez un seul patient.
- ✓ Il est bilatéral chez 5 patients.



Figure : développement mammaire bilatéral chez une fillette de 4 ans.

- Pilosité pubienne abondante :
 - Elle est retrouvée chez un seul patient et siège au niveau :
 - Du pubis.
 - Des 2 membres inférieurs.
 - Des 2 membres supérieurs
- Taches cutanées hyper-pigmentées :
 - Retrouvées chez 2 patients (observations 1,4).
 - siègent sur le dos et la cuisse.

IV) Explorations paracliniques de Puberté précoce pathologique :

1) Biologie :

1-1) ionogrammes sanguins:

- L'hypokaliémie est retrouvée chez 3 patients ayant un déficit en 11 β hydroxylase.
- Les différentes anomalies retrouvées sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau : Répartition des patients selon les anomalies de l'ionogramme sanguin

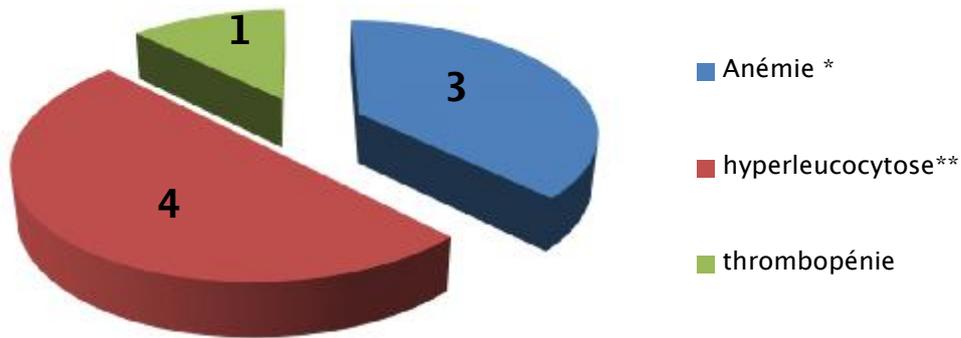
Anomalie de l'ionogramme	nombre de patients
Hyponatrémie	0
hyperkaliémie	0
Hypokaliémie **	3
Insuffisance rénale	0
Hypoglycémie	0

** : l'hypokaliémie est due à l'hyperaldostéronisme

1-2) Numération formule sanguine :

- Une anémie hypochrome microcytaire est retrouvée chez 3 patients (observation n°2.3.5)
- Une hyperleucocytose est retrouvée chez 4 patients (Observation n°2.3.4.5)
- Une thrombopénie à 69000 Elts/mm³ est révélée chez un seul patient (observation n°2)

Anomalies de l'hémogramme



Graphique : nombre de patients selon l'anomalie retrouvée à l'hémogramme

*Anémie hypochrome microcytaire

** hyperleucocytose à PNN

1-3) dosages hormonaux :

- la 17-hydroxprogestérone
 - Chez les 4 patients ayant ce dosage, le taux varie entre 19.5 ng/ml, et 1213 ng/ml avec une moyenne de 65,47ng/ml.
 - Elle est élevée chez 3 patients par rapport à la valeur normale correspondante à l'âge de chaque patient.

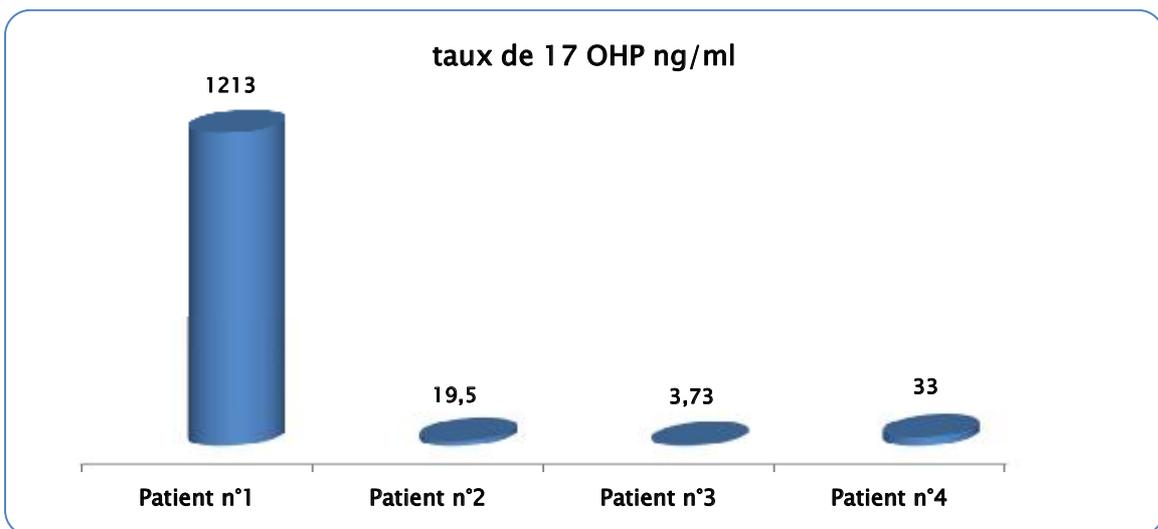


Figure: les taux plasmatiques de la 17-OHP mesurés

- Desoxy-corticostérone :

- Ce dosage est réalisé chez 2 patients avec des résultats élevés :

- Patient n° 4 : 3411 ng/ml

- Patient n°5 : 3966 ng/ml

- Patient n°3 : 6534 ng/ml

- Testostérone :

- Les valeurs de la testostérone sont variables en fonction du sexe et aussi de l'âge.

- Quatre patients ont bénéficié de ce dosage avec une moyenne de 4,6 ng/ml pour les garçons et 3,48 ng/ml pour les filles

Garçons :

- Patient n°1 : 2,06 ng/ml

- Patient n°2 : 2,88 ng/ml

- Patient n°3 : 8,87 ng/ml

Filles :

- Patient n°4 : 5,49 ng/ml

- Patient n°5 : 1,47 ng/ml

- Cortisol :

- Les dosages sont réalisés à 8h du matin chez trois patients :

- Patient n° 2: 6,5 µg/dl

- Patient n°4: 4,81 µg/dl

- Patient n °5: 11,85 µg/dl

- S-DHEA : (VN=0,17à 0,3 µg/dl)

– 2 dosages sont réalisés (observation : 4, 5), ils ont montré des taux élevés :

– Patient n°4 : 214 µg/dl

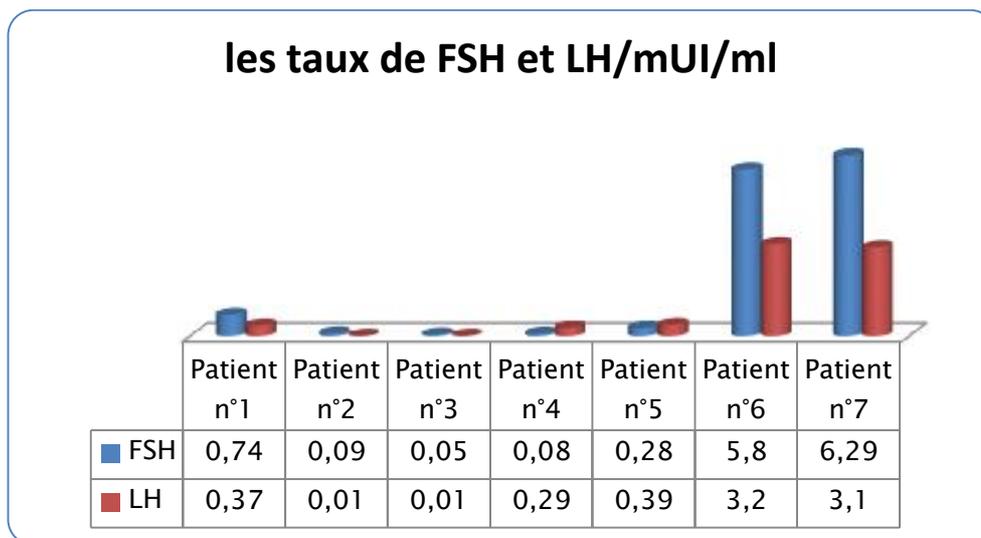
– Patient n°5 : 55,9 µg/dl

- FSH- LH :

✓ Les taux de la FSH et la LH sont réalisés chez tous les patients avec les résultats suivants :

✓ Le taux de FSH varie entre 0,05 mUI/ml et 6,29 mUI/ml avec une moyenne de $1,86 \pm 2,854$

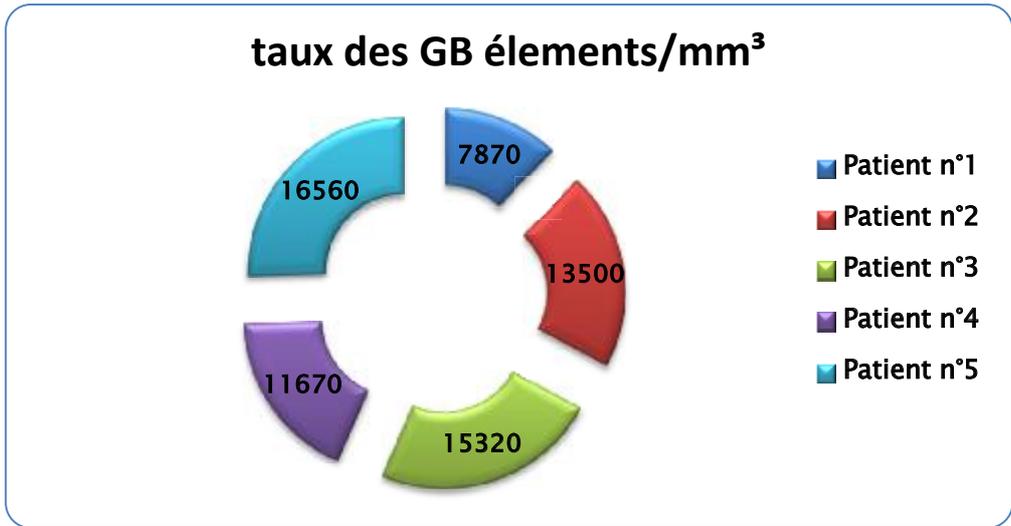
✓ Le taux de LH est compris entre 0,01 mUI/ml et 3,2mUI/ml avec une moyenne de $0,86 \pm 1,167$.



1-4) bilans infectieux :

- Numération Formule Sanguine :

– L'hyperleucocytose a été objectivée chez 4 patients.



- La CRP :

- Elle est augmentée chez les patients ayant bénéficiés de ce dosage (OBS 2, 5).

- les valeurs retrouvées sont les suivantes :

OBS n°2 :17 mg/l et

OBS n°5 :139 mg/l avec une moyenne de 113,8mg/l

- La radiographie pulmonaire :

- Elle est réalisée chez 2 patients avec les résultats suivants :

Patients	Radiographie pulmonaire
Patient n°3	–Foyer pulmonaire para-cardiaque droit*
Patient n°5	Normale

*Patient mis sous antibiothérapie.

1-5) caryotypes :

- Le caryotype a été réalisé chez tous les patients et il est de type féminin (46XX) chez 4 patients et de type masculin chez 3 patients (46 XY).

2) Radiologie

2-1) radiographie standards de la main gauche (âge osseux) :

- L'étude de l'âge osseux a été préconisée chez tous nos patients avec les résultats suivants :

Patients	Age chronologique (ans)	Age osseux (ans)	Conclusion (Age osseux)
Patient n°1	6	14	avancé
Patient n°2	4	15	avancé
Patient n°3	2	13	avancé
Patient n°4	13	14	avancé
Patient n°5	9	10	avancé
Patient n°6	3	5	avancé
Patient n°7	5	7-8	avancé

2-2) Echographie abdomino-pelvienne :

- L'échographie abdomino-pelvienne est réalisée chez 6 patients, les différents résultats retrouvés sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 6 : répartition des patients selon les résultats de l'échographie

Echographie abdomino-pelvienne	Nombre de patients
– Sans anomalie.	4
– Augmentation du volume des surrénales.	1
– Présence des organes génitaux internes.	1
– Les testicules gauche et droite sont augmentés de volume.	1

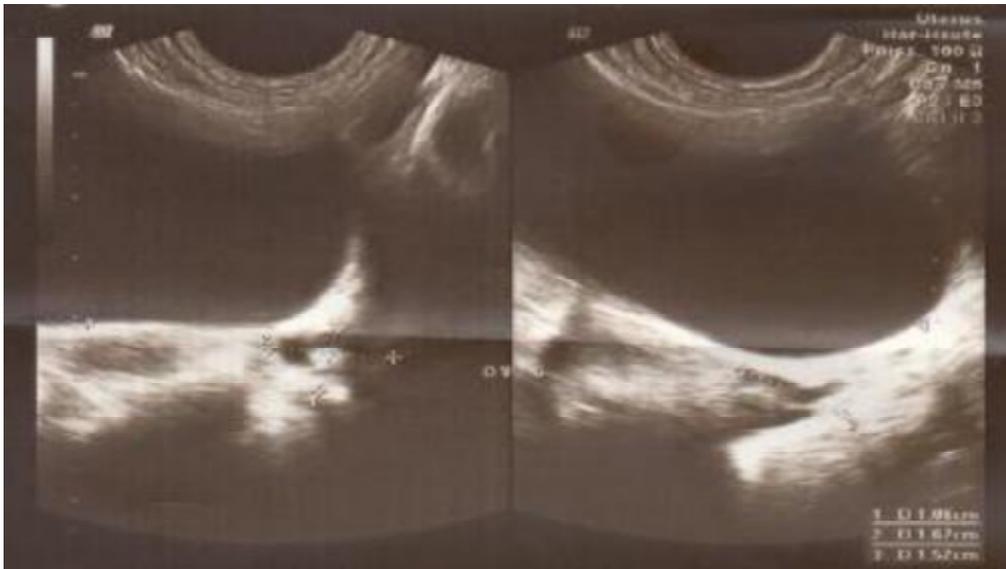


Image échographique pelvienne normale réalisée chez Farah au sein du CHU Hassan II Fès.

2-3) TDM abdomino-pelvienne :

- Réalisée chez 2 patients (observation n°2 et 5) devant le tableau d'abdomen aigu, elle a montré une hypertrophie globale et homogène des deux surrénales, témoignant d'une grande performance dans l'exploration des surrénales.



Figure : coupe scannographique transversale montrant une augmentation du volume des surrénales (TDM de FATIMA ZAHRAE réalisée au service de radiologie CHU Hassan II)

2-4) IRM abdomino-pelvienne ;

Réalisée chez un seul patient (observation n°4) et qui a objectivé :

- Utérus hypoplasique,
- cavité vaginale,
- ovaires.
- Urètre de type masculin

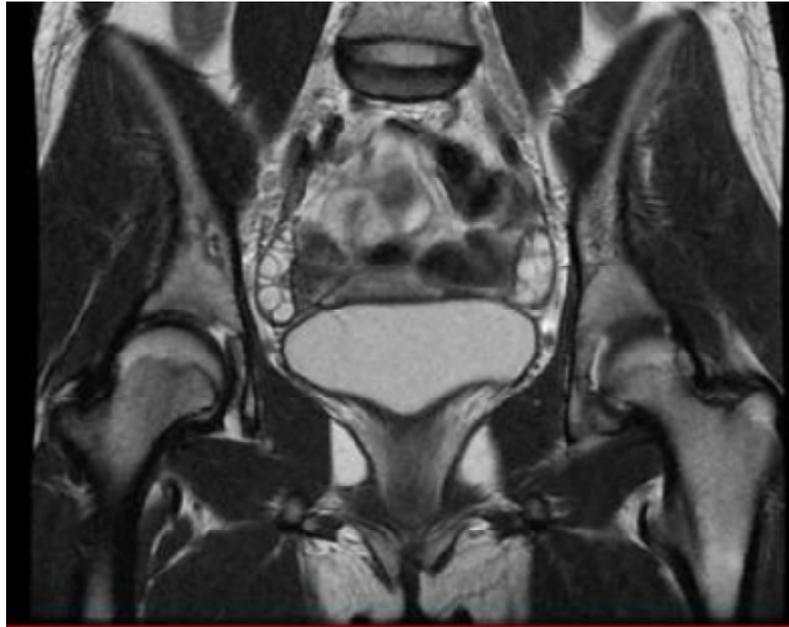


Figure : IRM pelvienne de FATIMA ZAHRAE en coupe coronale T2 montrant les deux ovaires
(service de radiologie CHU HASSAN II)

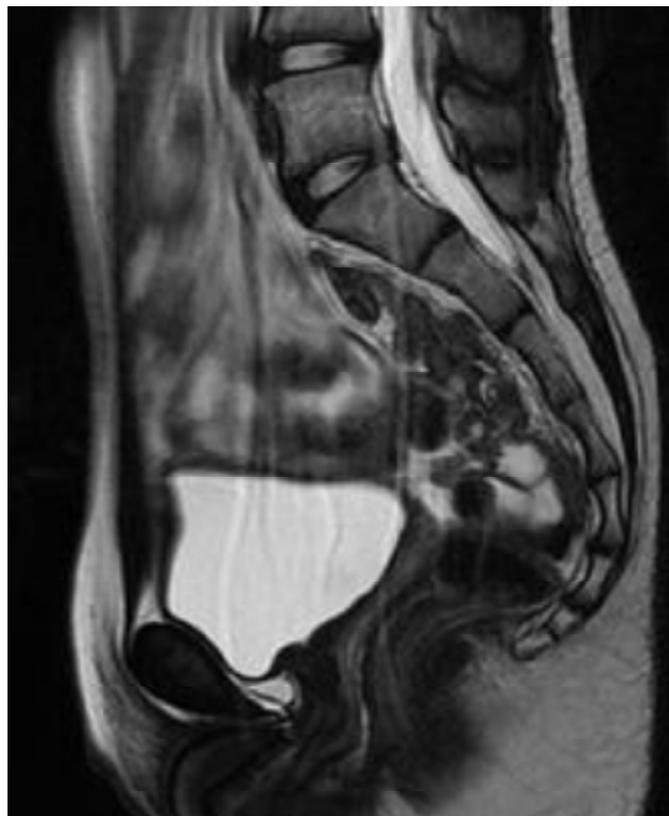


Figure : IRM pelvienne de FATIMA ZAHRAE en coupe sagittale T2 montrant l'utérus et l'urètre
qui est de type masculin (service de radiologie CHU HASSAN II)

2-5) Echographie cardiaque :

- Faite chez 3 patients (observations n°2,4et 5) et elle a montré les résultats résumés sur le tableau suivant :

	Echographie cardiaque		
Patients	HVG modérée	Décollement Péricardique	HVG en rapport avec une HTA négligée
N°2	OUI	OUI	OUI
N°4	OUI	NON	OUI
N°5	OUI	NON	OUI

2-6) IRM cérébrale :

- Les examens d'IRM cérébrale sont réalisés chez 6 patients de notre série et ils sont revenus normaux.

3) Electrocardiogramme :

- Il est réalisé chez un seul patient (observation n°4) objectivant une_Hypertrophie auriculaire et ventriculaire gauche avec des troubles de repolarisation non systématisés.

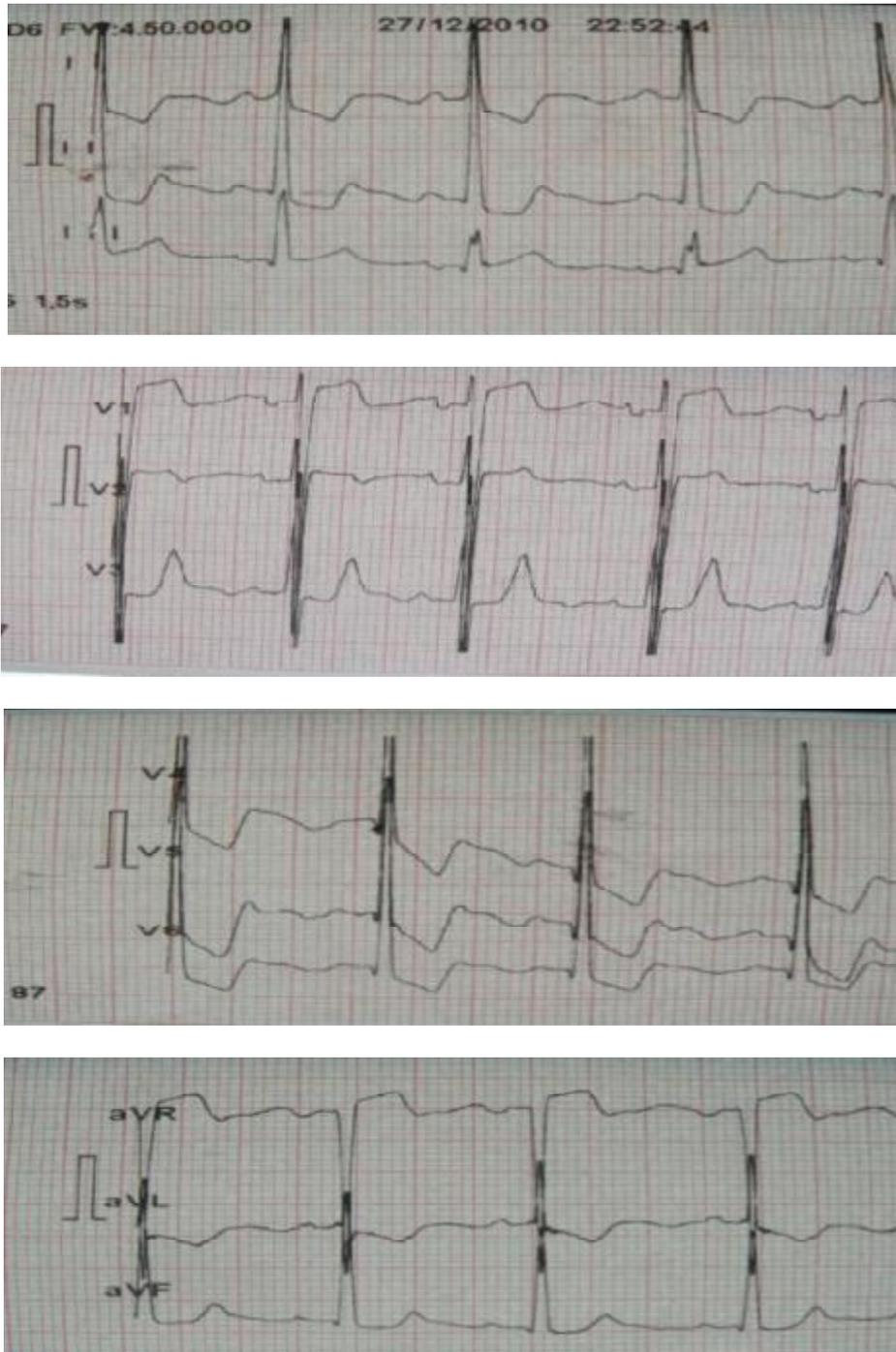
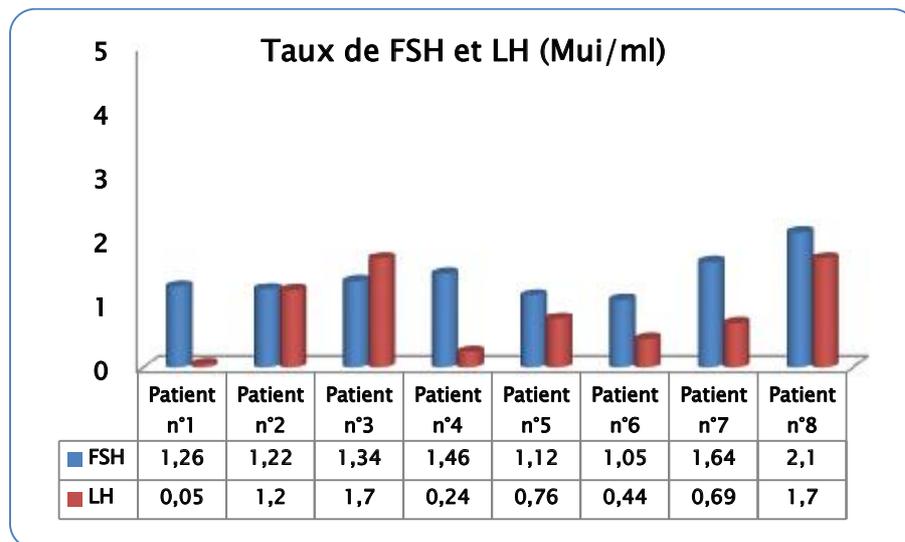


Figure : ECG de FATIMA ZAHRAE montrant une hypertrophie ventriculaire gauche

V) Explorations para-cliniques des variantes physiologiques de la puberté

- FSH et LH :

- Le dosage de ces 2 hormones est réalisé chez 7 patients, 6 patients ont un taux normal de FSH, 7 patients ont des valeurs normales de LH et Un seul patient a un taux élevé de FSH.



- Age osseux :

- Il est résumé sur le tableau suivant :

Patients	Age osseux/ans
Patient n°1	5
Patients n°2	2,2
Patients n°3	3
Patients n°4	2
Patients n°5	8
Patients n°6	3
Patients n°7	3
Patients n°8	5

- **Echographie abdomino-pelvienne :**

- Elle est réalisée chez tous nos patients avec des résultats normaux.

- **IRM cérébrale**

- Les examens d'IRM hypothalamo-hypophysaire réalisés chez nos patients sont normaux.

VI) les diagnostics retenus :

– Les diagnostics retenus présomptifs sont résumés dans le tableau suivant :

Puberté précoce pathologique :

Age	sexe	Age osseux	Stade Tanner	FSH de base (MUI/ml)	LH de base (MUI/ml)	Desoxy corticostérone	17OH progestérone	Echographie pelvienne	IRM cérébrale
Puberté précoce centrale idiopathique									
3	F	Avancé	P1S3	5,8	3,2	–	–	Normal	Normal
5	F	7-8	P1S3	6,29	3,1	–	–	Normal	Normal
Puberté précoce périphérique par insuffisance surrénalienne									
Puberté précoce par déficit en 21 hydroxylase									
6	G	14	P4G1	0,74	0,37	–	1213	Testicules↑↑ de volume	Normal
4	G	15	P4G4	0,09	0,01	–	19,53	–	Normal
Puberté précoce par déficit en 11β hydroxylase									
2	G	5	IV de Prader	0,05	0,01	Demandé	Demandé	Normal	Normal
10	F	13	IV de Prader	0,08	0,29	3411	33	Normal	Normal
9	F	14	IV de Prader	0,28	0,39	3966	–	Normal	Normal

Variantes physiologiques de la puberté :

	Age moyen	sexe	Age osseux	Stade Tanner	FSH de base (MUI/ml)	LH de base (MUI/ml)	Echographie pelvienne	IRM cérébrale
Prémature thelarche N=7	3,42	8 Filles	Normal	P1 S2-S3	1,05 – 1,64	0,01 – 1,7	Normale	Normale
Prémature pubarche N=1	6	F	normal	S1P2	2,1	1,7	Normale	Normale
Prémature ménarche N=0	–	–	–	–	–	–	–	–

VII) Traitement :

→ Puberté précoce pathologique :

1) Traitement de la phase aigue :

- un seul patient a bénéficié d'une transfusion (observation 2)
- La réhydratation est préconisée chez un un seul patient (observation 5)
- La correction des troubles hydro-électrolytiques chez 2 patients (observations 4,5)
- HSCH IV chez 2 patients (observations 4,5)
- Le traitement antihypertenseur est prescrit au moment de la phase aigue et au long cours.

2) Traitement au long cours :

- L'hydrocortisone par voie orale a été préconisée chez 5 patients à la dose de 10 à 20mg/m²/j
- Les Inhibiteurs calciques (Loxen) sont prescrits chez 3 patients (observations 2,3et 5)
- Deux patients sont traités par l'amlodipine (observations 1, 4)
- IEC (captopril) est prescrit chez 2 patients (observations 1, 4)
- Beta-bloquant (normatens) est préconisé chez un seul patients (observation 3)
- Diffuka est prise par un seul patient (observation 1)
- La supplémentation Na Cl est prescrite chez 2 patients (observations 4,5)
- Deux patients sont traités par Decapeptil 11,25 chez 2 (observations 6,7)

3) Chirurgie :

- La cure chirurgicale de l'anomalie de différenciation sexuelle est indiquée chez 2 patients (observations 4,5).

→ **Variantes physiologiques de la puberté :**

- Pas d'indication du traitement médical mais Nos patients sont surveillés sur le plan clinique et biologique

VIII) L'évolution :

→ **Puberté précoce pathologique :**

1) L'évolution immédiate :

- Favorable chez tous nos patients, l'amélioration clinique est observée chez tous les patients.

2) Le suivi :

- Le suivi est irrégulier chez 3 patients (observations : 1,2, 3), et 3 patients sont suivis régulièrement (observation 7, 8, 9).

2-1) les anomalies de croissance :

- Le retard staturo-pondéral est constaté chez deux patients (observation : 1,7)

Une croissance accélérée est notée chez un seul cas (observation : 9)

2-2) les accidents de décompensation :

- Deux patients ont présenté une décompensation secondaire à un arrêt du traitement (observation 1, 2).

2-3) les effets secondaires du traitement :

- un seul patient suivi a présenté des anomalies en rapport avec la prise de l'hydrocortisone : envie de sommeil surtout les après-midis.

→ **Variantes physiologiques de la puberté :**

En général l'évolution de nos patients est favorable.

IX) Etude statistique :

- Une étude statistique a été réalisée au sein du service d'épidémiologie du CHU Hassan II Fès pour comparer les différents variables par rapport aux diagnostics retenus.
- c'est une étude multi-variable avec calcul de la valeur p qui est revenu non significative car notre effectif n'est pas suffisant pour faire ce type d'études.

Les tableaux ci-dessous résument l'ensemble des résultats trouvés :

	Puberté précoce vraie	Variantes physiologiques de la puberté	Signification (valeur p)
Moyenne d'âge (ans)	5,57 ± 3	3,75 ± 2,5	0,207
Poids moyen(Kg)	30,14 ±10	15,75 ± 6,7	0,006
Taille moyenne (cm)	126 ± 27,2	96,38 ± 15,2	0,021
IMC moyen (kg/m2)	19,7 ±7,3	15,9 ± 3,5	0,209
Moyenne de FSH (MUI/ml)	1,86 ± 2,85	3,86 ± 2,5	0,187
Moyenne de LH (MUI/ml)	0,86 ± 1,464	0,86 ± 0,900	1

DISCUSSION

A. Rappel puberté normale :

1. Définition et généralités :

La puberté désigne l'ensemble des phénomènes physiques et psychiques qui définissent le passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte, aboutissant à l'acquisition de la taille définitive et de la fonction de reproduction.

Cette période qui mène de la quiescence infantile à la capacité reproductive dure environ 4 ans se manifeste par :

- la croissance des gonades,
- le développement des caractères sexuels secondaires,
- une accélération de la vitesse de croissance staturale.

Ces manifestations sont le fait de la mise en route de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, à point de départ hypothalamique avec pour effets la sécrétion des hormones sexuelles stéroïdiennes et l'aptitude à la procréation.

De nombreux facteurs affectent l'âge de début de la puberté : génétiques, ethniques, nutritionnels et psychiques.

2. Physiologie de la puberté :

2.1. Généralités :

- On a longtemps admis, notamment après les travaux de Boyar [1] chez l'enfant dans les années 1970, que l'apparition d'une sécrétion pulsatile de la luteinizing hormone (LH) était le premier signe biologique de la maturation pubertaire de l'hypophyse gonadotrope, cette sécrétion pulsatile

dépend directement de la sécrétion pulsatile de l'hormone hypothalamique GnRH.

- La GnRH est sécrétée par des neurones hypothalamiques spécifiques, issus de la placode olfactive pendant la vie foetale, et qui forment un réseau appelé « générateur de pulsations ».
- Grâce aux systèmes de dosages ultrasensibles de la LH, il est tout à fait démontré maintenant que la sécrétion de la LH est déjà pulsatile chez l'enfant impubère [2]. Mais deux changements essentiels surviennent :
 - D'une part, le taux de sécrétion de la LH est multiplié par 39 entre 4-8 ans et 14 ans chez le garçon, ce qui est dû essentiellement à l'augmentation de l'amplitude des pics de sécrétion, car leur fréquence est simplement doublée [3]
 - D'autre part, la réactivité gonadique augmente progressivement : le délai de réponse du testicule se raccourcit au fur et à mesure qu'avance la maturation des sécrétions gonadotropes et l'écart entre une vague sécrétoire de LH et une vague sécrétoire de testostérone passe de 7 heures environ chez les garçons qui sont à plus de 3 ans de la puberté, à moins de 5 heures chez ceux qui atteindront dans l'année la puberté clinique.
- La situation est analogue chez les filles [4].
- Ce phénomène correspond à la levée d'un effet inhibiteur sur la libération plus que de la synthèse de GnRH (l'acide ribonucléique [ARN] messenger de la GnRH est très abondant dans les neurones hypothalamiques, même avant la puberté).
- Le début de la puberté est annoncé par une apparition de pics sécrétoires nocturnes très amples, alors que la fréquence est peu modifiée. Cette augmentation nocturne des pics de LH stimule la sécrétion nocturne des

stéroïdes sexuels et de l'inhibine B, qui retournent dans la journée à des niveaux prépubertaires. Lorsque la puberté avance, des pics de LH amples surviennent de jour comme de nuit.

- ❖ En conclusion, il est maintenant clair que la pulsativité de la LH est Déjà installée longtemps avant la puberté, et que c'est l'augmentation de l'amplitude des pics qui est le signe biologique essentiel de la maturation pubertaire de l'hypophyse gonadotrope.

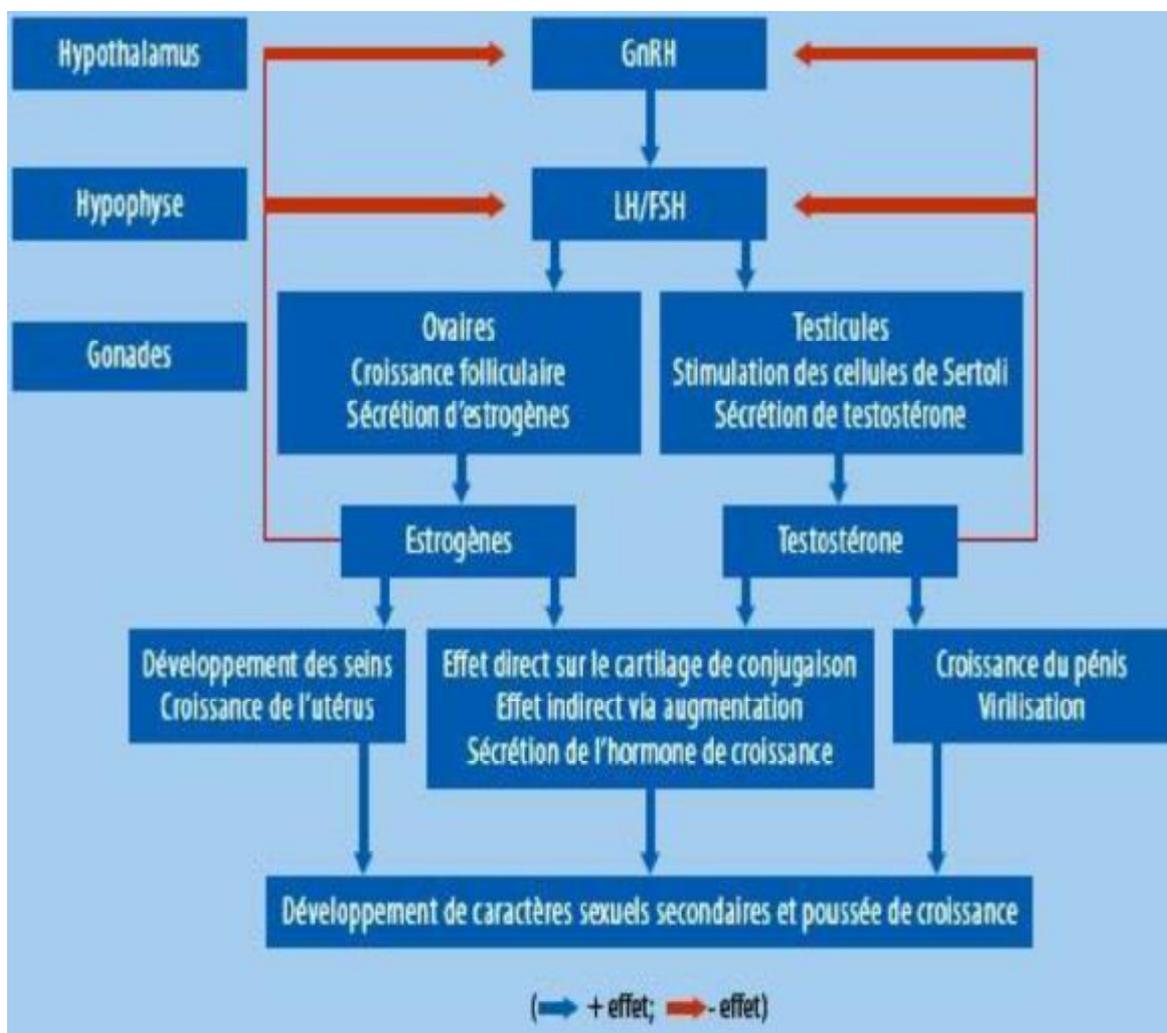


Schéma : les mécanismes impliqués dans le développement des caractères sexuels secondaires.

2.2. Activation physiologique des neurones à GnRH :

a. Neuromédiateurs centraux :

- ◆ On connaît deux phases d'activation postnatale du système générateur de pulsations :
 - la période du premier trimestre de la vie, plus marquée chez le garçon que chez la fille, et la période pubertaire. Dans l'un et l'autre cas, le primum movens de l'activation reste discuté.
- ◆ Après la courte phase d'activation néonatale, le système entre dans une phase d'hypoactivité qui a été expliquée par l'hypothèse du gonadostat :
 - la puberté ne surviendrait que lorsque le système générateur de pulsations perd sa sensibilité au rétrocontrôle exercé par les stéroïdes sexuels surrénaliens.
 - Cette hypothèse a été contredite expérimentalement chez les primates. Il faut remarquer aussi que l'activation pubertaire de l'hypophyse gonadotrope se produit normalement chez les sujets agonadiques, ce qui n'est pas en faveur d'un rôle majeur des stéroïdes sexuels dans l'inhibition de la période 1-6 ans.
- ◆ L'autre hypothèse est qu'il existe une inhibition centrale de la libération de GnRH et que cette inhibition est ensuite levée par l'action de systèmes stimulateurs. Parmi les médiateurs pouvant exercer un tonus inhibiteur, l'effet des opioïdes a été bien démontré expérimentalement, de même que celui de la mélatonine. Mais leur rôle physiologique est difficile à définir. Le rôle inhibiteur du neuropeptide orexigène Y (NPY) est plus solidement établi, et ce peptide est certainement un des liens existant entre nutrition et axe gonadotrope. Il faut noter qu'on lui a attribué aussi un effet stimulateur possible sur les neurones à glutamate. Le système acide gamma-amino-butérique (GABA)-glutamate est

actuellement un modèle de régulation physiologique particulièrement bien étudié [5] :

- Le GABA est le neuromédiateur inhibiteur dominant dans l'hypothalamus. Il est produit à partir du glutamate par l'action d'une décarboxylase (GAD) et ses récepteurs sont présents sur les neurones à glutamate et sur les neurones à GnRH.
- Le niveau d'activité de la GAD règle l'équilibre entre l'action inhibitrice du GABA et l'action stimulatrice du glutamate sur les neurones à GnRH. Avant la puberté, la libération de GABA est prédominante, alors que le début de la puberté est caractérisé par une diminution de la synthèse du GABA et une action glutamatergique dominante.
- Le problème est donc repoussé un peu plus haut, mais il reste à expliquer les raisons du glissement du point d'équilibre entre glutamate et GABA.
- ◆ Récemment, il a été démontré chez le mouton que le transforming growth factor (TGF) alpha, peptide sécrété par les cellules astrogliales, était un activateur possible du réseau des neurones à GnRH. Son implication dans le déclenchement de la puberté humaine est également suspectée sur la foi d'observations pathologiques.

b. Environnement hormonal :

❖ Leptine :

- Un des facteurs les plus étudiés dans les années récentes est le rôle de la leptine, hormone anorexigène produite par le tissu adipeux, on savait depuis longtemps que les signes cliniques de puberté, notamment la survenue des premières règles, n'apparaissaient physiologiquement que lorsque la masse corporelle atteignait un seuil critique. Or dans les deux sexes, les taux circulants de leptine sont corrélés à l'index de masse corporelle (IMC).

- L'étude longitudinale des taux de leptine chez les garçons et chez les filles est en faveur d'un rôle favorisant de la leptine sur la maturation gonadotrope.
- D'autre part, on sait que les mutations du gène de la leptine ou du gène du récepteur de la leptine sont responsables d'un hypogonadisme chez l'homme comme chez la souris [6].

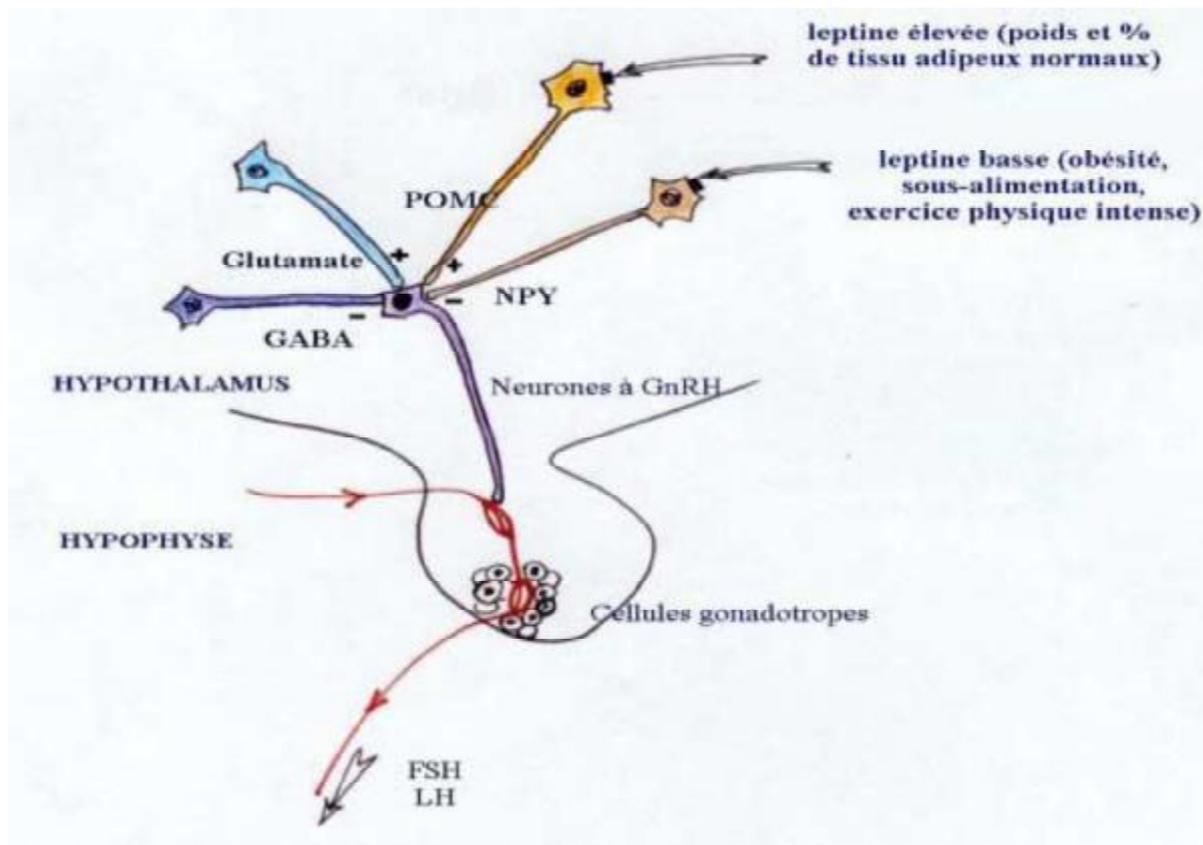


Schéma : les différentes influences auxquelles sont soumis les neurones à GnRH, et impliquées dans le démarrage pubertaire.

❖ **Stéroïdes sexuels :**

- Les stéroïdes sexuels, notamment l'oestradiol, jouent un rôle important dans le rétrocontrôle de la sécrétion de GnRH et des gonadotrophines.
- Cependant, l'effet positif de l'oestradiol chez la fille n'apparaît qu'après un certain degré de maturation gonadotrope.
- Il n'y a pas d'argument expérimental en faveur d'un rôle positif direct des stéroïdes sexuels sur les neurones à GnRH au stade initial de la puberté, mais

il faut remarquer que la maturation de la fonction androgénique surrénale précède toujours la maturation gonadotrope chez le garçon et chez la fille, et que la puberté est souvent avancée dans les hyperplasies surrénales virilisantes.

- Le rôle des stéroïdes environnementaux est discuté dans la physiopathologie des pubertés précoces.

❖ Inhibine :

- Il est bien connu que les taux du FSH chez la fille sont deux à trois fois plus élevés que chez le garçon à toute période de la vie, y compris avant la puberté.
- La sécrétion d'inhibine B par le testicule antépubertaire en donne une explication, car l'inhibine B est en revanche la plupart du temps indétectable chez la fille avant 8 ans.
- On peut donc faire l'hypothèse qu'une diminution de la sensibilité hypophysaire à l'inhibine est une caractéristique du début de la puberté, mais cette hypothèse est également contredite par la maturation gonadotrope des sujets agonadiques, maturation qui survient à l'âge normal, toutefois avec des taux circulants de FSH plus élevés que ceux des sujets capables de sécréter de l'inhibine B.

3- Changements somatiques et psychiques :

3-1- Caractères sexuels secondaires et leur chronologie :

- Les caractères sexuels se développent dans 95 % des cas entre 8 et 13 ans (moyenne 11,5 ans) chez la fille et entre 9 et 14 ans (moyenne 12,5 ans) chez le garçon.
- Le développement des caractères sexuels secondaires est coté de 1 à 5 selon la classification de Marschall et Tanner [7] :

Le tableau suivant représente le développement des caractères sexuels secondaires selon Tanner : Créée par le pédiatre britannique James Mourilyan Tanner (1920–2010).

Garçons :

	Testicules		Pilosité pubienne
T1	< 2,5 cm	P1	Pas de pilosité.
T2	Augmentation des testicules > 2,5 cm ; Amincissement du scrotum.	P2	Quelques poils sur le scrotum.
T3	3,0 à 3,5 cm ; Epaississement du pénis.	P3	Poils plus pigmentés, contournés sur le pubis.
T4	3,5 à 4 cm.	P4	Poils plus durs sur le pubis.
T5	> 4 cm ; Taille adulte du pénis.	P5	Pilosité de type adulte, s'étendant vers les cuisses et la paroi abdominale.

Filles :

	Développement mammaire		Pilosité pubienne
S1	Pas de tissu glandulaire.	P1	Pas de pilosité.
S2	Tissu glandulaire palpable.	P2	Quelques poils fins le long des grandes lèvres.
S3	Augmentation de la taille des seins ; Profil arrondi de l'aréole et du mamelon.	P3	Poils pubiens plus pigmentés.
S4	Augmentation de la taille des seins ; Mamelon surélevé par rapport au sein.	P4	Poils plus durs, recouvrant le mont de vénus.
S5	Augmentation de la taille des seins ; profil arrondi de l'aréole et du mamelon.	P5	Poils de type adulte, s'étendant vers les cuisses.

Chez la fille :

- Le premier signe est le développement d'un bourgeon mammaire (souvent unilatéral au début) accompagné ou suivi de l'apparition d'une pilosité pubienne.
- La pilosité axillaire apparaît de 1 à 1,5 ans après.
- L'intervalle moyen entre le début du développement des seins et la survenue des premières règles est de 2,2 ans. Celles-ci ne deviennent cycliques qu'après 1 à 2 ans et les premiers cycles sont anovulatoires.
- La sécrétion d'oestradiol induit une augmentation des dimensions de l'utérus, dont la longueur devient supérieure à 3 cm, et une modification de sa forme.
- La présence d'images kystiques sur les ovaires à l'échographie est physiologique et correspond à des follicules dont le grand axe est inférieur à 1 cm.

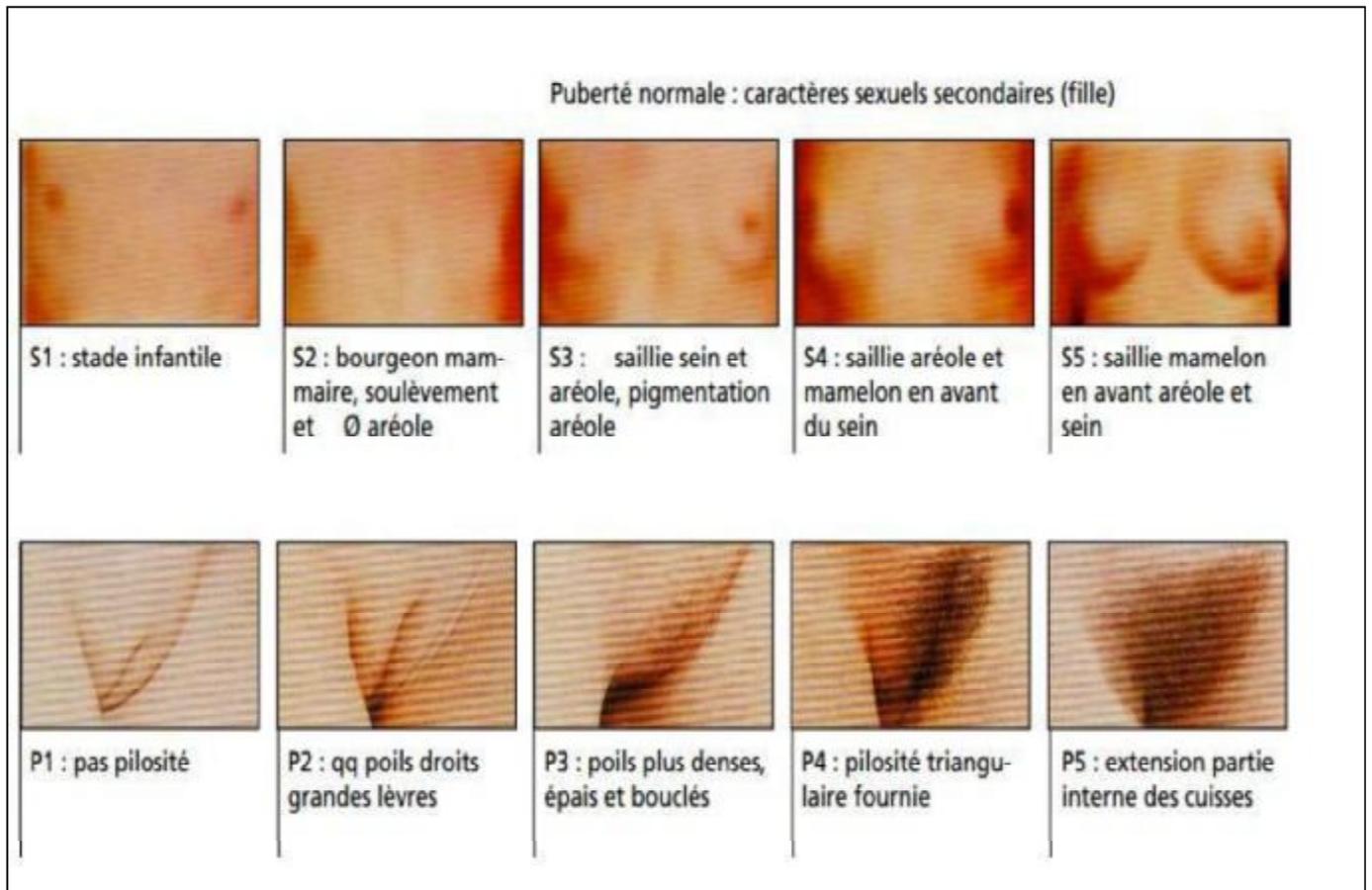


Figure 32 : classification de Tanner (stades de développement pubertaire) fille

Chez le garçon :

- Le signe qui indique le démarrage pubertaire est l'augmentation du volume testiculaire. Les testicules prépubères mesurent autour de 2×1 cm et des dimensions testiculaires supérieures à 3×2 cm indiquent une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire.

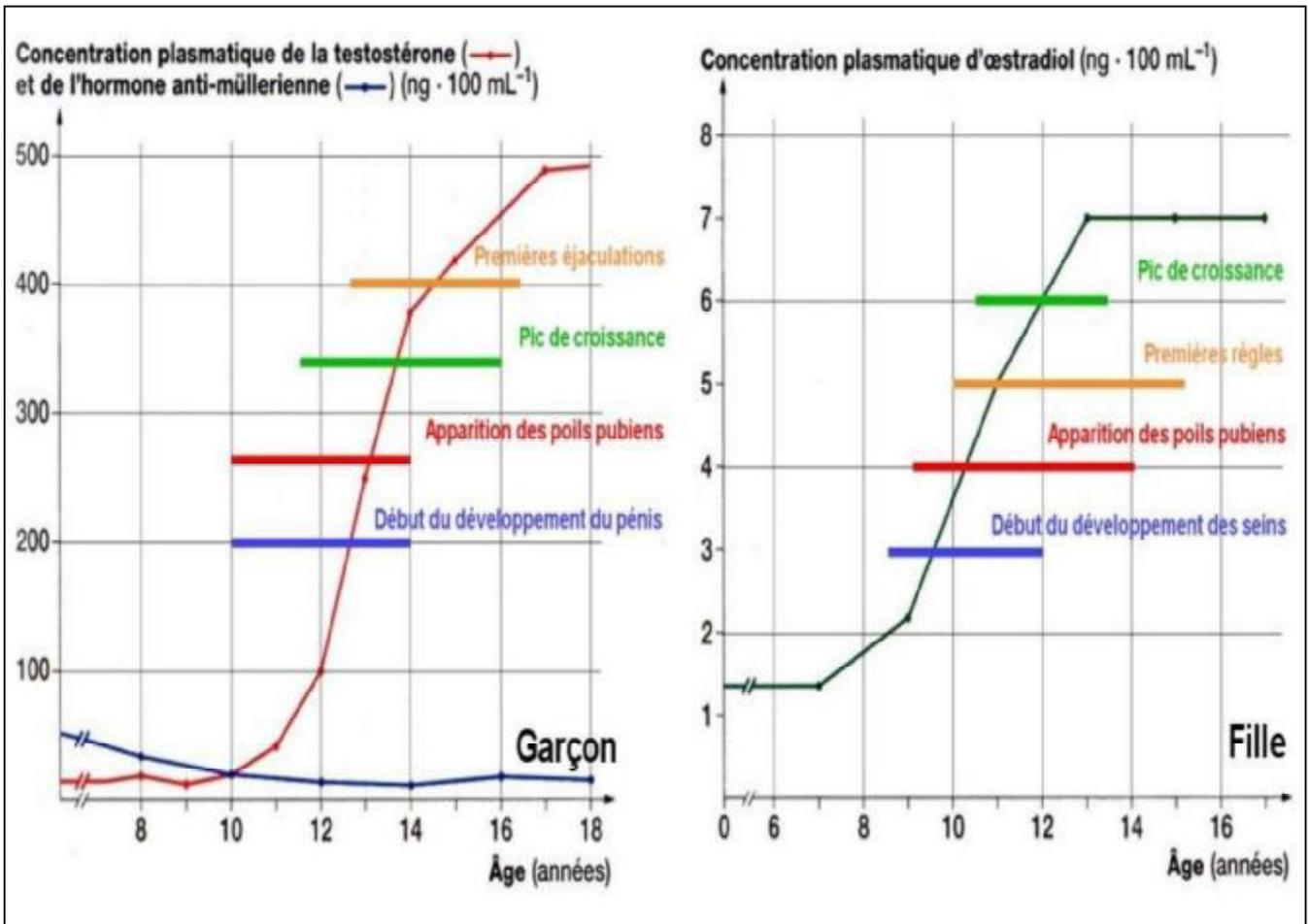
<p>G1 : infantile</p> <hr/> <p>G2 : augmentation du volume testiculaire : > 4mL ou longueur > 2,5 cm, scrotum devient plissé, verge non développée</p> <hr/> <p>G3 : Allongement de la verge, poursuite de l'augmentation des testicules (6-12 mL), pigmentation du scrotum</p> <hr/> <p>G4 : Croissance de la verge en longueur et en largeur, testicules 12 à 16 mL, développement du gland</p> <hr/> <p>G5 : Adulte, testicules > 16 mL</p>	
--	---

Image : classification de Tanner (stades de développement pubertaire) Garçon selon (Tanner J.M.: Growth at Adolescence, 2ème édition, Blackwell, Oxford, 1962)

				
G1 : volume testiculaire < 4 ml (20x10 mm)	G2 : entre 4 et 6-8 ml (30x15 mm)	G3 : entre 8 et 12 ml (35x20 mm)	G4 : entre 12 et 16 ml (40x25 mm)	G5 : > 20ml
P1 : pas pilosité	P2 : qq poils droits racine du pénis	P3 : poils plus denses, épais et bouclés	P4 : pilosité triangulaire fournie	P5 : ligne ombilico-pubienne et racine des cuisses

Figure 28 : classification de Tanner (stades de développement pubertaire) Garçon

- La sécrétion de testostérone contribue, avec les hormones surrénaliennes, au développement de la pilosité sexuelle, elle induit une augmentation des dimensions de la verge, des érections et une mue de la voix.



Graphique : développement des caractères sexuels secondaires et taux de testostérone et d'œstradiol.

3-2-Croissance pubertaire :

- La croissance pubertaire représente approximativement 15 à 20 % de la taille adulte et précède la fusion définitive des cartilages de conjugaison.
- L'altération de la cinétique de la croissance pubertaire est un des motifs d'inquiétude des familles et des médecins au cours des pubertés précoces.
- Encore faut-il connaître la physiologie de la croissance pubertaire et ses facteurs de variations pour bien interpréter les modifications induites par la pathologie.
- Le gain de croissance au cours de la puberté (amplitude totale du pic de croissance pubertaire) additionné à la taille avant le début de la puberté donne la taille adulte.
- On peut donc être tenté de conclure que plus la puberté commence tôt, plus la taille adulte va être petite. Cependant, l'amplitude de ce pic de croissance n'est pas constante et varie de façon inversement proportionnelle avec l'âge de sa survenue.
- Ainsi, les garçons ayant fait leur pic de croissance pubertaire vers l'âge de 11, 13 ou 15 ans atteignent une taille équivalente, les uns en ayant grandi peu avant la puberté et beaucoup pendant et inversement pour les autres [8]. De même, la vitesse de croissance observée lors du pic statural décroît avec l'âge de début de la puberté [9]. Ce phénomène a été essentiellement analysé dans le spectre normal de variation de l'âge de la puberté.
- À l'inverse, au cours des pubertés précoces authentiques, on assiste à un échappement à ce phénomène compensatoire et on peut estimer en moyenne à 6 à 10 cm chez les filles, sans doute plus chez les garçons, la perte staturale induite par les pubertés précoces [10]. Comme discuté plus bas, tous les enfants ayant des manifestations pubertaires survenant en dehors des repères chronologiques habituels de la puberté n'ont pas une puberté précoce et on parle

souvent de formes non évolutives de pubertés précoces. Dans ces derniers cas, de nombreux auteurs ont souligné le bon pronostic statural en l'absence de tout traitement [11] et ces individus correspondent probablement aux formes extrêmes des phénomènes adaptatifs déjà évoqués.

- Par ailleurs, il faut noter que la concordance entre développement pubertaire et pic de croissance pubertaire n'est pas absolue et varie avec le sexe. Là aussi, les données n'ont été analysées en détail qu'au cours des pubertés normales [12].

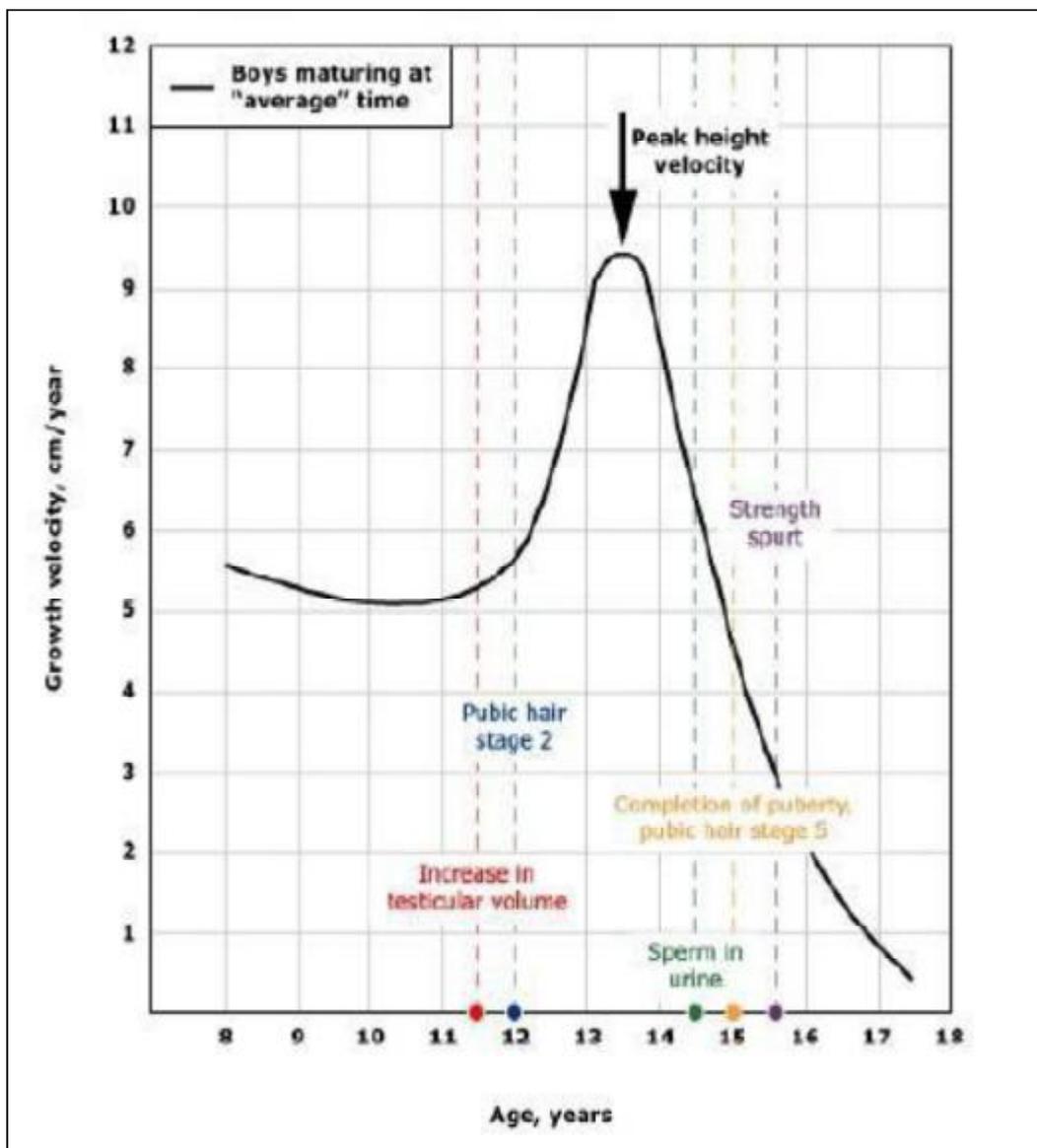


Figure 25 : Vitesse moyenne de la Croissance « taille » chez le garçon selon l'âge [152,153]

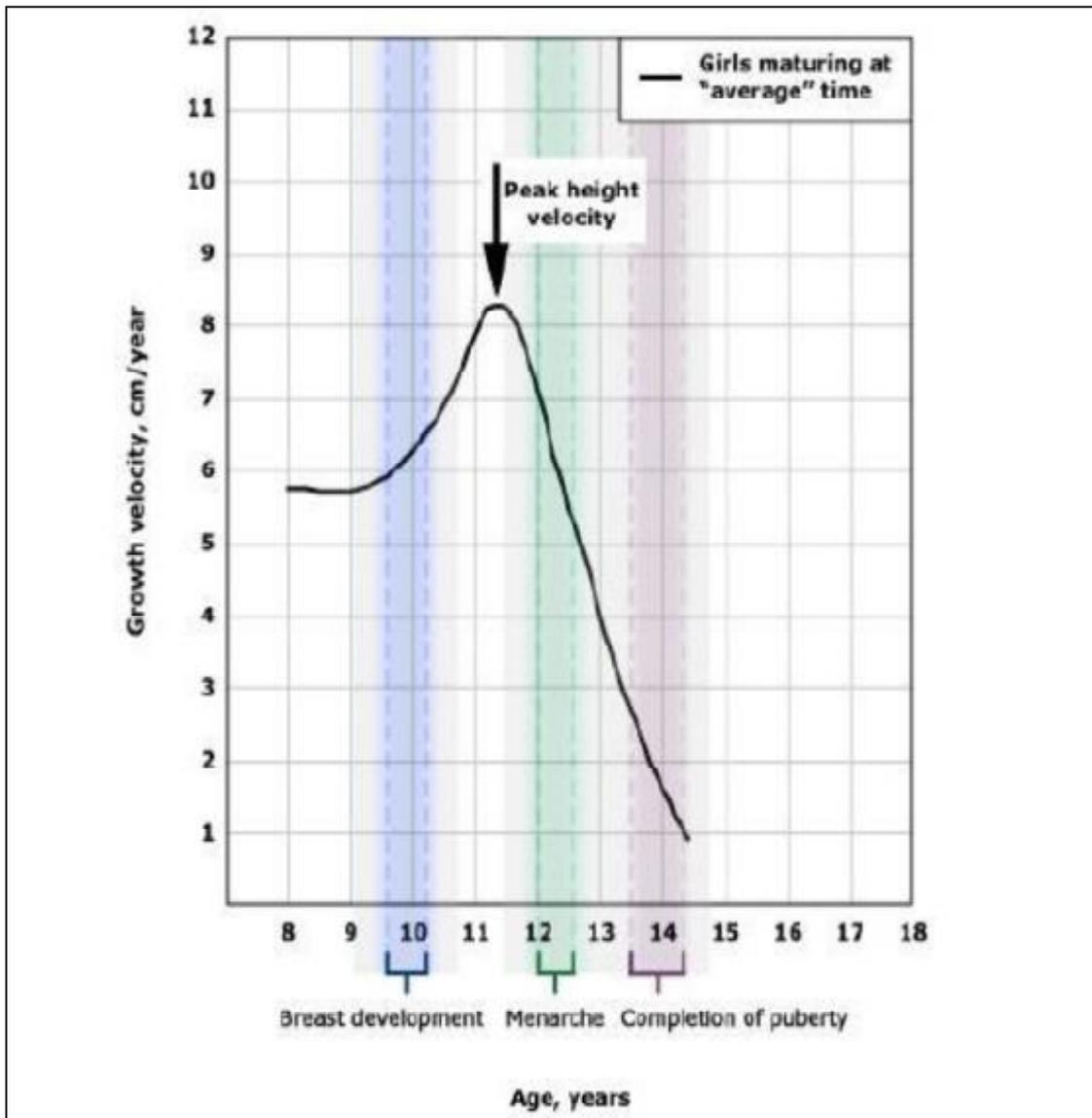


Figure 26 : Vitesse moyenne de la croissance chez la fille [152,153]

- Chez la fille, l'accélération staturale précède le développement des seins ou accompagne sa première année.
- À l'inverse, chez le garçon, l'accélération staturale est plus tardive, correspondant en général à la deuxième année du développement pubertaire.
- De plus, autour de ce pattern moyen, on assiste à des variations importantes, d'environ ± 1 année [13]. Il faut donc tenir compte de ces aspects dans la prise en charge d'une puberté précoce et envisager ce diagnostic devant une

accélération de la vitesse de croissance sans signe pubertaire encore présent et à l'inverse savoir que l'accélération staturale peut ne pas être présente à la première consultation et apparaître secondairement.

- Les données récentes sur les interactions entre stéroïdes sexuels et os expliquent probablement ces différences de tempo de la croissance pubertaire entre les deux sexes. En effet, il apparaît maintenant clairement que c'est l'estradiol qui est actif sur le cartilage de croissance dans les deux sexes.
- Chez l'homme, l'effet de la testostérone passe obligatoirement par son aromatisation en estrogènes [14]. Ainsi, la testostérone produite par la cellule de Leydig doit être aromatisée et le niveau d'estradiol atteindre une valeur seuil pour que l'accélération staturale pubertaire survienne.

Tableau : valeurs moyennes approximatives des tailles et poids selon le sexe

	Filles		Garçons	
	Taille	Poids	Taille	Poids
naissance	48 cm	3,2 kg	50 cm	3,5 kg
1 an	72 cm	9 kg	74 cm	10 kg
2 ans	84 cm	11 kg	86 cm	12 kg
3 ans	92 cm	13 kg	94 cm	14 kg
4 ans	100 cm	15 kg	102 cm	16 kg
5 ans	106 cm	16 kg	108 cm	18 kg
6 ans	112 cm	18 kg	114 cm	20 kg
7 ans	118 cm	21 kg	120 cm	22 kg
8 ans	124 cm	23 kg	126 cm	25 kg
9 ans	128 cm	27 kg	131 cm	28 kg
10 ans	135 cm	30 kg	136 cm	31 kg
11 ans	140 cm	33 kg	140 cm	33 kg
12 ans	148 cm	38 kg	146 cm	37 kg
13 ans	154 cm	43 kg	152 cm	43 kg
14 ans	158 cm	48 kg	160 cm	48 kg
15 ans	161 cm	51 kg	166 cm	54 kg
16 ans	162 cm	52 kg	172 cm	58 kg
17 ans	163 cm	53 kg	174 cm	61 kg
18 ans	164 cm	54 kg	175 cm	64 kg

Tableau : la puberté selon le sexe

	filles	garçon
démarrage	8-10,5-11-13 ans	9- 12,5-13 -14 ans
1er signe	poussée mammaire	volume testiculaire
rythme	5 cm/an →8 cm/an	5 cm/an →10 cm/an
max (fin)	12 (16) ans	14 (18) ans
gain	+ 23 cm	+ 25 cm
pic pondéral	après PCS	synchrone PCS

3-3-Pic osseux pubertaire :

- Bien que sans manifestation clinique directe, la masse osseuse se modifie au cours de la puberté.
- Régulière jusqu'à la puberté, la croissance osseuse (longueur, épaisseur, contenu minéral) s'accélère au cours de la puberté (« pic d'accrétion osseuse »), puis se poursuit plus lentement jusqu'à environ 30 ans.
- La phase de minéralisation maximale survient 6 à 12 mois après le pic de croissance staturale, d'où le risque accru de fracture en période pubertaire.
- À la fin du pic de croissance, les enfants ont atteint 90 % de leur taille adulte, mais seulement 57 % de leur masse osseuse définitive.
- À 18 ans, chez la fille, la masse osseuse représente 90 % de la masse maximale. Le pic de minéralisation est sous la dépendance de nombreux facteurs : stéroïdes sexuels, apports de calcium et de vitamine D, activité physique, hormone de croissance. Chacun de ces facteurs, lorsqu'il est déficient, peut favoriser une ostéoporose à l'âge adulte [15].

3-4-Modifications psychologiques:

- La puberté s'accompagne d'un cortège de modifications psychologiques, qui, si elles surviennent trop précocement, peuvent induire des conduites sociales inadaptées à l'enfant ou à son environnement.
- La conscience de la personnalité propre de l'enfant ou l'adolescent se développe au moment des modifications somatiques, en même temps que les capacités d'abstraction, de raisonnement et de critique.
- Au sein de la société, les liens se détachent de la famille pour favoriser les relations entre les adolescents.
- Le développement de la sexualité se fait essentiellement en milieu d'adolescence, pour aboutir à des premiers rapports sexuels en moyenne vers 17 ans, avec une tendance à la baisse chez les filles (données issues d'études anglaises) [16].
- Il existe, de façon non contestable, un lien entre la précocité des premières règles, la précocité des premiers rapports sexuels, le non-consentement à ces premiers rapports et le nombre de grossesse non désirée [17].

3-5-Limites d'âge de la puberté :

- Il est difficile de définir un âge normal de développement pubertaire, les valeurs communément admises de début pubertaire sont issues d'études longitudinales de Tanner et Marshall effectuées dans les années 1950 et 1960 [79, 80], elles sont définies par une différence de 2 déviations standard (DS) par rapport à l'âge moyen de début de la puberté d'un échantillon représentatif.
- En 1997, une étude transversale menée aux États-Unis par Herman-Giddens et al [18] a estimé le début pubertaire moyen à 8,9 ans (1 DS = 1,9 ans) chez les filles de race noire et 10 ans (1 DS = 1,8 ans) chez les filles de race blanche, l'âge moyen des premières règles était respectivement de 12,2 ans et 12,9 ans.

- Une autre étude américaine a récemment confirmé l'âge de survenue des règles: en moyenne 12 ans chez les filles de race noire et 12,7 ans chez les filles de race blanche [19]. Si l'on dérive de ces études l'âge « limite » de la puberté précoce comme étant le 3e percentile de la population étudiée, on obtient 6 et 7 ans chez les filles de race noire et blanche, un chiffre nettement inférieur aux définitions classiques issues des données de Marshall et Tanner.
- Deux points doivent être soulignés :
 - Premièrement, ces nouvelles données concernent la population américaine. Aux Pays-Bas [20], l'âge du début de la puberté semble s'être peu modifié : 3 mois de moins en 1997 par rapport à 1965, ce qui reste proche des valeurs décrites par Tanner.
 - Deuxièmement, cette avance séculaire concerne surtout l'apparition des seins (stade II de Tanner), alors que l'âge moyen de survenue des premières règles a très peu diminué (environ 1 mois par décennie) quel que soit le continent étudié [21]. En France, la moyenne d'âge des premières règles est de 12,6 ans chez les filles nées entre 1975 et 1978 [22].

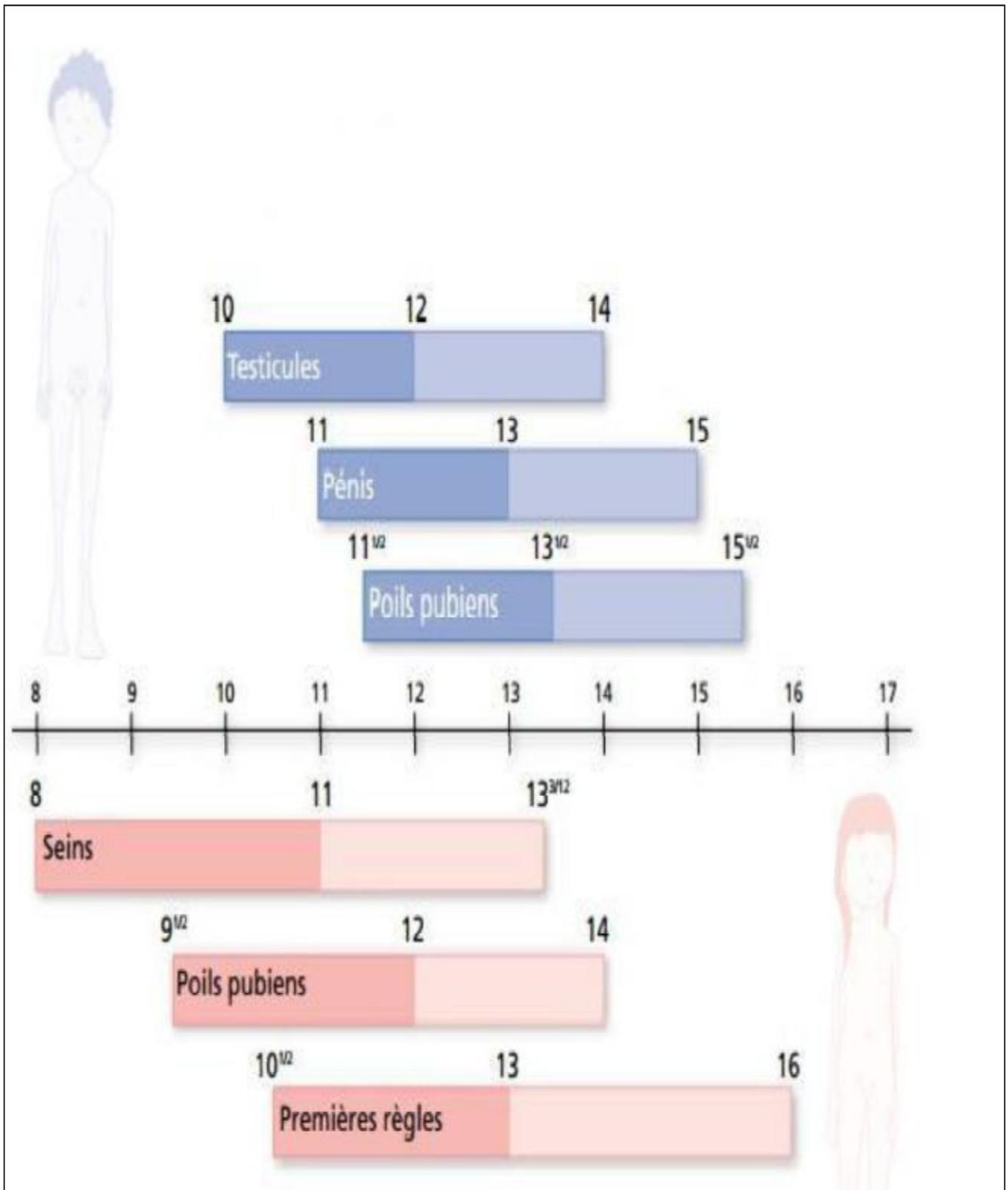


Figure: Calendrier pubertaire : Les limites de la puberté normale

3.6. Évolution séculaire de l'âge de la puberté

- Nous assistons à une avance séculaire de l'âge du début pubertaire, plus marquée chez les filles que chez les garçons.
- Si l'âge des premières règles semblait stabilisé chez les caucasiens depuis la moitié du XX^{ème} siècle, diverses études menées depuis les années 70 montrent qu'il y a à nouveau une avance dans l'apparition des signes. Ainsi Marshall en 1969, Lee en 1980 note une moyenne d'apparition des seins en moyenne à 11.2 ans, alors qu'en 1997 Herman-Giddens le note à l'âge de 9.9 ans.
- La plus importante étude effectuée aux USA en 1997 par [133] chez 17077 filles conforte l'idée d'avance séculaire. Elle a été réalisée par 225 pédiatres qui ont pu examiner et photographier ces enfants. Le stade pubertaire a ainsi été relu par un groupe d'experts d'après les photographies. Il est à noter qu'il existe une différence raciale pour les filles afro-américaines dont les signes pubertaires sont plus précoces que chez les blanches américaines.

○ à 7 ans	27 % d'afro-américaines (AA) et 6.7 % de blanches américaines (BA) ont un développement mammaire S2 ou B2 de Tanner
○ à 8 ans	ce taux passe à 48 % pour les AA et 15% pour les BA
○ Moyenne des âges de début :	
Seins :	8.9 ans pour les AA et 9.9 ans pour les BA
Pilosité :	8.7 ans pour les AA et 10.5 ans pour les BA
Règles :	12.16 ± 1.2 ans pour les AA et 12.88 ± 1.2 ans pour les BA

Figure 18 : différence de développement des signes pubertaires entre les AA et les BA

- L'étude du rythme de maturation pubertaire montre l'influence de l'âge d'apparition des premiers signes.
- Il existe un phénomène compensatoire entre l'intensité de la puberté et la durée du pic pubertaire : les pubertés les plus avancées sont associées à un plus grand pic de croissance pubertaire sur une plus longue période, ce qui ne modifie pas la taille finale. Il s'agit donc de pubertés peu évolutives à l'inverse des pubertés précoces vraies.

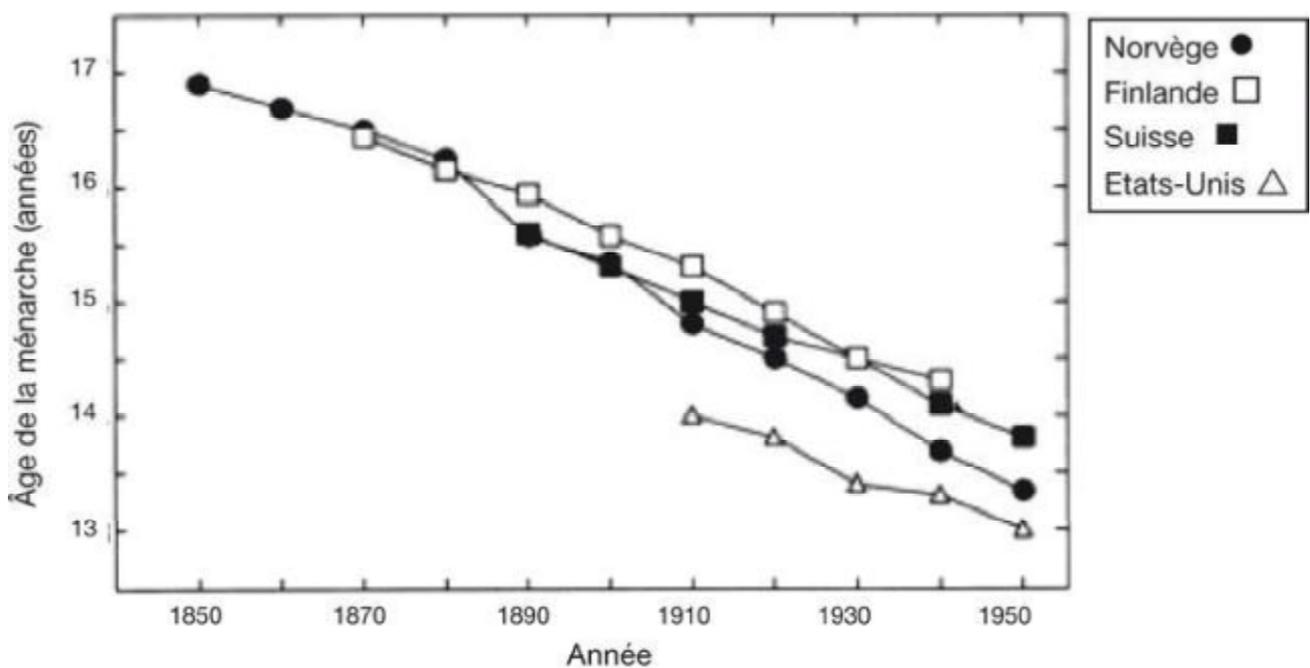


Figure 19 : Évolution séculaire de l'âge des premières règles dans 4 pays

❖ Facteurs impliqués dans les variations de l'âge pubertaire :

Les études épidémiologiques ont tenté d'isoler différents facteurs corrélés avec des variations de l'âge de la puberté, essentiellement chez les filles.

i. Conditions socioéconomiques :

• L'influence de l'environnement est importante dans le rythme de développement pubertaire :

– Dans un même pays, il existe une différence dans l'âge moyen d'apparition des 1ères règles selon le niveau socio-économique (NSE) : cet âge est retardé d'un an en moyenne dans les populations à NSE faible. Cette différence s'explique par les mauvaises conditions d'hygiène, de malnutrition, les épidémies.

– Dans le cas de l'Inde par exemple, où la misère s'aggrave, on voit apparaître des différences : dans les populations socio-économiquement faibles, l'âge moyen des premières règles est passé de 13.7 ans à 15.4 ans alors que dans les classes à NSE élevé, l'âge moyen a baissé de 6 mois.

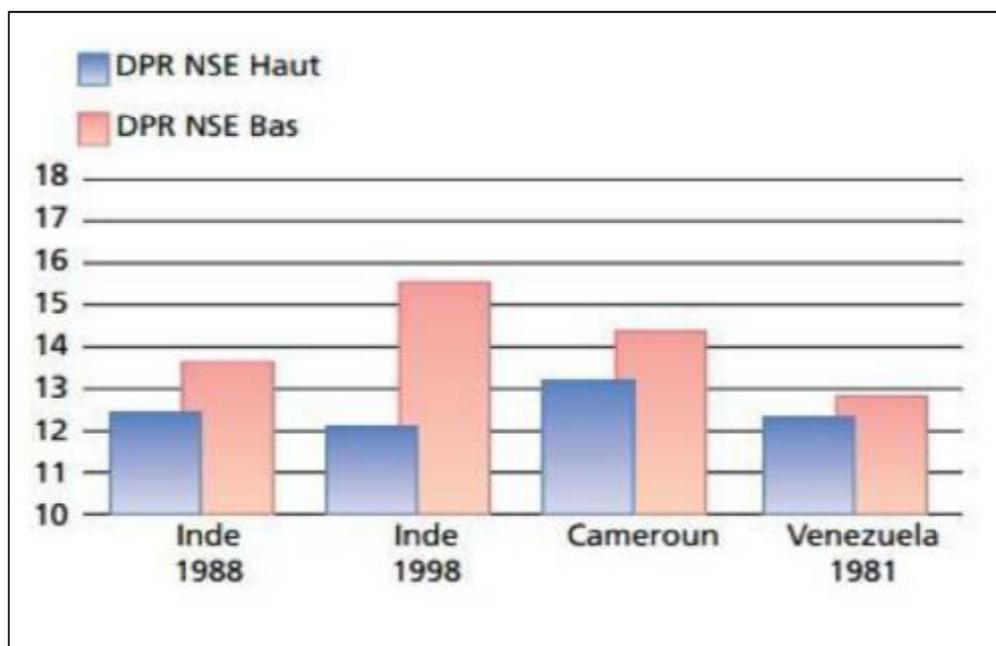


Figure 20 : l'âge moyen d'apparition des 1ères règles selon le niveau socioéconomique

ii. Facteurs génétiques :

– Les études réalisées avec des jumeaux indiquent que 70 % à 80 % de la variance de l'âge de la puberté peuvent être expliquées par des facteurs génétiques.

– Bien que de nombreux composants de l'axe gonadotrope aient été identifiés en physiologie et en pathologie (gènes impliqués dans les hypogonadismes centraux par exemple), les variants géniques impliqués dans la variabilité de la puberté ne sont pas identifiés. Plusieurs études ont fait état de liaison avec des régions génétiques, mais aucun gène n'a été clairement identifié.

iii. Nutrition :

– Une relation entre le poids corporel et l'âge de survenue de la puberté a été suggérée depuis longtemps, Par ailleurs, le cycle menstruel requiert un minimum de 22 % de masse grasse dans la composition corporelle. Cependant, les déterminants nutritionnels du cycle ovarien peuvent être différents de ceux du contrôle du timing pubertaire. Les filles qui ont une puberté précoce sont plus souvent obèses que les filles qui ont une puberté tardive, alors que l'inverse est observé chez les garçons [45], Un indice de masse corporelle élevé dès 36 mois est associé avec une puberté précoce chez les filles américaines. De nombreuses études indiquent l'influence de l'indice de masse corporelle (IMC) dans l'enfance sur la date de survenue de la puberté. Par exemple, dans l'étude de la Bogalusa heart study, les filles dont l'IMC était au dessus de la médiane avaient en moyenne leurs premières règles un an plus tôt que celles dont l'IMC était plus bas, De même, dans l'étude longitudinale menée en Australie par Sloboda, l'IMC à 8 ans était un fort prédicteur de la survenue des premières règles et les filles dont l'IMC était supérieur à la médiane avaient en moyenne leurs premières règles 0,4 année avant l'autre moitié de la population.

– La relation entre statut nutritionnel et les variations de l'âge de la puberté est significative, mais d'autres facteurs interagissent, notamment ethniques et génétiques

iv. Croissance précoce :

– Le poids de naissance et la croissance précoce sont des facteurs importants du déterminisme de la puberté. Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel et dont le rattrapage statural est rapide tendent à avoir une puberté plus précoce que ceux qui sont nés avec un poids de naissance élevé. Par exemple, dans l'étude d'Adair qui porte sur une population de Philippins relativement défavorisés, il y avait une différence de 6 mois dans l'âge des premières règles entre les enfants nés grands et maigres (masse grasse faible) et ceux nés petits et lourds (masse grasse élevée) [49]. De même dans l'étude de Sloboda, les enfants les plus maigres à la naissance avaient en moyenne des premières règles plus précoces de quelques mois (0,3 années en moyenne). La croissance précoce (vitesse de rattrapage chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel) a été également reliée à l'âge de la puberté

v. Stress

– Des situations d'adversité physique et psychologique comme en temps de guerre entraînent un retard pubertaire et un renversement de la tendance séculaire comme observé en Croatie et en Bosnie.

– Cependant, d'autres situations de stress induisent une puberté précoce (immigration, adoption, attachement parental insecure). La différence d'impact des composants de la situation de stress suggère une hétérogénéité de la réponse neuroendocrine à ces différents facteurs.

vi. Entraînement sportif intensif

– La pratique sportive intensive peut, par libération d'endorphines inhibant la libération de gonadotrophines, retarder la puberté, mais sans forcément entraîner de retard statural car elle se prolonge alors plus longtemps.

vii. Exposition à des produits chimiques de type perturbateurs endocriniens :

-Une relation entre l'exposition foetale et périnatale à des produits chimiques perturbateurs endocriniens (phtalats, pesticide DDT mesuré dans le sérum sanguin d'enfants immigrés) et puberté précoce a été observée .De nombreuses études ont porté sur ce sujet, mais il est difficile d'isoler les agents chimiques présents dans l'environnement pour connaître leurs effets respectifs sur le système endocrinien.

viii. Autres facteurs :

-D'autres facteurs telles que les conditions de luminosité et climatiques ont fait l'objet d'hypothèses mais nécessitent de nouvelles études pour conclure. De même, des liens entre puberté précoce et cancer du sein, ou encore entre puberté précoce ou retardée et taille corporelle adulte, résultats scolaires, relation avec les pairs... ont aussi fait l'objet de recherches.

-Au total, l'âge de la puberté est un processus physiologique complexe soumis à tout un spectre de facteurs en intercorrélation.

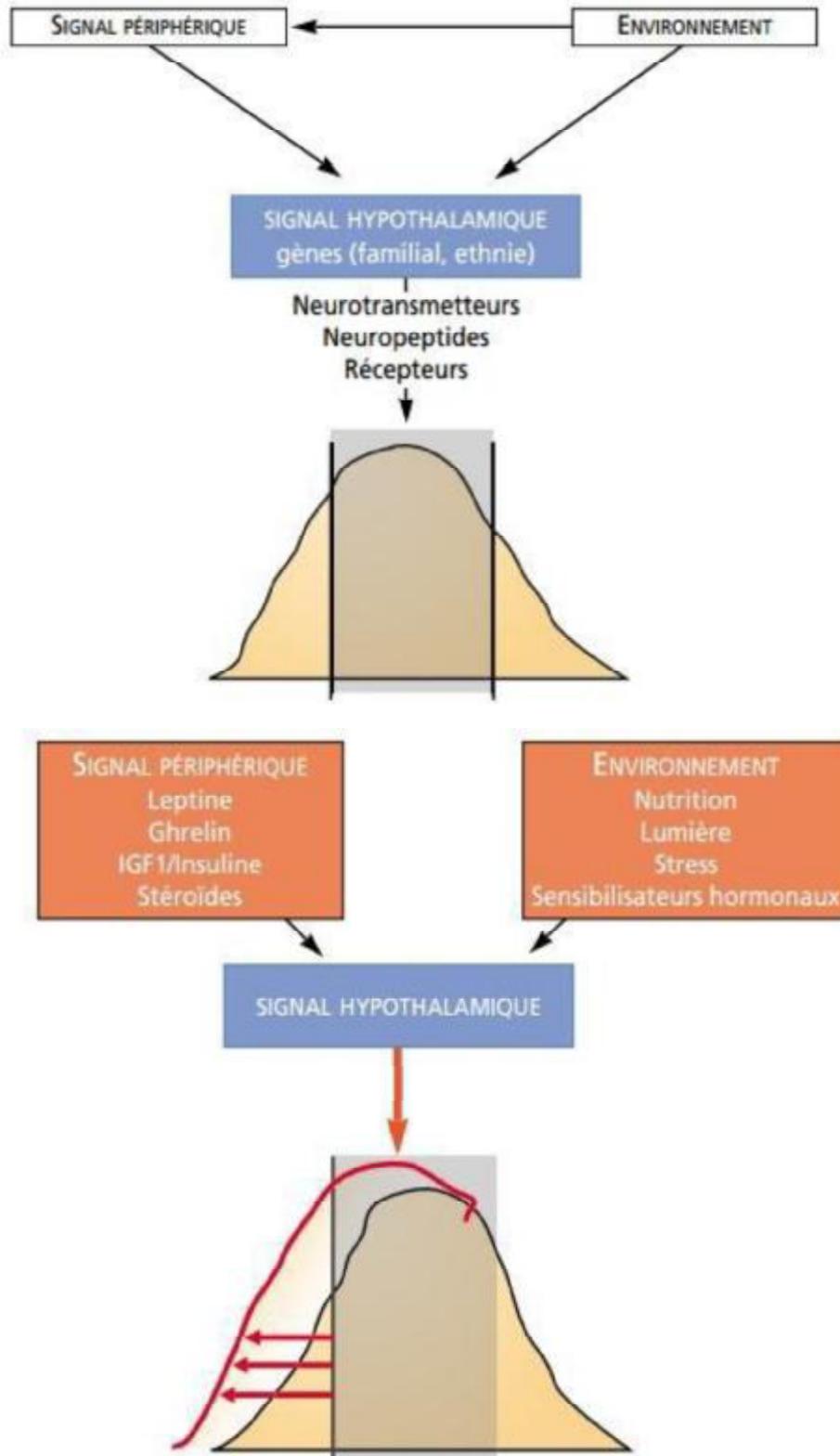


Figure : Facteurs influençant le signal hypothalamique [134]

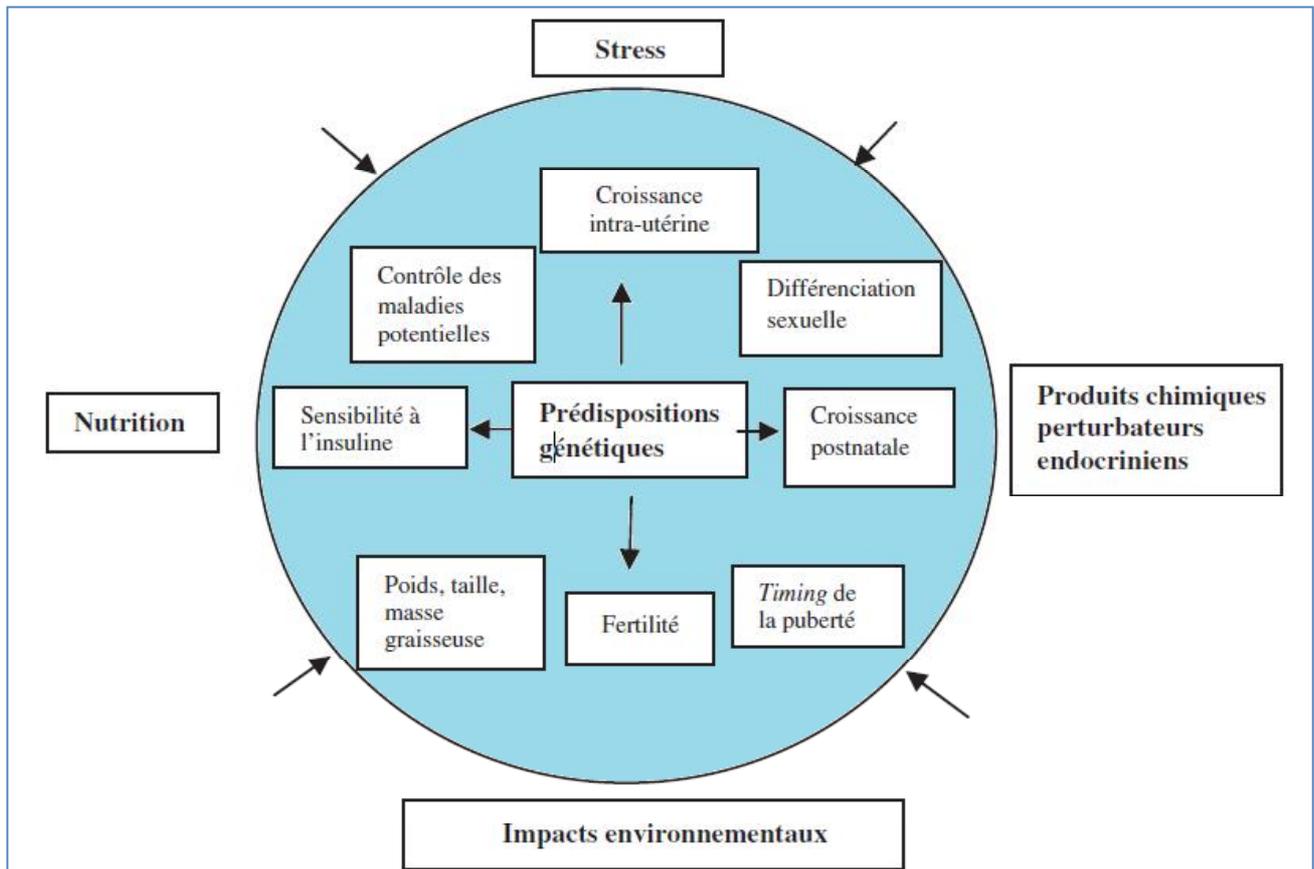


Figure : Facteurs génétiques et environnementaux influençant l'âge de la puberté

4-Les variantes physiologiques de la puberté :

La puberté peut revêtir différentes formes définies comme des variantes de la normale qui posent parfois des problèmes de diagnostic différentiel, alors la distinction entre puberté précoce et puberté normale n'est pas stricte.

4.1. Thélarche Précoce :

- ✓ Il s'agit, chez la fille, du développement isolé des seins avant l'âge de 8 ans, l'explication physiopathologique serait une sensibilité accrue des glandes mammaires aux estrogènes.
- ✓ Il existe deux pics de fréquence de la thélarche précoce : la période néonatale marquée par la « crise génitale » et la période prépubertaire.

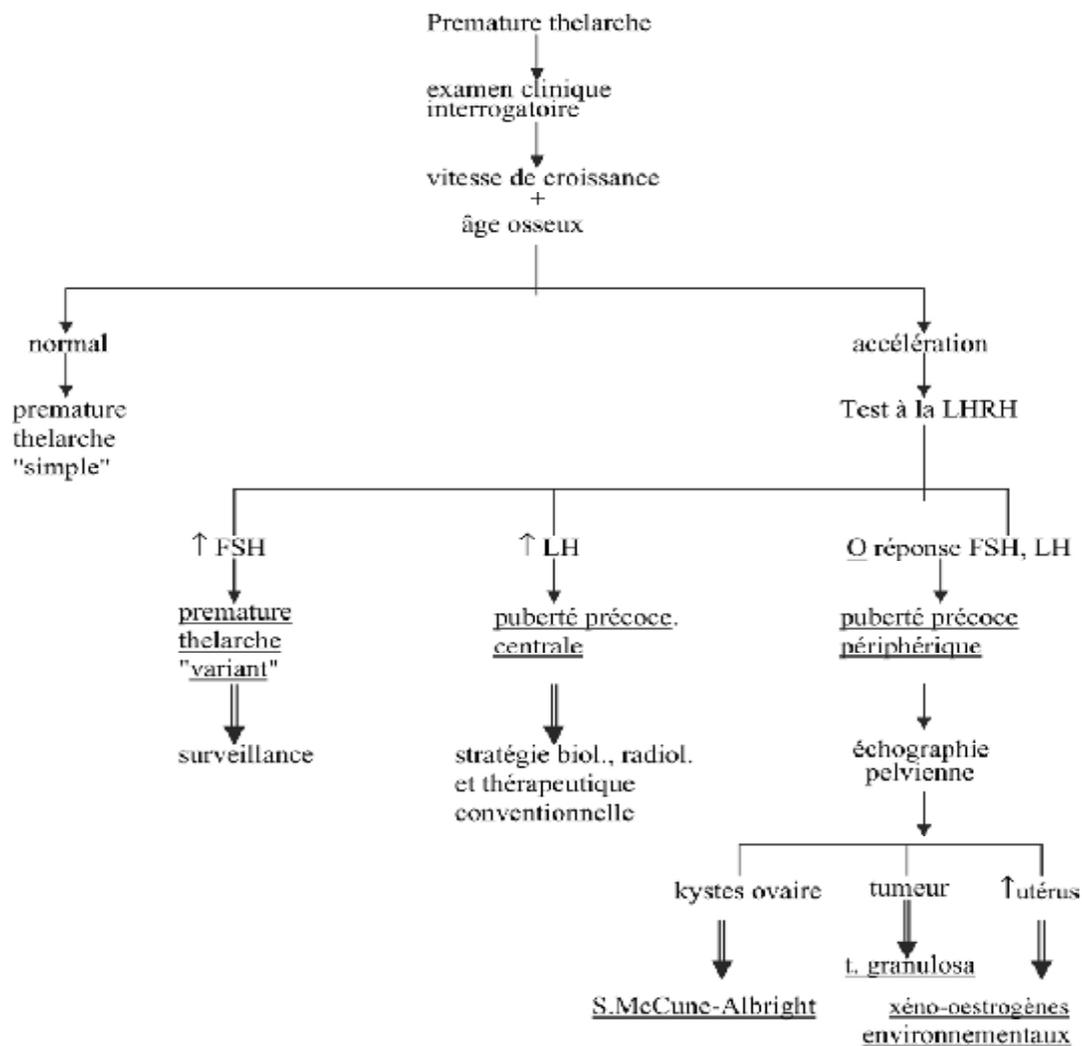


Image : développement mammaire précoce du coté droit chez une petite fille.



Image : développement mammaire bilatérale

- ✓ La thélarche prématurée se distingue d'une puberté précoce par l'absence de développement de tout autre caractère sexuel : le mamelon est prépubère, la vulve n'est pas oestrogénisée, l'échographie utérine permet, de façon simple, de vérifier l'absence de modification de l'utérus et des ovaires.
- ✓ Aucun traitement n'est nécessaire et l'évolution est, soit la persistance des boutons mammaires (2/3 des cas), soit la régression (1/3 des cas).
- ✓ **Dans notre série 7 filles présentent une thelarche prématurée qui sont sous surveillance clinique et biologique avec une bonne évolution.**



↳ Arbre décisionnel devant une thelarche prématurée

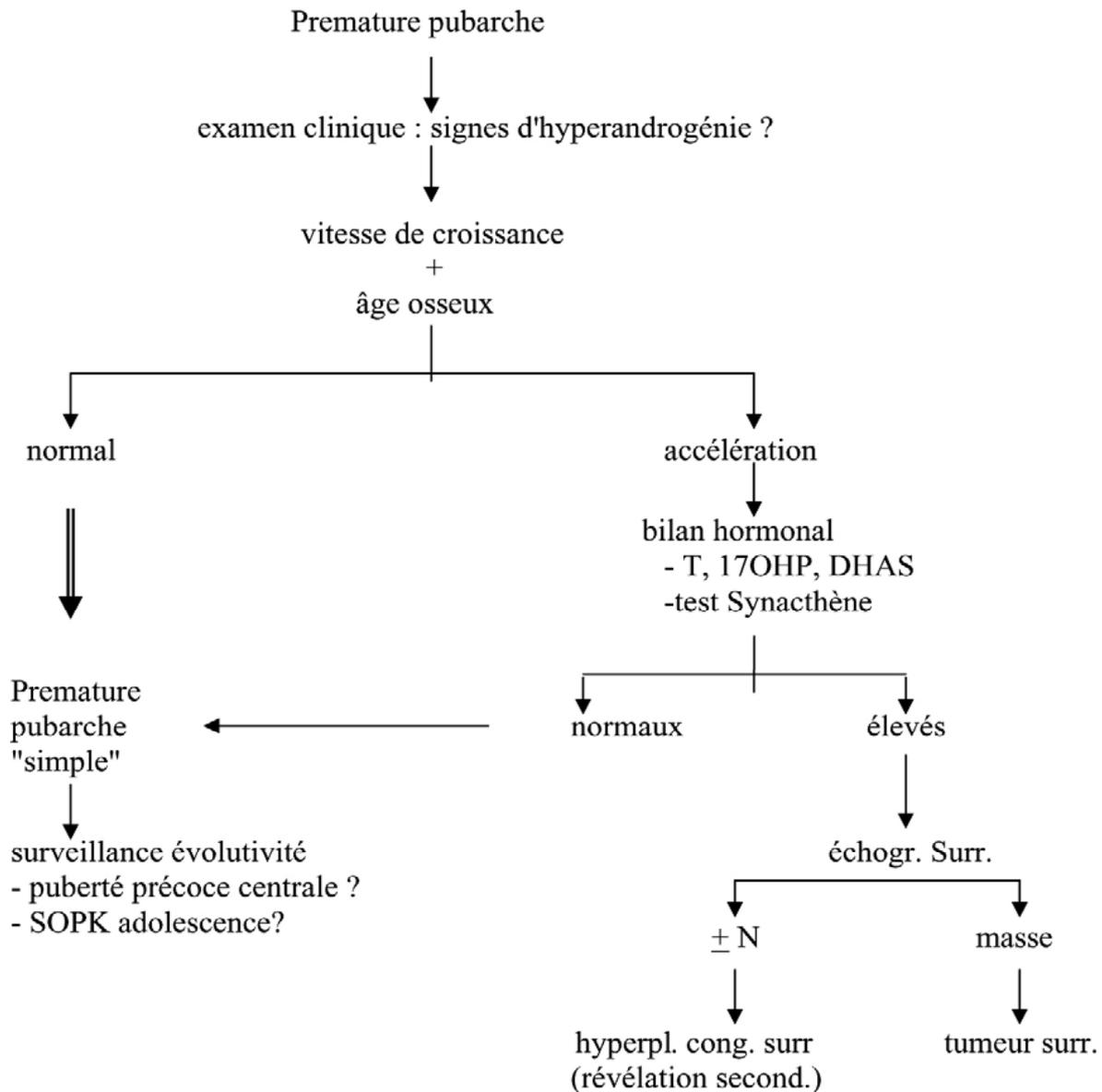
4.2. Pubarche prématurée :

- ✓ C'est le développement prématuré et isolé de la pilosité pubienne, cette entité est définie par l'apparition d'une pilosité pubienne avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon, elle peut s'accompagner de signes cliniques d'hyperandrogénie : acné, pilosité axillaire, accélération de la vitesse de croissance.



Image : enfant présentant une prémature pubarche.

- ✓ Elle correspond à la puberté surrénale (adrénarche) en principe uniquement biologique, il y a une augmentation de la production de la fraction libre des androgènes dont le déterminisme n'est pas connu.
- ✓ Les diagnostics différentiels doivent être systématiquement éliminés : principalement les tumeurs de la surrénale et les formes non classiques de bloc en 21-hydroxylase, l'imagerie et les dosages des androgènes et précurseurs après stimulation par l'adrenocorticotrophic hormone (ACTH) permettent de faire le diagnostic.
- ✓ La pubarche prématurée n'a pas de conséquence sur le développement pubertaire gonadique, ni sur la taille finale.
- ✓ Il est important de bien reconnaître ces formes de pubertés puisqu'elles nécessitent une prise en charge métabolique spécifique.
- ✓ **Dans notre étude un e seule patiente présente une pubarche prématurée qui a bénéficié d'une surveillance clinique et biologique avec une évolution favorable.**



↳ Arbre décisionnel devant une pub arche prématurée

4.3. Ménarche prématurée

- ✓ Elles se définie comme un saignement d'origine utérine en début de puberté, simulant des petites règles, sans aucun signe de développement pubertaire présent, avec un arrêt spontané après 2 ou 3 cycles
- ✓ Les corps étrangers et les vulvo-vaginites représentent près de 2/3 des étiologies, alors que les hémorragies génitales isolées dues à une hyperoestrogénie ne représentent qu'une cause sur dix.

- ✓ L'examen de la vulve recherche une vulvite ou une vulvo-vaginite, un prolapsus urétral, un corps étranger.
- ✓ L'échographie pelvienne confirme l'origine de la métrorragie (ligne endométriale localisée au col), c'est une étape majeure du diagnostic éliminant une précocité pubertaire vraie devant des organes génitaux internes normaux, elle pourra mettre en évidence un corps étranger intra-vaginal, une tumeur utéro-vaginal (rhabdomyosarcome).

B. Epidémiologie des pubertés précoces :

- ✓ Une étude portant sur 1 239 enfants de 6 à 8 ans ont été examinés dans la région de San Francisco, de Cincinnati et de New York. Puis, elles ont été revues régulièrement entre 2004 et 2011. Les médecins ont alors mesuré le développement de leur poitrine (afin d'étudier le développement de la puberté dont notamment les cinq stades de la croissance du sein) et l'impact de ce phénomène sur l'IMC et l'origine ethnique.
- ✓ Les chercheurs ont alors remarqué que l'âge d'apparition de la puberté par le développement de la poitrine variait selon la race, l'origine ethnique et l'IMC. En effet, le développement des seins est apparu à l'âge médian de 9,7 ans chez les filles blanches, de 9,3 ans chez les hispaniques et 9,7 ans chez les asiatiques. De plus, comme il a été montré précédemment dans des études, les filles noires ont un développement de la poitrine à l'âge médian de 8,8 ans.
- ✓ En France, selon les travaux menés par le professeur Charles Sultan, chef du service d'endocrinologie au CHU de Montpellier, l'âge moyen du développement de la glande mammaire surviendrait en moyenne à 9 ans et 3 mois.

- ✓ Néanmoins, les auteurs de l'étude ont conclu que l'obésité était un facteur plus fort de la puberté avancée que l'origine ethnique.
- ✓ D'après une récente étude américaine, l'IMC (Indice de Masse Corporel) élevé pourrait entraîner une puberté précoce."Or plus une petite fille est en surpoids, plus elle risque une puberté précoce, car le tissu adipeux synthétise les oestrogènes déclencheurs de puberté", explique le professeur Sultan chef du service d'endocrinologie au CHU de Montpellier
- ✓ Certaines études ont pointé le temps passé devant la télévision : en plus de favoriser la prise de poids, il abaisserait le taux de la mélatonine, l'hormone dite du sommeil, qui joue un rôle central.
- ✓ une étude épidémiologique américaine a révélé que les filles qui grandissent sans leur père biologique seraient enclines à se développer plus tôt : élevées sans le regard de leur géniteur, elles auraient tendance à fréquenter plus de garçons, et cette promiscuité les pousserait à accélérer leur développement sexuel.
- ✓ Autres accusés environnementaux : pesticides, phtalates présents dans les plastiques, ou bisphénol, à forte activité oestrogénique, interdit dans la fabrication des biberons depuis juin 2010.
- ✓ Depuis une vingtaine d'années, on assiste, en Europe occidentale, à un important développement de l'adoption internationale. Un risque conséquent de puberté précoce touche les petites filles ainsi transplantées. Ce diagnostic est encore souvent méconnu ou trop rapidement expliqué par un doute sur l'état civil. Il convient néanmoins de ne pas différer la prise en charge, afin de ne pas handicaper la taille finale.

- ✓ Le début de la puberté dépend pour beaucoup du poids. Un gain de poids provoque la sécrétion de leptine, celui-ci augmente la fréquence des pics de GnRH. Ainsi, un changement brutal du régime alimentaire, comme on le constate chez les petites filles adoptées dans des pays de développement et arrivant dans un pays riche, peut provoquer le commencement de la puberté.
- ✓ Il est nécessaire de surveiller de très près la croissance staturo-pondérale des enfants adoptés à l'étranger, en particulier pendant la première année qui suit l'adoption. Le risque est d'autant plus grand que la déprivation a été importante.

C. Explorations fonctionnelles et morphologiques de la puberté :

1. Âge osseux

La détermination de l'âge osseux correspond à l'étude de la maturation du squelette, cette dernière se poursuit en trois stades :

- la maturation prénatale où s'ossifient surtout les maquettes cartilagineuses diaphysaires, ainsi à la naissance, les points épiphysaires visibles sont les points fémoraux inférieurs (environ 36 semaines d'aménorrhée [SA]), les points tibiaux supérieurs (38 SA), les points huméraux supérieurs de façon inconstante (41–42 SA). Les os ronds visibles à la naissance sont au niveau du tarse, le calcaneus (24 SA), l'astragale (28 SA) et le cuboïde. Aucun os carpien n'est visible chez un nouveau-né
- la maturation postnatale de l'enfance durant laquelle s'ossifient les petits os du tarse et du carpe, les épiphyses des os longs et la voûte du crâne
- la maturation de l'adolescence, époque où s'ossifient les cartilages de croissance.

Il existe une asymétrie de développement entre le côté gauche et le côté droit et la maturation osseuse est plus lente chez le garçon que chez la fille.

• De nombreuses méthodes d'évaluation de l'âge osseux sont disponibles. [23] Leur principe repose sur l'évaluation de la chronologie d'apparition des noyaux épiphysaires et des os longs, de leur croissance, de leur modelage et de la disparition des cartilages de conjugaison par rapport à des données de référence.

• Certaines méthodes sont plus compliquées et font appel à une cotation séparée des différentes pièces osseuses radiographiées, le total de ces cotations séparées aboutit à une cotation globale. [24] Des logiciels informatiques d'aide à l'évaluation de la maturation squelettique sont disponibles actuellement.

- ❖ En pratique, pour des raisons de simplicité, nous utilisons presque exclusivement la méthode de **Greulich et Pyle** [25] effectuée sur la main et le poignet gauches. Cet atlas se compose d'une série de reproductions de la main et du poignet, chaque reproduction correspondant à l'aspect moyen d'un âge chronologique selon le sexe.
- ❖ Ainsi, l'âge osseux d'un enfant est estimé en faisant concorder sa radiographie avec l'une des images de référence.



La lecture de l'Age Osseux se fait grâce   l'atlas de Greulich etPyle :

1. L'os pisiforme est visible   8ans 10 mois chez la fille et   11 ans chez le garçon
2. Le s samo ide du pouce appa r t   11 ans chez la fille et   13 ans chez le garçon

_ Le pronostic de taille selon les tables de Bayley et Pinneau est calculé à partir de l'âge osseux et de la taille mesurée.

- ❖ Lorsqu'il existe une dissociation entre la maturation du carpe et la maturation des épiphyses des rayons, il faut retenir la maturation des épiphyses des phalanges.
- ❖ Cette méthode est d'utilisation simple mais subjective. Elle comporte beaucoup d'imperfections : elle a été établie sur une population nord-américaine, il y a plus de 30 ans et la population de référence ne correspond donc pas à la population française actuelle.
- ❖ En pratique la radiographie de la main et du poignet gauches de face fournit des éléments morphologiques importants à considérer : l'épaisseur des corticales et la structure osseuse renseignent sur la minéralisation, l'aspect des épiphyses et des métaphyses peut orienter d'emblée vers le diagnostic
D'une maladie constitutionnelle, l'existence d'une brachymétopie du 4e et/ou du 5e métacarpien peut faire évoquer certaines pathologies (syndrome de Turner, pseudohypoparathyroïdie), l'inclinaison des extrémités radiales et cubitales est modifiée dans certaines affections telles que la dyschondrostéose.
- ❖ Les variantes de la normale (épiphyses en cône, épiphyses ivoires....) doivent être connues. [26]
- ❖ Avant 1 an, du fait de l'absence d'ossification des épiphyses des doigts, on utilise la méthode de Lefebvre et Koifman effectuée sur l'hémisquelette. [27] Il faut alors compter le nombre de points épiphysaires apparus sur l'ensemble du membre supérieur et inférieur gauche.
- ❖ En fin de croissance, le test de Risser [28] est utile, en particulier dans le contexte des scolioses où les indications thérapeutiques dépendent du degré

de maturation osseuse : la fusion totale du noyau d'ossification des crêtes iliaques marque la fin de la maturation osseuse.

Résumé :

Région	auteurs	années	Principes et âge
Main + poignet gauches	Greulich et Pyle	1959	Comparaison à des clichés, 0 à 15 ans (fille), à 17 ans (garçon)
	Sauvegrain et Nahum	1965	Comparaison à des schémas
	Sempé	1971	Cotation à chaque point
Genou gauche, face	Pyle et Hoerr	1955	Comparaison à des clichés, 0 à 15 ans (fille), à 18 ans (garçon)
Genou gauche, face, profil	Sauvegrain et Nahum	1962	Cotation de chaque point, 11 à 15 ans (garçon), 9 à 13 ans (fille)
Hémisquelette	Lefebvre et Koifman	1965	Addition du nombre de points, 0 à 30 mois
Crête iliaque	Risser	1948	Cotation du noyau de la crête iliaque à partir de 13 ans (fille), 15 ans (garçon).

2.Échographie pelvienne :

Pour la fille, l'échographie pelvienne est un examen de première intention car il permet de juger de l'activité ovarienne et de l'imprégnation utérine.

Les signes échographiques correspondant à un début pubertaire sont une augmentation du volume ovarien supérieur à 2 ml, une hauteur utérine supérieure à 36 mm, une ligne endocavitaire visible et l'apparition d'un renflement fundique.

Les signes échographiques retenus pour une PP (critères de Cacciari) :

- Utérus > 36 mm
- Volume ovarien > 2 ml
- Ligne endo-cavitaire visible et apparition d'un renflement fundique.

3. Exploration hormonale :

3.1. Fonction gonadotrope :

Les premiers pics de gonadotrophines FSH puis LH apparaissent pendant le sommeil, le test de stimulation par la LHRH permet d'évaluer la réponse hypophysaire en fonction du stade pubertaire, ce test consiste à mesurer, après injection intraveineuse de 0,1 mg de GnRH, les taux plasmatiques de LH et FSH, les meilleurs marqueurs du démarrage pubertaire sont un pic de LH supérieur à 5 Mui/ml et un rapport LH/FSH supérieur à 1.

3.2. Stéroïdes sexuels :

Chez la fille, le taux d'estradiol, avant la puberté, est inférieur à 10 pg/ml et il devient supérieur à 40 pg/ml dès le démarrage pubertaire, puis s'élève progressivement. Il existe ensuite une variation au cours du cycle menstruel avec des taux bas lors de la phase lutéale et des taux maximaux au moment de l'ovulation. Il existe un rythme nyctéméral ovarien avec une sécrétion d'estradiol maximale vers 12-14 heures.

Chez le garçon, le taux de testostérone permet d'évaluer l'évolution pubertaire, il devient supérieur à 50 ng/100 ml lorsque la puberté débute.

Stade de developpement	Taux de testestérone
Enfant prepubere	0,2-1 nmol/l
Debut de puberté	1-5 nmol/l
Fin de puberté	5-10 nmol/l
Homme adulte	11-27 nmol/l

3.3. GH et IGF-1 :

- Durant la puberté, les taux plasmatiques nocturne et diurne de GH augmentent dans les deux sexes ; les taux plasmatiques d'IGF-1 suivent cette évolution et sont essentiellement contrôlés par les stéroïdes sexuels.
- Chez les filles, cette augmentation est contemporaine de l'élévation significative des taux d'estradiol, dès le début de la puberté, et s'accompagne d'une accélération de la vitesse de croissance.
- Chez le garçon, cette élévation est plus tardive, au stade 2-3 de Tanner, correspondant à une augmentation significative des taux de testostérone.

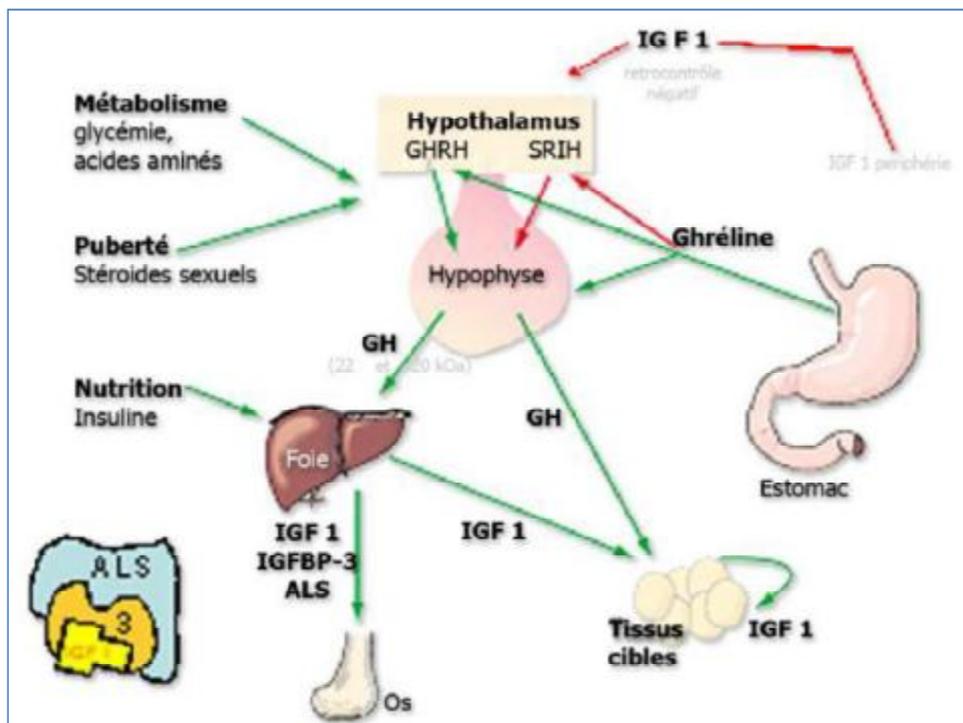


Figure 16 : Facteurs de contrôle de la biosynthèse et sécrétion de GH et d'IGF-1.

D. Diagnostic des pubertés précoces :

- ◆ De la même façon que la puberté physiologique, la puberté précoce se manifeste par l'apparition progressive des caractères sexuels secondaires :
 - chez la fille, développement des seins, pilosité pubienne, apparition des règles ;
 - chez le garçon, augmentation de la taille des testicules puis de la verge, pilosité pubienne.
- ◆ L'évaluation clinique d'une puberté précoce doit orienter le diagnostic et envisager la discussion thérapeutique. Elle doit donc permettre d'orienter vers une surveillance simple, ou vers des explorations complémentaires.
- ◆ Ces critères d'orientation ont été récemment redéfinis par l'Académie américaine de pédiatrie [29]. Nous présentons en parallèle (tableau I) la stratégie que nous employons dans cette démarche. Dans les situations limites, il est important de noter que si une surveillance simple est décidée, il faut s'assurer de pouvoir réévaluer la situation après 3 à 6 mois, car sinon on risque de revoir le patient trop tard.

1. Principaux éléments cliniques à recueillir et analyser dans l'examen d'une puberté précoce.

1.1. Caractéristiques de la puberté

- ◆ Le stade pubertaire selon Tanner est évalué.
- ◆ On cherche à retracer la date d'apparition des principaux signes et leur évolutivité.
- ◆ On recherche également dans les deux sexes : antécédent pathologique, signes d'hyperandrogénie (acné, séborrhée, mue de la voix) qui orientent vers une cause surrénale, taches cutanées évocatrices de neurofibromatose (NF) ou de

syndrome de McCune–Albright, signes neurologiques orientant vers une cause, palpation abdominale à la recherche d'une tumeur surrénale ou ovarienne.

- ◆ Chez le garçon, le volume testiculaire oriente le diagnostic étiologique (augmentation bilatérale, puberté précoce centrale ou testotoxicose ; asymétrie, tumeur des cellules de Leydig ; petits testicules, cause surrénale).
- ◆ L'existence de menstruations survenant précocement dans l'évolution de la puberté oriente vers une cause ovarienne (McCune– Albright) ou vers une puberté précoce centrale évolutive dans le cadre d'une lésion du système nerveux central (hamartome) alors que dans les pubertés précoces centrales idiopathiques, l'intervalle entre développement des seins et premières règles est de l'ordre de 2 ans.
- ◆ Il est également important de rechercher des signes d'autre perturbation endocrinienne hypophysaire (diabète insipide, déficit en hormone de croissance particulièrement trompeur dans le contexte de puberté précoce).

1.2. Caractéristiques auxologiques:

- ◆ La taille des parents, la courbe de croissance depuis la naissance et la mesure de l'âge osseux sont importantes pour évaluer le retentissement de la puberté précoce sur la croissance.
- ◆ Typiquement, dans les pubertés précoces centrales évolutives, l'accélération staturale précède le développement pubertaire clinique, surtout chez les filles, et permet parfois de dater le début de la puberté.
- ◆ L'âge osseux est habituellement avancé dans les pubertés précoces et
- ◆ permet de calculer le pronostic de taille [30]. La précision de ce pronostic est médiocre (écart-type de l'ordre de 4,5 cm, écart de la prédiction allant de + 4 à - 13 cm. De plus, il existe une erreur systématique allant dans le sens d'une réduction de la taille par rapport à la prédiction [31].

- ◆ Il est donc important d'interpréter l'ensemble auxologie/maturation osseuse dans le contexte des tailles familiales et comme un élément en évolution et non statique.

1.3. Aspects psychologiques

- ◆ Les aspects psychosociaux des pubertés précoces sont la préoccupation majeure des familles qui consultent pour puberté précoce alors que les médecins sont en général focalisés sur les aspects étiologiques et staturaux.
- ◆ L'évaluation psychologique de ces filles révèle habituellement un QI normal, avec cependant un QI performance plus faible que le QI verbal. Les patientes sont en moyenne plutôt solitaires, avec un score d'isolement élevé, et une tendance à la dépression.
- ◆ Elles sont essentiellement préoccupées par leur apparence physique et en particulier par le développement des seins, alors que les parents sont inquiets de la survenue des règles [32].
- ◆ Par ailleurs, il faut noter que le risque d'abus sexuel est plus élevé lorsqu'il y a précocité sexuelle et qu'il faut donc être vigilant sur ce plan [33].

2. Les examens biologiques

- ◆ Le diagnostic biologique repose sur la démonstration de sécrétions gonadiques de type pubertaire, la mise en évidence de l'activation des sécrétions gonadotropes, et sur l'absence des marqueurs caractéristiques des précocités sexuelles non centrales.

2.1. Sécrétions gonadiques

Chez le garçon

- La testostérone est un marqueur fidèle de la maturation testiculaire. Les taux sériques de testostérone dépassent dès le début d'une puberté ceux des garçons impubères.
- Ces taux varient peu d'un jour à l'autre, mais il existe dès le début de la puberté un rythme circadien avec un maximum matinal, d'où la nécessité de réaliser au réveil les prélèvements en vue du dosage.
- Il est à noter qu'il n'existe pas encore de bonne méthode non isotopique capable de mesurer avec exactitude les taux des enfants impubères.
- Il est toujours nécessaire de recourir aux techniques de radio immunoassay (RIA) sous peine d'obtenir des taux faussement majorés.
- Une cause d'erreur diagnostique rare, mais qu'il faut avoir à l'esprit pour l'écartier, est celle des hyperplasies surrénales congénitales (HCS) à révélation tardive : on y observe souvent un taux élevé de testostérone par conversion périphérique des androgènes surrénaliens sécrétés en excès. Les précurseurs de la testostérone, comme la 17 hydroxyprogestérone, et les autres androgènes, D4-androstènedione notamment, peuvent être modérément élevés, mais ne présentent pas un grand intérêt pour le diagnostic positif de puberté précoce, mais sont utiles pour le diagnostic différentiel, en fonction de l'orientation.
- Enfin, l'élévation de l'inhibine B est un bon marqueur de la stimulation testiculaire par FSH, et donc un bon indice en faveur d'une puberté précoce centrale.

Chez la fille

- Le dosage des stéroïdes sexuels, en l'occurrence l'estradiol, n'est pas aussi informatif. Là aussi, comme pour la testostérone, il faut disposer d'une méthode hypersensible et actuellement seules les méthodes RIA répondent à cette exigence. La moitié des filles initiant une puberté précoce centrale présentent des taux d'estradiol qui se situent à l'intérieur de l'étendue normale des filles impubères.
- Elles possèdent cependant une sécrétion ovarienne significative, responsable des signes cliniques, mais cette sécrétion est intermittente et peut nécessiter plusieurs prélèvements pour être démasquée.
- Les androgènes gonadiques (D4-androstènedione surtout) peuvent être modérément élevés, mais n'ont pas un grand intérêt pour le diagnostic positif, d'autant que la maturation surrénale physiologique est souvent déjà en place.
- L'inhibine B est un bon marqueur de l'activation ovarienne induite par FSH, car son taux est presque toujours indétectable ou à la limite de détection avant la puberté. On peut dire que, pour le garçon comme pour la fille, le taux d'inhibine est un bon marqueur du stade pubertaire. Toutefois, comme pour l'estradiol, seule une information positive a une valeur diagnostique car on peut voir une authentique puberté précoce centrale avec un taux d'inhibine B dans la zone impubère.

2.2. Sécrétions gonadotropes

- Les taux de base des gonadotrophines, si l'on utilise une méthode fluorométrique ultrasensible, sont en eux-mêmes indicatifs :
 - Les taux de la FSH sont significativement élevés chez la fille.
 - Chez le garçon, ce sont surtout les taux de base de la LH qui sont plus élevés, et qui dépassent les limites des taux impubères.

- C'est la réponse au test à la GnRH qui est la pierre de touche du diagnostic de puberté précoce centrale, puisqu'elle est corrélée à l'amplitude des pics spontanés.
- On peut considérer de façon absolue qu'il n'y a pas de puberté précoce centrale sans augmentation de la réserve hypophysaire en LH, et donc sans accroissement du pic de LH à 30 ou 60 minutes [34].
- Il ne semble pas qu'il y ait de différence à cet égard entre les pubertés de cause organique et les pubertés idiopathiques. Le problème majeur est la définition du seuil de décision, qui chez la fille dépend fortement de l'âge.
- À l'inverse, une absence de réponse au test à la GnRH oriente aussitôt la démarche diagnostique vers une origine non centrale
- Deux erreurs d'interprétation doivent être évitées :
 - Chez une fille de 2 ou 3 ans, le diagnostic biologique de puberté Précoce est très délicat, les précocités mammaires isolées sont fréquentes à cet âge, et la plupart sont spontanément régressives.
 - un variant de la sous-unité b de LH qui modifie son immuno-réactivité [35] est à l'origine de ce que l'on a appelé la LH invisible, cet artefact est maintenant moins fréquent car les fabricants de dosages immunologiques en tiennent compte dans le choix des anticorps réactifs. Il faut toutefois avoir présente à l'esprit cette cause de discordance entre une FSH normale et une LH nulle.

2.3. Marqueurs des diagnostics différentiels

Il y a lieu, dès le premier bilan, d'éliminer un certain nombre de diagnostics :

- la recherche de human chorionic gonadotropin (hCG), couplée en général à celle de l'alpha-foetoprotéine, permet d'éliminer facilement une activation gonadique par sécrétion tumorale de hCG .

- les dosages de l'hormone antimüllérienne et de l'inhibine A, en plus de l'inhibine B et de l'estradiol, sont indiqués chez la fille lorsqu'une tumeur ovarienne est suspectée ;

- le dosage de la 17-hydroxyprogesterone et du 11-désoxycortisol est indiqué si l'on soupçonne une HCS à révélation tardive ;

- reste la pathologie surrénale hors HCS, tumeurs androgéniques et surtout maturation androgénique précoce, si fréquente chez la fille, dont les signes biologiques révélateurs sont l'élévation isolée des taux de la déhydroépiandrostérone (DHA) et du sulfate de DHA.

Rappelons qu'il n'y a pas de signes d'imprégnation estrogénique, bien que l'estrone puisse être élevée par conversion de l'androstènedione. Chez le garçon, la virilisation d'un syndrome de maturation surrénale prématurée peut ressembler à celle d'une puberté centrale, mais les testicules dans ce cas restent petits.

3. Les examens radiologiques :

- ◆ Les explorations en imagerie permettent d'apprécier à la fois le retentissement de l'imprégnation hormonale et de rechercher une cause à la puberté précoce [36].

3.1. Modifications induites par la puberté

- L'échographie pelvienne, effectuée par voie abdominale, permet de mesurer, avec des critères de taille et de morphologie, le degré d'imprégnation estrogénique des organes génitaux internes [37].
- Cet examen est d'une totale innocuité. Sa qualité et sa reproduction sont cependant très dépendantes de l'opérateur.
- Sous l'effet des estrogènes, l'utérus se modifie : le corps utérin se développe et s'épaissit. La longueur utérine supérieure à **3,5 cm** est le premier signe

d'estrogénisation, d'une forme prépubère en « goutte », l'utérus devient tubulé puis en « poire ». Secondairement apparaît la ligne de vacuité utérine, témoin de l'épaississement de l'endomètre [38].

- La taille des ovaires augmente également (grand axe supérieur à 2,5 cm). Plusieurs follicules sont présents, de taille variable. Ces follicules sont décrits chez les jeunes filles prépubères, mais augmentent en taille et en nombre au cours de la puberté.
- ↳ Voici des images échographiques représentant l'aspect échographique de l'utérus à différents stades de maturation.
- A. Prépubère.
 - B. Intermédiaire.
 - C. Imprégné par les estrogènes

❖ Organes génitaux internes impubères :

- L'utérus mesure moins de 4 cm de longueur, son diamètre est de 1.5cm.
- Il est tubulaire avec un rapport Taille du corps / col ≤ 1 .
- La ligne cavitaire n'est pas souvent visible.
- Il n'existe au doppler des artères utérines qu'un flux systolique sans flux diastolique
- Les ovaires sont aplatis de petite taille (1.5 à 2.5 cm³).
- Ils sont classiquement micro folliculaires contenant quelques follicules ≤ 5 mm.
- Ils peuvent être haut situés le long des vaisseaux iliaques.
- Ils peuvent également ne pas être visibles.

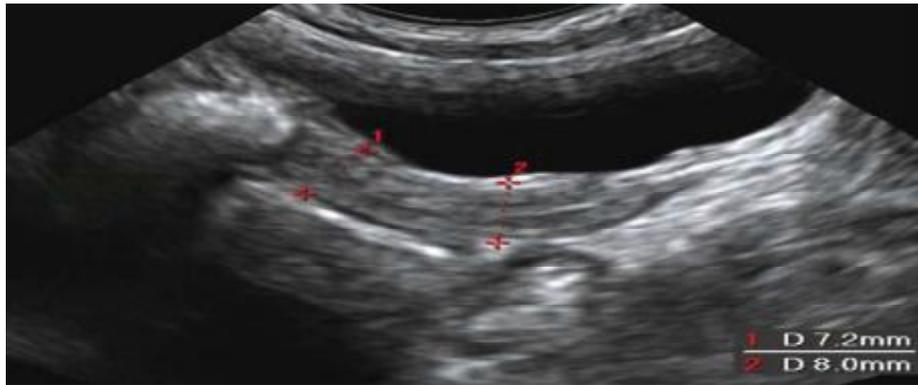


Image échographique d'un utérus en prépuberté



Image échographique des deux ovaires en prépuberté

❖ Organes génitaux internes en début de puberté :

- L'utérus grandit, >4 cm
- L'isthme s'épaissit avec un rapport Taille corps/col ≥ 1.2
- La ligne de vacuité utérine hyper échogène est bien visible.
- L'endomètre est rarement visible.
- Le doppler des artères utérines met en évidence un flux diastolique présent.
- Les ovaires deviennent ovoïdes.
- Organes génitaux internes en début de puberté
- Ils grandissent pour atteindre 2.5 à 5 cm de long, 1.5 à 3 cm de large, 0.6 à 1.5 cm d'épaisseur
- Les follicules sont mieux visibles.
- L'utérus a une taille définitive de 6 cm de long.
- utérus de jeune femme.

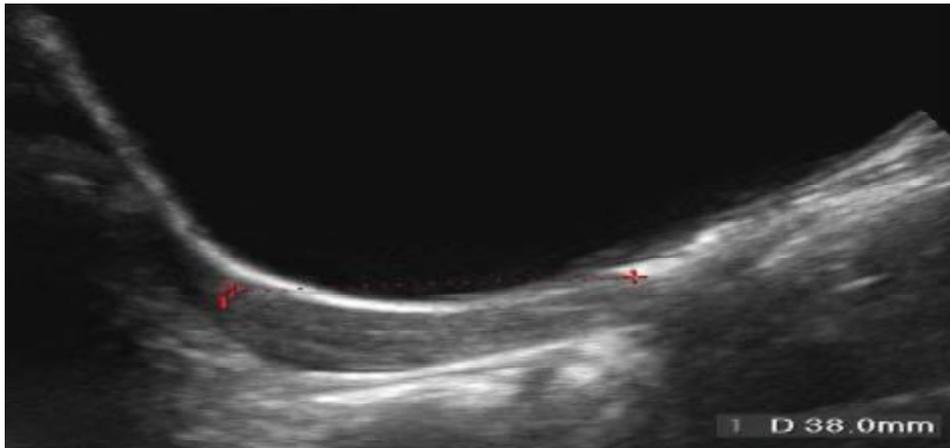


Image échographique d'un utérus en début de puberté

❖ Organes génitaux internes pubères :

- L'utérus mesure en moyenne:3,5 cm de long pour le corps et 2.5 cm pour le col 4 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur.
- Le flux doppler des artères utérines est constant tout au long de l'intervalle diastolique.

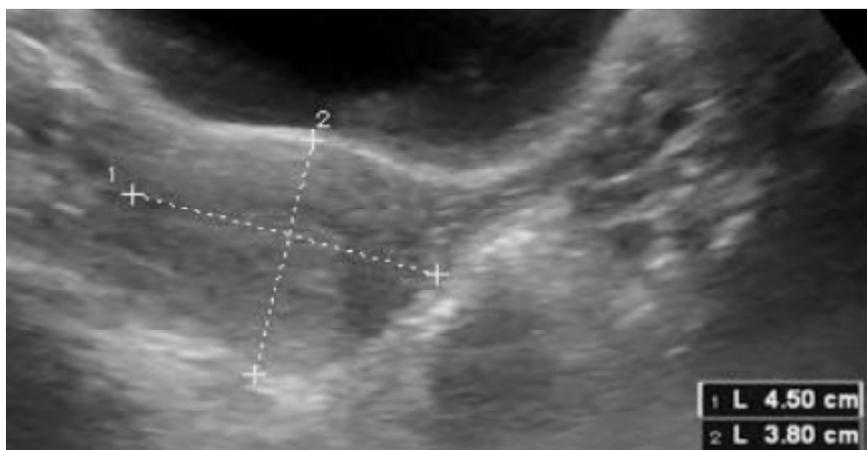
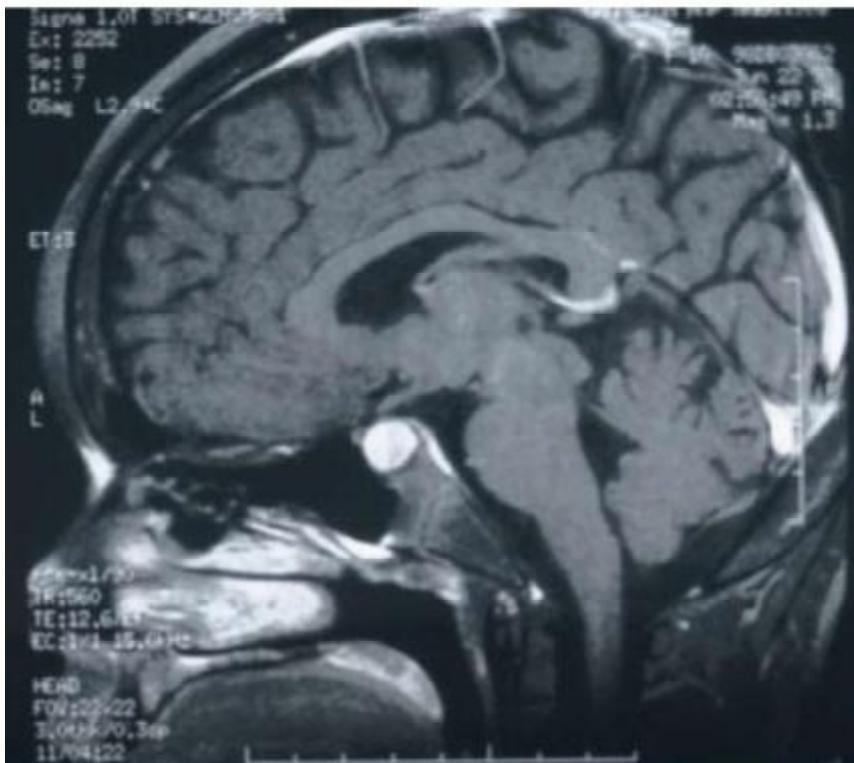


Image échographique d'un utérus pubère.

3.2. Recherche étiologique

- La nature de l'imagerie effectuée à visée diagnostique dépend du caractère central ou périphérique de la puberté et doit donc être orientée par la biologie.
- Les pubertés centrales sont les plus fréquentes et font craindre un processus tumoral du système nerveux central donc la neuro-imagerie est indispensable dans l'exploration de cette entité :
 - ↳ L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de choix dans l'étude de l'encéphale, mais en pratique, l'accès aux machines reste difficile.

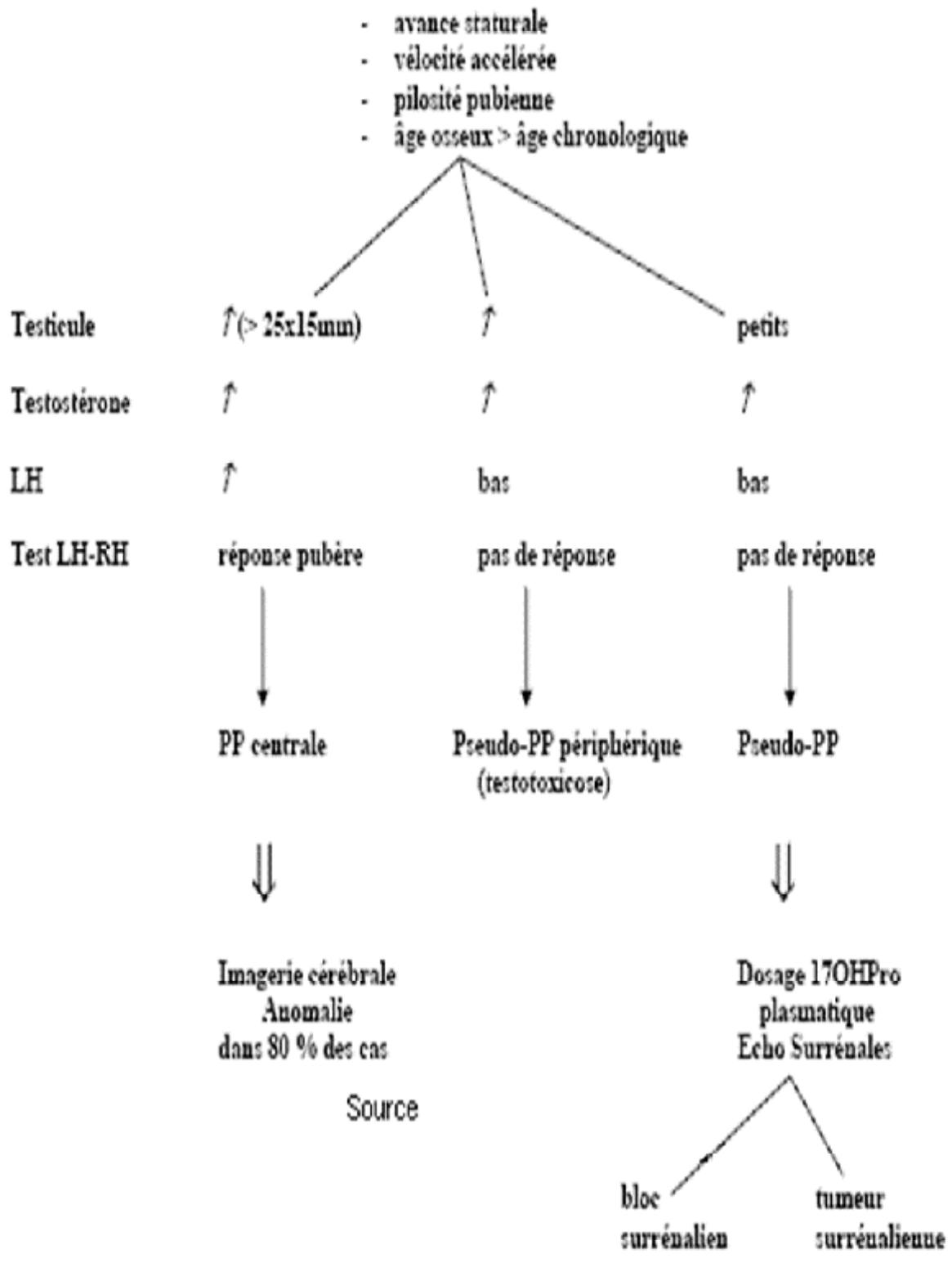


IRM de la région hypothalamo-hypophysaire

- ↳ Le scanner cérébral est donc un bon outil de débrouillage, suffisant dans l'exploration des pubertés précoces isolées de la petite fille de plus de 6 ans, ce qui représente la majorité des cas.

- ↳ Le scanner (ou l'IRM) sont, dans ce cas, le plus souvent normaux et la puberté est considérée comme idiopathique.
- ↳ L'IRM est pratiquée en première intention lorsqu'une cause organique est probable : chez le garçon, chez les filles de moins de 6 ans, ou quand existent des signes neurologiques faisant craindre une pathologie du système nerveux central.
- Les pubertés précoces périphériques sont beaucoup plus rares, et les explorations radiologiques doivent être guidées par le bilan biologique pour déterminer l'origine de la production des stéroïdes sexuels : ovaires, testicules ou surrénales [39].
- Les surrénales sont visualisées au mieux par un scanner.
- Les loges surrénales peuvent être étudiées en échographie chez l'enfant de moins de 5 ans, plus difficilement à gauche (l'estomac arrête les ultrasons).
- Les ovaires et les testicules sont explorés par échographie.

Puberté précoce (PP) chez le garçon (âge < 10 ans)



Puberté précoce (PP) chez la fille (âge < 8 ans)

- avance staturale
- vélocité accélérée
- pilosité pubienne
- âge osseux > âge chronologique
- échographie pelvienne : utérus > 35mm
rapport corps/col > 1

LH

↑

bas

Test LH-RH

réponse pubère

pas de réponse

PP centrale

Pseudo-PP

Imagerie cérébrale

Pigmentation cutanée
Dysplasie osseuse :
Syndrome de
Mac-Cune Albright

Echographie abdominale
- tumeur surrénale
- tumeur ovarienne
- kyste ovarien fonctionnel

E. Etiologies des pubertés précoces

- ✓ Les pubertés précoces sont beaucoup plus fréquentes chez la fille que chez le garçon. Ceux-ci ne représentent en effet que 3,3 à 19 % des pubertés vues dans les services spécialisés.
- ✓ De plus, les causes organiques et en particulier neurogènes prédominent, Il faut s'acharner à les rechercher, à l'inverse, chez la fille, une étiologie organique n'est identifiée que dans un petit nombre de cas : de 13 à 40 % selon les séries.
- ✓ Les pubertés précoces dites idiopathiques sont les plus fréquentes.

I. Pubertés précoces centrales ou dépendantes des gonadotrophines

1. Les pubertés précoces secondaires :

1.1. Hamartomes hypothalamiques

- Les hamartomes sont des lésions malformatives du tuber cinereum hypothalamique qui se manifestent par une puberté précoce ou par une comitialité avec crises gélastiques (accès de rire brefs et répétés).
- À l'IRM :il existe une masse bien limitée, arrondie ou ovalaire appendue aux tubercules mamillaires, en arrière de la tige pituitaire, la taille peut varier de quelques millimètres à plusieurs centimètres, elle a même signal que les tissus adjacents en séquence T1, et parfois de signal un peu plus intense sur les séquences longues, fait important, il n'y a jamais de prise de contraste, elle n'évolue pas mais doivent être surveillées en IRM.
- Le pronostic à long terme sur le plan gonadique est bon.

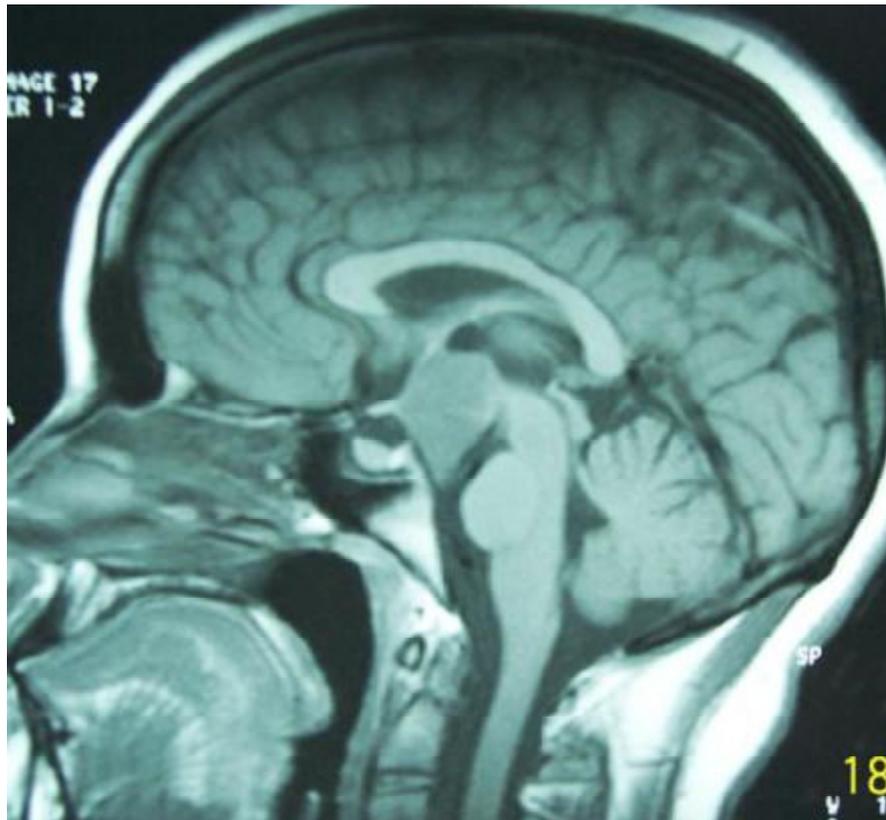
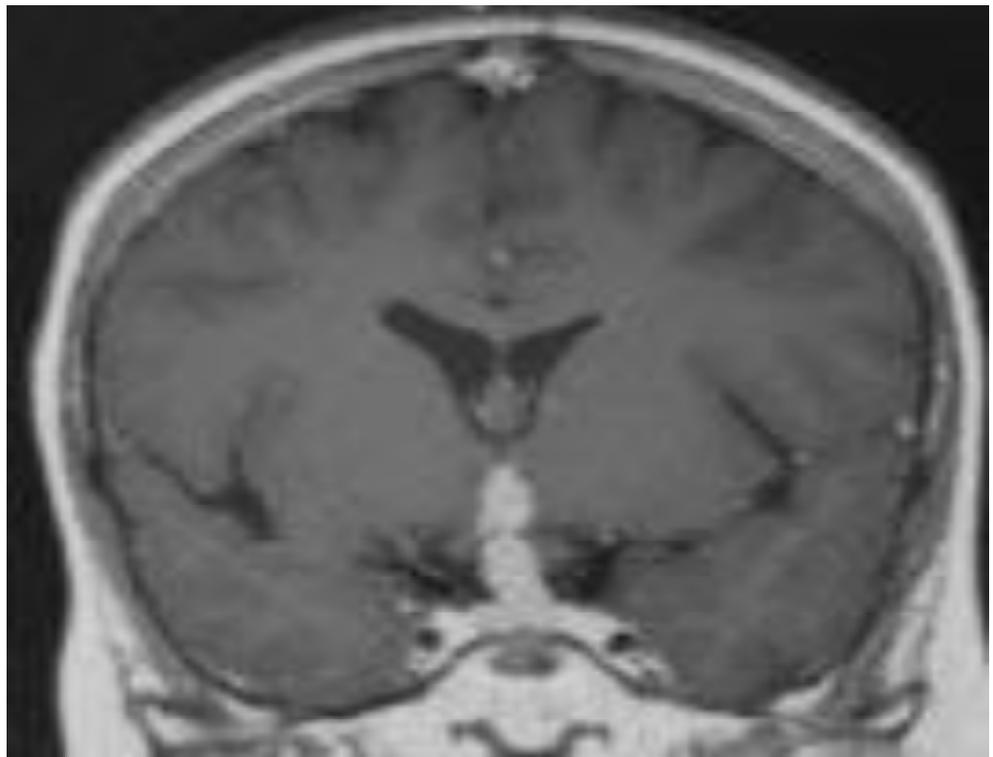
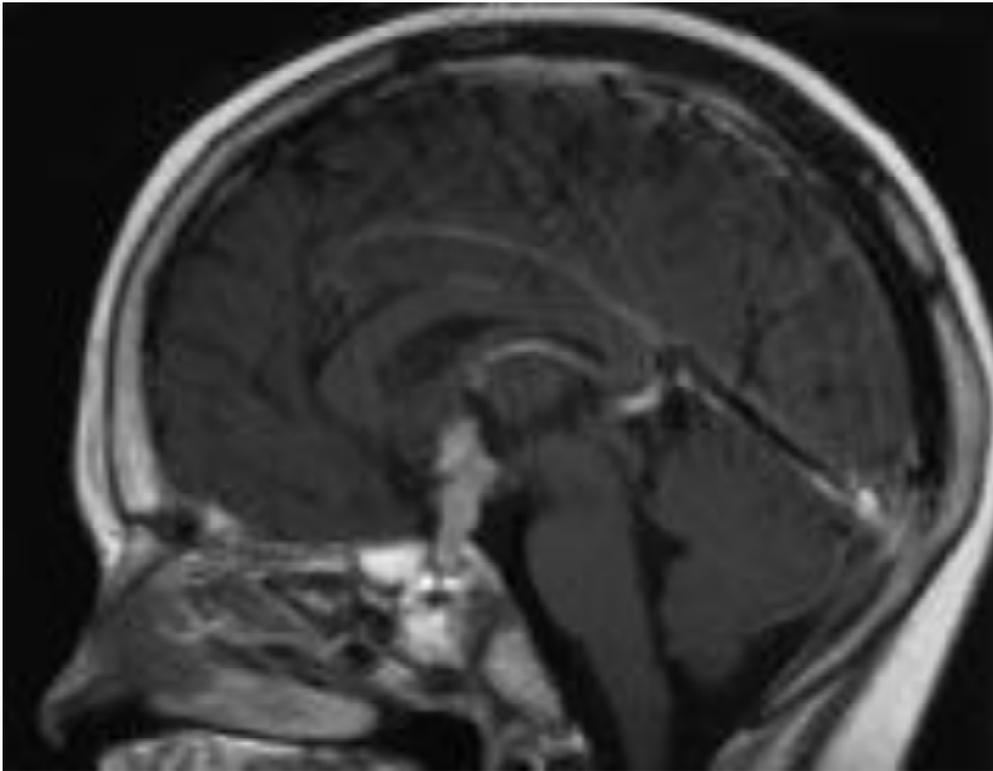


Figure 1. Imagerie par résonance magnétique encéphalique, coupe sagittale, séquence T1 : processus lésionnel en isosignal homogène de la région hypothalamique.

1.2. Tumeurs germinales de la région sellaie

- ✓ Les tumeurs germinales de la région sellaie peuvent se manifester par une puberté précoce centrale.
- ✓ Ces tumeurs malignes sécrètent parfois l'Hcg ou l'a-foetoprotéine qui doivent être recherchées dans le sang et en cas d'orientation à l'IRM, dans le liquide céphalorachidien.
- ✓ Peuvent également s'y associer des signes d'atteinte hypothalamique et hypophysaire:
 - diabète insipide partiel ou complet
 - obésité de type « hypothalamique » par trouble de la satiété.
- ✓ En IRM :

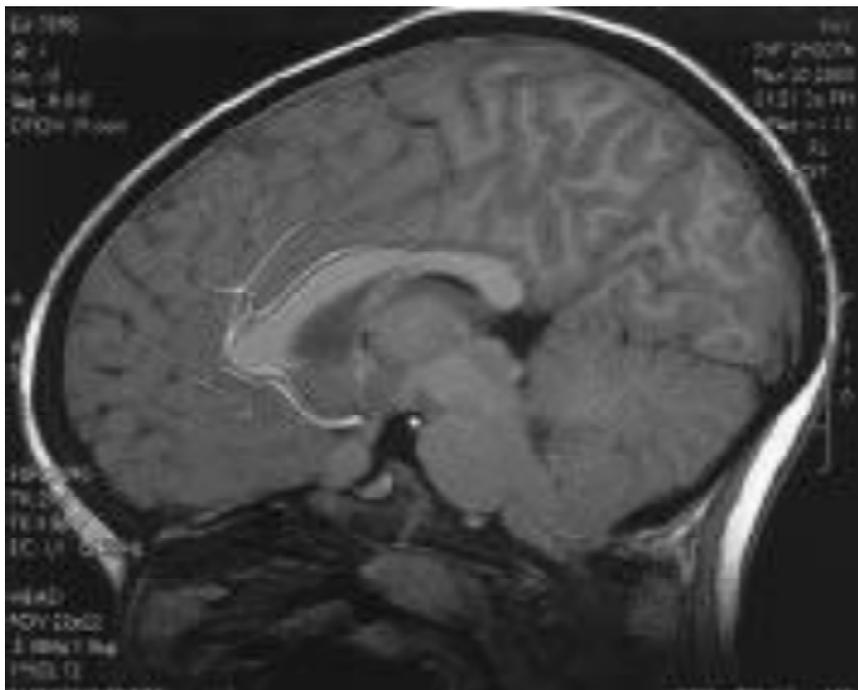
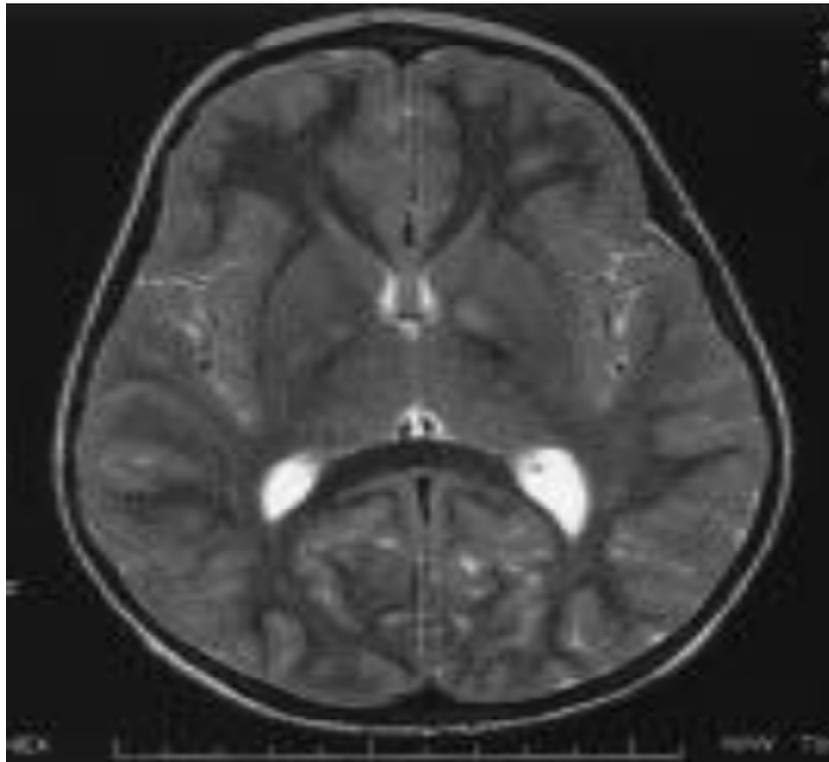
Le germinome a l'aspect d'une masse parfois de petite taille, en isosignal par rapport à l'hypophyse en séquence T1, et prenant le contraste. Parfois, il ne se manifeste que par un élargissement de la tige pituitaire.
- ✓ Le diagnostic ne peut être affirmé que par la biopsie.
- ✓ Tumeur de bon pronostic lorsqu'il n'y a pas d'extension métastatique et qui est très chimiosensible.



Images : Aspect d'imagerie par résonance magnétique d'un germinome de la tige pituitaire, paraît élargie en séquence pondérée T1, et se rehausse après injection de gadolinium.

1.3. Neurofibromatose de type 1 (NF1)

- ✓ La NF1 ou maladie de Recklinghausen associe des taches café au lait et des tumeurs fibromateuses, neurofibromes (gliomes, neurinomes) ou fibromes cutanés.
- ✓ Elle est due à une mutation du gène de la neurofibrine (chromosome 17q11).
- ✓ La puberté précoce centrale survient le plus souvent chez les patients ayant une tumeur suprasellaire, gliome du chiasma ou de la région hypothalamique, cependant, il existe des observations de puberté précoce sans gliome du chiasma [40].
- ✓ Globalement, la fréquence des pubertés précoces est de 3 et 2,4 % dans les deux plus importantes séries de 219 et 412 patients [41]. Cependant, lorsqu'il existe une tumeur du chiasma optique, la fréquence est de 40 %, d'où l'importance de suivre ces patients de façon prospective.
- ✓ Dans la NF1, l'IRM peut également mettre en évidence des hypersignaux spontanés en séquence T2, ne prenant pas le contraste, appelés « objets brillants non identifiés » (OBNI) et localisés dans le tronc cérébral, la capsule interne, le splénium du corps calleux ou la substance blanche sous corticale. Ces signaux n'ont pas d'explication physiopathologique claire, sont sans valeur pathologique dans ce contexte, régressent à l'âge adulte.



- ↳ Aspect d'imagerie par résonance magnétique d'un gliome du chiasma, qui apparaît élargi, iso-intense (A). La coupe transversale montre des hypersignaux périventriculaires (objets brillants non identifiés [OBNI]) dans contexte de neurofibromatose de type I.

1.4. Pubertés après irradiation du système nerveux central (SNC)

- ✓ L'irradiation du SNC et, de façon plus globale, la prise en charge thérapeutique des pathologies malignes du SNC (chimiothérapie, radiothérapie) chez l'enfant prépubère, ont des conséquences sur la croissance et sur la puberté.
- ✓ L'irradiation du SNC, surtout pour des doses hypophysaires inférieures à 24 Gy, est associée à une avance pubertaire dans les deux sexes : en moyenne, 8,5 ans chez les filles et 9,2 ans chez les garçons [42].
- ✓ Ce phénomène est d'autant plus net que l'irradiation est précoce. Les doses élevées favorisent plutôt les retards pubertaires. Ce phénomène dose-dépendant est reproductible chez l'animal mais son mécanisme (lésion aspécifique des neurones, levée d'inhibition du système GABA ?) n'est pas clairement déterminé [43].
- ✓ En outre, le pic de croissance est diminué, ce qui, ajouté au déficit en hormone de croissance et à l'irradiation vertébrospinale fréquemment présents dans ce contexte, participe au risque de petite taille définitive [44]. La prise en charge thérapeutique de ces pubertés nécessite souvent l'association des agonistes de la GnRH-hormone de croissance.
- ✓ Le risque de dysfonction de l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique est significatif chez ces patients, et peut se manifester par une insuffisance gonadotrope à la suite d'un déclenchement pubertaire précoce [44].

1.5. Autres causes :

D'autres causes plus rares ont été décrites :

- ✓ Les kystes arachnoïdiens suprasellaires sont bénins ; ils ont un contenu liquide (hyposignal T1, hypersignal T2), sans prise de contraste.
- ✓ Les tumeurs gliales, sans contexte de neurofibromatose, peuvent se manifester par une puberté précoce centrale.

- ✓ Les pathologies cérébrales, même lorsqu'elles ont été traitées, peuvent se compliquer d'une puberté précoce : hydrocéphalie, hypertension intracrânienne. Le mécanisme du déclenchement pubertaire est inconnu.

2. Pubertés précoces idiopathiques

- ✓ Ce terme regroupe l'ensemble des pubertés précoces centrales, chez lesquelles aucune cause n'a pu être identifiée ; elles sont donc considérées comme un diagnostic d'élimination.
- ✓ Il s'agit de la majorité des pubertés précoces de la petite fille et d'une faible fraction des pubertés précoces du garçon.
- ✓ La présentation clinique et biologique est celle d'une puberté centrale, et il n'existe pas d'argument clinique formel qui puisse d'emblée orienter vers une puberté précoce idiopathique.
- ✓ L'extrême précocité pubertaire, la rapidité d'évolution, l'apparition très précoce des règles dans le développement pubertaire ou l'hyperestrogénie sont des éléments qui orientent, à l'inverse, vers une cause pathologique de puberté précoce.
- ✓ Les conséquences à long terme de ces pubertés idiopathiques sont le risque de diminution de la taille et le retentissement psychologique de la précocité pubertaire.

3. Pubertés précoces chez les enfants adoptés

3.1. Généralités :

- ✓ Les enfants adoptés ou provenant d'un pays du tiers-monde représentent une proportion importante (20 à 30 %) des enfants évalués pour puberté précoce centrale.
- ✓ La prise en charge psychologique des patients et de leurs familles doit être particulièrement attentive.
- ✓ Le concept de puberté précoce centrale chez les enfants adoptés de pays étrangers est relativement nouveau. Il a été développé depuis le début des années 1990 à partir d'une étude Suédoise portant sur 107 filles d'origine indienne : elles ont été réglées dans leur pays d'adoption, plus tôt qu'habituellement.
- ✓ Si l'on admet comme moyenne normale l'âge de 12,5 ans à 13 ans, ces adolescentes ont eu leurs premières règles en moyenne à 11 ans et 6 mois et 14 d'entre elles (13 %) avant l'âge de 10 ans [45]. Les publications qui ont suivi viennent en particulier de l'Europe de l'Ouest : Belgique [46], Hollande [47], Italie [48], France [49], mais aussi des États-Unis [50].
- ✓ Ces études ont confirmé les données initiales. Quel est ce phénomène ? Comment le relier à celui, bien connu, de l'avance séculaire d'apparition des premières règles dans les pays développés ? Jusqu'ici, l'idée qui prévalait était celle d'une renutrition rapide à l'origine du déclenchement de la puberté.
- ✓ Récemment, l'équipe de J.P. Bourguignon à Liège a émis une autre hypothèse : la consommation exagérée de pesticides organochlorés serait à l'origine de la précocité sexuelle en agissant comme des interrupteurs hormonaux dont la demi-vie est très longue [51].

3.2. Conditions d'apparition de la puberté précoce :

- ✓ Dans toutes les séries rapportées, la population concerne presque exclusivement le sexe féminin. Dans notre enquête française pourtant, nous trouvons 3 cas dans une population de 38 garçons adoptés.
- ✓ Cette même étude révèle la survenue de puberté précoce dans 3 familles [52]. Tous les pays peuvent être concernés, comme cela est bien souligné dans l'enquête récente réalisée en Belgique [53] : Asie, Afrique, Amérique du Sud, Europe de l'Est, à l'exception de la Chine qui ne figure pas dans cette liste.
- ✓ C'est entre l'âge de 4 et 8 ans que le risque de développer une puberté précoce est le plus élevé, tranche d'âge retrouvée par l'ensemble des auteurs. Ainsi, il peut s'écouler plusieurs années entre l'arrivée dans le pays d'adoption et la survenue de la puberté, ceci soulevant l'hypothèse d'une sorte de « mémoire biologique » à l'origine du déclenchement hormonal dont le mécanisme sera développé plus loin.

3.3. Caractéristiques cliniques :

- ✓ La symptomatologie est variable, parfois très évolutive, d'autant plus trompeuse que l'examen clinique à l'arrivée dans le pays d'adoption est négatif. Dans les mois qui suivent, la progression des caractères sexuels secondaires peut être rapide, mais c'est le degré d'accroissement statural et osseux qui est souvent impressionnant.
- ✓ Dans une famille malgache, deux sœurs ont grandi de 22 et 15 cm la première année et le gain de taille de leur frère a été de 14 cm, simultanément, la maturation osseuse a progressé respectivement de 5 ans et de 4,5 ans chez les deux filles durant la même période, et de 6 ans après deux ans de surveillance chez le garçon [54].

- ✓ On n'observe pas de tels rythmes de croissance staturale dans les autres causes de puberté précoce, qu'elles soient idiopathiques ou organiques, fait souligné aussi dans d'autres publications [55]. Contrairement à une idée répandue, l'index de corpulence n'est pas toujours abaissé et le rapport poids/taille peut être normal ou même élevé lorsque la puberté apparaît [56].
- ✓ En effet, certains enfants adoptés ont commencé leur rattrapage staturo-pondéral avant leur arrivée en Europe. On est ainsi confronté à diverses situations lors de l'examen initial : retard de croissance et maigreur, adiposité et stature normales sans signes de puberté, enfin début de puberté avec adiposité augmentée et début de rattrapage statural.

Tableau : Puberté précoce et adoption : les inconnues et les divers facteurs à considérer.

Avant l'adoption :

- Ethnie et facteurs génétiques (formes familiales)
- État civil (incertitude sur la date de naissance)
- Normes de taille et de poids selon les pays
- Âge exact au début de la puberté
- Rythme de croissance staturale et pondérale
- Taille des parents (taille cible génétique)
- Facteurs environnementaux :
 - pesticides et autres produits toxiques
 - impact sur le fœtus et le nouveau-né de ces produits ingérés par la mère
 - pharmacologie et durée de vie des divers toxiques
 - distribution variable des toxiques selon les pays

À l'adoption :

- État nutritionnel à l'arrivée
- Signes de puberté :
 - volume mammaire ou testiculaire contre pilosité sexuelle«Tempo» de la puberté
- Obtention de la taille finale

3.4. Conduite à tenir:

- Tout enfant adopté de pays étranger doit être examiné et suivi régulièrement tous les 3 à 6 mois, particulièrement à partir de l'âge de 4 ans chez les filles et de 8 ans chez les garçons.
- Une radiographie du poignet et de la main gauches pour évaluation de la maturation osseuse est demandée, qu'il y ait ou non des signes de puberté. Ce document servira de référence pour apprécier le rythme d'évolution de l'âge osseux.
- Faut-il demander une IRM cérébrale de principe chez ces sujets ? Cela paraît inutile dans le cas présent, surtout si l'âge de début se rapproche de 7 à 8 ans chez les filles et de 9 à 10 ans chez les garçons.
- Les autres examens complémentaires sont ceux qui sont préconisés habituellement en cas de puberté précoce (test à la LH-RH, dosage des stéroïdes sexuels circulants, échographie utéro-ovarienne).
- Dès le diagnostic posé, il faut discuter l'indication d'un traitement par analogue de la Gn-RH. Les résultats à long terme ne sont pas faciles à évaluer par rapport aux séries d'enfants avec puberté précoce apparue dans leur pays d'origine, où l'on connaît avec précision l'âge et les coordonnées auxologiques au début de la maladie. De plus, il faut apprécier la taille finale par rapport aux normes des pays d'origine, données inconnues la plupart du temps, comme celles des tailles parentales.

II. Pubertés précoces périphériques : non liées à une augmentation de la sécrétion pulsatile de LH et FSH.

- ◆ Ce cadre diagnostique recouvre des causes variées et relativement rares de pubertés précoces. Il est cependant essentiel de les reconnaître, car elles posent des problèmes pronostiques et thérapeutiques très différents de ceux des pubertés précoces centrales.
- ◆ La présentation clinique est variable, fonction du type de ces pubertés précoces, mais les caractéristiques communes sont une élévation souvent nette des taux de stéroïdes sexuels (estradiol ou testostérone plasmatiques) et des valeurs basses et peu stimulables par la GnRH des gonadotrophines LH et FSH, du fait du rétrocontrôle négatif des stéroïdes sexuels.

2.1. SYNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT

- Il est beaucoup plus fréquent chez la fille mais peut atteindre également le garçon (10/1 environ). Sa description clinique initiale correspond à une triade:
 - puberté précoce,
 - taches cutanées café au lait
 - dysplasie fibreuse des os.
- En fait, on sait maintenant qu'il existe de nombreuses variantes autour de cette triade.

A-Manifestations cliniques :

A.1. Puberté précoce :

A.1.1. Chez la fille :

- l'âge de début est variable, mais parfois très précoce, dans la première année de vie.

- Les caractéristiques distinctives par rapport aux pubertés précoces centrales sont :
 - ◆ l'importance de l'hyperestrogénie, marquée par une pigmentation importante des aréoles mammaires et de la vulve, et la survenue précoce dans l'évolution de métrorragies, souvent quelques semaines après le début du développement des seins.
 - ◆ L'accélération staturale et la maturation osseuse sont souvent moins nettes au début, mais surviennent de façon retardée.
- Le bilan hormonal au moment de la poussée montre des taux élevés d'estradiol plasmatique, compris entre 50 et parfois plus de 200 pg/mL avec des gonadotrophines basses et non stimulables par la GnRH.
- L'échographie est un élément important du diagnostic et montre :
 - un ou plusieurs kystes ovariens, uni- ou bilatéraux, souvent hémorragiques, hétérogènes et hyperéchogènes [57]
 - l'utérus présente les caractéristiques d'imprégnation estrogénique.
 - L'évolution de ces kystes se fait habituellement vers la rupture, avec diminution des signes d'hyperestrogénie, souvent métrorragie de privation et présence transitoire d'un épanchement dans le cul-de-sac de Douglas.
 - Il faut savoir penser au syndrome de McCune-Albright devant des tableaux moins typiques et refaire des échographies pelviennes au moment des poussées pour mettre en évidence les kystes.
 - Ces kystes ovariens ont une gravité propre du fait du risque de torsion, majeur dès que le diamètre du kyste dépasse 4 cm.
 - La survenue de douleurs abdominales ou de kystes volumineux impose donc une ponction sous échographie ou coelioscopie qui permet par ailleurs une confirmation moléculaire du diagnostic.



Figure : Échographie de l'ovaire d'une jeune fille avec un Syndrome de McCune- Albright : volumineux kyste de l'ovaire droit.

A.1.2. Chez le garçon,

Une dizaine de cas seulement de pubertés précoces par syndrome de McCune- Albright ont été publiés :

- Typiquement, il existe une augmentation du volume testiculaire et de la testostérone plasmatique avec gonadotropines basses, donnant un tableau proche de celui des testotoxicoses.
- Plus récemment, un tableau lié à une activation isolée des cellules de Sertoli a été décrit [58], avec présence de gros testicules et hypersécrétion d'inhibine B, mais sans puberté précoce à proprement parler car il n'y a pas d'hypersécrétion de testostérone par les cellules de Leydig.

A.2. Dysplasie fibreuse des os :

- Elle peut être totalement asymptomatique ou se manifester par des douleurs ou des déformations osseuses.
- En cas de suspicion de syndrome de McCune- Albright, elle doit être recherchée par des clichés du squelette entier ou par une scintigraphie osseuse.

- Elle peut atteindre tous les os, mais atteint souvent les os longs (fémur ,humérus).
- L'aspect radiologique des os longs est constitué de :
 - l'association de clartés osseuses, de zones claires arrondies et parfois confluentes, de déformations avec aspect d'os soufflé et de déformations osseuses, la corticale est souvent dense.
 - Localisation non systématisée quelquefois latéralisée des lésions, qui atteignent un ou plusieurs membres, parfois une partie d'un os.



**Image radiologique en faveur d'une dysplasie fibreuse des extrémités inférieures
des deux fémurs**

- L'atteinte du crâne est fréquente :
 - épaississement anarchique de la base du crâne, images lacunaires de la voûte, déformations du massif facial.
 - Cette localisation est particulièrement à risque de compression nerveuse (nerfs optiques).

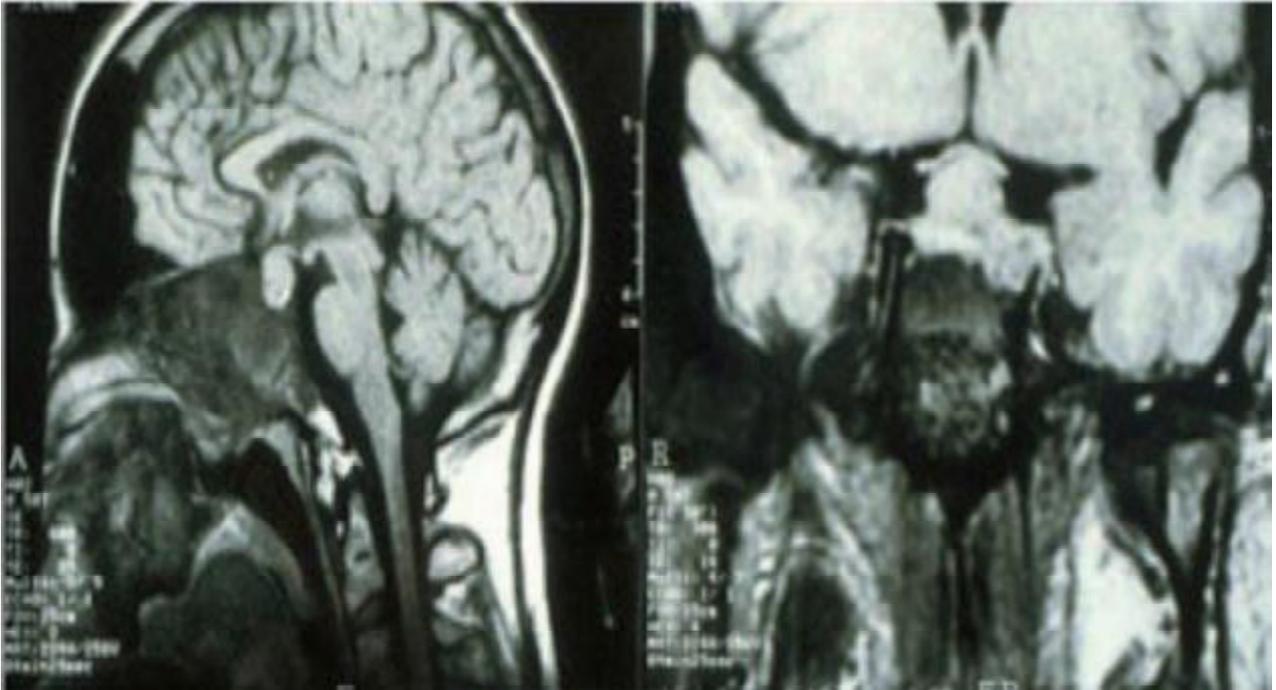


Figure : IRM du crâne mettant en évidence, au sein d'une dysplasie osseuse majeure de la base du crâne et de l'étage antérieur, un macroadénome hypophysaire sécrétant de la GH chez une patiente présentant une acromégalie et un syndrome de McCune-Albright.

- La dysplasie fibreuse peut être évolutive, et donc non détectable sur un premier examen, puis apparaître ensuite.
- Elle nécessite une prise en charge médicale et orthopédique propre du fait des risques de fracture pathologique.

A.3. Taches cutanées :

- Elles sont typiquement à contours irréguliers en « carte de géographie » et disposées de façon métamériques, ne franchissant habituellement pas la ligne médiane.



Figure : Atteinte cutanée dans le syndrome de McCune–Albright ; il faut noter la disposition métamérique des taches café au lait.

A.4. Autres manifestations :

- D'autres manifestations peuvent se rencontrer, en particulier dans les formes sévères, à début précoce :
 - ◆ troubles du rythme cardiaque,
 - ◆ hépatopathies,
 - ◆ fuite urinaire de phosphore avec ostéomalacie,
 - ◆ hyperthyroïdie par autonomie thyroïdienne (thyroid stimulating hormone [TSH] basse et anticorps antirécepteur de la TSH négatifs) [59],
 - ◆ acromégalie, hypercorticisme par adénome de la surrénale.
- l'acromégalie se rencontre préférentiellement chez l'adulte [60].



Figure : Déformation progressive du visage liée à la dysplasie et à l'acromégalie chez un jeune garçon porteur d'un syndrome de McCune-Albright.

A.5. Formes cliniques particulières :

- La connaissance des mécanismes de l'affection a permis de mieux comprendre la diversité des présentations et des atteintes dans le syndrome de McCune–Albright (cf infra).
- En effet, la présence sous forme d'une mosaïque somatique d'une mutation activant les cellules permet de comprendre que des organes différents puissent être impliqués, avec des sévérités différentes. Les formes partielles, ne comportant que deux des trois signes de la triade, sont fréquentes.
- Certaines des atteintes peuvent devenir détectables de façon secondaire : apparition de la dysplasie osseuse ou de taches café au lait des années après une puberté précoce.
- Ainsi, il est clair à présent que certains kystes ovariens récidivants ou certains épisodes de métrorragies isolées de la petite fille sans signe cutané ou osseux peuvent s'assimiler au syndrome de McCune–Albright [61].
- Également, l'exploration systématique des patients ayant une dysplasie fibreuse des os en apparence isolée permet parfois de repérer des signes d'hyperactivité des glandes endocrines .

B- Manifestations biologiques :

- Le bilan non endocrinien comprend systématiquement un dosage de calcémie, phosphorémie, transaminases, bilirubine.
- Le bilan endocrinien a pour objectif de dépister ou confirmer d'éventuels symptômes biologiques d'hyperfonctionnement.
- Dans le cadre de la puberté précoce, la sécrétion d'oestrogène (ou beaucoup plus rarement de testostérone) est le plus souvent épisodique, et des dosages itératifs d'oestradiol sont nécessaires. Par ailleurs, un test de stimulation par le

GnRH permet de mieux documenter le caractère gonadotrophines-indépendant en mettant en évidence des taux diminués ou indétectables de LH et FSH.

- La recherche d'autres endocrinopathies d'hyperfonctionnement repose sur des dosages hormonaux au moyen de taux plaMCASTiques de base (T4, TSH, ACTH, cortisol, IGF-1, prolactine, AMH, inhibine B) de cycles plaMCASTiques sur 24h (cortisol, ACTH), de sécrétion urinaire de 24h (cortisol libre), et éventuellement de tests dynamiques (test à la dexaméthasone).
- L'analyse moléculaire du gène GNAS1 est possible en routine
- notamment à partir d'ADN leucocytaire facile à obtenir. Cependant, un résultat négatif n'exclue pas la présence de la mutation qui peut n'être présente qu'au niveau des tissus présentant un hyperfonctionnement (os, liquide folliculaire, parmi les plus faciles à obtenir). Si le diagnostic clinique est établi, l'analyse n'a pas d'intérêt pour la prise en charge d'autant qu'il n'existe pas de corrélation génotype/phénotype.

C .Imagerie :

- L'échographie pelvienne est indispensable pour documenter la présence éventuelle de kystes ovariens qui sont plus particulièrement unilatéraux et de grande taille.
- L'existence d'autres endocrinopathies d'hyperfonctionnement justifie la recherche ciblée d'adénomes (échographie thyroïdienne, testiculaire ; tomodensitométrie des surrénales ; IRM hypophysaire).
- L'évaluation de l'âge osseux permet de suivre la maturation éventuellement excessive des cartilages de croissance en cas de puberté précoce.
- Le bilan complet osseux est détaillé dans le chapitre « La Dysplasie Fibreuse».

2.2 .TESTOTOXICOSE OU PUBERTÉ PRÉCOCE FAMILIALE /LIMITÉE AUX

GARÇONS

- Cette entité est décrite dans la littérature sous le nom de familial male-limited precocious puberty ou FMPP ou de male-limited precocious puberty ou MPP.
- Le tableau clinique est peu différent de celui d'une puberté précoce centrale avec une augmentation de la vitesse de croissance, une augmentation du volume testiculaire et l'apparition de caractères sexuels secondaires.
- L'âge de début est variable, en général entre 2 et 4 ans, parfois extrêmement précoce, avant l'âge de 2 ans.
- Le bilan biologique est habituellement typique, avec une augmentation de la testostérone plasmatique au-dessus de 0,5 ng/mL (en général entre 1 et 3 ng/mL) et des gonadotrophines FSH et surtout LH basses et non stimulables au cours du test à la GnRH.
- Les diagnostics à éliminer comportent essentiellement les autres causes de puberté précoce périphérique, en particulier les tumeurs testiculaires (échographie testiculaire).
- L'histologie (des biopsies ont été réalisées chez les premiers patients mais sont actuellement inutiles) montre une hyperplasie d'intensité variable des cellules de Leydig et une maturation des tubes séminifères sous l'effet de la testostérone.
- Le mécanisme de la puberté précoce familiale limitée aux garçons a été identifié par Shenker [62]. Il s'agit de mutations activatrices du récepteur de LH. Le récepteur de LH est exprimé à la surface des cellules de Leydig ; il est activé par l'hCG placentaire (et contribue donc par ce biais à la différenciation sexuelle masculine) et par la LH. Le récepteur de LH active la cellule de Leydig en stimulant la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Avec le

récepteur de LH normal, il n'y a pas de production d'AMPc en l'absence de ligand (LH, hCG) et une augmentation de l'AMPc produit à mesure que la concentration de ligand augmente. Quand le récepteur comporte une mutation activatrice, il est actif en l'absence de ligand comme en témoigne la production d'AMPc.

2.3 .TUMEURS GONADIQUES :

- ◆ Chez le garçon, les tumeurs des cellules de Leydig représentent une cause rare de puberté précoce.
- ◆ Le tableau clinique est celui d'une virilisation progressive (caractères sexuels secondaires, vitesse de croissance et âge osseux) avec un tableau biologique de puberté précoce « périphérique ».
- ◆ La tumeur est exceptionnellement palpable à l'examen clinique et le signe évocateur est l'asymétrie testiculaire, liée à la maturation des tubes séminifères et non pas à la masse tumorale elle-même.
- ◆ L'échographie testiculaire confirme cette asymétrie et surtout révèle une masse hypoéchogène parfois infracentimétrique.
- ◆ Le traitement habituellement proposé est une orchidectomie ; cependant, des résections localisées peuvent être envisagées.
- ◆ Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération bénigne de cellules de Leydig, associée à des signes de maturation testiculaire, mais sans spermatogenèse.
- ◆ Sur le plan moléculaire, ces tumeurs à cellules de Leydig sont dues, comme les testotoxicoses, à des mutations activatrices du récepteur de LH. Une mutation particulière (D578H, a pu être identifiée dans cinq des six cas étudiés [63]. À l'inverse des testotoxicoses, cette mutation est somatique et non pas transmise

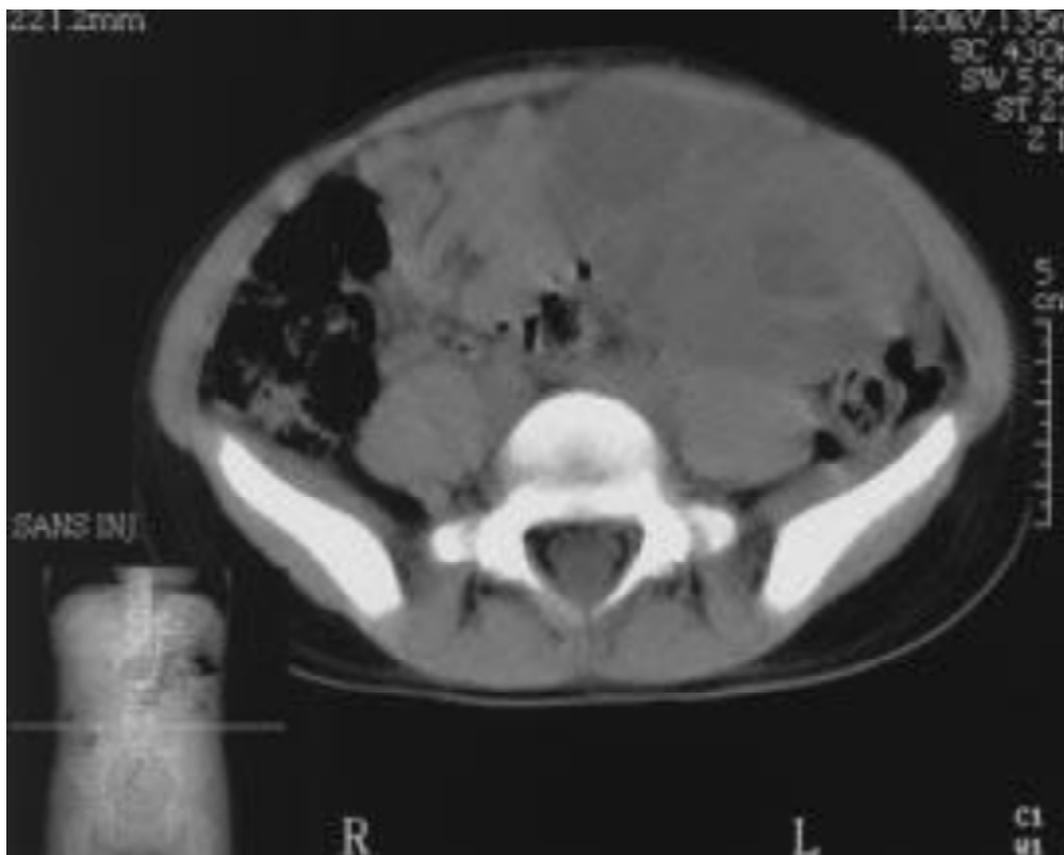
de façon germinale : elle est donc présente uniquement dans le tissu tumoral et pas dans le sang périphérique ou le testicule normal. De plus, cette mutation induit une prolifération tumorale des cellules de Leydig, contrairement à celles rencontrées dans les testotoxicoses .

2.4 .TUMEURS SÉCRÉTANTES DE L'OVAIRE :

- ◆ Les tumeurs sécrétantes de l'ovaire sont une cause rare de puberté précoce. Il s'agit essentiellement de tumeurs de la granulosa [64], qui se manifestent par des signes d'hyperestrogénie.
- ◆ L'âge moyen au diagnostic est aux alentours de 7 ans ; les limites d'âge habituelles de la puberté précoce ne s'appliquent donc pas et il faut évoquer le diagnostic devant une puberté rapidement évolutive (métrorragies précoces chez une fille non encore réglée) ou devant des troubles des règles [65].
- ◆ Sinon, le diagnostic est habituellement fait devant une masse abdominale palpable ou identifiée par l'échographie.
- ◆ Les examens biologiques confirment la sécrétion d'estradiol indépendante des gonadotrophines. Il est important de rechercher des marqueurs tumoraux : inhibine B dans les tumeurs de la granulosa, hCG ou α -foetoprotéine dans les tumeurs ayant une composante germinale.
- ◆ Le traitement comporte essentiellement l'oophorosalpingectomie.
Une chimiothérapie complémentaire est discutée en cas de métastases péritonéales ou de signe histologique d'agressivité [66].
- ◆ L'analyse rétrospective de 40 cas français de tumeurs de la granulosa pris en charge dans des centres anticancéreux (donc a priori les cas les plus graves) révèle un pronostic favorable dans 85 % des cas. L'existence de signes

endocriniens et un âge inférieur à 10 ans étaient associés avec un bon pronostic [67].

- ◆ À noter l'association possible de ces tumeurs de la granulosa avec l'enchondromatose (maladie d'Ollier) [100, 120]. Certaines tumeurs ovariennes sécrétant des estrogènes peuvent s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de Peutz-Jeghers (polypose colique) [68]. À noter la survenue possible de pubertés précoces centrales chez les enfants opérés d'une tumeur de la granulosa [64].
- ◆ Les tumeurs de la granulosa juvéniles (TGJ) se développent à partir du stroma gonadique et des cordons sexuels. Elles représentent 5 % des tumeurs ovariennes pédiatriques.



Scanner pelvien d'une petite fille de 8 ans ; formation hétérogène volumineuse aux dépens de l'ovaire ; il s'agissait d'une tumeur de la granulosa.

2.5. TUMEURS SÉCRÉTANT DE LA GONADOTROPINE CHORIONIQUE HUMAINE

- Il est bien démontré maintenant qu'une substance ayant les caractéristiques immunologiques de l'hCG est sécrétée par l'hypophyse, en même temps que les gonadotropines FSH et LH. Cette sécrétion est pulsatile, sensible à l'administration de GnRH et serait le fait de cellules distinctes des cellules sécrétant FSH et LH [69].
- Toutefois, cette sécrétion n'est démontrable que dans les situations d'hyperactivité hypophysaire comme la ménopause.
- Chez l'enfant, la sécrétion hypophysaire d'hCG n'est pas documentée. En revanche, la sécrétion d'hCG par une grande variété de tumeurs malignes est bien établie, il s'agit toujours, en dehors des tumeurs gonadiques et hépatiques, de tumeurs situées sur la ligne médiane : médiastin, régions sellaire et suprasellaire, région pinéale.
- Les cellules responsables de la sécrétion d'hCG sont, dans les tumeurs non choriocarcinomeuses, des cellules géantes de type trophoblastique [70].
- Une exception notable : les hépatoblastomes avec sécrétion d'hCG ne contiennent pas de cellules géantes de type trophoblastique [71].
- Chez l'adulte, il est exceptionnel que de telles tumeurs se manifestent par des signes endocriniens, si ce n'est chez l'homme la possibilité d'une gynécomastie.
- En revanche, chez l'enfant, le développement d'un syndrome de précocité sexuelle est habituel. Très souvent, les tumeurs malignes sécrétant l'hCG sécrètent en même temps des sous-unités a et b libres d'hCG. Il existe également de rares tumeurs sécrétant exclusivement de la sous-unité b libre, qui ne donnent pas de précocité pubertaire, car les sous-unités sont dénuées d'activité biologique.

Signes cliniques

Chez le garçon :

- Les symptômes endocriniens sont essentiellement une virilisation rapide et intense due à la testostérone (L'intensité de la virilisation contraste avec l'absence d'augmentation du volume testiculaire) , une gynécomastie s'y associe chez les garçons les plus âgés .
- Dans la moitié des cas, existe à côté des signes endocriniens, un signe clinique de localisation tumorale : hépatomégalie, asymétrie testiculaire, mais ce sont presque toujours les signes endocriniens qui amènent à consulter. Lorsqu'il s'agit d'une tumeur hypothalamique sécrétant l'hCG, le syndrome de précocité sexuelle peut être précédé de signes de déficit d'une hormone hypophysaire : diabète insipide, retard statural.

Chez les filles :

- Les signes endocriniens ne sont pas constants :
 - Le développement mammaire peut être isolé ou associé à un développement simultané de la pilosité ou faire partie d'un syndrome de précocité sexuelle complet avec menstruations. Fait important, à la différence de ce qui existe chez les garçons, les signes de localisation tumorale sont souvent au premier plan et les signes endocriniens ne sont reconnus, dans la majorité des cas, qu'à l'occasion du bilan clinique et biologique de la tumeur. En effet, une sécrétion ectopique d'hCG chez la fille n'entraîne que tardivement une sécrétion de stéroïdes sexuels contrairement au garçon où de petites doses d'hCG sont suffisantes.
 - Selon la localisation tumorale, le motif de la consultation initiale peut être des douleurs abdominales avec masse palpable, une ascite, des signes d'hypertension intracrânienne, un diabète insipide.

- En conclusion, les symptômes de précocité sexuelle sont évocateurs d'une pseudopuberté précoce caractérisée, chez le garçon par la présence de petits testicules (et avant le résultat du dosage d'hCG, le doute est permis avec une tumeur à cellules de Leydig), chez la fille par l'existence de signes de localisation tumorale.

Signes biologique

- Ce sont les taux des gonadotropines qui sont caractéristiques de la situation plus que ceux des hormones sexuelles puisque les taux des gonadotropines FSH et LH sont effondrés et ne répondent pas à la GnRH.
- À lui seul ce tableau biologique est suffisamment caractéristique pour que le diagnostic de pseudopuberté précoce par sécrétion tumorale d'hCG soit évoqué.
- Il est facile de le confirmer par un dosage spécifique d'hCG.
- Les taux observés sont dans l'ensemble plus élevés chez les filles que chez les garçons. La sécrétion d'hCG peut être quantitativement faible, malgré des signes très marqués de précocité sexuelle ; elle peut même être intermittente.
- Il faut savoir parfois rechercher l'hCG dans le liquide céphalorachidien où les taux peuvent être 30 à 100 fois les taux sériques en présence d'une tumeur proche du IIIe ventricule.

2.6. PUBERTÉS PRÉCOCES « FACTICES » PAR ADMINISTRATION EXOGÈNE DE

STÉROÏDES

- Ces formes sont relativement rares dans notre expérience, mais leur reconnaissance est essentielle afin d'éviter des investigations complexes.
- Les stéroïdes peuvent être absorbés per os (contraceptifs oraux), mais également par voie transcutanée : estrogènes largement utilisés, testostérone non encore disponible en France mais utilisée à l'étranger.

- L'interrogatoire relèvera la présence de ces médicaments au domicile, en sachant que l'administration peut être volontaire ou fortuite, par simple contact de l'enfant avec la personne traitée.
- La sévérité de l'atteinte dépend de la dose et de la durée d'exposition.
- L'absence de développement gonadique (testicules) contraste avec les caractères sexuels secondaires.
- Les dosages hormonaux peuvent être trompeurs en fonction de leur chronologie par rapport à la prise médicamenteuse.

2.7. PSEUDOPUBERTÉS PRÉCOCES D'ORIGINE SURRÉNALE

- À côté des pubertés précoces proprement dites, la production d'androgènes surrénaux peut mimer une puberté précoce, en particulier chez le garçon.
- Le tableau clinique varie avec la cause, mais les signes d'hyperandrogénie d'origine surrénale comportent, chez le garçon, l'apparition des caractères sexuels secondaires (pilosité pubienne, augmentation de la taille de la verge, acné, séborrhée, raucité de la voix) et une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse. Le volume testiculaire infantile oriente d'emblée vers des causes non gonadiques.
- Les investigations paracliniques dépendent de la cause de l'hyperandrogénie surrénale, essentiellement les tumeurs et les blocs enzymatiques.
- Les dosages hormonaux montrent une élévation, une hypersécrétion de stéroïdes dans 94 % des cas, essentiellement sulfate de DHA, DHA et D4-androstènedione, plus rarement testostérone [72].

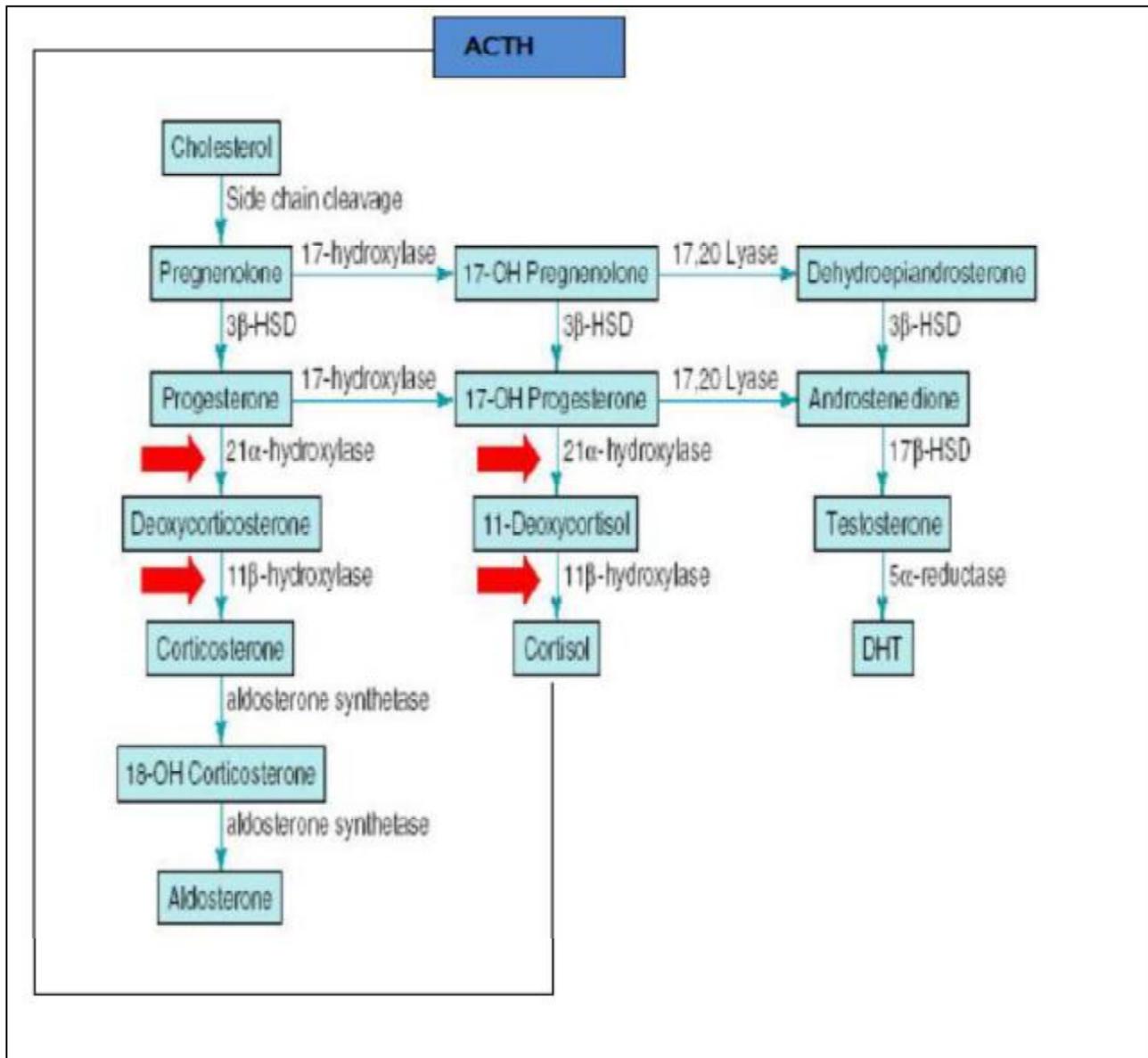


Figure : biosynthèse des stéroïdes surrénaliennes

- La 17-hydroxyprogestérone peut également être augmentée du fait d'un déficit enzymatique intratumoral, ce qui ne doit pas être confondu avec un bloc enzymatique. Le traitement repose sur la chirurgie d'exérèse large et sur la chimiothérapie.
- Dans les tumeurs de la surrénale (corticosurréalome), l'imagerie est l'élément essentiel du diagnostic. Le scanner est l'examen de choix et montre une masse surrénale unilatérale hétérogène et parfois pédiculée. Il permet, dans le même

temps, le bilan d'extension complet : localisations secondaires hépatiques ou pulmonaires.

- Le pronostic est réservé. Il faut envisager de rechercher des mutations associées de l'oncogène p53 chez le patient et sa famille (syndrome de Li-Fraumeni, implications pronostiques du fait du risque de tumeur associée) du fait de leur fréquence (environ 10 %) [73].

Déficit en 11 β hydroxylase :

- L'hyperplasie congénitale des surrénales est due dans 5 à 8 % des cas à un déficit en 11 β -hydroxylase. Son incidence est d'environ 1/200 000 dans la population générale. Un grand nombre de cas ont été rapportés dans les populations juives d'origine marocaine où la fréquence est estimée à 1/5 000 – 1/7000 naissances.

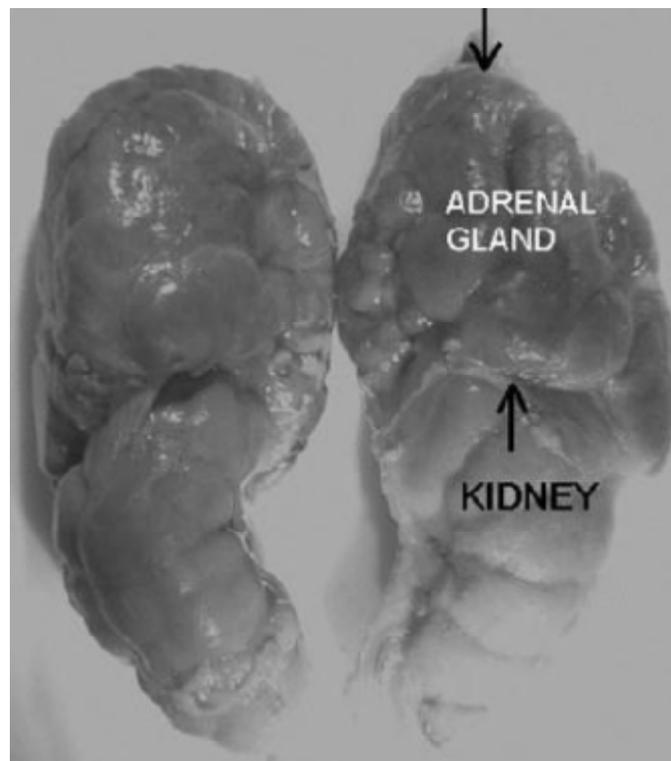


Figure : deux surrénales augmentées de volume

- La maladie se transmet sur un mode autosomique récessif.
- L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 11- β -hydroxylase est une forme rare d'hyperplasie congénitale des surrénales caractérisée par un déficit en glucocorticoïdes, une hyperandrogénie, une hypertension et une virilisation chez les femmes.

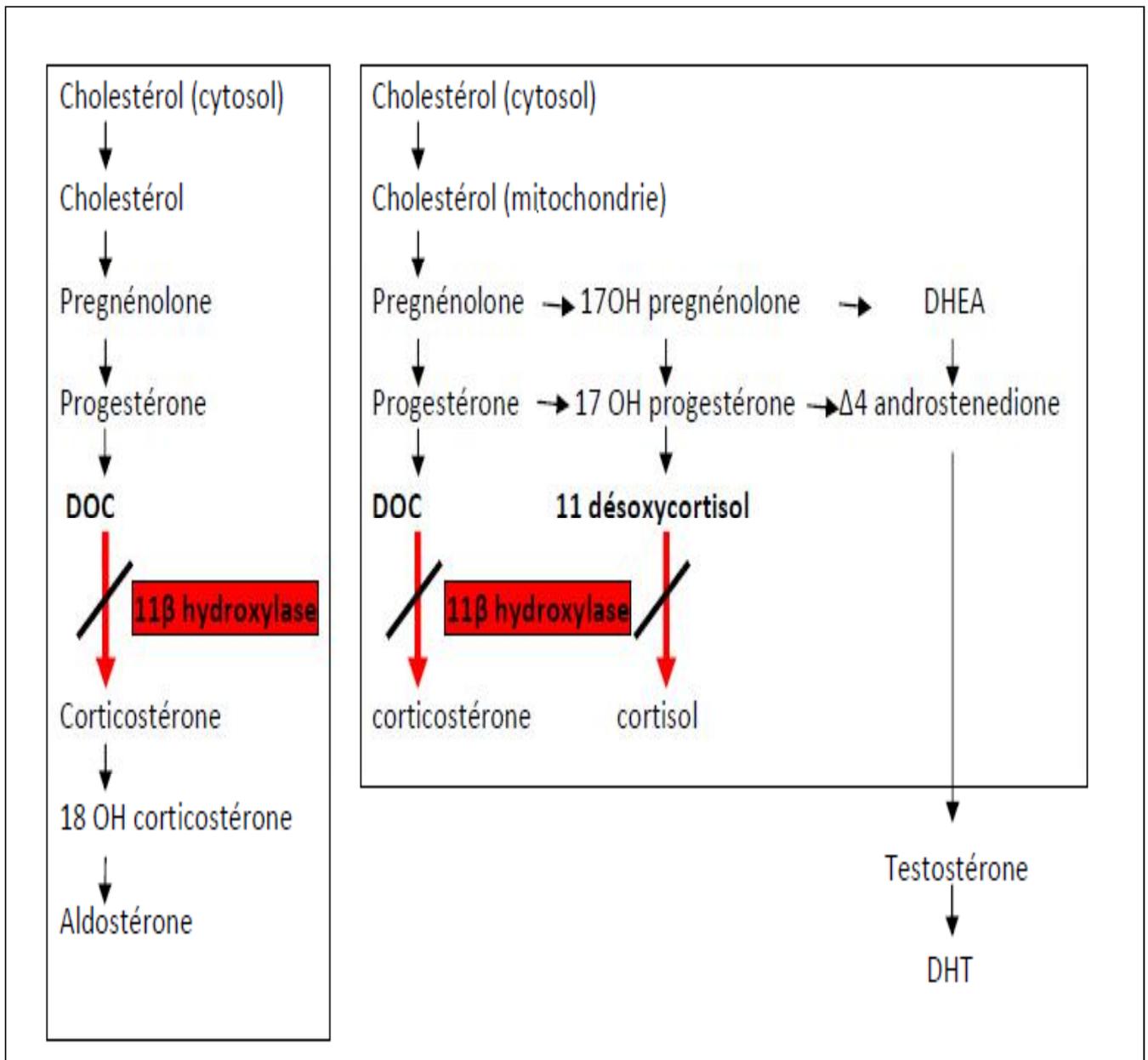


Schéma simplifié du déficit en 11 β hydroxylase

- Si la maladie n'est pas détectée dans la période néonatale, les filles comme les garçons connaissent une croissance postnatale rapide avec une rapidité de croissance et une maturation squelettique accélérées (entraînant une petite taille à l'âge adulte), avec précocité sexuelle. Une virilisation sévère des parties génitales des filles est observée, les garçons ne présentent aucune anomalie. La pseudo-puberté précoce et l'hypertension sont observées chez les deux sexes. Il existe également un risque à vie de crise surrénalienne.
- La maladie est due à une mutation du gène *CYP11B1* localisé sur le chromosome 8q21. Le déficit en 11- β -hydroxylase stéroïdienne provoque une diminution de la sécrétion de cortisol et une hypertension due à l'accumulation des précurseurs de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes.

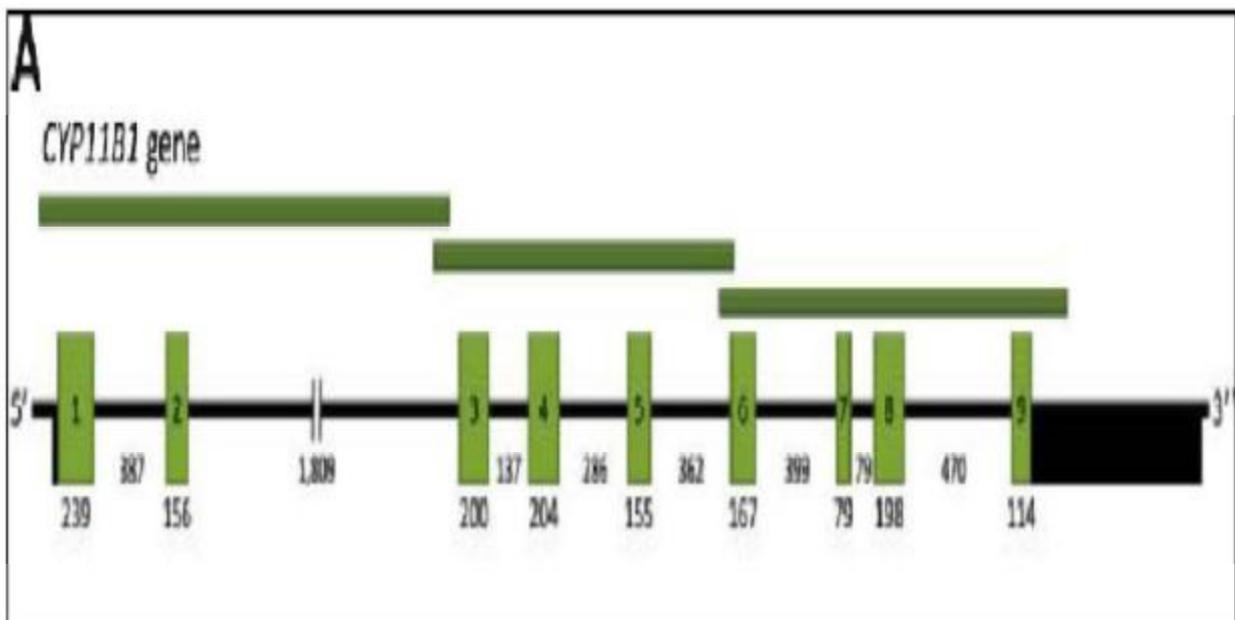


Figure : organisation génomique du gène de la 11 β hydroxylase (CYP11B1) [22]

- Une étude a été réalisée à l'hôpital IBN SAADOUN à Tunis sur des patients ayant une hyperplasie congénitale du surrénal qui a montré les résultats suivants :
 - ✚ Le déficit en 11 β -hydroxylase représente 17.5% des causes d'hyperplasies congénitales des surrénales.
 - ✚ La consanguinité a été retrouvée dans tous les cas.
 - ✚ Le sex ratio était de 5 garçons / 2 filles.
 - ✚ L'âge moyen au moment du diagnostic a été de 4.3 ans.
 - ✚ Sur les sept patients, cinq avaient la forme tardive de la maladie, révélée par une pseudo puberté précoce et une hypertension artérielle.
 - ✚ Deux patients étaient atteints de la forme précoce. Elle a été révélée pour l'un, par une ambiguïté sexuelle stade IV de Prader, l'hypertension artérielle est apparue secondairement. Pour l'autre, le diagnostic a été porté à l'âge de 5 ans devant une pseudo puberté précoce hétérosexuelle associée à une HTA. Un malade a présenté en plus des inclusions testiculaires de tissu surrénalien.
 - ✚ L'HTA était particulièrement sévère dans trois cas compliquée de convulsions, de paralysie faciale et d'épistaxis.
 - ✚ Sur le plan biologique, une hypokaliémie a été notée dans 6 cas. Le bilan hormonal a confirmé le diagnostic dans tous les cas.
 - ✚ Le traitement substitutif a permis le contrôle des signes d'hyperandrogénie.
 - ✚ Un traitement antihypertenseur a été nécessaire dans tous les cas et a été maintenu ultérieurement dans trois cas.
 - ✚ Le pronostic statural a été particulièrement compromis dans les formes diagnostiquées tardivement.

✚ Conclusion: le déficit 11 β -hydroxylase est souvent méconnu et de diagnostic tardif.

- Dans notre série sur 7 patients présentant une puberté précoce, 3 parmi eux présentent un déficit en 11 β hydroxylase avec les résultats suivants :
 - ◆ 2 filles et un garçon
 - ◆ La consanguinité de 1^{er} degré est trouvée chez 2 patients
 - ◆ L'âge osseux est avancé par rapport à l'âge chronologique chez les 3 patients
 - ◆ Stade tanner IV de Prader chez les 2 filles.
 - ◆ Le dosage de 17 hydrox progestérone est réalisé et revenu élevé chez un seul patient.
 - ◆ Le dosage de desoxycorticostérone est fait et revenu élevé chez 3 patients.
 - ◆ La testostéronémie est réalisée chez tous les patients avec des résultats élevés.

Déficit en 11 β hydroxylase

- Le déficit en 11 β hydroxylase.
- Défaut de synthèse du cortisol et de l'aldostérone.
- DOC augmente ----- HTA
- 17 OHP modérément élevée.
- Excès de synthèse des androgènes surrénalien ---- syndrome de Virilisation

Déficit en 21 hydroxylase :

- La 21-hydroxylase est une enzyme du reticulum endoplasmique des corticosurrénales qui participe aux voies métaboliques de synthèse de l'aldostérone et des glucocorticoïdes.

- Elle catalyse une oxydation spécifique du Carbone 21 en fonction alcool primaire, en dissociant une molécule d'Oxygène respiratoire pour fixer un atome d'Oxygène sur son substrat. L'autre atome d'Oxygène est l'oxydant d'une chaîne respiratoire microsomiale à cytochrome P450 c21 qui oxyde un NADPH et libère une molécule d'eau.
- Les déficits génétiques en 21-hydroxylase sont assez fréquents et conduisent à une insuffisance surrénalienne grave avec augmentation de la synthèse des androgènes surrénaliens qui sont la cause d'une virilisation dès avant la naissance.
- L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase est une anomalie de la stéroïdogénèse surrénalienne et constitue l'étiologie la plus fréquente des insuffisances surrénaliennes de l'enfant.
- C'est une maladie génétique à transmission autosomique récessive.
- Le déficit en 21-hydroxylase a pour conséquence un défaut de la synthèse du cortisol et de l'aldostérone en aval, qui entraîne une production exagérée d'ACTH, responsable d'une sécrétion élevée d'androgènes surrénaliens.

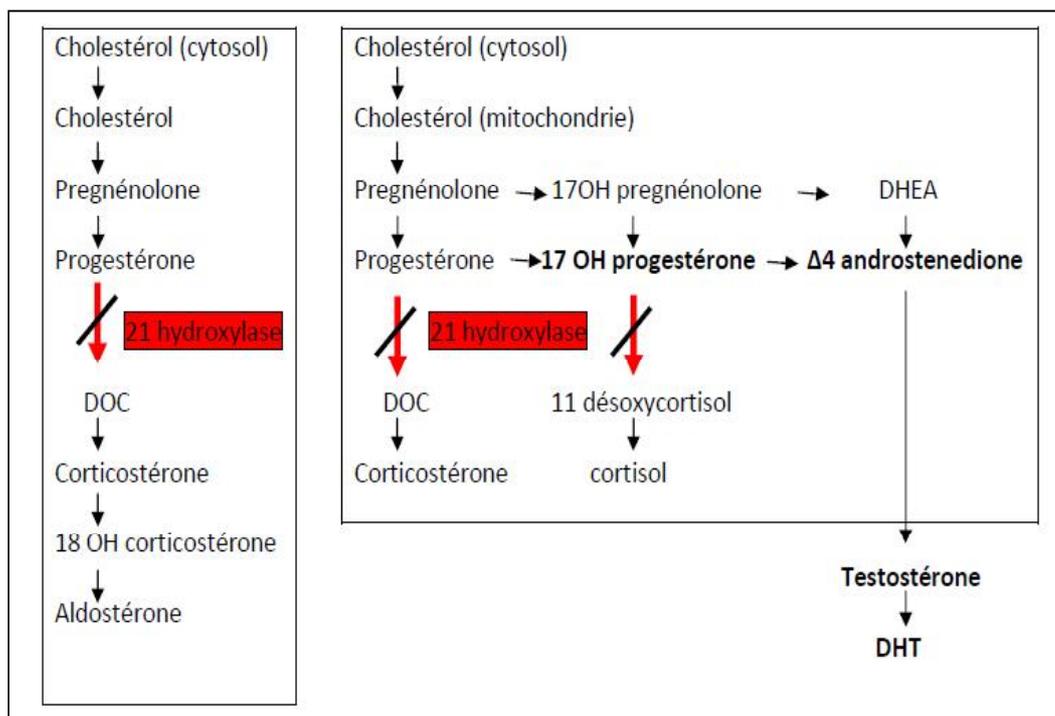


Schéma simplifié du déficit en 21 hydroxylase

- Dans les formes classiques, le déficit enzymatique est sévère et entraîne une hyperandrogénie qui virilise les foetus féminins à des degrés variables, par contre les organes génitaux internes (utérus et ovaires) sont normaux. Les foetus de sexe masculin ne présentent aucune anomalie des organes génitaux externes.
- La virilisation des organes génitaux externes de la fille est classée en cinq stades de PRADER, C'est un élément primordial pour définir le phénotype génital :
 - ✚ Le stade 1 correspond à une simple hypertrophie de clitoris avec deux orifices visibles, l'un antérieur le méat urinaire, l'autre en pré médian qui correspond à l'ouverture de l'hymen.
 - ✚ Stade 2 : il existe une fusion postérieure des petites lèvres, mais l'on peut encore cathétériser l'orifice hyménéal.
 - ✚ Stade 3 : il y a une fusion postérieure et complète du sinus urogénital qui ne fait apparaître qu'une hypertrophie clitoridienne associée à un seul orifice à la base de l'organe péno clitoridien.
 - ✚ Stades 4 et 5 : le méat urinaire est situé sur le trajet de l'organe péno-clitoridien. Seul la génitographie peut mettre en évidence une cavité vaginale dont on précisera l'abouchement

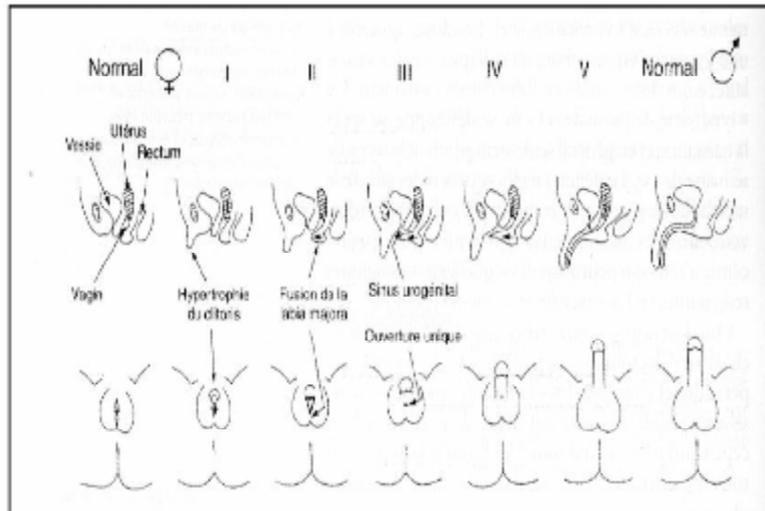


Image simplifiant les stades de PRADER

- Il existe 2 types de formes classiques :

1 – La forme avec perte de sel : correspond à un déficit sévère en 21-hydroxylase.

Le syndrome de perte de sel se révèle dans les 5-15 premiers jours de vie par une absence de prise de poids, voire une perte de poids, avec des vomissements et par une déshydratation.

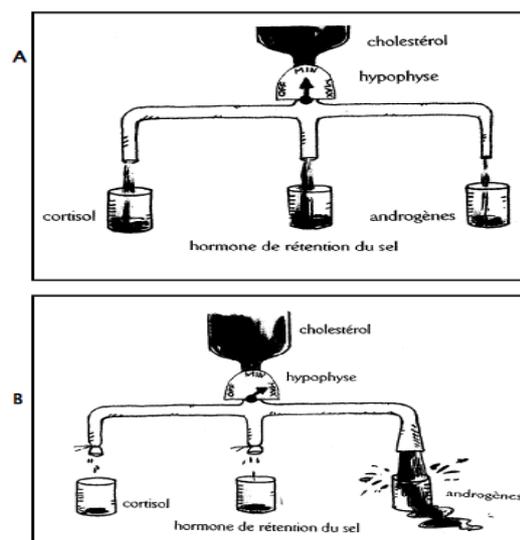


Figure : représentation schématique montrant la différence entre l'état normal de la synthèse des stéroïdes surrénaliens(A) et en cas de déficit enzymatique (B)

2- La forme classique virilisante pure est due à un déficit moins sévère en 21-hydroxylase, où le déficit minéralocorticoïde est le plus souvent absent. Ces formes sont moins fréquentes que les formes avec perte de sel.

- Les formes non classiques ou tardives, secondaire à un déficit modéré en 21-hydroxylase, se manifestent dans l'enfance, l'adolescence ou à l'âge adulte par des signes d'hyperandrogénie variables et peu spécifiques (pilosité pubienne précoce, accélération de la vitesse de croissance, hirsutisme, troubles des règles, infertilité). Dans certains cas, elles peuvent être totalement asymptomatiques.
- Le diagnostic repose sur une élévation de la 17-hydroxyprogestérone sérique (sans ou avec stimulation par l'ACTH).
- L'étude en biologie moléculaire du gène de la 21-hydroxylase (CYP21A2), gène situé sur le bras court du chromosome 6, permet de préciser les différentes anomalies moléculaires possibles du gène.
- Le traitement de l'HCS comprend une hormonothérapie substitutive à vie par hydrocortisone, associée éventuellement à la fludrocortisone (en cas de syndrome de perte de sel), et une chirurgie réparatrice des organes génitaux externes chez la fille en cas de virilisation (génitoplastie).
- Le dépistage néonatal systématique en France de la maladie, mis en place depuis 1995 par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), par dosage de la 17-hydroxyprogestérone sur papier buvard entre le 3^e et le 5^e jour de vie, permet le diagnostic des formes classiques de la maladie (dès le début de la deuxième semaine de vie), la détection préclinique du syndrome de perte de sel et dans certains cas la correction rapide d'un sexe erroné chez les filles très virilisées.

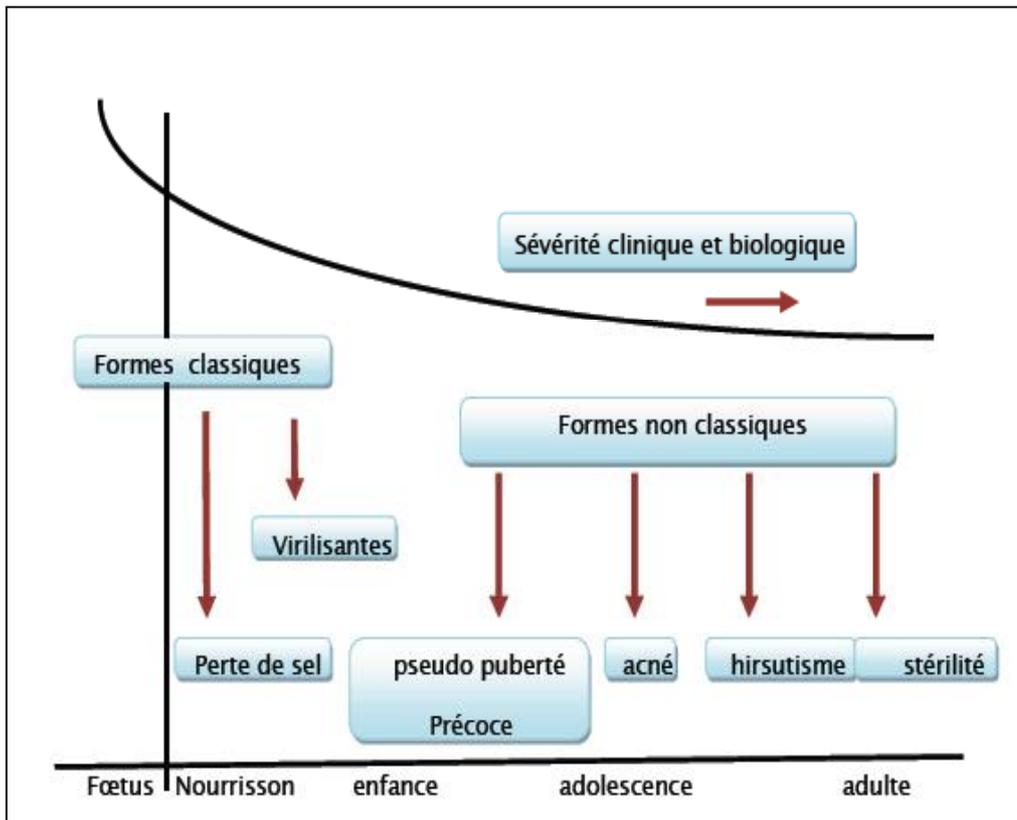


Figure : sévérité du déficit en 21 hydroxylase

Points essentiels :

- Déficit en 21 hydroxylase
- 17-OHP augmente
- Cortisol diminue -----> ACTH augmente
- Testostérone augmente

Autres causes :

- D'autres causes plus rares de pseudo-pubertés précoces d'origine surrénale doivent être signalées. La maladie de Cushing (d'origine hypophysaire) donne habituellement des signes prédominants d'excès de glucocorticoïdes. Cependant, une hyperandrogénie peut s'y associer, voire prédominer. Le syndrome de résistance aux glucocorticoïdes se manifeste chez l'adulte par une hypertension artérielle, mais peut également se manifester chez l'enfant par une pseudopuberté précoce [74]

- Les pseudo-pubertés précoces secondaires à des tumeurs surrenaliennes sont Rares, nous rapportons l'observation de 2 enfants présentant un cortico-surréalome avec revue de la littérature sur les particularités diagnostiques, thérapeutiques et évolutives :
 - ✓ Ils s'agissaient d'un garçon et d'une fillette âgés respectivement de 6 et 2 ans et demie. Le motif de consultation était l'apparition d'un tableau de puberté précoce isosexuelle chez le garçon, hétérosexuelle chez la fille avec une avance staturale et un âge osseux de deux ans supérieur à l'âge chronologique.
 - ✓ L'exploration hormonale avait retrouvé une augmentation dans les deux cas de la testostéronémie de base ; avec des taux de FSH et de LH bas et une augmentation par ailleurs des taux de sulfate de DHEA, delta 4 androstène dione, 17 OH progestérone.
 - ✓ L'exploration morphologique avait objectivé une masse surrenalienne droite de 6/5 cm de diamètre chez le garçon, et de 12 cm de grand axe chez la fillette. L'intervention avait consisté en une surrenalectomie unilatérale, associée chez la fillette à une néphrectomie homolatérale vu l'envahissement du rein découvert au cours de l'intervention.
 - ✓ L'anatomo-pathologie des pièces opératoires était en faveur d'un corticosurréalome malin de haut grade de malignité dans le cas de la fillette, d'une tumeur surrenalienne bénigne dans l'autre cas.
 - ✓ L'évolution post opératoire a été marquée par une régression des caractères sexuels secondaires à 3 mois du post opératoire avec normalisation des taux de testostéronémies pour l'âge ; et par le décès de la fillette à 1 mois et demi du post opératoire.

- ✓ Dans notre série nous ne rapportons aucun cas présentant cette entité pathologique.
- Les corticosurrénales chez l'enfant sont extrêmement rares ; l'incidence dans le monde est estimée à 0,3 et 0,4 par millions d'enfants de moins de 15 ans, mais grave. D'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge thérapeutique adaptée.

F. Traitement des pubertés précoces

1. Traitement des pubertés précoces centrales :

1.1. Prescriptions :

- Le traitement repose sur la prescription d'analogues de la GnRH. Ils entraînent une stimulation continue des cellules gonadotropes hypophysaires, et conduisent à une désensibilisation et une diminution de la LH et de la FSH. Ils entraînent une régression ou une stabilisation des signes cliniques.
- On utilise en France le Décapeptyl® 3 mg en intramusculaire (IM) ou l'Enantone® 3,75 mg en sous-cutané (SC) (1 injection tous les 28 jours), ou bien le Décapeptyl LP® 11,25 mg i.m ou l'Enantone LP® 11,25 mg s.c. (1 injection toutes les 12 semaines).
- Leur prescription n'est systématique que devant une puberté précoce évolutive risquant d'entraîner une petite taille adulte.
- L'évolutivité d'une puberté précoce s'apprécie sur un faisceau d'arguments :
 - des manifestations pubertaires d'évolution rapide ;
 - une avance de la maturation osseuse de plus de 2 ans ;
 - un pronostic de taille inférieure à 150 cm chez la fille.
- Le traitement est poursuivi jusqu'à l'âge normal de la puberté.
- À l'arrêt du traitement, le développement pubertaire reprend.
- Le gain de taille espéré, évalué dans plusieurs études ayant suivi environ 400 filles traitées jusqu'à 11 ans en moyenne, est de 3-10 cm.
- taille finale moyenne 160 cm).

1.2. Pharmacologie des agonistes de GnRh :

- Les agonistes de la GnRH ont en commun la substitution de la glycine 6 par un D-aminoacide. De plus, la glycine 10 peut être modifiée ou substituée, mais

seule la substitution en 6 confère à la molécule une résistance à l'enzyme inactivante qui clive la molécule entre les acides aminés 5 et 6.

- L'effet superagoniste de ces molécules est donc dû à un accroissement du temps de présence au contact des récepteurs de GnRH des cellules gonadotropes [75].

1.3. Mécanisme d'action

- L'administration d'un agoniste ne supprime pas la pulsativité de la GnRH endogène. En revanche, le maintien de taux élevés de GnRH ou d'un agoniste entraîne une désensibilisation partielle des récepteurs dont le nombre diminue à la surface des cellules gonadotropes. Toutefois, cette désensibilisation n'est pas le facteur essentiel de l'effet inhibiteur.
- L'expression des gènes des gonadotrophines est perturbée par l'administration prolongée d'un agoniste : l'expression du gène de la sous-unité a des gonadotropines est stimulée alors que celle des sous-unités b de FSH et surtout de LH est diminuée.
- Le mécanisme de cet effet différentiel sur les gènes des sous-unités n'est pas élucidé.
- La conséquence de cette inhibition spécifique de l'expression des gènes des sous-unités b est que les taux des gonadotropines diminuent fortement jusqu'à devenir éventuellement indétectables, alors que le taux de la sous-unité a libre augmente jusqu'à un plateau et constitue un index de l'imprégnation thérapeutique [76]

1.4. Pharmacocinétique

- Elle dépend très fortement de la voie d'administration et de la forme galénique.

1.4.1. Voies d'administration

- La voie orale n'est pas appropriée puisque le peptide est détruit dans le tube digestif avant d'atteindre la muqueuse intestinale.
- Les voies sublinguales, intranasales ou par inhalation ont une biodisponibilité faible et n'ont pas été utilisées dans le traitement des pubertés précoces. Les voies sous-cutanée et intramusculaire ont donc la faveur

1.4.2. Formes galéniques

- Il en existe deux versions principales : la forme soluble où le peptide est simplement dissous dans un véhicule biocompatible et les formes à libération prolongée où le peptide est couplé à un polymère biodégradable à base d'acide lactique et d'acide glycolique en proportions variables. Les différentes formulations de ces polymères permettent d'obtenir des préparations à durée d'action prolongée : 1 mois, 3 mois, voir 6 mois.

→ Forme soluble

- Après une injection sous-cutanée de 100 µg d'une forme soluble d'un agoniste comme la triptoréline, la concentration maximale (2 100 pg/mL) est atteinte en 2 heures, puis les taux baissent selon une courbe pluri-exponentielle. Au bout de 24 heures, les taux circulants sont généralement inférieurs à 100 pg/mL. Il est démontré, par de multiples observations, que l'effet inhibiteur ne peut être maintenu lorsque la concentration de l'agoniste s'abaisse au-dessous de 50 pg/mL.

→ Formes à libération prolongée

- Les producteurs des préparations injectables se sont attachés à fournir des formulations réalisant des taux circulants de l'agoniste stables et élevés (supérieurs à 100 pg/mL) sur une longue période de temps après une injection, de façon à limiter la fréquence des injections tout en évitant

une fluctuation importante des taux circulants qui pourraient créer une alternance délétère entre effet inhibiteur et effet stimulateur. Après injection d'une forme 1 mois appropriée, à la dose de 60 µg/kg de poids, on obtient en moyenne un taux stable, autour de 200 pg/mL (fig 18). Les formes 3 mois réalisent des performances analogues [77].

1.5. Pharmacodynamique

- L'effet inhibiteur des agonistes de GnRH sur les sécrétions gonadotropes apparaît après un temps de latence. Pendant la première semaine, c'est l'effet stimulateur agoniste qui est observé : stimulation importante de la libération de LH et de FSH pendant 3 jours, suivie d'une stimulation gonadique.
- En même temps, les taux de la sous-unité α s'élèvent. Les taux des deux gonadotropines s'effondrent progressivement après le pic du troisième jour alors que la sous-unité α reste élevée en permanence.
- Chez le garçon, les taux de testostérone s'élèvent pendant la première semaine après la première injection avant de s'abaisser progressivement en 3 semaines. Chez la fille, l'élévation de l'estradiol est moins nette, mais la première injection de l'agoniste peut engendrer un début de développement folliculaire.
- Au total, il faut 20 à 25 jours de traitement pour obtenir une suppression complète des taux circulants des gonadotropines et des stéroïdes gonadiques. La suppression complète de la réponse de FSH et de LH au test de stimulation par GnRH peut demander un peu plus de temps, mais est toujours obtenue à 3 mois si le traitement a été correctement administré. Il faut noter que les cellules gonadotropes restent malgré tout sensibles à l'administration aiguë de GnRH, mais seule la sous-unité α libre est sécrétée en réponse au test. Toutefois, après plusieurs années de traitement, alors que les taux de base de la sous-unité α

restent élevés en permanence, sa réponse au test finit elle aussi par s'éteindre, sans jamais disparaître cependant [78].

1.6. Restauration après arrêt du traitement :

- Le bouleversement de la physiologie de l'hypophyse gonadotrope induit par l'administration prolongée d'un agoniste a fait craindre que certaines modifications ne soient pas réversibles, et même que le traitement puisse induire le développement d'adénomes gonadotropes.
- Ces craintes se sont révélées heureusement infondées et on n'a jamais décrit d'adénome gonadotrope chez un enfant traité par un agoniste de la GnRH.
- D'autre part, il est bien démontré que chez presque tous les enfants, des sécrétions hypophysaires et gonadiques normales d'enfant en cours de puberté sont restituées en 3 mois, et chez tous les enfants en moins de 6 mois.
- Les seules exceptions concernent les enfants ayant une pathologie hypothalamique causale (enfants irradiés) chez lesquels un déficit gonadotrope peut faire suite à une puberté précoce centrale.

1.7. Indications et non-indications des agonistes de la GnRH dans les pubertés

précoces

- Les manifestations pubertaires précoces ne sont pas synonymes de puberté précoce centrale et de nombreux variants non évolutifs de pubertés précoces ont été décrits.
- D'autre part, l'âge physiologique de début de la puberté est une notion statistique qui reste mal précisée, car elle dépend de l'ethnie, de l'état nutritionnel, et de facteurs individuels génétiques pour l'instant inconnus.
- Il est donc souvent difficile, en l'absence de cause identifiée de puberté dans la majorité des cas, d'être certain que le développement pubertaire d'un individu s'écarte clairement de la physiologie.

- Dans ces conditions, nous utilisons, pour orienter les indications thérapeutiques des agonistes de la GnRH, plusieurs critères qui doivent être concordants :
 - ✚ la puberté a-t-elle cliniquement commencé avant l'âge de 8 ans chez la fille et de 9,5 ans chez le garçon ?
 - ✚ la puberté est-elle cliniquement évolutive ?
 - ✚ existe-t-il des signes biologiques d'évolutivité ?
 - ✚ la puberté précoce compromet-elle de façon sensible la taille adulte ?
 - ✚ la puberté précoce survient-elle dans un contexte de surpoids ?
 - ✚ la puberté précoce compromet-elle l'équilibre psychologique de l'enfant ?
 - ✚ Enfin, il nous paraît important d'insister sur le fait que les anomalies isolées de la taille ne sont pas des indications thérapeutiques des agonistes de la GnRH dans le cadre des pubertés précoces. En effet, l'effet bénéfique des agonistes de la GnRH sur la taille adulte dans les pubertés précoces a créé la tentation d'améliorer par le même moyen la taille adulte dans les petites tailles idiopathiques et dans les pubertés « avancées » (début entre 8 et 10 ans) avec pronostic de taille défavorable.

1.8. Résultats du traitement :

a. Résultats à court terme

- ◆ Après l'instauration du traitement, on assiste habituellement à une régression ou à une stabilisation des signes pubertaires.
- ◆ La pilosité pubienne stagne, mais peut augmenter secondairement sous l'effet des androgènes surrénaliens.
- ◆ La glande mammaire devient habituellement non palpable, même si la déformation de l'aréole persiste.

- ◆ Le volume testiculaire se stabilise et ne diminue que secondairement (après 6 mois à 1 an de traitement) sans revenir à un volume prépubère.
- ◆ La survenue d'un épisode d'hémorragie utérine de privation doit être signalée à la patiente et sa famille (environ 10 à 15 %des cas), de plus la hauteur utérine diminue en moyenne de quelques millimètres au bout de 6 à 12 mois, puis se stabilise.
- ◆ La vitesse de croissance diminue habituellement au bout de 6 à 12 mois de traitement, de même que la vitesse de maturation osseuse [79].

b. Résultats à long terme :

- ◆ L'analyse des résultats à long terme des agonistes de la GnRH nous donne des indications sur la conduite à long terme du traitement.
- ◆ L'objectif de ces traitements est de restaurer une chronologie pubertaire physiologique (sans induire de retard pubertaire iatrogène) et de compenser la perte staturale induite par la puberté précoce.
- ◆ Dans les séries publiées, le gain statural estimé par la différence entre taille prédite avant traitement et taille adulte varie entre 2,9 et 9,8 cm [80].
- ◆ Les facteurs associés avec la taille adulte comportent des facteurs "constitutifs" comme la taille cible, et la taille au début du traitement qui est en grande partie liée au potentiel génétique de l'individu.
- ◆ Parmi les facteurs liés à la puberté précoce et son traitement, on peut retenir l'effet négatif de l'avance osseuse et l'effet positif de la durée du traitement dans certaines séries [81].
- ◆ La pertinence des traitements chez les filles débutant leur puberté entre 6 et 8 ans est débattus et nous avons analysé séparément cette population et observé un gain moyen de l'ordre de $4,5 \pm 5,3$ cm [82].

- ◆ Le moment optimal pour l'arrêt des traitements est débattu [83] et nous les arrêtons habituellement vers l'âge physiologique moyen de début de la puberté (11 ans chez la fille) [84].

1.9 .Surveillance :

- L'efficacité biologique de ces traitements doit être surveillée.
 - Chez le garçon, la testostérone plasmatique est un index fiable, l'objectif étant habituellement d'obtenir une concentration plasmatique $\leq 0,30$ ng/ml (dosage RIA).
 - Chez la fille, les dosages d'estradiol, sont peu discriminants.
- Le critère habituellement retenu pour attester du freinage efficace de l'axe gonadotrope est l'absence de réponse de la LH à la GnRH exogène, avant l'injection suivante (donc en fin d'action de l'injection précédente) et nous utilisons habituellement une limite de 3 UI/L.
- Certains ont proposé de mesurer la LH avant et après (40 minutes) l'injection de l'agoniste retard, du fait de la présence de forme libre dans la préparation [22]. Cependant une telle approche pour laquelle les seuils ne sont pas parfaitement définis, a l'avantage de se passer de GnRH, actuellement non disponible.
- Si l'évolution clinique est satisfaisante, une surveillance du pic de LH après 6 mois de traitement puis annuelle nous paraît utile.
- En cas d'inefficacité clinique ou biologique (stéroïdes sexuels ou pic de LH élevés), la compliance au traitement devra être soigneusement discutée (intérêt potentiel des formes à injections trimestrielles réalisées en consultation).
- Si la compliance paraît correcte, l'intolérance cutanée est la première cause d'inefficacité de ces traitements.
- surveillance semestrielle clinique uniquement et AO annuel.

1.10. Tolérance et effets secondaires

- La tolérance des agonistes de la GnRH est en général bonne.
- Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont liés à l'hypogonadisme induit par le traitement.
- Les bouffées de chaleur sont la manifestation habituelle (environ 15 à 20 % des patients), de même que l'asthénie.
- Des céphalées transitoires sont également souvent rapportées.
- Les effets sur la composition corporelle ont été également largement discutés. Sous traitement, on assiste à une augmentation en moyenne modérée du BMI (+2 kg/m² en 2 ans). Cette augmentation est souvent très marquée chez les patientes ayant un surpoids préexistant, imposant une grande vigilance dans la conduite du traitement (soutien diététique).
- Les études de composition corporelle confirment une augmentation de la masse grasse et une diminution de la masse maigre sous traitement [85].
- Le problème de l'effet du traitement sur la masse osseuse a également été largement débattu. Avant traitement, il existe habituellement une augmentation de la densité osseuse qui diminue sous traitement [86].
- Les données à long terme montrent une normalisation de la masse osseuse après l'arrêt du traitement.
- Les phénomènes d'intolérance locale au point d'injection concernent entre 5 et 15 % environ des patients dans les séries publiées. Ils semblent plus fréquents avec les injections sous-cutanées qu'avec les injections intramusculaires [87]

2. Pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines

2.1. SYNDROME DE MACCUNE ALB RIGHT

- En l'absence de traitement étiologique, capable d'interférer directement avec l'activation cellulaire par la protéine Gs activée, le traitement du syndrome de McCune–Albright est symptomatique.
- En ce qui concerne la puberté précoce, il repose chez la fille sur les inhibiteurs de la synthèse ou de l'action des stéroïdes. L'acétate de cyprotérone a été utilisé avec une efficacité médiocre [88]. Les inhibiteurs de l'aromatase, qui bloquent la biosynthèse des estrogènes à partir des androgènes dans l'ovaire, sont le traitement de choix.
- La testolactone est l'inhibiteur le plus ancien et celui pour lequel le plus d'expérience a été accumulé [89]. Ce médicament a un pouvoir inhibiteur de l'aromatase relativement faible et une pharmacocinétique défavorable obligeant à quatre à cinq prises par jour. La posologie habituelle est de 40 mg/kg/j et les comprimés de 50 mg. Avec ce médicament, l'évolutivité de la puberté précoce diminue habituellement, de même que la fréquence des métrorragies.
- Le traitement des autres atteintes est également important, en particulier la dysplasie osseuse, l'utilisation des biphosphonates [90] qui semblent avoir un effet bénéfique sur l'évolutivité des zones dysplasiques et la prise en charge orthopédique est essentielle, avec ostéosynthèse préventive en cas de zone préfracturaire. Le pronostic orthopédique est là aussi très variable en fonction de la sévérité de l'atteinte.

2.2. Testotoxicose

- Deux traitements ont été évalués : un inhibiteur de la production des stéroïdes, le kétoconazole et l'association d'un antiandrogène et d'un inhibiteur de l'aromatase (spironolactone + testolactone).
- L'inhibiteur de cytochrome p450 (kétoconazole) inhibe de façon transitoire la biosynthèse des glucocorticoïdes et de façon plus durable la biosynthèse des androgènes. Il est utilisé à la dose habituelle de 20 mg/kg. Les effets secondaires comportent donc l'insuffisance surrénale, transitoire, et surtout l'hépatite, qui peut être sévère, voire létale [3]. Sous kétoconazole, on assiste habituellement à une franche diminution de la testostérone plasmatique et à une régression des manifestations d'hyperandrogénie. Cet effet est habituellement maintenu jusqu'à l'âge normal de la puberté.
- Comme dans le syndrome de McCune–Albright, des pubertés précoces centrales peuvent survenir secondairement. La taille adulte semble être améliorée mais les séries sont trop limitées pour une évaluation précise. L'association spironolactone (antialdostérone mais également antiandrogènes périphériques) et testolactone (cfsyndrome de McCune–Albright) semble donner des résultats favorables à long terme pour ce qui concerne la tolérance et la taille adulte [91].

2.3. Tumeurs sécrétantes de l'ovaire :

- La chirurgie est le traitement de base des tumeurs ovariennes :
l'oophorosalpingectomie
- La chimiothérapie et la radiothérapie Sont discutées avec les oncologues postopératoires.

- Les volumineux kystes ovariens, mesurant plus de 4–5 cm, sont à risque de torsion, et doivent faire discuter une ponction.
- En cas de puberté précoce liée à l'exposition à des stéroïdes sexuels, celle-ci est interrompue. Les inhibiteurs de l'aromatase, qui inhibent la conversion des androgènes en estrogènes, et les selective estrogen receptor modulator (SERM) ont été utilisés dans le syndrome de McCune–Albright avec plus ou moins d'efficacité
- Le traitement repose là aussi sur la limitation de la production ou de l'action des androgènes.
- Les agonistes de la GnRH sont totalement inefficaces, ce qui constitue un argument indirect pour corriger le diagnostic au cas où la testotoxicose n'aurait pas été reconnue.
- Deux traitements ont été évalués : un inhibiteur de la production des stéroïdes, le kétoconazole et l'association d'un antiandrogène et d'un inhibiteur de l'aromatase (spironolactone + testolactone). L'inhibiteur de cytochrome p450 (kétoconazole) inhibe de façon transitoire la biosynthèse des glucocorticoïdes et de façon plus durable la biosynthèse des androgènes. Il est utilisé à la dose habituelle de 20 mg/kg. Les effets secondaires comportent donc l'insuffisance surrénale, transitoire, et surtout l'hépatite, qui peut être sévère, voire létale. Sous kétoconazole, on assiste habituellement à une franche diminution de la testostérone plasmatique et à une régression des manifestations d'hyperandrogénie. Cet effet est habituellement maintenu jusqu'à l'âge normal de la puberté. Comme dans le syndrome de McCune–Albright, des pubertés précoces centrales peuvent survenir secondairement. La taille adulte semble être améliorée mais les séries sont trop limitées pour une évaluation précise. L'association spironolactone (antialdostérone mais également antiandrogènes périphériques) et

testolactone (cf syndrome de McCune–Albright) semble donner des résultats favorables à long terme pour ce qui concerne la tolérance et la taille adulte [92].

2.4. Pseudo–pubertés précoces d’origine surrénalienne :

- Le traitement repose sur le freinage de la production d’androgènes par l’hydrocortisone.

2.5. Tumeurs gonadiques :

- Le traitement habituellement proposé est une orchidectomie ; cependant, des résections localisées peuvent être envisagées.

G.EVOLUTION

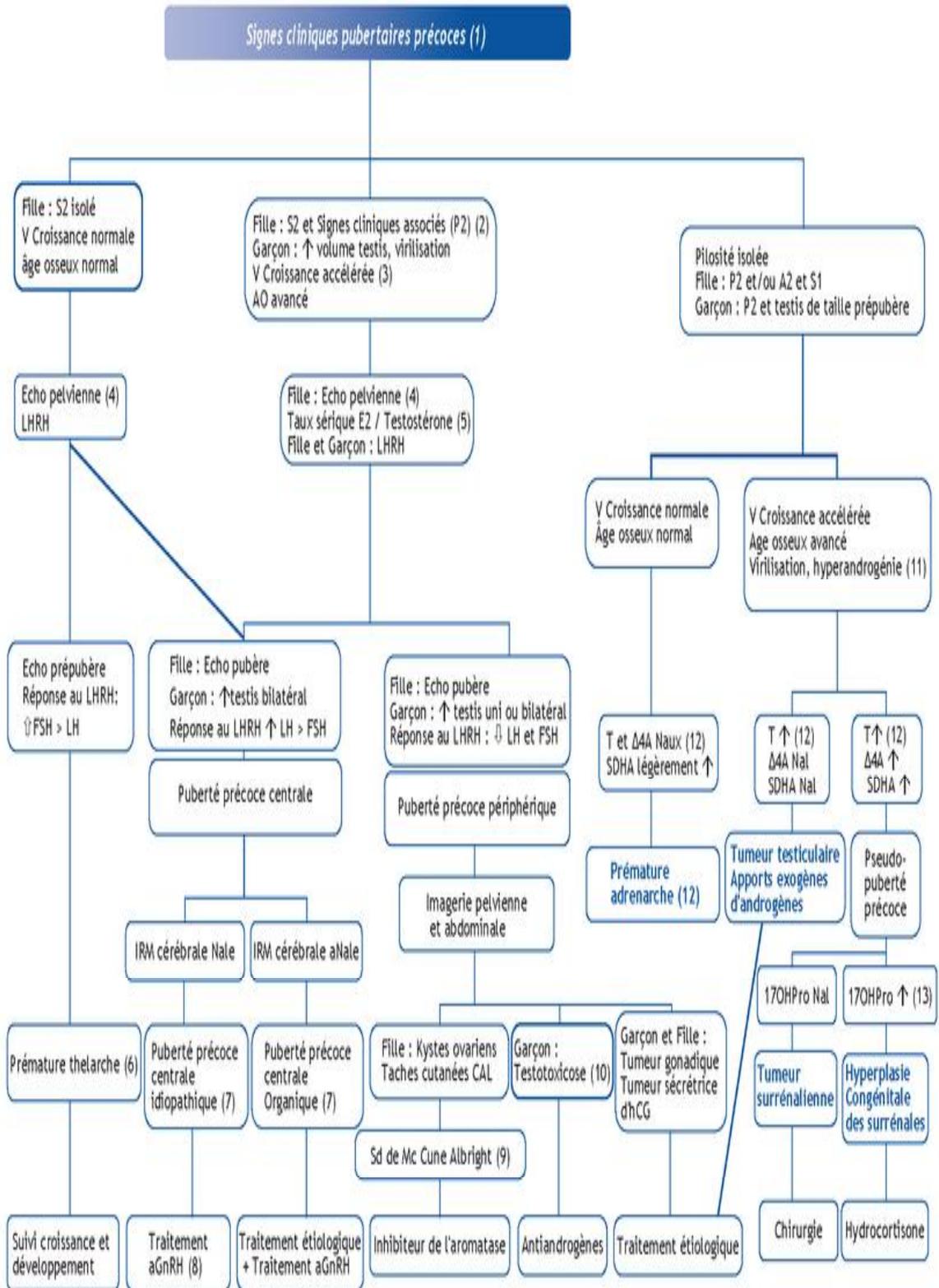
➤ **Évolution de la fonction gonadique après puberté précoce**

- On ne dispose pas de donnée à long terme sur de grandes séries de patientes traitées par agonistes de la GnRH pour une puberté précoce, compte tenu du recul de l'utilisation de ces médicaments.
- Cependant, des cas de grossesse ont été rapportés. Les études épidémiologiques suggèrent une association entre puberté précoce ou avancée et survenue ultérieure d'un syndrome des ovaires polykystiques [93].

➤ **Impact de la puberté précoce sur la psychologie et le devenir des adolescentes**

- Dans une étude portant sur 466 jeunes femmes âgées de 10 à 43 an, une équipe suédoise a analysé l'impact de la précocité pubertaire sur le comportement social : Les jeunes filles ayant leurs règles tôt (avant 11 ans) se sentent plus matures que les autres pendant l'adolescence et développent des relations avec des personnes plus âgées.
- Les premiers rapports sexuels sont plus précoces (moyenne : 14,9 ans) et plus fréquents. Le mariage survient plus tôt : à 25 ans, 65 % des jeunes filles ayant eu leurs règles avant 11 ans sont mariées (versus 30 % de celles ayant eu leurs règles après 11 ans). Il en est de même pour la maternité : à 25 ans, le taux moyen d'enfant par femme est de 1,65 contre 1,3.
- L'activité professionnelle est plus précoce, en parallèle avec un niveau d'étude inférieur à celui des jeunes filles ayant leurs règles tard. Cependant, ces différences ne semblent pas retentir sur les notions de réussite familiale ou professionnelle. De même, à 43 ans, il n'y a plus de différence liée à l'âge des premières règles en ce qui concerne le pourcentage de femmes mariées, de femmes au foyer et d'enfants par femme [94].

CAT DEVANT DES SIGNES DE PUBERTE PRECOCE :



- (1) Le premier signe de développement pubertaire est l'augmentation de volume des gonades (chez le garçon volume des testis > 4 ml, longueur > 25 mm (G2 selon Tanner), contemporain d'un développement mammaire (S2 selon le stade de Tanner) chez la fille. La puberté est définie comme précoce lorsque ces signes apparaissent avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon. Cette situation est beaucoup plus fréquente chez la fille.
- (2) Les signes cliniques pubertaires associés chez la fille peuvent être : une pilosité pubienne (P2) et/ou axillaire (A2), des leucorrhées, des métrorragies (accompagnant les premiers signes pubertaires dans moins de 10 % des cas, penser également en cas de métrorragies isolées aux corps étrangers ou tumeurs vaginales, vaginoscopie au moindre doute). Chez le garçon, les testis étant stimulés, augmentent de volume (G2), puis la taille du pénis augmente (> 50 mm), le scrotum se modifie (taille, texture, pigmentation), et la pilosité apparaît (P2 et /ou A2).
- (3) La vitesse de croissance s'accélère sous l'effet des stéroïdes sexuels, plus précocement chez la fille. Elle atteint alors 7 à 8 cm/an ($> +2$ DS pour l'âge de 5 à 9 ans). L'âge osseux (défini selon l'atlas de Greulich et Pyle à partir d'une radiographie de main et poignet gauche) s'avance, à $> + 2$ DS pour l'âge, habituellement de plus de 1 à 2 ans par rapport à l'âge civil. Il permet de calculer le pronostic de taille final, qui risque d'être réduit par le développement pubertaire précoce.
- (4) L'échographie pelvienne permet, de façon non invasive, d'évaluer le degré d'œstrogénisation des organes génitaux internes (OGI). Le démarrage pubertaire est caractérisé par une augmentation de taille des ovaires (diamètre > 20 mm) multifolliculaires, et un renflement du corps de l'utérus par rapport

au col (rapport corps/col > 1). La hauteur utérine augmente à plus de 30–35 mm, et la ligne de vacuité utérine apparaît.

- (5) Le dosage d'œstradiol (E2) sérique n'a pas une sensibilité suffisante pour établir le diagnostic de puberté chez la fille, contrairement au garçon chez qui le taux de testostérone (T) sérique s'élève progressivement, parallèlement à l'augmentation de volume des testis. Le début pubertaire correspond habituellement à un taux de testostérone > 0,5–1 ng/ml. Le dosage des gonadotrophines LH et FSH après injection IV de LHRH permet de préciser l'origine de la puberté. La réponse typique en période prépubertaire est prédominante en FSH. Lors d'une puberté centrale la réponse est prédominante en LH (LH > 6 mUI/ml). Lors d'une puberté périphérique la réponse en FSH et LH est faible ou nulle.
- (6) La prémature thelarche typique des petites filles de < 2 ans débute le plus souvent en période périnatale, le développement mammaire évoluant peu par la suite. En cas de doute une simple échographie pelvienne retrouvant des OGI prépubères permet de poser le diagnostic de prémature thelarche isolée. Cette situation, pour des filles habituellement plus âgées, peut être la première manifestation d'une puberté précoce centrale et nécessite une surveillance clinique des signes pubertaires et de la croissance.
- (7) La puberté précoce centrale (PPC) idiopathique représente 80 % des PPC de la fille, mais seulement 40 % chez le garçon. Les causes organiques sont neurologiques ou tumorales.
- (8) Le traitement des PPC est indiqué lorsque la puberté est évolutive (signes cliniques, échographiques, AO > 2 ans) confirmée par le test au LHRH. Un agonistes du GnRH en injection IM toutes les 4 à 12 semaines est habituellement poursuivi 2 ans ou plus, en fonction de l'âge, de l'AO et du pronostic de taille.

- (9) Le syndrome de McCune Albright est dû à une mutation somatique activatrice de la protéine Gsα constitutive de certains récepteurs hormonaux, en particulier LH. Il associe des taches cutanées café au lait et des lésions de dysplasie osseuse des os longs.
- (10) La testotoxicose est due à une mutation constitutive activatrice du récepteur de la LH.
- (11) Chez le garçon les signes de virilisation comprennent l'augmentation de taille de la verge (> 5 cm) et des modifications du scrotum, chez la fille une hypertrophie clitoridienne, et une acné.
- (12) Les taux sériques d'androgènes permettent le diagnostic étiologique. Seul le Sulfate de DHA (SDHA) est légèrement élevé en cas de prématurité adrénaire : cette situation isolée, sans signe de virilisation nécessite une simple surveillance. Les taux de Testostérone (T), SDHA et Δ4Androstènedione (Δ4A) sont élevés en cas d'hypersécrétion surrénalienne tumorale ou par bloc enzymatique, une exploration complémentaire par scanner abdominal et test au Synacthène® est alors indiquée.
- (13) Le diagnostic de la forme non classique de l'hyperplasie congénitale des surrénales (le plus fréquent par déficit en 21Hydroxylase) est fait sur le dosage de base ou après Synacthène® de 17OHProgestérone (17OHPro) > 15 ng/ml.

CONCLUSION

Les caractères sexuels apparaissent dans 95 % des cas entre 8 et 13 ans (moyenne 11,5 ans) chez la fille et entre 9 et 14 ans (moyenne 12,5 ans) chez le garçon. L'évaluation du développement des caractères sexuels et du volume testiculaire ainsi que le suivi des courbes de taille, indice de corpulence et périmètre crânien font partie de l'examen clinique de l'enfant. La puberté précoce est définie par le développement des caractères sexuels avant l'âge de 8 ans chez la fille et de 9 à 10 ans chez le garçon. La prise en charge d'un enfant amené pour puberté précoce se fait en trois étapes : 1) s'agit-il d'une puberté précoce pathologique ou d'une variante de la puberté normale ? ; 2) en cas de puberté précoce pathologique, est-elle centrale ou périphérique ? ; 3) en cas de puberté précoce centrale, est-elle due à une lésion ou est-elle idiopathique et y a-t-il une indication à un traitement freinateur ?

Les Variantes de la puberté normale, appelées aussi pubertés précoces (PP) partielles ou dissociées ne correspondent pas à une entité nosologique réelle, mais elles posent des problèmes de diagnostic différentiel avec les pubertés pathologiques. Il faut s'assurer que le développement du caractère sexuel reste isolé et ce, avec un recul de plus de 1 an.

La présentation clinique, complétée par quelques examens complémentaires, permet de distinguer une puberté précoce pathologique d'une variante de la puberté normale.

La réponse des gonadotrophines au LH-RH (test) permet de distinguer une PP centrale d'une puberté précoce périphérique (beaucoup plus rare).

Dans la puberté précoce centrale du garçon, l'examen neuroradiologique et le traitement freinateur sont nécessaires.

Dans la puberté précoce centrale de la fille, l'examen neuroradiologique reste nécessaire. Le traitement freinateur n'est pas nécessaire dans tous les cas.

RESUME

La puberté précoce est définie par le développement des caractères sexuels avant l'âge de 8 ans chez la fille et de 9 à 10 ans chez le garçon,

La prise en charge d'un enfant amené pour puberté précoce se fait en trois étapes : la puberté est-elle vraiment précoce ou seulement avancée ? s'agit-il d'une puberté précoce pathologique ou d'une variante de la puberté normale ? en cas de puberté précoce pathologique, est-elle centrale ou périphérique ?

Les variantes physiologiques de la puberté normale ne correspondent pas à une entité nosologique réelle, mais elles posent des problèmes de diagnostic différentiel avec les pubertés pathologiques.

L'objectif visé dans le cadre de cette étude est de déduire les critères diagnostiques différenciant entre les pubertés précoces pathologiques et les variantes physiologiques de la puberté, Décrire les aspects cliniques et para-cliniques de la puberté précoce et des variantes physiologiques de la puberté normale chez l'enfant et enfin de rapporter les étiologies retrouvées dans les pubertés précoces.

Pour ce faire une étude rétrospective, sur 6 ans, a porté sur 15 patients dont 46,7% (7 patients) présentent une puberté précoce pathologique et 53,3% (8 patients) présentent une variante physiologique de la puberté normale, diagnostiquées au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II entre 2008 et 2014.

Pour la puberté précoce pathologique les patients se repartissent en 57% des filles et 43% des garçons avec un sexe ratio de 0.75 (G/F) alors que le sexe féminin prédomine à 100% pour les variantes physiologiques.

L'âge moyen des patients présentant une puberté précoce pathologique est de 5,6 ans \pm 3 ans alors que chez ceux qui présentent une variante physiologique est de 3,75 ans \pm 2,4.

L'avance staturale est retrouvée chez 85,7 % des patients ayant une puberté précoce pathologique alors que 14,3 % seulement présentent un retard statural.

Les examens d'IRM cérébrales réalisés chez nos patients sont revenus normaux.

Le diagnostic étiologique des pubertés précoces conclue :

-2 patients présentent une puberté précoce centrale idiopathique

-5 patients présentent une puberté précoce par insuffisance surrénalienne (2 patients ont un déficit en 21 hydroxylase et 3 patients ont un déficit en 11 β hydroxylase)

Les variantes physiologiques les plus diagnostiquées dans notre série sont la prémature thelarche (87,5 %) et la prémature pubarche (12,5 %) alors que la prémature menarche est absente.

Le traitement a été prescrit chez les patients ayant une puberté précoce :

-les analogues de GnRh pour la puberté précoce centrale idiopathique

-la corticothérapie pour les pubertés précoces par insuffisance surrénalienne.

Les patients de notre série sont suivis régulièrement sur les plans clinique et biologique avec une évolution favorable sauf ceux ayant une mauvaise observance thérapeutique.

SUMMARY

Precocious puberty is defined by the development of sexual characteristics before the age of 8 years in girls and 9 to 10 years in boys, Support a child led to precocious puberty occurs in three stages: puberty is really only early or advanced? Is it a pathological precocious puberty or variant of normal puberty? In case of pathological precocious puberty, is it central or peripheral?

A physiological variation of normal puberty does not correspond to a real disease entity, but they pose problems of differential diagnosis with pathological puberty.

The objective in this study is to derive diagnostic criteria differentiating between pathological precocious puberty and physiological variations of puberty describe the clinical and para-clinical physiological variants of puberty in children and report etiologies found in precocious puberty.

To do a retrospective study over 6 years, focused on 15 patients, 46.7% (7 patients) have a pathological precocious puberty and 53.3% (8 patients) have a physiological variant of normal puberty diagnosed in the pediatric ward of the University Hospital Hassan II between 2008 and 2014.

For pathological precocious puberty patients are divided into 57% of girls and 43% boys with a sex ratio of 0.75 (G / F), while the female is dominant at 100% for physiological variations.

The average age of patients with pathologic precocious puberty was 5.6 years \pm 3 years, while in those with a physiological variant is 3.75 \pm 2.4 years.

The advance stature was found in 85.7% of patients with pathological while only 14.3% have a stature precocious puberty.

Brain MRI performed in our patients returned to normal.

The etiological diagnosis of precocious puberty concluded:

-2 Patients with idiopathic central precocious puberty

-5 Patients had precocious puberty by adrenal insufficiency (2 patients 21 hydroxylase deficiency and 3 patients have a deficit in 11 β hydroxylase)

Physiological variants most diagnosed in our series are premature thelarche (87.5%) and premature pubarche (12.5%) while the premature menarche is absent.

The treatment was prescribed in patients with precocious puberty:

GnRH-analogues for idiopathic central precocious puberty

-Steroids for precocious puberty in adrenal insufficiency.

Patients in our series are regularly monitored at the clinical biologically with a favorable except those with poor adherence evolution.

ملخص

البلوغ المبكر هو ظهور الخصائص الجنسية قبل 8 سنوات عند البنات و بين 9 و 10 سنوات عند الأولاد.

يتم تطبيب الأطفال الذين يعانون من البلوغ المبكر في 3 مراحل : مرحلة البلوغ مبكر حقا أو متقدمة فقط ؟

هل هو البلوغ المبكر المرضي أو اختلاف الفسيولوجي للبلوغ العادي ؟ في حالة البلوغ المبكر المرضي هل هو مركزي أو هامشي ؟

الاختلافات الفسيولوجية للبلوغ العادي لا تتوافق مع كيان المرض الحقيقي لكنها تثير مشاكل التشخيص التفريقي مع البلوغ المبكر المرضي.

الهدف من هذه الدراسة هو اشتقاق معايير التشخيص التفريقي بين البلوغ المبكر المرضي والاختلافات

الفسيولوجية للبلوغ العادي ، وصف المتغيرات الفسيولوجية السريرية و شبه السريرية للبلوغ عند الأطفال و أخيرا تقرير أسباب البلوغ المبكر المرضي.

قمنا بدراسة رجعية في جناح طب الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس ل 15 مريضا لمدة 6 سنوات.

✓ 7 مرضى « 46.7% » لديهم البلوغ مبكر المرضي

✓ 8 مرضى « 53.3% » لديهم اختلافات فسيولوجية للبلوغ العادي

ينقسم المرضى الذين يعانون من البلوغ المبكر المرضي إلى 57% من الفتيات و 43% من الأولاد

بالنسبة للإختلافات الفسيولوجية للبلوغ العادي لدينا 100% من الإناث

كان متوسط عمر المرضى الذين يعانون من البلوغ المبكر المرضي 5.6 سنوات \pm 3 سنوات في حين ذلك في

اختلافات الفسيولوجية هو 3.75 ± 2.4 سنوات

التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ الذي أجري لمرضانا كان عاديا

جاءت أسباب البلوغ المبكر المرضي كمايلي :

✓ 2 مرضى يعانون من البلوغ المبكر المركزي مجهول سبب

✓ 5 مرضى يعانون من البلوغ مبكر بسبب قصور الغدة الكظرية :

• مريضان يعانون من نقص في 21 هيدروكسيلاز

• 3 مرضى يعانون من نقص في B 11 هيدروكسيلاز

تشخيص اختلافات الفسيولوجية في سلسلتنا جاء كما يالي :

✓ 87.5% نمو مبكر للنهود وسابق لأوانه

✓ 12.5% نمو مبكر للشعر العانة وسابق لأوانه

كان علاج المرضى الذين يعانون من البلوغ المبكر المرضي كمايلي :

✓ نظائر GNH للبلوغ المبكر المجهول سبب

✓ المنشطات لسن البلوغ المبكر في قصور الغدة الكظرية

تمت مراقبة مرضانا بانتظام و كانت مواتية باستثناء المرضى الذين تخلوا عن العلاج

BIBLIOGRAPHIE

- 1 **Boyar RM, Rosenfeld RS, Kapen S, Finkelstein JW, Roffwarg HP, Weitzman ED et al.**
Human puberty .Simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep. J Clin Invest 1974; 54: 609–618
- 2 **Mitamura R, Yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A.**
Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and testosterone secretion before the onset of male puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 29–37
- 3 **Mitamura R, Yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A.**
Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and testosterone secretion before the onset of male puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 29–37
- 4 **Mitamura R, Yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A.**
Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, testosterone, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 1074–1080
- 5 **Terasawa E, Fernandez DL.**
Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. Endocr Rev 2001; 22 : 111–151
- 6 **O’Rahilly S.**
Life without leptin. Nature 1998; 392: 330–331
- 7 **Marshall WA, Tanner JM.**
Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969; 44: 291–303.

- 8 **Vizmanos B, Marti-Henneberg C, Cliville R, Moreno A, Fernandez Ballart J.**
Age of pubertal onset affects the intensity and duration of pubertal growth peak but not final height. *Am J Human Biol* 2001; 13: 409–416
- 9 **Coste J, Ecosse E, Lesage C, Chaussain JL, Carel JC.**
Evaluation of adolescent statural growth in healthand disease: Reliability of assessment from height measurements series and development of an automated algorithm *Horm Res.* 2002 ; 58 : 104–105
- 10 **Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, Dimartino-Nardi J. Bayley-Pinneau**
method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatric* 1995 ; 126 : 955–958 Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res* 1997; 47: 54–61
- 11 **Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R.**
Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1170–1176 Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 415–423
- 12 **Coste J, Ecosse E, Lesage C, Chaussain JL, Carel JC.**
Evaluation of adolescent statural growth in healthand disease: Reliability of assessment from height measurements series and development of an automated algorithm *Horm Res.* 2002 ; 58 : 104–105
- 13 **Coste J, Ecosse E, Lesage C, Chaussain JL, Carel JC.**
Evaluation of adolescent statural growth in healthand disease: Reliability of assessment from height measurements series and development of an automated algorithm *Horm Res.* 2002 ; 58 : 104–105

- 14 Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen:**
consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 4677–4694
- 15 Bachrach LK.**
Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 22–28
- 16 Wellings K, Nanchahal K, Macdowall W, Mcmanus S, Erens B, Mercer CH et al.**
Sexual behaviour in Britain: early heterosexual experience. *Lancet* 2001 ; 358 : 1843–1850
- 17 Dickson N, Paul C, Herbison P, Silva P.**
First sexual intercourse: age, coercion, and later regrets reported by a birth cohort. *BMJ* 1998 ; 316 : 29–33
- 18 MarshallWA, TannerJM.**
Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291–303
- 19 Herman–Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG et al.**
Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997; 99: 505–512
- 20 Biro FM, Mc Mahon RP, Striegel–Moore R, Crawford PB, Obarzanek E, Morrison JA et al.**
Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white female adolescents: The National Heart, Lung and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2001; 138: 636–643

- 21 Fredriks AM, VanBuuren S, Burgmeijer RJ, Meulmeester JF, Beuker RJ, Brugman E et al.**
Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955–1997.
Pediatr Res 2000 ; 47 : 316–323
- 22 De La Roch brochard E.**
Les âges de la puberté des filles et des garçons en France. Population 1999 ; 6 :
933–961
- 23 CoussementA, Faure C, Coussement–Beylard N.**
Repères et mesures en imagerie médicale. Paris: Expansion Scientifique
Française; 1990 239p.
- 24 Nahum H, Sauvegrain J.**
Atlas de la maturation du poignet de la main. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS,
Paris), Radiologie, 30–900–B–50, 1965.
- 25 GreulichWW, Pyle SJ.**
Radiographic atlas of skeletal development of the hand wrist. Stanford:
Stanford University Press; 1959 256p.
- 26 Greulich WW, Pyle SJ.**
Radiographic atlas of skeletal development of the hand wrist. Stanford:
Stanford University Press; 1959 256p.
- 27 Hamilton J, Chitayat D, Blaser S, Cohen LE, Phillips 3rd JA, Daneman D.** Familial
growth hormone deficiency associated with MRI abnormalities. Am J Med Genet
1998;**80**:128–32.
- 28 CoussementA, Faure C, Coussement–Beylard N.**
Repères et mesures en imagerie médicale. Paris: Expansion Scientifique
Française; 1990 239p.

- 29 Kaplowitz PB, Oberfield SE.**
Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics 1999; 104: 936–941
- 30 Bayley N, Pinneau S.**
Tables for predicting adult height from skeletal age. J Pediatr 1952 ; 14 : 432–441
- 31 Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, Dimartino–Nardi J.**
Bayley–Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. J Pediatr 1995 ; 126 : 955–958
- 32 Xhrouet–Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, Craen M, Dooms L, Malvaux P et al.**
Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long–acting triptorelin therapy. Acta Paediatr 1997 ; 86 : 808–815
- 33 Edgardh K, Ormstad K.**
Prevalence and characteristics of sexual abuse in a national sample of Swedish seventeenyear– old boys and girls. Acta Paediatr 2000 ; 89 : 310–319
- 34 Roger M, Lahlou N, Chaussain JL.**
Gonadotropin releasing hormone testing in pediatrics. Ranke MB. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1996
- 35 AdamsbaumC, Carel JC, Panisset S, Kalifa G.**
Pathologie de la puberté chez la fille. Stratégies diagnostiques. Feuillet Radiol 1999 ; 4 : 284–292

- 36 Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P.**
Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *Acta Paediatr* 1998 ; 87 : 1138–1145
- 37 Haber HP, Mayer EI.**
Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. *Pediatr Radiol* 1994;24 : 11–13
- 38 Fahmy JL, Kaminsky CK, Kaufman F, Nelson MD Jr, Parisi MT.**
The radiological approach to precocious puberty. *Br J Radiol* 2000 ; 73 : 560–567
- 39 Zacharin M.**
Precocious puberty in two children with neurofibromatosis type I in the absence of optic chiasmal glioma. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 155–157
- 40 Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J.**
Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 364–367
- 41 Ogilvy–Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM.**
Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 1282–1286
- 42 Roth C, Schmidberger H, Schaper O, Leonhardt S, Lakomek M, Wuttke W et al.**
Cranial irradiation of female rats causes dose–dependent and age–dependent activation or inhibition of pubertal development. *Pediatr Res* 2000 ; 47 : 586–591
- 43 Ogilvy–Stuart AL, Shalet SM.**
Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. *Arch Dis Child* 1995 ; 73 : 141–146

- 44 Bath LE, Anderson RA, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH.**
Hypothalamic–pituitary–ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 1838–1844
- 45 Proos LA, Hofvander Y, Turemo T.**
Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. *Acta Paediatr Scand* 1991 ; 80 : 852–8.
- 46 Bourguignon JP, Gérard A, Alvarez–Gonzalez ML, Franchimont P.**
Effects of changes in nutritional conditions on timing of puberty : clinical evidence from adopted children and experimental studies in the male rat. *Horm Res* 1992 ; 38 : 97–105.
- 47 Oostdijk W, Yap YN, Slijper FME, et al.**
Puberteit en eindlengte bij uit her buitenland geadopteerde kinderen. *Tijdsch Kindergeneeskd* 1996 ; 64 : 39–43.
- 48 Viridis R, Street ME, Zampolli M, Radetti G, Pezzini B, Benelli M, et al.**
Precocious puberty in girls adopted from developing countries. *Arch Dis Child* 1998 ; 78: 152–4.
- 49 Baron S, Battin J, David A, Limal JM.**
Puberté précoce chez des enfants adoptés de pays étrangers. *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 : 809–16.
- 50 Miller LC, Kiernan MT, Mathers MI, Klein–Gitelman M.**
Developmental and nutritional status of internationally adopted children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995 ; 149 : 40–4.
- 51 Krstevska–Konstantinova M, Charlier C, Craen M, du–Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al.**
Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium : evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 1020–6.

- 52 Baron S, Battin J, David A, Limal JM.**
Puberté précoce chez des enfants adoptés de pays étrangers. Arch Pédiatr 2000 ; 7 : 809– 16.
- 53 Krstevska–Konstantinova M, Charlier C, Craen M, du–Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al.**
Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium : evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. Hum Reprod 2001 ; 16 : 1020–6.
- 54 Baron S, Battin J, David A, Limal JM.**
Puberté précoce chez des enfants adoptés de pays étrangers. Arch Pédiatr 2000 ; 7 : 809–16.
- 55 Proos LA, Hofvander Y, Turemo T.**
Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. Acta Paediatr Scand 1991 ; 80 : 852–8.
- 56 Krstevska–Konstantinova M, Charlier C, Craen M, du–Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al.**
Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium : evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. Hum Reprod 2001 ; 16 : 1020–6.
- 57 Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, DonaldsonMD.**
Pelvic ultrasound findings in different forms of sexual precocity. Acta Paediatr 1995 ; 84: 544–549
- 58 Coutant R, Lumbroso S, Rey R, Lahlou N, Venara M, Rouleau S et al.**
Macroorchidism due to autonomous hyperfunction of Sertoli cells and G (s) alpha gene mutation: an unusual expression of McCune–Albright syndrome in a prepubertal boy. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 1778–1781
- 59 Lair–Milan F, Le Blevet G, Carel JC, Chaussain JL, Adamsbaum C.**
Thyroid sonographic abnormalities in McCune–Albright syndrome. Pediatr Radiol 1996 ; 26 : 424–426

- 60 Shenker A, Weinstein LS, Moran A, Pescovitz OH, Charest NJ, Boney CM et al.**
Severe endocrine and non endocrine manifestations of the McCune–Albright syndrome associated with activation of stimulatory G protein GS. *J Pediatr* 1993 ; 123 : 509–518
- 61 Malchoff CD, Reardon G, Macgillivray DC, Yamase H, Rogol AD, Malchoff DM.**
An unusual presentation of McCune–Albright syndrome confirmed by an activating mutation of the Gs alpha–subunit from a bone lesion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 803–806
- 62 Shenker A, Laue L, Kosugi S, Merendino JJ Jr, Minegishi T, Cutler GBJ.** A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature* 1993 ; 365 : 652–654
- 63 Liu G, Duranteau L, Carel JC, Monroe J, Doyle DA, Shenker A.**
Leydig cell tumors caused by a novel somatic mutation of the luteinizing hormone receptor gene. *N Engl J Med* 1999 ; 23 : 1731–1736
- 64 Lack EE, Perez–Atayde AR, Murthy AS, Goldstein DP, Crigler JF Jr, Vawter GF.**
Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls: a clinical and pathologic study of ten cases. *Cancer* 1981 ; 48 : 1846–1854
- 65 Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Gobel U.**
Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997 ; 65 : 447–452
- 66 Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Gobel U.**
Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997 ; 65 : 447–452

- 67 Plantaz D, Flamant F, Vassal G, Chappuis JP, Baranzelli MC, Bouffet E et al.**
Granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents. Multicenter retrospective study in 40 patients aged 7 months to 22 years]. Arch Fr Pediatr 1992 ; 49 : 793–798
- 68 Plantaz D, Flamant F, Vassal G, Chappuis JP, Baranzelli MC, Bouffet E et al.**
Granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents. Multicenter retrospective study in 40 patients aged 7 months to 22 years]. Arch Fr Pediatr 1992 ; 49 : 793–798
- 69 Zung A, Shoham Z, Open M, Altman Y, Dgani R, Zadik Z.**
Sertoli cell tumor causing precocious puberty in a girl with Peutz–Jeghers syndrome. Gynecol Oncol 1998 ; 70 : 421–424
- 70 Kukuvtis A, Matte C, Polychronakos C.**
Central precocious puberty following feminizing right ovarian granulosa cell tumor. Horm Res 1995 ; 44 : 268–270
- 71 Odell WD, Griffin J.**
Pulsatile secretion of human chorionic gonadotropin in normal adults. N Engl J Med 1987 ; 317 : 1688–1691
- 72 Hay DL.**
Histological origins of discordant chorionic gonadotropin secretion in malignancy. J Clin Endocrinol Metab 1988 ; 66 : 557–564
- 73 Skrabanek P, Kirrane J, Powell D.**
A unifying concept of chorionic gonadotrophin production in malignancy. Invest Cell Pathol 1979 ; 2 : 75–85
- 74 Teinturier C, Pauchard MS, Brugières L, Landais P, Chaussain JL, Bougnères PF.**
Clinical and prognostic, aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. Med Pediatr Oncol 1999 ; 32 : 106–111

- 75 Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, RogerM.**
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. J Pediatr Endocrinol Metab 2000 ; 13 (suppl 1) : 723–737
- 76 Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, RogerM.**
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. J Pediatr Endocrinol Metab 2000 ; 13 (suppl 1) : 723–737
- 77 Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O et al.**
Treatment of Central Precocious Puberty by Subcutaneous Injections of Leuprorelin 3–Month Depot (11.25 mg). J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 4111–4116
- 78 Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, RogerM.**
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. J Pediatr Endocrinol Metab 2000 ; 13 (suppl 1) : 723–737
- 79 Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Gobel U.**
Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. Gynecol Oncol 1997 ; 65 : 447–452
- 80 Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O et al.**
Treatment of Central Precocious Puberty by Subcutaneous Injections of Leuprorelin 3–Month Depot (11.25 mg). J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 4111–4116
- 81 Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O et al.**
Treatment of Central Precocious Puberty by Subcutaneous Injections of Leuprorelin 3–Month Depot (11.25 mg). J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 4111–4116

- 82 Carel JC, Roger M, Ispas S, TonduF, Lahlou N, BlumbergJ et al.**
Final height after long-term treatment with triptorelin slow-release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in previous puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 1973-1978
- 83 Carel JC, Roger M, Ispas S, TonduF, Lahlou N, BlumbergJ et al.**
Final height after long-term treatment with triptorelin slow-release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in previous puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 1973-1978
- 84 Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O et al.**
Treatment of Central Precocious Puberty by Subcutaneous Injections of Leuprorelin 3-Month Depot (11.25 mg). J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 4111-4116
- 85 Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R.**
Central precocious puberty: clinical and laboratory features. Clin Endocrinol 2001 ; 54 : 289-294
- 86 Chaussain JL, Lemerle J, Roger M, Canlorbe P, Job JC.**
Klinefelter syndrome, tumor, and sexual precocity. J Pediatr 1980; 97: 607-609
- 87 Coste J, Ecosse E, Lesage C, Chaussain JL, Carel JC.**
Evaluation of adolescent statural growth in health and disease: Reliability of assessment from height measurements series and development of an automated algorithm Horm Res. 2002 ; 58 : 104-105
- 88 Carel JC, Toublanc JE, Chaussain JL.**
Précocités pubertaires par activation gonadique primitive. Journées Parisiennes de Pédiatrie 1991 ; 141-148

- 89 Feuillan P, Merke D, Leschek EW, Cutler GB Jr.**
Use of aromatase inhibitors in precocious puberty. *Endocr Relat Cancer* 1999 ; 6 : 303–306
- 90 Zacharin M, O’Sullivan M.**
Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune–Albright syndrome. *J Pediatr* 2000; 137 :403–409
- 91 Leschek EW, Jones J, Barnes KM, Hill SC, Cutler GB Jr.**
Six year results of spironolactone and testolactone treatment of familial male–limited precocious puberty with addition of deslorelin after central puberty onset. *J Clin Endocrinol Metab*1999 ; 84 : 175–178
- 92 Leschek EW, Jones J, Barnes KM, Hill SC, Cutler GB Jr.**
Six year results of spironolactone and testolactone treatment of familial male–limited precocious puberty with addition of deslorelin after central puberty onset. *J Clin Endocrinol Metab*1999 ; 84 : 175–178
- 93 Ibanez L, Dimartino–Nardi J, Potau N, Saenger P.**
Premature adrenarche—normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000 ; 21 : 671–696
- 94 Stattin H.**
Adult outcome of early puberty in girls. *Pediatr Res* 2001 ; 49S : 6A