

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 76

PUBERTE PRECOCE ETIOLOGIES ET TRAITEMENT
(A PROPOS DE 96 CAS)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Yousra EL KHAYAT

Née le 03 Décembre 1990 à Ouezzane

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Puberté précoce – Puberté dissociée – Puberté précoce centrale
Puberté précoce périphérique – Analogues de la GnRH.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. T. BENOUACHANE

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

JUGES

Mme. A. THIMOU IZGUA

Professeur de Pédiatrie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية ٣١



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i><u>Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne



Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*

Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie

Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*

Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie



(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*

Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie



Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie



Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Remerciements

A mon maitre et président de thèse

Monsieur le Professeur BENTAHILA Abdelali

Professeur de Pédiatrie

Hôpital d'enfants– Rabat

Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur, elle confirme les qualités professionnelles et humaines que reconnaissent tous les étudiants et résidents qui sont passés par votre service.

Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle d'éducateur.

Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que vos efforts envers les malades, les étudiants et les résidents les touchent profondément.

Vous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli votre devoir d'éducateur.

Nous vous renouvelons, notre profonde estime et admiration pour ce que vous êtes.

A notre maitre et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur GAOUZI Ahmed
Professeur de Pédiatrie
Hôpital d'enfants – Rabat

Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour ; vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner.

Ce travail, c'est le vôtre ; il serait incongru de vous en remercier.

Croyez seulement à notre sincère reconnaissance pour votre gentillesse et votre disponibilité

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur BENOUACHANE Thami

Professeur de Pédiatrie

Hôpital d'enfants – Rabat

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi
notre honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront
pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de
notre grand respect.*

A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur THIMO IZGUA Amal

Professeur de Pédiatrie

Hôpital d'enfants – Rabat

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites de
siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême
gentillesse que pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect
et de notre sincère reconnaissance.*

A Notre maitre et Juge de Thèse Madame

Le Professeur JABOURIK Fatima

Professeur de Pédiatrie

Hôpital d'enfants – Rabat

*Nous sommes très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger notre travail.*

Nous sommes très honorés de votre présence parmi notre jury de thèse.

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre vive gratitude
et de nos respectueux sentiments.*

Au DR, ELMOUMEN Amal

Médecin spécialiste en Endocrinologie

HMVI-Rabat

Pour ton aide dans l'élaboration de ce travail.

Je te prie d'accepter le témoignage de mes remerciements.

A Notre Maître

Monsieur le Professeur MOUHAOUI

Professeur de réanimation et d'anesthésie

Hôpital IBN ROCHD-Casablanca

Mon cher professeur, qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.



Liste des illustrations

Liste des abréviations :

AO	: Age osseux
PPC	: Puberté précoce centrale
PPP	: Puberté précoce périphérique
IMC	: Indice de masse corporelle
FSH	: Follicule stimulating hormone
LH	: Luteinizing hormone
LHRH	: Luteinizing hormone-releasing hormone
AC	: Age Chronologique
VC	: Vitesse de croissance
TC	: Taille cible
DS	: Dérivation standard
E2	: Œstradiol
SNC	: Système nerveux central
TDM	: Tomodensitométrie
PP	: Puberté précoce
IP	: L'index de pulsatilité
HPG	: Hypothalamo-hypophyso-gonadique
GH	: Growth hormone
GnRH	: Gonadolibérine (gonadotrophin releasing hormone)

IGF-I	: Insulin-like growth factor I
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
SBP	: Protéine de transport des hormones sexuelles (sexual hormone binding protein)
SDHA	: Sulfate de déhydroépiandrostérone
OPK	: Ovaire polykystique
G	: Garçon
F	: Fille
RCIU	: Retard de croissance intra utérin
ADS	: Anomalie de développement sexuelle
VN	: Valeurs normal

Liste des figures :

Figure 1 : les différentes influences auxquelles sont soumis les neurones à GnRH, et qui sont impliquées dans le démarrage pubertaire.

Figure 2 : le contrôle de l'activité de l'appareil génital chez la femme.

Figure 3 : le contrôle de l'activité de l'appareil génital male.

Figure 4 : les différentes phases du cycle menstruel chez la femme.

Figure 5 : le contrôle hormonal chez le garçon.

Figure 6 : l'œstradiol et la testostérone en fonction du stade pubertaire chez les filles et les garçons.

Figure 7 : la chronologie d'apparition des caractères sexuels secondaires chez les 2 sexes.

Figure 8 : Stade de TANNER chez la fille.

Figure 9 : Stade de TANNER chez le garçon.

Figure 10 : la répartition de la puberté précoce en fonction du sexe.

Figure 11 : la taille en fonction du sexe dans la puberté précoce pathologique.

Figure 12 : le poids des 2 sexes dans la puberté précoce pathologique.

Figure 13 : le motif de consultation chez les filles avec puberté dissociée ou pseudo-puberté.

Figure 14 : le motif de consultation chez les filles avec puberté précoce pathologique.

Figure 15 : le motif de consultation chez les garçons avec puberté précoce pathologique.

Figure 16 : le développement des seins en cas de puberté précoce pathologique.

Figure 17: la pilosité pubienne chez les filles avec puberté précoce pathologique.

Figure 18 : Garçon (G2P2) avec verge de 8cm.

Figure 19 : Acné chez une fille de 6 ans S2P3.

Figure 20 : Les tâches café au lait chez une fille de 6ans.

Figure 21 : Le taux de la FSH et LH après le test à la GnRH.

Figure 22 : l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique en fonction du diagnostic.

Figure 23 : image échographique d'une volumineuse masse tumorale pelvienne bien limitée, remontant à 3cm au-dessus de l'ombilic, mesurant 15x12x10 cm, d'écho structure hétérogène avec présence de petites zones de nécrose et de quelques micro-calcifications.

Figure 24 : Résultats de l'échographie chez les malades avec puberté précoce pathologique.

Figure 25 : TDM pelvienne visualisant une masse tumorale abdomino-pelvienne, mesurant 14 x 12x10cm partiellement calcifiée contenant une nécrose centrale, aspect en faveur d'un kyste dermoïde de l'ovaire gauche.

Figure 26 : Résultats de l'IRM cérébrale chez les patientes avec puberté précoce centrale.

Figure 27 : les étiologies des pubertés dissociées.

Figure 28 : les étiologies de la puberté précoce périphérique.

Figure 29 : les étiologies de la puberté précoce centrale.

Figure 30 : Pièce d'opérateur d'une surrénalectomie (corticosurrénalectomie malin bien encapsulé).

Figure 31 : L'orchidomètre de Prader.

Figure 32 : Radio du poignet gauche d'un enfant réalisée pour la détermination de l'âge osseux.

Figure 33: L'IRM cérébrale T2-FLAIR d'un garçon de 7 ans atteint de neurofibromatose de type 1 (NF-1) présentant un hirsutisme. Elle montre de multiples foyers avec hyper signal dans les ganglions de la base et le cervelet (flèches).

Figure 34 : Récapitulatif des examens radiologiques à demander devant une Puberté précoce.

Figure 35 : les résultats du test GnRH chez un enfant pubère et pré pubère.

Figure 36 : CAT devant un test à la GnRH.

Figure 37 : La commande hypothalamique de la sécrétion des gonadostimulines hypophysaires.

Figure 38 : coupe médiane montrant une large masse (A) en postérieur de la glande pituitaire (B) évocatrice d'hamartome de la tige pituitaire.

Figure 39 : Radio de la hanche visualisant une dysplasie fibreuse de la tête fémorale.

Figure 40 : Nourrisson de 11 mois admis pour pilosité pubienne chez qui on a trouvé des pommettes soufflées, un double menton, un cou enfoncé et un hirsutisme modéré.

Figure 41 : Echographie abdominal visualisant un processus tumoral surrénalien droit bien limitée de 30,3 *33,4 mm, d'aspect hétérogène avec de fines calcifications.

Figure 42 : le bloc enzymatique en 21- hydroxylase.

Figure 43 : La pilosité pubienne stade 3 de TANNER chez une fille de 4 ans.

Figure 44 : L'acné chez une fille de 4 ans.

Figure 45 : Stade de Prader : stade de virilisation pour la fille.

Figure 46 : le phénomène de « down-régulation » des récepteurs à la GnRH.

Figure 47 : la différence entre la GnRH endogène et ses analogues agonistes (comparaison avec la triptoréline).

Figure 48 : Accroissements staturaux des filles de la naissance à l'âge de 22ans

Figure 49 : Accroissements staturaux des garçons de la naissance à l'âge de 22ans

Figure 50 : Courbe d'adiposité (l'indice de masse corporelle en fonction de l'âge)

Liste des tableaux :

Tableau 1 : La pilosité pubienne (garçon-fille) selon Tanner.

Tableau 2 : Le développement mammaire selon Tanner.

Tableau 3 : Le développement des organes génitaux externes chez le garçon.

Tableau 4 : Le développement des ovaires et de l'utérus en fonction de la période pubertaire.

Tableau 5 : Age et sexe des patients en fonction du diagnostic.

Tableau 6 : l'obésité chez les filles avec puberté précoce pathologique.

Tableau 7 : le stade de Tanner chez les filles avec pseudo-puberté ou puberté dissociée.

Tableau 8 : le développement des seins en fonction du diagnostic.

Tableau 9 : la pilosité pubienne en fonction du diagnostic.

Tableau 10 : les signes cliniques recherchés en fonction du diagnostic.

Tableau 11 : le rapport LH /FSH en fonction du diagnostic.

Tableau 12 : les bilans biologiques réalisés chez les malades de notre série.

Tableau 13 : les données de l'échographie pelvienne chez les filles avec puberté précoce pathologique.

Tableau 14 : Les éléments échographiques à rechercher pour le diagnostic d'une PP.

Tableau 15 : L'interprétation des valeurs de la testostérone en fonction du stade de Tanner.

Tableau 16 : Le seuil diagnostique pour affirmer une puberté précoce.

Tableau 17 : les pseudo-pubertés et pubertés dissociées rapportées dans les différentes séries de la littérature.

Tableau 18 : Comparaison entre notre série et les séries de la littérature concernant les cas d'hamartomes hypothalamiques associés à une puberté précoce d'origine centrale.

Tableau 19 : Comparaison entre notre série et les séries de la littérature concernant les cas d'hydrocéphalie associés à une puberté précoce d'origine centrale.

Tableau 20 : La puberté précoce d'origine centrale idiopathique dans différentes séries de la littérature.

Tableau 21 : Les médicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : Renseignements thérapeutiques, généraux et administratifs.



Sommaire

Introduction.....	1
Matériel et méthodes	5
Rappel.....	7
1. Définition et généralité :.....	8
2. Physiologie de la puberté :.....	8
3. Le développement des caractères sexuels	13
4. La Pousée de Croissance Pubertaire.....	22
5. La croissance pondérale	23
Résultats.....	24
I. Épidémiologie :.....	25
1. Age et sexe :.....	25
1.1. Age :.....	25
1.2. Sexe :.....	25
2. Taille :.....	26
3. Poids et obésité :.....	27
II. Les Antécédents :.....	29
1. Le poids de naissance :.....	29
2. Les antécédents de traumatisme crânien périnatal :.....	29
3. Un épisode infectieux neuro-méningé :.....	29
4. La prise médicamenteuse pendant la grossesse :.....	29
5. L’hyper androgénie maternelle au cours de la grossesse :.....	30
6. Les cas similaires dans la famille :.....	30
7. L’âge des premières ménarches chez la mère et les sœurs :.....	30
III. Les données cliniques :.....	31
1. Motifs de consultations :.....	31
2. Signes cliniques :.....	34
2.1. Stade de Tanner :.....	34
2.2. L’examen des autres organes génitaux :.....	38
2.3. Examen général :.....	39
IV. Les données para cliniques :.....	41

1. Le bilan hormonal :	41
1.1. La LH :	41
1.2. La FSH :	41
1.3. LH et FSH sous GnRH :	41
1.4. La testostérone :	43
1.5. L'œstradiol :	43
1.6. Les autres bilans biologiques :	43
2. Radiologie :	45
2.1. L'âge osseux :	45
2.2. L'échographie pelvienne et testiculaire :	46
a. L'échographie pelvienne :	46
b. L'échographie testiculaire :	48
2.3. L'échographie abdominale :	48
2.4. L'échographie mammaire :	49
2.5. La Tomodensitométrie Thoraco-abdomino-pelvienne (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) :	49
2.6. La génitographie ou urétrogénitographie :	51
3. Le Caryotype :	51
V. Les diagnostics retenus :	52
1. Pseudo-puberté ou puberté dissociée :	52
2. Puberté précoce pathologique :	53
VI. Traitement et évolution :	55
Discussion :	59
I. La puberté précoce :	60
II. Diagnostic clinique :	68
III. Diagnostic Para clinique de la puberté :	71
A. Radiologique :	71
1. L'âge osseux :	71
1.1. L'atlas de Greulich et pyle (1950) : Méthodes qualitatives :	71
1.2. Méthode de SAUVEGRAIN et NAHUM (1962) :	71

2.	L'échographie abdomino-pelvienne :	73
3.	IRM et TDM :	74
4.	Le caryotype :	76
B.	Biologie :	76
1.	Test à la Gonadolibérine (LH-RH ou GnRH) :	76
1.1.	Principe :	76
1.2.	Résultats :	77
1.3.	Indications :	78
2.	Les gonadotrophines plasmatiques : LH et FSH :	78
3.	Les stéroïdes sexuels :	80
3.1.	L'Œstradiol :	80
3.2.	La Testostérone :	81
4.	Les autres dosages :	83
IV.	Les étiologies :	86
A.	Les pseudo-pubertés ou pubertés dissociées :	86
1.	La Prématuration Thelarche :	86
2.	La prématuration pubarche :	88
3.	Métrorragie isolée ou Prématuration ménarche :	89
B.	Puberté précoce pathologique :	92
1.	La puberté précoce centrale :	92
1.1.	L'hamartome hypothalamique :	92
1.2.	Les malformations (l'hydrocéphalie):	95
1.3.	La puberté précoce centrale idiopathique :	96
1.4.	Autres étiologies :	98
2.	La puberté précoce périphérique :	99
2.1.	Le syndrome de McCune-Albright (SMAB) :	100
2.2.	Le kyste de l'ovaire :	102
2.3.	Les Tumeurs sécrétantes de l'ovaire :	103
2.4.	Le corticosurréalome :	104
2.5.	La testotoxicose ou puberté précoce familiale masculine :	108

2.6. L'hyperplasie congénitale des surrénales :	109
Traitement	116
I. Objectif :	117
II. Indication :	117
III. Moyens de traitement :	118
A. Le traitement médical : les analogues de la GnRH : (GnRH _a).....	118
1. Mécanisme d'action:	118
2. L'administration :	120
3. Métabolisme et élimination	120
4. La durée du traitement.....	120
5. Pharmacocinétique	121
6. Effets à court terme et long terme :	123
6.1.Effet à court terme :	123
6.2.Effets à long terme :	123
B. Le traitement chirurgical :	128
C. Le traitement des pubertés précoces périphériques :	128
Conclusion	132
Annexes	135
Résumés	143
Bibliographie.....	147



Introduction

La puberté désigne l'ensemble des phénomènes physiques et psychiques qui définissent le passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte, elle se caractérise par une accélération de la vitesse de croissance aboutissant à l'acquisition de la taille définitive et de la fonction de reproduction. Cette période, qui dure environ 4 ans, débute en moyen à l'âge de 10,5 chez la fille et à 12,5 chez le garçon. Cependant, l'âge de début de la puberté est très variable allant de 9 à 13 ans chez la fille et de 10 à 14 ans chez le garçon [1]

Les différents stades du développement pubertaire sont cotés de 1 (stade pré pubère) à 5 (stade adulte), grâce à l'échelle de Tanner. Le développement pubertaire est contrôlé par des facteurs neuroendocriniens et endocriniens. C'est un processus multifactoriel qui comprend une composante génétique, métabolique, environnementale, ethnique, géographique, et économiques.

La puberté est dite précoce quand elle débute avant 8ans chez les filles et avant 10 ans chez le garçon. C'est un motif fréquent de consultation. La puberté précoce est un problème commun affectant jusqu'à 29 pour 100 000 filles par an. Elle peut avoir plusieurs origines : « centrale » quand elle est due à une activation précoce de l'hypothalamus avec une augmentation précoce de la sécrétion des gonadotrophines, et « périphérique » quand elle est indépendante des gonadotrophines [2]

L'apparition précoce de la puberté peut causer plusieurs problèmes. La poussée de croissance précoce et la maturation osseuse rapide entraînent une baisse de la taille finale par rapport à la taille cible génétique [3], et donc une petite taille adulte. L'apparition précoce des seins ou des menstruations chez les filles et l'augmentation de la libido chez les garçons peut causer une détresse émotionnelle pour certains enfants, ce qui explique le recours aux agonistes de

la gonadolibérine (GnRH) endogène, dans une forme retard. Ce traitement permet de supprimer la sécrétion des gonadotrophines, et de ce fait la sécrétion des stéroïdes sexuels, responsables de la maturation pubertaire. Cette suppression entraîne une régression et/ou une stabilisation des signes pubertaires et permet, dans certains cas, une amélioration de la taille finale adulte.

Il semble exister une tendance séculaire vers une baisse de l'âge de début de la puberté [4][5][6] ce phénomène a été particulièrement observé en Europe et en Amérique du nord, où les premières règles sont apparues progressivement plus tôt, passant de 17 à 13 ans en un siècle. Actuellement cette avance séculaire semble s'atténuer dans les pays économiquement développés, avec un âge de la ménarche stable entre 12 et 13 ans [1]. Les données du Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [8] confirment cette idée, puisque ce programme d'étude destiné à évaluer les statuts nutritionnels et de santé des enfants et adultes des USA, retrouve un âge moyen de ménarche à 12,7 ans (données recueillies entre 1988 et 1994)

En 1997, Herman-Giddens and al. [9] avaient réalisé une étude à travers les Etats Unis d'Amérique où les caractères sexuels de plus de 17000 filles âgées de 3 à 12 ans avaient été évalués par des pédiatres libéraux. Il avait été ainsi démontré que les caractères pubertaires démarraient plus tôt que ce que suggéraient les standards pédiatriques américains et les études réalisées précédemment. Ainsi, l'âge moyen de développement des seins était de 10 ans environ pour les filles de races blanches et entre 8 et 9 ans pour les filles afro-américaines. Cependant, l'âge de la ménarche était sensiblement le même puisqu'il était de 12,9 ans pour les filles de race blanche et de 12,2 pour celle de race afro-américaine.

Ces données ont été reprises par Kaplowitz and al. [10] en 1999 qui ont alors proposé de redéfinir les seuils d'âges limite pour définir une puberté normale par rapport à une puberté précoce. Ils ont ainsi émis l'idée d'un âge limite de 7ans pour les filles de races blanches et de 6ans pour les filles afro-américaines.

Une avance importante de l'âge d'apparition des premières règles (ménarche) a été observé dans la plupart des pays industrialisés au cours des cent dernières années. Ainsi, des données historiques en Europe et aux Etats-Unis ont montré que l'âge de la ménarche était passé d'environ 17ans au milieu de XIXe siècle à 13ans au milieu du XXe siècle [1][2]. Ces modifications sont probablement liées à l'amélioration des conditions socio-économiques du statut nutritionnel et de l'hygiène [3][12][13] .

Dans un premier temps, nous allons étudier les données des enfants au moment du début de la puberté et son diagnostic puis nous allons analyser les différents paramètres de prise en charge de ces enfants

Les objectifs de notre travail sont :

- Décrire l'aspect épidémiologique et rechercher les facteurs associés à la puberté précoce
- Décrire les critères cliniques et paracliniques qui ont permis de retenir cliniquement la puberté précoce chez nos patients
- le diagnostic étiologique, la prise en charge thérapeutique et l'évolution des pubertés précoces



Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant des enfants présentant une puberté précoce vraie ou une pseudo-puberté vue et ou suivi en consultation d'endocrinologie pédiatrique « P2 » à l'hôpital d'enfant Rabat entre l'année 1999 et 2016.

Les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de chaque patient ont été analysées en se basant sur une fiche d'exploitation (voir annexe).

Pour l'étude statistique, nous avons utilisé le logiciel SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, SP22.0).

- **Critère d'inclusion :**

Toute puberté débutée avant l'âge de 8ans pour les filles et avant l'âge de 10 ans pour les garçons.

- **Critère d'exclusion :**

- Une puberté démarrée après 8ans chez les filles et après 10ans chez les garçons.
- Les dossiers incomplets (23 dossiers) .



Rappel

1. Définition et généralité :

La puberté correspond à un ensemble de phénomènes maturatifs neuroendocriniens complexes qui amènent un individu à un stade de développement permettant la reproduction. Elle correspond à une période de transition durant laquelle, environ 4 ans, les différentes structures de l'organisme se modifient entre l'enfance et l'âge adulte.

Elle se manifeste par :

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

Elle débute en moyenne à 10,5 ans chez la fille et à 12,5 ans chez le garçon. Cependant, l'âge de début de la puberté est très variable, allant de 9 à 13 chez la fille, et de 10 à 14 ans chez le garçon [1].

2. Physiologie de la puberté :

Un début pubertaire efficace exige la sécrétion hypothalamique pulsatile de GnRH stimulant la sécrétion de Gonadotrophines par l'hypophyse antérieure (LH = l'hormone lutéinisante et FSH = folliculostimulante Hormone).

Les gonadotrophines stimulent les gonades et exercent un effet de rétroaction négative sur l'hypothalamus, tandis que les stéroïdes gonadiques (T = testostérone, produite par les testiculaire et E2 = œstradiol produit par les ovaires) inhibent à la fois hypothalamus et l'hypophyse antérieure.

Ce processus est appelé gonadarche [14][15].

Cet axe actif pendant la vie fœtale et les premiers mois de la vie, est ensuite inactif pendant toute l'enfance puis se réactive au moment de la puberté. Les facteurs à l'origine de cette réactivation ne sont pas encore lucides. Quelques hypothèses ont cependant été émises :

- la diminution de l'action inhibitrice de l'acide gamma amino-butyrique (GABA) dont les récepteurs se situent au niveau des neurones à GnRH.
- l'augmentation de l'activité des récepteurs du glutamate (neuromédiateur exciteur) situés sur les neurones à GnRH.
- l'influence des facteurs nutritionnels agissant sur :
 - La levée du rôle inhibiteur du neuropeptide Y.
 - Des neurones à POMC (pro-opiomelanocortine) (activateurs de la puberté).
 - la leptine, hormone sécrétée par le tissu adipeux, dont la variation inhibe ou active la puberté.
- le rôle activateur de l'inhibine B.
- le rôle des signaux environnementaux (stress, polluants).

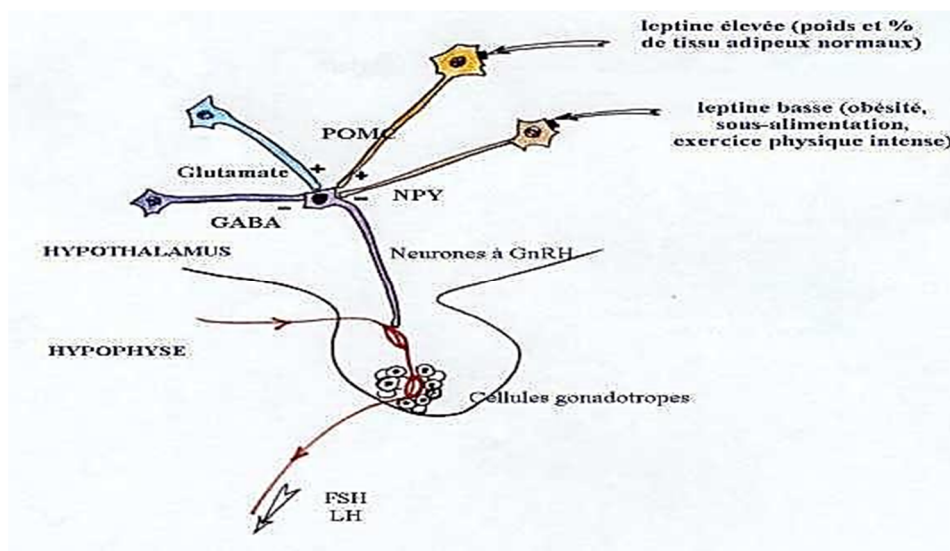


Figure 1 : les différentes influences auxquelles sont soumis les neurones à GnRH, et qui sont impliquées dans le démarrage pubertaire.

- des gènes régulant la synthèse ou la sécrétion de GnRH ont été identifiés : GPR54, IAP, TTF1, Nell-2 et FGF-Rc. Ils agissent soit directement, soit par la régulation glutaminergique. La sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus

entraîne une augmentation de la sécrétion des Gonadotrophines par l'antéhypophyse: la luteinizing hormone (LH) et la follicule stimulating Hormone (FSH).

La puberté débute par une amplification du rythme circadien des gonadotrophines. La sécrétion de la LH est le reflet de la sécrétion de GnRH alors que la sécrétion de la FSH est moins dépendante de la GnRH. La LH et la FSH stimulent à leurs tours les gonades qui vont sécréter les stéroïdes sexuels (estrogènes, progestérone, testostérone) qui agiront sur divers organes et tissus cibles (organes génitaux, squelette et tissu musculaire).

-Chez la fille, la FSH induit le développement des follicules ovariens, l'aromatase et la sécrétion d'œstradiol par les cellules de la granulosa et la sécrétion d'inhibine B. La LH stimule la sécrétion d'androgènes (par les cellules de la thèque) et de la progestérone. Les androgènes sécrétés seront ensuite transformés en œstradiol grâce aux aromatasés (figure2).

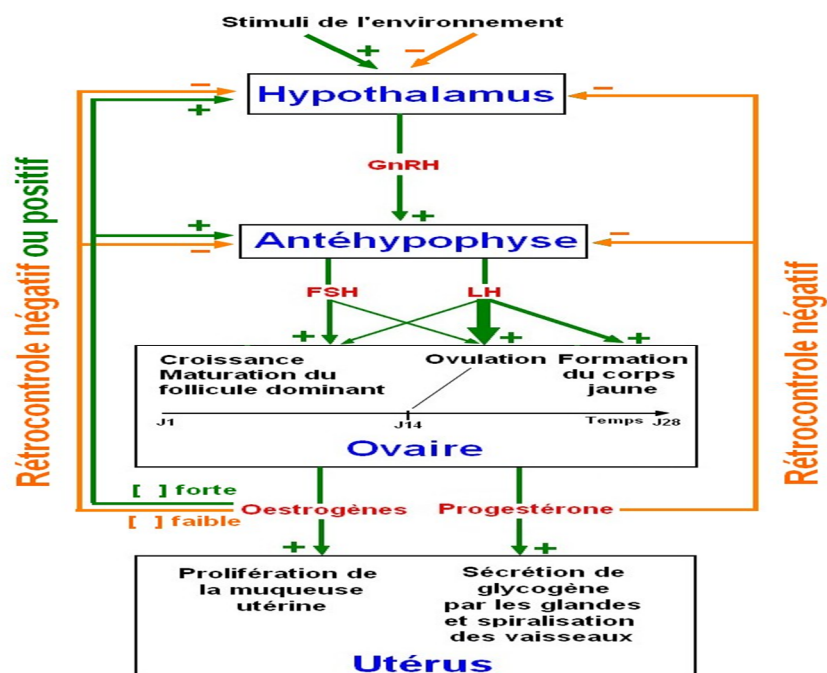


Figure 2 : le contrôle de l'activité de l'appareil génital chez la femme [16]

-Chez le garçon, la FSH stimule les cellules de Sertoli entraînant ainsi le développement des tubes séminifères, la croissance des testicules, la spermatogenèse, la sécrétion d'inhibine B et l'aromatisation de la testostérone en œstradiol par les aromatasés. La LH stimule la différenciation des cellules de Leydig, elle est responsable de la sécrétion de la testostérone par ces dernières (figure 3).

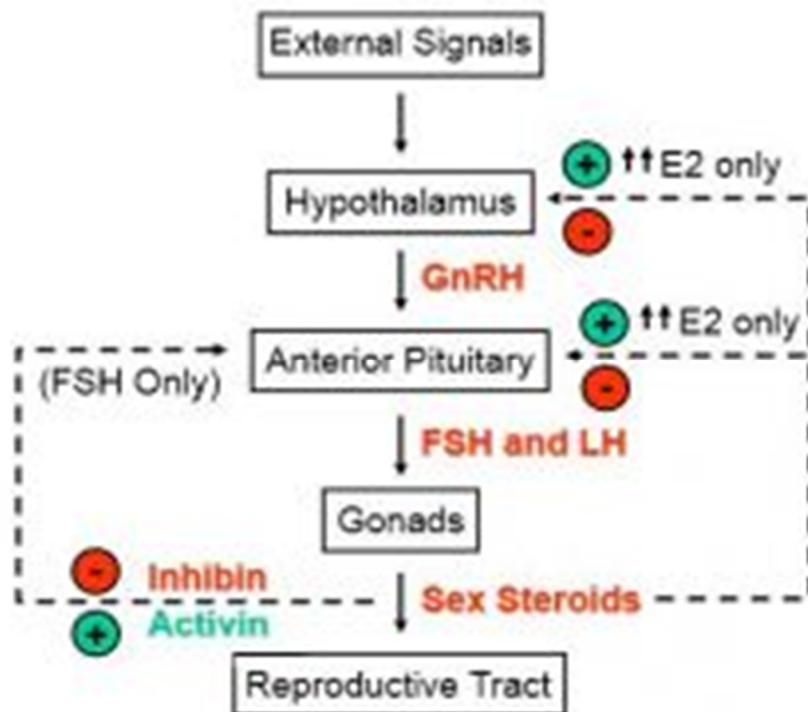


Figure 3 : le contrôle de l'activité de l'appareil génital male [17]

Les stéroïdes sexuels exercent à la fois un rétrocontrôle positif mais aussi négatif sur l'antéhypophyse :

- chez la fille, durant la première partie du cycle menstruel (figure 4), l'œstradiol exerce un rétrocontrôle positif sur la LH et la FSH, la progestérone exerce un rétrocontrôle négatif durant la deuxième partie du cycle.

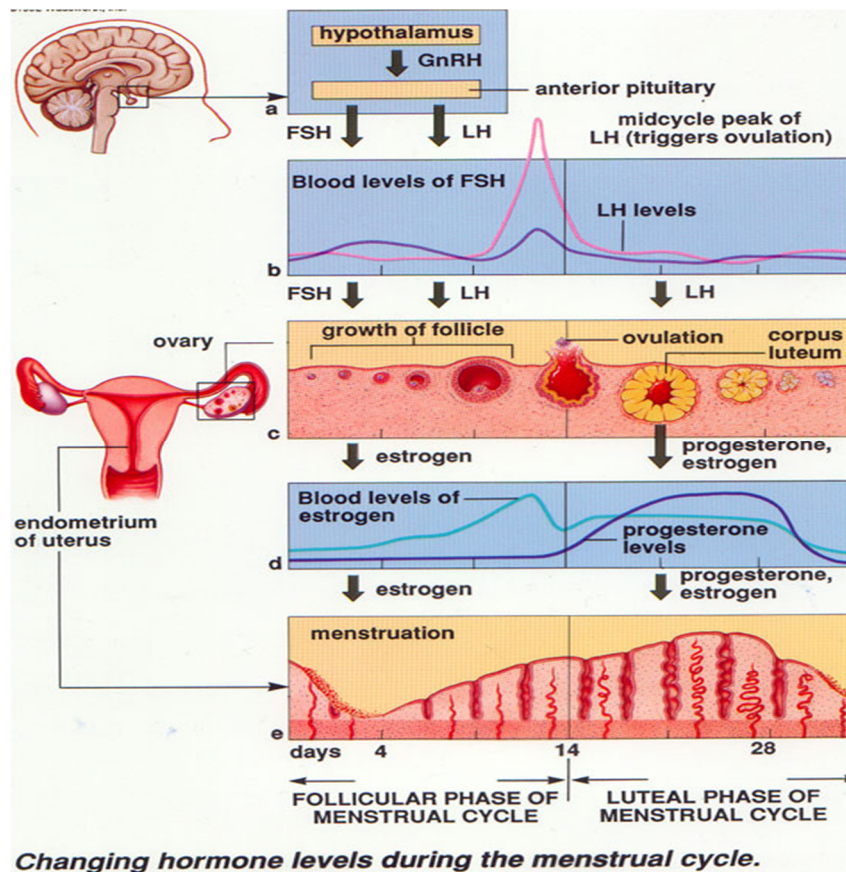


Figure 4 : les différentes phases du cycle menstruel chez la femme

- chez le garçon la testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la LH et la FSH, et l'inhibine B exerce un rétrocontrôle négatif sur la FSH. Les gonadotrophines exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus. L'hormone de croissance, growth hormone (GH) et l'IGF-1 (Insuline growth factor-1) jouent un rôle dans le développement pubertaire. En

effet, l'antéhypophyse augmente sa sécrétion pulsatile de GH sous l'effet de l'augmentation de la concentration des stéroïdes sexuels (figure 5).

-Chez la fille, l'IGF-1 augmente l'effet de la LH et la FSH sur les cellules de la granulosa et la GH agit en facilitant la maturation ovarienne après la ménarche. L'accumulation de ces deux hormones exerce un contrôle paracrine intra ovarien sur la stéroïdogénèse.

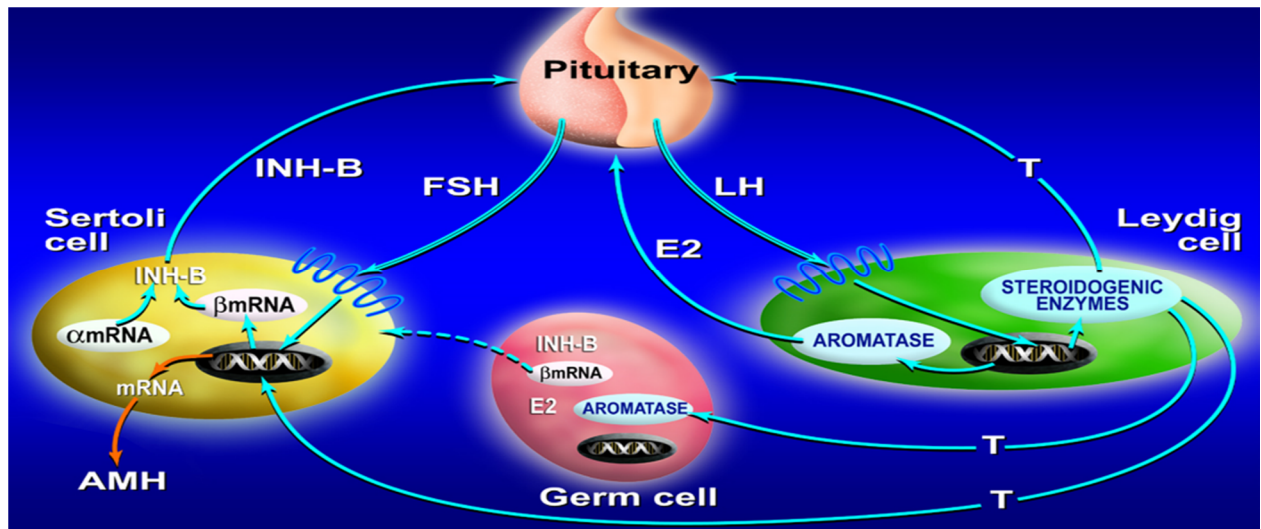


Figure 5 : le contrôle hormonal chez le garçon

3. Le développement des caractères sexuels

Chez la fille

Les premières manifestations pubertaires sont le *développement des glandes mammaires* à partir de 10,5 et 11 ans en moyenne qui atteindront le stade adulte vers 15 ans. Ce développement est considéré physiologique lorsqu'il débute entre 8 et 13 ans.

La pilosité de la région pubienne démarre le plus souvent quelques mois après les glandes mammaires. Elle peut parfois précéder (un tiers des cas) ou être synchrone avec le développement mammaire. En deux ans la pilosité pubienne prend un aspect d'adulte en forme de triangle à base supérieure horizontale.

La pilosité axillaire apparaît en moyenne 12 à 18 mois plus tard. Elle est plus discrète et évolue en deux ans.

La vulve se modifie dans son aspect et son orientation :

*Rotation de 90° de la vulve qui passe de la position verticale, regardant en avant chez l'enfant impubère à la position horizontale, regardant en bas en fin de puberté.

*L'hypertrophie des petites lèvres, l'accentuation des grandes lèvres et l'augmentation discrète du clitoris. La vulve devient sécrétante et humide avec apparition plus ou moins abondante de leucorrhées.

Les règles apparaissent en moyenne aux alentours de 13 ans, 2 à 2,5 ans après l'apparition des premiers signes pubertaires. Leur date de survenue est considérée comme physiologique entre 10 et 15 ans. Les premières règles apparaissent après le pic de croissance pubertaire, durant la phase de décélération de la vitesse de croissance. Chez certaines filles, les règles peuvent apparaître en début de puberté et même exceptionnellement pour quelques-unes avant l'apparition de la pilosité pubienne. Les hémorragies ne sont pas toujours cycliques d'emblée, elles le deviennent au bout de 18 - 24 mois, quand les cycles deviennent ovulatoires. La puberté chez la fille, se situe pour un âge osseux de 11 ans (10 à 12 ans) correspondant à l'apparition du sésamoïde du pouce.

Chez le garçon

Le premier signe de puberté chez le garçon est *l'augmentation du volume testiculaire* vers l'âge de 11,5 ans. Cette apparition est considérée comme physiologique entre les âges de 9,5 et 14 ans. Le volume testiculaire devient égal ou supérieure à 4 ml si on mesure la plus grande longueur, celle-ci atteint ou dépasse 2,5 cm.

La pilosité pubienne apparaît en moyenne 6 mois après le développement testiculaire vers l'âge de 12 ans, marquant ainsi le début apparent de la puberté chez le garçon. Elle atteint le stade 4 de Tanner au moment du pic de croissance pubertaire vers 14 ans.

L'augmentation de la verge au-delà de 5_6 cm débute un an plus tard vers l'âge de 12,5 ans. Cette augmentation est contemporaine au début du pic pubertaire.

La pilosité axillaire est comme chez la fille, plus tardive vers le stade 4 de la pilosité pubienne. *La pilosité faciale* est encore plus tardive, de même que la pilosité corporelle (inconstante et variable) et la modification de la voix. Chez 30 à 65 % des garçons, au milieu de la puberté, on retrouve une discrète *gynécomastie*. Elle est souvent unilatérale, mais elle peut être symétrique. En général, elle se produit au cours des étapes génitales 3 et 4 et régresse dans une moyenne de 12-18 mois à compter de son aspect initial. La persistance de la gynécomastie nécessite une intervention chirurgicale. En règle générale chez les garçons, les niveaux de testostérone augmentent progressivement à tous les stades du développement pubertaire, comme le montre (la figure 6). En outre, la FSH augmente jusqu'à la mi puberté et peut être corrélée avec le développement tubulaire.

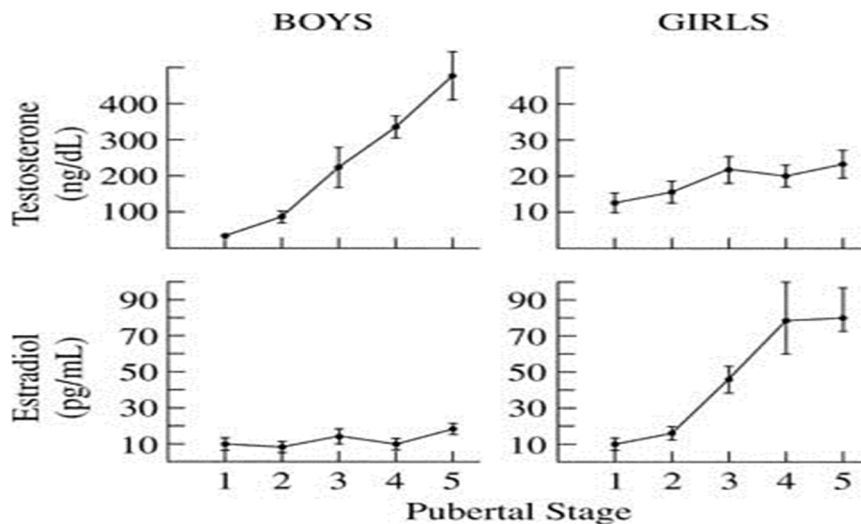


Figure 6 : l'œstradiol et la testostérone en fonction du stade pubertaire chez les filles et les garçons [18]

Dans des circonstances normales, le développement des poils au niveau du visage se produit à une moyenne de 14,9 ans. La modification la voix au moment de la puberté est indicative de l'élargissement du larynx induit par la sécrétion des androgènes. L'achèvement du changement de la voix (approfondissement) est complété par la finalisation du développement pubertaire. Pendant ce processus pubertaire, la capacité de procréation est établie avec le développement des vésicules séminales, la prostate, les glandes de Cowper et le début de la spermatogenèse au niveau des testicules. L'âge moyen de la première éjaculation du sperme se produit au début de la puberté soit un âge chronologique de 14,3 ans et un âge osseux de 13,5 ans. Le séquençage chronologique des événements pubertaires masculins est résumé dans la (figure 7).

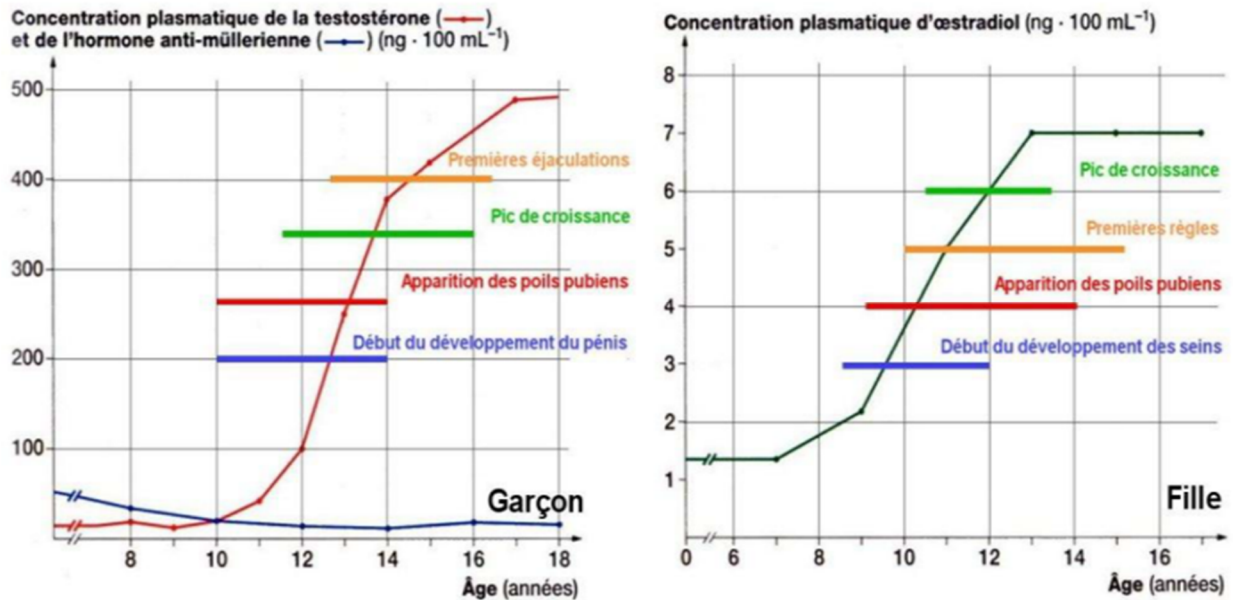


Figure 7 : la chronologie d'apparition des caractères sexuels secondaires chez les 2 sexes [19]

L'échelle de Tanner a été utilisée pour la première fois en 1962 afin de présenter les différents stades de développement de l'appareil génital mâle externe au cours de la croissance. C'est encore cette échelle qui a fait office de référence dans cette étude.

Tableau 1 : La pilosité pubienne (garçon-fille) selon Tanner

P1	Absence de pilosité
P2	Quelques poils longs sur le pubis
P3	Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse
P4	Pilosité pubienne fournie
P5	La pilosité remonte à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic chez le garçon

Tableau 2 : Le développement mammaire selon Tanner

S1	Absence de développement mammaire
S2	Petit bourgeon mammaire
S3	Saillie bien visible
S4	Développement maximum du sein. Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande
S5	Aspect adulte. disparition de l'aréole

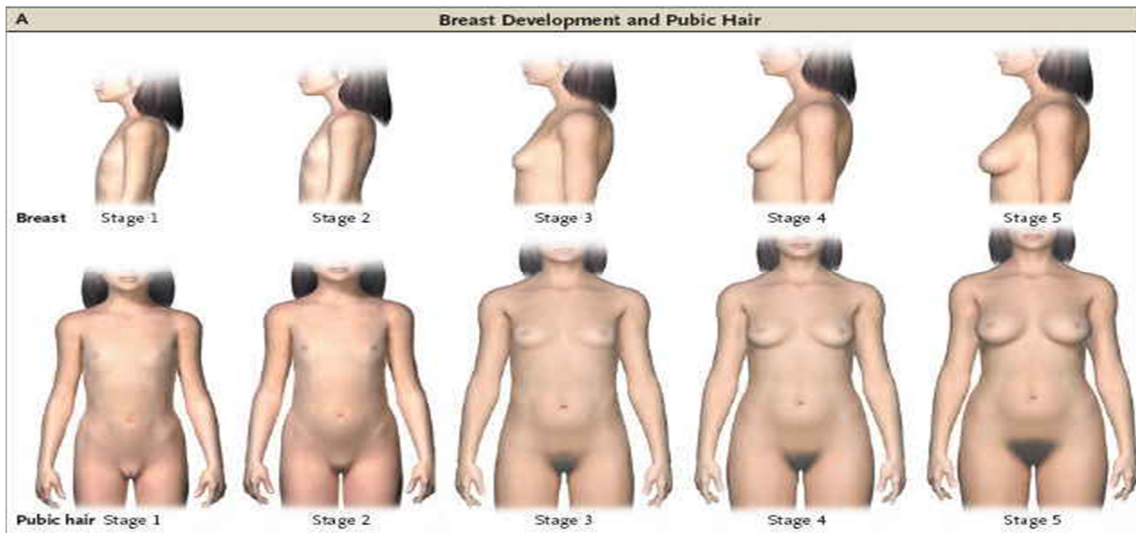


Figure 8 : Stade de TANNER chez la fille [20]

Tableau 3 : Le développement des organes génitaux externes chez le garçon

G1	Testicule et verge de taille infantile
G2	Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 ml
G3	Continuation de l'accroissement testiculaire de 6 à 12 ml Accroissement de la verge
G4	Accroissement testiculaire de 12 à 16 ml et de verge
G5	Morphologie adulte

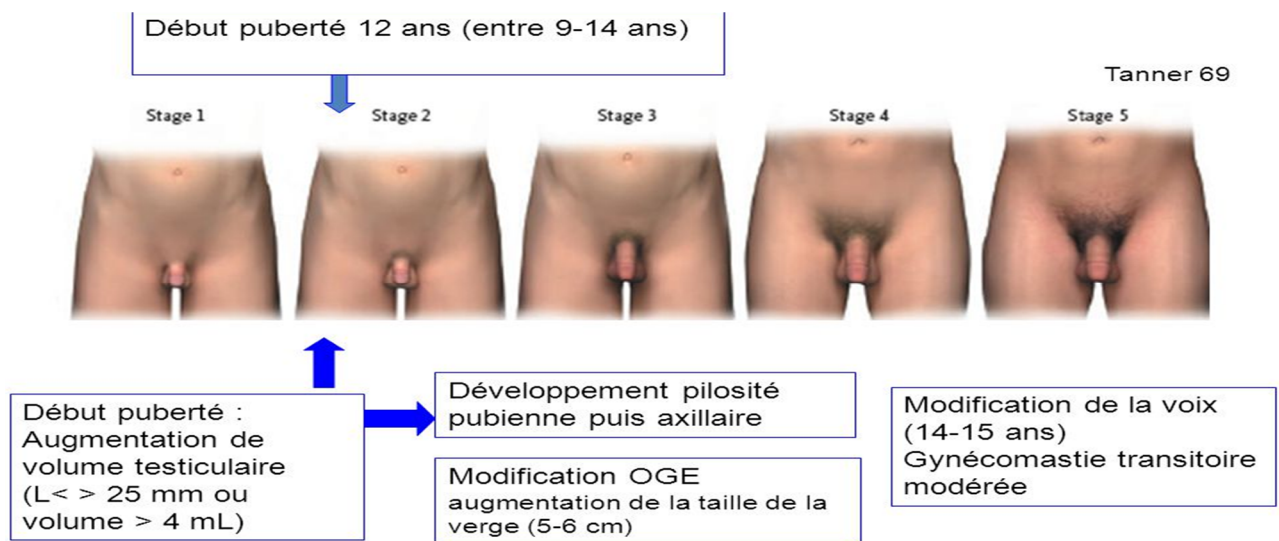


Figure 9: Stade de TANNER chez le garçon [21]

Le développement des autres organes génitaux :

-Chez la fille :

Le vagin

L'augmentations en longueur du vagin commence avant le début des caractères sexuels secondaires et se continue jusqu'au ménarche. [22] Il s'accompagne de changements cytologiques impliquant l'épithélium vaginal. Ces changements se traduisent par une augmentation des cellules superficielles par rapport aux cellules basales et cellules intermédiaires, ce qui représente un effet stimulateur sur les œstrogènes. Le pH vaginal devient plus acide d'environ 1 an avant la ménarche, ce qui justifie la présence de lactobacille [22]. Les leucorrhées physiologiques sont souvent une caractéristique indicative de l'apparition imminente de ménarche [23] s'associe à ceci, l'augmentation du tour de taille, le dépôt de graisse et l'élargissement des grandes lèvres [22]. Par ailleurs, les lèvres deviennent ridées, le clitoris s'hypertrophie et l'orifice urétéral devient plus proéminent.

L'utérus :

L'utérus est sans doute la structure la plus susceptible de subir des modifications en anatomie humaine. Lors de la naissance, l'utérus est relativement grand et ses proportions sont celles d'un utérus adulte (2/3 pour le corps et 1/3 pour le col = 2 :1) ; cela résulte de l'influence exercée sur le fœtus par les hormones maternelles au cours du pré-partum (avant la naissance). Plusieurs semaines après la naissance (postpartum), l'utérus acquiert ses dimensions et proportion infantiles : le corps et le col ont à peu près la même longueur (rapport corps/col =1) et c'est le col qui possède le plus grand diamètre. Étant donné les dimensions réduites de la

cavité pelvienne pendant l'enfance, l'utérus est pendant cette période un organe principalement abdominal. Le col reste relativement volumineux (50 % de l'organe) durant toute l'enfance. Lors de la puberté, l'utérus s'accroît rapidement et cet accroissement intéresse surtout le corps utérin ; il retrouve à nouveau ses proportions de l'adulte. Les étapes ultérieures du développement pubertaire concernent principalement le myomètre, qui est le reflet de la réponse à la stimulation hormonale des ovaires [24].

Les ovaires :

L'HCG joue un rôle certain dans la croissance de l'ovaire .il semble également y avoir un lien étroit entre la taille, l'apparence des ovaires mais également sur les différents aspects échographiques spécifiques aux taux circulants d'œstrogènes. Notons qu'il y a une augmentation de la prévalence du syndrome des ovaires poly kystiques (SOPK) de l'enfance à l'adolescence : Dans une population de patients normale évaluée dans une étude rétrospective, l'augmentation a été de 6% à l'âge de 6 ans et 26% à l'âge de 15 ans la plupart des femmes atteintes de SOPK ont développé le problème pendant l'enfance et la puberté. (Tableau 4) [25] [26].

Tableau 4 : Le développement des ovaires et de l'utérus en fonction de la période pubertaire

Période pubertaire		Enfance	Pré puberté	Post puberté
Utérus	Mensuration	2.5 mm	3.3 × 1.3 × 0.8 cm	60 mm long
	Volume (cm³)		1.7	
Ovaries	Mensuration	1.5 × 3 × 2.5 mm [*]	4.0 × 2.0 × 1.5 cm	
	Volume (cm³)		4-6	

* 5% des nouveau-nés ovaires ont des kystes 1,7 mm de diamètre [27].

4. La Pousée de Croissance Pubertaire

Chez la fille

Le démarrage de la croissance pubertaire est synchrone avec l'apparition des premiers signes pubertaires vers l'âge de 10,5 ans.

La vitesse de croissance s'accélère passe de 5 cm / an avant la puberté à un maximum de 8 cm / an en moyenne (extrêmes de 6 à 11 cm) vers l'âge de 12 ans (extrêmes de 10 à 14 ans).

La taille au début de la croissance pubertaire est en moyenne estimée à 140 cm. La croissance pubertaire totale moyenne est de 23 cm.

La taille finale est atteinte autour de 16 ans et se situe en France à 163 cm en moyenne. (annexe figure48 49)

Chez le garçon

Le démarrage de la croissance pubertaire est retardé chez le garçon d'environ un an par rapport aux premiers signes pubertaires. Il se situe vers 12,5 ans.

La vitesse de croissance s'accélère passe de 5 cm / an avant la puberté à un maximum de 10 cm / an en moyenne (extrêmes de 7 à 12 cm) vers l'âge de 14 ans (extrêmes de 12 à 16 ans).

La taille au début de la croissance pubertaire est en moyenne de 150 cm. La croissance pubertaire totale moyenne est de 25 cm.

La taille finale est atteinte autour de 18 ans et se situe en France à 175 cm en moyenne.

Dans les deux sexes

Le gain statural pubertaire dépend en partie de l'âge de démarrage pubertaire : il est d'autant plus élevé que la puberté démarre tôt. Mais l'âge de démarrage de la puberté ne modifie pas de façon significative la taille finale, à condition qu'elle débute dans les limites physiologiques. Chez les sujets non pathologiques, dont la puberté est précoce, la perte de croissance liée au raccourcissement de la période pré-pubertaire est compensée par une hauteur plus importante du pic pubertaire. Le processus s'inverse en cas de puberté tardive.

- Fait important : la taille adulte est directement modulée par la taille au début de la puberté : plus cette taille est importante, plus la taille adulte atteinte est importante.

5. La croissance pondérale

Environ 50 % du poids adulte s'acquière durant la puberté :

- *Chez le garçon*, le pic de croissance pondérale est synchrone du pic de croissance staturale. L'acquisition pondérale maximum est de 9kg / an (variable de 6 à 13 kg) vers l'âge de 14 ans. Le poids moyen en fin de puberté est de 63 kg.

- *Chez la fille*, le pic de croissance pubertaire pondérale est postérieur au pic de croissance staturale. L'acquisition pondérale maximum est de 8kg / an (variable de 6 à 11 kg) vers l'âge de 12,5 ans. Le poids moyen en fin de puberté est de 53 kg [28].



Résultats

I. Épidémiologie :

1. Age et sexe :

1.1. Age :

- L'âge des filles de notre série varie de 0 à 8 ans avec une moyenne de 4,25 et une médiane de 5 ans \pm 2,6.
- Chez les garçons, l'âge varie de 0 à 6 ans avec une moyenne de 2ans \pm 1,8.

1.2. Sexe :

Dans notre série la répartition des malades était la suivante : 88 filles (91,5 %) et 8 garçons (8,5 %) avec un sexe ratio de 0,1 (G /F)

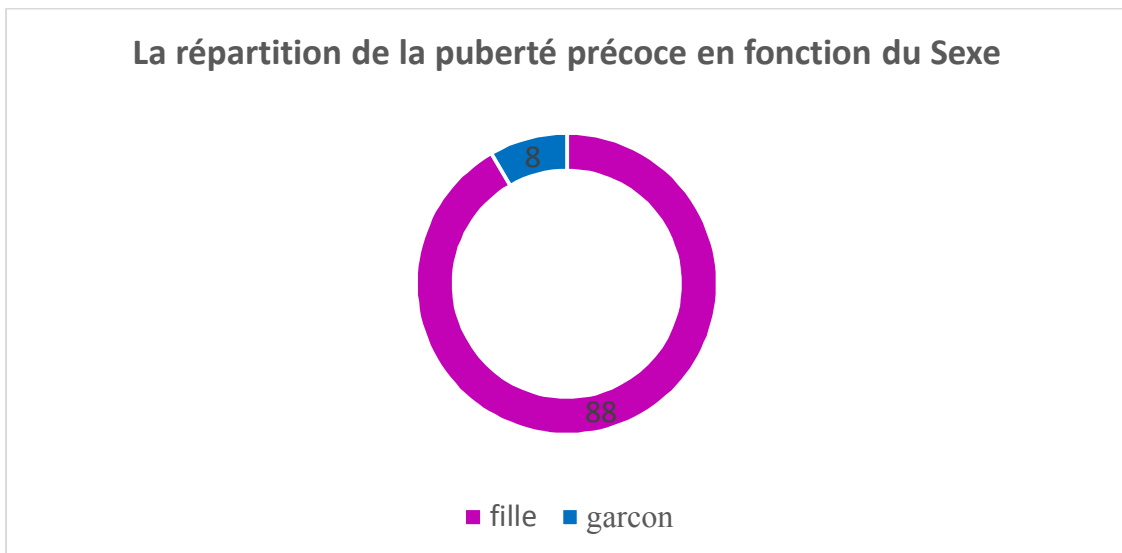


Figure 10 : la répartition de la puberté précoce en fonction du sexe

▪ Pseudo-puberté ou puberté dissociée :

60 cas de pseudo puberté étaient exclusivement des filles, aucun cas de garçons n'a été rapporté.

▪ **Puberté précoce pathologique :**

Parmi les 36 malades ayant une puberté précoce pathologique : on retrouve 28 filles et 8 garçons

Tableau 5 : Age et sexe des patients en fonction du diagnostic

	Age moyen (ans)		Sexe	
	Fille	Garçon	Fille	Garçon
Pseudo-puberté ou puberté dissociée		–	60	0
Puberté précoce pathologique :	4,25	2	28	8

2. Taille :

▪ **Pseudo-puberté ou puberté dissociée :**

- 45 filles de notre série avaient un poids normal à savoir (52,9 %), une avance staturale était retrouvée chez 10 filles (11,8%), et uniquement 2 cas (2,4%) avaient un retard statural.
- Aucun cas de puberté dissociée n'a été retrouvé chez les garçons.

▪ **Puberté précoce pathologique :**

- Chez les filles, 16 cas (18,12%) avaient une taille normale alors que 12 (14,1%) avaient une avance staturale (Nous avons considéré une avance staturale à + 2 DS)
- 5/8 garçons (62,5%) de notre série d'étude avaient une avance staturale, pour le reste la taille était normale.

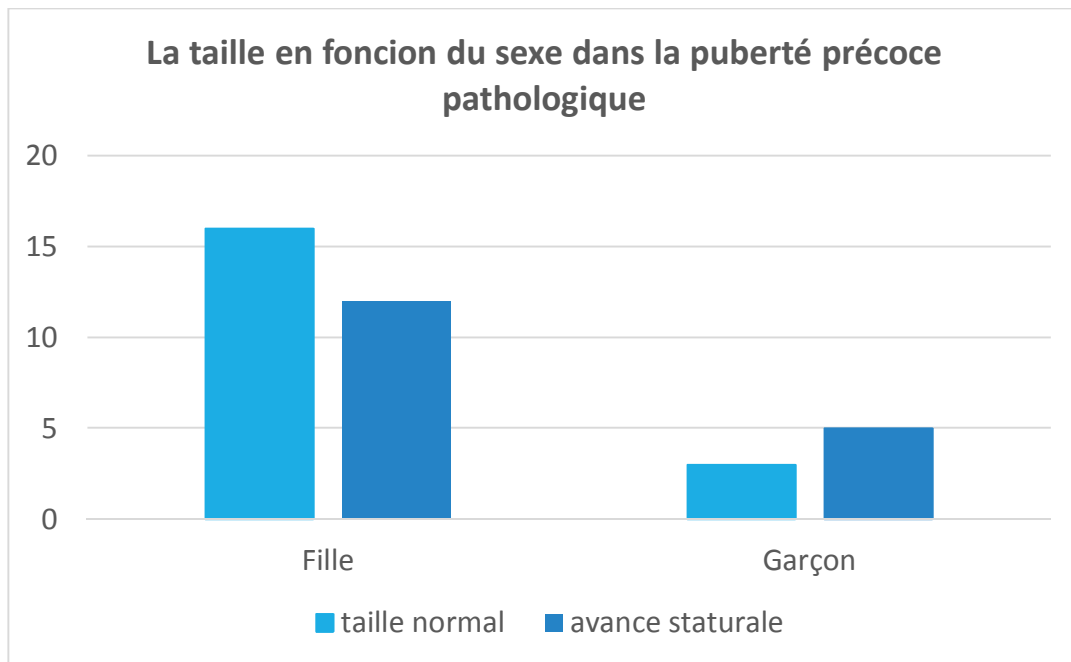


Figure 11 : la taille en fonction du sexe dans la puberté précoce pathologique

3. Poids et obésité :

Pour déterminer le type d'obésité nous avons utilisé la courbe permettant d'étudier le rapport entre âge chronologique et l'Indice de masse corporelle (annexe)

▪ Pseudo-puberté ou puberté dissociée :

- Parmi les 56 filles, 74% soit 37 filles, avaient un poids normal, 41% à savoir, 16 filles avaient un surpoids parmi eux : 6 cas d'obésité de 1^{ère} degré et 1 cas d'obésité de 2^{ème} degré. 3 cas d'insuffisance pondérale ont été également retrouvés.

▪ Puberté précoce pathologique :

- Chez les 28 filles, 16 d'entre elles (24%) avaient un surpoids dont 7 cas d'obésité 1^{ère} degré et 3 cas d'obésité de 2^{ème} degré.

- Chez les garçons, un seul avait un poids normal, 5 cas avaient un surpoids et un seul cas d'obésité de 1 ère degrés comme l'illustre le diaphragme ci-dessous

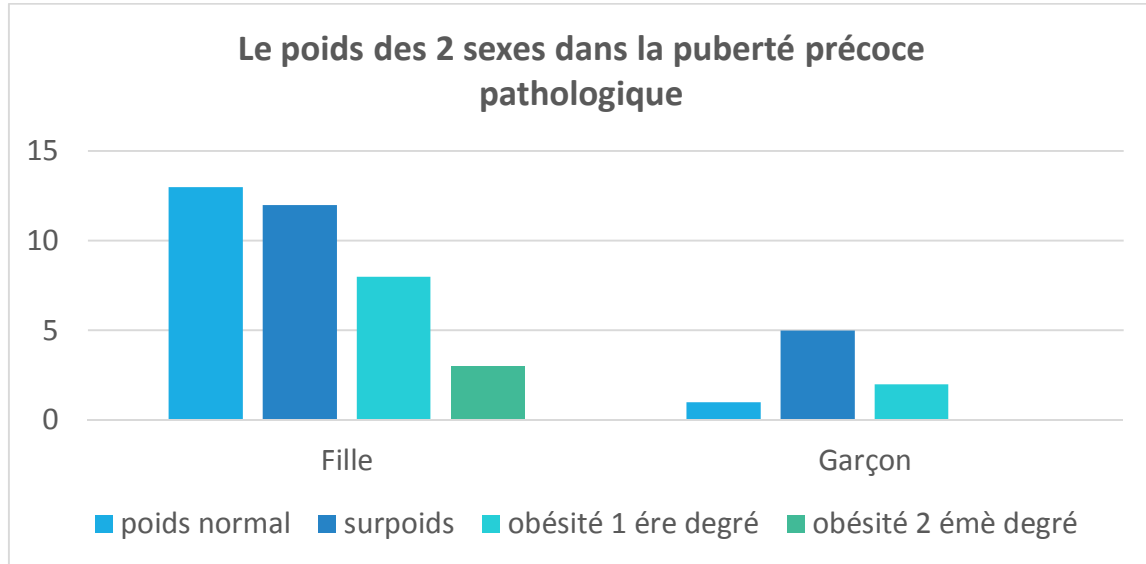


Figure 12 : le poids des 2 sexes dans la puberté précoce pathologique

- notons également que l'obésité était plus marquée chez les filles ayant une puberté précoce centrale avec 5 cas d'obésité 1 ère degré et 2 cas d'obésité de 2 eme degré.

Tableau 6 : l'obésité chez les filles avec puberté précoce pathologique

Obésité	Puberté précoce pathologique	
	Puberté précoce centrale	Puberté précoce périphérique
1 ère degré	5	2
2 eme degré	2	1

II. Les Antécédents :

Pour les antécédents on a recherché

1. Le poids de naissance :

Nous avons considéré un poids de naissance normal ; un poids compris entre 2500-4000 g, un retard de croissance intra-utérin (RCIU) pour un poids de naissance ≤ 2500 g, et une macrosomie pour un poids de naissance ≥ 4000 g.

▪ Pseudo-puberté ou puberté dissociées :

9 filles de notre série avaient un poids de naissance normal, 3 filles avaient une macrosomie alors que 2 avaient un RCIU.

▪ Puberté précoce pathologique :

Un poids de naissance normal était retrouvé chez 4 filles alors que la macrosomie n'a été retrouvé que chez 2 autres.

NB : Notons que toutes ces filles avaient présenté une puberté précoce centrale et que le poids de naissance n'a été rapporté chez aucun des garçons.

2. Les antécédents de traumatisme crânien périnatal :

Retrouvés chez un garçon ayant une puberté précoce centrale dont l'étiologie était l'hamartome hypothalamique.

3. Un épisode infectieux neuro-méningé :

Il était retrouvé chez une seule fille présentant une prématurité pubarche.

4. La prise médicamenteuse pendant la grossesse :

- Une prise de « cortancyl » a été rapporté chez la mère d'une fille présentant une prématurité pubarche.
- La prise d'antidépresseur et d'anxiolytique a été également retrouvée chez la mère d'une fille ayant un Syndrome de McCune Albgrit.

5. L'hyper androgénie maternelle au cours de la grossesse :

Elle était rapportée dans le cas d'une fille ayant présenté une prématurité pubarche

6. Les cas similaires dans la famille :

Un cas similaire a été retrouvé chez une fille présentant un bloc partiel en11 hydroxylase.

7. L'âge des premières ménarches chez la mère et les sœurs :

Dans les 96 dossiers, l'âge des premières ménarches chez la mère n'a été rapporté que dans 17 dossiers. Il varie entre 10-16 ans avec une moyenne de 12 ans

III. Les données cliniques :

1. Motifs de consultations :

▪ Pseudo-puberté ou puberté dissociée :

Le signe majeur retrouvé chez 43,3 % soit 26 patientes était le développement mammaire bilatéral, suivi du développement mammaire unilatéral retrouvé chez 35 % des patientes puis la pilosité pubienne chez 16,7 % voir 10 patientes.

Moins de 5 % avaient présentés une pilosité axillaire, une mastodynie et des ménarches.

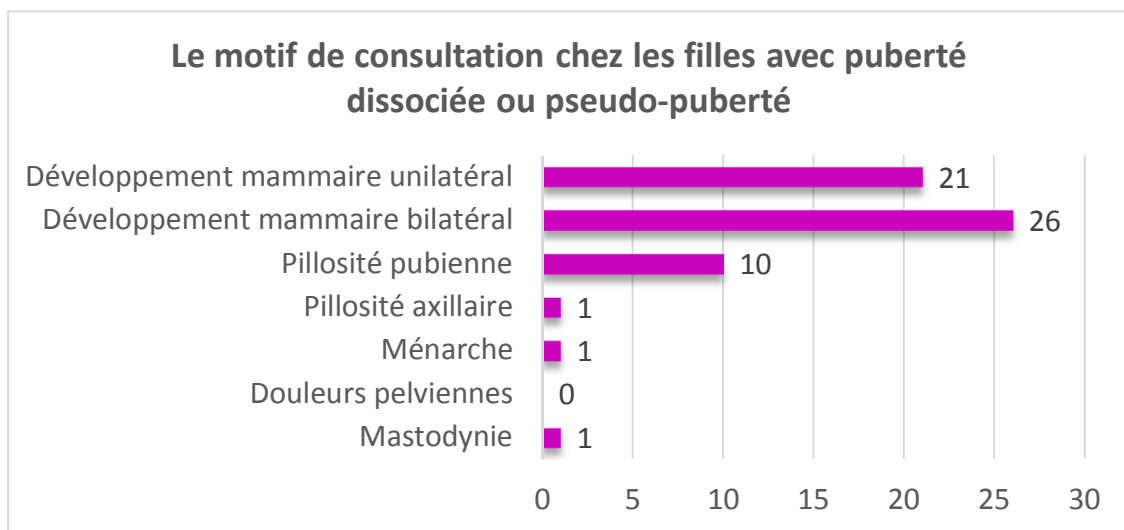


Figure 13 : Le motif de consultation chez les filles avec puberté dissociée ou pseudo-puberté

▪ **Puberté précoce pathologique :**

➤ Chez les filles :

- Pour la puberté précoce périphérique, le développement mammaire ; bilatéral présent chez 35,7% (5filles) et unilatéral chez 14,3% (2 filles) a constitué le motif de consultation le plus fréquents dans notre série. Viens en second lieu, la pilosité pubienne retrouvée chez 42,9 % (6 filles). Un cas de douleurs pelviennes a été également rapporté.

- Pour la puberté précoce centrale, le développement mammaire était également le signe révélateur de la puberté précoce chez 78,5 % soit 57,1% bilatéral et 21,4 %unilatéral .3 autres filles avaient présenté respectivement, une pilosité axillaire, une pilosité pubienne et une mastodynies

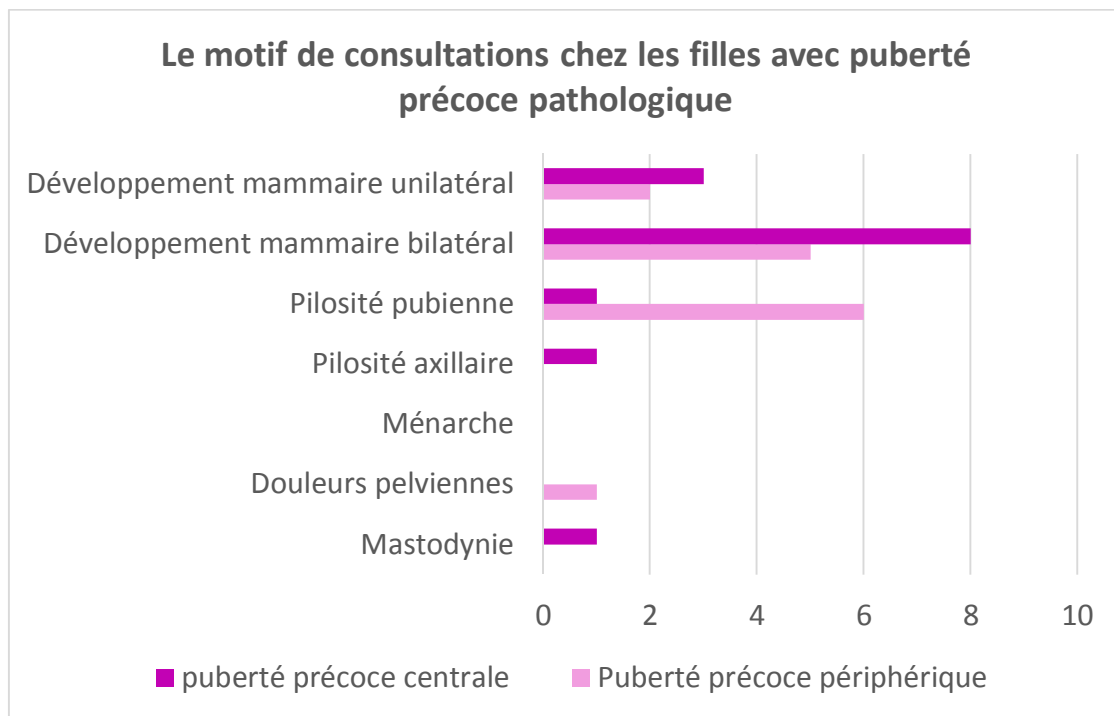


Figure 14 : le motif de consultations chez les filles avec puberté précoce pathologique.

➤ Chez les garçons :

- La puberté précoce périphérique, diagnostiquée chez 2 de nos garçons, a été révélée ; par la pilosité pubienne chez l'un et par l'augmentation de la taille de la verge et des testicules chez l'autre.

- Pour la puberté précoce centrale, 3 garçons avaient présentés comme motifs de consultation une pilosité pubienne isolée, et 2 autres une anomalie du développement sexuelle (ADS) surajoutée. L'augmentation de la taille de la verge a été rapportée par un seul cas.

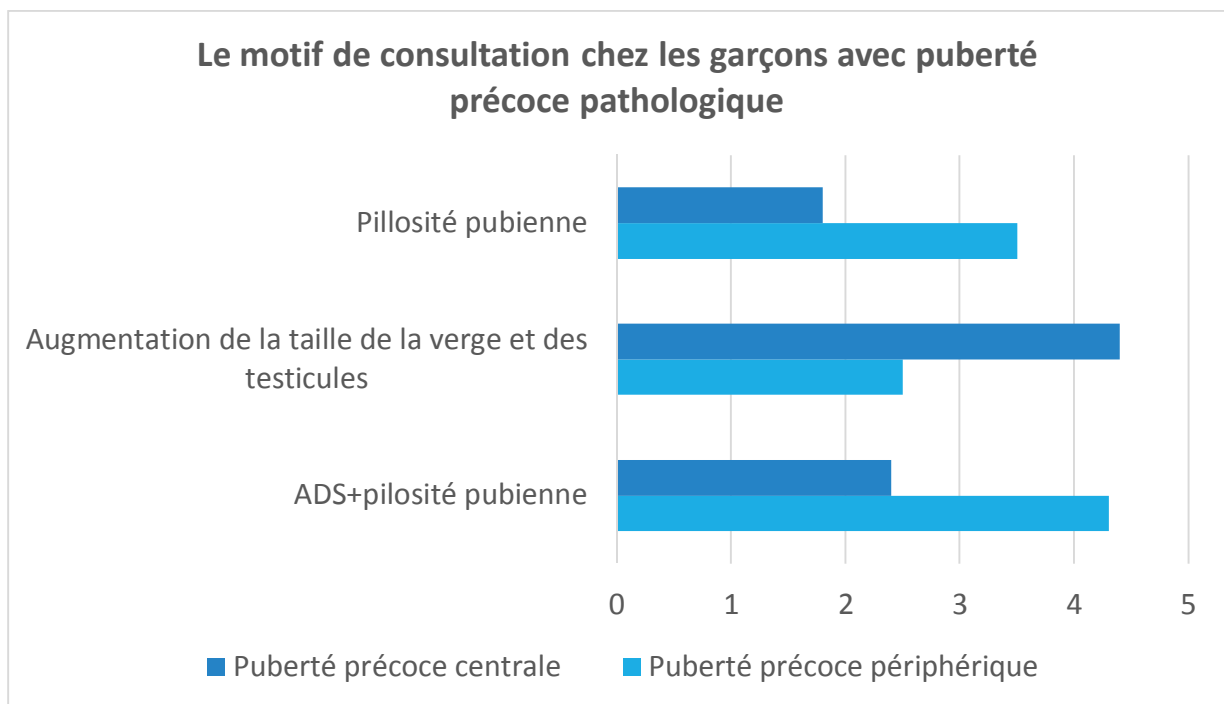


Figure 15 : Le motif de consultation chez les garçons avec puberté précoce pathologique

2. Signes cliniques :

2.1. Stade de Tanner :

a. La pseudo-puberté ou puberté dissociée :

➤ Le développement des seins :

Tableau 7 : le stade de TANNER chez les filles avec pseudo-puberté ou puberté dissociée

		1	2	3	4	TOTAL
Développement des seins	Droit	16	26	15	0	41
	Gauche	20	27	10	0	37
Pilosité pubienne		40	2	6	2	10

D'après le tableau ci-dessous nous pouvons conclure que 53 filles avaient présentés un stade 2 « S2 » avec une légère prédominance à gauche par rapport à la droite.

➤ La pilosité pubienne :

Dans notre série, 6 filles avaient présentés une pilosité pubienne stade 3 de Tanner, 2 autres une pilosité stade 2. Le stade 4 a été également retrouvé chez 2 filles.

➤ La pilosité axillaire :

Aucun cas n'a été retrouvé dans notre série

b. Puberté précoce pathologique :

• Chez les filles

➤ Le développement mammaire :

- Pour la puberté précoce périphérique (PPP) : 11 filles avaient des seins stade 2 aucun cas de stade 4 n'a été retrouvé dans notre série.

- Pour la puberté précoce centrale (PPC) : à l'examen ,16 filles avaient un stade 2, viens en second lieu le stade 4 retrouvé chez 6 patientes puis 5 cas avaient un stade 3.

Tableau 8 : le développement des seins en fonction du diagnostic

		S1	S2	S3	S4	
Sein	PPP	Droit	5	6	2	0
		Gauche	6	5	1	0
		Total	11	11	3	0
	PPC	Droit	0	7	3	4
		Gauche	0	9	2	2
		Total	0	16	5	6

Le tableau ci-dessous résume mieux le développement des seins chez les filles ayant une puberté précoce pathologique

On note qu'aucun cas de puberté précoce centrale n'avait des seins stade 1 (pré-pubertaire)



A. Seins stade 2 de TANNER chez une fille de 6 ans de notre série avec bloc enzymatique.

B. Seins stade 3 de TANNER chez une fille avec kyste ovarien.

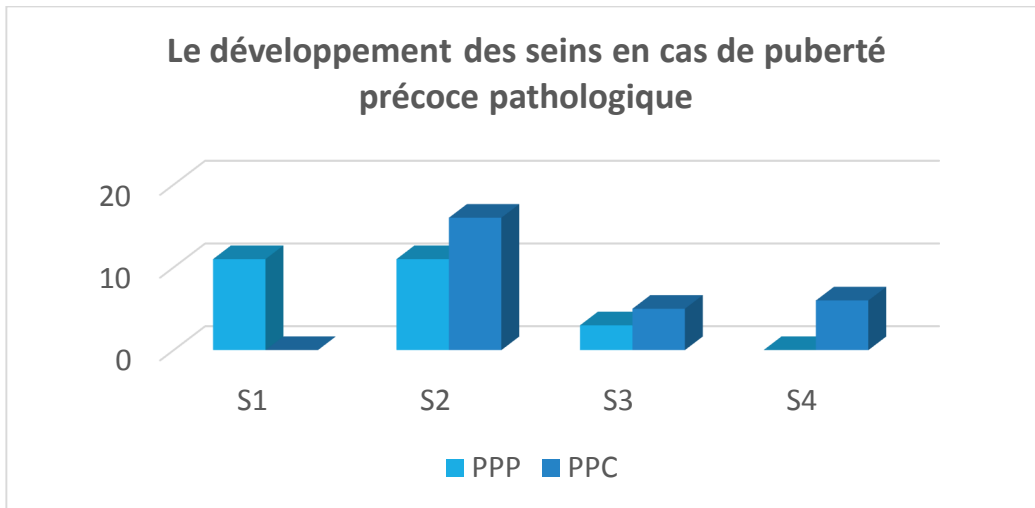


Figure 16 : le développement des seins en cas de puberté précoce pathologique

➤ La pilosité pubienne :

- Pour la puberté précoce périphérique, le stade 3 de Tanner a été retrouvé chez 6 patientes soit 42,9%, suivi du stade 2 retrouvé chez 4 patientes à savoir 28,6%.
- Pour la puberté précoce centrale, la pilosité stade 2 était la plus dominante ; présente chez 8 filles (57,1%) alors que les 2 autres avaient une pilosité stade 3.

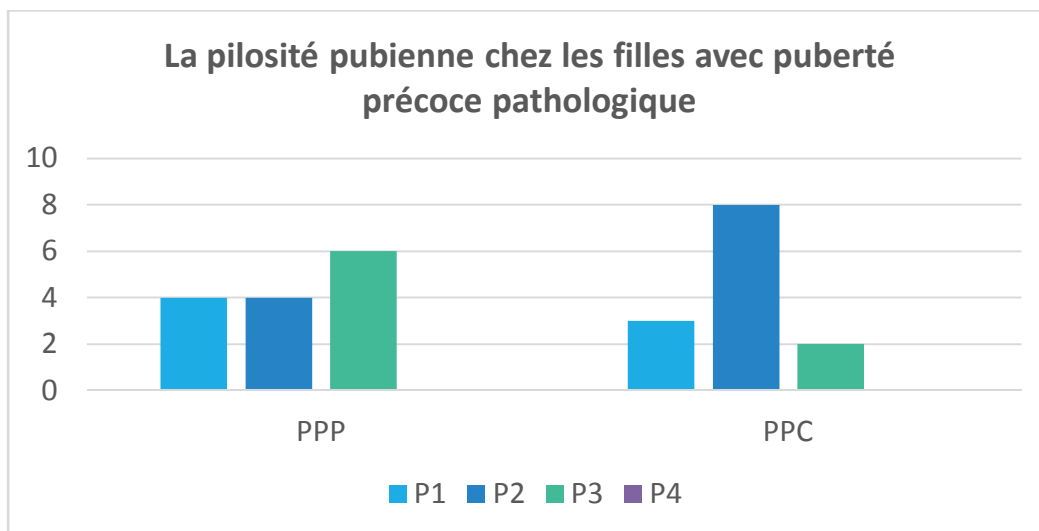


Figure 17 : la pilosité pubienne chez les filles avec puberté précoce pathologique



A-Pilosité Stade 3 de TANNER

B-Pilosité stade 4 de TANNER

- La pilosité axillaire :

7 filles avaient présentés, dans le cadre d'une puberté précoce pathologique, une pilosité axillaire dont 6 cas d'origine central et un cas d'origine périphérique

- Chez les garçons :
- La taille de la verge :

- Pour la puberté d'origine périphérique, un seul garçon avait une verge dont la taille >1 DS

- Pour la puberté d'origine centrale, deux garçons avaient respectivement une taille de la verge >2 DS et une autre >3 DS



Figure 18 : Garçon (G2P2) avec verge de 8cm

La pilosité pubienne :

Chez les garçons de notre série, le développement de la pilosité axillaire était plus marqué en cas de puberté précoce d'origine périphérique avec 4 cas ayant un stade 3 et 2 autres ayant un stade 2

Tableau 9 : la pilosité pubienne en fonction du diagnostic

	Puberté précoce pathologique		TOTAL
	PPP	PPC	
P1	0	1	1
P2	2	0	2
P3	4	1	5

- La pilosité axillaire :

- 2 garçons diagnostiqués comme puberté précoce périphérique avaient une pilosité axillaire.

NB : Notons qu'un développement mammaire bilatéral a été rapporté dans le cas d'un garçon ayant présenté une puberté précoce central.

2.2. L'examen des autres organes génitaux :

a. Chez les filles :

➤ **Examen des seins :**

- Une douleur à la palpation a été rapportée chez 3 filles ayant une puberté dissociée.
- 3 nodules ont été également décelés chez 2 filles ayant une puberté dissociée et une 3 eme ayant une puberté précoce centrale.

➤ **Examen des organes génitaux externe :**

- L'hypertrophie clitoridienne a été retrouvée chez 2 patientes, l'une ayant une puberté précoce centrale et l'autre une puberté précoce périphérique.
- La vulve humide n'a été rapportée chez aucunes filles.

b. Chez les garçons :

- 2 cas d'hypospadias ont été rapportés chez 2 garçons ayant une puberté précoce périphérique.
- Les testicules n'étaient pas palpables chez un garçon ayant une puberté précoce d'origine périphérique.

2.3. Examen général :

a. Pseudo-puberté ou puberté dissociée :

Dans l'ensemble des cas, en dehors de la classification de TANNER, l'hirsutisme comme signe d'hyper androgénie et une sensibilité pelvienne ont été retrouvés à l'examen clinique chez 2 filles.

b. Puberté précoce pathologique :

- On note une prédominance des anomalies décelées à l'examen clinique dans la puberté précoce d'origine périphérique par rapport à celle d'origine centrale.
- 3 cas de mélanodermie ont également été rapportés chez les 8 garçons de notre série.

Le tableau ci-dessous résume l'ensemble des signes cliniques recherchés pour les 2 sexes en fonction du diagnostic (F : filles G : garçon)

Tableau 10 : les signes cliniques recherchés en fonction du diagnostic

Diagnostic		Puberté dissociée		Puberté précoce pathologique			
		F	G	Périphérique		Centrale	
Sexe		F	G	F	G	F	G
Signes hyper androgénies	Acné	—	—	1	—	—	—
	Hirsutisme	1	—	1	—	1	—
	Acné+ hirsutisme	—	—	1	—	—	—
Mélanodermie		—	—	3	3	—	—
Douleurs osseuses à la palpation		—	—	—	—	1	—
Sensibilité pelvienne		1	—	—	—	1	—
Masse abdominal		—	—	3	—	—	—
Tâches café au lait		—	—	2	—	—	—
Atteinte des champs visuelles		—	—	—	—	—	—
Syndrome tumoral hypophysaire		—	—	—	—	—	—



Figure 19 : Acné chez une fille de 6 ans S2P3



Figure 20 : Les tâches café au lait chez une fille de 6ans

IV. Les données para cliniques :

1. Le bilan hormonal :

1.1. La LH :

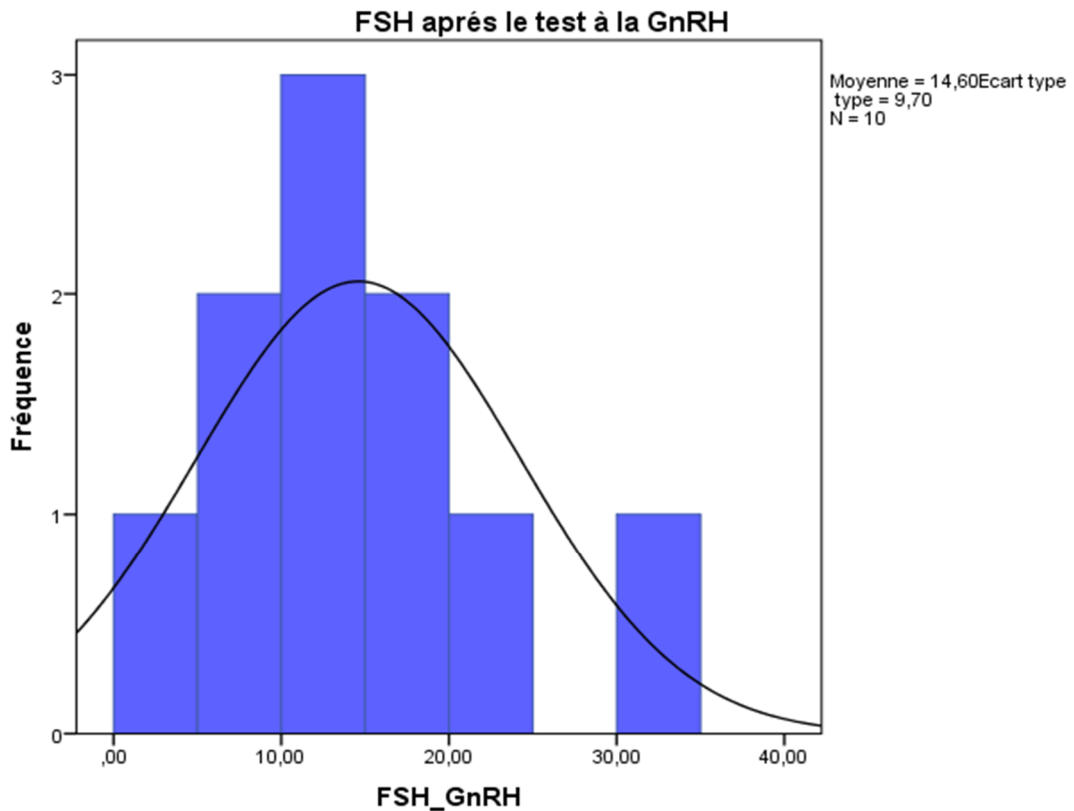
La LH a été dosé chez 39 patients de notre série, ces valeurs étaient entre 0,01 mUI /l et 4,02 mUI /l avec une moyenne de 0,73 mUI /l \pm 1,052

1.2. La FSH :

Ce dosage a été réalisé chez 39 patients, ces valeurs variaient entre 0,84 mUI /l et 6,87 mUI /l avec une moyenne de 3,05 mUI /l \pm 1,865

1.3. LH et FSH sous GnRH :

Le test à la GnRH a été réalisé chez 11 filles de notre série.



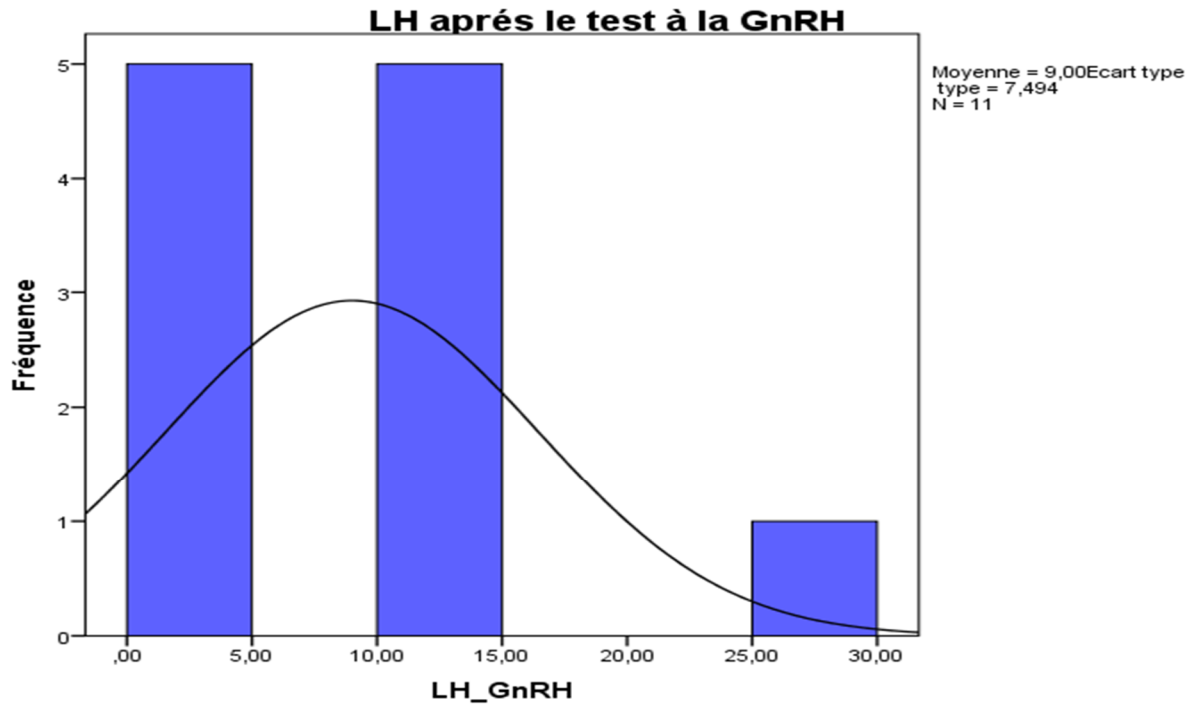


Figure 20 : Le taux de la FSH et LH après le test à la GnRH

- Le pic de la LH après le test à la GnRH était > 5 UI/l chez 6 malades et < 5 UI/l chez 5 autres
- Le rapport FSH/LH était > 1 chez 5 patientes ayant puberté précoce centrale.

Tableau 11 : le rapport LH /FSH en fonction du diagnostic

Diagnostic		Pseudo-puberté ou puberté dissociée	Puberté précoce pathologique	
			Périphérique	Centrale
LH / FSH	< 1	3	2	2
	> 1	0	0	5
TOTAL		3	2	7

1.4. La testostérone :

Les valeurs de la testostérone varient en fonction de l'âge et du sexe.

- Chez 17 filles, les valeurs étaient comprises entre 0,03 ng/ml et 5,70 ng/ml avec une moyenne de 0,92 ng/ml \pm 1,827
- Chez les 8 garçons de notre série, les valeurs étaient comprises entre 0,43 ng/ml et 8,37 ng/ml avec une moyenne de 3,85 ng/ml \pm 2,993

1.5. L'œstradiol :

- 53 filles avaient bénéficiés d'un dosage d'œstradiol, les valeurs étaient comprises entre 5 ng/ml et 510 ng/ml avec une moyenne de 44 ng/ml \pm 82,7

1.6. Les autres bilans biologiques :

Le tableau ci-dessous résume le reste du bilan hormonal réalisé chez les filles et les garçons de notre série.

- Le 17 OHP : seule 3 filles avaient un taux normal (VN pour filles et garçons en phase pré-pubertaire $<$ 1ng/ml)
- Le cortisol de 8h : son taux était élevé chez 2 filles (VN=275-685 nmol/L) et très bas chez tous les garçons (VN= 100 et 250 μ g/l) .
- Le dosage de S-DHEA était élevé chez 14 filles (VN= 0,17 à 0, 3 μ g/dl)
- La progestérone :
 - Parmi les 17 filles ayant bénéficié de ce dosage, seule 6 d'entre elles avaient un taux normal (VN phase pré pubertaire $<$ 0,91 nmol/l).
 - Le taux était élevé chez 4 garçons (VN quel que soit l'âge = 0,42 et 1,82 nmol/l)
- La Delta 4 androsténone dosée chez 3 filles (VN= 1,4 à 12 nmol/l), la prolactine dosée également chez 3 filles (VN= 2à20 ng /ml) et l'HCG dosée chez 4 filles (VN=2 à20 ng/ ml) étaient normal.

- Le dosage de la TSH à la recherche d'une hypothyroïdie, dosée chez 3 filles était normal (VN= 0,3 à 5 µU/ml)
- L'inhibine : n'a été dosée chez aucun malade.

Tableau 12 : les bilans biologiques réalisés chez les malades de notre série

	Sexe	Nb	Minimal	Maximal	Moyenne / Médiane	Ecart type
17 OHP (ng/ml)	F	11	0,40	1,92	5	1,013
	G	–	–	–	–	–
Cortisol de 8h	F (nmol/l)	8	400	815	617, 3	203,8
	G (µg/l)	4	34	50	42	7,30
DHEA (µg/dl)	F	14	0,35	810	142,81 2,600	259,35
	G	–	–	–	–	–
Progestérone (nmol/l)	F	17	0,12	80	6,87	18,7
	G	4	5	8	6,1	1,42
Delta 4 androsténone nmol/l	F	3	1,60	12,1	5,36	5,84
	G	–	–	–	–	–
Prolactine (ng/ml)	F	3	2	0,11	6,71	4,51
	G	–	–	–	–	–
HCG (UI/l)	F	4	1,70	5	0,87	1,53
	G	–	–	–	–	–
TSH (µU/ml)	F	3	1,50	1,90	1,70	0,20
	G	–	–	–	–	–

F : fille G : garçon

2. Radiologie :

2.1. L'âge osseux :

- 54 patients dont 47 filles et 7 garçons, avaient bénéficié d'une détermination de l'âge osseux (AO). Il est obtenu par la radio du poignet et estimé par la méthode de Greulich et Pyle la plus couramment utilisée.
- La Méthode de SAUVEGRAIN et NAHUM a été utilisé uniquement pour un seul malade
- Nous avons considéré une avance de l'âge osseux à partir de 2 DS (2ans)

a. Pseudo-puberté ou puberté dissociée :

Parmi 27 filles, 24 avaient un âge osseux égal à l'âge chronologique, 2 cas avaient une avance de l'âge osseux et une seul avait un retard par rapport à l'âge chronologique

b. Puberté précoce pathologique :

- Pour la puberté précoce périphérique, chez 13 patients, 11 avaient une avance de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique dont 6 filles et 5 garçons.
- Pour la puberté précoce centrale, chez 14 patients, 10 avaient une avance de l'âge osseux dont 8 filles et 2 garçons, les 4 autres filles avait un âge osseux égale à l'âge chronologique.
- Notons que tous les garçons de notre série avaient une avance d'âge osseux.

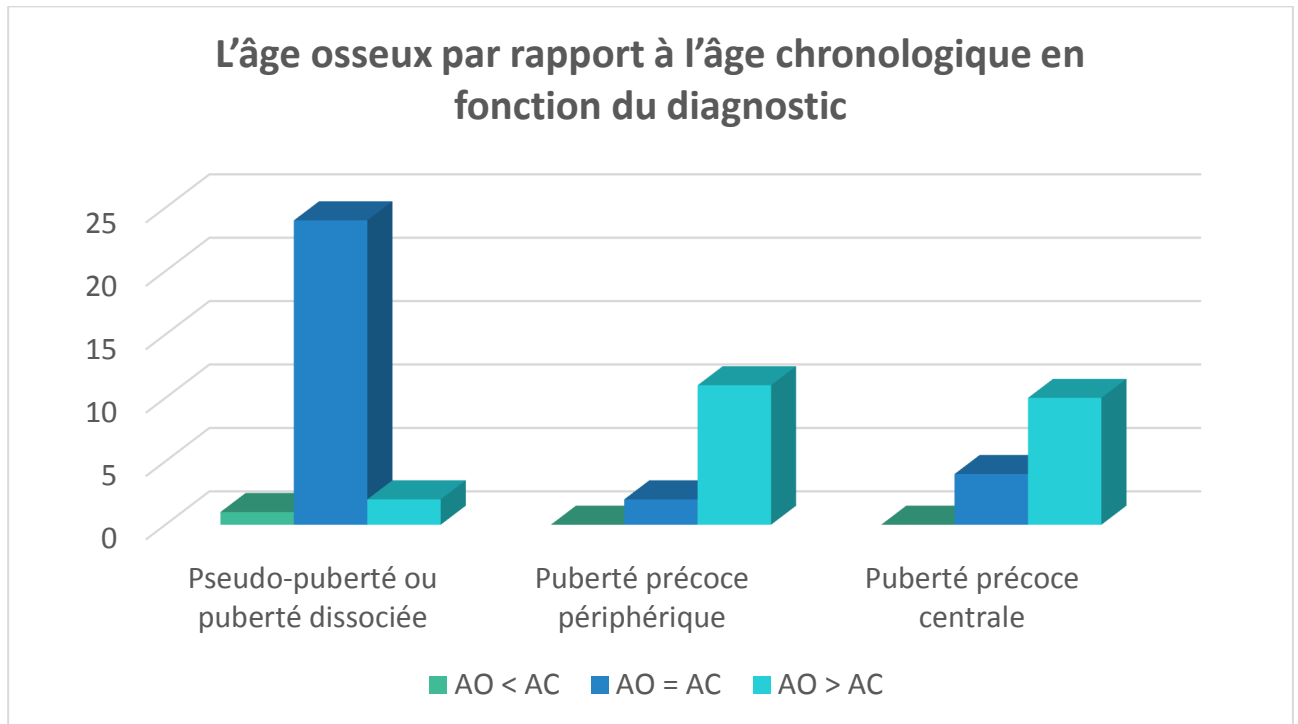


Figure 22 : L'âge osseux par rapport à l'âge chronologique en fonction du diagnostic

2.2. L'échographie pelvienne et testiculaire :

a. L'échographie pelvienne :

Réalisée chez 56 patientes, les résultats étaient ainsi

- **Pseudo-puberté ou puberté dissociée :**

- La taille utérine chez toutes les patientes était normale (< 35mm).
- 1 cas de kyste ovarien et 7 cas de follicules ovariens ont été également retrouvés
- La ligne de vacuité était présente chez 2 patientes et absente chez 28 autres
- Le rapport corps sur col était > 1 chez 2 patientes et <1 chez 2 autres

• **Puberté précoce pathologique :**

- Un utérus pubère a été retrouvé dans un cas de puberté précoce d'origine centrale (taille utérine > 35mm)
- La ligne de vacuité était retrouvée uniquement chez 6 filles ayant une puberté précoce centrale.
- Le tableau ci-dessous résume les données échographiques retrouvées dans notre série.

Tableau 13 : les données de l'échographie pelviennes chez les filles avec puberté précoce pathologique

	Taille utérine		Rapport : corps/col		Kystes ovariens	Follicules ovariens	Ligne de vacuité
	< 35	>35	<1	>1			
PPP	5	0	0	1	2	1	0
PPC	7	1	0	1	2	4	6



Figure 23 : image échographique d'une volumineuse masse tumorale pelvienne bien limitée, remontant à 3cm au-dessus de l'ombilic, mesurant 15x12x10 cm, d'écho structure hétérogène avec présence de petites zones de nécrose et de quelques micro-calcifications.

b. L'échographie testiculaire :

Réalisée chez 3 garçons de notre série

- Pour la puberté précoce centrale : une augmentation de la taille des testicules a été retrouvée chez un cas
- Pour la puberté précoce périphérique : une absence de gonades a été mise en évidence chez 2 garçons

2.3. L'échographie abdominale :

a. Pseudo-puberté ou puberté dissociée :

L'échographie abdominale réalisée chez 7 patientes était sans anomalie.

b. Puberté précoce pathologique :

- Pour la puberté d'origine centrale, parmi les 7 malades ayant bénéficiés d'une échographie abdominal, un seul patient avait une masse surrénalienne pour le reste l'échographie était sans particularité.
- Pour la puberté précoce périphérique, une masse surrénalienne d'allure bénigne a été mise en évidence chez 2 patients et d'allure tumorale suspecte chez 1 autre.
- Pour les garçons, l'échographie a permis d'orienter le diagnostic chez les garçons ayant une hyperplasie congénitale de la surrénal permettant de visualiser la présence d'utérus et des ovaires chez 3 patients et la présence d'utérus chez uniquement un autre.

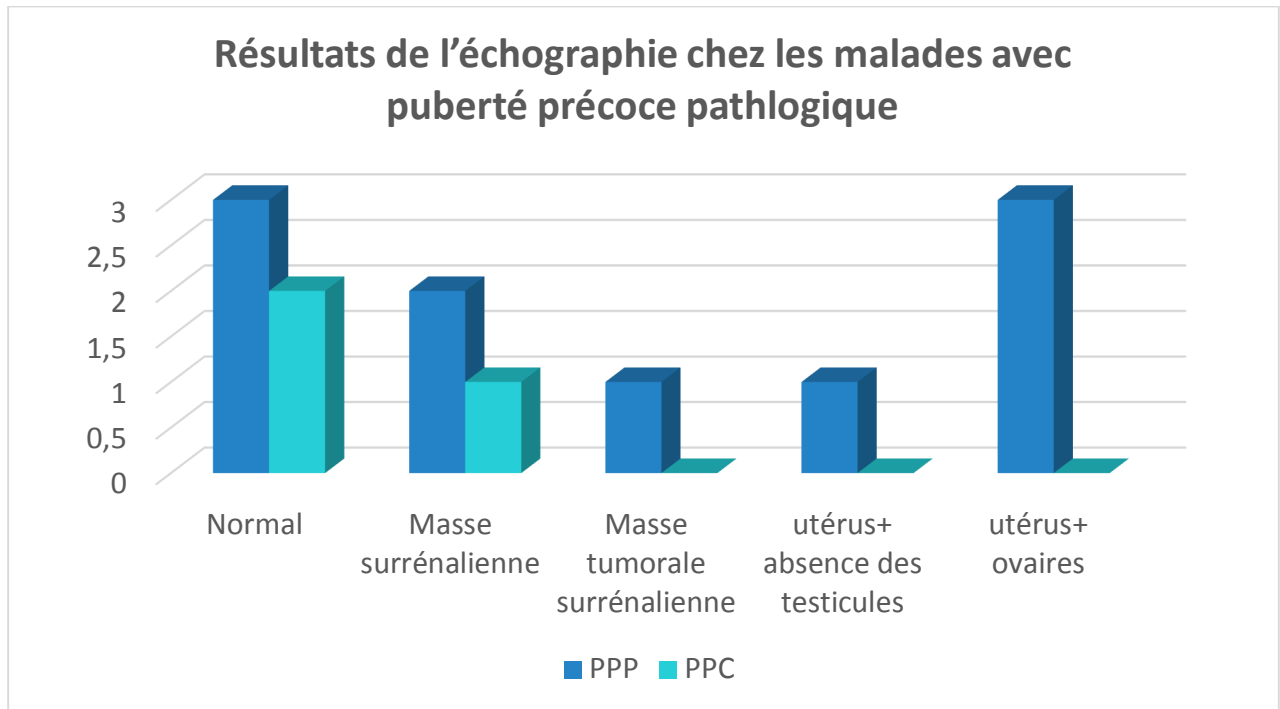


Figure 24 : Résultats de l'échographie chez les malades avec puberté précoce pathologique

2.4. L'échographie mammaire :

- Réalisée chez 30 malades, mise à part un cas d'un sein poly kystique visualisé chez une fille ayant une puberté précoce centrale, elle était normale chez le reste.

2.5. La Tomodensitométrie Thoraco-abdomino-pelvienne (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM)

a. La TDM Thoraco-abdomino-pelvienne :

- **Pseudo-puberté ou puberté dissociée :**

Réalisée chez 2 patientes revenue normale

- **Puberté précoce pathologique :**

- Pour la puberté précoce périphérique : 7 patientes avaient bénéficiés, elle a révélé la présence ; d'une masse surrénalienne chez 3 filles, une masse pelvienne sans dilatations urinaires chez une fille et un kyste dermoïde de l'ovaire chez une autre. Elle était normale chez les 2 restantes
- Pour la puberté centrale : réalisée chez 2 patientes mais sans particularités

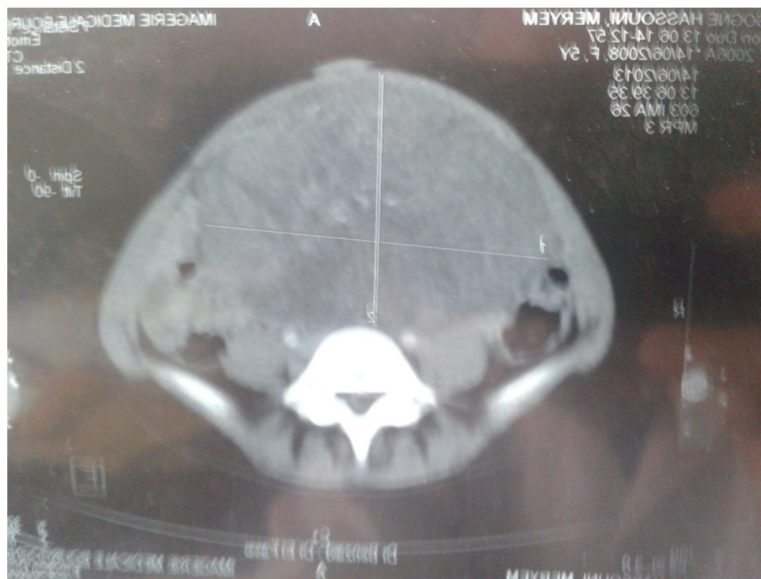


Figure 25 : TDM pelvienne visualisant une masse tumorale abdomino-pelvienne, mesurant 14x12x10 cm, partiellement calcifiée contenant une nécrose centrale, aspect en faveur d'un kyste dermoïde de l'ovaire gauche

b. L'IRM cérébrale:

- **Pseudo-puberté ou puberté dissociée :**

- Réalisée chez 7 filles, revenue normale.

- **Puberté précoce pathologique :**

- Puberté précoce périphérique : l'IRM cérébrale était réalisée chez une seule fille revenue normal
- Puberté précoce centrale : réalisée chez 10 filles, elle a permis de visualisé un hamartome dans 3 cas, un adénome hypophysaire dans un cas, une d'hydrocéphalie dans un autre. Par ailleurs elle était normale chez 5 filles

Notons qu'aucun garçon de notre série n'a bénéficié d'une TDM ou D'IRM cérébrale.

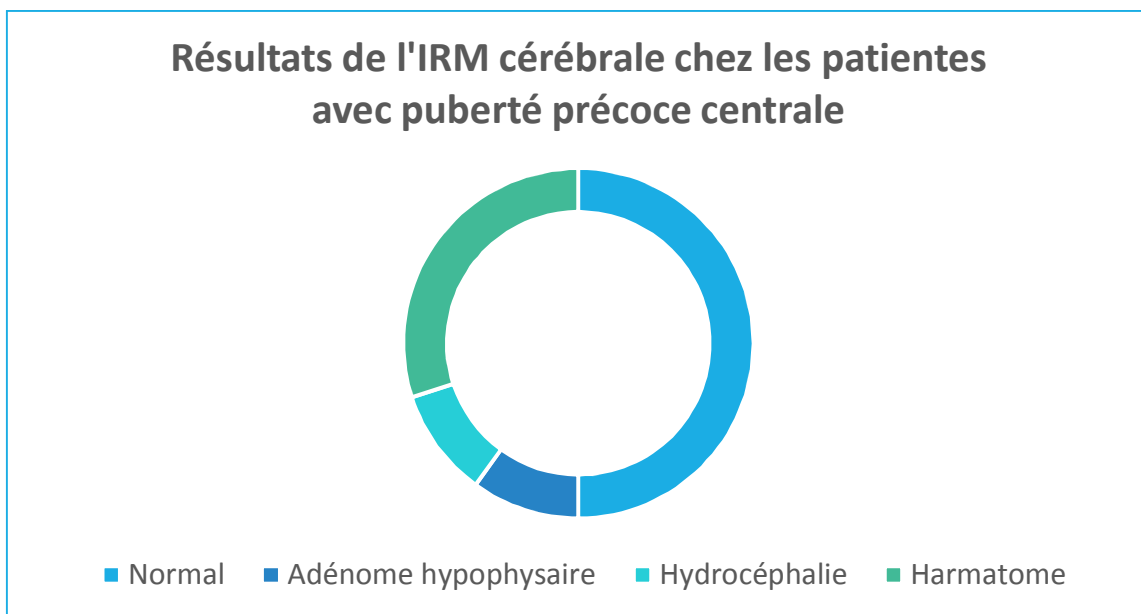


Figure 26 : Résultats de l'IRM cérébrale chez les patientes avec puberté précoce centrale

2.6. La génitographie ou urétrogénitographie :

Réalisée chez 2 garçons, elle a permis de mettre en évidence la présence ; d'uretère de type masculin chez 3 cas et une cavité génitale chez un autre.

3. Le Caryotype :

L'analyse chromosomique faite pour 5 Garçons a révélé un caryotype 46XX

V. Les diagnostics retenus :

1. Pseudo-puberté ou puberté dissociée :

Dans notre série d'étude 60 filles soit 62,5% avaient présentés une puberté dissociée ;

80% d'entre elle soit 48 filles avaient une prématurité thélarche, 18,33%

soit 11 filles étaient diagnostiquées comme prématurité pubarche. Un seul cas l'adrénarche a été rapporté.

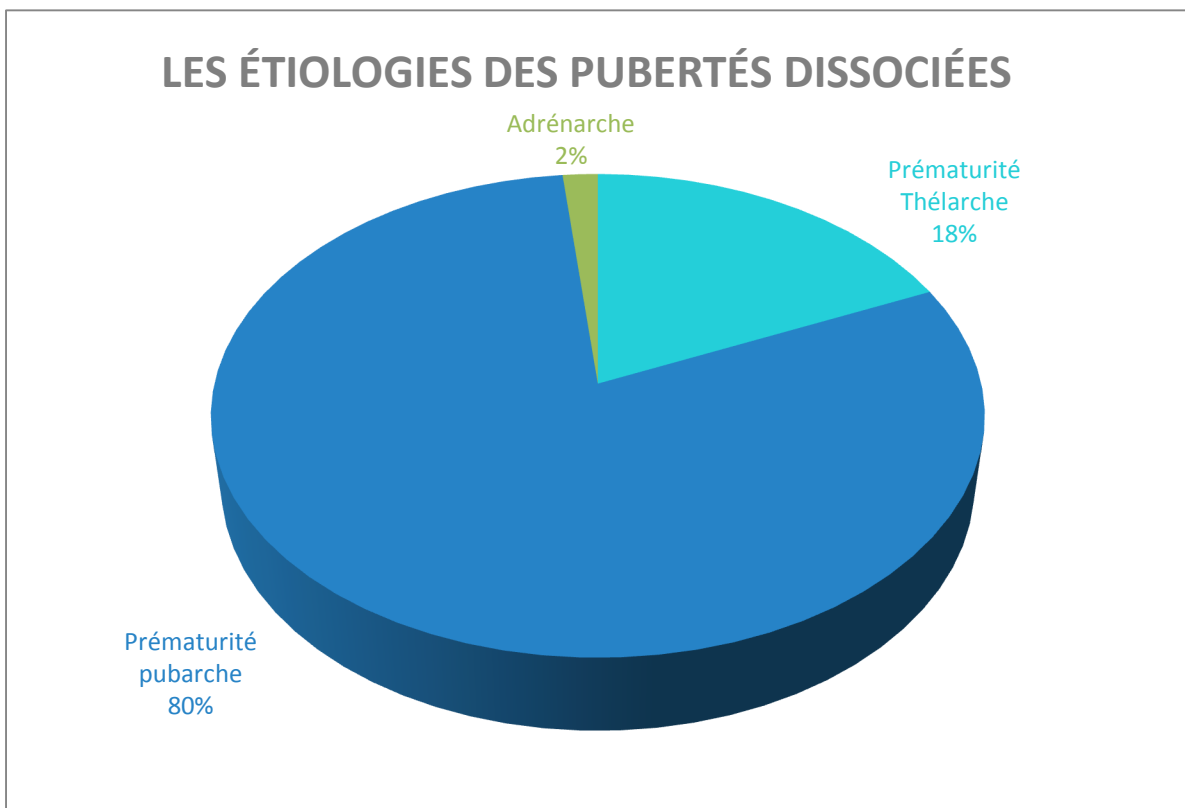


Figure 27 : les étiologies des pubertés dissociées

2. Puberté précoce pathologique :

- Pour la puberté précoce périphérique :

D'après le diagramme ci-dessous , les bloc enzymatique soit ; en 11 alpha hydroxylase (homosexuelle chez un garçon et hétérosexuelle chez 3 autres) ou en 21 alpha hydroxylase (homosexuelle chez un garçon et hétérosexuelle chez 2 autres) représentent 39% des étiologies de la puberté précoce périphérique, viens en second lieu le corticosurrénaIome retrouvé chez 4 filles , puis le syndrome de McCune-Albright chez 2 filles et le kyste ovarien mis en évidence chez 2 cas et les tumeurs ovariennes chez 2 autres.

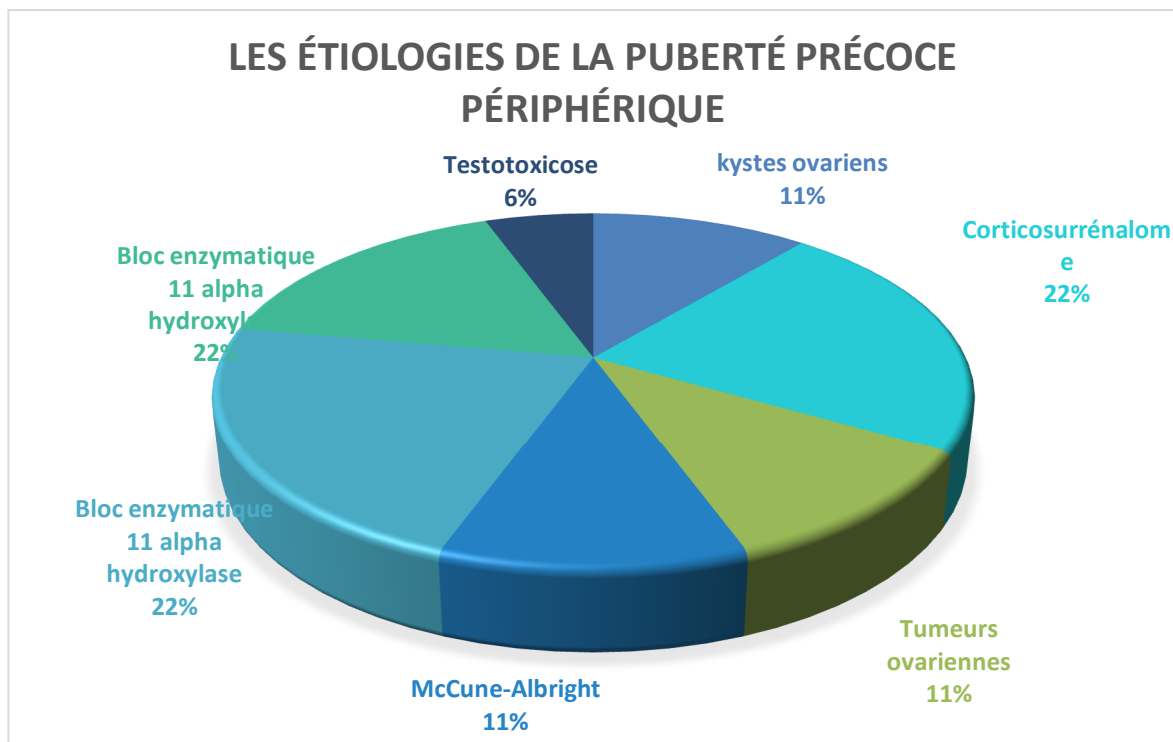


Figure 28 : les étiologies des pubertés dissociées

- Pour la puberté précoce centrale :

Dans notre série, la puberté précoce centrale était dans 63% (10 filles) idiopathique. Le diagnostic d'harmatome a été retenu dans 25% des cas (2 filles et 2 garçons), s'ajoute à ceci un cas d'hydrocéphalie et cas d'adénome hypophysaire.

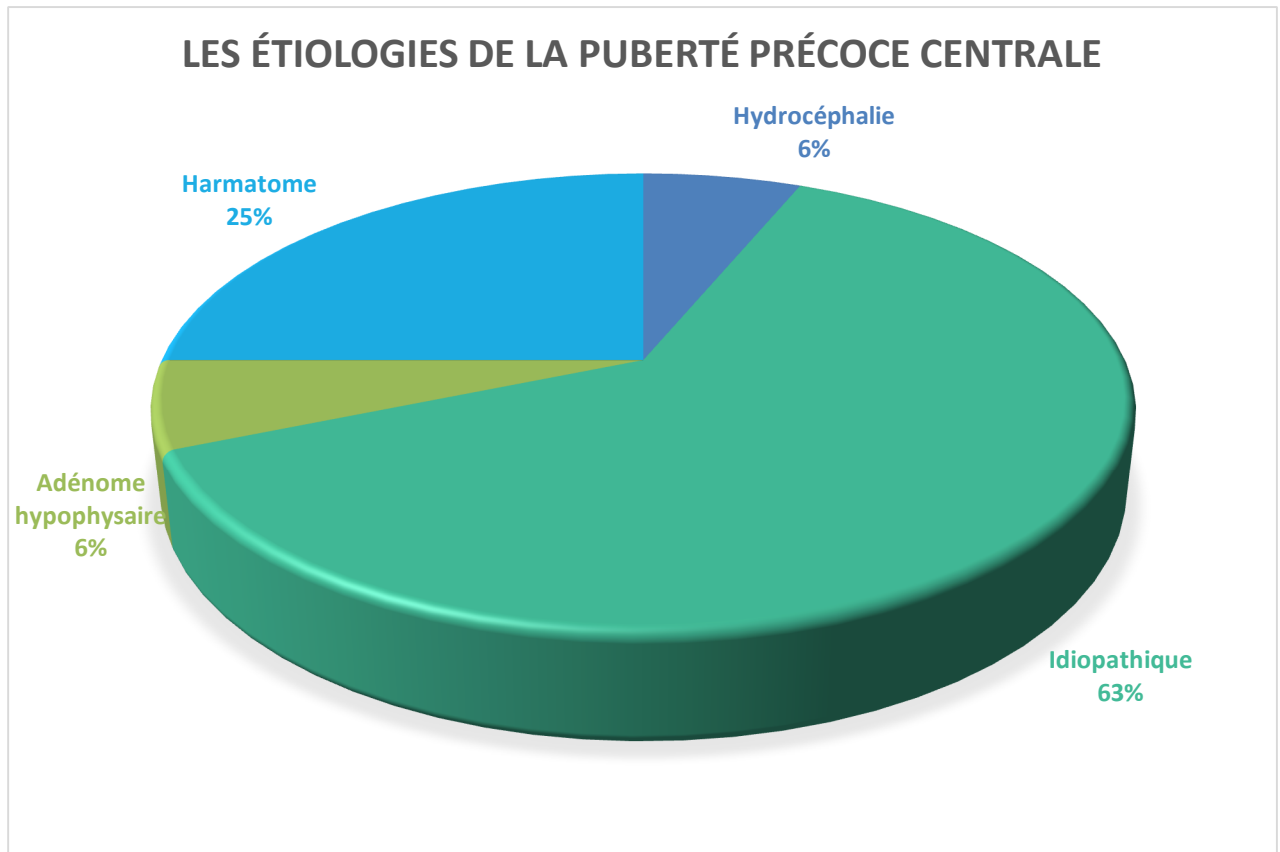


Figure 29 : les étiologies de la puberté précoce centrale

VI. Traitement et évolution :

Puberté précoce pathologique :

Diagnostic	Age (mois)	Sexe	Décision thérapeutique				Evolution			
			Chirurgical		Médical		Clinique	Biologique	Radiologique	traite ment
			Intervention	Anapath	Nom	Dose				
Tumeur dermoïde	72	F	-Annexectomie gauche -Tumérectomie -Curage ganglionnaire	-Tumeur mixte dysgerminome tumeur du stroma des cordons sexuels -Métastase péritonéale				E2 : < 10pg/ml; FSH : 1,52mUI/ml LH : 0,06mUI/ml	-RT : normal -Echo AP : discret épaissement du grand épiploon	
Corticosurréna lome	30	F	Surrénalectomie gauche	corticosurréna lome	Hydrocortisone (post-op)	-J0 : 40 mg/m ² /J IV à -J1 et J2 : 20 mg/m ² /J IV	J10 : crises convulsives tonic clonique généralisées - trouble de conscience -transfert en Réa	Bilan infectieux : négatif	Thrombophlébite cérébrale (TDM cérébrale)	Hépa rine Et AVK
	24	F	Surrénalectomie droite							

Puberté précoce étiologies et traitement (à propos de 96cas)

Tumeurs surrénaliennes :	60	F	Surrénalectomie	Corticosurrénales malin.						
Kyste ovarien	11mois	F	A l'exploration : masse kystique au dépend de l'ovaire droit tordue	kyste ovarien nécrosé siège de remaniement inflammatoires aigues sur un fond chronique la nature histologique de ce kyste ne peut être précisée						Echo AP : -Ovaire gauche normal, -Ovaire droit: processus lésionnel de 7 * 4 cm, bien limité à composante liquidienne et tissulaire hétérogène hypo et hyperéchogène avec calcifications périphériques
Bloc en 21α hydroxylase	93	F			Hydrocortisone					
	24	M 46xx	- Cure hypospadias -Hystérectomie à 8 ans		Androgénothérapie -cure de micro pénis					
	30	M 46XX	Chirurgie de changement de sexe		Hydrocortisone					
Bloc en 11α hydroxylase	24	M 46XX	Chirurgie de changement de sexe		Hydrocortisone					
	1	M 46XX			Hydrocortisone					
Testotoxicose	34	M			Kétoconazole					

Puberté précoce étiologies et traitement (à propos de 96cas)

Diagnostic	Age (mois)	Sexe	Décision thérapeutique					Evolution	
			Chirurgical	Médical par DECAPEPTYL				Clinique	Biologique
				Reçu	Dose	Durée	Indication d'arrêt		
Harmatome	72	G			50 mg/k	21mois		Après 21 mois -Verge 6,5 cm -testicules 3,5 cm, -P3	testo= 0,4ng/ml -
	36	G		Oui				Régression de l'harmatome	
	31	F		Oui		12mois	Pronostic de taille finale		
Hydrocéphalie	80	F	Dérivation par valve ventriculo-péritonéale	Non				PPC évolutive++ -Ménarche à 7 ans 2 mois. -Pas de moyens pour le traitement médical.	
Idiopathique	90	F		Oui		16mois		-S2 - Pas de métrorragie	
	60	F		Oui		24mois			
	64	F		Oui		12mois		Ralentissement de la vitesse de croissance	
	78	F		Oui		36mois	Métrorragies		
	72	F		Oui					
	32	F		Oui		24 mois			
	1	F		Oui		22 mois		Régressions des signes cliniques	
	84	F		Oui		22 mois	Pronostic de taille finale		
	48	F		Oui		22mois		Régression des signes cliniques	
Adénome hypophysaire	94	F		Oui				-Début de régression des seins après 6 mois	

F=Fille G =Garçon



Figure 30 : Pièce opératoire d'une surrénalectomie (corticosurrenalome malin bien encapsulé)

Notons que l'indication du traitement médical a été posé chez 3 autres filles ayant une puberté précoce centrale mais par faute de moyens, aucune d'entre elle n'a reçu le traitement. En conséquence, une avance staturale et une survenue de métrorragie ont été rapportés dans un cas.



Discussion

I. La puberté précoce :

De la même façon que la puberté physiologique, la puberté précoce se manifeste par l'apparition progressive des caractères sexuelles secondaires :

-Chez la fille, elle se manifeste par le développement des seins, la pilosité pubienne et l'apparition des règles.

-Chez le garçon, elle se manifeste par l'augmentation de la taille des testicules et de la verge mais aussi par l'apparition de pilosité pubienne.

L'évaluation clinique d'une puberté précoce doit orienter le diagnostic et envisager la discussion thérapeutique.

Elle doit donc permettre d'orienter soit vers une surveillance simple, ou vers des explorations complémentaires.

Epidémiologie :

L'incidence de la survenue de la puberté précoce est estimée aux USA à 0,01 -0,05 % cas par an. Dans notre étude, le déclenchement précoce de la puberté touchait essentiellement les filles qui représentaient (91,5 %) soit 88 filles. Elle est 4 à 10 fois plus fréquente chez les filles que chez les garçons, ce qui est similaire aux données de la littérature : [29] on retrouve dans la série française (2003-2010) à propos de 79 cas : 69 filles (78,3%) et 10 garçons(12,65%)[30] et dans de la série de Fés (2008-2014) à propos de 15 cas : 12 filles (80%) et 03 garçons (20%)[31] .

Nous assistons ces dernières années à une avance séculaire de l'âge de début pubertaire, plus marquée chez les filles que chez les garçons.

Bien que l'âge des premières règles semblait stabiliser 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 pubertaires.

-L'origine géographique :

L'étude la plus importante effectuée aux USA en 1997 à propos de 17077 filles, viens renforcer d'idée d'avance séculaire, cette dernière a conclu également à l'existence d'une différence raciale pour les filles afro-américaines dont les signes sont plus précoces que chez les blanches américaines.

D'autres études ont également conclu à l'existence d'un gradient Nord Sud, l'avance étant plus notable dans les pays nordiques

- Avance de 0.3 ans /Décade dans le Nord de l'Europe
- Avance de 0.12 ans/ Décade dans le Sud (France)

Cette avance se retrouve également dans les pays chauds (Cameroun)
[32]

-L'environnement :

Mise à part ces facteurs géographiques, l'influence de l'environnement est non négligeable dans le rythme du développement pubertaire :

Dans un même pays, il existe une différence dans l'âge moyen d'apparition des 1^{ères} règles selon le niveau socio-économique (NSE) : cet âge est retardé d'un an en moyenne dans les populations à faible NSE. Cette différence s'explique par les mauvaises conditions d'hygiène, la malnutrition et les épidémies [33].

- La nutrition :

L'obésité, est un facteur important contribuant à l'apparition plus précoce de la puberté chez les filles. Chez l'enfant comme chez l'adulte, elle se définit à partir de l'indice de masse corporelle (IMC). Ce derniers constitue un bon reflet de l'adiposité, rend compte de la corpulence d'un individu. Il est l'un des meilleurs critères diagnostic et pronostique de l'excès de poids. Il tient compte de deux données combinées : le poids et la taille, et se définit par le rapport du poids (en kg) sur la taille au carré (en m).

$$\text{IMC} = \frac{\text{poids (kg)}}{\text{taille (m}^2\text{)}}$$

L'IMC augmente au cours de la première année de vie, diminue jusqu'à 6 ans puis augmente à nouveau. La remontée de la courbe, appelée rebond d'adiposité, a lieu en moyenne à 6 ans. Plus le rebond d'adiposité est précoce et plus le risque d'obésité augmente. Un changement de couloir vers le haut est un signe d'alerte. [34] (annexe figure 50)

L'étude de Simone et coll. [35] a rapporté que les enfants obèses prenaient plus vite de poids que la population normale jusqu'à l'âge de 13 ans (garçons) et de 12,5 ans (filles), alors que la taille des sujets obèses et non obèses était la même à 18 ans. Il existe une corrélation positive entre l'insuline plasmatique et la SDS de taille. Klein et al. [36] ont rapporté que les enfants obèses étaient plus jeunes, plus grands et avaient une maturation osseuse plus avancée que les enfants non obèses à un stade pubertaire similaire, confirmant la maturation accélérée des os et la puberté relativement plus précoce chez les enfants obèses. D'autant plus, chez les filles avec puberté précoce pathologique plus précisément voir une puberté précoce centrale avaient présentaient un IMC plus élevé et une prévalence plus élevée d'obésité par a rapport aux pseudo-pubertés. [37] [38]

Ce qui est parfaitement concordant avec les résultats de notre étude, ou 8/15 patients ayant une PPC (Puberté précoce centrale) avait une obésité et seulement 7/58 ayant une pseudo-puberté ou puberté dissociée avait une obésité.

Notons également que les filles qui ont une puberté précoce sont souvent plus obèses que ceux ayant une puberté tardive, alors que l'inverse est observé chez les garçons [39].

-l'adoption :

La notion de puberté précoce parmi les enfants adoptés est relativement récente (1981) sans pour autant pouvoir donnée une explication réelle à ce phénomène. Si l'influence de facteurs nutritionnels sur le déclenchement de la maturation sexuelles est reconnue [40] [41] [42] [43]. Les travaux chez les enfants adoptés ont également permis de mettre en évidence l'implication de facteurs environnementaux et ethniques Ces signes sont d'autant plus fréquents pour les adoptions en provenance d'Afrique et d'Amérique latine que pour celles venant d'Asie [43] [44] [45]

Néanmoins, le mécanisme reste alors mal connus. Dans notre série aucun cas d'adoption n'a été rapporté

-le poids de naissance :

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une forte association entre la taille ou le poids de naissance et la taille dans l'enfance, à l'adolescence et à l'âge adulte. Ainsi, une étude menée chez 40 000 hommes jeunes à mis en évidence une différence moyenne de 7 cm entre des hommes ayant eus un poids de naissance inférieur à 2500 g et ceux ayant eu un poids de naissance supérieur à 4500g. Il est donc important de prendre en considération ce derniers pour l'étude de la taille cible.

-la génétique :

Le déterminisme génétique de l'âge de la puberté a été démontré dans plusieurs études dont les premières datent de 1929. Une corrélation élevée mère-fille de l'âge de la puberté est décrite dans des études rétrospectives. Néanmoins, ces études soulèvent le problème des analyses d'un événement survenu plusieurs années auparavant et parfois mal défini.

Il existe un biais possible sur l'âge si l'événement est daté en fonction de l'année civile de naissance et non en fonction de l'âge réel. Afin de lever l'erreur sur l'appréciation rétrospective, des études longitudinales ont été menées, elles ont confirmé le fort déterminisme génétique de l'âge de la puberté. La consanguinité des parents a été également décrite dans certaines séries surtout en corrélation avec l'hyperplasie congénitale de la surrénale, c'était d'ailleurs le cas d'un bon nombre de malades de notre série [46].

La puberté est un processus physiologique. Très peu de gènes contribuant à l'initiation de la puberté ont été identifiés aujourd'hui. L'analyse du déterminisme génétique de l'âge de la puberté nécessite une méthodologie difficile à mettre en œuvre. Travailler sur la puberté revient à augmenter les connaissances sur les mécanismes de régulation de la reproduction à l'âge adulte.

Au cours des dernières décennies, un déclin de l'âge de début de la puberté chez les filles a été signalé dans le monde [47] [48], parallèlement à une augmentation de l'incidence de la puberté précoce idiopathique centrale (PPCI) [49]. Plusieurs arguments suggèrent un modèle génétique multifactoriel. Le groupe d'experts recommande d'envisager un travail de grande ampleur permettant de modéliser le déterminisme génétique de l'âge de la puberté et d'identifier les facteurs génétiques impliqués. Ces travaux pourraient également être sources de nouvelles pistes thérapeutiques.

La description des facteurs favorisant la puberté précoce est d'une importance capitale. La génétique peut alors apporter des éléments concernant les conséquences à long terme des maladies de l'initiation de la puberté. L'analyse des mécanismes de l'initiation de la puberté permet de décrire de nouveaux systèmes hormonaux également importants chez l'adulte. Or, plusieurs cancers dépendent directement des hormones sexuelles. Il semble exister une corrélation entre cancer du sein et âge de la puberté. Ce point soulève plusieurs questions en santé publique, dont la plus importante est :

_La baisse séculaire de l'âge de la puberté pourrait-elle expliquer en partie l'augmentation de la prévalence du cancer du sein dans les pays développés ?

De nouveau, la problématique est centrée sur la description de nouveaux marqueurs génétiques ou biologiques de l'initiation de la puberté.

La relation de causalité entre ménarche précoce et cancer du sein a été l'objet de plusieurs équipes. Ces derniers ont testé des gènes candidats dans des études d'association en utilisant des polymorphismes de gènes des enzymes de la synthèse ou du catabolisme des stéroïdes sexuels. Les résultats sont discordants en fonction du trait étudié. Une association est décrite entre un variant du gène *CYP3A41B* qui intervient dans le catabolisme de la testostérone et le développement mammaire à un âge donné (9 ans) (Kadlubar et coll., 2003 [50]). Une autre variante du gène *CYP3A4* semble associée à la puberté précoce dans une étude chinoise (Xin et coll., 2005 [51]) alors qu'aucune association n'a été retrouvée par Lai et coll. (2001 [52]). Il faut souligner que la définition du phénotype étudié n'est pas identique dans toutes les études, ce qui gêne la comparaison des résultats.

Cependant, l'étiologie qui sous-tend la réactivation précoce de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (HPG) chez les filles avec PPCI est encore largement non résolue. En comparaison avec les témoins pubertaires à temps normal, les filles atteintes de PPC ont augmenté l'adiposité et diminué la sensibilité à l'insuline au moment du diagnostic, ce qui suggère un lien de causalité entre ces facteurs métaboliques et la programmation des axes HPG[53]. Cependant, ces facteurs métaboliques peuvent seulement provoquer une activation HPG précoce en présence d'un fond génétique sensible. Dans l'ensemble, la modulation génétique de l'apparition de la puberté provient probablement de l'effet additif de multiples gènes [54], mais il existe aussi des causes mono géniques de la PPCI, car des cas de PPC familiale ont été rapportés [55]. Par exemple, une prévalence de 27,5% de la PPC familiale a été rapportée dans une étude ; Le mode d'hérédité suggéré était autosomique dominant avec une pénétrance incomplète dépendante du sexe [55]).

Seuls quelques gènes ont été étudiés dans le cadre d'études de dépistage de mutations dans PPCI. Les mutations inactivantes dans le gène KISS1R (GPR54) provoquent un hypogonadisme hypo gonadotrope idiopathique autosomique récessif (HHIR) [56]. KISS1R code pour un récepteur couplé à une protéine G qui, avec son ligand, kisspeptine, forme un système neurorégulateur excitateur pour la sécrétion de GnRH. Il est intéressant de noter qu'une mutation KISS1R activant le gène autosomique dominant a été décrite chez une fille atteinte d'PPCI [57], et très récemment aussi, des mutations dans KISS1, codant pour kisspeptine, ont été suggérées sous-jacentes à PPCI [58]. Ainsi, l'inactivation ou l'activation de mutations dans les mêmes gènes clés gouvernant la fonction d'axe HPG peuvent avoir des effets respectifs sur le phénotype. Le rôle de KISS1R et

KISS1 dans PPCI a également été suggéré dans les analyses d'association [59] [60]. Cependant, jusqu'à présent aucun de ces résultats n'a été vérifié ou répliqué dans d'autres populations d'étude. En particulier, les fréquences des mutations KISS1R et KISS1 dans d'autres séries de patients PPCI n'ont pas été rapportées [61].

Sur le lien entre l'âge de la puberté, les facteurs de l'environnement et les cancers hormono-dépendants. Ces travaux pourraient également être sources de nouvelles pistes thérapeutiques.

Par ailleurs, la taille cible est un outil important dans l'endocrinologie pédiatrique en matière de prise en charge et de décision thérapeutique. Elle décrit le potentiel statural génétique de l'individu, du fait de la forte héritabilité de la taille (> 80 % de la variance). Plusieurs formules sont disponibles pour la calculer.

La plus utilisée est la suivante : (P =père M= mère)

$$\frac{P(DS) + M(DS)}{2}$$

La taille des parents sont en DS peut être facilement calculée graphiquement sur la courbe de croissance du sexe correspondant. (Voir annexe)

Entre autres, la taille cible ne considèrent ni la hauteur cible, ni la vitesse de croissance. Selon les tables de Bayley et Pinneau. Elle est plus élevé pour les personnes ayant un âge osseux accéléré par rapport à ceux qui ont un (AO) normal ou retardé [62].

Autres facteurs :

Mise à part les antécédents de traumatismes crâniens et il est évident de rechercher un éventuel épisode infectieux neuro-méningé.

De nombreuses études se sont intéressées aux relations entre l'exposition fœtale et périnatale à des produits chimiques perturbateurs endocriniens (prise d'androgène maternelle, et de phyto-œstrogène, de pesticide DDT...). D'autres facteurs sont également évoqués (stress, cancer du sein, difficultés scolaires...) mais nécessitent de nouvelles études pour conclure.

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

II. Diagnostic clinique :

Le diagnostic de Puberté précoce est avant tout clinique et se manifeste par l'apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge normal.

Le stade de développement pubertaire doit être Classé comme décrit par Tanner. L'évaluation attentive est nécessaire chez les filles obèses pour éviter de surestimer le développement du sein. Le développement des poils pubiens résulte des effets des androgènes, qui peuvent être produits par les testicules ou les ovaires dans la puberté précoce centrale.

Rappelons, qu'il est évident de retracer la chronologie d'apparition des signes cliniques et leurs évolutivités.

-Chez les filles, la présence de poils pubiens en l'absence de développement mammaire est suspecte d'un trouble surrénalien, d'une prématuré pubarche ou d'exposition aux androgènes [63].

La maturation de la muqueuse vaginale est un indicateur d'activité oestrogénique. L'hypertrophie clitoridienne signe des niveaux anormalement élevés d'androgènes, et ne fait jamais partie de la puberté féminine normale [64] [65] [66].

-Chez le garçon, L'orchidomètre de Prader (voir figure 31) est utilisé pour apprécier la taille des testicules. Cette dernière permet une orientation du diagnostic étiologique. En raison de la sélectivité de stimulation des cellules de Leydig par HCG, les testicules qui ont été exposés à des Taux d'HCG, dépasse la taille des gonades pré-pubertaire mais sont plus petits que chez ceux qui ont une véritable précocité. Ceci dit que pour une éventuelle cause surrénalienne ou une pubarche, les testicules sont souvent petits de taille. Par ailleurs une augmentation bilatérale est souvent évocatrice d'une PPC ou d'une testotoxicose.

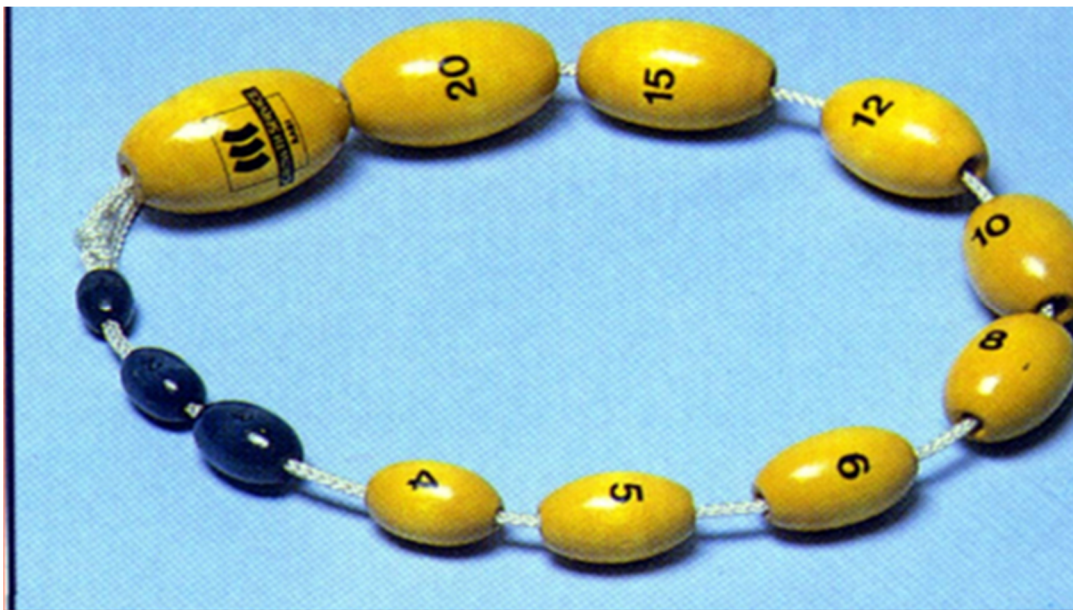


Figure 31 : l'orchidomètre de Prader

La puberté indique généralement que l'androgène provient soit de la glande surrénale, soit d'une source exogène. L'exploration de la fonction de l'hypophyse (diabète insipide, déficit en hormone de croissance particulièrement trompeur dans le contexte de puberté précoce) s'impose. Il est donc primordial que toutes manifestations ou élément de preuve suggérant un dysfonctionnement du système nerveux central doivent être également recherchés ; à type de Maux de tête, d'augmentation de la circonférence de la tête, d'effet de masse intracrânienne (notamment visuelles), une déficience ou des convulsions.

La douleur pelvienne peut indiquer une pathologie ovarienne. Cependant, les symptômes de la maladie systémique (Syndrome de Cushing) peuvent indiquer la présence d'une tumeur surrénalienne.

Par ailleurs la présence de tâches cutanées évocatrices de neurofibromatose (NF) oriente plutôt vers un syndrome de McCune-Albright.

Dans notre série, la particularité était :

-Chez les filles :

- la douleur à l'examen des seins rapportés chez 3 filles ayant toutes une pseudo-puberté ou puberté dissociée.

-la mise en évidence de 3 nodules ; chez 3 filles, 2 d'entre elles avaient une puberté dissociée et la 3 eme avait une PPC.

-La vulve humide n'a été rapportée chez aucunes filles

-Chez les garçons :

-2 cas d'hypospadias ont été rapportés chez 2 garçons ayant une puberté précoce périphérique.

III. Diagnostic Para clinique de la puberté :

A. Radiologique :

1. L'âge osseux :

La détermination de l'âge osseux (AO) est fondamentale. Il est obtenu par la radio du poignet et estimée par différentes méthodes dont Greulich et Pyle est la plus couramment utilisée

1.1. L'atlas de Greulich et pyle (1950) : Méthodes qualitatives

L'âge osseux est calculé en comparant le degré d'ossification dans divers os de la main et du poignet avec la plaque correspondante la plus proche sur le Greulich & Pyle Atlas séparément pour les enfants de sexe masculin et féminin.

1.2. Méthode de SAUVEGRAIN et NAHUM (1962) :

Méthode de cotation péri pubertaire

Valable de 9 à 13 ans $\frac{1}{2}$ chez les filles et de 11 à 15 ans chez le garçon à partir de 2 clichés du coude (de face et de profil) Compare les 4 noyaux épiphysaires . Cette dernière n'a été utilisé que chez une seule de nos patientes.



Figure 32 : Radio du poignet gauche d'un enfant réalisée pour la détermination de l'âge osseux

Chez les patients présentant une puberté précoce, AO est souvent avancé, et quand l'avancement dépasse deux écarts-types (DS), il est considéré comme significatif. AO est utilisé aussi pour évaluer le pronostic de la taille finale par la méthode Bayley-Pinneau (40) c'est une méthode basée sur l'évaluation de AO selon les normes de Greulich et Pyle. Elle a été développée en 1950 et révisé en 1959. Un enfant normal se développe à une vitesse normale sur le même percentile qui convient à la hauteur cible de la famille [67].

2. L'échographie abdomino-pelvienne :

L'échographie trouve sa place dans le diagnostic de la puberté précoce. Chez les filles, elle permet de déterminer la taille de l'utérus (pubère ou impubère), le volume de l'ovaire et la ligne de vacuité. C'est un moyen sensible pour détecter les kystes et les lésions néoplasiques. Un ovaire dont le volume > 1,8 ml et de l'utérus longueur > 3,5 cm indiquent la présence d'une stimulation hormonale et peut être un élément supplémentaire pour évaluer la puberté précoce chez la fille [68]. La présence de microkystes et de follicules ovariens est normale.

L'échographie permet également de rattacher une masse pelvienne à son origine, de déterminer ses caractères sémiologiques et d'évaluer son degré d'extension abdomino-pelvienne. Certaines études ont démontré que l'échographie pelvienne et les résultats de Doppler de l'artère utérine sont utiles pour établir un diagnostic différentiel entre prématurée thélarche isolé et PPC progressive. Cette évaluation est basée sur l'index de pulsatilité (PI) de l'artère utérine (différence entre la pression systolique de pointe et l'écoulement de fin de diastole, divisé par la vitesse d'écoulement). Cependant, cette méthode nécessite un examinateur expérimenté [69] [70].

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

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

Tableau 14 : Les éléments échographiques à rechercher pour le diagnostic d'une PP

	Avant la puberté	Début de puberté
Longueur d'utérus	< 30	>35 mm
Ligne de vacuité	Absente	Présente
Longueur des Ovaires	<25mm	>25 mm
Rapport col/ corps	Col > corps	Augmentation du corps

3. IRM et TDM :

Devant toute suspicion d'une puberté précoce et plus spécialement une PPC, une évaluation du système nerveux central (SNC) devrait être effectuée chez tous les patients, de préférence par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou par la tomodensitométrie (TDM).

L'IRM explore mieux la fosse postérieure et les lésions de la ligne médiane : citerne opto-chiasmatique, hypothalamus, diencéphale, commissures inter-hémisphériques. L'IRM et la TDM explorent de façon complémentaire les tumeurs hémisphériques. La TDM donne une information importante sur la présence ou non de calcifications qui sont parfois difficiles à affirmer sur les séquences d'IRM, mais il a une faible sensibilité pour détecter les petits hamartomes hypothalamiques. L'IRM doit comporter nécessairement l'étude des 3 plans de l'espace combinés en T1, T2 ou FLAIR et une injection de produit de contraste [71].

Bien que son cout soit élevé, tous nos malades ayant une PPC ont en bénéficié.

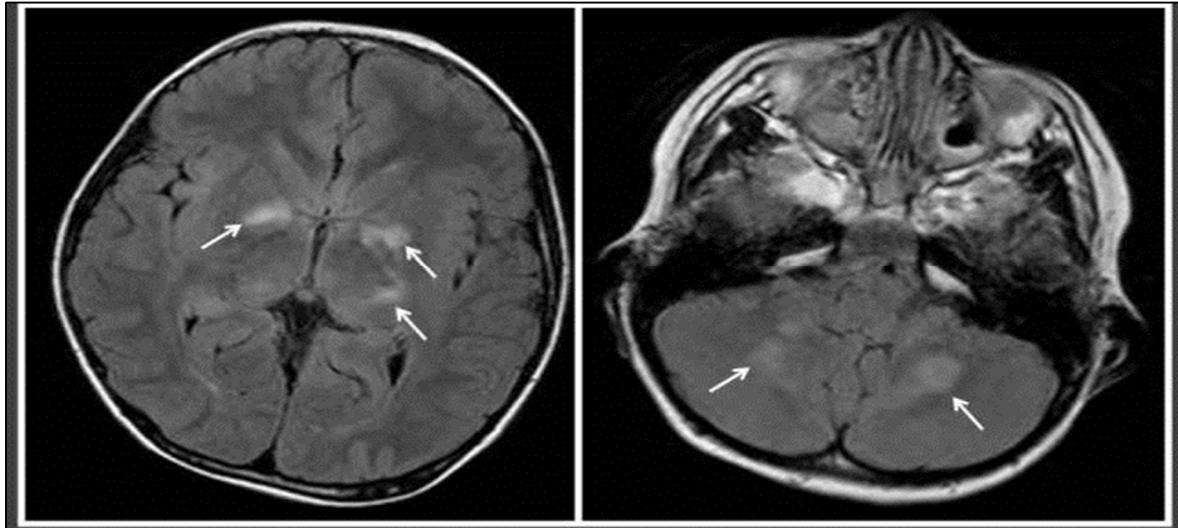


Figure 33 : L'IRM cérébrale T2-FLAIR d'un garçon de 7 ans atteint de neurofibromatose de type 1 (NF-1) présentant un hirsutisme. Elle montre de multiples avec hyper signal dans les ganglions de la base et le cervelet (flèches)

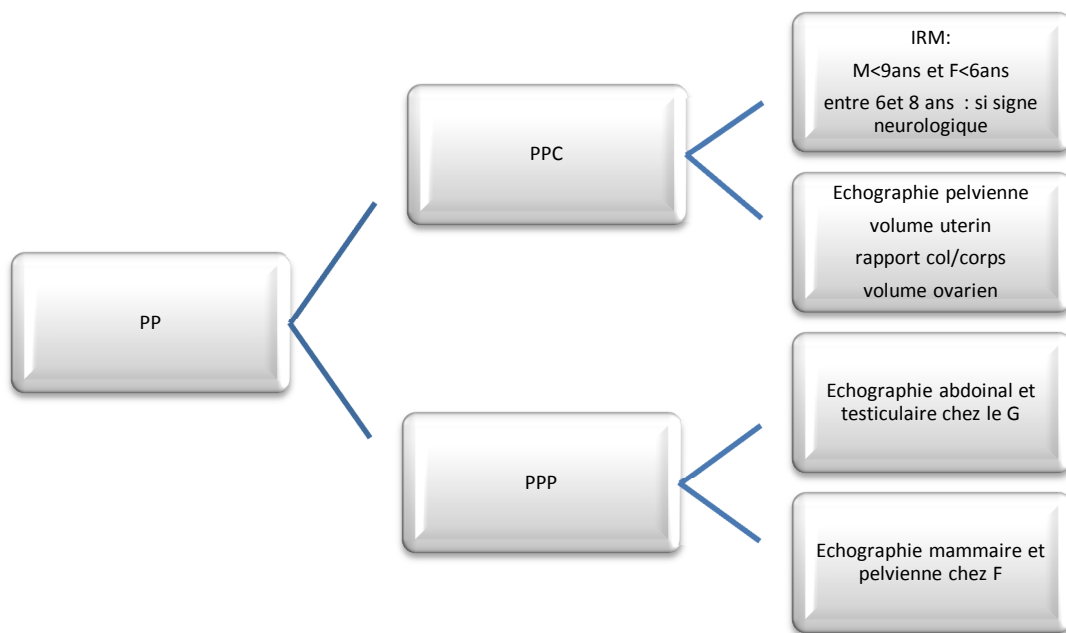


Figure 34 : Récapitulatif des examens radiologiques à demander devant une puberté précoce [72].

4. Le caryotype :

Il est prescrit à différentes occasions, et notamment chez les femmes enceintes pour rechercher une maladie génétique éventuelle du fœtus. Peut également se faire chez le nouveau-né lorsqu'une maladie chromosomique est suspectée. D'autres indications peuvent également entraîner la réalisation d'un caryotype. C'est par exemple le cas de la puberté précoce, de retard de croissance, de fausses-couches à répétition ou des problèmes de la fertilité. Il a d'ailleurs été réalisé chez 5 de nos garçons ayant une hyperplasie congénitale de la surrénalienne.

B. Biologie :

Elles vont avoir pour objectif : mettre en évidence une activation prématurée de tout l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

1. Test à la Gonadolibérine (LH-RH ou GnRH) :

1.1. Principe :

Le test de stimulation à la GnRH est un élément diagnostique indispensable pour confirmer le diagnostic d'une puberté précoce centrale.

Il permet d'apprécier la réserve hypophysaire en gonadotrophines. Après l'injection intraveineuse de 100 µg de LH-RH, on étudie les variations de la FSH et de la LH plasmatiques à t-15, t0, t15, t30, t60, t90, t120.

1.2. Résultats :

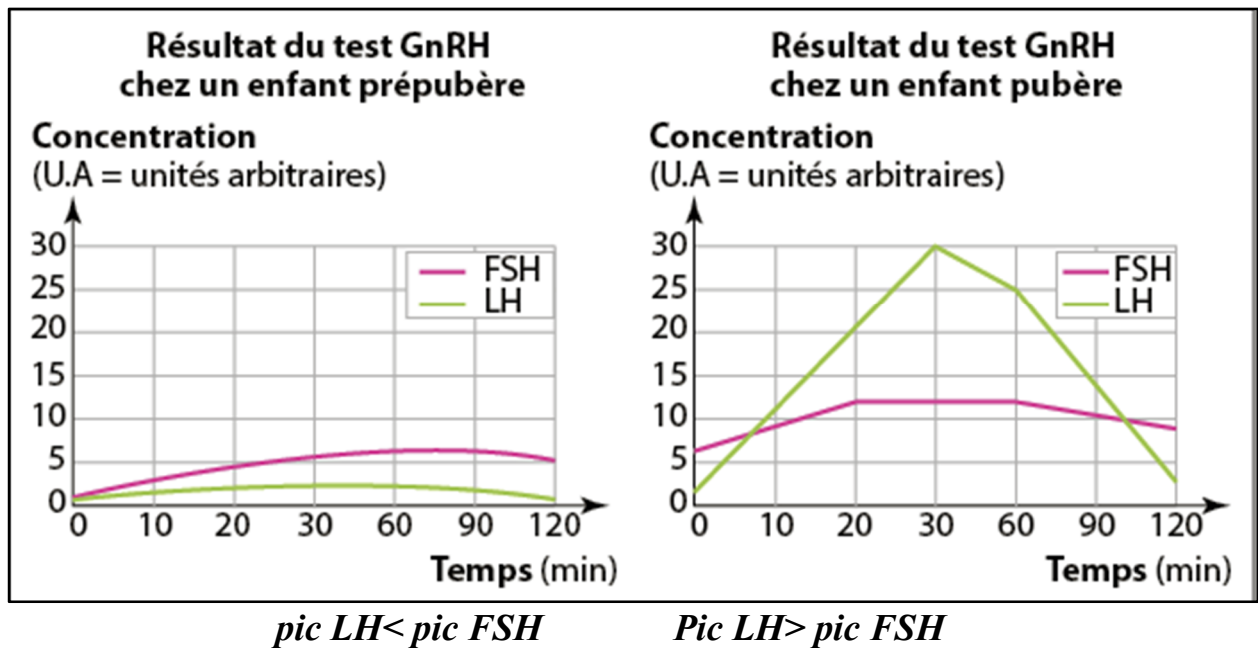


Figure 35 : les résultats du test GnRH chez un enfant pubère et pré pubère

-Une réponse est positive si le taux de base de FSH est multiplié par 1,5 à 2 et le taux de LH par 3 à 4.

-La réponse est variable selon l'âge : avant la puberté chez le garçon, l'élévation est très limitée pour les deux gonadotrophines. Chez la fille, une réponse de la FSH est observée, celle de la LH n'apparaît qu'à la puberté. Chez la femme réglée, la réponse de la FSH est faible en phase folliculaire ; celle de la LH est très marquée pendant la période ovulatoire immédiate (pic à 80 à 100 mU/ml), elle se réduit en période post-ovulatoire [73].

1.3. Indications :

- Puberté précoce
 - D'origine centrale ou périphérique
 - Caractère évolutif
- Retard pubertaire ou aménorrhée primaire
- Chez le nourrisson avant 1 an si atteinte des autres axes [74].

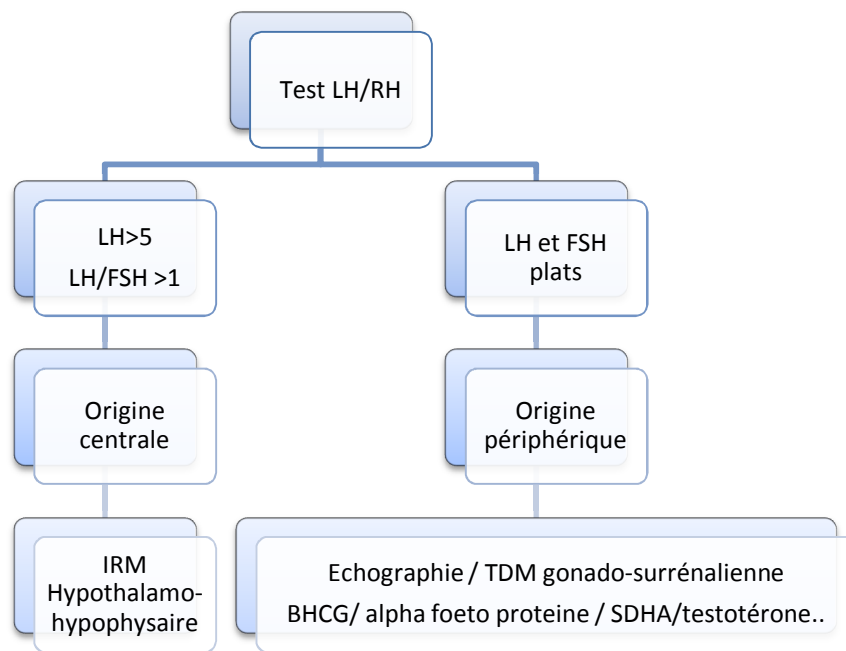


Figure 36 : CAT devant un test à la GnRH [74].

2. Les gonadotrophines plasmatiques : LH et FSH :

La FSH (Follicule Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone), sont deux hormones hypophysaires qui stimulent la production d'œstrogène et de progestérone par les ovaires. On les appelle les gonadostimulines (ou gonadotrophines).

-Au niveau de l'ovaire, la FSH exerce son action en stimulant la maturation folliculaire et la production d'œstrogènes. L'élévation des œstrogènes déclenche un pic de LH, et dans une moindre mesure de FSH, entraînant l'ovulation. La synthèse de progestérone par le corps jaune est sous l'influence de la LH

-Au niveau testiculaire, la FSH agit sur la spermatogenèse, et la LH stimule la sécrétion de la testostérone par les cellules de Leydig [75].

- Leur dosage est indiqué pour distinguer une puberté précoce centrale d'origine hypothalamo-hypophysaire et une puberté précoce d'origine périphérique secondaire à une atteinte gonadique ou surrénalienne.

-le niveau basal de LH $\geq 0,3$ UI / L était indicative de la progression pubertaire avec 100% et une spécificité de 90,5% sensibilité [76].

Les auteurs ont indiqué que les taux de LH basales dans le diagnostic du PPC devraient être interprétés à l'aide de données normatives locale et cette approche peut faciliter le changement dans la pratique clinique en évitant la nécessité de test de GnRH, qui est impossible dans de nombreux centres, avec des économies de coûts [76].

La FSH n'est pas utile dans le diagnostic du PPC, mais lorsque son taux est bas ou absente, ils suggèrent fortement le diagnostic de la puberté précoce périphérique

Les niveaux des gonadotrophines et des hormones stéroïdes sexuelles chez les enfants dont l'âge est moins de 2 ans doivent être interprétés avec prudence, car ils sont souvent augmentés à cet âge en association avec la mini puberté physiologique (crise génitale) [77].

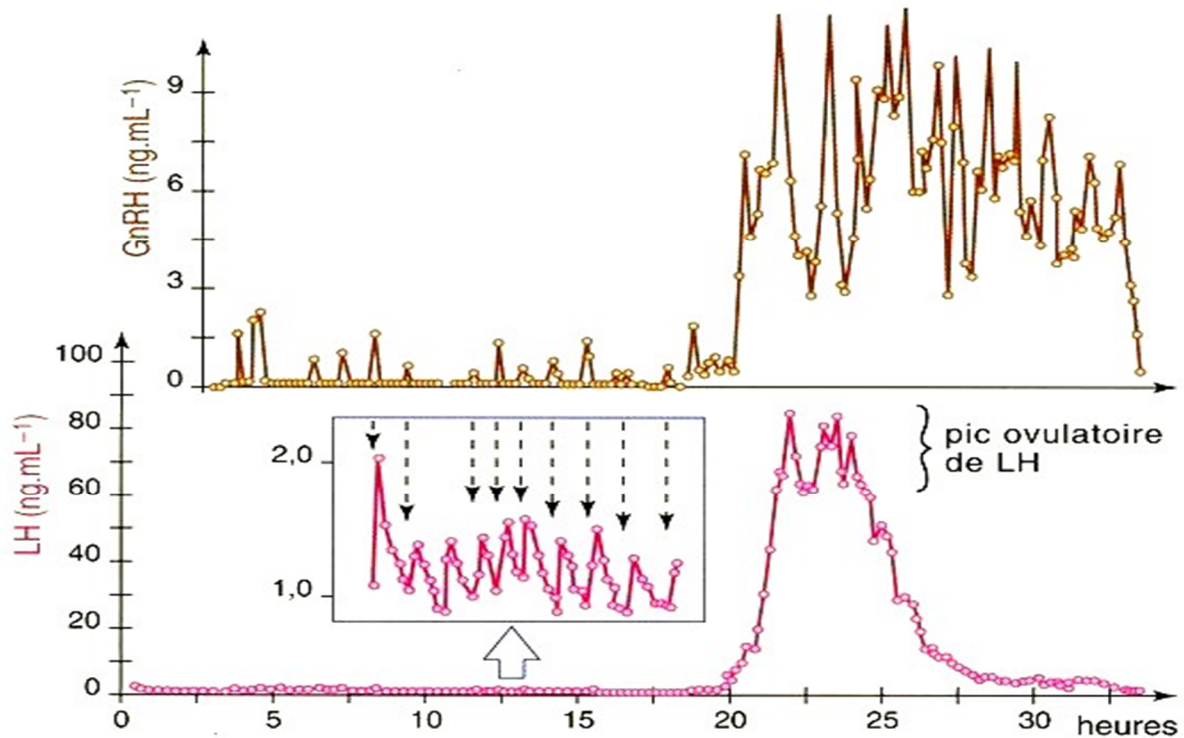


Figure 36 : La commande hypothalamique de la sécrétion des gonadostimulines hypophysaires [78].

Comme l'illustre la figure ci-dessus, Le pic de LH est la conséquence de l'augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pulses de GnRH, neuro-hormone produite par l'hypothalamus [79].

3. Les stéroïdes sexuels :

Ils s'apprécient par le dosage plasmatique de l'œstradiol chez la fille et de la testostérone chez le garçon

3.1. L'Œstradiol :

Le 17 β -œstradiol est une hormone stéroïde principalement produite par le follicule de De Graaf ovarien, ainsi que par les glandes surrénales, le corps jaune et le placenta chez la femme, mais également par les testicules chez l'homme.

-Chez les filles, les niveaux de E2 sériques ne sont pas utilisés pour diagnostiquer la puberté précoce centrale, compte tenu de leur faible sensibilité et du grand chevauchement entre les enfants pré pubère et les enfants pubères.

L'interprétation de ces valeurs est la suivante :

- 50 pg/ml = sécrétion ovarienne
- < 30 pg/ml = absence de sécrétion ovarienne [80] [81].

3.2. La Testostérone :

La testostérone est la principale hormone androgénique, d'origine essentiellement testiculaire chez l'homme. Elle est produite en faible quantité par l'ovaire et provient chez la femme en majorité de la conversion périphérique des androgènes ovariens et surrénaliens.

Le dosage de la testostérone circulante est un paramètre majeur dans l'exploration de la fonction gonadique qui demande des précautions particulières quand il est réalisé chez la femme ou l'enfant. Chez l'homme, la testostérone reflète l'activité endocrine du testicule, elle est sensible pour diagnostiquer la puberté précoce, mais insuffisante pour déterminer le diagnostic différentiel entre une PPC central et périphérique. Chez la femme, le dosage de la testostérone est déterminant dans le diagnostic d'un hirsutisme ou d'une hyperandrogénie. Chez l'enfant, le dosage de la testostérone permet le diagnostic des pubertés précoces, des hypogonadismes masculins et des syndromes de virilisations de la fille. La testostérone circule dans le plasma lié aux protéines, avec une grande spécificité et une forte affinité à la SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) et non spécifiquement à l'albumine. Seule l'hormone libre, 1 à 3 %, est susceptible de pénétrer dans les cellules. C'est pourquoi outre le dosage de la testostérone totale, diverses fractions peuvent être dosées dans le

plasma afin d'approcher le dosage de la fraction active circulante. Le dosage de la testostérone bio disponible correspondant à la somme des fractions libres et lié à l'albumine reflète de manière satisfaisante l'imprégnation androgénique tant chez l'homme que chez la femme [82].

Stade de Tanner (age)	Testostérone (ng/ml)
1	0,02 - 0,2
2 (11,5)	0,05 - 0,7
3 (12,8)	0,15 - 2,8
4 (13,8)	1 - 5,4
5 (14,9)	2,6 - 8

Tableau 15 : L'interprétation des valeurs de la testostérone en fonction du stade de Tanner [83].

Le tableau ci-dessous, nous résume le taux de la testostérone et d'inhibine nécessaire pour affirmer une puberté précoce pour un seuil de LH >5 UI/l

Pic de LH sous LHRH(0,1 mg/m2) >5 UI/l		
	Garçons	Filles
Testostérone	0,30ng/ml	20 pg/ml
Inhibine	100pg/ml	22pg/ml

Tableau 16 : Le seuil diagnostic pour affirmer une puberté précoce [83].

4. Les autres dosages :

-Le dosage de SDHA donne de précieuses informations sur l'évolution de la puberté corticosurrénalienne (adrénarchie). Il est indispensable en cas de suspicion de puberté précoce, pour établir la part respective des sécrétions surrénaliennes, testiculaires ou ovariennes des androgènes circulants, androgènes susceptibles de provoquer l'apparition d'une pilosité pubienne.

Le dosage de la SDHA n'est pas de pratique courante pour l'exploration biologique de la puberté. Les valeurs usuelles sont les suivantes : chez le garçon 30 à 60 nmol/l (3 à 6 mg/l) avant la puberté et 20 nmol/l (2 mg/l) en moyenne à la fin de la puberté. Chez la fille, ces mêmes valeurs s'établissent à 30 à 60 nmol/l (3 à 6 ng/ml) et 40 nmol/l (4 mg/l).

-Les concentrations d'hormone anti-müllérienne [84] [85] chez le garçon restent élevées (10-70 ng/ml) après la naissance et pendant plusieurs années, puis baissent pour atteindre vers la puberté des valeurs proches de 1 à 5 ng/ml. Chez la fille, l'hormone anti-müllérienne est indétectable avant la puberté avant d'atteindre 1 à 5 ng/ml par la suite.

-L'hormone chorionique gonadotrope humain (β -hCG) :

La β -HCG est une hormone glycoprotéique qui, en plus d'être associée à la grossesse, elle est considérée comme un marqueur tumoral pour le cancer gynécologique et aussi, plus rarement, pour le cancer non gynécologique. Les tumeurs sont hormonalement actives, avec la capacité de Produire β -HCG [86] pour le sexe masculin. De ce fait la mesure de β -hCG est toujours recommandé.

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

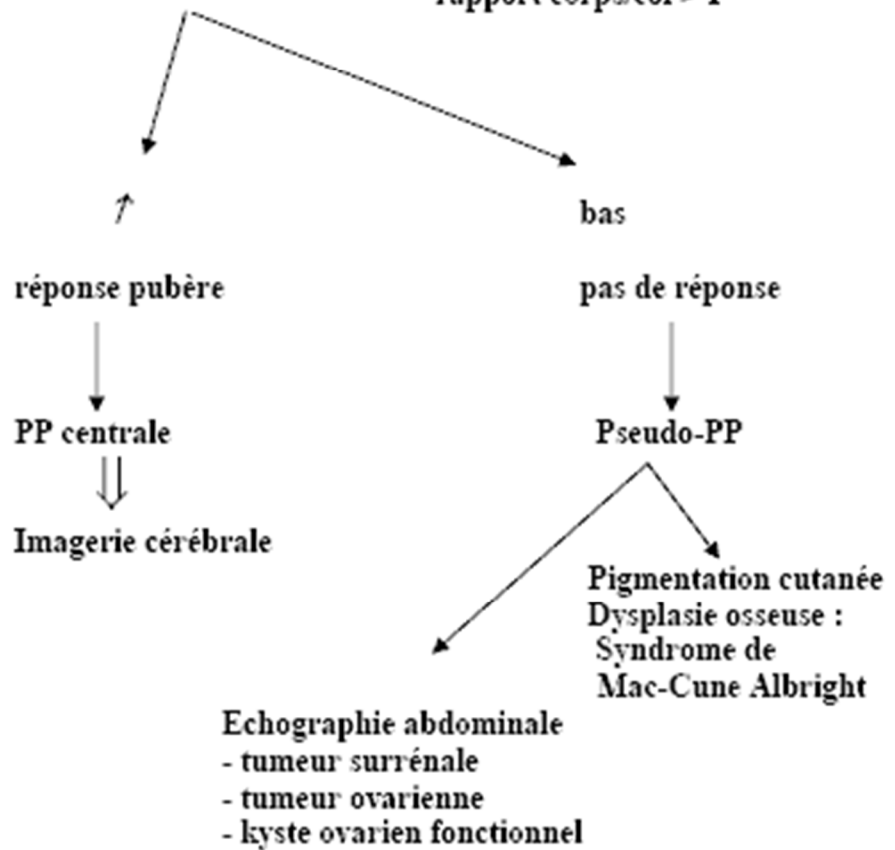
Source

<http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-pediatrie/cycle2/poly/1500fra.asp>

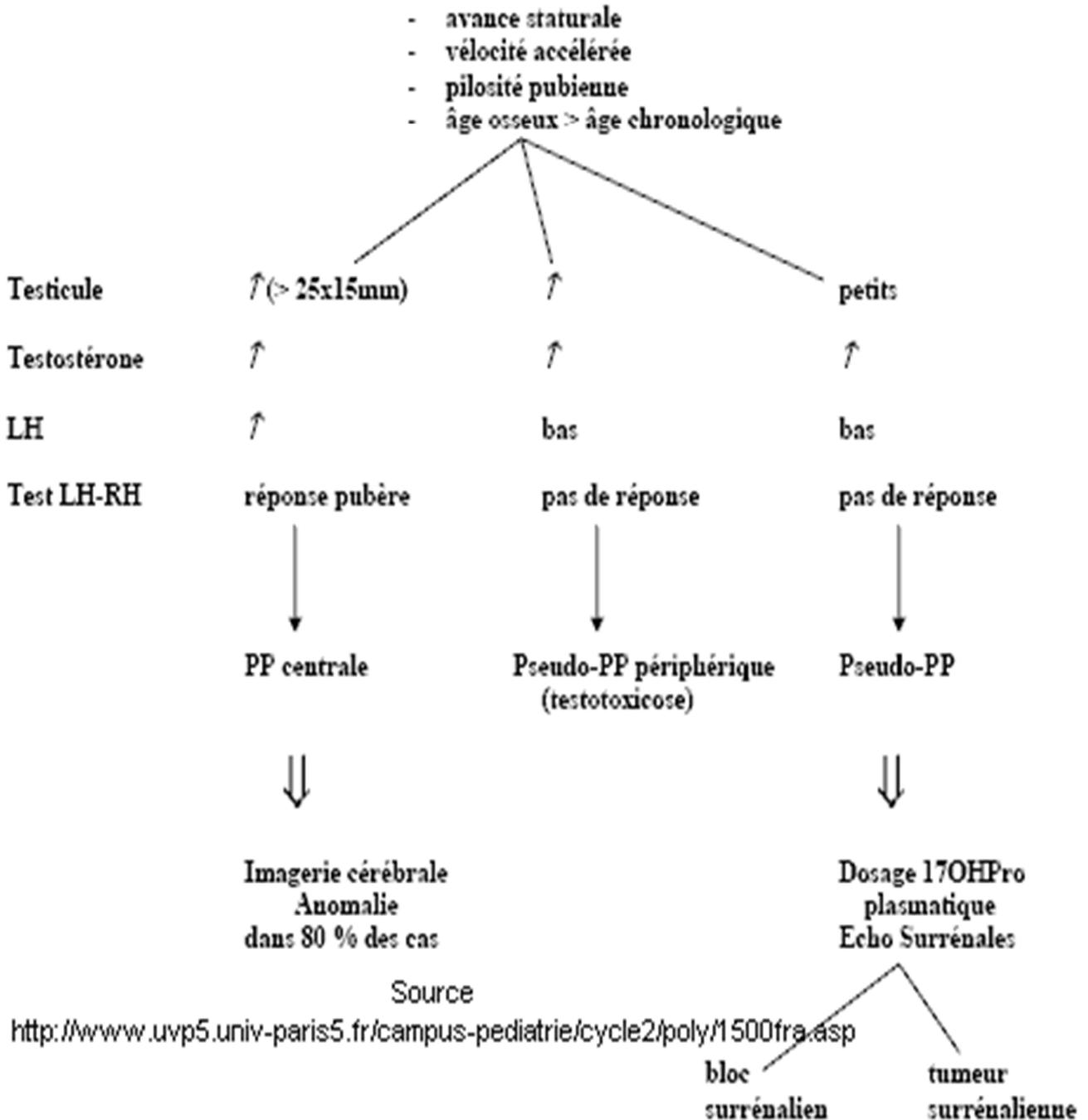
- avance staturale
- vélocité accélérée
- pilosité pubienne
- âge osseux > âge chronologique
- échographie pelvienne : utérus > 35mm
rapport corps/col > 1

LH

Test LH-RH



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



[87]

IV. Les étiologies :

On distingue deux grands groupes de pubertés précoces :

_les pseudo-pubertés ou pubertés dissociées (prématurité thélarche, pubarche et adrénarche)

– **les pubertés précoce pathologiques** : qui peuvent être soit **centrales**, dont l'origine est hypothalamo-hypophysaire ou **périphériques**, dues à une sécrétion de stéroïdes sexuels (par une gonade autonome), indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

A. Les pseudo-pubertés ou pubertés dissociées :

1. La Prématurité Thelarche :

On l'observe chez toutes petites filles de 6 mois à 3 ans avec une moyenne de 2 ans.

Le développement mammaire est généralement isolé, parfois unilatéral sans développement des autres caractères sexuels secondaires. L'aréole mammaire n'est pas modifiée, de même que les grandes et les petites lèvres. Il régresse habituellement sur plusieurs mois. Il s'agit dans les meilleurs des cas d'une forme clinique liée à une « activité FSH dominante »

Une avance staturale est fréquente. L'âge osseux est normal, parfois discrètement en avance intermédiaire entre l'âge réel et l'âge statural [72]. C'était le cas de 4 filles de notre série

L'échographie pelvienne montre un utérus et des ovaires d'aspect impubère. Les ovaires, de taille normale pour l'âge, et présentent assez souvent des follicules.

Les examens biologiques ne sont pas systématiquement pratiqués si le tableau est typique et si l'échographie pelvienne et l'âge osseux sont normaux. En cas de doute, les dosages se révèlent normaux, avec un taux d'œstradiol indosable et un test au LHRH impubère ou une légère dominance de la FSH.

Aucun traitement n'est nécessaire. Le développement mammaire disparaît le plus souvent, d'autant plus que ce développement est moindre. Il peut aussi persister avec le temps.

Dans la plus grande étude de cohorte faite ; 13% des filles avec prématurité thélarche, ont développé progressivement du PPC indépendant de l'âge de la présentation clinique initiale [88]. Pareil pour la série d'Algérie [89], à propos de 28 cas de prématurité thélarche suivi pendant 2 ans ; 9 /28 patientes ont évolué vers une vraie puberté précoce (32,4 %). Le développement des seins dépasse le stade SIII chez toutes les patientes. Ce qui renforce la nécessité d'un suivi adéquats au long terme surtout si les enfants sont plus âgés (4 à 7 ans) [70]

Conformément aux données de la littérature, la prématurité thélarche reste l'étiologie la plus fréquente des pubertés dissociées, ce qui correspond aux résultats de notre étude (Voir tableaux 17) [90] [31]

Tableau 17 : les pseudo-pubertés et pubertés dissociées rapportées dans les différentes séries de la littérature

	Pakistan (2009-2011) (84 cas)	Fés (2008-2014) (15cas)	Notre série (96 cas)
Prématurité Thelarche : (%)	14,1	53, 3	50
Prématurité pubarche : (%)	10,6	6,66	11,5
Ménarche : (%)	-	-	1,04

2. La prématurité pubarche :

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination, elle se définit par la survenue d'une pilosité pubienne isolée aux alentours de 6-7 ans. La pubarche est en rapport avec une maturation surrénalienne précoce. Elle concerne les deux sexes tout en étant trois fois plus fréquent chez la fille. Une avance staturale peut être parfois retrouvée. On observe une fréquence plus élevée des prématurités pubarche chez les enfants obèses ou présentant une encéphalopathie.

L'âge osseux est normal ou quelquefois montre une légère avance ;

L'échographie pelvienne chez la fille montre des organes génitaux internes impubères, celle des loges surrénales élimine un processus tumoral à ce niveau.

Les dosages hormonaux sont normaux, éliminant une enzymopathie surrénalienne ou une tumeur sécrétante des surrénales ou des gonades. Il existe parfois une augmentation modérée du taux de déhydroépiandrostérone (ou de son composé sulfate), sans que cela traduise une anomalie enzymatique surrénalienne.

Le simple suivi de ces patients montre une puberté ultérieure normale, avec comme conséquence chez les filles une ménarche à un âge normal. Aucun traitement n'est à envisager. Rappelons qu'il n'y a pas de progression vers une vraie PP [28] [32].

3. Métrorragie isolée ou Prématurité ménarche :

Elle se définit comme un saignement d'origine utérin, isolé ou acyclique, simulant des petites règles, sans aucun signe de développement pubertaire présent. Ils sont généralement bénins et s'arrêtent spontanément après 2 à 3 cycles notons qu'il faut bien différencier si cette dernière dépend ou non de l'action hormonale.

Les corps étrangers et les vulvo-vaginites représentent près des 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 urétéral ou un corps étranger.

L'examen échographique 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 ou une tumeur utérovaginale (rhabdomyosarcome)

Il convient de noter que le saignement vaginal pré pubère représente rarement la première manifestation d'une vraie PP. En outre, le saignement récurrent ou continu nécessite une enquête plus approfondie. [91] [92] [93].

Dans notre série un cas de métrorragies isolée a été rapporté (voir tableau dessus)

B. Puberté précoce pathologique :

1. Puberté précoce centrale :

1.1. Causes organiques :

- Les tumeurs du système nerveux central (SNC) :
 - gliome, hamartome ++
 - plus rarement astrocytome, pinéalome, dygerminome, kyste arachnoïdien
- L'irradiation cérébrale (faibles doses < 35Gy), Souvent associée à un déficit en GH
- Les antécédents neurologiques : hydrocéphalie, traumatisme crânien, méningite, encéphalopathie et myélo-méningocèle.
- L'adénome hypophysaire
- L'activation de mutations dans les gènes KISS1R , KISS1 et MKRN3
- Les malformations congénitales : kyste suprasellaire, kyste arachnoïde, dysplasie septo-optique, hydrocéphalie, spina bifida, une malformation vasculaire, myéloméningocèle .
- L'inflammation (abcès, l'encéphalite, la sarcoïdose, la tuberculose)

1.2. L'adoption internationale

1.3. Les causes idiopathiques ou fonctionnelles (diagnostic d'élimination) généralement chez la fille

2. La puberté précoce périphérique :

2.1. Chez les filles :

a. L'origine ovarienne :

- **Congénitales** : syndrome de Mac Cune Albright
- **Acquises** :
 - Les kystes ovariens
 - Les tumeurs ovariennes oestrogéno-sécrétantes (granulosa, cellules germinales, stromales ou mixtes)
 - La prise d'œstrogènes ou phyto-œstrogènes
 - L'hypothyroïdie

b. L'origine surrénalienne :

- tumeurs surrénaliennes oestrogéno-sécrétantes (Corticossurréalome)
- forme tardive d'hyperplasie congénitale des surrénales (bloc en 21 et 11 hydroxylase)

2.2. Chez les garçons :

a. L'origine testiculaire :

- **Congénitales** :
 - la testotoxicose familiale (mutation du récepteur de LH)
 - le syndrome de McCune Albright.
- **Acquises** :
 - les tumeurs testiculaires à cellules de Leydig (leydigome)
 - l'hypothyroïdie

b. L'origine surrénalienne

- Les tumeurs androgéno-sécrétantes : corticosurréalome ++ et l'hyperplasie congénitale des surrénales (bloc en 21 hydroxylase)
- Les tumeurs sécrétantes d'HCG : germinome, chorioépithéliome,

B. Puberté précoce pathologique :

1. La puberté précoce centrale :

Parmi les causes organiques :

1.1. L'hamartome hypothalamique :

Plusieurs études ont rapporté que l'incidence des hamartomes hypothalamiques chez les patients atteints de puberté précoce, variant de 14% à 58% [95].

Il est fréquent chez les nourrissons, Dans une revue des résultats de l'IRM et des caractéristiques cliniques, 8 des 9 patients atteints d'hamartome hypothalamique avaient une puberté précoce [96]. Dans cette revue, on a également constaté que l'hamartome hypothalamique était la tumeur la plus fréquente causant la PPC chez les patients, ce qui représente 10 des 34 résultats d'imagerie anormale soit (29%).

On comparaison avec les autres série de la littérature : celle du Pakistan portée sur 84 cas, le diagnostic d'hamartome a été retenu chez 12,90 %, dans la série américaine, chez 18,86% des cas. Cependant aucun cas n'a été rapporté dans les deux séries de Fès(2014) et de Nantes (2011), dans la nôtre il a représenté 4,16 % dans l'ensemble des cas [90] [30] [31] [97].

Tableau 18 : Comparaison entre notre série et les séries de la littérature concernant les cas d'hamartome hypothalamique associé à une puberté précoce d'origine centrale

Séries	Américaine (53 cas)	Nantes-France (79 Cas)	Fés (15 Cas)	Pakistan (84 cas)	Notre Série (96 cas)
Nb en %	18,86	-	-	12,90	4,16

La prévalence de ces lésions hypothalamiques est plus faible chez les filles (8 à 33%) que chez les garçons (40 à 90%). La prévalence est beaucoup plus faible (environ 2%) si la puberté commence après l'âge de six ans. Pour notre série d'étude, nous avons rapporté 4 cas (2 filles et 2 garçons).

L'hamartome se localise au plancher du 3ème ventricule, cliniquement, il se manifeste par des symptômes endocriniens comprenant la puberté précoce, l'obésité, l'acromégalie et l'hypopituitarisme. Des symptômes neurologiques comprennent les convulsions, la déficience visuelle, les crises focales avec une généralisation secondaire, un retard de développement et une déficience cognitive [98].

Dans notre série, mis à part l'avance de l'âge osseux, observé également chez 4 de nos patients, tous nos malades avaient une obésité mais aucun signe neurologique n'a été rapporté.

Une échographie pelvienne est nécessaire pour exclure une tumeur ou un kyste de l'ovaire, surtout si le niveau d'E2 est élevé. Un test de stimulation de la GnRH ou de l'agoniste de la GnRH est l'étalon-or pour le diagnostic de la PPC et il est recommandé d'évaluer l'activation de l'axe gonadotrope pour prédire la progression de la puberté. 3 de nos malades ont bénéficié d'un test à la GnRH revenu positive dans 2 cas.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de mettre en évidence la présence d'une masse hypothalamique sessile bien définie, iso intense à la matière grise sur T1 et hyper intense sur des séquences T2. C'est ce cas chez 3 de nos patients qui ont bénéficié d'une IRM.(figure 38)

Le taux de LH dans la gamme pubertaire doit mener à la réalisation d'une IRM.

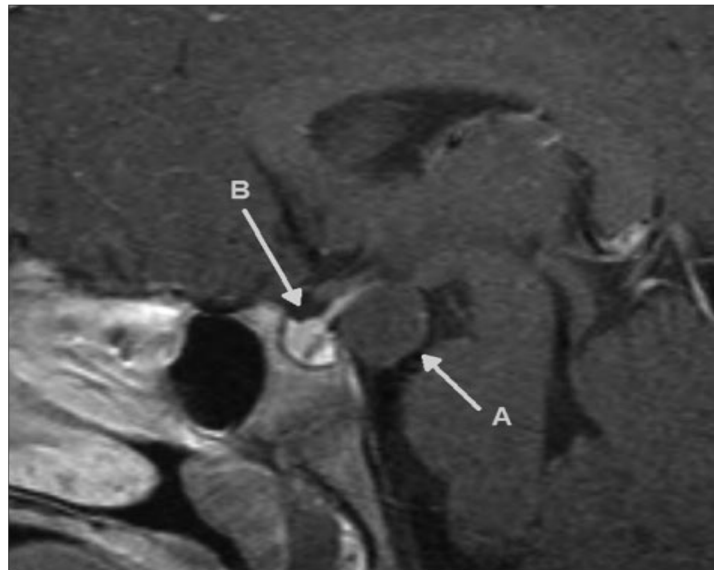


Figure 38 : coupe médiane montrant une large masse (A) en postérieur de la glande pituitaire(B) évocatrice d' hamartome de la tige pituitaire [99].

Le traitement par analogue de la GnRH reste le traitement de 1 ère choix. C'est d'ailleurs le traitement qui a été instauré chez 3 de nos malades avec une régression des signes cliniques, le 4 eme, par faute de moyens n'a pas pu en bénéficier [100].

Le traitement chirurgical n'est proposé qu'en présence de signe de compressions ou de signes neurologiques [101]. Aucun de nos patients n'a été opéré.

1.2. Les malformations (l'hydrocéphalie):

La puberté précoce et l'aménorrhée ont été associées à l'hydrocéphalie. La voie exacte par laquelle l'hydrocéphalie perturbe le système GnRH hypothalamique est inconnue. Cependant, des rapports antérieurs postulaient que les forces de compression, l'ischémie et l'altération de la boucle de rétroaction du neurotransmetteur pourraient être l'explication [102].

Ces étiologies sont nombreuses ; maladie fœtale, une sténose de l'aqueduc de Sylvius, une imperforation des trous de Luschka ou de Magendie. Les hémorragies méningées, les méningites et les tumeurs intracrâniennes.

Le signe principal est l'augmentation du volume de la tête. Dans notre série PPC suite à une hydrocéphalie confirmée dont le diagnostic a été confirmé par l'IRM.

Le diagnostic peut être porté à la naissance. Une dilatation des ventricules à l'échographie trans-fontanelle (ETF) à deux reprises, doit faire poursuivre les investigations à la recherche d'une malformation. Le caryotype fœtal, la TDM et l'IRM sont les examens les plus utiles pour confirmer l'hydrocéphalie et préciser son type mais également pour dépister une malformation associées (un spina bifida , une agénésie du corps calleux ..) [102].

Le traitement des hydrocéphalies évolutives consiste en une dérivation du L.C.R. dans une cavité naturelle où il peut se résorber : oreillette droite par l'intermédiaire d'une valve ventriculo-atriale ou plus souvent cavité péritonéale grâce à une valve ventriculo-péritonéale. C'est d'ailleurs le cas de notre malade.

Des complications mécaniques et surtout infectieuses (septicémie, péritonite) sont possibles et des ré-interventions sont nécessaires car le matériel

devient inadapté avec la croissance de l'enfant. Dans notre cas l'évolution clinique était sans particularité.

Le pronostic est en fonction de la cause, de l'âge, de la précocité et de la qualité du traitement neurochirurgical ainsi que des malformations associées. [103].

Le tableau ci-dessus résume le nombre de cas d'hydrocéphalie rapporté par quelques séries de la littérature en comparaisant avec la nôtre.

Tableau 19: Comparaison entre notre série et les séries de la littérature concernant les cas d'hydrocéphalies associés à une puberté précoce d'origine centrale [90] [30] [31] [97].

Série	Américaine (53 cas)	Nantes-France (79 Cas)	Fés (15 Cas)	Pakistan (84 cas)	Notre Série (96 cas)
Nb en %	5,66	1,26	-	3,2	1,04

1.3. La puberté précoce centrale idiopathique :

La puberté précoce centrale est plus fréquente de loin chez les filles que chez les garçons, contrairement aux garçons chez qui les troubles du système nerveux central représentent un pourcentage plus élevé par rapport aux filles [104] [105].

Environ 95% des filles ayant un PPC ont une PPC idiopathique et seulement 5% ont une cause secondaire. Alors que plus de 50% des garçons ont une étiologie identifiable et la PPC idiopathique est un diagnostic d'exclusion [104]. Nous avons observé un pourcentage beaucoup plus élevé pour une cause secondaire de PPC soit 88,36% (77/88) chez notre population féminine. L'IRM

cérébrale n'a pas été faite de façon routinière chez toutes les filles mais elle était réalisé de façon systématique chez celle ayant une PPC, l'incidence réelle d'une cause secondaire de PPC pourrait être plus élevée. Il a été préconisé que les filles ayant un PPC devraient avoir une IRM crânienne dans le cadre de leur évaluation, car les caractéristiques cliniques, y compris l'âge, ne sont pas utiles pour prédire ceux qui ont une pathologie sous-jacente [105].

C'est le contraire pour la PPC chez les garçons où la plupart des garçons ont une cause secondaire avec comme cause principale, une tumeur du système nerveux central. Notons que dans notre série masculine aucune cause idiopathique n'a été retenue. Par conséquent, la maladie du SNC doit d'abord être exclue avant de diagnostiquer un garçon comme ayant une puberté précoce idiopathique [106].

Tableau 20 : La puberté précoce d'origine centrale idiopathique dans différentes séries de la littérature

Séries	Américaine (53 cas)	Nantes-France (79 Cas)	Fés (15 Cas)	Pakistan (84 cas)	Notre Série (96 cas)
Nb en %	47,16	87,34	13,33	67,74	63

Comme l'illustre le tableau ci-dessus la PPC idiopathique était la plus fréquente dans la majorité des séries de la littérature [90] [30] [31] [97].

Notons qu'il était difficile parfois de faire la distinction entre la prématuré thelarche et le Puberté précoce centrale. C'est d'ailleurs le cas de la série brésilienne portée sur 353 filles ayant une puberté précoce centrale idiopathique, chez qui le développement mammaire a été isolé cliniquement chez 70 filles soit

(20%) cas. Cependant, seulement 31 filles (8,8%) avaient une longueur pré pubertaire de l'utérus, des réponses gonadotrophines au test de la GnRH et des concentrations plasmatiques élevées d'œstradiol. Le tableau clinique du PPC est devenu complet au cours de l'année suivant l'évaluation initiale. Cette différenciation est facile chez une fille de moins de deux ans qui présente un développement mammaire isolé, fréquemment après le développement mammaire néonatal. Cependant, le développement des seins peut être associé à un développement léger des poils pubiens dans quelques-uns de ces cas [107].

Ceci est probablement dû au pic de gonadotrophines durant la période néonatale. Dans cette situation, le développement du poil pubien est associé à une augmentation des concentrations plasmatiques de delta 4 androstenedione, mais pas celle du DHAS, ce qui suggère qu'elle est d'origine ovarienne plutôt que d'origine surrénalienne [108].

1.4. Autres étiologies :

La plupart des tumeurs du chiasma et de l'hypothalamus chez les enfants sont des gliomes et la majorité sont de bas grade à l'histologie [109].

Les auteurs ont noté que la plupart des tumeurs intracrâniennes non hypothalamiques causant une PPC étaient situées dans la région suprasellaire viens en second lieu la glande pinéale.

Les gliomes du tronc cérébral sont la deuxième tumeur la plus fréquente dans NF-1 après la tumeur du tube optique [110].

Les kystes arachnoïdiens sont des lésions intracrâniennes relativement rares [111].

La majorité se trouve dans le compartiment supratentoriale et, parmi ceux-ci, environ 9 à 15% se trouvent dans la région supra sellaire [109].

On sait que les tumeurs et autres processus pathologiques impliquant l'hypothalamus modifient fréquemment le développement sexuel. Ces lésions peuvent détruire l'hypothalamus postérieur, laissant l'hypothalamus antérieur intact, ce qui conduit à une augmentation de la fonction pituitaire et donc, provoque une PPC [112].

Cela explique également comment la PPC se produit lorsque des tumeurs suprasellaires telles que l'astrocytome, le kyste arachnoïdien ou les tumeurs de cellules germinales se compriment sur l'hypothalamus postérieur en raison de la proximité immédiate de l'hypothalamus.

Outre les tumeurs parenchymateuse, les tumeurs germinales sont les plus courante et apparaissent le plus souvent dans la région pinéale et supra sellaire et, en général, les tumeurs des cellules germinales de la glande pinéale dépassent les tumeurs suprasellaires dans un rapport de 2/1 [113] [114] [115].

L'origine traumatique peut être également retenue dans le cas d'accidents de la voie publique

2. La puberté précoce périphérique :

Dans la puberté précoce périphérique (PPP) ou la puberté précoce indépendante de la GnRH, les garçons développent des caractéristiques sexuelles secondaires à partir de deux conditions : la sécrétion d'androgènes par les testicules ou les glandes surrénales, ou rarement, la sécrétion de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) ou LH qui peut stimuler la production cellulaire de la testostérone par les cellules de Leydig [116].

L'hyperplasie surrénale congénitale (HAC) est la cause la plus fréquente de PPP.

D'autre part, les causes plus rares comprennent les tumeurs qui produisent hCG, tumeurs testiculaires ou surrénales qui produisent la testostérone, et le syndrome de McCune-Albright [117].

Par conséquent, la cause la plus fréquente de PPP chez les filles est la tumeur ovarienne. Elle affecte 11% de toutes les filles atteintes de PPP et la tumeur des cellules de la granulosa est le type le plus courant [118].

Il en résulte une production excessive d'œstrogènes et même des saignements vaginaux.

2.1. Le syndrome de McCune-Albright (SMAB)

Ce syndrome est dû à une mutation somatique activatrice du gène GNAS1 (sous-unité alpha des protéines Gs (20q13.2)). Cette mutation est responsable de l'activation constitutive de l'adényl cyclase membranaire et donc d'une production excessive d'AMPc, en l'absence de ligand avec comme conséquence, au niveau des gonades, une production importante de stéroïdes sexuels.

Le diagnostic est principalement Clinique caractérisé par l'association de **la triade** :

- Dans le SMAB **la puberté précoce** est typiquement LH/FSH-indépendante et s'observe majoritairement chez la fille (9 filles pour 1 garçon)

_Chez la fille, les symptômes (métrorragies, développement mammaire, kystes ovariens récidivants) peuvent s'observer très précocement dès les premiers mois de vie et sont d'évolution très irrégulière. De façon assez spécifique, les saignements vaginaux peuvent s'observer avant le début de tout développement mammaire.

_Chez le garçon, l'autonomie de la fonction testiculaire peut aussi s'accompagner de la présence de tuméfactions par hyperplasie des cellules de Leydig ou de Sertoli.

-l'**hyperpigmentation** (les taches cutanées café au lait) due à l'activation de la protéine G couplée au récepteur de la MSH dans les mélanocytes. Elle est responsable des douleurs osseuses importantes et de l'augmentation significative du risque de fractures pathologiques et de la transformation sarcomateuse maligne. Cependant, au cours des dernières années, on constate une amélioration du pronostic due à l'utilisation de bisphosphonates.

-la **dysplasie fibreuse** des os qui résulte de l'activation de protéine G responsable d'une prolifération non tumorale des ostéoblastes et d'un défaut de maturation, d'où la production d'une matrice osseuse immature et mal minéralisée, ainsi que d'autre atteintes endocriniennes associées (adénomes hypophysaires somatotropes, goitres hyperthyroïdiens, hypercorticisme...)



Figure 39 : Radio de la hanche visualisant une dysplasie fibreuse de la tête fémorale.

Dans notre série, parmi 20 cas de PPP, 10 % seulement avait un SMAB, Pour les autres séries ; mise à part (3 %) dans la série pakistanaise , aucun cas n'a été rapporté dans les série de Fès et d'Amérique [90] [119].

2.2. Le kyste de l'ovaire :

Les kystes de l'ovaire sont fréquemment observés chez les filles normales de tous âges, et la majorité des kystes chez les enfants pré pubères n'ont aucune importance clinique [120]. Dans une série provenant de la Jordanie, 89,2% des filles diagnostiquées pour kyste ovarien à l'âge de 2à 9 ans avaient résolu spontanément dans les 6 mois. Les auteurs ont conclu que la majorité des kystes ne sont pas cliniquement significatifs et se résolvent dans les 6 mois [121].

Cependant, parfois, ces kystes peuvent augmenter et continuer à produire des oestrogènes, ce qui entraîne des signes de précocité sexuelle, y compris le développement des seins, les pertes vaginales les saignements et le gonflement des petites lèvres [120]. Par conséquent, toutes les filles pré pubères atteintes de kystes ovariens devraient subir un examen physique minutieux pour écarter les signes d'excès de production hormonale associés à la puberté précoce centrale ou à la pseudo puberté [122].

Les concentrations d'hormone lutéinisante (LH) stimulée par la GnRH et de la FSH sont supprimées dans la puberté précoce périphérique [123]. L'échographie est également un outil de diagnostic précieux, elle révèle souvent un ou plusieurs kystes ovariens ; unilatéral ou bilatéral. C'est d'ailleurs le cas de nos 2 patientes. Millar et al. ont rapporté que les observations de petits kystes ovariens uniloculaires de moins de 1 cm de diamètre chez les filles pré pubères sont cliniquement insignifiantes, alors que les kystes ovariens associés à la pseudo-puberté précoce ont généralement plus de 2 cm de diamètre [124] [125].

Les kystes folliculaires ovariens fonctionnels autonomes sont la cause la plus fréquente de puberté précoce indépendante des gonadotrophines chez les filles [126]. En conséquence, Fakhry et al. ont rapporté la présence de kystes ovariens autonomes (2,2 à 5,5 cm) chez trois filles qui présentaient initialement une puberté précoce [125]. On retrouve également que 20 à 30% des agrandissements ovariens chez les jeunes filles sont causés par des kystes folliculaires, mais seulement quelques-uns sont associés à la puberté précoce, car même les kystes de grande taille ne sont pas hormonalement actifs [127] [128].

Les kystes ovariens autonomes ne nécessitent habituellement aucun traitement [129]. [126] [130]. L'intervention chirurgicale est indiquée seulement dans le cas rare de torsion ovarienne, d'anomalie de développement des caractéristiques sexuelles secondaires ou si persistance du kyste ovarien dans les 3 prochains mois [129].

2.3. Les Tumeurs sécrétantes de l'ovaire :

Il s'agit essentiellement de tumeurs de la granulosa, qui se manifestent par des signes d'hyperoestrogénies.

L'âge moyen de 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 du cycle. Sinon, le diagnostic est habituellement fait devant une masse abdominale palpable ou identifiée par l'échographie.

Les troubles de la différenciation sexuelle doivent être pris en compte dans l'approche et l'investigation de la puberté précoce périphérique, en particulier en présence de tumeurs ovariennes, comme le gonadoblastome.

C'est le cas d'un enfant de phénotype féminin âgé de 4 ans présentant une prématurité thelarche et pubarche chez qui l'étude génétique, a révélé un caryotype (46 XY) , une dysgénésies gonadique complète avec l'identification de mutation dans l'exon 1 du gène SRY[131].

2.4. Le corticosurréalome :

A la base les données de la littérature, les enfants et les adolescents (âgés de moins de 20 ans) diagnostiqués pour corticosurréalome ont généralement un âge médian d'environ 3 ans, et seulement 10% des patients ont un âge 15 ans ou plus au moment du diagnostic. L'incidence est plus élevée chez les filles, le ratio femme / homme étant global de 2,3 /1. Bien que la raison de cette prévalence chez les femmes ne soit pas comprise, il existe des signes de changements physiologiques spécifiques au sexe dans les glandes surrénales [132].

Dans notre série, aucun cas de corticosurréalome (ACT=adenocortical tumor) n'a été rapporté chez les garçons.

Les manifestations de l'ACT dépendent en grande partie de la sécrétion tumorale spécifique des hormones stéroïdiennes. Les tumeurs sécrétrices d'hormones et les syndromes endocriniens classiques associés (virilisation, féminisation, syndromes de Cushing et de Conn) représentent la présentation la plus courante dans ce groupe d'âge. Bien que les manifestations cliniques d'un syndrome endocrinien puissent prédominer, l'ACT sécrète habituellement plusieurs hormones et présente ainsi des signes et des symptômes évoquant plusieurs syndromes (formes mixtes). Les tumeurs non fonctionnelles, le type le plus courant chez les adultes, représentent environ 10% des cas pédiatriques / adolescents

-**Le syndrome virilisant** était le plus fréquent dans ce groupe d'âge, ce qui correspond à 80% de tous les patients présentant un corticosurrénaïome dans notre série. Les signes et symptômes pourraient s'expliquer par une augmentation de la sécrétion d'androgènes seul, chez plus de la moitié des patients. Les autres patients présentent également des signes relatifs à un excès de sécrétions d'autres hormones surrénaliennes. Les manifestations communes de virilisation comprennent la rauçité de la voix, l'acné, l'hirsutisme, l'augmentation de la masse musculaire, la sécrétion et la prolifération des glandes sébacées avec l'odeur caractéristique des adultes. Par ailleurs d'autres changements spécifiques à chaque sexe ont été également notés. Dans notre série, l'hypertrophie clitoridienne et les poils au niveau du visage ont été retrouvés chez l'une de nos malades. Les signes correspondants chez les hommes incluent l'agrandissement du pénis et la pseudo-puberté précoce. Aucun cas n'a été retrouvé dans notre étude [133].

-**Le syndrome de Cushing** : survient généralement chez environ un tiers des patients. Il regroupe l'ensemble des manifestations secondaires à un excès de glucocorticoïdes. Il s'agit d'une affection rare mais grave, pouvant être létale par elle-même, indépendamment de sa cause. Le syndrome de Cushing relève de multiples étiologies dont le diagnostic n'est pas toujours aisé. Il se manifeste par une prise pondérale, la redistribution centripète de la graisse (abdomen et région dorsale supérieure), l'*érythroïse des pommettes*, donnant un aspect de « trogne » au visage bouffi, l'*hirsutisme* habituellement (figure 39), l'*aménorrhée* et les signes d'hypercatabolisme protéidique (atrophie musculaire et cutanée...) [134].



Figure 40 : Nourrisson de 11 mois admis pour pilosité pubienne chez qui on a trouvé des pommettes soufflées, un double menton, un cou enfoncé et un hirsutisme modéré

Les enfants et les adolescents qui ont un ACT fonctionnel sont sujets à des troubles de la croissance [135]. L'excès pur d'androgène et d'œstrogène entraîne le plus souvent un taux de croissance accru et une fermeture épiphysaire prématurée. Il n'est pas clair si cette exposition anormale aux hormones surrénales compromettra la taille adulte finale. Certains chercheurs suggèrent que cela donnera une taille adulte plus courte que prévue [136] [137]. En revanche, Salt et al. [138] ont trouvé une tendance à la stature élevée plutôt faible chez neuf enfants traités par excision chirurgicale d'ACT. Dans la série de Curitiba, les tailles et poids des enfants atteints d'ACT dépassaient souvent le cinquantième percentile au moment du diagnostic [139]. Les patients dont les tailles étaient supérieures à ce qui était prévu pour l'âge comprenaient non seulement ceux qui présentaient la forme virilisante de l'ACT, mais aussi ceux qui présentaient la forme mixte. L'âge osseux a été avancé de plus de 1 an chez 68% des patients. Dans notre cas, l'évolution reste mal étudiée par manque d'information

Pour éviter de retarder le diagnostic d'ACT, tout enfant de moins de 4 ans avec pubarche devrait être considéré comme ayant une ACT jusqu'à preuve contraire. De plus, la présence d'acné chez un nourrisson peut également être considérée comme pathognomonique d'une lésion surrénalienne [140].

Pour le volet paraclinique ; les critères échographiques manquent de fiabilité, l'existence d'hémorragie intra tumorale et la présence de nécrose donne un aspect échographique hétérogène en faveur de la malignité sans que ce soit spécifique.

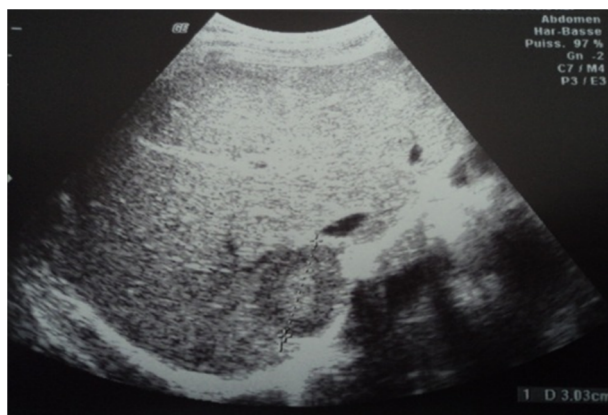


Figure 41 : Echographie abdominale visualisant un processus tumoral surrénalien droit bien limité de 30,3 *33,4 mm, d'aspect hétérogène avec de fines calcifications

La TDM à son tour permet de visualiser des tumeurs de petit diamètre de l'ordre de 0,5 à 1 cm, elle précise les différents rapports entre les organes. Elle est actuellement l'examen de référence dans l'exploration d'une masse surrénalienne. L'IRM reste moins performante.

Histologiquement, le diagnostic de malignité est porté pour un score ≥ 4 des critères de Weise

Pour le volet thérapeutique, Certains auteurs considèrent que la chirurgie (la surrénalectomie) est le seul traitement du corticosurrénalectomie. Cependant l'utilisation de l'Op'DDD qui est un puissant anti cortisolique de synthèse et un antimitotique reste très controversée [141].

D'autres causes rares de PPP observées chez les deux sexes qui n'étaient pas présentes dans cette série sont l'hypothyroïdie, l'administration exogène de stéroïdes ou puberté précoce « factices » ...

2.5. La testotoxicose ou puberté précoce familiale masculine :

Elle est exclusivement masculine et correspond à une autonomisation de la fonction des cellules de Leydig par mutation activatrice du récepteur de la LH. Elle survient en l'absence de stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique et à l'exclusion de toute pathologie surrénalienne et gonadique.

Cliniquement elle entraîne une puberté précoce, généralement avant l'âge de 4 ans. Cette dernière se manifeste par une grande taille, une virilisation rapide avec agrandissement de la verge et pilosité pubienne ; un âge osseux avancé, qui va compromettre la taille finale.

Contrairement aux autres causes de PPP les testicules sont augmentés de taille.

Le retentissement psychologique est presque toujours présent.

La thérapie est donc traditionnellement à base de stéroïdogénèse ciblée. Cependant, les médicaments utilisés ont été associés aux effets secondaires. Plus récemment, une combinaison d'un anti-androgène par voie orale (spironolactone) et d'un inhibiteur de l'aromatase (à la testolactone) a diminué la vitesse de croissance et amélioré de la taille cible. Dans notre série, un seul cas de testotoxicose a été rapporté [142].

2.6. L'hyperplasie congénitale des surrénales :

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est une maladie endocrinienne génétique à transmission autosomique récessive, qui résulte d'un déficit d'une enzyme de la stéroïdogénèse responsable de la synthèse du cortisol. Il s'agit d'une entité complexe regroupant plusieurs formes cliniques, biologiques et génétiques, qui dépendent du degré de l'atteinte de l'activité enzymatique en cause, et dans la majorité des cas, il s'agit d'un déficit en 21-hydroxylase (95%), plus rarement le déficit porte sur la 11 β -hydroxylase. Ce qui est parfaitement concordant avec les résultats de notre étude.

Parmi ces formes cliniques il y a la forme virilisante pure dont le tableau clinique est dominé par l'ambigüité sexuelle chez la fille. Normalement ce tableau clinique amène le plus souvent au diagnostic néonatal, cependant l'ambigüité sexuelle peut être à des stades avancés et le sexe est identifié comme masculin à la naissance ce qui amène à un diagnostic tardif, c'est d'ailleurs le cas de 4 garçons de notre série [143].

a. Le bloc enzymatique en 21 hydroxylase :

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase représente la forme la plus courante d'hyperplasie congénitale des surrénales. Ça prévalence dans diverse expériences retrouve: un cas pour 15000 naissance, dont 33% des formes classique (formes virilisantes) et 67 % des formes avec perte de sel [144][145][146].

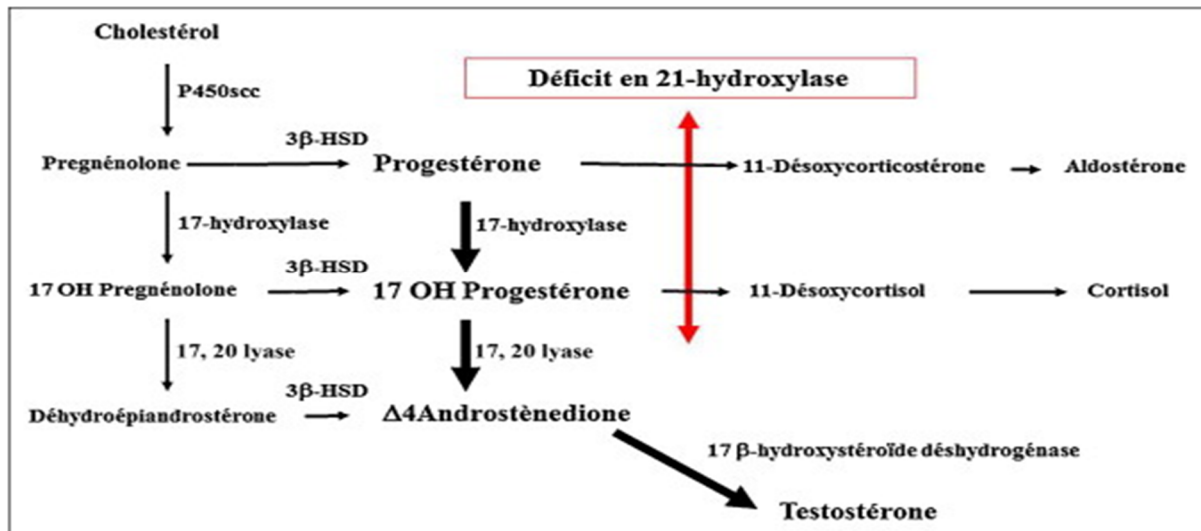


Figure 42 : le bloc enzymatique en 21- hydroxylase

La fréquence des formes hétérozygotes est de 1 pour 60 individus dans la population générale [147].

Elle peut se manifester par une ambiguïté sexuelle chez les femmes, et par une insuffisance des surrénales chez les deux sexes avec déshydratation, hypoglycémies potentiellement létales en période néonatale en l'absence de prise en charge, et d'une hyperandrogénie. Cette dernière qui se manifeste par une accélération de la vitesse de croissance et par une maturation squelettique (conduisant à une petite taille à l'âge adulte), un âge osseux avancé, une pubarche prématurée, une puberté précoce pendant l'enfance, l'acné, un hirsutisme, des troubles menstruels, une infertilité, des troubles métaboliques et une obésité à l'âge adulte.



Figure 43 : La pilosité pubienne stade 3 de TANNER chez une fille de 4 ans



Figure 44 : l'acné chez une fille de 4 ans

Le diagnostic chez les filles se fait à la naissance en présence d'une ambiguïté sexuelle. Les fœtus peuvent être diagnostiqués pendant la période prénatale en mesurant le 17-hydroxy-progestérone (17-OHP) dans le liquide amniotique.

Dans notre série d'étude : 2/3 de nos malades ayant un phénotype masculin et caryotype 46 xx avaient présentés une PPP hétérosexuelle. Une seule fille avait présenté une PPP homosexuelle et fut traité par hydrocortisone.

Le traitement prénatal à base de Dexaméthasone peut être administré aux fœtus féminins à risque. Si la maladie est diagnostiquée après la naissance, une vaginoplastie est généralement effectuée au cours de la première année. Une thérapie de substitution hormonale à vie est nécessaire pour traiter l'insuffisance surrénale afin de réduire le taux élevé des androgènes et ainsi permettre une croissance et une puberté normale.

Dans notre série : la prise en charge de nos deux malades de phénotypes masculins et au caryotype 46 XX était différente ; chez l'un, nous avons opté pour une pour conservation du sexe masculin. Le traitement chirurgical a donc consisté à une chirurgie d'hypospadias et à une hystérectomie. Chez l'autre nous avons conclu à une chirurgie de changement de sexe avec vaginoplastie et clitoridoplastie

- la clitoridoplastie :

Le procédé standard de reconstruction d'un nouveau clitoris utilise généralement un lambeau vasculo-nerveux pédiculé qui remplit la plupart du temps les conditions cosmétiques et fonctionnelles requises. La méthode de Hinderer-Brown reste la base [148].

- la vaginoplastie :

Le choix de la technique chirurgicale la plus appropriée est conditionné par les résultats de l'examen clinique, de l'échographie, de la génitographie et de l'exploration endoscopique précédemment réalisés. Il dépend essentiellement du niveau de confluence entre vagin et urètre.

Deux techniques sont actuellement utilisées : la technique de Fortunoff [149][150] et la technique de Hendren et Crawford [151] [152].

b. Le déficit en 11-bêta-hydroxylase :

Le déficit en 11-bêta-hydroxylase est l'une des rares étiologie de l'hyperplasie congénitale des surrénales (5 à 8 %). Il est due à une mutation du gène CYP11B1 localisé sur le chromosome 8q21.

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. Cependant sa prévalence dans les cas d'HCS avec virilisation complète est plus importante par rapport à sa prévalence dans toutes formes confondues d'HCS

Ce déficit provoque une diminution de la sécrétion de cortisol et une hypertension due à l'accumulation des précurseurs de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes.

Cliniquement, il se révèle en période néonatale par une virilisation chez la fille pouvant aller d'un stade II à V de Prader (figure45) contrairement aux organes génitaux internes normaux, l'hypertension artérielle est observée dans deux tiers des cas dans les premières années de vie. D'autres signes d'excès en minéralocorticoïdes sont présents comme l'hypokaliémie, les douleurs musculaires ou les crampes. Ce déficit se manifeste également par une pilosité pubienne précoce, une acné, une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse. C'était le mode de révélation de la puberté précoce chez 2 de nos malades.

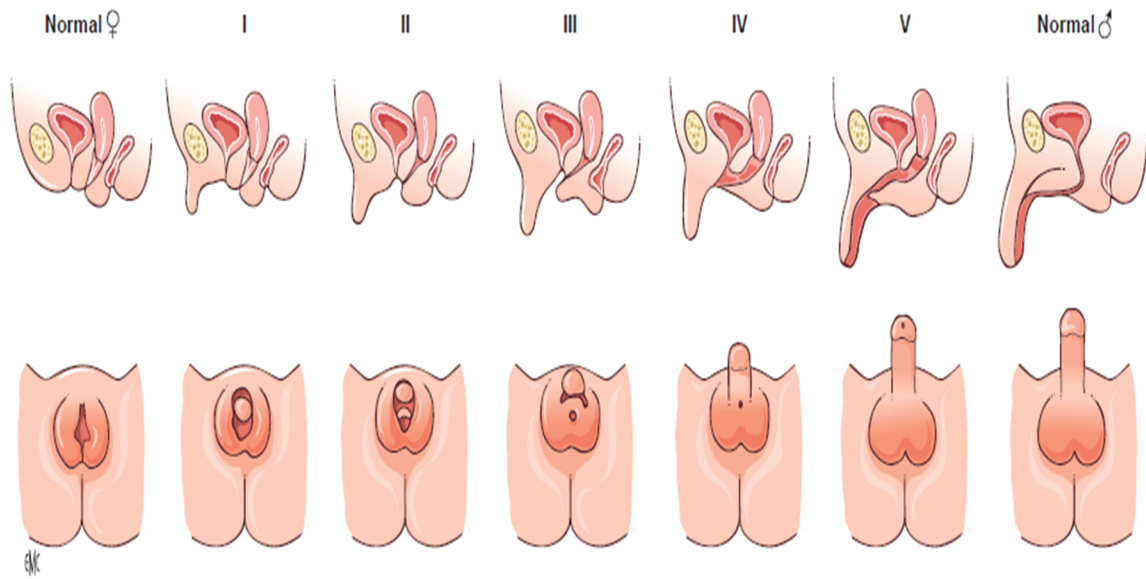


Figure 45 : Stade de Prader : stade de virilisation pour la fille

Stade I : Vulve normale avec hypertrophie clitoridienne.

Stade II : Large vestibule en entonnoir s'ouvrant sur la base du clitoris (sinus urogénital à 2 orifices séparés par l'urètre et le vagin)

Stade III : Clitoris volumineux à la base duquel s'ouvre l'orifice unique d'un sinus urogénital étroit dans lequel se jettent urètre et vagin. Grandes lèvres partiellement soudées.

Stade IV : Aspect de garçon avec verge hypoplasique et souvent coudée. Hypoplasie périnéale, orifice d'allure urétrale s'ouvrant à la face inférieure (hypospadias) correspondant à un sinus longitudinal dans

lequel s'abouche à quelques centimètres du méat un vagin hypoplasique. Grandes lèvres soudées.

Dans le **stade IV bis**, le vagin ne communique pas avec le sinus et ne peut donc pas être démontré par la génitographie.

Stade V : Aspect de garçon cryptorchidie. Le vagin s'abouche très haut dans l'urètre. Dans le **stade Vbis**, le vagin ne communique pas avec l'urètre.

En effet La longue exposition aux androgènes chez ces patient peut entrainer une puberté précoce centrale par maturation de l'axe hypothalamus-hypophysaire. Aucun cas n'a été retrouvé dans notre série d'étude par conséquent 3/4 de nos patient ont fait un tableau de PPP hétérosexuelle contre un seul cas ayant présenté une PPP homosexuelle

L'accélération de la maturation osseuse aboutit à une fusion précoce des cartilages de conjugaison et donc possiblement à une petite taille finale. Sur le plan biologique, le diagnostic est basé sur l'élévation du composé S et de la DOC de base ou après stimulation par l'ACTH. Le taux des androgènes surrénaliens ($\Delta 4$ et testostérone) est souvent élevé.

-Le traitement médical repose principalement sur la substitution en Hydrocortisone, il est administré à la dose de 18 à 25 mg/m² par jour en 2 ou 3 prises. Seul 2 de nos malades en avaient bénéficié.

-Le traitement chirurgical : La chirurgie de changement de sexe, chez nos 2 malades à phénotype masculin et caryotype 46xx a été réalisée [153].

Il est évident de conclure, qu'à partir du moment où le choix du sexe est fait, et que l'enfant est pris en charge médicalement, le suivi psychologique est souvent très difficile à obtenir, ne permettant pas d'évaluer le devenir à long terme de ces enfants



Traitement

I. Objectif :

- Retarder la maturation squelettique
- Préserver le potentiel de la taille finale (dans la plage de la taille cible)
- Eviter les disproportions du corps, et promouvoir l'adaptation psychosociale du patient et de sa famille.
- Prévenir la grossesse à un âge précoce.
- Prévenir le cancer dépendant des œstrogènes (Notamment le cancer du sein) lié à l'apparition précoce de ménarche [154] [155] [156].

II. Indication :

Le traitement d'arrêt pubertaire est indiqué chez les patients atteints de puberté précoce progressive de toute étiologie, avec accélération du développement pubertaire (progression d'un stade pubertaire à l'autre dans une période plus courte par rapport à la normale). Les données cliniques, anthropométriques et l'AO avancé sont cruciales pour la décision de traiter ou non une PPC. Une période de 3-6 mois de suivi peut être utile pour évaluer le caractère « progressiste » du PPC. Il y'a pas de consensus sur la recommandation d'un éventuel arrêt pubertaire sauf pour des raisons psychosociales (troubles de comportement, immaturité affective, un retard mental, convulsions) [157] [158].

Dans la puberté précoce d'évolution rapide, l'arrêt pubertaire peut être bénéfique

III. Moyens de traitement :

A. Le traitement médical : les analogues de la GnRH : (GnRHa)

Le traitement du PPC a été démontré par plusieurs études. La dose de GnRHa utilisée pour traiter la PPC est 75-100 ug / kg. Dans la pratique, cela correspond à une dose de 3,75 mg administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée chaque 28 jour. Bien que certains groupes américains recommandent des doses plus élevées de GnRHa (200-300 mg / kg) [159]. Ces dernières années, plusieurs études ont démontré l'efficacité et la sécurité des préparations avec dosage trimestriel de LA 11,25 mg, 22,5 mg et 30 mg comparées à celles de tous les mois des GnRHa.

Cependant, les résultats à long terme et le suivi font encore défaut [159]. Au Brésil, l'approbation récente de 3 mois de dépôt LA 11,25 mg pour traiter la PPC a amélioré la commodité, l'adhérence, et les résultats thérapeutiques apportés .ces derniers sont satisfaisants avec un arrêt pubertaire qui peut être initialement obtenu après 1 mois dépôt (3,75 mg ou 7,5 mg) ou après 3mois de dépôt.

1. Mécanisme d'action:

L'agoniste de la GnRH est un décapeptide synthétique qui se lie au récepteur de la GnRH dans l'hypophyse antérieure étant un concurrent pour le récepteur de la GnRH endogène. Il en résulte alors une promotion de l'endocytose et une réduction de la quantité des récepteurs de la GnRH (down-régulation) (figure 45)[160] [161]. Initialement, l'analogue de la GnRH stimule la synthèse et la sécrétion de LH et FSH, mais quand il est administré de façon

chronique, la GnRH_a supprime la production de ces hormones, qui à son tour supprime la production de stéroïdes sexuels par les gonades.

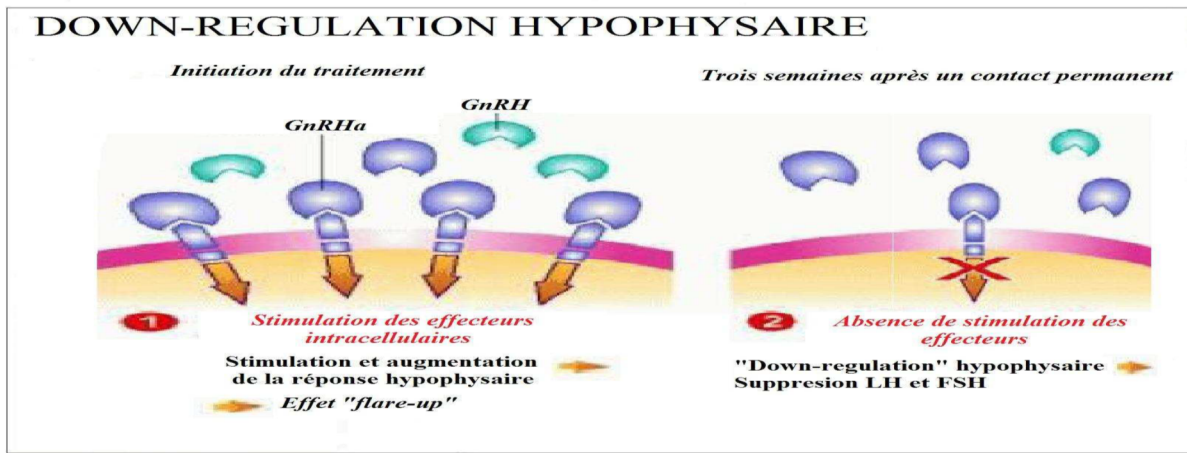
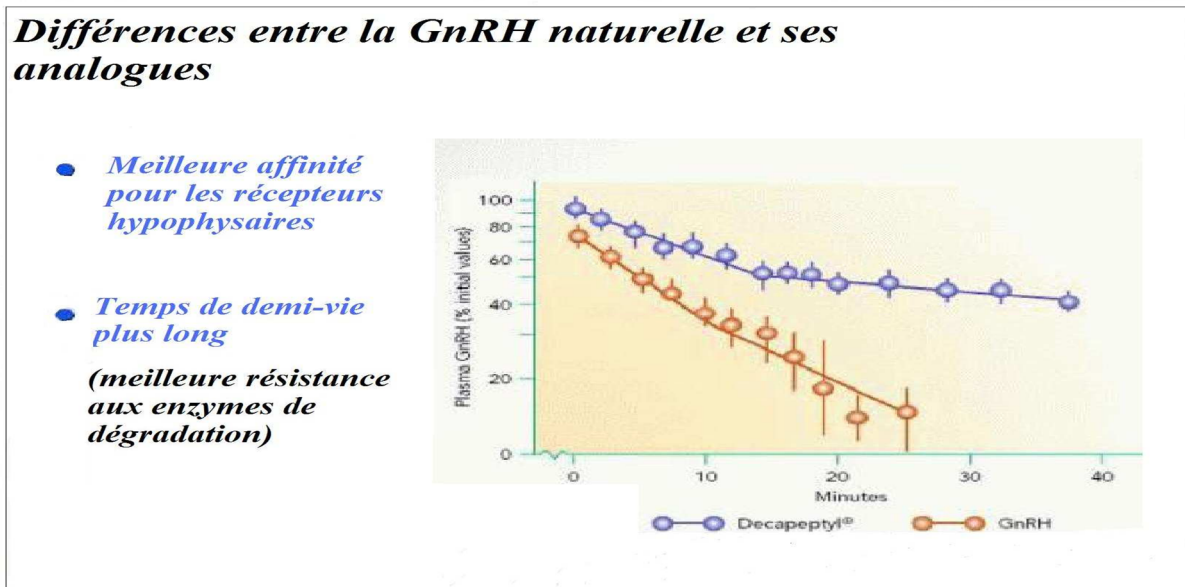


Figure 46 : le phénomène de «down-régulation »des récepteurs à la GnRH



[162].

Figure 47: La différence entre la GnRH endogène et ses analogues agonistes (comparaison avec la triptoréline) [162] [163].

2. L'administration :

La biodisponibilité des analogues de la GnRH dépend de la voie d'administration :

- Les voies sous-cutanée ou intramusculaire ont une biodisponibilité supérieure à 90 %. Après un pic initial de 2 à 3 jours dû à un relargage du principe actif qui se trouve à la surface des microsphères, la concentration se stabilise en plateau.
- La voie nasale a une faible biodisponibilité (2,5 %). La voie nasale nécessite de fortes doses d'agonistes pour être efficace.
- La voie orale ne peut être utilisée car la molécule est rapidement dégradée au niveau digestif [163].

3. Métabolisme et élimination

Les analogues de la GnRH sont dégradés au niveau hypophysaire par des enzymes : ils sont coupés entre les acides aminés 1-2, 2-3 et 5-6.

Les enzymes hépatiques dégradent ce qui reste de la molécule en tripeptides voire en dipeptide.

Le polymère DL lactide coglycolide se résorbe en se décomposant en acide lactique puis en acide glycolique, eux-mêmes dégradés en eau et en dioxyde de carbone [164].

4. La durée du traitement

La durée du traitement dépend de l'âge d'instauration de traitement et doit être au minimum 2 ans. La décision d'arrêt du traitement doit prendre en compte différents facteurs :

- les objectifs thérapeutiques,
- l'âge moyen du début du traitement,
- l'âge osseux et l'âge chronologique : l'âge d'arrêt du traitement en général est compris entre 10,6 et 11,6 ans avec un âge osseux moyen compris entre 12,1 à 13,9 ans et un âge moyen d'apparition des règles de 12 et 13 ans. L'arrêt à un âge chronologique de 11 ans et un âge osseux de 12 ans sont associés à une taille adulte maximale [165].
- le traitement peut être arrêté si la vitesse de croissance est inférieure à 3 cm/an .

Dans notre série la durée de traitement était comprise entre 12 et 36 mois

5. Pharmacocinétique

Les agonistes de la GnRH existent sous différentes formes :

- Les formes solubles nécessitent une administration quotidienne d'agonistes de la GnRH, elles sont encore utilisées aux USA.
- Les formes à libération prolongées (formes retard) permettent une administration mensuelle, trimestrielle (voire annuelle) d'agonistes, avec un relargage progressif du principe actif.

Les formes retard sont principalement utilisées dans le traitement de la puberté précoce centrale. [161][166].

Tableau 21 : Les médicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : Renseignements thérapeutiques, généraux et administratifs [167] :

	DECAPEPTYL 0,1 MG, Solution injectable	DECAPEPTYL LP 11,25 MG, Suspension injectable en IM Boîte de 1 flacon Poudre+ solvant	DECAPEPTYL LP 22,5 MG, injectable Suspension injectable à libération prolongée Boîte de 1 Flacon de Poudre + solvant	DECAPEPTYL LP 3,75MG, Suspension injectable en IM Boîte de 1 flacon Poudre+ solvant
Présentation :	Boîte de Flacons + Ampoules	Boite de flacon 1poudre solvent	Injectable Suspension injectable à libération prolongée/ Boîte de 1 Flacon de Poudre + solvant	Suspension injectable en IM Boîte de 1 flacon Poudre+ solvant
Princeps	Oui			
Famille	Antinéoplasique, agoniste de la GnRH			
Composition	Triptoréline			
PPV	467.00	3546 .00	6041 .00	1456.00
Prix hospitalier	310.00	3239.00	5806.00	1190.00
Remboursement	Oui	Oui		oui
Base de renbourssement/PPV	467 .00	3546.00		1456.00
Tiers payant		Oui		oui

6. Effets à court terme et long terme :

6.1. Effet à court terme :

Les agonistes de la GnRH permettent une stagnation voire une régression des signes cliniques :

Chez la fille, la glande mammaire régresse partiellement ou totalement, et chez le garçon le volume testiculaire se stabilise. Pendant le traitement, la vitesse de croissance et la vitesse de maturation osseuse ralentissent en général après la première année du traitement. Pendant la deuxième année, l'arrêt de la progression de la maturation osseuse est associé à une amélioration du pronostic de la taille finale [168].

6.2. Effets à long terme :

a. la tolérance

Les agonistes de la GnRH sont en général bien tolérés. Les principaux effets indésirables rencontrés avec les agonistes de la GnRH sont principalement liés à l'hypogonadisme induit par le traitement. Les effets indésirables les plus fréquents chez l'enfant sont les bouffées de chaleur (15 à 20 %), l'asthénie, les nausées, les céphalées transitoires. Les réactions locales au site d'injection concernent entre 5 et 15 % des malades. L'intolérance locale sévère ou persistante impose l'arrêt du traitement et l'essai d'un autre agoniste de la GnRH [169].

Les phénomènes d'intolérances locale au point d'injection semblent plus fréquents avec les injections sous cutanées qu'avec les injections intramusculaires. Les réactions locales sévères s'accompagnent d'une inefficacité du traitement, du fait d'un relargage massif et précoce du médicament à partir des microsphères avec une réduction importante de la durée d'action [170].

La forme trimestrielle de l'ENANTONER semble entraîner une fréquence accrue (12) d'épisodes d'intolérance cutanée liée à une mauvaise tolérance aux microsphères. Cette intolérance se manifeste par des signes inflammatoires parfois sévères au point d'injection et parfois par des pseudo abcès stériles [171].

b. La Taille finale

Le gain de taille est variable selon les études (4 à 10 cm). Il semble être plus important chez le garçon et d'autant plus important que le traitement est débuté plus jeune (inférieur à 6 ans) (56). Chez un de nos malade le pronostic de taille a entravé la poursuite du traitement d'où l'intérêt d'une surveillance minutieuse [172].

c. La fonction reproductrice :

La fonction reproductrice après l'utilisation des analogues ne semble pas être altérée dans les études réalisées. Chez les filles, les menstruations débutent entre 2 et 61 mois après l'arrêt du traitement (16 mois en moyenne). Un cycle ovarien régulier est observé chez 60 à 96 % des malades (sans différence avec la population de référence) . Des cas de grossesse ont également été rapportés.

Chez les garçons, aucune atteinte des gonades n'a été relevée.

Dans notre série l'arrêt de traitement chez 2 filles a été indiqué suite à l'apparition de métrorragies [173] [174].

d. L'indice de masse corporelle :

Le surpoids est souvent associé à la PPC. Sous agonistes de la GnRH, on observe une augmentation en moyenne modérée de l'IMC (+2 kg/m² en 2 ans). Cette augmentation est souvent très marquée chez les malades ayant un surpoids préexistant, imposant une vigilance dans la conduite du traitement (soutien diététique). Cependant des études confirment une augmentation de la masse grasse et une diminution de la masse maigre sous traitement [175] [176].

e. La Densité minérale osseuse :

La densité minérale osseuse, augmentée avant le traitement, semble diminuer pendant le traitement de la puberté précoce centrale par analogues de la GnRH. Cependant, le pic de croissance osseuse n'est pas négativement affecté par le traitement chez les enfants sous agonistes de la GnRH et évolue dans les mêmes marges que chez les enfants non traités [177]. Une supplémentation en calcium et en vitamine D semble avoir un effet favorable sur la maturation osseuse chez les enfants traités. Certains praticiens ont proposé une supplémentation systématique [178].

f. Le risque de développer un syndrome des ovaires polykystiques :

Le syndrome des ovaires polykystiques est observé chez 0 à 12 % des filles suivies pour une PPC [179] [180]. Comparé à 5 à 12 % dans la population générale [181]. Une étude parue en 2010 a démontré que les agonistes de la GnRH semblent être un facteur de risque indépendant du développement d'un syndrome des ovaires polykystiques [182].

g. L'impact psychologique du traitement :

Aucune étude spécifique sur l'observation de l'impact psychologique relative à l'utilisation des analogues de la GnRH n'a pour l'instant été réalisée. Cependant une étude prospective a démontré que les malades ont, en général, une bonne estime d'eux après le traitement [183].

h. Autres formes de traitement :

Mise à part les analogues de la GnRH à usage usuelles, d'autre forme en fait émergence dans le marché international et qui ne sont pas encore commercialisé au Maroc à titre d'exemple.

• **L'implant sous-cutané :**

L'implant d'action prolongée qui libère des doses thérapeutiques de GnRH α de 12 à 24 mois (Histréline 50 mg) à des avantages et des inconvénients [184]. L'avantage consiste à éviter au malades l'administration en intramusculaire, mais le risque des réactions au niveau du site d'implantation, l'extrusion spontanée, et l'infection locale sont les principaux effets secondaires de cette thérapie. Cette option de traitement est toujours non disponible au Maroc.

• **L'implant D'histréline :**

Les développements les plus récents dans le traitement du PPC comprennent des données sur l'innocuité et l'efficacité de l'implant d'histréline subdermal, qui est utile pour le traitement à long terme, bien que le retrait puisse être difficile dans certains cas. Au cours des 2 dernières années, plus de données ont été publiées concernant la libération prolongée d'injections d'acétate de leuprolide qui indiquent que la dose de 11,25 mg ne peut pas fournir la suppression biochimique complet, mais peut cliniquement supprimer les signes de la puberté, y compris la vitesse de croissance accélérée et de la maturation squelettique avancée vu à la PPC [185].

Au cours des 10 dernières années, l'histréline GnRHa a été incorporé dans un implant d'hydrogel subdermal. Bien qu'il soit initialement mis au point pour le traitement du cancer de la prostate [186] son rôle dans la suppression du PPC a été prouvé, quoiqu'il ne soit pas disponible dans tous les pays. Le premier rapport d'une grande étude de traitement en 2007 comprenait des données sur 36 sujets (33filles) chez qui nous avons assister à une diminution rapide des concentrations de LH et un maintien de la suppression pendant 1 an [187].

Comme actuellement produit, l'implant d'histréline contient une dose suffisante pour une durée de 2 ans, ce qui soulève la possibilité de laisser un seul implant en place pendant 2 ans au lieu d'1 an.

• L'Acétate de médroxyprogestérone (MPA) et l' acétate de cyproterone (CPA) :

Ils sont utiles principalement dans le blocage de la progression de la puberté, mais n'apportent aucun bénéfice en terme de taille. L'AMP inhibe la libération des gonadotrophines centrale en agissant sur l'hypothalamus :le générateur d'impulsions, et il inhibe également la stéroïdogénèses gonadique de façon direct en inhibant l' enzyme 3 beta hydroxystéroïde 2 déshydrogénase.

-La CPA a une activité anti-androgénique, elle entre en compétition avec la testostérone pour son récepteur dans tissus périphériques mais aussi une action progestative au niveau de l'hypophyse en supprimant partiellement la sécrétion de la gonadotrophine. Elle est délivrée habituelle à des doses orales quotidiennes de 50 à 100 mg / m² [188].

- En outre, la MPA a une action mimétique des glucocorticoïdes entraînant la production de l'hormone corticotrope (ACTH), et donc il en résulte à une hypertension, un aspect cushinoïde ainsi qu'une perte minérale osseuse. La dose MPA varie de 50 mg à 150 mg par mois (en injection intramusculaire)

Ces avantages incluent son faible coût, ça facilité d'administration, son efficacité dans le blocage de la puberté progressive [188] [189]. Ces effets indésirables se résument dans les manifestations gastro-intestinales et la gynécomastie chez l'homme. En raison de son effet supprimeur sur la sécrétion de l'ACTH et cortisol.

A noter, que ces options thérapeutiques ne doivent être envisagées que lorsque GnRHa ne sont pas disponibles ou, comme mentionné ci-dessus, dans le cas de réaction locale.

B. Le traitement chirurgical :

Le traitement chirurgical des lésions du SNC associés à la puberté précoce centrale est indiqué pour les malformations congénitales et acquises [190] [191].

Le traitement chirurgical n'est pas un obstacle aux traitements par les analogues de la GnRH [192]. Il est réservé à l'hamartome hypothalamique, en présence de signes d'hypertension intracrânienne en cas de croissance tumorale.

C. Le traitement des pubertés précoces périphériques :

-la chimiothérapie ou la radiothérapie, sont réservés aux tumeurs germinales. Pour les gros kystes ovariens (ceux qui sont supérieurs à 20 ml de volume [3,4 cm de diamètre] et en particulier ceux qui sont font plus de 75 ml de volume [5.2 cm de diamètre]), la ponction doit être envisagée en raison du risque de torsion. [193]. S'il y a une exposition aux stéroïdes exogènes , il devrait être retiré.

-En l'absence de traitement étiologique, capable d'interférer l'activation de la protéine Gs activée, le traitement du syndrome de McCune-Albright reste symptomatique.

En ce qui concerne la puberté précoce, les inhibiteurs de l'aromatase à titre d'exemple :testolactone , qui bloquent la biosynthèse des oestrogènes à partir des androgènes dans l'ovaire, sont le traitement de choix [194].

La posologie habituelle est de 40 mg/Kg /j avec des comprimés de 50mg .

Le traitement des autres atteintes est également important, en particulier la dysplasie osseuse. D'où l'intérêt de l'utilisation des biphosphonates [195]. La prise en charge orthopédique est aussi primordiale, avec ostéosynthèse préventive en cas de zone pré fracturaire.

-**La testotoxicose** : L'inhibiteur de cytochrome450 (Le kétoconazol) qui inhibe de façon transitoire la biosynthèse des glucocorticoïdes et de façon plus durable la biosynthèse des androgènes est un moyen thérapeutique efficace à long terme sur le pronostic de la taille finale mais reste limité par ses effets indésirables ; à savoir l'insuffisance surrénale et l'insuffisance hépatique. Il est généralement utilisé a dose habituelle de 20mg/kg. C'est le cas d'un garçon de notre série ayant reçu le kétoconazole mais dont le suivi n'a pas été assuré

L'inhibiteur de l'aromatase seul ou en association aux anti androgéniques s'est avéré efficace, mais son prix reste relativement cher.

Le traitement de la testotoxicose est souvent compliqué par l'apparition d'une puberté précoce centrale nécessitant un traitement par agonistes de LHRH.

-Le traitement des **tumeurs gonadiques** : reste principalement chirurgical à type d'orchidectomie

Suivi et évolution:

Le traitement du PPC avec GnRHa est surveillé par :

-la clinique : un bon contrôle clinique comprend :la stabilisation ou la régression des caractères sexuels secondaires, la vitesse de croissance. Lorsque cette dernière, diminue nettement (En dessous de 4 cm / an), l'hormone de croissance humaine recombiné (GHR) peut être ajouté au traitement [196]. Cette mesure vise à augmenter la vitesse de croissance. La dose recommandée de (GHR) dans ce cas est de 0,15 UI / kg / jour administrée en sous-cutanée. Peu d'études ont évalué l'impact d'administration (GHR) sur la taille finale chez les patients atteints d'une PPC. Deux études ont montré un effet bénéfique concernant l'ajout la (GHR) aux GnRHa chez les enfants qui présentent une diminution de la vitesse de croissance au cours du traitement par GnRHa .En outre cette association devrait prendre en compte l'âge chronologique du patient et son adéquation psychosociale et son désir. La taille finale, la composition corporelle, la densité minérale osseuse, la fonction de reproduction, et les caractéristiques psychologiques sont des paramètres d'intérêt pour le suivi au long terme des patients sous GnRHa. Les faits montrent que le traitement GnRHa est bénéfique dans la préservation du potentiel de taille, principalement chez les filles qui ont commencé le traitement avant 6 ans [197] [198] [199] [200].

Inversement, pour les PPC diagnostiqué après l'âge de 6 ans, il y'a un risque de compromettre le pronostic de taille finale [201].

Il est primordial de signalé que l'amélioration des prévisions de la taille finale constitue une partie intégrante du suivi de ces malades. Néanmoins, nos résultats en matière de gain de taille n'ont pas pu être évalués par manque d'information pour un bon nombre de nos malades.

-la biologie :

-Chez le garçon, la testostérone plasmatique est un index fiable, l'objectif étant habituellement d'obtenir une concentration plasmatique $\leq 0,30$ ng/ml

-chez la fille, le paramètre de choix est la mesure des valeurs de LH mensuellement après cure par GnRHa, visant une valeur en dessous de 4 UI / L (déterminée par IFMA, ICMA, ou ECL) [202] [203] [204] [205]. Les dosages d'œstradiol, sont peu discriminés. Les critères habituellement retenus pour attester du freinage efficace de l'axe est l'absence de réponse de la LH à la GnRH exogène.

Certains ont proposé de mesurer la LH avant et après (40minutes) l'injection de l'agoniste retard, du fait de la présence de forme libre dans la préparation [206].

Cependant une telle approche pour laquelle les seuils ne sont pas parfaitement définis, à 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) [31].

Si la compliance paraît encore correcte, l'intolérance cutanée est la première cause d'inefficacité de ces traitements.

-Radiologie : Mise à part la surveillance annuelle de l'AO l'échographie abdomino-pelvienne a été demandé chez certains de nos malades en quête de toutes complications surtout en cas de kyste ovariens



Conclusion

Le déroulement normal de la puberté résulte d'un développement harmonieux du système hypothalamo-hypophyso-gonadique. Toute altération à quelconque de ces étapes est susceptible d'induire une avance pubertaire. Les conséquences d'un déclenchement trop précoce de l'axe chez les enfants sont nombreuses. Mise à part les répercussions psychologiques que ça peut avoir aussi bien sur l'enfant que sur la famille, le pronostic de taille final reste critique. La reconnaissance précoce des 1 ères signes pubertaires est primordiale afin de débiter un traitement par agoniste de LHRH le plus tôt possible, permettant ainsi le freinage de l'axe gonadotrope

L'exploration de la puberté précoce n'est pas facile. Il est nécessaire d'effectuer un certain nombre d'examens complémentaires biologique (la FSH , la LH, l'estradiol ,la testostérone ,le test au LH-RH...), radiologiques (AO), échographiques et neuroradiologique visant non seulement la mise en évidence d'une anomalie globale du fonctionnement de l'axe gonadotrope mais aussi pour déterminer le mécanisme central ou périphérique d'une puberté précoce, affirmer le diagnostic clinique, rechercher l'étiologie la traiter et rassurer l'inquiétude des parents. Le cout de ces derniers reste un handicap pour une prise en charge adéquate de ces patients

L'étiologie de cette anomalie et la pathogénie de ses symptômes particuliers restent peu claires, mais de récentes études électro physiologiques, de neuro-imagerie et cliniques ont fourni des données importantes... [120].

Même si le traitement par analogue de LHRH reste le traitement classique des pubertés précoces centrales. Les résultats sont parfois décevants en termes de taille finale.

La surveillance clinique (le poids, la taille, la régression des signes cliniques) biologique et radiologique (l'âge osseux) Reste un outils indispensable pour évaluer l'efficacité du traitement et guetter les complications.

Il existe également un intérêt à intégrer la composante génétique qui pourra apporter beaucoup en termes de diagnostic.

En conclusion, il reste encore des efforts considérables à fournir en matière de diagnostic, de collaborations entre différents intervenant pour une meilleur prise en charge de ces malades [85] [208] [209] [210].



Annexes

Fiche d'exploitation

N dossier :

➤ **Nom et prénom :**

➤ **Age chronologique :**

➤ **Taille :** DS **Poids :** DS **BMI :** **taille cible :**

➤ **Obesité:** oui non 1 1ere degrés 2eme degrés

➤ **ATCD :**

• PN =

• **Traumatisme crânien :** OUI NON

• **Episode infectieux Neuro méningé :** OUI NON

• **Prise médicamenteuse chez la mère en période de grossesse :** OUI
NON si oui non du traitement et durée :

• **Hyper androgénie maternelle au cours de la grossesse :** OUI NON

• **Prise de phyto-oestrogènes chez l'enfant :** OUI NON

• **Familiaux :** - Ménarche :

- Mère :

- Fratrie :

- Cas similaires :

➤ **HDM**

• **Age de diagnostic :**

• **Signes cliniques :**

- Développement mammaire : unilatéral bilatéral

- pilosité : axillaire pubienne

- ménarche :

- autres :

E2	AFP	B HCG	TESTO	phénylcétonurie	T3 /T4	Anti TPO	Procalcitonine	DHEAS

➤ **Radio :**

➤ **AO :** OUI NON

• Atlas Greulich et Pyle :

• Méthode de Sauvegrain et Nahum :

AO AC

➤ **Echopelvienne :** Taille utérine : < 35 ou > 35

○ Ligne de vacuité OUI NON

○ Ovaire : taille

○ Kyste OUI NON

○ Rapport corps /col :

Pubère : OUI NON

• **Echo mammaire :** OUI NON Résultats :

• **Echo abdominal :** OUI NON Résultats

• **IRM HH :** OUI NON Résultats :

➤ **Autres :**

• **Caryotype :** OUI NON Résultats :

➤ **Dg retenu :**

➤ Pseudo-puberté

• Pubarche

• Adrénarche

• thélarche

➤ Puberté précoce centrale

• Idiopathique :

- Harmatome :
- Traumatismes crâniens :
- Infection :
- Autres :
- Puberté précoce périphérique
 - Mc Cune Albright syndrome
 - Kyste ou tumeur ovarienne
 - Hypercorticisme congénital
 - Corticosurréalome
 - Traitement Androgénie
 - Hyperplasie congénitale de la surrénale
 - Autres :
- **Traitement** : OUI NON
 - **Traitements étiologiques** : OUI NON
 - **Chirurgical** : OUI NON - **type d'intervention** :
 - **Traitement Médical (Analogue de GnRH)** : OUI NON
 - Triptréline (décapeptyl) : OUI NON
 - Indication :
 - Doses :
 - Durée de traitement :
- **Evolution et surveillance** :
 - Taille : OUI NON
 - Régression des signes cliniques : OUI NON
 - Bilan Hormonale : OUI NON si oui :
 - Bilan radio :
 - AO : OUI NON
 - Echographie pelvienne : OUI NON

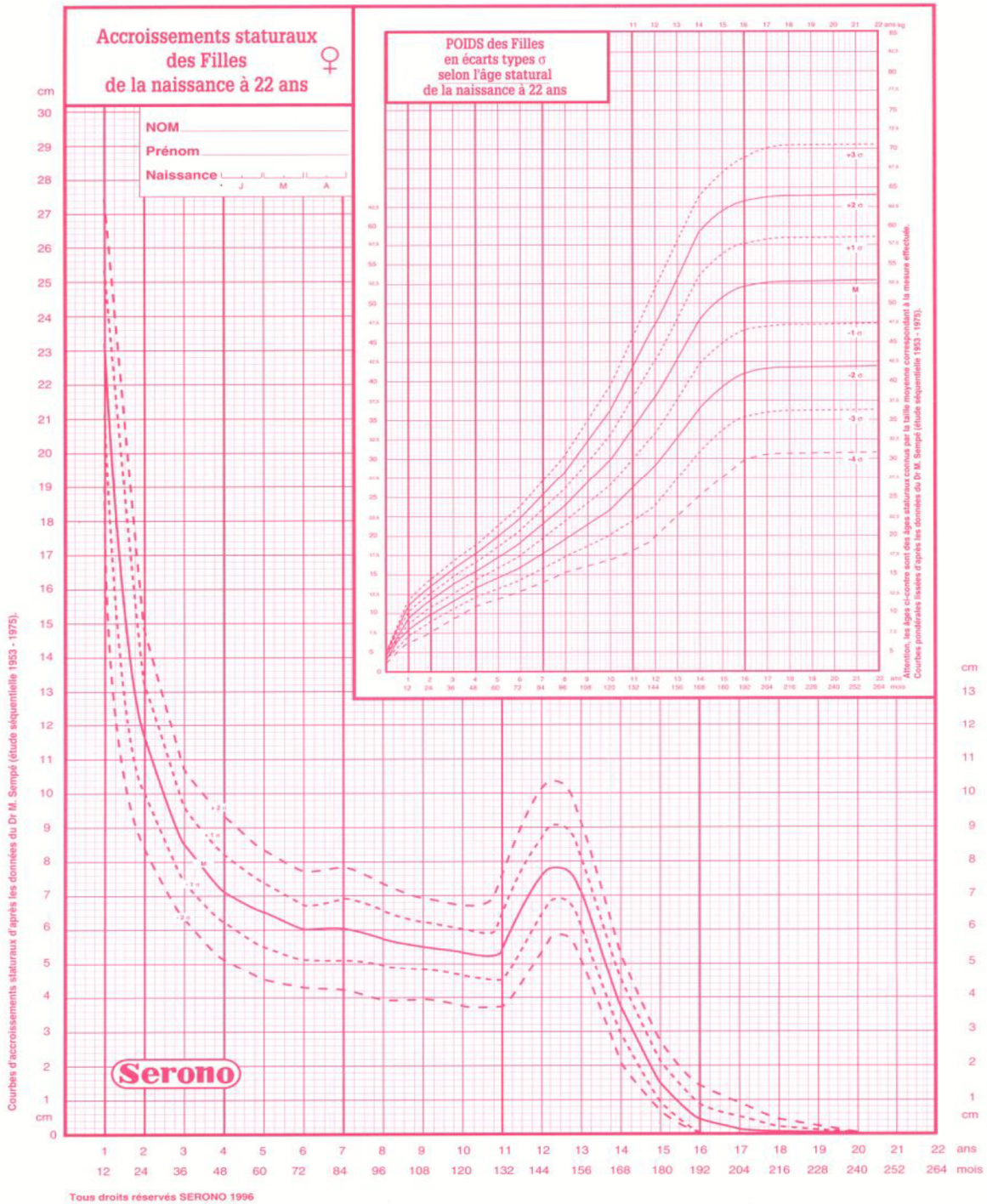


Figure 48 : Accroissements staturaux des filles de la naissance à l'âge de 22ans

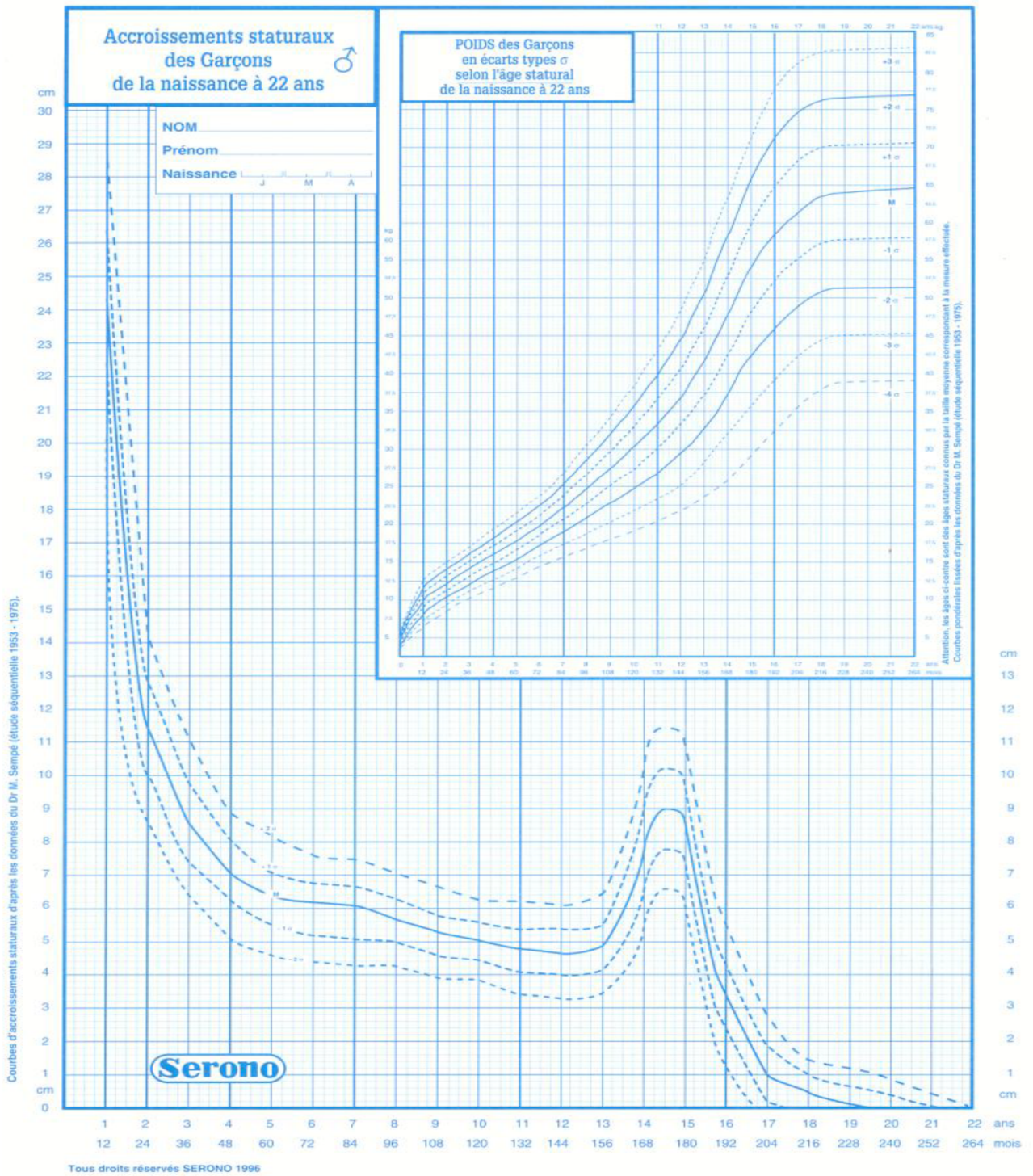


Figure 49 : Accroissements staturaux des garçons de la naissance à l'âge de 22ans

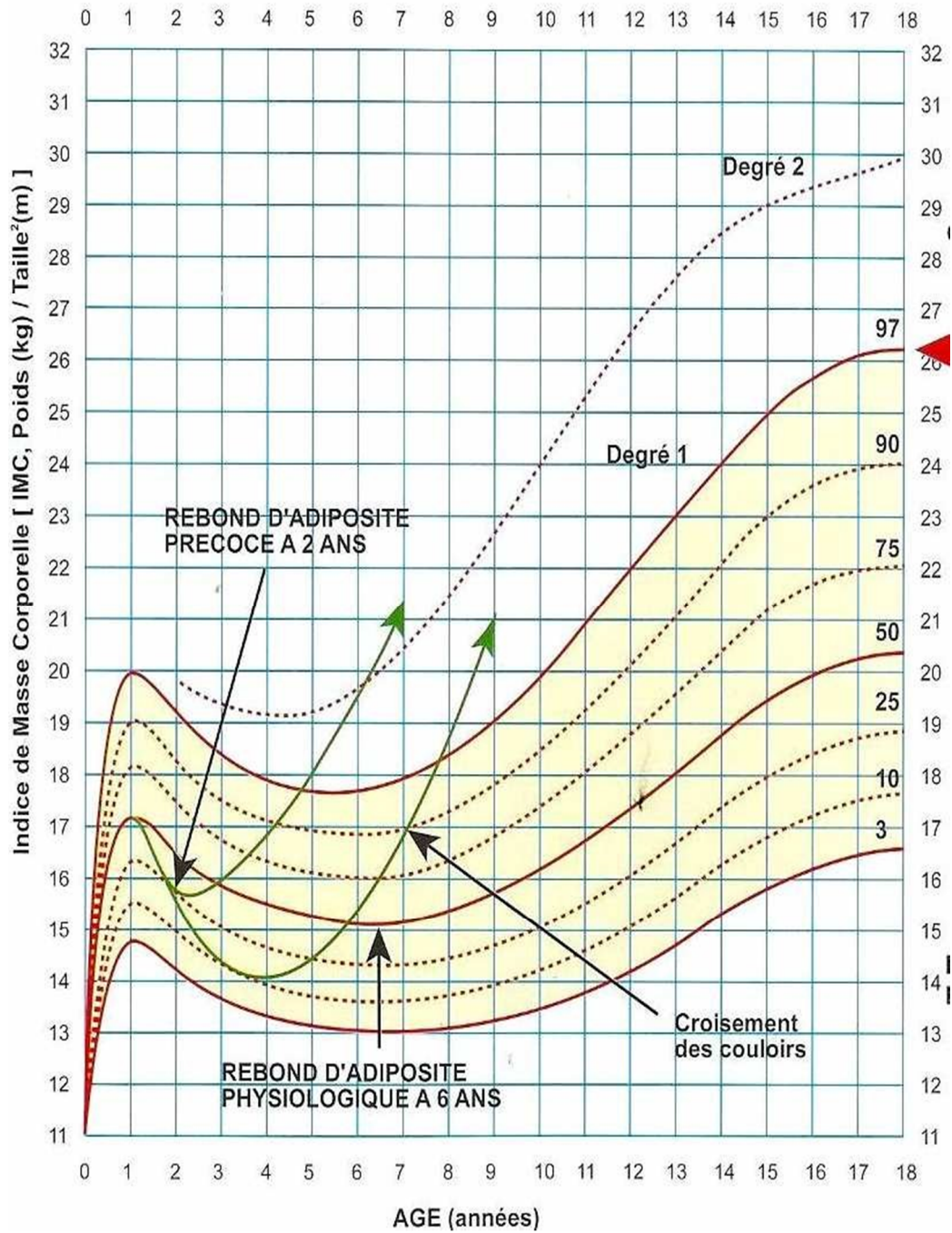


Figure 50 : Courbe d'adiposité (l'indice de masse corporelle en fonction de l'âge) [79].



Résumés

Résumé

Titre : Puberté précoce étiologies et traitement (à propos de 96cas)

Auteur : yousra EL KHAYAT

Mots clés : Puberté précoce, Puberté dissociée, Puberté précoce centrale, Puberté précoce périphérique, Analogues de la GnRH

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

Objectifs : Déduire les critères diagnostiques permettant de différencier entre les différentes formes de la puberté précoce. Décrire les aspects cliniques et paracliniques de chaque entité et de proposer le traitement le plus adéquats

Matériels et méthodes: il s'agit d'une étude rétrospective, menée au service de P2 à l'hôpital d'enfants rabat (1999 à 2016) à propos de 96 cas (88filles et 8garçons)

Résultats: 62,5% (60filles) avaient une puberté précoce dissociée parmi eux :80% de prématurité thélarche, 18,33% de prématurité pubarche et 1 cas l'adrénarche. 20,83% avaient une puberté précoce périphérique(PPP) (26filles, 6garçons) dont 39% avait un bloc enzymatique en 21 et 11 hydroxylase ,22% un corticosurréalome, 11% une tumeur ovarienne ,11% un kyste ovariens et 11% un syndrome de McCune Albright .16,67 % avaient une puberté précoce centrale(PPC) (14filles, 2garçons): dont 63% idiopathique,25% d'hamartome et un cas d'hydrocéphalie et d'adénome hypophysaire.

Discussion : la puberté précoce est un processus multifactoriel dont le diagnostic repose, d'abord sur la clinique mais aussi sur la réalisation de l'âge osseux, l'échographie pelvienne et l'IRM cérébrale, par ailleurs le test à la GnRH constitue la pierre angulaire pour mettre en évidence une activation prématurée de l'axe Hypothalamo-hypophysaire.

Le traitement par les analogues de la GnRH constitue le traitement de choix pour la PPC, le traitement étiologique a été la règle chez les patients ayant une PPP.

Conclusion : il reste encore des progrès à réaliser pour une meilleure prise en charge et de ces malades

Abstract

Title: Precocious puberty etiology and treatment (about 96 cases)

Author: yousra ELKHAYAT

Keywords: precocious puberty, Dissociated puberty, Central precocious puberty, peripheral precocious puberty, GnRH Analogues

Introduction: The precocious puberty is defined by the development of the sexual characters before the age of 8 years at the girl and 10 years among the boy.

Objectives: Deduct the diagnostic criteria to differentiate between the different forms of precocious puberty. Describe the clinical and paraclinical aspects of each entity and to propose the most appropriate treatment.

Materials and methods: It is a retrospective study, conducted in the service of P2 in the hospital of children in Rabat between (1999 to 2016), about 96 cases (88 girls and 8 boys).

Results:62.5% (60 girls) had dissociated precocious puberty: including 80% of premature thelarche, 18.33% of premature pubarche and 1 case of adrenarche. 20,83% had peripheral precocious puberty(PPP) (26 girls, 6 boys); whose 39% had a enzymatic block in 21 and 11 hydroxylase ,22% a cortical tumor 11% ovarian tumor ,11% ovarian cyst and 11% syndrome of McCune Albright .16.67% had Central peripheral precocious puberty(CPP) (14 girls, 2 boys): including 63% of Idiopathic,25% of hypothalamic-hamartoma and a case of hydrocephalus and of pituitary adenoma.

Discussion: the precocious puberty is a multifactorial process whose diagnosis rests, firstly on the clinic but also on the realization of bone age, pelvic ultrasound and MRI of the brain; moreover the test to GnRH is the cornerstone to highlight a premature activation of the hypothalamic-pituitary axis.

The treatment by the GnRH analogues is the treatment of choice for the CPP, the etiological treatment has been the rule in patients with a PPP.

Conclusion: There is still have a lot of progress to be made for better care of these patients

ملخص

العنوان: البلوغ المبكر مسببات وعلاج (بخصوص 96 حالة)

اسم المؤلف: يسرا الخياط

كلمات البحث: بلوغ مبكر، فصل في البلوغ، بلوغ مبكر مركزي، بلوغ مبكر هامشي، مماثل (GnRH)

المقدمة: يتثل البلوغ المبكر في ظهور الخصائص الجنسية قبل 8 سنوات بالنسبة للفتاة و قبل 10 سنوات عند الفتى.

أهداف: خصم معايير التفريق بين مختلف أشكال البلوغ المبكر و وصف المتغيرات الفسيولوجية السريرية و شبه السريرية للبلوغ المبكر عند الأطفال بالإضافة إلى وسائل العلاج المناسبة لكل حالة.

مواد وطرق: تمت هذه الدراسة في مصلحة طب الغدد للأطفال بمستشفى الأطفال بالرباط- (1999-2016) بخصوص 96 حالة (88 فتاة و 8 فتان).

نتائج: 62,5% (60 فتاة) يعانون من فصل في البلوغ : من بينهم 80% يعانون من نمو مبكر للنهود و 18,33% يعانون من نمو مبكر لشعر العانة و حالة واحدة من دم حيض مبكر. أما في ما يخص مسببات البلوغ المبكر الهامشي مثلت نسبة 20,83% (26 فتيات و 6 فتان):

من بينها قصور الغدة الكظرية بنسبة 39% و سرطان قشرة الكظر بنسبة 22% و ورم المبيض بنسبة 11%، تكيس المبيض بنسبة 11% وأخيرا متلازمة ما كيون أولبرايت بنسبة 11%. فيما شكلت حالات البلوغ المركزي نسبة 16,67% (14 فتات و فتان) ، من بينها 25% من عابي المهاد حالة واحدة من استسقاء و أخرى ورم الغدة النخاعية فيما بقيت 63% من الحالات بدون سبب

مناقشة: يعتمد تشخيص البلوغ المبكر بالإضافة الى الآليات سريرية على آليات شبه سريرية متمثلة في عمر العظام، الفحص بالصدى لمنطقة الحوض و الأشعة المقطعية للمخ فيما تمثل اختبار GnRH الحجر الأساس من أجل الكشف عن تنشيط مبكر للمحور النخاعي.

يمثل العلاج بمماثل (GnRH) الوسيلة الأمثل لعلاج حالات البلوغ المبكر المركزي في ما يقتصر علاج الحالات الهامشية على علاج مسببات المرض.

خاتمة: لايزال هناك مجال لإحراز تقدم من أجل رعاية أفضل لهؤلاء المرضى.



Bibliographie

- [1]. **Edouard T , Pienkowski C, Tauber MT**, Puberté normal chez la fille traité d'endocrinologie 2017 714-18)
- [2]. **Marie N, Ariane B, Olivier B** et la participation du comité de redaction : Puberté précoce centrale : prise en charge thérapeutique dossier du CNHIIIM 2010 Tome XXXI,)
- [3]. **Brauner T ,Rappoport R.** puberté précoce. Facteurs endocriniens et leurs pathologies. Progrés en pédiatrie 4 235-43//)
- [4]. **Mul D, Oostdijk W, Drop SLS.** Early puberty in adopted children. Hor Res 2002 ;57 :1-9
- [5]. **Marschall WA, Tanner JM.** Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis child 1999 ;44(235): 291-303,
- [6]. **Proos LA. Lebrethon MC, Bourguignon JP.** anageent of central isosexual precocity Anthropometry in adolescence-secular trends, adoption ethnic and environmental differences. Hor res 1993;39(sup 3): 18-24 7 7 7: diagnosis treatment,outcome.Curr Opin Pediatr 2000 ;12 (4) :394-9)
- [7]. Reference manuals and reports. Analytic and reporting guidelines: the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) . Hyattsville , National Center for Health Statistics, Centers for disease Control and prevention,1997)
- [8]. **Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC,** et al. secondary sexual characteristics and enses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network. Pediatrics 1997 ;99(4) :505-12)

- [9]. **Kaplowitz PB, Oberfield SE.** Re-examination 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 Lawson Wilkins pediatric Endocrine Society. Pediatrics 1999; 104 :936-41),
- [10]. **Parent AS, Teilmann G, Juul A,** The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration, Endocr Rev 24(5): 668-93(2003)
- [11]. **Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH ;** recent decline in age at breast development: the Copenhagen puberty study. pediatrics 123(5):e 932-939(2009)
- [12]. **Biro FM, Galvez MP, Grennspan LC,** Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. Pediatrics 126(3) : e583-590(2010)
- [13]. **Palmert MR, Boepple PA.** Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(6):2364-8. /-
- [14]. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. Horm Res. 2002; 57(Suppl 2):2-14.)
- [15]. http://eric.lacouture.free.fr/lycee/1ereS/cours_1ereS_ch5.htm
- [16]. <http://www.cram.com/flashcards/review-of-reproduction-physiology-2443065> (consulté le 11/10/2016)
- [17]. **Nottelmann ED, Susman EJ, Dorn LD:** processus de développement à l'adolescence au début J Adolesc Health Care 8:. 246, 1987
- [18]. <http://tpe-corps-esprit.e-monsite.com/pages/ce-qui-se-passe-sur-le-plan-hormonal/comment-ca-marche.html>

- [19]. <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/102-la-puberte> (consulté le 11 /10/ 2016)
- [20]. http://www.whosaeng.com/sub_read.html?uid=33056 (consulté 11/10/2016)
- [21]. **Wheeler MD**: Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin N Am* 20:1, 1991
- [22]. **Tanner JM**: The development of the reproductive system. *Growth at Adolescence*. p 23, Oxford, Blackwell Scientific, 1992.
- [23]. **Ivarsson S-A, Nilsson KO, Persson P-H**: Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. *Arch Dis Child* 58:352, 1983.
- [24]. **Bridges NA, Cooke A, Healy MJ**: Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 60:456, 1993.
- [25]. **Saxton DW, Farquhar CM, Rae T**: Accuracy of ultrasound measurements of female pelvic organs. *Br J Obstet Gynaecol* 97:695, 1990.
- [26]. **Sanfilippo JS, Lavery JP**: The spectrum of ultrasound: Antenatal to adolescent years. *Semin Reprod Endocrinol* 6:45, 1988.
- [27]. **Gilbert S** Puberté normale et pathologique Unité d'Endocrinologie Pédiatrique CHU TIMONE ENFANTS 13385 MARSEILLE CEDEX 5 février 2000 (consulté le 15/01/2017).
- [28]. Precocious puberty *Pediatrics in Review* Vol.27 No.10 October 2006 .
- [29]. **Anne Laure M** , Puberté précoce centrale, étude d'une cohorte de 79 cas université de NANTES, faculté de médecine (2011)
- [30]. **Rachid G** .la puberté précoce et les variantes physiologies de la puberté chez l'enfant (à propos de 15 cas Université Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès (2014)

- [31]. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/desc/fichiers/Puberte%20precoce.pdf>
- [32]. Parent Endocrine Reviews 2003; 24: 668
- [33]. **Frelut M.-L.** Obésité de l'enfant et de l'adolescent. Elsevier Masson SAS, Paris, Pédiatrie, 4-002-L-30, 2009
- [34]. **De Simone M, Farello G, Palumbo M, Gentile T, Ciuffreda M, Oliosio P, Cinque M, De Matteis F.** Growth charts, growth velocity and bone development in childhood obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 1995;19:851–857. [[PubMed](#)]
- [35]. **Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG.** Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3469–3475. doi: 10.1210/jc.83.10.3469. [[PubMed](#)]
- [36]. **Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC.** Weight status in young girls and the onset of puberty. Pediatrics. 2007;119(3) :e 624–30. doi: 10.1542/peds.2006-2188.[[PubMed](#)]
- [37]. **Davison KK, Susman EJ, Birch LL.** Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. Pediatrics. 2003 ;111(4 Pt 1) :815–21. [[PubMed](#)]
- [38]. **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.
- [39]. **Brauner R, Rappaport R.** Pubertés précoces. Facteurs endocriniens de croissance et leur pathologie. Progrès en pédiatrie 4. 235-43

- [40]. **Baron S, Battin J, David A.** Puberté précoce chez les enfants adoptés de pays étrangers. *Arch Pédiatr* 2000 ;7 ; 809-16
- [41]. **Virdis R, Street ME, Zampolli M.** Precocious puberty in girls adopted from developing countries. *Arch Dis Child* 1998;78: 152-54
- [42]. **Mason P, Narad C.** long-term growth and puberty concerns in international adoptees *Pediatric clin North Am* 2005; 52(5): 1351-68
- [43]. **De munick Keize SM, Mul D,** Trends in pubertal development in EUROPE. *Hum Reprod Up date* 2001 ;7:162-63
- [44]. **Bureau J, Maurage C, Brémond M;** L'enfant adopté d'origine étrangère en France analyse de 68 observations sur 12 ans au CHU de Tours. *Arch Pediatric* 1999 ; 6 ; 1053-8
- [45]. www.inserm.fr/content/download/1408/12960/file/synthese_croissance_puberte.pdf (consulté le 23 /01/2017)
- [46]. **Kadlubar FF, Berkowitz GS, Delongchamp PR, Wang C, Green BL** The CYP3A4*1B variant is related to the onset of puberty, a known risk factor for the development of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.*2003; 12-327-331
- [47]. Xin X, Luan X, Xiao J, Wei D, Wang J, Lu D, Yang S. Association study of four activity SNPs of CYP3A4 with the precocious puberty in Chinese girls. *Neurosis Left.* 2005; 381:284-288
- [48]. **Ai J, Vesprini D, Chu W, Jernstrom H, Narod SA.** CYP gene polymorphisms and early menarche. *Mol Genet Metab.* 2001 ; 74:449-457
- [49]. **Aksklaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A:** Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics.* 2009, 123 : e932-939. 10.1542/peds.2008-2491.PubMed Google Scholar

- [50]. **Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM:** 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. 10.1542/peds.99.4.505.PubMed Google Scholar.
- [51]. **Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A:** Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005, 116 : 1323-1328. 10.1542/peds.2005-0012.PubMed Google Scholar.
- [52]. **Sørensen K, Mouritsen A, Mogensen SS, Aksglaede L, Juul A:** Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before and during gonadal suppression. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010, 95 : 3736-3744. 10.1210/jc.2010-0731. Google Scholar.
- [53]. **Phillip M, Lazar L:** Precocious puberty: growth and genetics. *Hormone Research*. 64 (Suppl 2): 56-61.PubMed Google Scholar 2005.
- [54]. **Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M:** Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 89: 1794-1800. 10.1210/jc.2003-030361. 2004Google Scholar

- [55]. **Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwino KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF, Aparicio SA, Colledge WH:** The *GPR54* gene as a regulator of puberty. *New England Journal of Medicine*, 349: 1614-1627. 10.1056/NEJMoa035322. 2003PubMed
Google Scholar
- [56]. **Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, Seminara SB, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC:** A *GPR54*-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *New England Journal of Medicine*, 358 : 709-715. 10.1056/NEJMoa073443
2008 .PubMedPubMed
- [57]. **Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, Bianco SD, Kuohung W, Xu S, Gryngarten M, Escobar ME, Arnhold IJ, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC :** Mutations of the *KISS1* Gene in Disorders of Puberty. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.*, 95 : 2276-2280. 10.1210/jc.2009-2421.
2010 Google Scholar
- [58]. **Luan X, Yu H, Wei X, Zhou Y, Wang W, Li P, Gan X, Wei D, Xiao J:** *GPR54* polymorphisms in Chinese girls with central precocious puberty. *Neuroendocrinology*, 86: 77-83. 2007
10.1159/000107511PubMed

- [59]. **Luan X, Zhou Y, Wang W, Yu H, Li P, Gan X, Wei D, Xiao J:** Association study of the polymorphisms in the *KISS1* gene with central precocious puberty in Chinese girls. *European Journal of Endocrinology*,2007 157: 113-118. 10.1530/EJE-07-0061
- [60]. **Johanna T, Kaspar S, Lise A, Rosanna K ,Lea P ,Anders J and Taneli R** LIN28B, LIN28A, KISS1, and KISS1R in idiopathic central precocious puberty *BMC Research Notes*4:363 ;2011DOI: 10.1186/1756-0500-4-363
- [61]. **Bayley N, Pinneau SR.** Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. Greulich WW, Pyle SI. In: *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2nd edition, Stanford : Stanford University Press. 1959 : 231-251.].
- [62]. **Jean-Claude C, M.D, and Juliane L, M.D.** Precocious Puberty clinical practice *The new engl and journa l of medicine* 2008
- [63]. **Chalumeau M, Charalambos G, Hadjiathanasiou MD,** Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr.* 2003;143: 445–450
- [64]. **Denburg MR, Silfen ME, Manibo AM.** Insulin sensitivity and the-like growth factor system in prepubertal boys with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 5704–5709
- [65]. **Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA.** Kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology.* 2006 ; 147 :1154–1158

- [66]. **Bayley N, Pinneau S.** Tables for predicting adult height from skeletal age. *J Pediatr.* 1992; 14:432-41.)
- [67]. **Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB.** Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 ; 52(1):18-31.
- [68]. **Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D.** Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 ;22(3) :277-83.
- [69]. **Gilbert S** Puberté normale et pathologique Unité d'Endocrinologie Pédiatrique CHU Timone enfants 13385
- [70]. **Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG.** Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011 ;2011:184502.
- [71]. http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/pediatrie/Item_38_Puberte_normale_pathologique.pdf
- [72]. **F. Girard, F. Duron, C. Jublanc** faculté pierre et Marie Currie Chapitre 17 - Exploration de l'ante hypophyse(2005)
- [73]. **Dr Isabelle F** Endocrinologie pédiatrique Hôpital Necker-Enfants Malades)
- [74]. http://www.ulb-ibc.be/Analyses/Liste_analyses/FSH_LH.html
- [75]. **Harrington J, Palmert MR, Hamilton J.** Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child.* 2014; 99(1):15-20.
- [76]. **Macedo DB, Cukier P, Mendonça BB, Latronico AC, Brito VN.** Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras EndocrinolMetab.* 2014 ;58(2):108-17.).

- [77]. http://eric.lacouture.free.fr/lycee/1ereS/cours_1ereS_ch5.htm
- [78]. Document extrait du manuel de SVT Bordas 2002 p317
- [79]. **Latronico AC, Brito VN, Carel JC.** Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Feb 3. pii: S2213-8587(15)00380-0).
- [80]. <http://www.ch-beauvais.fr/guideanalyse/reproduction.html> Consulté le 31/10/2016
- [81]. **Jean F ,Jérôme G** a (Dosage de la testostérone plasmatique : difficultés méthodologiques et intérêt physiopathologique Measurement of plasma testosterone: assays pitfalls and pathophysiological interest 8 July 2009 science direct
- [82]. <file:///C:/Users/ASUS/Downloads/Hypogonadisme.%20Axe%20gonadotrope.pdf> (consulté le 18/10/2016)
- [83]. **Josso N, Legeai L, Forest MG.** An enzyme-linked immunoassay for anti-Mullerian hormone : a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 23-7.
- [84]. http://www.jle.com/fr/revues/abc/edocs/biochimie_endocrinienne_de_la_puberte_50223/article.phtml?tab=texte (Consulté le 31/10/2016)
- [85]. **M. Santalha, B. Amaral, J. Pereira, L. Ribeiro, M. João Oliveira, S. Figueiredo, H. Cardoso, C. Peixoto, T. Borges, J.A. Cidade-Rodrigues** Pubertad precoz periférica: disgenesia gonadal completa 46 XY
- [86]. *Anales de Pediatría*, Volume 81, Issue 4, October 2014, Pages 246-250
- [87]. www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-pediatrie/cycle2/poly1500fra.spa

- [88]. **Devries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M.** Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinicALcharacteristics or risk to progress to precocious puberty. *J Pediatr.* 2010;156(3):466-71).
- [89]. **S. Ouahid , D. Meskine, A.E.M. Haddam** Évolution de la prémature thélarche : à propos de 28 cas Hôpital Bologhine Ibn-Ziri, Alger EM /consulte 2013
- [90]. **Taj Muhammad L, Yasir Naqi K, Saira WL, Mohsina I, Jamal R** Precocious puberty in children Nusa Dua, Bali 14-17 Novembre 2012
- [91]. **Macedo DB, Cukier P, Mendonça BB, Latronico AC, Brito VN.** Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras EndocrinolMetab.* 2014;58(2):108-17.
- [92]. **Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB.** Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(1):18-31.
- [93]. **Latronico AC, Brito VN, Carel JC.** Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Feb 3. pii: S2213-8587(15)00380-0. (consulté e 20/09/2016)]
- [94]. **Thomas E, Catherine P, et Maithé T , Pr Maithe T,** ITEM 38 : PUBERTE NORMALE ET PATHOLOGIQUE,2008)
- [95]. **Ng SM, Kumar Y, Cody D, Smith CS, Didi M.** Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child.* 2003;88(5):414–418. [PubMed]

- [96]. **Mogami Y, Ogawa K, Toribe Y, Yanagihara K, Okinaga T, Kagitani-Shimono K, Imai K, Suzuki Y.** The relationship between MRI findings and clinical features in patients with hypothalamic hamartoma. *Neurology Asia.* 2007;12(Suppl 1):67].
- [97]. **MZ Faizah, AH Zuhanis, R Rahmah, AA Raja, LL Wu, AA Dayang, and MA Zulfiqar¹**Precocious puberty in children: A review of imaging findings *Biomed Imaging Interv J.* 2012 Jan-Mar; 8(1): e6
- [98]. **Narendra Kotwal, Uday Yanamandra, Anil S. Menon, and Velu N** Central precocious puberty due to hypothalamic hamartoma in a six-month-old infant girl *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Jul-Aug; 16(4): 627–630)
- [99]. **Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA.** Kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology.* 2006;147: 1154–1158
- [100]. **Tay CG, Jalaludin MY, Harun F** Central precocious puberty secondary to hypothalamic hamartoma Nusa Dua, Bali. 14-17 Novembre 2012.
- [101]. **Thomas E, Catherine P, et Maithé T ,Pr Maithe T,** ITEM 38 : PUBERTE NORMALE ET PATHOLOGIQUE,2008 .
- [102]. **Fahmy JL, Kaminsky CK, Kaufman F, Nelson MD, Jr, Parisi MT.** The radiological approach to precocious puberty. *Br J Radiol.* 2000;73(869):560–567. [PubMed]
- [103]. **Soussou. M El Mghari. G , El Ansari. N** Puberté précoce et hydrocéphalie : intérêt du suivi endocrinologique Service d'endocrinologie diabétologie, CHU de Marrakech, Marrakech, Maroc 4 septembre 2016

- [104]. **Dixon JR, Ahmed SF.** Precocious puberty. *Pediatrics and Child Health.* 2007;17(9):343–348.
- [105]. **Ng SM, Kumar Y, Cody D, Smith CS, Didi M.** Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child.* 2003;88(5):414–418. [PMC free article] [PubMed]
- [106]. **Hines CM, Whittier FM, Baker B, III, Toy EC.** The clinical evaluation and treatment of female precocious puberty. *Prom Care Update OB/GYNS.* 2003 ;10(1):44–50.
- [107]. **Géraldine T , Ana-Claudia CS, Christine T, and Raja B** Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors *BioMed Central Ltd* 2008
- [108]. **Charkaluk ML, Trivin C, Brauner R.** Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *Eur J Pediatr.* 2004;163 :89–93. doi: 10.1007/s00431-003-1358-9.[PubMed]
- [109]. **Schroeder JW, Vezina LG.** Pediatric sellar and suprasellar lesions. *Pediatr Radiol Jan.* 2011;41(3):287–298. [PubMed]
- [110]. **Guillamo JS, Créange A, Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, Doz F, Barbarot S, Zerah M, Sanson M, Bastuji-Garin S, Wolkenstein P, Réseau NF France** Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): A retrospective study of 104 patients. *Brain.* 2003;126(Pt 1):152–160. [PubMed]
- [111]. **Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG.** Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty: Neoplastic Causes and Endocrine Considerations. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011 ;2011(1):184502. [PMC free article][PubMed].

- [112]. **Gupta SK, Gupta VK, Khosla VK, Dash RJ, Bhansali A, Kak VK, Vasishtha RK.** Suprasellar arachnoid cyst presenting with precocious puberty: report of two cases. *Neurol India.* 1999 ;47(2):148–151. [PubMed]
- [113]. **Packer RJ, Cohen BH, Coney K.** Intracranial germ cell tumors. *Oncologist.* 2000;5(4):312–320. [PubMed]
- [114]. **Béatrice J et Maithé T** ,Item 255 : INSUFFISANCE SURRENALE (de l'enfant*) 2008
[/http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/pediatrie/Item%20255%20Insuffisance_surrenale_enfant.pdf](http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/pediatrie/Item%20255%20Insuffisance_surrenale_enfant.pdf)
- [115]. Génétique des pathologies surrénaliennes Cours d'endocrinologie//
<http://www.medix.free.fr/cours/genetique-pathologies-surrenaliennes>.
(encyclopedie medical Medix php consulté le 07/10/2016)
- [116]. **Fahmy JL, Kaminsky CK, Kaufman F, Nelson MD, Jr, Parisi MT.** The radiological approach to precocious puberty. *Br J Radiol.* 2000;73(869):560–567. [PubMed]
- [117]. **Brunner HG, Otten BJ.** Precocious puberty in boys. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1763–1765. [PubMed]
- [118]. **Hines CM, Whittier FM, Baker B, III, Toy EC.** The clinical evaluation and treatment of female precocious puberty. *Prom Care Update OB/GYNS.* 2003 ;10(1):44–50.
- [119]. <http://www.dysplasie-fibreuse-des-os.info/data/document/syndrome-mccune-albright.pdf>
- [120]. **Sousa G, Wunsch R, Andler W.** Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: a report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones (Athens)* 2008 ;7:170–175. [PubMed]

- [121]. **Lyon AJ, De Bruyn R, Grant DB.** Transient sexual precocity and ovarian cysts. *Arch Dis Child.* 1985;60: 819–822. doi: 10.1136/adc.60.9.819. [[PubMed](#)]
- [122]. **Qublan HS, Abdel-hadi J.** Simple ovarian cysts: frequency and outcome in girls aged 2–9 years. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2000; 27:51–53. [[PubMed](#)]
- [123]. **Brandt ML, Helmrath MA.** Ovarian cysts in infants and children. *Semi Pediatr Surg.* 2005 ;14:78–85. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2005.01.002. [[PubMed](#)]
- [124]. **Millar DM, Blake JM, Stringer DA, Hara H, Babiak C.** Prepubertal ovarian cyst formation: 5 years' experience. *Obstet Gynecol.* 1993; 81:434–438. [[PubMed](#)]
- [125]. **Lee PA.** Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994; 148:369–376. doi: 10.1001/archpedi.1994.02170040035006. [[PubMed](#)]
- [126]. **Fakhry J, Khoury A, Kotval PS, Noto RA.** Sonography of autonomous follicular ovarian cysts in precocious pseudopuberty. *J Ultrasound Med.* 1988; 7:597–603. [[PubMed](#)]
- [127]. **Fritz MA, Speroff L.** Normal and abnormal growth and pubertal development. 8. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams & Wilkins; 2011. pp. 391–434.
- [128]. **Hee Suk C, Chul Hee R** Precocious pseudopuberty due to an autonomous ovarian follicular cyst: case report with a review of literatures Aug 2013

- [129]. **De Sousa G, Wunsch R, Andler W.** Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: a report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones (Athens)* 2008 ;7:170–174. [[PubMed](#)]
- [130]. **Rodriguez-Macias KA, Thibaud E, Houang M, Duflos C, Beldjord C, Rappaport R.** Follow up of precocious pseudopuberty associated with isolated ovarian follicular cysts. *Arch Dis Child.* 1999; 81:53–56. doi: 10.1136/adc.81.1.53. [[PubMed](#)]
- [131]. **M. Santalha, B. Amaral, J. Pereira, L. Ribeiro, M. João Oliveira, S. Figueiredo, H. Cardoso, C. Peixoto, T. Borges, J.A. Cidade-Rodrigues** Pubertad precoz periférica: disgenesia gonadal completa 46 XY *Anales de Pediatría*, Volume 81, Issue 4, October 2014, Pages 246-250
- [132]. <http://www.mced.fr/assets/files/article/hs/Cushing/CuschinBaudinC3.pdf>
- [133]. <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2011/1/69da8ad0-c371-45ca-94cb-3c52199e6af8.pdf>
- [134]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.11.html>
- [135]. **Hauffa BP, Roll C, Muhlenberg R & Havers W.** Growth in children with adrenocortical tumors. *Klinische Paediatric*, (1991) 203: 83-87.
- [136]. **Lee PD, Winter RJ , Green OC** Virilizing adrenocortical tumors in childhood: eight cases and a review of the literature. *Pediatrics*, (1985). 76: 437-444.
- [137]. **Zaitoon MM, Mackie GG.** Adrenal cortical tumors in children. *Urology*, 12: 645-649.

- [138]. **Salt AT, Savage MO & Grant DB.** Growth patterns after surgery for virilising adrenocortical adenoma. Archives of Disease in Childhood, (1992) 67: 234-236.
- [139]. **Sandrini R, Ribeiro R & DeLacerda L.** Extensive personal experience: childhood adrenocortical tumors. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, (1997) 82: 2027-2031
- [140]. **Stewart DR, Morris-Jones PH , Jolleys A.** Carcinoma of the adrenal gland in children. Journal of Pediatric Surgery, 9: 59-67.
- [141]. **Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, DeLacerda L, Sandrini F, Pianovsky MD, Sampaio G and Sandrini R** Adrenocortical tumors in children October 2000, Volume 33(10) 1225-1234
- [142]. **Marie N, Ariane B, Olivier B et Marie-C H** Puberté précoce centrale : prise en charge thérapeutique dossier du CNHIIIM 2010 Tome XXXI
- [143]. <http://www.em-consulte.com/article/221346/hyperplasie-congenitale-des-surrenales-les-formes->
- [144]. **Samara-Boustani D, Bachelot A, Pinto G, Thibaud E, Polak M, Touraine P.** Blocs enzymatiques précoces de la surrénale. EMC ; endocrinologie-nutrition [10-015-B-20].
- [145]. **Phyllis W, Speiser, MD, and Perrin C, White, MD.** Congenital Adrenal Hyperplasia. N. Engl . J . Med : 2003;349:776-88.
- [146]. **Stefan R. Bornstein, M.D** Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency N. Engl .J. Med 2009; 360:2328-39.
- [147]. **Merke DP, Bornstein SR.** « Congenital adrenal hyperplasia ». Lancet . 18 juin 2005. Vol. 365, n°9477, p. 2125-2136.

- [148]. **Werker P, Terng W, Kon ASC** : The prepuce free flap: dissection feasibility study and clinical application of a superthin new flap. s.l. : Plast. reconstr surg 1998, Vol. 102. 1075
- [149]. **Mollard P, Mouriquand PDE., Viguier JL**: Chirurgie des ambiguïtés sexuelles. Techniques, indications, résultats. s.l. : Pédiatrie, 1990, Vol. 45. 87-93
- [150]. **Linquette M. et Savary J.-B** : Généralités sur les états intersexués. Encycl.méd.chir., paris, Glandes, 10033A-I0, 1-1980
- [151]. **Hardy Hendren W, John D. Crawford**: Adrenogenital Syndrome: The Anatomy of the Anomaly and Its Repair. Some New Concepts. s.l. : J. Pediat. Surg., 1969, Vol. 4. 49-58
- [152]. **Pr Juliane L .Pr Jérôme B .Dr Laurence G** Centre de Référence Maladies Endocriniennes de la Croissance Service d'endocrinologie diabétologie pédiatrique CHU Hôpital Robert Debré, Paris Centre de référence des maladies rares de la surrenale CHU Hôpital Cochin, Paris Octobre 2012Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase classique
- [153]. **Deneux H, Tardy V, Dib A.** Phenotype- genotype correlation in 56 women with non-classical congenital hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency. J. Clin. Endocrinol.Metab. 2001, 86 (1))
- [154]. **Macedo DB, Cukier P, Mendonça BB, Latronico AC, Brito VN.** Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. Arq Bras EndocrinolMetab. 2014;58(2):108-17,

- [155]. **Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert M;** GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123(4):e752-62.
- [156]. **Heger S, Sippell WG, Partsch CJ.** Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev*. 2005;8:94-125.).
- [157]. **Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M.** Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2090-4.
- [158]. **Lazar L, Padoa A, Phillip M.** Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3483-9.)
- [159]. **Mostafa NM, Hosmane B, Larsen LM, Chwalisz K, Chiu YL, Pradhan RS.** Pharmacokinetic and exposure-response analyses of leuprolide following administration of leuprolide acetate 3-month depot formulations to children with central precocious puberty. *Clin Drug Investig*. 2014;34(7):441-8.-51)
- [160]. **Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF.** Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormonestimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1424-9.,
- [161]. **Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:723-37.).

- [162]. www.kup.at
- [163]. **Letouzey V, Reyftmann L, Brunet C, Dechaud H, Hedon B.** Agonistes de la gonadotropin releasing hormone (GnRH) EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynecologie, 90-A-80, 2009./).
- [164]. **Maupetit JC.** Les analogues de la LHRH. Evaluation therapeutique. Dossier CHNIM 1990 ; XI.).
- [165]. **Partsch CJ, Heger S, Sippell WG.**Treatment of central precocious puberty: lessons from a 15 years prospective trial. German Decapeptyl Study Group. J Pediatr Endocrinol Metab 2000 ; 13 (suppl 1) : 747–58.),
- [166]. **Carel JC, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, Berlier P** :Evaluation of quarterly sub cutaneous injections of leuprorelin 3M depot (11,25 mg) in the treatment of central precocious p uberty. Pediatr Res 2001 ;49 : 141A
- [167]. [Medicament.ma/http://medicament.ma/?s=d%C3%A9capeptyl&choice=specialite&keyword=starts](http://medicament.ma/http://medicament.ma/?s=d%C3%A9capeptyl&choice=specialite&keyword=starts) / consulter le 29 /09 /2016)
- [168]. **Leger J.** Prise en charge des enfants avec puberté précoce centrale. Arch Pediatr 2002 ; 9 (12) : 1283-7.
- [169]. **Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M,** Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuprorelin 3-month depot (11.25 mg). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87 (9) : 4111-6.
- [170]. **Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M,** Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin. French Leuprorelin Trial Group. Eur J Endocrinol 1995 ; 132 (6) : 699–704.

- [171]. **Linglart A, Lahlou N, Adamsbaum C, Roger M, Carel JC.** Pubertés précoces, *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition*, 10-033-C-10, 2003, 23p.
- [172]. **Lazar L, Padoa A, Phillip M.** Growth pattern and final height after cessation of gonadatropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 (9) : 3483-9.
- [173]. **Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R.** Longterm observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 (1) : 190–5.
- [174]. **Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, et al.** Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 (3) : 1371-6.
- [175]. **Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, Crawford JD, Boepple PA.** Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 (12) : 4480–8.
- [176]. **Van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM.** Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 (2) : 506–12.

- [177]. **Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G.** Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 (5) : 363–7.
- [178]. **Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A.** Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 (3) : 1096–101.
- [179]. **Cisternino M, Pasquino A, Bozzola M, Balducci R, Lorini R, Pucarelli I.** Final height attainment and gonadal function in girls with precocious puberty treated with cyproterone acetate. *Horm Res* 1992 ; 37 (3) : 86–90.
- [180]. **Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Muller J.** Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with longactin gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 1998 ; 132 (1) : 105–8.
- [181]. **Rosenfield RL.** Clinical review: Identifying children at risk of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 (3) : 787–96.
- [182]. **Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, Masuccio F, Capanna R, Verrotti A.** GnRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010 ; 163 (1) : 55-62.

- [183]. **Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N,** Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. Eur J Endocrinol 2006 ; 154 (1) : 119-24. 78. Rahhal S, Clarke
- [184]. **Silverman LA, Neely EK, Kletter GB, Lewis K, Chitra S, Terleckyj O.** Long-term continuous suppression with once-yearly histrelin subcutaneous implants for the treatment of central precocious puberty: a final report of a phase 3 multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(6):2354-63.
- [185]. **John S** Fuqua section of pediatric endocrinology .indiana University school of medicine treatment and outcomes of precocious puberty :an update 98 2198-2207,2013
- [186]. Puberté précoce J Clin Endocrinol Metab, Juin 2013, 98 (6): 2198 à 2207 The Endocrine Society
- [187]. **Eugster EA, Clarke W, Kletter GB.** Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:1697–1704./).
- [188]. **Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB.** Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52(1):18-31.
- [189]. **Kumar M, MukhopadhyayS, Dutta D.** Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: an Indian perspective. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19(2):228-35.).

- [190]. **Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG.** Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011:184502.
- [191]. **Trivin C, Couto-Silva AC, Sainte-Rose C, Chemaitilly W, Kalifa C, Doz F,** et al. Presentation and evolution of organic central precocious puberty according to the type of CNS lesion. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):239-45.)
- [192]. **Fuqua JS.** Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2198-207.
- [193]. **Jean-Claude Carel, M.D., and Juliane Léger, M.D./**Precocious puberty the new England journal of médecine 2008;358:2366-77
- [194]. **Carel JC, Toublanc JE, Chaussain JL.** Précocités pubertaires par activation gonadique primitive. *Journées Parisiennes de Pédiatrie* 1991 ; 141-148)
- [195]. **Benchekroun Z, Boulmane A, Ahmed G , Zineb I.** Benjelloun Unité d'endocrino-pédiatrique, hôpital d'enfant de Rabat, Rabat, Maroc 2013 Testotoxicose ou puberté précoce familiale (à propos d'un cas) 2013
- [196]. **Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC** Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2467-75.
- [197]. **Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJ.** Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2662-9.

- [198]. **Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; E GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al.** Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123(4):e752-62.
- [199]. **Heger S, Sippell WG, Partsch CJ.** Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev*. 2005;8:94-125.
- [200]. **Lazar L, Padoa A, Phillip M.** Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3483-9./).
- [201]. **Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M.** Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2090-4./,47).
- [202]. **Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB.** Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(1):18-31.
- [203]. **Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF.** Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormonestimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1424-9.
- [204]. **Bhatia S, Neely EK, Wilson DM.** Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy. *Pediatrics*. 2002;109:E30.,

- [205]. **Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham**
E. Sequential comparisons of one-month and threemonth depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1862-7.).
- [206]. **De La Roch brochard E, Coussement A, Faure.** Les âges de la puberté des filles et des garçons en France. *Population* 1999 ; 6 : 933-961
- [207]. **Sousa G, Wunsch R, Andler W.** Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: a report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones (Athens)* 2008;7:170–174. [[PubMed](#)]
- [208]. **Moumen A, Meftah A , Jadi H , Imane Z, Ahmed G** Puberté précoce ou avancée : la distinction est-elle toujours évidente ? *Science direct* (2016) consulté le 14/10/2016
- [209]. <http://emedicine.medscape.com/article/924002-overview#a4> Paul B Kaplowitz, MD, PhD medscape (consulté le 21/09/2016)
- [210]. **Lee PA.** Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148:369–376. Doi:10.1001/archpedi.1994.02170040035006. [[PubMed](#)]

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرع في جاعلاً لصحة مريض هدي في الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسماً بشري في.

البلوغ المبكر مسببات وعلاج
(بصدد 96 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: يسرا الخياط

المزودة في: 03 دجنبر 1990 بوزان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: بلوغ مبكر - فصل في البلوغ - بلوغ مبكر مركزي -
بلوغ مبكر هامشي - ممائل (GnRH).

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عبد العالي بنتهيلا
أستاذ في طب الأطفال
السيد: أحمد كوزي
أستاذ في طب الأطفال
السيد: تهامي بنوشان
أستاذ في طب الأطفال
السيدة: فاطمة جابويريك
أستاذة في طب الأطفال
السيدة: أمال تهيمو إزكا
أستاذة في طب الأطفال