



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

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



**ANNEE : 2021**

**THESE N°:178**

**LE SAIGNEMENT VAGINAL CHEZ  
LES FILLES PRÉ-PUBÈRES :  
À PROPOS DE 4 CAS.**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mr ELMAHDI CHARIF**

**Né le 30/05/1996 à SIDI BETTACH**

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine*

**MOTS CLES:** puberté précoce, McCune-Albright, dysplasie osseuse, syndrome de Van Wyk-Grumbach, hypothyroïdie.

**JURY**

**Mr Abdelali BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**Mr Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**RAPPORTEUR**

**Mme Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**JUGE**

**Mme Asmae MDAGHRI ALAOUI**

Professeur de Pédiatrie

**JUGE**

**Mr Thami BENOACHANE**

Professeur de Pédiatrie

**JUGE**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا

سببنا انك لا تعلم لنا  
إلا ما علمتنا إنك أنت  
العليم العظيم

صدقة الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
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 AbdelmajidBELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

***Doyen*** **Professeur Mohamed ADNAOUI**

***Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines***  
Professeur Brahim LEKEHAL

***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***  
Professeur Toufiq DAKKA

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***  
Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général***  
Mr. Mohamed KARRA

***\* Enseignants Militaires***

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

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

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

#### Février Avril, Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique	<u>Méd.Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique <u>   </u>

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

\* *Enseignants Militaires*

### **Mars 1994**

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

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

*Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

**\* Enseignants Militaires**

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### 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. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp.Ar-razi Salé  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - Directeur Hôp.CheikhZaid  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

\* Enseignants Militaires

## **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
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. 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. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

## **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

**\* Enseignants Militaires**

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
*V-D chargé Aff Acad. Est.*

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

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. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
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. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK 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. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

**\* Enseignants Militaires**

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie

*Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*

Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
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. 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. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

**\* Enseignants Militaires**

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire.

#### **Directeur Hôpital Ibn SinaMarr.**

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhousain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ezzohra \*  
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

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

**\* Enseignants Militaires**

Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
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. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
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

Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice

**\* Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahti  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

**\* Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANIMohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

\* **Enseignants Militaires**

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE AbdedaimHatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

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.

**\* Enseignants Militaires**

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

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

### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie générale  
Immunologie

### **Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie –Réanimation  
urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Oncologie Médicale

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

**\* Enseignants Militaires**

## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*  
Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUH Saad \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie  
Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

**\* Enseignants Militaires**

**2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

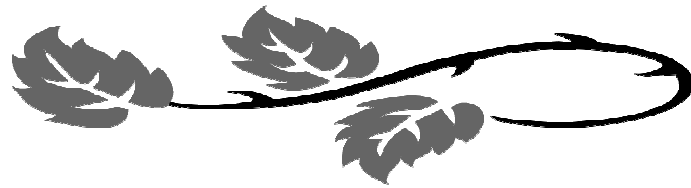
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

**PROFESSEURS HABILITES**

Pr BENZID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr RAMLI Youssef	Chimie
Pr SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 05/03/2021*  
*KHALED Abdellah*  
*Chef du Service des Ressources Humaines*  
*FMPR*

# *Remerciements*



*A vous Pr. Bentahila Abdelali, Permettez-nous de vous remercier Monsieur le président pour ce grand honneur que vous nous faites, en acceptant de présider ce jury en dépit de vos engagements. Votre rigueur scientifique votre amour pour le travail et vos qualités humaines font de vous un homme exceptionnel. Cher maître, veuillez trouver dans cette thèse l'expression de mon estime et ma haute considération.*



*A vous Pr. Gaouzi Ahmed, vous nous avez fait confiance en acceptant de nous accompagner tout au long de la réalisation de ce modeste travail qui est le vôtre. Nous sommes très reconnaissants pour votre aide et vos précieux conseils qui nous ont été primordiaux. Nous vous remercions pour l'atmosphère assidue et chaleureuse du travail de haute qualité que nous avons réalisé. Veuillez accepter ma profonde reconnaissance.*



*A tous les membres du jury, mesdames et messieurs Pr. TELLAÏ Saida,  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae et Pr. BENOUACHANE Thami.*

*Nous sommes très sensibles et reconnaissants à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse. Votre dévouement, votre rigueur et vos compétences font de vous des professeurs admirés par tout le monde. Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites et l'attention que vous nous accordez en acceptant de juger notre modeste travail. Le mérite de ce travail ne peut que vous revenir. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Veuillez mesdames et messieurs accepter nos remerciements et notre profonde reconnaissance.*



# *Dédicaces*



*Je dédie ce modeste travail à mes chers parents, Mr. Charif Rahouani et Mme. Boutlagh Nadia pour m'avoir offert leur soutien le long de mon parcours. Puisse dieu vous protéger et vous accorder santé et longue vie.*

*Merci à toi ma chère sœur Fadoua et son mari Houcine pour votre affection et votre soutien. Je te souhaite une grossesse heureuse et épanouie. Je suis sûr que tu seras une bonne maman.*

*A mon cher frère Saad et sa femme Oumaima, je vous dédie ce travail tout en vous souhaitant une vie meilleure pleine de bonheur et de réussite.*

*A la mémoire de mes grands-parents paternels, A la mémoire de mon grand-père maternel.*

*اللهم ارحمهم رحمةً تسع السماوات والأرض اللهم اجعل قبورهم في نور دائم لا ينقطع واجعلهم في جنتك آمنين مطمئنين يارب العالمين*



*Je dédie mon travail au Pr. Fathi Khalid professeur en Gynécologie  
obstétrique, nous vous remercions pour votre écoute et votre  
disponibilité tout au long de cette année, et ainsi que pour les échanges  
fructueux et passionnants qui ont fait évoluer ma réflexion. Nous  
portons une grande considération pour votre richesse culturelle, vos  
compétences professionnelles, et ainsi que les qualités humaines dont  
vous faites preuve.*

*Veillez trouver dans cette thèse le témoignage de notre profonde  
reconnaissance.*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands. Veillez trouver  
dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.*

*A mes très chers amis, en témoignage de l'amitié qui nous uni et des  
souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble.*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.*



## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les étiologies du saignement vaginal en fonction de l'âge. ....	1
Figure 2: montre un hymen oestrogénisé(a) et non oestrogénisé(b). ....	3
Figure 3 : lichen scléreux chez une fille pré-pubère. (a) montre une peau pale atrophique ridée avec des télangiectasies et (b) montre une peau atrophique pale avec un saignement péri-clitoridien. ....	11
Figure 4: montre un prolapsus urétral sous forme d'une masse rouge prolabée (a), avec passage des urines à travers l'orifice de la masse suggestif du prolapsus (b). ....	12
Figure 5: mécanisme moléculaire et phénotype du SMCA.....	17
Figure 6: schéma général du fonctionnement des récepteurs à 7 domaines Transmembranaires couplés aux protéines. ....	18
Figure 7: radio des deux fémurs face d'un patient avec DF qui montre un aspect «shepher d'scrookdeformity » bilatéral. ....	21
Figure 8: montre un adulte de 25 ans avec leontiasisosseae (A, B, C) complication d'une DF polyostotique. (D) montre une tuméfaction palatine.....	22
Figure 9: montre un enfant de 5 ans avec SMCA présentant des tâches café-au-lait .....	23
Figure 10: l'appareil génital d'une fille pré-pubère avant et après défécation.....	29
Figure 11: l'appareil génital d'une fille prématurée âgée à 37 SA qui présente un engorgement des petites et grandes lèvres, une hypertrophie clitoridienne et un saignement vaginal.....	29
Figure 12: radio du bassin face sans particularités.....	34
Figure 13: échographie pelvienne montrant un kyste ovarien droit d'allure fonctionnel. ....	35
Figure 14: montre le développement pubertaire associé à des taches cutanées café-au-lait à la face interne de la cuisse gauche, avec ainsi cicatrice de l'intervention chirurgicale (ostéosynthèse) au col fémoral droit. ....	37
Figure 15: montre le développement mammaire bilatéral (A), associé à un saignement vaginal (B) chez la patiente N° 3. ....	39

Figure 16: échographie pelvienne qui montre des ovaires augmentés de taille multi-kystiques. .....	40
Figure 17: TDM montrant une volumineuse masse abdomino-pelvienne (A), multi cloisonnée (B).....	41
Figure 18: IRM hypothalamo-hypophysaire qui montre un adénome hypophysaire.....	42
Figure 19: montre une régression des signes cliniques de la puberté (A), et une diminution de la taille du kyste à l'échographie sous traitement. ....	43
Figure 20: schéma d'évaluation du saignement vaginal chez les filles pré-pubères.....	46
Figure 21 : radio du bras droit face montrant une fracture pathologique (petite flèche) sur DF polyostotique, avec une ancienne fracture guérie (grande flèche). ....	55
Figure 22: liste des médicaments et principaux effets indésirables .....	58

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: les termes décrivant les symptômes menstruels qui doivent être abandonnés.....	4
Tableau II :Les abréviations décrivant les symptômes menstruels acceptées pour l'usage par la population générale. ....	5
Tableau III: les limites normales des paramètres caractérisant les menstruations.....	5
Tableau IV: les causes du saignement vaginal pré-pubères. ....	7
Tableau V: les étiologies de la puberté précoce centrale. ....	14
Tableau VI: les étiologies de la pseudo-puberté. ....	15
Tableau VII: les manifestations cliniques du SMCA et la DF.....	20
Tableau VIII:les principaux paramètres biologiques réalisés au cours de la première et la deuxième hospitalisation de la patiente N° 1. ....	36
Tableau IX: Le développement mammaire selon Tanner. ....	48
Tableau X:les signes permettant de différencier le SMA des tumeurs à granulosa.....	52

## ABREVIATIONS

<b>SUA</b>	:Saignement Utérin Anormal
<b>PPC</b>	:Puberté Précoce Centrale
<b>PPP</b>	:Puberté Précoce Périphérique
<b>SMCA</b>	:Syndrome de McCune-Albright
<b>SVWG</b>	:Le syndrome de Van Wyk-Grumbach
<b>DF</b>	:Dysplasie Fibreuse
<b>DPP</b>	: Dysplasie Fibreuse Polyostotique
<b>DFM</b>	:Dysplasie Fibreuse Monostotique
<b>AMPc</b>	:Adénosine Monophosphate Cyclique
<b>GSP</b>	:Protéine G Stimulatrice
<b>LS</b>	:Lichen Scléreux
<b>GH</b>	:Hormone de croissance (Growth hormone)
<b>MSH</b>	: Hormone Mélanotrope (Melanocyte Stimulating <i>Hormone</i> )
<b>PRL</b>	:Prolactine
<b>TSH</b>	:thyroestimuline
<b>FSH</b>	:Hormone Folliculo-Stimulante (Follicule stimulating hormone)
<b>LH</b>	:Hormone Lutéinisante (Luteinizing hormone)
<b>TRH</b>	:Hormone Thyroïdienne( thyrotropin-releasing hormone)
<b>PIF</b>	:Prolactostatine
<b>Gn-Rh</b>	:Gonadolibérine (gonadotrophin releasing hormone)
<b>AFP</b>	:Alpha-Fœtoprotéine
<b>ECBU</b>	:Examen Cytobactériologique des Urines
<b>FLU</b>	:Composé F LibreUrinaire

**IGF1** :Insulin-likegrowth factor-1  
**PTH** :Parathormone  
**ACOG** :American College of Obstetricians and Gynecologists  
**FIGO** :Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrie

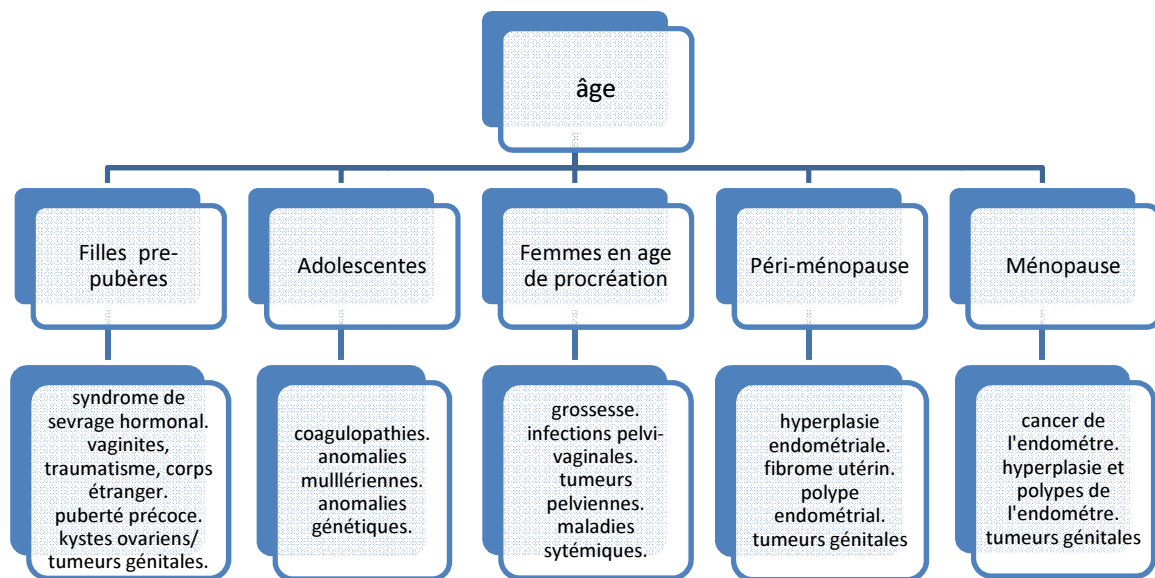
## TABLE DES MATIERES

I. Introduction :	1
II. Généralités :	3
A. Rappel anatomique :	3
B. Terminologie :	4
C. Epidémiologie :	6
D. Etiologies :	6
1. Le corps étranger :	7
2. Traumatismes :	8
3. Vulvovaginites/dermatoses :	9
4. Prolapsus urétral :	12
5. Causes tumorales :	13
6. Causes endocriniennes :	13
7. D'autres étiologies :	29
III. Matériel et méthode :	30
A. Méthode :	30
1. Type d'étude :	30
2. Méthode :	30
3. Les difficultés rencontrées :	30
B. Observations :	32
1. Observation N° 1 :	32
2. Observation N° 2 :	36
3. Observation N° 3 :	38
4. Observation N° 4 :	43
IV. Discussion :	46
V. Conclusion :	64
VI. bibliographie.....	68

## I. INTRODUCTION :

Le saignement utérin anormal ou vaginal anormal est défini comme un saignement excessivement abondant, prolongé et/ou fréquent[1], [2] qui peut être d'origine utérine ou du tractus génital bas. Il est une cause fréquente de consultation aux urgences et chez les professionnels de santé.

Le SUA a un large spectre d'étiologie variant en fonction de la tranche d'âge allant des filles pré pubères, adolescentes, femmes en âge de procréation, aux femmes péri et post ménopausiques.



**Figure 1: Les étiologies du saignement vaginal en fonction de l'âge.[3]**

Notre sujet de thèse se limitera uniquement aux filles pré-pubères, dont l'étiologie des saignements vaginaux entre les premier mois de vie et les ménarches est toujours pathologique[4] et doit nécessiter des investigations plus détaillées [5]. Ils sont souvent source d'inquiétude des parents et de la famille mais également des professionnels de santé [6], [7].

Les étiologies sont diverses et variées allant des traumatismes, infections, abus sexuels jusqu'aux tumeurs malignes [4], [6], [8]–[14]. Ainsi, les traitements et les pronostics sont très variables [15].

Le saignement pré-pubère révèle de grandes difficultés diagnostiques en raison de la pauvreté des signes physiques mais également de l'incapacité des filles à tolérer cet examen, ainsi parfois on a recours à un examen sous anesthésie[16].En effet, Malgré l'importance capitale de la PEC diagnostique et thérapeutique précoce pour le pronostic [15],beaucoup de médecins généralistes, de famille, urgentistes, pédiatres et gynécologues n'ont pas la formation adéquate en gynécologie pédiatrique[17].

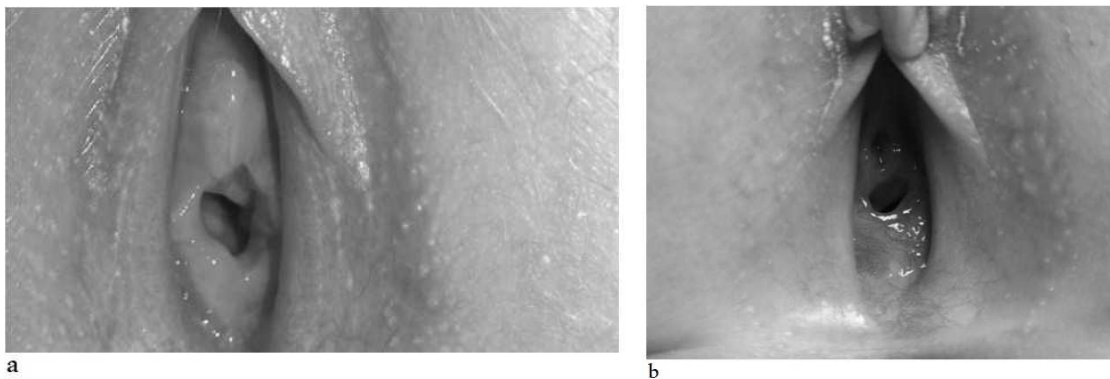
Nous **proposons** ainsi, à travers cette étude **de** montrer la difficulté diagnostique de ce symptôme, découvrir ses aspects épidémiologiques, les principales étiologies du saignement utérin anormal pré-pubère, et de rapporter 4 cas cliniques de puberté précoce suivis en consultation d'endocrinologie pédiatrique du service P2 auchu Avicenne-Rabat, révélant deux syndromes rares, **le syndrome de McCune-Albright et le syndrome de Van Wyk-Grumbach** en précisant les principales caractéristiques de ces deux entités là.

## II. GENERALITES :

### A. Rappel anatomique :[17]

La compréhension des particularités des différentes structures de l'appareil génital des filles pré-pubères est essentielle pour savoir reconnaître les variations physiologiques, et pathologiques infectieuses ou traumatiques de l'appareil génital.

Un examen complet de l'hymen est souvent un temps clé pour l'évaluation initiale du saignement vaginal. Il comprend la forme, les bords, l'existence de signes de traumatisme ou de cicatrice et le degré d'oestrogénisation de l'hymen. L'hymen est sensible à l'effet des œstrogènes, de ce fait il connaîtra d'importantes modifications allant de la période néonatale, la période pré-pubère jusqu'à la puberté.



**Figure 2: montre un hymen oestrogénisé(a) et non oestrogénisé(b). [17]**

Les variations physiologiques des structure ano-génitales chez les filles pré-pubères sont fréquentes et ne doivent pas être considérées comme signes de traumatismes ou d'abus. Les variations les plus fréquentes de l'hymen et qui sont souvent confondues avec une pathologie sont : Les étiquettes hyménales, des bosses ou monticules sur le bord de l'hymen, mais également des encoches ou des fentes sur la portion antérieure de l'hymen. En addition les structures anatomiques génitales chez les enfants sont parfois plus prononcées que chez les adultes et pouvant porter à tort, comme par exemple les bandes péri-urétrales et les crêtes intra-vaginales, mais également le diastasis de l'anus et de l'orifice urétral.

Une hyperpigmentation des petites lèvres et de la région péri anale est également fréquente chez les enfants de race noire, et une congestion veineuse de la région péri anale est parfois confuse avec des ecchymoses.

L'examen physique de ce fait doit être répété à maintes reprises afin de distinguer entre une lésion qui guérit et une variation physiologique de la normale[18].

### **B. Terminologie :**

Il a été clairement prouvé durant la dernière décennie (2000-2010) que plusieurs termes utilisés pour décrire les symptômes menstruels et les causes des saignements vaginaux sont mal définis et portent à confusion [19]–[22]. Ce qui entraîne des difficultés à interpréter la littérature, à parvenir à des consensus sur l'utilisation de diverses thérapies et dans l'établissement d'essais cliniques.

**Tableau I: les termes décrivant les symptômes menstruels qui doivent être abandonnés.[23]**

<b>Termes décrivant les symptômes menstruels qui doivent être abandonnés</b>
<b>Ménorragie/ Menorrhagia</b>
<b>Métrorragie/metrorrhagia</b>
<b>Hyperménorrhée/Hypermorrhoea</b>
<b>Hypoménorrhée/Hypomenorrhoea</b>
<b>Ménométrorragie/Menometrorrhagia</b>
<b>Polyménorrhée/Polymenorrhoea</b>
<b>Polymétrorragie/Polymenorrhagia</b>
<b>Epiménorrhée/Epimenorrhoea</b>
<b>Epimétrorragie/Epimenorrhagia</b>
<b>Métropathie hémorragique/Metropathicahemorrhagica</b>
<b>Hémorragie utérine/Uterinehemorrhage</b>
<b>Saignement utérin dysfonctionnel/Dysfunctional uterinebleeding</b>
<b>Saignement utérin fonctionnel/Functional uterinebleeding</b>

Ainsi selon les dernières recommandations de l'organisation des gynécologues et d'obstétriciens FIGO [23], il a été fortement conseillé d'abandonner certaines terminologies comme les ménorragies, les métrorragies et le saignement utérin dysfonctionnel [20], [21], et être remplacées par des termes simples, clairs et faciles à comprendre par la population générale et qui peuvent être traduits en d'autres langues.

**Tableau II: Les abréviations décrivant les symptômes menstruels acceptés pour l'usage par la population générale. [23]**

Abréviations décrivant les symptômes menstruels acceptés pour l'usage par la population générale
<b>SUA (AUB): Saignement Utérin Anormal/Abnormal Uterine Bleeding</b>
<b>SMA(HMB): Saignement Menstruel Abondant/Heavy Menstrual Bleeding</b>
<b>SMAP(HPMB) : Saignement Menstruel Abondant et Prolongé/Heavy and Prolonged Menstrual Bleeding</b>
<b>SIM(IMB) : Saignement Inter menstruel/Inter Menstrual Bleeding</b>
<b>SPM(PMB) : Saignement Post Ménopausique/ Post Menopausal Bleeding</b>

Les caractéristiques clés permettant de classer les différents types de SUA sont les suivantes : la régularité, la fréquence, la quantité et la durée du saignement.

**Tableau III: les limites normales des paramètres caractérisant les menstruations. [23]**

Les aspects cliniques des menstruations et des cycles	Termes descriptifs	Limites normales
<b>Fréquence des saignements (jours)</b>	Fréquent	<24
	Normal	24-38
	Peu fréquent	>38
<b>Régularité des cycles sur 12 mois (jours)</b>	Absent	Absence de saignement
	Régulier	Variation +/- 2-20 jours
	Irrégulier	Variation >20js
<b>Durée (jours)</b>	Prolongé	>8.0

	Normal	4.5-8.0
	Raccourci	<4.5
<b>Volume des pertes sanguines (mL)</b>	Abondant	>80
	Normal	5-80
	Léger	<5

### C. Epidémiologie :

Environ 1/3 des consultations entières en gynécologie sont liées à un SUA, et arrivent jusqu'à 70% autour de la ménopause.[24] Les méno-métrorragies concernent entre 2 et 5 % des adolescentes [25]. Cependant, le saignement vaginal pré-pubère est une situation peu courante [5] dont l'incidence exacte est non encore explorée. Bien que l'incidence est encore inconnue, une étude réalisée entre 1993 et 1996 concernant 134 filles (âgées entre 4 jours et 20 ans) au niveau d'un centre tertiaire aux Etats-Unis [26] dans le but d'explorer les principales étiologies en fonction de la tranche d'âge, a trouvé les résultats suivants :

- période néonatale : Le syndrome de sevrage hormonal.
- entre 2 et 9 ans : partagée entre une origine traumatique dont la moitié par abus sexuel, et les vulvovaginites.
- adolescence (>9ans) : Les méthodes contraceptives, et le saignement utérin dysfonctionnel.

### D. Etiologies :

Le saignement vaginal chez les filles pré-pubères est un signe d'alarme, qui doit toujours mener à réaliser des investigations du fait qu'il peut cacher une cause sous-jacente grave.

Les étiologies sont diverses et variées allant des diagnostics les plus simples de Corps étranger, dermatites, vulvovaginites jusqu'aux diagnostics les plus redoutables de tumeurs malignes et la plus grande crainte de la famille et le médecin traitant est la possibilité d'un abus sexuel [27], [28]. Les professionnels de santé sont amenés à non seulement connaître les différentes étiologies, mais également de bien mener un interrogatoire et examen clinique précis devant un saignement utérin anormal.

**Tableau IV: les causes du saignement vaginal pré-pubères. [16]**

Origine	Causes
<b>Vulve et région périnéale</b>	Vulvovaginites Atteinte vulvaire (lichen scléreux) Traumatisme
<b>Vagin</b>	Infection vaginale Corps étranger Traumatisme Cause tumorale
<b>Col utérin</b>	Infections sexuellement transmissibles Traumatisme Cause tumorale
<b>Utérus</b>	Puberté précoce Imprégnation hormonale exogène Cause tumorale

### **1. Le corps étranger :**

C'est une cause fréquente de SUA chez les filles pré-pubères, survenant généralement entre l'âge de 2 et 12 ans [29]. Une étude réalisée au niveau d'un centre tertiaire sur une période de 5 ans évaluant des filles admises pour suspicion de CE a retrouvé une incidence d'environ 10%[30]. Ainsi, il est admis que l'association d'un saignement persistant avec des odeurs malodorantes doit faire évoquer le diagnostic de corps étranger[17]. Le plus souvent l'objet en question est un papier hygiénique retenu (jusqu'à 80 % des cas ), du aux habitudes hygiéniques mal ou récemment acquises[30]–[33]. D'autres objets sont fréquemment retrouvés, à savoir les petits jouets en plastique, stylos,bouchons de stylos et les crayons[34]. Le diagnostic est retardé parfois jusqu'à 36 mois en cas de non rapport de l'insertion par les filles surtout en cas de non-assistance des parents à l'événement [17]. La moitié de ces

patientes présenteraient le saignement comme symptôme unique [35], et d'autres peuvent avoir le SUA accompagné de douleurs pelviennes et d'odeurs nauséabondes.

Des complications telles que des infections urinaires récurrentes, dermatites voire une perforation péritonéale et la formation de fistules, peuvent se voir en cas de retard ou de non diagnostic du CE [35].

La récurrence de l'incident doit discuter l'éventualité d'un abus sexuel.[17]

## **2. Traumatismes :**

Ils peuvent être accidentels ou non accidentels.

### *a) Traumatisme accidentel :*

Les plus fréquents sont les traumatismes de chevauchement [7], [36], [37], dont la majorité sont secondaires à une chute à cheval sur un objet tranchant (baignoire ,piscine ou un terrain de jeu ).

Les lacérations peuvent survenir au niveau du site direct ou entre les plis labiaux[6], et elles peuvent s'accompagner d'hématomes vulvaires en cas de lésions vasculaires superficielles [38].

Les hématomes sont souvent bénins non volumineux et nécessitent seulement un traitement conservateur[36], [37] par des glaçons, pression et des antalgiques [17]. En cas d'hématome volumineux rapidement expansif, causant une rétention urinaire et déformant l'anatomie vulvaire, un séjour en bloc chirurgical pour incision et drainage sous anesthésie s'avère nécessaire [38]. Les traumatismes accidentels résultent rarement en lacérations profondes et typiquement respectent l'hymen et le vagin [39].

Les traumatismes pénétrants s'accompagnent généralement de lésions sous-jacentes et touche souvent l'hymen et la partie haute du vagin [38]. Etant donné que ce type de traumatisme résulte habituellement en des lésions extensives, il nécessite souvent une évaluation délicate à la recherche de lésions uro-digestives associées et un traitement chirurgical est souvent nécessaire.

Un traumatisme génital est facile à diagnostiquer après un interrogatoire et examen clinique complet. Cependant, la difficulté réside en la reconnaissance des enfants nécessitant un acte opératoire ou des investigations complémentaires [17]. Un examen sous anesthésie

s'avère nécessaire lorsque le saignement vaginal ne peut être expliqué par la lésion apparente [8].

#### ***b) Non accidentel :***

Représente 11 % des causes de saignements par traumatisme chez les filles [39]. Aux états unis, 27% des femmes ayant été victimes d'abus sexuel le subissent à l'âge de 9 à 10 ans, dont un quart avant l'âge de 8 ans[40]. Malheureusement les enfants ne rapportent pas souvent l'agression immédiatement. Ainsi, les résultats de l'examen clinique sont parfois rares, en effet une étude a montré que seulement 5% des cas de suspicion d'abus ont des preuves physiques d'agression [41]. A noter que les enfants qui consultent précocement avant 72hs ont plus de chance de trouver des preuves cliniques et biologiques témoins de l'agression [42].

Lors de l'évaluation des filles suspectes d'abus, il est essentiel de déterminer si les lésions constatées peuvent être expliquées par le traumatisme rapporté[6]. En cas de pénétration vaginale forcée, on peut constater des contusions, abrasions et/ou lacérations de l'hymen et de la fourchette postérieure sources de saignements [18].

En cas de suspicion d'un abus dans les délais de 72 heures, la victime doit bénéficier non seulement d'une évaluation médicale mais également d'une prise en charge par un médecin légiste spécialisé dans l'abus sexuel des mineurs[17], [18].

Il est à noter que les lésions témoins d'abus sexuel peuvent manquer [6], et comme mentionné auparavant les variations physiologiques de l'appareil génital chez les filles pré-pubères peuvent prêter confusion avec un abus sexuel.

### **3. Vulvovaginites/dermatoses :**

#### ***a) Vulvovaginites :***

C'est la cause la plus fréquente des saignements vaginaux parmi la population pédiatrique[9], souvent dans le contexte d'odeurs vaginales.

Les cellules épithéliales vaginales pré-pubères sont petites et atrophique susceptibles aux infections par les germes respiratoires et intestinaux[15]. L'association d'un saignement vaginal avec des odeurs vaginales et à l'examen un hymen non oestrogénique est quasi spécifique de l'infection vulvovaginale[17].

Les symptômes sont caractéristiquement aigus évoluant depuis moins d'un mois ou se prolongeant au-delà d'un mois. En cas de début des symptômes avant 1 mois, il faut rechercher des antécédents d'infections respiratoires ou gastro-intestinales [17].

Les infections sont non spécifiques dans environ 75% des cas [39] et l'interrogatoire retrouve souvent un changement d'école, ou une acquisition récente des habitudes hygiéniques indépendantes [17]. Le traitement est simple et repose sur des mesures hygiéniques, des bains de siège quotidiens, et des émoulinants en cas de nécessité.

Des germes spécifiques peuvent être également retrouvés, souvent dans un tableau aigu. Les plus fréquents sont les germes respiratoires dont le streptococcus du groupe A est le plus fréquent jusqu'à 20% des infections et en second lieu le streptococcus pyogenes [43]. Les sécrétions muco purulentes se voient essentiellement dans les germes de la flore intestinale (shigella et yersinia).

La répétition d'épisodes de vulvovaginite doit évoquer un CE retenu. La découverte des germes IST en dehors de la période périnatale doit toujours alerter le médecin et l'inciter à suspecter un abus sexuel. [44]

Néanmoins il a été rapporté en littérature des cas d'enfants positifs au chlamydiae à la naissance qui n'ont pas été traités jusqu'à 28 mois de vie. [45]

### *b) Dermatites atopiques :*

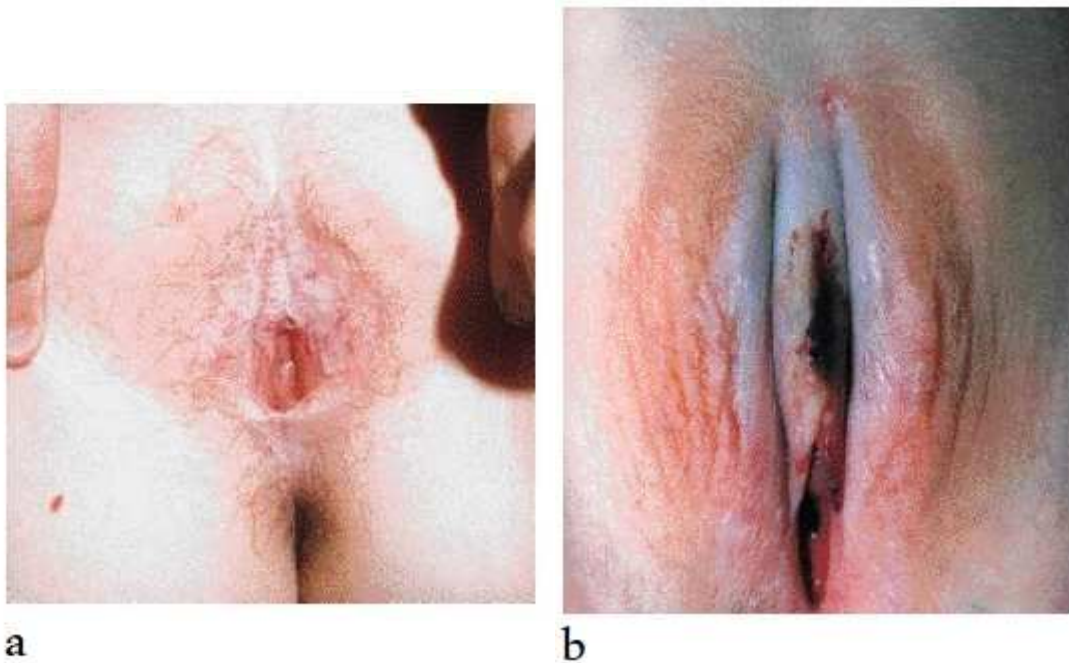
Elles peuvent être allergiques ou auto immunes.

- Les dermatites de contact surviennent généralement après contact avec un agent causal. L'interrogatoire retrouve souvent l'histoire d'un urticaire intense survenant après un changement de savon, détergent, ou matières textiles. [46]. Les lésions intéressent uniquement les zones exposées à l'allergène, et le traitement repose sur l'arrêt de l'agent causal.
- L'eczéma et le psoriasis peuvent toucher la vulve, mais souvent ils touchent d'autres régions du corps [17]. Le traitement repose sur les dermocorticoïdes.

### *c) Lichen scléreux :*

Il est caractérisé par une distribution bimodale touchant les filles pré-pubères et les femmes post-ménopausiques [46] avec environ 10 à 15 % des cas de LS diagnostiqués à

l'enfance [47], avec comme lésion caractéristique une hypo-pigmentation en forme de 8 péri-vulvaire et anale.



**Figure 3: lichen scléreux chez une fille pré-pubère. (a) montre une peau pale atrophique ridée avec des télangiectasies et (b) montre une peau atrophique pale avec un saignement péri-clitoridien. [48]**

L'inflammation chronique et l'excoriation peuvent entraîner des douleurs à la miction et à la défécation, voire même des modifications de l'architecture vulvaire avec des douleurs intenses c'est le syndrome canalaire clitoridien.[4]

Le lichen scléreux évolue par poussées entrecoupées de rémissions et ne se résout pas toujours à la puberté comme réfléchi avant [49]. Le diagnostic est le plus souvent clinique étant donné les difficultés à réaliser des biopsies vulvaires et le faible risque de malignité chez les filles. [17]

Le traitement se base sur les dermocorticoïdes à forte dose type clobétasol et dans les formes avancées la chirurgie réparatrice est souvent nécessaire.[6]

#### *d) Ulcérations vulvaires :*

Les ulcérations peuvent ne pas être visibles, et les filles se présenteraient alors avec un tableau de saignement utérin anormal avec des douleurs intenses .[6]

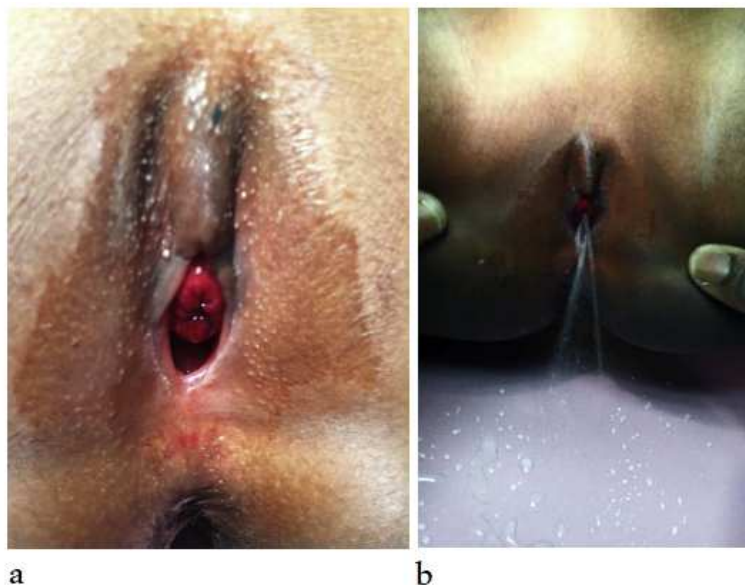
Les causes les plus fréquentes sont les aphtes et l'ulcère de Lipschütz[38] et les germes en cause sont Epstein Barr virus, Cytomégalovirus, ou Influenza virus.

Les ulcérations peuvent avoir un caractère auto-immun, essentiellement le Behçet et la maladie de Crohn.

En cas d'haute suspicion d'abus sexuel, un prélèvement doit être réalisé à la recherche d'herpès et d'autres IST[6].

#### **4. Prolapsus urétral :**

Le prolapsus urétral est parmi les diagnostics à évoquer devant un tableau le plus souvent fait d'un SUA sous forme de spottings, en dehors d'odeurs vaginales et en présence d'une masse visible à l'examen. L'éthiopathogénie exacte est mal connue mais une hypothèse[50] appuyée par une étude d'Hillyer et al [51] suppose la formation d'un plan de clivage entre les fibres musculaires lisses de l'urètre, partiellement dû à l'augmentation de la pression intra-abdominale.



**Figure 4: montre un prolapsus urétral sous forme d'une masse rouge prolabée (a), avec passage des urines à travers l'orifice de la masse suggestif du prolapsus (b).[4]**

## 5. Causes tumorales :

Le SUA peut être un signe révélateur d'une tumeur gynécologique, ovarienne, vulvaire ou vaginale. Les tumeurs de l'enfant sont toujours alarmantes et font craindre la malignité. Parmi les tumeurs bénignes qu'on peut trouver sont les papillomes müllerien, les hémangiomes et les malformations lympho-vasculaires [6].

Les tumeurs de l'appareil génital chez les filles sont de pronostic sombre et les chances de survie varient amplement. Les tumeurs les plus fréquentes sont le rhabdomyosarcome[38]de pronostic favorable, avec des taux de la survie à 5 ans estimés à 90%.[8] On peut retrouver également les tumeurs du sinus endodermique retrouvées essentiellement chez les enfants de moins de 2 ans [52], [53] ainsi que les tumeurs des cellules de la granulosa ovarienne [52].

## 6. Causes endocriniennes :

Toutes les étiologies citées précédemment sont des diagnostics possibles en présence d'un hymen non oestrogénique. Cependant, dans le cas contraire le diagnostic de puberté précoce doit être discuté.

La puberté précoce est définie par le développement des caractères sexuels secondaires survenant avant l'âge de 8 ans chez les filles[54], [55].

On distingue deux types de puberté, une puberté d'origine centrale ou gonadotrophines-dépendante et une puberté d'origine périphérique « pseudo-puberté » ou gonadotrophines-indépendante.

### *a) Puberté Précoce Centrale :*

C'est une puberté gonadotrophines-dépendante, due à la maturation précoce de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Dans cette situation-là la puberté suit la chronologie normale du développement pubertaire [17], c'est-à-dire l'apparition du développement mammaire, suivi de la pilosité pubienne et enfin les ménarches. Elle est Idiopathique dans 80% des cas[56]. Quant au reste, elle est due à des lésions du SNC. Les tumeurs sont fréquentes parmi cette tranche d'âge, à savoir les astrocytomes, les hamartomes, les craniopharyngiomes et les gliomes optiques.[38]. Des malformations cérébrales peuvent aussi entraîner une PPC comme l'hydrocéphalie, des anomalies congénitales médianes, la sclérose tubéreuse de Bourneville et la neurofibromatose.

Enfin les traumatismes crâniens et des antécédents d'irradiation peuvent en être aussi la cause. Des enfants avec une longue histoire d'hypothyroïdie peuvent également se présenter avec une PPC.[57]

Puberté précoce centrale
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Idiopathique</li> <li>▶ Adoption internationale</li> <li>▶ Tumeurs du système nerveux central : <ul style="list-style-type: none"> <li>- hamartome hypothalamique</li> <li>- gliome du chiasma</li> <li>- astrocytome hypothalamique</li> </ul> </li> <li>▶ Atteinte du système nerveux central (non tumorale) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- kyste arachnoïdien</li> <li>- hydrocéphalie</li> <li>- post-radiothérapie</li> <li>- infections</li> <li>- traumatisme crânien</li> </ul> </li> <li>▶ Syndromes: neurofibromatose, sclérose tubéreuse, Silver-Russel</li> <li>▶ Mutation activatrice de la kisspeptin/kisspeptin receptor</li> <li>▶ Correction/traitement d'une exposition prolongée aux stéroïdes sexuels</li> </ul>

**Tableau V: les étiologies de la puberté précoce centrale.[58]**

***b) Puberté Précoce Périphérique :***

Elle est gonadotrophines-indépendante et résulte d'une exposition aux hormones stéroïdes d'origine ovarienne, surrénalienne ou exogène [59].

Les enfants avec PPP ont souvent des déviations de la chronologie ou de la vitesse de la puberté normale[17].Un kyste ovarien fonctionnel large est la cause la plus fréquente, et les enfants se présentent souvent avec un SUA et un traitement typiquement conservatif permet de résoudre le problème. [17]Des adénomes surrénaliens peuvent aussi entraîner un SUA ,soit conjointement avec la sécrétion d'androgènes ou de façon isolée par la sécrétion périphérique

d'œstrogènes.[38]Les tumeurs ovariennes bien qu'elles sont rares, ont une priorité diagnostique vu le pronostic qui pourrait être engagé.

Dernièrement un apport exogène d'œstrogènes abondant peut entrainer un SUA ou un développement mammaire. Un tel cas peut se voir en cas d'usage de topiques et de médicaments riches en œstrogènes, ou une ingestion de grandes quantités d'aliments riches en phytoestrogènes telles les carottes, pommes, fraises ou ails[60]. Un rapport de la littérature prouve que des produits de cheveux contenant d'extraits de placenta entraînent également une puberté précoce.[61]

**Tableau VI: les étiologies de la pseudo-puberté.[58]**

Puberté précoce périphérique : plus rare (pseudo-pubertés précoces)
Chez la fille
Sécrétion d'œstrogènes :
▶ tumeur ovarienne, surrénale, kyste ovarien
▶ syndrome Mac Cune Albright
Chez le garçon
▶ sécrétion tumorale de hCG
▶ sécrétion d'androgènes : testicule ou surrénale :
– tumeur surrénale
– tumeur des cellules de Leydig
– testotoxicose liée à une mutation activatrice du récepteur de LH (familiale)
Chez les deux sexes
▶ hyperplasie congénitale des surrénales

*hCG : human Chorionic Gonadotrophin*

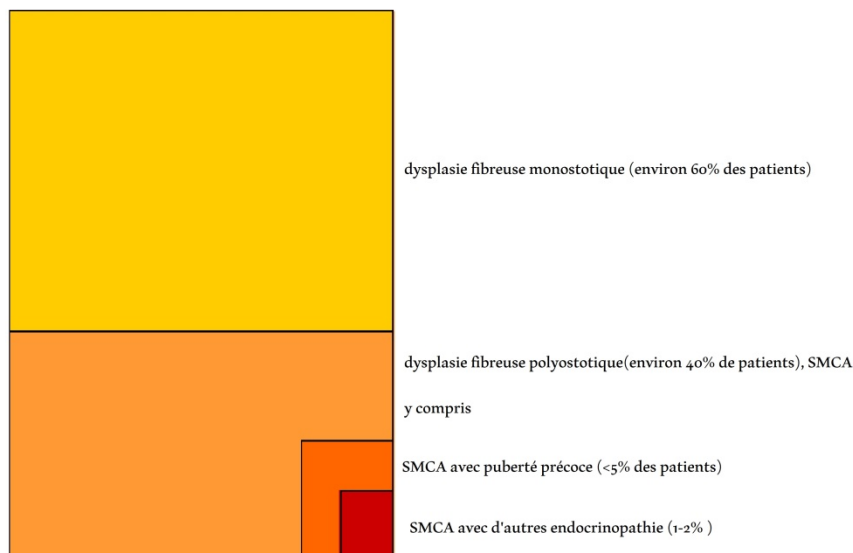
(1) Syndrome de Mccune-Albright :

Le SMCA est un syndrome génétique rare sporadique et non héréditaire, d'étiopathogénie complexe qui se définit classiquement par une triade clinique souvent incomplète faite d'une puberté précoce, une dysplasie fibreuse des os et des taches cutanées café au lait[62], [63].

Une variété de troubles endocriniens, à savoir : l’hyperthyroïdie, l’acromégalie, phosphaturie rénale, et le syndrome de cushing sont maintenant considérés comme faisant partie des endocrinopathies observées dans le SMCA. [64]

(a) *Epidémiologie :*

Le premier cas de SMCA a été décrit devant l’association d’une puberté précoce, DF polyostotique, et des taches cutanées café-au-lait [62], [65]. La prévalence exacte du SMCA reste inconnue, cependant le calcul du nombre de patients avec DF dans de petites collectivités fermées [66] a estimé une prévalence d’environ 1 sur 30 000 [67], et l’estimation de la prévalence respective des mutations mono et polyostotique reste difficile à apprécier car nos connaissances actuelles du SMCA-DF dépendent essentiellement de séries de cas. A noter que les formes monostotiques de la DF ne sont pas rares [68]. La proportion du SMCA est susceptible d’être de moins de 5% par rapport à l’ensemble des malades avec DF [69]–[72], avec une prédominance de l’atteinte des filles [67].

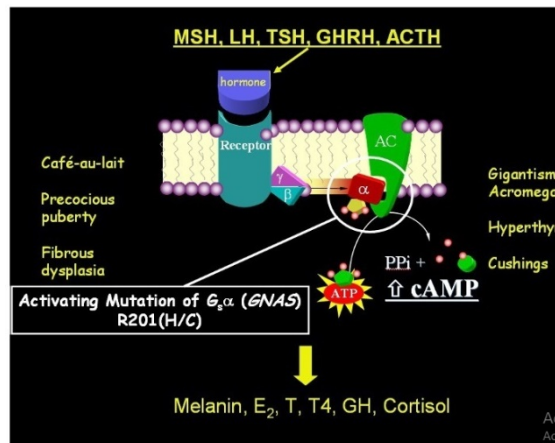


**Figure 5 :** la prévalence des différentes formes cliniques du SMCA et DF. [66]

(b) *Etiologie :*

L’observation selon laquelle la voie de signalisation de la protéine G /AMPC/adénylate cyclase était centrale pour tous les tissus impliqués dans le SMCA, a finalement mené à la

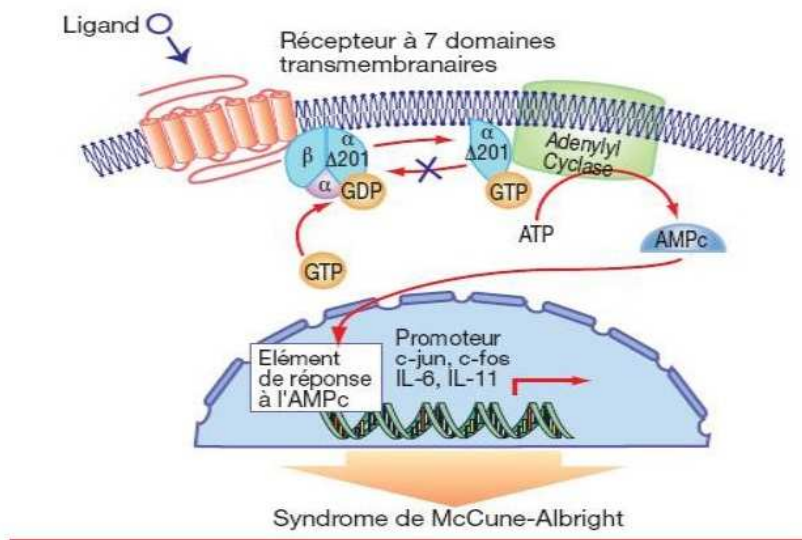
découverte que les mutations de la protéine  $G\alpha$ (GSP) régulatrice (codée par le gène *GNAS*) était l'étiologie moléculaire sous-jacente du SMCA[73], [74].



**Figure 5: mécanisme moléculaire et phénotype du SMCA.[75]**

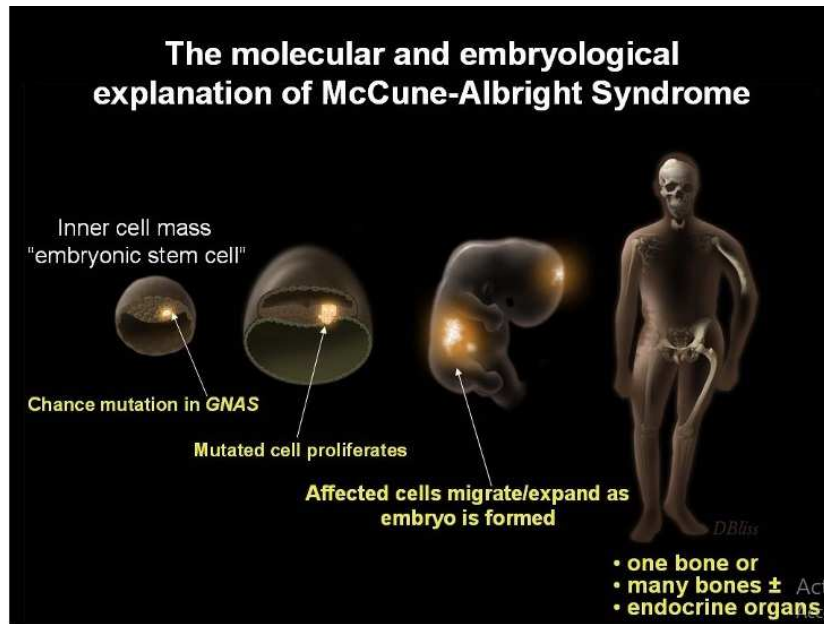
Dans tous les cas publiés de SMCA, de DFP et même de DFM, des mutations d'activation de  $G\alpha$  à la position R201 ont été identifiées [76]. Dernièrement, des mutations à la position Q227 ont été découvertes en association avec la DF[77]. Les mutations les plus fréquentes sont une substitution de l'arginine (Arg) par une cystéine (Cys) ou une histidine (His) en position 201, et très rarement l'arginine est substituée par une sérine (Ser), une glycine (Gly) ou une leucine (Leu)[78].

La mutation activatrice (en Arg 201) de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G de transduction couplée aux récepteurs à sept domaines transmembranaires est responsable d'une augmentation de la production d'AMPc ; en l'absence de liaison avec l'hormone sur le récepteur ; (fig.7). L'accumulation intracellulaire d'AMPc est responsable au niveau de la peau des taches café-au-lait, au niveau de l'os des lésions de dysplasies, et au niveau de l'hypophyse d'un macro-adénome hypophysaire avec hypersécrétion de GH et acromégaly. [79]



**Figure 6: schéma général du fonctionnement des récepteurs à 7 domaines Transmembranaires couplés aux protéines.[80]**

La transmission génétique de cette anomalie n'a jamais été décrite probablement du fait de la létalité de la mutation.[78]L'absence de transmission verticale de la maladie, ainsi que le constat selon lequel les lésions cutanées et osseuses ont tendance à respecter la ligne médiane et à se situer de l'un ou de l'autre côté du corps, ont conduit à la notion non prouvée, mais acceptée, que la maladie est le résultat de mutations post-zygotiques, et que les patients sont par conséquent des mosaïques somatiques.[75]Le moment du développement où la mutation se produit, la cellule spécifique dans laquelle elle a lieu et l'endroit où sa progéniture migre, déterminent quels tissus seront touchés ainsi que le degré de sévérité de l'affection, et par conséquent le phénotype[75], [81]. Dès lors, dans les cas où des tissus d'origine endodermique, mésodermique et ectodermique sont en cause, il semblerait que la mutation se soit produite au stade de la masse cellulaire interne[82](fig.8).Il est à noter que la pseudo puberté observée dans le SMCA résulte d'une activité gonadique indépendante des cellules mutées régulée par la GSP[83].

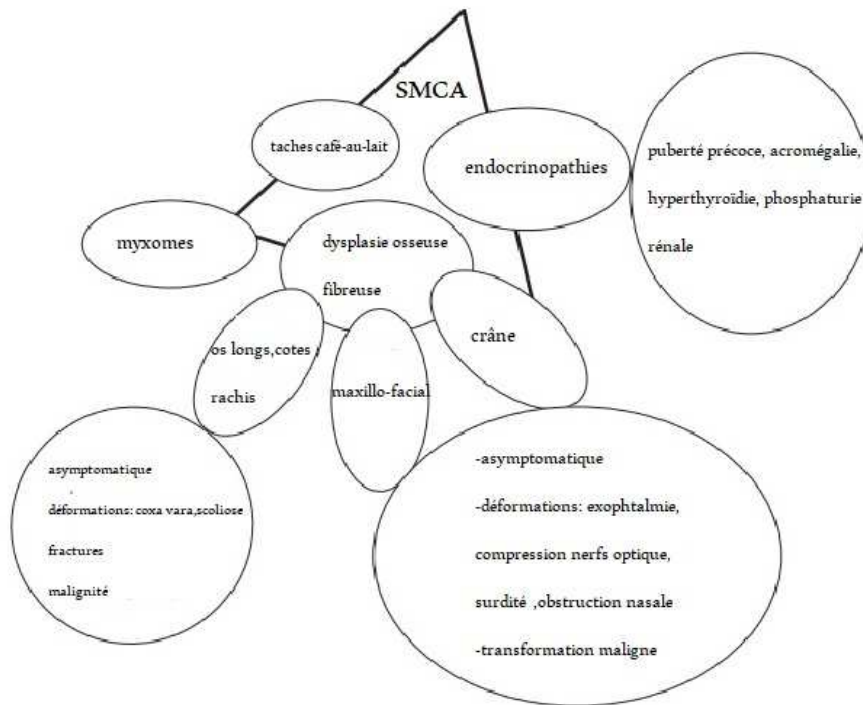


**Figure 8** : la base moléculaire et embryologique du SMCA.[75]

(c) *Clinique* :

Le SMCA est un syndrome rare responsable d'un large spectre d'aspects cliniques, et radiologiques. Il est caractérisé par la triade classique : DF, des taches café-au-lait, et des endocrinopathies, dont la PPP est la plus fréquente[62], [65], [75], [84]. Une Hyperthyroïdie ainsi que l'acromégalie, et l'hypercorticisme se voient chez certains patients, mais également la phosphaturie rénale et les myxomes. [75]

Tableau VII: les manifestations cliniques du SMCA et la DF.[85]



(i) *Dyplasia fibreuse :*

La dysplasie fibreuse des os ou maladie de jaffe-lichtenstein[84] est une maladie osseuse bénigne rare, congénitale mais non héréditaire, caractérisée par la prolifération du tissu fibreux au niveau d'un ou plusieurs sites de la moelle osseuse, d'un ou de plusieurs os [75]. Elle peut toucher tous les os du corps et parmi les localisations les plus fréquentes de la DF on retrouve : le cou fémoral, os cranio-faciaux et les cotes [86]–[89].

Un seul os peut être touché (forme monostotique) ou plusieurs os (forme polyostotique) [84], [90]–[92], avec une nette prédominance des formes monostotiques qui représentent environ 70 à 90 % de tous les cas [86]–[90]. Les formes mono sont souvent asymptomatiques et le diagnostic est souvent porté à l'âge adulte par une radio faite pour un autre problème[93].

Les lésions de la DF s'installent précocement. En effet, environ 90% des enfants avec DF ont déjà les lésions installées à l'âge de 15 ans[94], à noter que plus l'âge d'apparition est précoce plus l'atteinte est sévère [67].

Les douleurs osseuses sont les manifestations les plus fréquentes de la DF, mais elles peuvent être associées à des fractures pathologiques, déformations et /ou kystes osseux, et plus rarement à un sarcome osseux (0.4 à 1% des cas).[67]

- ✓ **Les douleurs osseuses** : la douleur est souvent consécutive à une fracture incomplète, spontanée ou provoquée par un traumatisme mineur [95]. L'intensité de la douleur est variable, elle peut être déclenchée par la palpation, et peut même avoir une composante pseudo-inflammatoire avec ou sans tuméfaction[96].
- ✓ **Les Déformations** : Tous les os du corps peuvent être atteints, touchant en particulier le tibia et fémur donnant un aspect « déformation crook de berger » qui correspond à une angulation coxa vara du fémur proximal (fig.9) [95]. Les os de l'avant-bras et du bras peuvent également être atteints.



**Figure 7: radio des deux fémurs face d'un patient avec DF qui montre un aspect «shepher d'scrookdeformity » bilatéral.[97]**

En cas d'atteinte des os cranio-faciaux, la présentation la plus fréquente est une asymétrie faciale avec gonflement [98], ce qui peut en résulter une exophtalmie, des

anomalies du développement dentaire, et le «leontiasisosse» (fig.10) ayant des conséquences sur le préjudice esthétique de ces patients-là[96].



**Figure 8: montre un adulte de 25 ans avec leontiasisosse (A, B, C) complication d'une DF polyostotique. (D) montre une tuméfaction palatine.[99]**

- ✓ **Les Fractures :** les fractures pathologiques représentent le motif le plus fréquent de découverte de la DF [93], [95]. elles sont consécutives aux déformations altérant les propriétés mécaniques des os longs au cours de la croissance, mais également aux lésions ostéolytiques qui réduisent la masse corticale de l'os. Ces fractures aboutissent souvent à une incompetence fonctionnelle sévère, et une chirurgie corrective s'avère souvent nécessaire[96].

(ii) *L'atteinte cutanée :*

L'atteinte cutanée est généralement la première manifestation de la maladie, apparaissant habituellement à la naissance ou peu de temps après[100], elle est non spécifique mais permet d'évoquer le diagnostic à un stade précoce[83]. L'atteinte observée a des taches d'hyperpigmentation « café-au-lait », dont la localisation et la forme permettent de faire la

distinction entre les tâches du SMCA qui ont des bords irréguliers et déchiquetés en carte de géographie ( coast of maine ) et les limites régulières (coast of california ) observées dans la neurofibromatose de type 1 « maladie de Von Recklinghausen »[62], [75], [83], [96], [101]. Ces taches-là sont secondaires à la stimulation et l'action de l'hormone MSH au niveau des mélanocytes cutanés [101], et sont souvent organisées du même côté de l'atteinte osseuse, en suivant les lignes du développement de blaschko[81], [96], [101].



**Figure 9: montre un enfant de 5 ans avec SMCA présentant des tâches café-au-lait**

(A) au niveau du visage et le tronc respectant la ligne médiane et suivant les lignes du développement de blaschko, avec des bords irréguliers en carte de géographie qui sont caractéristiques. (B) au niveau du dos et les fesses (flèches). [75]

Les tâches « café-au-lait » sont de taille variable, et bien qu'elles peuvent franchir la ligne médiane, le plus souvent elles la respectent [75], [83], avec quelques exceptions de cas observés traversant la ligne médiane[83].

Les localisations les plus fréquentes sont la nuque, le bas du dos et les fesses[75].

Contrairement à ce qui a été rapporté précédemment en littérature, nous n'avons pas établi de corrélation entre la taille des tâches et l'étendue de la maladie[83].

(iii) *Pseudo-puberté :*

La Pseudo-Puberté est parmi les manifestations piliers du SMCA[74], mais également un motif fréquent de découverte du syndrome [83]. Il s'agit d'une pseudo-puberté **périphérique** gonadotrophines-indépendante [83], [102], [103], souvent due à une sécrétion locale d'estrogènes par des kystes ovariens de grande taille et fréquemment unilatéraux [104]. Cependant, il y'a eu des cas de filles rapportés en littérature de progression de PPP à PPC ,surtout lorsque l'âge osseux dépasse 11 ans [105]–[107].

La PPP concerne essentiellement les filles touchant ainsi environ 80% des filles avec SMCA/DF, mais seulement quelques cas de garçons ont été rapportés en littérature [100], [108]. En effet, d'après une étude cohorte de 113 cas de SMCA (98 ♀ vs 15 ♂ ), la PPP a été retrouvée chez 91% des filles mais chez aucun garçon[109]. Cette variation de la prévalence de l'hyperactivité gonadique entre les deux sexes peut être expliquée par la capacité de la granulosa ovarienne et cellules de la thèque à produire les stéroïdes[110].

La PPP dans le SMCA est de sévérité variable, et se manifeste habituellement par un saignement vaginal typiquement indolore parfois profuse, avec ou sans développement mammaire (stade 2 ou 3 tanner ) et une avance de l'âge osseux[83], [111].

L'histoire naturelle de la PPP est extrêmement variable, avec le premier épisode apparaissant à un âge très jeune (période néonatale) ou à un âge tardif jusqu'à 6 ou 7 ans, avec une évolution dans le temps très imprévisible. En effet, un nombre important de filles auront de longues périodes de quiétude après les premiers signes s'étendant à des années, avec une involution du tissu mammaire. D'autres filles auront des épisodes fréquents de saignement vaginal avec un développement mammaire progressif suivi de l'apparition de la pilosité pubienne et axillaire .[83], [110].

une fois le diagnostic de SMCA posé il est difficile de prévoir la survenue de PPP ce qui contribue à l'anxiété ressentie par les parents.[83]

Il est à noter qu'il existe des cas de SMCA avec PPP isolée rapportés en littérature [112], mais également que le SMCA peut interagir sur l'ovulation normale à l'âge adulte[113],et ainsi avoir des conséquences potentielles en terme de fertilité[114]. Néanmoins, la majorité des femmes avec SMCA ont des enfants [83].

(iv) *Autres manifestations endocriniennes :*

D'autres endocrinopathies d'hypersécrétion de sévérité variable peuvent survenir, de façon isolée ou combinée, à un âge très variable du développement. Cependant la grande majorité des patientes se présentent uniquement avec deux signes de la triade [96].

- L'atteinte thyroïdienne touche environ les 2/3 des cas, dont la moitié ont une hyperthyroïdie franche[115], [116].
- des tumeurs hypophysaires peuvent se voir aussi, avec un excès de GH et acromégalie mais beaucoup moins fréquente seulement 15-20 % des cas[83], [116]. Un dosage de la PRL doit être couplé étant donné que la majorité des adénomes sécrétant GH sécrètent la PRL aussi. [117]
- L'hypersécrétion par les cellules de la DF de l'hormone phosphaturique FGF23 peut aboutir à une hypophosphatémie franche avec rachitisme/ostéomalacie, dont le mécanisme exact est une baisse accrue de la réabsorption du phosphate par les tubules rénales [118], [119].
- L'hypercorticisme est l'atteinte endocrinienne la moins observée avec SMCA[120], et survient exclusivement durant la période néonatale par une hypersécrétion du cortisol par des glandes surrénales fœtales.[120], [121]
- L'association de la DF et les myxomes intramusculaires peut se voir chez certains patients sous le nom du syndrome de Mazabraud, en particulier les formes polyostotique avec SMCA [122]. Les myxomes sont souvent larges et multiples[96].

Les endocrinopathies s'observent habituellement pendant l'enfance ou la petite enfance et se prolongent à l'âge adulte, avec des exceptions qui concernent l'hypercorticisme néonatal qui peut guérir spontanément après l'involution des glandes surrénales, et l'hypophosphatémie par excès en FGF23 qui peut régresser avec l'évolution de la maladie[100], [123].

Des atteintes non endocriniennes sont occasionnellement présentes, et touchent le foie, cœur, thymus, la rate, la moelle osseuse, le tractus gastro-intestinal et le cerveau [124].

## (2) Le syndrome de Van Wyk-Grumbach :

C'est un syndrome endocrinien d'étiopathogénie spéculative défini en 1960 par Van Wyk et Grumbach devant l'association d'une hypothyroïdie primitive, pseudo puberté précoce et des kystes ovariens. Depuis lors, des cas sporadiques ont été reportés ce qui a contribué à clarifier les principales caractéristiques de ce syndrome.

C'est un syndrome rare révélant une énorme difficulté diagnostique, mais il est crucial de le reconnaître afin de débiter un traitement hormonal substitutif permettant de résoudre complètement les symptômes et les anomalies ovariennes, et ainsi éviter une chirurgie ovarienne inutile souvent lourde avec des conséquences sur la fertilité.

### (a) *Épidémiologie :*

Le premier cas d'une hypothyroïdie acquise juvénile avec une pseudo puberté comme complication a été décrite en 1905 par Kendle [125]. Ce n'est qu'en 1960 que le syndrome a été retenu par Van Wyk et Grumbach [126], et qui ont défini le syndrome devant l'association d'une hypothyroïdie juvénile à des métrorragies avec disparition des symptômes sous traitement hormonal substitutif. Un retard de l'âge osseux est un signe quasi pathognomonique de ce syndrome, étant donné que le syndrome est la seule forme de la pseudo puberté précoce avec ce signe là [126], [127].

L'incidence du syndrome n'est pas encore connue, seulement des cas sporadiques ont été reportés [128]. La majorité des cas enregistrés concernent des enfants pré pubères, cependant des cas de SVWG chez des jeunes femmes ont été également décrits [127].

Le SVWG touche essentiellement les filles pré pubères, mais il peut se manifester à divers stades du développement sexuel [127], [129]–[131]. La prédominance de l'atteinte des enfants pré-pubères pourrait être expliquée par l'hypothèse par laquelle les gonades pré pubères sont plus sensibles à l'action de la TSH (FSH theory). [132]

la majorité des cas enregistrés en littérature sont secondaires à une thyroïdite auto immune [133], avec environ 1,3%-4% des enfants avec hypothyroïdie primaire dont l'étiologie est auto immune.[134]. Il existe des cas reportés où le SVWG est secondaire à une hypothyroïdie congénitale d'étiologie non reconnue [135]–[137], mais également secondaire à un tissu thyroïde ectopique ou à des tumeurs entraînant une hypothyroïdie. [138]

### (b) *Physiopathologie*

Le mécanisme physiopathologique exact du SVWG n'est toujours pas clair, mais plusieurs hypothèses ont été proposées :

- ✓ la FSH theory stipule que des taux élevés de la TSH stimulent les récepteurs de la FSH et entraînent une stimulation gonadique [139]. d'autres ont reportés une hyper stimulation ovarienne due à une action de la TSH sur les récepteurs thyroïdiens au niveau des cellules de la granulosa [140] ou supposé une mutation « TSH sensitizing » au niveau des récepteurs FSH [141].
- ✓ la théorie du chevauchement hormonal (hormone overlaptheory) suppose qu'un taux élevé et continu de la TRH stimule non seulement la TSH mais également la sécrétion de la FSH [142].
- ✓ Selon une troisième théorie, des taux élevés de la prolactine augmentent la sensibilité ovarienne aux gonadotrophines [143]. l'hyperprolactinémie est due à des taux élevés de la TRH, mais également sa sécrétion est sous control de la PIF ,dont le taux est inhibé par des niveaux élevés des estrogènes [144]. Cette théorie a été testée sur des animaux et a montré que l'administration de la bromocriptine (hypo-prolactinémiant ) inhibe la formation des kystes ovariens chez les rats en hypothyroïdie [145].

### (c) *Clinique :*

Le SVWG dans sa forme typique est définie par une longue histoire d'hypothyroïdie[146], [147], PPP iso-sexuelle avec développement mammaire et un saignement vaginal [148], [149], des kystes ovariens uni ou bi latéraux, **retard d'âge osseux**[86],[88] un taux élevé de la TSH [148], et un test GN-RH négatif [146]. A la différence des autres formes de pseudo-puberté, l'hormogénèse surrénalienne n'est pas atteinte [126].Ainsi, la pilosité pubienne et axillaire est habituellement absente ou clairsemée. les kystes ovariens, sont majoritairement bilatéraux [127], [129]–[131], [135], [137], [151]–[156]et peuvent être présents même en absence de PPP[133]. Il est admis que les kystes peuvent être dus à des taux élevés des gonadotrophines circulants [156]et ils ressemblent aux kystes lutéiniques observés dans le syndrome de stein-leventhal[126], [157]. Néanmoins, les kystes ovariens peuvent dans certains cas être dus à une infiltration myxœdémateuse,

suggérant un rôle indépendant dans la formation des kystes et les anomalies de stéroïdogénèse des gonades [64], [65], [68], [71], [73], [98]–[100]. En effet, l'étude anatomopathologique d'une biopsie ovarienne ou après une ovariectomie ont confirmé l'infiltration myxœdémateuse du stroma ovarien [130], [159].

Le retard de l'âge osseux, qui est du à l'hypothyroïdie non traitée [126], [161], est un signe clé du diagnostic [154]. En effet, le SVWG est la seule forme de pseudo puberté précoce avec retard d'âge osseux étant donné que les autres formes de pseudo pubertés sont associées avec une avance de l'âge osseux [154]. D'autres symptômes du SVWG en relation avec l'hypothyroïdie peuvent être observés, notamment la constipation [128] et le myxœdème qui peut entraîner une ascite, des épanchements pleuraux et péricardiques [127]. D'autres signes sont associés, à savoir une hyperpigmentation localisée [126], [162]. L'anémie est un signe fréquent [5], [30], [35], [41], [43], [127], [129], [130], [136], [160], [164] dont l'étiologie hypothétique est une réduction de l'hématopoïèse en réponse à l'état d'hypothyroïdie installé ; baisse des besoins en oxygène des tissus en hypothyroïdie [163], [165]. En addition, l'anémie peut être exagérée par les saignements vaginaux, une carence nutritionnelle, ou une anémie de Biermer dans le cadre d'un cluster auto-immun [165].

Plusieurs présentations atypiques ont été rapportées, notamment la présence d'une masse ovarienne unilatérale, l'apparition à l'âge adulte, et l'association avec la trisomie 21 [75], [82], [109], [111], ou avec le syndrome de Kocher-Debre-Semelaigne [131], [166], [168], [169].

Les atteintes post-puberté se manifestent par une hypothyroïdie franche et profonde, des menstruations irrégulières et une hyperprolactinémie avec ou sans galactorrhée [129], [130].

### *c) Ménarche prématurée isolée :*

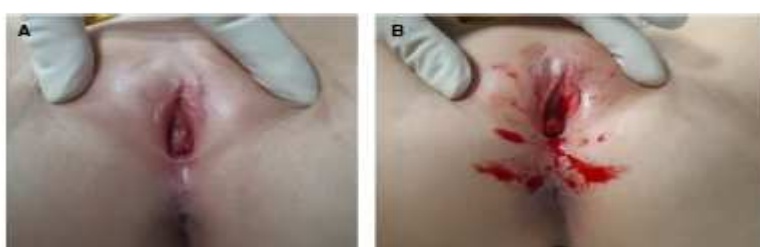
C'est une situation habituellement bénigne, auto-limitante, et les patients procèdent généralement à une puberté normale [170]. Le saignement est généralement léger, d'une durée de 2 à 5 jours et peut avoir un caractère cyclique [171]. La cause exacte est encore hypothétique, une première hypothèse suggère une sensibilité anormale de l'endomètre à des taux très bas d'œstrogène [6], une autre hypothèse présume une sécrétion pulsatile du Gn-RH pendant le sommeil, activant transitoirement l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien [170].

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination.

### 7. D'autres étiologies :

D'autres étiologies de fréquence variable peuvent expliquer un saignement utérin anormal chez les filles pré-pubères, en particulier les coagulopathies avec le chef en file la maladie de vonwillebrand. En effet l'ACOG recommande la recherche de coagulopathies systématiquement chez les filles de moins de 18 ans se présentant pour des SUA[1].

D'autres causes beaucoup moins fréquentes peuvent se voir, telles le cas d'un SUA secondaire à une augmentation de la pression intra abdominale lors de la défécation(fig.12) [5], et le syndrome d'hyperstimulation ovarienne des filles prématurées au cours de la période néonatale(fig.13)[172].



**Figure 10: l'appareil génital d'une fille pré-pubère avant et après défécation.[5]**



**Figure 11: l'appareil génital d'une fille prématurée âgée à 37 SA qui présente un engorgement des petites et grandes lèvres, une hypertrophie clitoridienne et un saignement vaginal.[172]**

### III. MATERIEL ET METHODE :

#### A. Méthode :

##### 1. Type d'étude :

Notre travail se base sur une étude descriptive et rétrospective d'une série de 4 cas étiquetés PPP, dont le motif de consultation était un saignement vaginal associé à une puberté précoce, et qui ont été pris en charge au niveau de l'unité de consultation d'endocrinologie pédiatrique assurée par Pr. Ahmed Gaouzi au service de pédiatrie P2 du centre hospitalier universitaire Avicenne à Rabat.

##### 2. Méthode :

Pour réaliser ce travail, nous avons consulté les dossiers médicaux des patients afin de ressortir toutes les caractéristiques épidémio-cliniques, thérapeutiques et évolutives dans le but de comparer les résultats avec ceux de la littérature.

Nous avons définis les critères de sélection suivants :

##### *a) Les critères d'inclusions :*

- Les filles **pré-pubères** qui consultent pour un saignement vaginal dont l'étiologie est une puberté précoce.
- Nous avons retenu uniquement les pubertés précoces d'origine périphérique gonadotrophines-indépendantes.

##### *b) Les critères d'exclusion :*

- Toute étiologie non endocrinienne du saignement vaginal.
- ménarche prématurée isolée.
- Syndrome du sevrage hormonal.
- Saignement vaginal secondaire aux thrombopathies, et les méthodes contraceptives.
- Dossiers incomplets.

##### 3. Les difficultés rencontrées :

Parmi les difficultés rencontrées pendant la réalisation de mon sujet de thèse on trouve :

- La difficulté de contacter les malades. Ainsi, on a dû s'adapter avec la crise sanitaire en ayant recours aux appels téléphoniques pour assumer le suivi et l'accompagnement nécessaire.

- Certains dossiers incomplets ce qui rendait la mission plus ardue.
- Le manque des notions importantes en ce qui concerne l'examen clinique et paraclinique des malades.

Cependant, grâce aux outils de communication qui ont été mis à notre disposition à savoir zoom et skype, nous avons pu garder contact avec notre professeur qui nous a encadré et orienté en dépit de la situation.

## B. Observations :

### 1. Observation N° 1 :

- Fille B.R, née le 2015/10/10, originaire et habitante Tanger, issue d'un mariage 3<sup>ème</sup> degré, père 34 ans mère 22 ans femme au foyer
- **Motif d'hospitalisation** :saignement vaginal
- **Antécédents** :
  - **Personnels** :
    - Accouchement normal par voie basse, PNN=3.5 kg
    - bon développement psychomoteur et staturo-pondéral,
    - vaccination à jour selon PNI.
    - Allaitement maternel exclusif jusqu'à 9 mois puis diversification. Durée totale de l'allaitement maternel : 02 ans. Enfant scolarisée (petite section)
  - **Familiaux** :RAS, fratrie normale, mère : G2P2 ménarche à 11 ans pas de cas similaire dans la famille
- **Histoire de la maladie** :

Remonte à l'âge de 4 ans par la constatation par la mère d'une hypertrophie mammaire bilatérale suivie de l'apparition d'un saignement vaginal 02 semaines après sans d'autres signes associés, ce qui a motivé la consultation chez un pédiatre qui l'a référé au CHP Tanger puis adressée au chu Avicenne Rabat.
- **EXAMEN CLINIQUE** :

Examen général :Poids = 19 kg +2DS, taille = 105 cm +1 DS (taille de la mère 154 cms) température : 36,8°, enfant consciente pas de facies dysmorphique, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire.

EXAMEN ABDOMINAL : abdomen sensible, pas d'HSMG, absence de voussure ou de masse battante.

Contact lombaire (-), orifices herniaires libres.

EXAMEN CVX : B<sub>1</sub>B<sub>2</sub> bien perçus, pouls symétriques et présents, absence de souffle ou de bruit surajouté.

EXAMEN RESPIRATOIRE : inspection, auscultation et percussion normales, absence de signes de lutte.

EXAMEN CUTANE : une tache cutanée café-au-lait au niveau abdominal (flanc gauche) de 2.5 cms, et au niveau du cuir cheveu des mèches grises arrondies, présentes depuis la naissance.

EXAMEN GENITAL : HYPERTROPHIE MAMMAIRE BILATERALE et fin duvet des OGE avec une hypertrophie clitoridienne, stade Turner : S2 P1.

• **BILAN biologique :**

FSH : <0.05mUI/ml ↓ ; LH : 0.03 mUI/ml ↓ ; œstradiol: 61 pg/ml ↑ ;

TSHus : 1.265microUI/ml (0.35-4.94) N ; cortisolémie de 8h : 15.2 microg/dl (3,7-19,4) N

Ionogramme complet Normal ; TP : 84% N ; TCA : 30s N ; Bhcg négative ; ECBU (-) ;

AFP : 0.85 ng/ml N.

Un test Gn-rh a été réalisé revenu en faveur d'une puberté précoce périphérique (absence de pic LH) :

✓ A T0 min	FSH= <0.05 mUI/l	LH= 0.04 mUI/ml
✓ A T15 min	FSH= 0.09 mUI/ml	LH= 0.05 mUI/ml
✓ A T30 min	FSH= 0.11 mUI/ml	LH=0.05 mUI/ml
✓ A T60 min	FSH=0.12 mUI/ml	LH= 0.04 mUI/ml

• **Bilan radiologique :**

Age osseux : entre 6 et 7 ans pour un âge physiologique de 4 ans.

Radio bassin : normale, en particulier l'absence de lésions de dysplasie fibreuse osseuse.  
(fig.14)



**Figure 12: radio du bassin face sans particularités.**

Echographie pelvienne : (fig.15)

Utérus augmenté de taille (48x14mm) d'écho structure homogène, et contours réguliers.  
Endomètre hyperéchogène.

Ovaire droit taille normale siège d'un kyste à paroi fine mesurant 44x41 mm, avec une cloison fine vascularisée, renfermant des échos déclinés en rapport avec un kyste hémorragique d'aspect fonctionnel.

Ovaire gauche d'aspect échographique normal et annexes libres.

Lame d'épanchement dans le cul de sac de douglas à droite.



**Figure 13: échographie pelvienne montrant un kyste ovarien droit d'allure fonctionnel.**

- **Evolution :**

La patiente est sortie avec le diagnostic de PPP sous aucun traitement.

Un contrôle trois mois après sa première hospitalisation a montré une discrète régression des signes cliniques pubères à savoir l'hypertrophie mammaire et le saignement vaginal, avec une persistance des taches cutanées.

Sur le plan biologique, les gonadotrophines FSH/LH sont restées à des taux bas pré-pubères avec une diminution du taux sanguin de l'œstradiol entre les deux hospitalisations, une euthyroïdie biologique, et AFP/ECBU toujours négatifs (tableau 8).

Une échographie pelvienne de contrôle a objectivé une normalisation des anomalies observées au cours de la première hospitalisation. En effet, l'échographie montre un utérus de taille normale d'échostructure homogène, un endomètre fin avec des ovaires d'aspect échographique normal, des annexes libres, et absence d'épanchement dans le cul de sac de douglas. Cependant, l'échographie abdominale a montré un kyste rénal droit polaire inférieur mesurant 17x13 mm, confirmée par une TDM abdomino-pelvienne qui montre comme anomalie un aspect de reins multi-kystiques.

**Tableau VIII: les principaux paramètres biologiques réalisés au cours de la première et la deuxième hospitalisation de la patiente N° 1.**

	FSH/LH	Œstradiol	Bilan thyroïdien (TSH)	Cortisolémie de 8h	AFP	ECBU
Première hospitalisation	<0.05/0.03	61	1.265	15.2	0.85	(-)
seconde hospitalisation	0.76/0.06	<10	3.025	-	0.71	(-)

**2. Observation N° 2 :**

- Il s'agit d'une fille âgée de 5 ans et 7 mois consultant pour puberté précoce, suivie en traumatologie pour dysplasie osseuse du col fémoral droit traitée par ostéosynthèse, rentrant dans le cadre du SMCA.
- **Son histoire** remonte à l'âge de 3 ans par l'installation de saignement vaginal avec augmentation du volume mammaire.
- **L'examen clinique** trouve des taches cutanées café au lait à la face interne des cuisses, Poids (+1 DS), Taille (+2 DS), avec un développement pubère évalué S<sub>2</sub>P<sub>1</sub> selon la classification de Tanner (fig.16).Le reste de l'examen est sans particularités à savoir l'absence d'autres localisations cliniques de DF (déformations), masse abdomino-pelvienne, des signes d'hyperthyroïdie ou d'hypercorticisme.



**Figure 14: montre le développement pubertaire associé à des taches cutanées café-au-lait à la face interne de la cuisse gauche, avec ainsi cicatrice de l'intervention chirurgicale (ostéosynthèse) au col fémoral droit.**

- **Bilan :** L'âge osseux est estimé à 8 ans et 10 mois pour un âge chronologique de 5 ans et 4 mois, FSH et LH bas, œstradiol normal et l'échographie pelvienne a objectivé un utérus augmenté de taille pour l'âge mesurant 54 mm avec un kyste de l'ovaire droit mesurant 28 x 15 mm.

D'autres endocrinopathies sont recherchées à savoir l'hyperthyroïdie : FT<sub>4</sub> et TSH normales, cushing ACTH indépendant : FLU normal et l'acromégalie : IGF<sub>1</sub> normal.

- **Evolution et CAT thérapeutique :**

La patiente a été branchée avec l'équipe de pédiatres endocrinologues de l'hôpital NECKER à Paris où elle a bénéficié d'essais thérapeutiques d'une nouvelle classe thérapeutique d'inhibiteurs d'aromatase de 3<sup>ème</sup> génération, en suivant un protocole bien codifié. La patiente a également bénéficié d'une aspiration de son kyste ovarien par cœlioscopie sans notion de récurrence. L'évolution a été marquée par une rémission clinique partielle, avec développement à l'âge de 11 ans d'une puberté précoce

d'origine **centrale** gonadotrophines-dépendante, et pour laquelle elle a reçu un traitement par les agonistes du Gn-RH. Cependant, l'évolution à long terme est marquée par une petite taille finale et une progression de sa DF pour laquelle elle est suivie en traumatologie.

### 3. Observation N° 3 :

#### E. aya , fillette de 7ans 7mois

- **Antécédents :**

- *personnels:*

- Grossesse suivie et menée à terme
- Poids à la naissance 3 Kg, APGAR 9/10
- Pas d'antécédents notables
- Pas de prise médicamenteuse (œstrogènes)

- *familiaux:*

- Pas de Consanguinité
- Fille unique
- Pas de cas similaire dans la famille

- **Histoire de la maladie :**

Le début remonte à 3 semaines par l'augmentation rapidement progressive du volume des deux seins, puis apparition d'un saignement vaginal (fig.17) depuis une semaine le tout évoluant dans un contexte d'asthénie et sans d'autres signes associés.



- AFP : 6.6 ng/ml N
- Béta-hcg: 1.2 Mui/l ↓
- FT4: 1.80 pmol/L N
- TSHus: >100μUI/ml ↑↑
- FT3: 2.30 pmol/L N
- Anticorps antithyroidiens: négatifs

### Age osseux:

Un peu retardé par rapport à l'âge chronologique.

### Echo pelvienne :

- utérus augmenté de taille (pubère), 62,2/26.8mm de contours réguliers homogènes.
- les deux ovaires sont augmentés de taille multi kystique.
- augmentation bilatérale du volume des seins qui sont d'écho structure normale.



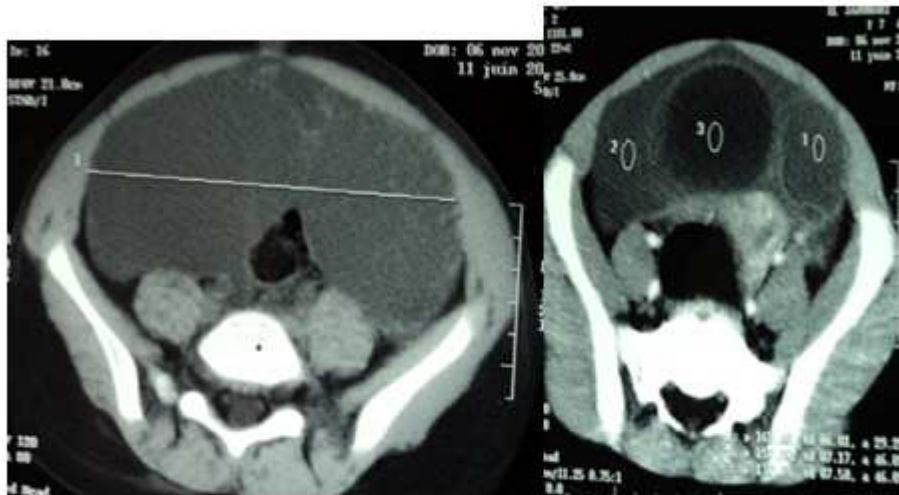
**Figure 16: échographie pelvienne qui montre des ovaires augmentés de taille multi-kystiques.**

### Echo thyroïdienne :

- glande thyroïde discrètement diminuée.
- taille Lobe droit: 8/7/25mm et du lobe gauche: 7/7/25mm.
- absence de nodule.
- absence d'image d'hyper vascularisation.

### **TDM abdomino-pelvienne :**

- volumineuse masse pelvi-abdominale bien limitée liquidienne et multi cloisonnée
- utérus d'allure pubère



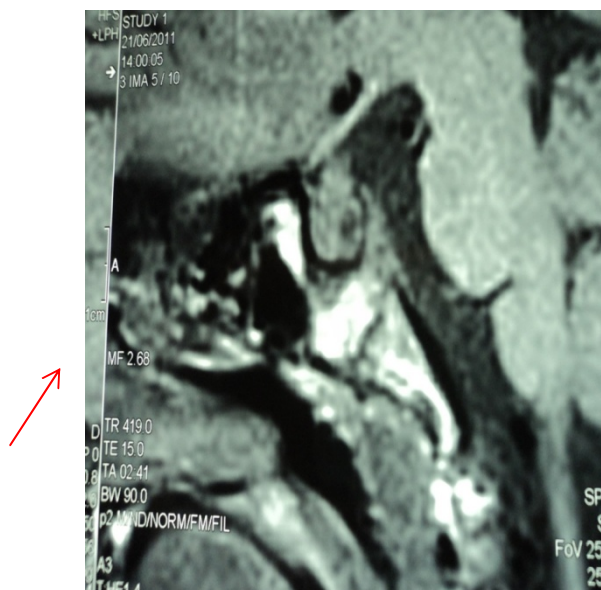
A

B

**Figure 17: TDM montrant une volumineuse masse abdomino-pelvienne (A), multi cloisonnée (B).**

### **IRM hypothalamo-hypophysaire :**

- Aspect en faveur d'un adénome hypophysaire réhaussé de façon homogène par le contraste et mesurant 7.8/17.5 mm



**Figure 18: IRM hypothalamo-hypophysaire qui montre un adénome hypophysaire.**

- **Evolution et CAT thérapeutique :**

Le diagnostic du SVWG a été retenu, et la patiente a été mise immédiatement sous traitement substitutif par lévothyrox et la surveillance avait mis en évidence une nette amélioration clinique et paraclinique : une Disparition des signes d’hypothyroïdie, une disparition du SUA avec une régression du volume des seins, et Une Diminution du volume de l’utérus et des ovaires avec la disparition des kystes à l’échographie de contrôle (fig.18).

L’IRM de contrôle de 3 mois a montré une diminution du volume de l’adénome hypophysaire après le début du traitement jusqu’à la disparition complète. Et une normalisation du bilan hormonal.



**Figure 19: montre une régression des signes cliniques de la puberté (A), et une diminution de la taille du kyste à l'échographie sous traitement.**

La patiente a bénéficié d'un suivi régulier depuis que le diagnostic a été retenu et mise sous traitement. En effet, les contrôles ont montré une évolution favorable avec un bon développement pubertaire (ménarches à l'âge de 12 ans) et staturo-pondéral s'approchant de la taille cible qui est de 162.5 cm (154 cms à l'âge de 17 ans).

#### 4. Observation N° 4 :

- **Identité :** H.H âgée de 12 mois, 2<sup>ème</sup> d'une fratrie de 2, originaire et habitante Ain Aouda, mutualiste.
- **Motif de consultation :** hypertrophie mammaire bilatérale associée à un SUA
- **ATCDS :**
  - ATCDS personnels :
    - Grossesse suivie, menée à terme, accouchement par voie haute avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Poids de naissance= 3700g.
    - Allaitement maternel exclusif.

- Opérée à l'âge de 2 mois pour un kyste ovarien hémorragique diagnostiqué à l'occasion d'une échographie anténatale. Type d'intervention : annexectomie droite.
- ATCDS familiaux :
  - Pas de notion de consanguinité, fratrie normale.
  - Pas de cas similaires dans la famille.
  - Pas d'ATCDS familiaux de néoplasie.
- **Histoire de la maladie :** remonte à l'âge de 10 mois de vie par la constatation par la mère d'une augmentation bilatérale du volume des seins, associée à un saignement vaginal minime sans d'autres signes associés.
- **Examen clinique :**

Nourrisson tonique et réactif. Poids =9 kg (M DS) ; taille= 75cms (+1DS) ; Taille cible=154cms

Examen des organes génitaux externes : développement pubertaire évalué selon classification Tanner S2P1, pilosité axillaire absente. Vulve type infantile non sécrétant, et absence d'hypertrophie clitoridienne.

Euthyroïdie clinique. Absence de tache cutanées café-au-lait, de déformation osseuse et ni d'hépatosplénomégalie.
- **Bilan :**
  - Bilan de sa consultation :
    - FSH =2.7 mUI/ml N ; LH<0.10 mUI/ml N ; AFP=1.95 ng/ml N ; 17b oestradiol=33 pg/ml N ; Bhcg=<0.10mUI/ml ; testostérone=0.07 ng/ml N.
    - Age osseux : 2 ans pour un âge chronologique de 12 mois (avance d'un an).
    - Radiographie des os longs (fémur et humérus) : sans particularités, notamment absence de lésions osseuses en faveur de DF.
    - Echographie abdomino-pelvienne : utérus 25x4x20mm, rapport corps/col>1. Ligne de vacuité fine et médiane. Ovaire non vu et absence de masse latéro-utérine. Les surrénales sans anomalies.
    - Echographie mammaire : hypertrophie glandulaire bilatérale sans image nodulaire ou de kystes suspectés.

▪ Bilan avant annexectomie droite :

-L'échographie pelvienne évoque beaucoup plus un kyste d'allure hémorragique qu'un processus tumoral de l'ovaire, et à la TDM abdomino-pelvienne un aspect évoquant une tumeur ovarienne bilatérale.

-AFP= 1492 ng/ml ↑↑ et Bhcg négative.

-Après annexectomie droite : kyste ovarien nécrosé avec des remaniements inflammatoires aigus sur un fond chronique. La nature anatomopathologique du kyste est non déterminée. L'AFP de contrôle 2 mois après le geste a profondément chuté (29 ng/ml).

• **Evolution :**

La patiente a été suivie sur une période de 4 ans en consultation des médecins pédiatres résidants avec comme diagnostic une suspicion du SMCA.

Le suivi clinique est caractérisé par un bon développement psychomoteur et statur pondéral, une régression de la gynécomastie et de la pilosité pubienne, absence de récurrence de saignement vaginal, avec une vulve de type infantile. Cependant l'évolution a été marquée par l'installation de troubles de comportement à type d'agitation et de défauts d'attention à l'âge de 5ans non explorés en pédopsychiatrie, avec apparition de tâches achromiques mais ayant disparu spontanément lors du control de 6mois.

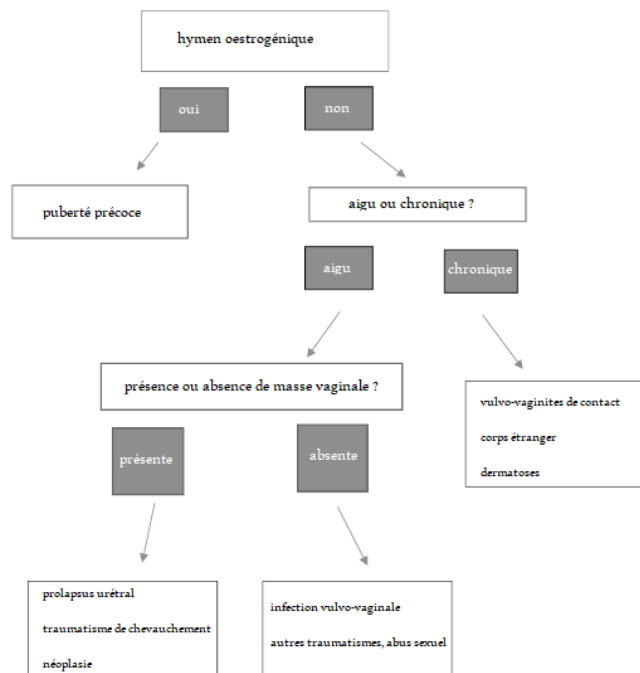
Sur le plan radiologique, l'échographie pelvienne est sans particularités (utérus impubère) avec un âge osseux qui s'approche de l'âge chronologique de la patiente. IRM pelvienne faite à l'âge de deux ans est devenue normale.

Le bilan biologique du contrôle est sans particularités.

#### IV. DISCUSSION :

Les 4 patientes de notre étude ont consulté pour un saignement vaginal pré-pubère, dont la conduite à tenir révèle d'énormes difficultés diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques, puisque beaucoup de professionnels de santé n'ont pas la formation adéquate en gynécologie pédiatrique.[17]

Les étiologies du SUA pré-pubères sont diverses et variées, cependant le diagnostic du Sua dû à un prolapsus urétral, vulvovaginites et les lésions vulvo-vaginales traumatiques est habituellement facile à évoquer à l'examen génital [173]–[175]. Dès lors un interrogatoire et examen clinique méthodiques permettent d'orienter la démarche diagnostique et ainsi éviter des explorations inutiles parfois invasives.



**Figure 20: schéma d'évaluation du saignement vaginal chez les filles pré-pubères.[17]**

En outre un interrogatoire complet doit rechercher la date d'apparition et l'évolutivité des symptômes, la présence de signes de puberté, des antécédents de traumatisme crâniens, l'âge des premières ménarches chez la mère et la fratrie, une prise médicamenteuse au cours de la grossesse, un épisode infectieux neuro-méningé, des atcds d'allergie ou d'acquisition récente d'habitude hygiénique, mais également la notion de prise de médicaments, d'aliments

ou d'application de produits (topiques, produits de cheveux) riches en œstrogène. Malheureusement bien que l'examen physique est primordial pour l'orientation étiologique, un certain nombre de médecins n'examinent pas les patientes, par faute de temps, ne se sentent pas à l'aise à examiner les jeunes filles, ou bien n'ont pas les notions adéquates sur l'examen des filles avec un saignement vaginal pré-pubère [7].

Par ailleurs, selon une étude menée en 2005 seulement 60% des résidents en pédiatrie ont pu identifier l'hymen (64%) et l'urètre (63%) sur un schéma d'appareil génital d'une fille de 3 ans , et seulement 38% ont reporté avoir examiné systématiquement l'appareil génital d'une fille pré-pubère[176]. L'examen est souvent réalisé en décubitus dorsal, genoux contre la poitrine en vue de bien visualiser le canal vaginal et la région périnéale [17],et doit toujours commencer par une évaluation générale des filles, la recherche de lésions cutanées, courbes de croissance staturo-pondérale, et la classification Tanner du développement pubertaire afin de déterminer si le saignement rentre dans le cadre d'une puberté précoce (tableau 9 et 10).[6] L'examen de l'hymen et de la vulve comprend la forme, les bords, l'existence de signes de traumatisme ou de cicatrices et le degré d'oestrogénisation de l'hymen. Cet examen est primordial pour notre évaluation initiale. En effet, la découverte d'un hymen oestrogénique épais, et redondant avec parfois des sécrétions muqueuses mucoides laiteuses après la période de sevrage hormonal maternel et avant l'âge de la puberté est un signe évocateur d'une puberté précoce.

**Tableau IX: 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 IX: 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

La vaginoscopie est un examen de non confort qui permet de bien visualiser le haut du vagin et la région périnéale [35]. Mais, elle ne doit pas être réalisée chez toutes les filles pré-pubères avec SUA et il n'est pas recommandé de la réaliser devant un SUA non expliqué [7], [177]. L'examen gynécologique doit être complété par un examen complet. A savoir, un examen abdominal recherchant une masse abdominale témoignant d'une tumeur surrénalienne ou ovarienne, un examen neurologique à la recherche de signes orientant vers une PPC ou des signes de la DF (exophtalmie, des anomalies du développement dentaire ,un leontiasis osseus etc.) ,un examen cutanéomuqueux à la recherche de tâches cutanées évocatrices du SMCA ou de la neurofibromatose, et enfin la recherche d'autres perturbations endocriniennes en particulier un diabète insipide ,des nodules thyroïdien et l'HT, acromégalie, rachitisme et ostéomalacie.

La puberté précoce est définie par le développement des caractères sexuels secondaires survenant avant l'âge de 8 ans chez les filles[54], [55]. Elle peut être d'origine centrale gonadotrophines-dépendante ou d'origine périphérique gonadotrophines-indépendante. Les étiologies sont nombreuses et de fréquence variable. En effet, selon une série personnelle de plus de 100 cas de puberté précoce vus en consultation d'endocrinologie pédiatrique du service P2 les principales étiologies découvertes sont les suivantes :

- Préaturethelarche 38.2% des cas
- Une puberté d'origine centrale 19%
- Tumeurs surrénaliennes 13.2%
- Bloc enzymatique 10.2%

- Adrénarchie précoce 8.8%
- SMCA 5.8%
- Métrorragie isolée 4.4%.

Sur les 4 cas de SMCA suivis en consultation, tous les cas ont présenté des taches cutanées café-au-lait et une atteinte osseuse, cependant seulement la moitié a présenté un saignement vaginal cyclique et un seul cas avec hyperthyroïdie.

Au sommaire, le SMCA est un syndrome que bien qu'il est rare doit être toujours évoqué devant une PPP avec saignement vaginal, notamment en présence d'autres atteintes cutanées, osseuses et endocriniennes.

Le dosage de l'oestradiol, la TSH et l'écho pelvienne sont essentiels pour l'évaluation initiale de la puberté, et l'IRM cérébrale est d'intérêt capital pour éliminer une PPC d'origine tumorale [17].

L'âge osseux est habituellement obtenu par une radio du poignet et estimé le plus souvent par la méthode de Greulich et Pyle, en comparant les centres d'ossification avec les VR pour l'âge [178], [179]. Il permet non seulement de poser le diagnostic d'une puberté précoce mais également de déterminer le profil d'enfants qui nécessiteront un traitement permettant d'éviter la fermeture de l'épiphyse des os longs[17]. En effet, les enfants ayant plus de 20% d'avance sur l'âge osseux nécessiteront fortement un traitement freinateur[57].

La distinction entre PPC et PPP est souvent difficile et le domaine de spécialistes. Cependant, l'existence de céphalées et de troubles visuels orientent vers une origine centrale, et une douleur abdominopelvienne oriente plutôt vers une cause périphérique.

Un test Gn-Rh revenu négatif (absence de pic LH) reste la pierre angulaire pour asseoir l'origine périphérique de la puberté précoce et d'exclure définitivement le diagnostic de PPC.

**Les deux patientes des observations N°1 et 2** ont consulté pour un saignement vaginal pré-pubère associé à une puberté précoce évaluée cliniquement par le score Tanner estimé à S2P1. L'absence de pic LH au test Gn-Rh a permis d'affirmer l'origine périphérique de la puberté précoce de ces deux patientes. Les étiologies de la PPP sont dominées par les kystes ovariens, les tumeurs ovariennes, une hyperplasie congénitale des surrénales, SMCA et enfin un apport exogènes d'œstrogènes.

C'est l'association chez ces deux patientes d'une puberté précoce **périphérique**, des taches cutanées café-au-lait, une dysplasie osseuse fibreuse (patiente N°2), et une avance de l'âge osseux qui est évocatrice du syndrome de McCune-Albright. A noter que la grande majorité des patientes se présentent uniquement avec deux signes de la triade [96]. Parmi les signes négatifs qui ont permis d'éliminer les autres étiologies sont : l'absence de notion de prise médicamenteuse ou d'application de produits, l'absence de signes de virilisation, et enfin la négativité des marqueurs tumoraux et l'absence de signes radiologiques évoquant la malignité des kystes ovariens. Les taches cutanées café-au-lait observées dans le SMCA apparaissent précocement à un âge très jeune voire même dès la naissance et permettent d'évoquer le diagnostic de façon précoce. Elles sont pigmentaires, uniques ou multiples, et sont secondaires à la stimulation et l'action de l'hormone mélanotrope (MSH) au niveau des mélanocytes cutanés [101]. La neurofibromatose ou maladie de von-recklinghaus en est le principal diagnostic différentiel devant ces taches-là, toutefois l'observation de lésions avec des bords irréguliers et déchiquetés en carte de géographie (coast of maine) est très évocatrice du SMCA. Il est à noter que l'atteinte cutanée est très souvent du même côté que l'atteinte osseuse, respecte la ligne médiane avec quelques exceptions, et suit les lignes de migration des cellules embryonnaires.

La puberté précoce observée chez les deux patientes peut constituer à elle seule le symptôme initial de découverte du syndrome. En effet selon un rapport de la littérature la pseudo-puberté constitue environ 70% des cas de SMCA observés entre l'âge de 1 et 6ans [180].

La patiente N°2 est connue suivie pour DF en service de traumatologie, tandis que la patiente n°1 ne rapporte pas de notions de douleurs, ni d'antécédents de fracture et absence de malformations à l'examen clinique évocateurs de DF, et la radio du bassin faite n'a pas démontré de signes de DF.

Le diagnostic du DF est évoqué cliniquement et le plus souvent des radiographies simples permettent de confirmer le diagnostic. Les aspects radiologiques de la *dysplasie fibreuse* des os sont variés du fait que les images reflètent le polymorphisme histologique de la maladie, cependant l'atteinte est de nature déminéralisante [76], et l'image typique est un

aspect « ground glass » (fig.23). Elle touche habituellement la diaphyse et/ou métaphyse en épargnant l'épiphyse [75], [181], [182].



**Figure 23 :** radio du fémur proximal qui montre l'aspect « ground glass » observé dans la DF associé à la déformation crook de berger chez un enfant de 10 ans.[75]

Tous les os du corps peuvent être touchés avec une nette prédominance de l'atteinte de la base du crân et du cou fémoral [68], [183], [184].

Une scintigraphie osseuse aurait été indiquée chez la patiente N°1, parce qu'elle permet la détection avec haute sensibilité des lésions de la DF sous formes de foyers d'hyperfixation, et l'évaluation initiale en précisant l'étendue de la maladie et le pronostic fonctionnel, évitant ainsi la répétition d'examens radiologiques irradiants[94], [185].

Les formes monostiques sont très fréquentes et sont souvent diagnostiquées de façon fortuite à l'âge adulte à l'occasion d'une radiographie faite pour un autre problème. Une biopsie osseuse est d'une grande importance vu qu'elle permet de confirmer la forme monostotique de la DF et d'éliminer une étiologie maligne, mais elle comporte un risque non négligeable de fracture qui risque de ne pas guérir. La biopsie osseuse est souvent réalisée au cours du traitement chirurgical d'une première fracture.[96] Les principaux diagnostics différentiels sont la maladie de paget, chérubisme, méningiome, angiome, et la dysplasie ostéofibreuse qui touche principalement le tibia et le péroné.[90]

Sur le plan biologique, les deux patientes N°1 et N°2 ont des taux FSH/LH bas pré-pubères, œstradiol légèrement élevé chez la N°1 et ayant régressé lors du contrôle. Cependant le taux est normal chez la patiente N°2. Le dosage de la Bhcg est systématique en prévision d'éliminer une grossesse pouvant expliquer le saignement.

D'autres endocrinopathies d'hypersécrétion qui peuvent affecter le pronostic de la maladie sont recherchées systématiquement afin de les traiter précocement. Ainsi, les deux patientes ont bénéficié d'un bilan thyroïdien, cortisolémie, et le dosage du GH qui sont revenus négatifs.

En littérature, l'hyperactivité des glandes endocriniennes même en absence de stimulation centrale est la caractéristique biologique de ce syndrome [186], en particulier la PP en absence d'hypersécrétion d'hormones gonadotropes. Le grand polymorphisme biologique des patients avec SMCA s'explique par l'hétérogénéité de ces patients-là.[66]

Une atteinte rénale sous forme de phosphaturie rénale est fréquente. En effet, elle est vue chez environ 50% des patients avec SMCA[114], ce qui justifie la nécessité de sa recherche et d'une surveillance rapprochée afin de détecter sa survenue.

Les filles avec SMCA ont parfois des similitudes cliniques et radiologiques avec une tumeur de la granulosa, et reçoivent souvent un traitement chirurgical radical (annexectomie) emportant le pronostic de la fertilité [187]. **Cependant**, Certains signes cliniques, biologiques et radiologiques permettent de différencier le SMCA des tumeurs à granulosa [188]–[192].

**Tableau X: les signes permettant de différencier le SMA des tumeurs à granulosa.[193]**

Clinique	SMCA	Tumeurs de la granulosa
<b>Début précoce(%)</b>	>90%	>70%
<b>Début de la PP</b>	Brutal	Progressif
<b>Saignement vaginal</b>	Episode unique ou récidivant	Episode unique
<b>Symptômes</b>	Douleur abdominale occasionnelle	Douleur abdominale, masse ou distension (les plus fréquentes )
<b>Taches café-au-lait(%)</b>	50 à 93%	0

<b>Dyplasie fibreuse (%)</b>	40 à 50	0
<b>Taux d'œstradiol</b>	Normal ou élevé	Normal ou élevé
<b>Marqueurs tumoraux</b>	Normal	Normal ou élevé
<b>Age osseux</b>	Normal ou avancé	Normal ou avancé
<b>Echographie pelvienne</b>	Kyste unilatéral ou masse kystique, taille >2 cms	Solide, masse kystique dans 10-15% bilatérale, taille souvent >5 cms

L'échographie abdominopelvienne des deux patientes a montré un utérus augmenté de taille et des kystes ovariens témoignant de l'imprégnation oestrogénique, avec une normalisation de l'échographie du contrôle de la patiente N°1 faite 2 mois après, confirmant ainsi l'origine non tumorale des kystes. Cependant, l'échographie abdominale de la patiente N°1 a montré la présence d'un kyste rénal droit polaire inférieur mesurant 17x13 mm confirmé par la TDM qui est plus sensible et qui montre des reins multi kystiques. L'association des kystes rénaux et SMCA est non décrite en littérature, s'agit-il alors d'une maladie rénale associée ? En particulier, la polykystose rénale ou la sclérose tubéreuse de bourneville.

Les marqueurs tumoraux sont négatifs et L'association du SMCA et une élévation isolée des marqueurs tumoraux est non notée en littérature. Et pourtant, l'association du SMCA avec des cancers où la mutation gsp a été identifiée est rare mais bien décrite en littérature. En effet, deux cas de cancer du sein [194]–[196] ont été concrètement reportés, mais également deux cas cohorts de la NIH(national institute of heathamerica ) du cancer de la thyroïde[197], ce qui justifie une surveillance radiologique périodique .

la présence de la mutation GSP dans plusieurs adénomes endocriniens bénins a permis de reconnaître le caractère oncogène de cette mutation[198],mais il est admis que d'autres mutations sont nécessaires pour la transformation maligne des tissus de la SMCA[199].

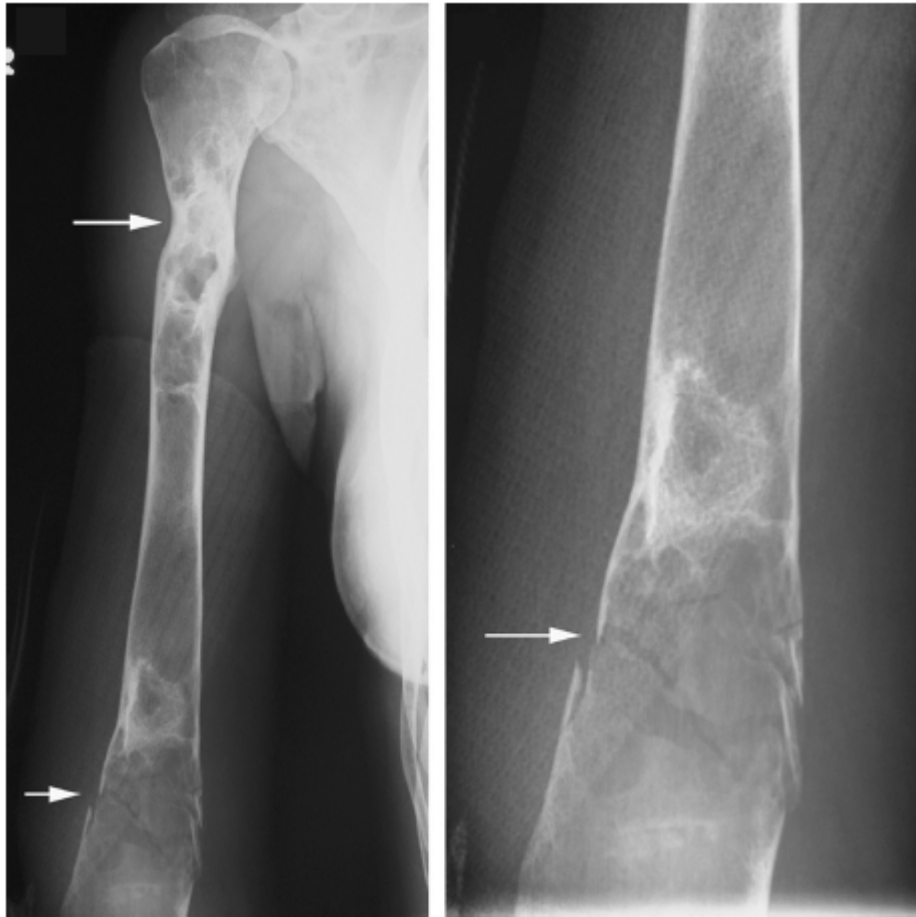
En somme, le SMCA est responsable d'un grand polymorphisme clinique, biologique et radiographique. Le diagnostic a été retenu chez les deux patientes devant l'association d'une

Puberté précoce d'origine périphérique, des taches cutanées café-au-lait, une dysplasie fibreuse (patiente N°2), un test Gn-RH négatif témoignant du caractère périphérique de la PP, et la négativité des marqueurs tumoraux.

Le diagnostic peut être confirmé par la recherche d'une mutation activatrice post-zygotique de la protéine G (GNAS) sur un échantillon de tissu atteint [73].

Une fois le diagnostic posé, une surveillance rigoureuse au long cours s'impose afin d'identifier et de traiter les complications telles les déformations, les fractures pathologiques, et une transformation maligne [72], [200], [201]. Elle comprend deux volets : une surveillance de l'atteinte osseuse DF et la surveillance des endocrinopathies.

- La surveillance de la DF dépend essentiellement de l'âge du patient, des formes asymptomatiques ou douloureuses, et les localisations.
  - En l'absence de déformation ou de douleurs, ce qui est le cas de la patiente N°1, une surveillance clinique annuelle est suffisante, et en cas d'anomalies décelées ou aggravées à l'examen une radio s'avère nécessaire[202]. En l'absence d'anomalies une surveillance tous les 2-3 ans par des radiographies est recommandée [85].
  - Cependant, en cas de patients symptomatiques (patiente N°2) ou de lésions extensives qui comportent un risque de progression, une surveillance clinique et radiologique annuelle est recommandée[85]. L'apparition brutale d'une douleur osseuse localisée doit faire évoquer une fracture ou une transformation maligne sarcomateuse [72], et réaliser une radiographie[85]. En l'absence de signes radiographiques de fracture (fig.24), une TDM et/ou IRM est nécessaire.
  - À noter que jusqu'à ce jour il n'existe pas d'indicateurs d'une transformation maligne, mais elle est plus fréquente dans les formes polyostotiques et en post-radiothérapie.



**Figure 21: radio du bras droit face montrant une fracture pathologique (petite flèche) sur DF polyostotique, avec une ancienne fracture guérie (grande flèche).[85]**

- Les patientes doivent être transférées aux spécialistes du SMCA pour la discussion de la survenue d'une phosphaturie rénale [203], d'endocrinopathie, ou le traitement par biphosphonate/chirurgical[204], [205] dans les cas suivants :
  - Forme douloureuse
  - Haut risque de fracture
  - Atteinte faciale ou crânienne associée
  - Mazabraud syndrome
  - SMCA
  - DF polyostotique

- Il est nécessaire de surveiller l'apparition et la progression d'endocrinopathies qui peuvent affecter le pronostic et accélérer la progression de la DF, en particulier un excès en GH qui peut aggraver l'atteinte cranio-faciale [117], [206], [207]:
  - La PP observée dans SMCA est d'origine périphérique, cependant elle peut progresser vers une PPC par activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, ce qui est le cas de la patiente N°2 qui a développé une PPC à l'âge de 11 ans, justifiant ainsi une surveillance des filles à la recherche d'une PPC secondaire [75].
  - L'atteinte thyroïdienne est fréquente dans le SMCA, environ 38% des cas [208], ce qui justifie une surveillance biologique (TSH, T3 et T4) et radiologique par des échographies périodiques [75].  
L'association du cancer de la thyroïde et SMCA est rare[197], cependant une surveillance annuelle par échographie s'avère également nécessaire.
  - Une surveillance de la survenue d'une phosphaturie rénale est également nécessaire, par le biais du dosage de la phosphatémie et le calcul du control rénal de l'homéostasie des phosphates par soit la ré absorption tubulaire du phosphate (TRP) ou la réabsorption tubulaire maximale du phosphate par unité de filtration glomérulaire (TmP/GFR)[75].
  - L'axe hypophysaire : Tous les patients avec SMCA doivent bénéficier au moins une fois d'un test de tolérance du glucose et un dosage de la prolactine, vu le risque d'aggravation des lésions osseuses cranio-faciales en cas d'excès de GH associé[117], [206], [207].
  - L'association du SMCA et l'hyperparathyroïdie primaire est rare et probablement ne fait pas partie du syndrome[209]. Cependant, l'hyperparathyroïdie secondaire est fréquente parmi la population générale [210]–[213], et doit être recherché par le dosage de la PTH de façon périodique car elle risque d'aggraver l'atteinte osseuse [214].
  - Comme mentionné auparavant, l'hypercorticisme est l'atteinte endocrinienne la moins observée dans le SMCA, et survient exclusivement durant la période néonatale par une hypersécrétion du cortisol par des glandes surrénales

fœtales. Aucun cas n'a été reporté au-delà d'un an de vie. Ainsi, une surveillance au-delà d'un an n'est pas justifiée.

Le traitement des deux patientes comprend trois volets :

- **Le traitement de la dysplasie fibreuse :**

En cas **d'atteinte cranio-faciale**, le traitement chirurgical est rarement indiqué, cependant une surveillance ophtalmique et auditive annuelle par des moyens cliniques et radiologiques (TDM est l'examen de première choix) s'avère nécessaire.

Les indications d'un traitement chirurgical sont essentiellement: une atteinte ophtalmique progressive, une dysmorphie sévère ou des douleurs osseuses intenses [75]. En revanche, l'efficacité des biphosphonates dans le ralentissement de la progression de la maladie et le traitement symptomatique des douleurs n'a pas été établie.

Le traitement chirurgical des **atteintes axiales et des membres** fait appel à l'enclouage centromédullaire et l'ostéosynthèse, qui ont remplacé le curetage et les greffes osseuses qui étaient pour longtemps le traitement de première intention[184], [215].

La survenue de la scoliose est bien décrite dans la littérature [216]. De ce fait, il est important de rechercher et surveiller sa survenue.

La DF répond mal aux antalgies habituelles (AINS, paracétamol etc.) et un traitement spécifique est souvent nécessaire. Il fait appel aux biphosphonates associées à une supplémentation vitamino-calcique [217], [218], qui permettent de ralentir la progression de la maladie [219]. Cependant, des études récentes ont révélé que les biphosphonates n'ont aucun effet sur l'histoire naturelle de la DF[220], [221]. Néanmoins elles restent très efficaces dans le traitement symptomatique de la douleur, souvent présente dans la DF.[183], [217], [218]

Afin d'optimiser l'efficacité des biphosphonates et de préserver l'os normal non atteint par la DF, l'approche actuelle est de prescrire la dose efficace la plus faible possible avec l'intervalle le plus long possible[75].

Le protocole recommandé pour le pamidronate est le suivant : pamidronate intraveineux à raison de 1 mg/kg par jour pendant 3 jours.[222]

Des exercices musculaires en particulier la natation et le cyclisme voire une rééducation physique sont d'intérêt capital afin de renforcer la musculature autour de l'os et ainsi minimiser le risque de fractures. [75]

- **Le traitement de la PP :** a pour objectifs de stopper la progression de la puberté et prévenir une fermeture prématurée des épiphyses. Il fait appel essentiellement au traitement par les inhibiteurs de l'aromatase qui sont les plus utilisés et ayant montré un bon recul en terme d'efficacité et de protection[223], [224], mais également à une nouvelle classe de médicaments (tamoxifène, oestrogenagonists/antagonists etc.) qui a prouvé des effets prometteurs [225]. Cependant une revue de littérature réalisée en 2018 a montré l'efficacité partielle de ces médicaments-là dans le traitement de la PP avec un nombre non négligeable d'incidents indésirables de degré variable observés au cours du traitement et après [110]:

TABLE 1 | Available data on pharmacologic management of PPP in girls with MAS.

Drugs	Effects of therapy	N. of patients (range of age at the beginning of the treatment)	References
Aromatase Inhibitors	<b>First generation: testolactone</b>		
	- Unable to slow SMR and improve FH	12 (1.8–7.8 year)	(22)
	- Frequent daily administrations were needed	2 (6.2 and 6.5 year)	(23)
	<b>Second generation: fadrozole</b>		
	- Unable to block estrogen synthesis	16 (3.2–9.7)	(24)
	- Adverse inhibiting effect on both cortisol and aldosterone biosynthesis reported		
	<b>Third generation:</b>		
	<b>Anastrozole</b>	26 (3.2–11.0 year)	(25)
	- Unable to stop vaginal bleeding nor slow SMR	1 (3.9 year)	(26)
	<b>Letrozole</b>		
- Able to decrease growth velocity and SMR	9 (3.3–8.1 year)	(27)	
- Able to stop vaginal bleeding	3 (3–5 year)	(28)	
- One episode of ovarian torsion reported	28 (1.5–8.3 year)	(29)	
Tamoxifen	- Reduced vaginal bleeding	28 (2.9–10.9 year)	(30)
	- Decreased growth velocity and SMR	1 (5.5 year)	(31)
	- Enlargement of ovarian and uterine volume reported	8 (0.3–3.7 year)	(32)
Fulvestrant	- Reduced vaginal bleeding and SMR	30 (1.7–8.5 year)	(33)
Progestins (Medroxyprogesterone acetate)	- Able to stop vaginal bleeding	5 (0.3–4.7)	(39)
		1 (1.5 year)	(36)
Anti-androgens (Cyproterone acetate)	- Unable to reduce SMR	1 (4.3 year)	(37)
		5 (3.9–6.3 year)	(38)
		1 (6 year)	(34)
Ketoconazole	- Reduced vaginal bleeding and SMR	2 (7.4 and 7.11 year)	(23)
	- Unable to halt occurrence of ovarian cysts		

N, Number; FH, Final height; SMR, skeletal maturation rate; BA, bone age.

Figure 22: liste des médicaments et principaux effets indésirables.[110]

Une Puberté précoce **centrale** secondaire peut survenir chez des patientes avec SMCA, comme le cas de la patiente N2 et se manifeste cliniquement par une progression de la Puberté précoce chez des enfants qui étaient bien contrôlés sous traitement médical [75]. Le traitement est semblable au traitement de la PPC idiopathique, et repose sur le recours aux agonistes du Gn-RH [222].

Une kystectomie ou annexectomie des kystes ovariens permettant une régression des signes pubertaires est bien notée en littérature [226], [227]. Cependant l'efficacité partielle et le risque de récurrence des kystes sur le parenchyme ovarien résiduel [188], [228] ont abouti à la rétention de l'indication chirurgicale uniquement chez les patientes avec douleur abdominale intense ou à haut risque de torsion de kystes et chez un nombre précis de femmes [110].

- **Traitement des taches café-au-lait :**

Il n'existe pas de traitement efficace bien défini en littérature des tâches d'hyperpigmentation vues dans le SMCA. En effet, des tentatives d'éclaircissement des tâches ont abouti à des taches hypo pigmentées, ce qui est non satisfaisant pour les patientes [75]. Cependant, il existe un rapport sur l'efficacité du laser à rubis pour le traitement des tâches café-au-lait [187], mais d'avantages d'investigations sont nécessaires.

**La patiente de l'observation n°3** consulte également pour un saignement vaginal dans le cadre d'une puberté précoce évaluée selon la classification Tanner S3P2, et à l'examen clinique une petite taille (-2.5 DS) un saignement visible à l'inspection, et un léger hirsutisme du dos.

Le bilan biologique réalisé chez cette patiente a montré une puberté précoce périphérique (FSH ↑ œstradiol ↑ et LH ↓), une hypothyroïdie (tSHus ↑↑) fruste (FT4 et FT3 normales) d'origine probablement non immunologique (bilan auto-immun négatif). D'autres perturbations biologiques ont été observées notamment une hyperprolactinémie. Un test de freinage par le glucose recherchant un excès de GH, ainsi que le test Gn-rhorientant la démarche diagnostique n'ont pas été réalisés chez cette patiente.

Sur le plan radiologique, l'échographie pelvienne a montré un utérus pubère homogène, témoignant de l'imprégnation oestrogénique, avec des ovaires multikystiques confirmé par

une TDM qui montre une volumineuse masse abdomino-pelvienne sans critères de malignité évidents (bien limitée et à contenu liquidien). L'IRM hypothalamo-hypophysaire réalisée chez cette patiente a montré un adénome hypophysaire, et l'hypertrophie mammaire observée chez elle est vraisemblablement secondaire à l'imprégnation hormonale (absence de lésions parenchymateuses, de kystes ou de nodules à l'échographie). A noter que les marqueurs tumoraux sont négatifs.

Le diagnostic du SVWG a été difficilement retenu chez notre patiente. En effet, l'équipe des chirurgiens ont été initialement pour un traitement chirurgical radical des kystes ovariens et de l'adénome hypophysaire. C'est la connaissance des principales caractéristiques du syndrome qui a permis d'évoquer le diagnostic de façon précoce, permettant ainsi une rémission clinique complète ainsi qu'éviter une chirurgie lourde souvent mutilante.

C'est l'association d'une hypothyroïdie chronique à la pseudo-puberté et un retard d'âge osseux qui est très évocatrice de ce diagnostic. En effet, c'est la seule forme de pseudo puberté précoce avec un retard d'âge osseux [126], [127], [154].

Les anomalies biologiques et radiologiques observées chez notre patiente sont compatibles avec la littérature. En effet, Le SVWG est caractérisé sur le plan biologique par une hypothyroïdie souvent sévère et non compensée, Ft4 basse [127], [128], [138], [156], [161], [162], [229], une TSH très élevée >100ml/eq [127], [128], [130], [138], [152], [153], [156], [156], [158], [161], [162], [229], [230], et un test au gn-rh négatif [128], [146], [162]. Les gonadotrophines FH et LH sont pré pubères ou normales chez la majorité des patients [130], [137], [138], [153] il est à noter que plusieurs cas de SVWG ont été rapportés avec un taux élevé de la FSH [128], [144], [154], [156], [164], [230] et il existe également une élévation de la 17 b œstradiol avec une hyperprolactinémie [130], [152], [153], [156], [161], [162], [229], la PRL est exceptionnellement normale [137]. Une anémie hypochrome est souvent présente [127]–[130], [136], [154], [159], [160], [162]–[164]. Quant au plan auto-immun la plupart des cas présentés ont des anticorps anti-tpo positifs [138], [161], [230] et des anti-thyroglobuline positifs [138].

Les marqueurs tumoraux CA 125 [4]–[6], [10], [27], [37], [49], AFP [135], [161] et exceptionnellement l'inhibine [229] sont fréquemment augmentés, ce qui suggère qu'une élévation de ces marqueurs ne peut résulter d'un néo, mais être due à une hyperstimulation

ovarienne et à la formation des kystes.[161] A noter que CA 125 peut être augmenté dans d'autres pathologies bénignes à savoir l'endométriose ,les abcès tubo-ovariens et les fibromes utérins [229]. Ainsi, il faut penser au diagnostic même devant une masse ovarienne unilatérale avec une inhibine élevée ce qui permet d'éviter une chirurgie inutile.une normalisation des marqueurs tumoraux après instauration d'un traitement hormonal substitutif [229] est souvent la règle.

Sur le plan radiologie, l'échographie est utilisée à visée diagnostique et montre souvent un utérus pubère en forme et taille avec des kystes ovariens [162]et peut découvrir une ascite, des épanchements péricardiques et pleuraux en rapport avec le myxœdème [127],mais peut être également utilisée chez les filles pré et post pubère pour surveiller l'évolution des kystes ovariens infra cliniques sous traitement [127]. Il est à noter que Kumar et Al. Ont présenté le seul cas de SVWG sans kystes ovariens à la radio [231].

L'IRM est utilisée pour déceler les anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire ,et montre souvent un élargissement hypophysaire en rapport avec l'hyperplasie thyroïdienne source de faux diagnostic d'une tumeur hypophysaire [179]. Cependant, l'association avec des tumeurs hypophysaires est bien décrite dans la littérature[126], [129], [135], [151]–[153]. Au total ,c'est l'association du retard d'âge osseux avec une TSH élevée et FT4 basse qui sont caractéristiques du SVWG sur le plan biologique [179], [232].

Une fois le diagnostic de SVWG posé la patiente a été mise sous traitement hormonal à base de lévothyroxine, et les rdv de contrôle ont montré une très bonne réponse au traitement, notamment, une régression des symptômes cliniques en particulier le saignement vaginal et le développement pubertaire, une normalisation des anomalies biologiques ainsi que la régression jusqu'à la disparition complète des kystes ovariens et de l'adénome hypophysaire. Le traitement de la pseudo puberté précoce associée à une hypothyroïdie dans le cadre du SVWG repose sur un traitement hormonal thyroïdien substitutif à base de la lévothyroxine, ayant un effet feedback négatif sur l'hyperplasie hypophysaire permettant une régression des symptômes thyroïdiens, comme mentionné sur le rapport initial de van wyk et grumbach[126].Une régression des kystes ovariens sur l'imagerie est également observée sur plusieurs rapports, ainsi qu'une normalisation des anomalies biologiques [127], [129], [137], [153], [156], [229], [233] notamment les marqueurs tumoraux [229].

D'autres séries de cas ont noté la résolution de la pseudo puberté et le retour à la normale de la vitesse de croissance [144], [162], [231]. Le SUA peut persister malgré le traitement hormonal. Ceci s'explique par l'hyperplasie endométriale secondaire à l'hyperosérogénie. Un traitement à base de progestérone semble être efficace dans ce cas-là [137]. Le traitement chirurgical n'est plus proposé en première intention et il est réservé uniquement en cas de torsion ovarienne [128], [234], une rupture ovarienne, une instabilité hémodynamique ou en cas d'échec de régression des kystes sous traitement hormonal. Une PEC diagnostique et thérapeutique précoce permet l'atteinte de la taille cible normal [43], [135], [235], [236], ce qui était le cas pour notre patiente.

**La discussion de la patiente N°4** suit un raisonnement différent des patientes précédentes. En effet, la patiente consulte à un âge très jeune pour un développement pubertaire associé à un épisode unique de saignement vaginal, et qui surviennent 8 mois après une annexectomie droite emportant un kyste ovarien. L'examen clinique de la patiente affirme une hypertrophie mammaire bilatérale évaluée selon Tanner S2P1, avec des organes génitaux externes de type infantile sans d'autres signes associés en particuliers l'absence de lésions cutanées, ou osseuses. L'âge osseux de la patiente au moment de la consultation a montré une avance osseuse estimée à 2 ans pour un âge chronologique de 12 mois avec une normalité du bilan biologique et radiologique.

La patiente a été suivie sur une durée de 4 ans en consultation de pédiatrie des résidents pour suspicion d'un SMCA qui s'est révélée par la suite être une erreur diagnostique.

C'est la présentation clinique et paraclinique, et surtout l'évolutivité qui a permis d'exclure le SMCA. La patiente a subi une ovariectomie droite à l'âge de deux 2mois et les données anatomopathologiques sont non retrouvées (dossier de sa première hospitalisation non retrouvé), mais le geste chirurgical est probablement porté devant la haute suspicion de la malignité du kyste ovarien : AFP ↑↑↑, la TDM confirmant le caractère tumoral, et la chute de l'AFP après annexectomie. A noter que les tumeurs les plus fréquentes parmi cette tranche d'âge sont les rhabdomyosarcomes suivis de tumeurs du sinus endodermique (<2ans) et les tumeurs de la granulosa ovarienne (partie causes tumorales du SUA).

Lors des rdv de contrôle, on a noté une nette amélioration clinique en particulier une régression des signes pubertaires et un bon développement staturo-pondéral et psychomoteur

sans apparition de douleurs osseuses, déformations ou de signes orientant vers une perturbation hormonale (hyperthyroïdie, acromégalie ou syndrome de cushing). L'avance de l'âge osseux observée initialement s'est normalisée, ainsi que les échographies de control. Une IRM pelvienne faite également à l'âge de 2 ans est sans particularités.

L'apparition à l'âge de 5ans de troubles du comportement, et de tâches cutanées achromiques qui ont disparu lors du contrôle du 6 mois n'est pas évocatrice du SMCA. En effet, il n'existe pas de revues concernant la présence de la composante psychique ou de tâches cutanées **achromiques** avec le SMCA.

Au sommaire, Il est d'une grande importance de noter que bien que le diagnostic de la puberté précoce périphérique secondaire aux deux précédents syndromes est difficile, Il ne faut pas négliger et oublier une origine tumorale qui est fréquente parmi cette tranche d'âge, de diagnostic relativement facile par rapport aux deux entités, et dont une PEC diagnostique et thérapeutique précoce est primordiale pour le pronostic vital et fonctionnel.

## V. CONCLUSION :

Le saignement vaginal chez les filles pré-pubères est un motif rare de consultation en endocrinologie et gynécologique pédiatriques.

Les étiologies sont multiples et variées allant des corps étrangers, traumatismes, vulvovaginites /dermatoses, prolapsus urétral, les causes endocriniennes jusqu'aux étiologies malignes.

L'origine endocrinienne doit toujours être évoquée devant des signes cliniques précoces de puberté avec à l'examen physique un hymen oestrogénique.

Le SMCA et SVWG sont deux entités rares qui doivent être évoquées respectivement devant l'association d'une puberté précoce avec une dysplasie osseuse et des taches cutanées café-au-lait, ou une longue histoire d'hypothyroïdie.

La connaissance des principales caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de ces deux entités est d'intérêt capital car elle permet d'alléger la démarche diagnostique, et d'éviter des explorations voire des traitements invasifs.

Bien que Le diagnostic de ces deux syndromes rares est difficile, il ne faut pas passer à côté d'une origine tumorale qui est plus fréquente parmi cette tranche d'âge, de diagnostic relativement facile, et dont une prise en charge précoce est capitale pour le pronostic vital et fonctionnel des filles.

## RESUME

**Titre :** le saignement vaginal chez les filles pré-pubères : à propos de 4 cas.

**Auteur :**Elmahdi CHARIF.

**Rapporteur :** Pr. Ahmed GAOUZI.

**Mots clés :** puberté précoce, McCune-Albright, dysplasie osseuse, syndrome de Van Wyk-Grumbach, hypothyroïdie.

Le saignement vaginal ou utérin anormal chez les filles pré-pubères est d'étiologie diverse et variée allant des corps étrangers, traumatismes, vulvovaginites/dermatoses, prolapsus urétral, causes endocriniennes jusqu'aux étiologies malignes. Le saignement d'origine endocrinienne dans le cadre d'une puberté précoce est rare, et il est dû à une puberté précoce centrale, ou une puberté précoce périphérique. Le syndrome de McCune-Albright et le syndrome de Van Wyk-Grumbach sont deux entités rares qui doivent être évoquées respectivement devant l'association de puberté précoce, une dysplasie osseuse et des taches cutanées café-au-lait ou une longue histoire d'hypothyroïdie.

Notre étude rétrospective est portée sur une série de 4 patientes suivies en consultation d'endocrinologie pédiatrique au service de pédiatrie PII CHU Avicenne Rabat.

Les 4 patientes de la série ont consulté pour un saignement vaginal pré-pubère associé à un développement mammaire bilatéral rentrant dans le cadre de puberté précoce, avec au bilan paraclinique des anomalies biologiques témoins de la puberté précoce qui est d'origine périphérique, et à l'imagerie un utérus pubère témoignant de l'imprégnation oestrogénique avec notamment des kystes ovariens, et un adénome hypophysaire chez une patiente.

L'association d'une puberté précoce, hypothyroïdie chronique et un retard d'âge osseux a permis de retenir le diagnostic de Van Wyk-Grumbach, ce qui a permis de démarrer un traitement hormonal (lévothyroxine) précocement évitant ainsi une chirurgie ovarienne lourde des kystes ovariens et la rémission complète des signes cliniques, les anomalies paracliniques notamment la régression complète de l'adénome hypophysaire, et l'atteinte de la taille cible. Le diagnostic de McCune-Albright a été retenu chez deux patientes devant une pseudo-puberté périphérique (absence de pic LH au test GnRh), présence de taches cutanées café-au-lait, et la dysplasie osseuse. Malgré les progrès dans le traitement médical et chirurgical de la PP dans le Syndrome de McCune-Albright, l'efficacité partielle et le risque de récurrences sont non négligeables et semblent ne pas contrôler l'activité de la maladie à long terme. Bien que le diagnostic de ces deux entités rares est difficile, il ne faut pas passer à côté d'une origine tumorale dont une prise en charge précoce est capitale pour le pronostic, ce qui est le cas d'une patiente qui était longtemps suivie pour suspicion du syndrome de McCune-Albright.

## ABSTRACT

**Title:** abnormal uterine bleeding in prepubertal girls: about 4 cases.

**Author:**Elmahdi CHARIF.

**Supervisor:** Pr. Ahmed GAOUZI.

**Key words:** precocious puberty, McCune-Albright, Fibrous dysplasia, van wyk and grumbach syndrome, hypothyroidism.

Abnormal vaginal or uterine bleeding among pre-pubertal girls is of a diverse and varied etiology ranging from foreign bodies, trauma, vulvovaginitis / dermatosis, urethral prolapse, endocrine causes to malignant etiologies. Endocrine bleeding in precocious puberty is rare, and it is caused either by central precocious puberty, or peripheral precocious puberty. McCune-Albright syndrome and Van Wyk-Grumbach syndrome are two rare entities that must be mentioned respectively when faced with the association of precocious puberty, fibrous dysplasia and café-au-lait skin spots or a long history of hypothyroidism.

Our retrospective study is carried out on a series of 4 patients followed in pediatric endocrinology consultation at the pediatric department PII in university hospital center Avicenne Rabat.

The 4 patients in the series consulted for a pre-pubertal vaginal bleeding associated with bilateral breast development within the framework of precocious puberty. The paraclinical assessment of biological abnormalities witnessing precocious puberty which is of peripheral origin, and at the imagery a pubescent uterus testifying of estrogenic impregnation along with ovarian cysts, and a pituitary adenoma at MRI in one patient.

The association of precocious puberty, chronic hypothyroidism and a delay in bone age made it possible to retain the diagnosis of Van Wyk-Grumbach, which allowed starting hormonal treatment (levothyroxine) early, thus avoiding heavy surgery of ovarian cysts and a complete remission of clinical signs paraclinical abnormalities including complete regression of the pituitary adenoma, and reaching the target size. The McCune-Albright diagnosis was adopted on two patients with peripheral pseudo-puberty (absence of an LH peak on the GnRh test), presence of café-au-lait skin spots, and fibrous dysplasia. Despite advances in the medical and surgical treatment of PP in McCune-Albright Syndrome, the partial efficacy and risk of recurrence is significant and does not appear to control disease activity in the long term. Although the diagnosis of these two rare entities is difficult, we must not miss a tumor origin for which early management is essential for the prognosis, which is the case of a patient who was followed for a long time for suspicion of McCune-Albright syndrome.

## ملخص

العنوان: النزيف المهبلي لدى الفتيات قبل سن البلوغ: حول أربع حالات

المؤلف: المهدي الشريف

المشرف: ذ. أحمد كوزي

الكلمات الرئيسية: بلوغ مبكر، تكوين البرايت، "ديسبلازيا" العظام، متلازمة فان ويك و غرومباغ، قصور الغدة الدرقية.

يعزى نزيف المهبل أو الرحم غير الطبيعي عند الفتيات في مرحلة ما قبل البلوغ إلى عدة أسباب تتراوح بين أجسام غريبة، صدمات، التهاب الفرج و المهبل/التهاب الجلد، تدلي الإحليل، مشاكل الغدد الصماء و حتى إلى الأورام الخبيثة. يعد النزيف المهبلي الناتج عن مشاكل الغدد الصماء في سياق البلوغ المبكر أمرا نادر الحدوث، و مرد ذلك إلى بلوغ مبكر مركزي أو بلوغ مبكر هامشي.

متلازمة تكوين البرايت و متلازمة فان ويك و غرومباغ هما وحدتان نادرتان ينبغي الإشارة إليهما على التوالي أمام ارتباط البلوغ المبكر مع "ديسبلازيا" العظام و بقع جلدية، أو سيرورة طويلة من خمول الغدة الدرقية. تم إجراء دراستنا بشكل رجعي على مجموعة مكونة من أربع مريضات تم تتبعهم بطب الغدد الصماء للأطفال في مصلحة الأطفال ( PII ) بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط.

تم فحص المريضات الأربع من أجل نزيف مهبل قبل البلوغ مع نمو لكلا النهدين و ذلك في إطار البلوغ المبكر. و أظهرت التحاليل المخبرية اختلالات بيولوجية شاهدة على بلوغ مبكر ذو أصل هامشي، كما أثبت الفحص بالرنين الصوتي صور للرحم في مرحلة البلوغ شاهدة على تشريب الرحم بالأستروجين مع تواجد أكياس على مستوى المبيض، وكذا ورم الغدة النخامية لدى مريضة في التصوير بالرنين المغناطيسي.

إن الجمع بين البلوغ المبكر و قصور الغدة الدرقية و كذا التأخر في عمر العظام، قد مكن من تشخيص متلازمة فان ويك و غرومباغ، الأمر الذي سمح ببدء علاج هرموني (هرمون الغدة الدرقية الوريدي) بشكل مبكر و بالتالي تجنب جراحة كبرى للمبيض و كذا التعافي و التخلص الكامل من الأعراض السريرية و الاختلالات شبه السريرية و التراجع الكامل لورم الغدة النخامية، و أيضا الوصول للطول المرجو.

تم تشخيص متلازمة تكوين البرايت لدى مريضتين اثنتين مصابتين ببلوغ مبكر هامشي(عدم تسارع LH في الاختبار GnRh) وبقع جلدية مع "ديسبلازيا" العظام. على الرغم من التقدم المحرز في العلاج الطبي و الجراحي للبلوغ المبكر الملاحظ في متلازمة تكوين البرايت فإن الفعالية الجزئية و خطر تكرار ذلك لا يستهان بهما، و يبدو أنهما لا يتحكما في نشاط المرض على المدى الطويل.

بغض النظر عن صعوبة تشخيص هاتين المتلازمتين النادرتين فإنه لا ينبغي تجاهل الأورام المسببة للنزيف، بحيث تعد الرعاية المبكرة بالغة الأهمية من أجل التعافي، و هي حالة المريضة التي تمت متابعتها لفترة طويلة للاشتباه في إصابتها بمتلازمة تكوين البرايت.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] « American College of Obstetricians and Gynecologists. (2001). ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*, 72(3), 263-271. »
- [2] « Bacon, J. L. (2017). Abnormal uterine bleeding: current classification and clinical management. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 44(2), 179-193. »
- [3] « Shwayder, J. M. (2000). Pathophysiology of abnormal uterine bleeding. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 27(2), 219-234. »
- [4] « Kondamudi, N. P., Gupta, A., Watkins, A., & Bertolotti, A. (2014). Prepubertal girl with vaginal bleeding. *The Journal of emergency medicine*, 46(6), 769-771. »
- [5] « Wang, X., Zeng, W., Xu, S., Huang, L., Lai, Y., & Yu, Y. (2020). A case report and literature review of vaginal bleeding in prepubertal girl. *Acta Paediatrica*, 109(10), 1944-1947. »
- [6] « Dwiggin, M., & Gomez-Lobo, V. (2017). Current review of prepubertal vaginal bleeding. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 29(5), 322-327. »
- [7] « Söderström, H. F., Carlsson, A., Börjesson, A., & Elfving, M. (2016). Vaginal bleeding in prepubertal girls: etiology and clinical management. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 29(3), 280-285. »
- [8] « Merritt, D. F. (1998, February). Evaluation of vaginal bleeding in the preadolescent child. In *Seminars in pediatric surgery* (Vol. 7, No. 1, pp. 35-42). WB Saunders. »
- [9] « Fishman, A., & Paldi, E. (1991). Vaginal bleeding in premenarchal girls: a review. *Obstetrical & gynecological survey*, 46(7), 457-460. »
- [10] « Imai, A., Horibe, S., & Tamaya, T. (1995). Genital bleeding in premenarcheal children. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 49(1), 41-45. »
- [11] « Holliday, K., & Agwu, J. C. (2018). Vaginal bleeding in the pre-pubertal child. *Paediatrics and Child Health*, 28(3), 144-148. »
- [12] « Moon, L. M., Childress, K. J., Isaac, R., & Adeyemi-Fowode, O. (2018). Medical child abuse: a case presenting as anogenital bleeding of unknown origin in an older child. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 31(6), 637-639. »

- [13] « Medical and Scientific Advisory Council recommendations regarding girls and women with inherited bleeding disorders. Medical and Scientific Advisory Council document #245. National Hemophilia Foundation, 2016. <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/245.pdf>. Accessed January 21,2020 ».
- [14] « Medical and Scientific Advisory Council recommendations on the care and treatment of individuals with Von Willebrand disease. Medical and Scientific Advisory Council document #232. National Hemophilia Foundation, 2015. <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/232VWDresolution.pdf> .Accessed January 21, 2020 ».
- [15] « Zhang, J., Zhang, B., Su, Y., Guo, S., Liu, C., Bai, J., & Xie, X. (2020). Prepubertal vaginal bleeding: an inpatient series from a single center in Fujian China. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 33(2), 120-124. »
- [16] « Chambers, C., & Adeyemi-Fowode, O. (2020). Prepubertal bleeding as a presenting symptom of Von Willebrand disease: a case report. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 33(2), 167-169. »
- [17] « Howell, J. O., & Flowers, D. (2016). Prepubertal vaginal bleeding: etiology, diagnostic approach, and management. *Obstetrical & gynecological survey*, 71(4), 231-242. »
- [18] « Adams, J. A., Kellogg, N. D., Farst, K. J., Harper, N. S., Palusci, V. J., Frasier, L. D., ... & Starling, S. P. (2016). Updated guidelines for the medical assessment and care of children who may have been sexually abused.*Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 29(2), 81-87. »
- [19] « Fraser IS, Inceboz US. Defining disturbances of the menstrual cycle. In: O'Brien PNS, Cameron IT, MacLean AB, eds. *Disorders of the Menstrual Cycle*. London, UK: RCOG Press; 2000:151–152 ».
- [20] « Fraser, I. S., Critchley, H. O. D., Munro, M. G., & Broder, M. (2007). Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding?.*Human reproduction*, 22(3), 635-643. »

- [21] « Fraser, I. S., Critchley, H. O., Munro, M. G., & Broder, M. (2007). A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding\*. *Fertility and sterility*, 87(3), 466-476. »
- [22] « Woolcock, J. G., Critchley, H. O., Munro, M. G., Broder, M. S., & Fraser, I. S. (2008). Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertility and sterility*, 90(6), 2269-2280. »
- [23] « Fraser, I. S., Critchley, H. O., Broder, M., & Munro, M. G. (2011, September). The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 29, No. 5, p. 383). »
- [24] « Khafaga A, Goldstein SR. Abnormal Uterine Bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019 Dec;46(4):595-605. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.001. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31677744. »
- [25] « Gourc, C., Gignoux, L., Simon, E., & Haas, H. (2014). SFP P-175-Prise en charge des méno-métrorragie aux urgences pédiatrique en France. *Archives de Pédiatrie*, 21(5), 885. »
- [26] « VAGINAL BLEEDING IN PEDIATRIC PATIENTS. Ann-Regan Grider, M.D, Paula J. Adams hillard, M.D., University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio. »
- [27] « Akani, CI, Pepple, DK et Ugboma, HA (2005). Prolapsus urétral: une analyse rétrospective des cas hospitalisés à Port Harcourt. *Journal nigérian de médecine: journal de l'Association nationale des médecins résidents du Nigéria*, 14 (4), 396-399. »
- [28] « Vunda, A., Vandertuin, L. et Gervaix, A. (2011). Prolapsus urétral: un diagnostic négligé d'hémorragie urogénitale chez les filles préménarquées. *Le Journal de pédiatrie*, 158 (4), 682-683. »
- [29] « Yang, X., Sun, L., Ye, J., Li, X., & Tao, R. (2017). Ultrasonography in detection of vaginal foreign bodies in girls: a retrospective study. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 30(6), 620-625. »
- [30] « Smith, Y. R., Berman, D. R., & Quint, E. H. (2002). Premenarchal vaginal discharge: findings of procedures to rule out foreign bodies. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 15(4), 227-230. »

- [31] « Wu, M. H., Huang, S. C., Lin, Y. S., Lin, M. F., & Chou, C. Y. (1995). Intravaginal foreign body retained for a long duration. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 50(2), 193-195. »
- [32] « Herman-Giddens, M. E. (1994). Vaginal foreign bodies and child sexual abuse. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 148(2), 195-200. »
- [33] « Thaman, L. A., & Eichenfield, L. F. (2014). Diapering habits: a global perspective. *Pediatric dermatology*, 31, 15-18. »
- [34] « Kyrgios, I., Emmanouilidou, E., Theodoridis, T., & Galli-Tsinopoulou, A. (2014). An unexpected cause of vaginal bleeding: the role of pelvic radiography. *Case Reports*, 2014, bcr2013202958. »
- [35] « Nayak, S., Witchel, S. F., & Sanfilippo, J. S. (2014). Vaginal foreign body: a delayed diagnosis. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 27(6), e127-e129. »
- [36] « Spitzer, R. F., Kives, S., Caccia, N., Ornstein, M., Goia, C., & Allen, L. M. (2008). Retrospective review of unintentional female genital trauma at a pediatric referral center. *Pediatric emergency care*, 24(12), 831-835. »
- [37] « Saxena AK, Steiner M, Höllwarth ME. Straddle injuries in female children and adolescents: 10-year accident and management analysis. *Indian J Pediatr*. 2014;81:766–769. »
- [38] « Emans SJ, Laufer MR. *Pediatric and adolescent gynecology*. 1st ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2012. »
- [39] « Russo, M., Rosa-Rizzotto, M., Giolito, M., Ranzato, C., Facchin, P., & Aprile, A. (2017). Genital trauma and vaginal bleeding: is it a lapse of time issue? A case report of a prepubertal girl and review of the literature. *International journal of legal medicine*, 131(1), 185-189. »
- [40] « Finkelhor, D., Hotaling, G., Lewis, I. A., & Smith, C. (1990). Sexual abuse in a national survey of adult men and women: Prevalence, characteristics, and risk factors. *Child abuse & neglect*, 14(1), 19-28. »
- [41] « Heger, A., Ticson, L., Velasquez, O., & Bernier, R. (2002). Children referred for possible sexual abuse: medical findings in 2384 children. *Child abuse & neglect*, 26(6-7), 645-659. »

- [42] « Christian, C. W., Lavelle, J. M., De Jong, A. R., Loiselle, J., Brenner, L., & Joffe, M. (2000). Forensic evidence findings in prepubertal victims of sexual assault. *Pediatrics*, 106(1), 100-104. »
- [43] « Bruder JM, Samuels MH, Bremner WJ, Ridgway EC & Wierman ME. Hypothyroid-induced macroorchidism: use of a gonadotropinreleasing hormone agonist to understand its mechanism and augment adult stature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995 80 11–16. (doi:10.1210/jc.80.1.11) ».
- [44] « Kellogg, N. (2005). The evaluation of sexual abuse in children. *Pediatrics*, 116(2), 506-512. »
- [45] « Bell, T. A., Stamm, W. E., Chou Kuo, C., Holmes, K. K., & Grayston, J. T. (1992). Chronic Chlamydia trachomatis infections in infants. *Jama*, 267(3), 400-402. »
- [46] « Vilano, S. E., & Robbins, C. L. (2016). Common prepubertal vulvar conditions. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 28(5), 359-365. »
- [47] « Loening-Baucke, V. (1991). Lichen sclerosus et atrophicus in children. *American Journal of diseases of children*, 145(9), 1058-1061. »
- [48] « Powell, J. J., & Wojnarowska, F. (1999). Lichen sclerosus. *The Lancet*, 353(9166), 1777-1783. »
- [49] « Powell, J., & Wojnarowska, F. (2001). Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 44(5), 803-806. »
- [50] « Lowe, F. C., Hill, G. S., Jeffs, R. D., & Brendler, C. B. (1986). Urethral prolapse in children: insights into etiology and management. *The Journal of urology*, 135(1), 100-103. »
- [51] « Hillyer, S., Mooppan, U., Kim, H., & Gulmi, F. (2009). Diagnosis and treatment of urethral prolapse in children: experience with 34 cases. *Urology*, 73(5), 1008-1011. »
- [52] « DiSaia, P. J., Creasman, W. T., Mannel, R. S., McMeekin, D. S., & Mutch, D. G. (2017). *Clinical gynecologic oncology e-book*. Elsevier Health Sciences. »
- [53] « Lanzillo, M. P., Orofino, A., Paradies, G., Zullino, F., Caroppo, F., & Leggio, S. (2012). Metrorrhagia in a child with an endodermal sinus tumor of the vagina. »

- [54] « Herman-Giddens, M. E., Slora, E. J., Wasserman, R. C., Bourdony, C. J., Bhapkar, M. V., Koch, G. G., & Hasemeier, C. M. (1997). Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*, 99(4), 505-512. »
- [55] « Lingtart A, Lahlou N, Adamsbaum C, Roger M, Carel JC. Pubertés précoces. In : *Encyclopédie Médico- Chirurgicale*, 10-033-C-10, Elsevier Masson SAS, Paris, 2012. »
- [56] « Chalumeau, M., Chemaitilly, W., Trivin, C., Adan, L., Bréart, G., & Brauner, R. (2002). Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics*, 109(1), 61-67. »
- [57] « Saenger P. Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty. In: *UpToDate*. Hoppin AG, Kathryn A, eds. Wolters Kluwer; 2015. »
- [58] « Beauloye, V. (2013). Pubertés précoces. *Louvain médical*, 132, 669. »
- [59] « Fritz, M. A., & Speroff, L. (2012). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. lippincott Williams & wilkins. »
- [60] « Korkmaz, O., & Gursu, H. A. (2016). An unusual cause of vaginal bleeding in a prepubertal girl. *Pediatric annals*, 45(3), e76-e77. »
- [61] « Sugar, N. F., & Graham, E. A. (2006). Common gynecologic problems in prepubertal girls. *Pediatrics in review*, 27(6), 213. »
- [62] « Albright, F., Butler, A. M., Hampton, A. O., & Smith, P. (1937). Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of five cases. *New England Journal of Medicine*, 216(17), 727-746. »
- [63] « McCUNE, D. J., & Bruch, H. (1937). Osteodystrophia fibrosa: report of a case in which the condition was combined with precocious puberty, pathologic pigmentation of the skin and hyperthyroidism, with a review of the literature. *American Journal of Diseases of Children*, 54(4), 806-848. »
- [64] « Holbrook, L., & Brady, R. (2020). McCune Albright Syndrome. *StatPearls [Internet]*. »

- [65] « McCune, D. J. (1936). Osteitis fibrosa cystica: the case of a nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. *Am J Dis Child.*, 52, 743-744. »
- [66] « Chapurlat, R. D., & Orcel, P. (2008). Fibrous dysplasia of bone and McCune–Albright syndrome. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 22(1), 55-69. »
- [67] « Florez, H., Peris, P., & Guañabens, N. (2016). Displasia fibrosa. Revisión clínica y abordaje terapéutico. *Medicina Clínica*, 147(12), 547-553. »
- [68] « HD, Dorfman. Czerniak B. Bone tumors. St. Louis. Mosby, 1998, p. 879. »
- [69] « Firat, D., & Stutzman, L. (1968). Fibrous dysplasia of the bone: review of twenty-four cases. *The American journal of medicine*, 44(3), 421-429. »
- [70] « RJ, R. (1963). Fibrous dysplasia of bone. A review of 25 cases. *Archives of Pathology*, 75, 480-495. »
- [71] « Schajowicz, F., & Cabrini, R. L. (1954). Histochemical studies of bone in normal and pathological conditions: With special reference to alkaline phosphatase, glycogen and mucopolysaccharides. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 36(3), 474-489. »
- [72] « Ruggieri, P., Sim, F. H., Bond, J. R., & Krishnan Unni, K. (1994). Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer*, 73(5), 1411-1424. »
- [73] « Weinstein, L. S., Shenker, A., Gejman, P. V., Merino, M. J., Friedman, E., & Spiegel, A. M. (1991). Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune–Albright syndrome. *New England Journal of Medicine*, 325(24), 1688-1695. »
- [74] « Schwindinger, W. F., Francomano, C. A., & Levine, M. A. (1992). Identification of a mutation in the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in McCune-Albright syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(11), 5152-5156. »
- [75] « Dumitrescu, C. E., & Collins, M. T. (2008). McCune-albright syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 3(1), 1-12. »
- [76] « Bianco, P., Riminucci, M., Majolagbe, A., Kuznetsov, S. A., Collins, M. T., Mankani, M. H., ...& Gehron Robey, P. (2000). Mutations of the GNAS1 gene, stromal cell

- dysfunction, and osteomalacic changes in non-McCune-Albright fibrous dysplasia of bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(1), 120-128. »
- [77] « Idowu, B. D., Al-Adnani, M., O'donnell, P., Yu, L., Odell, E., Diss, T., ...& Flanagan, A. M. (2007). A sensitive mutation-specific screening technique for GNAS1 mutations in cases of fibrous dysplasia: the first report of a codon 227 mutation in bone. *Histopathology*, 50(6), 691-704. »
- [78] « Floch, C. Les kystes ovariens autonomes isolés et le syndrome de McCune-Albright: deux entités différentes?. »
- [79] « Philippe Chanson. Syndrome de McCune-Albright. *Médecine thérapeutique / Endocrinologie*. 1999;1(1):87-0. »
- [80] « Chanson, P., Salenave, S., & Bouvattier, C. (2007). Les atteintes endocriniennes au cours du syndrome de McCune-Albright de l'enfant à l'adulte. *Med Clin Endocrinol Diab*, 30, 53-58. »
- [81] « Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clinical Genetics* 1986; 29: 321-324. »
- [82] « Riminucci, M., Saggio, I., Gehron Robey, P., & Bianco, P. (2006). Fibrous dysplasia as a stem cell disease. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(S2), P125-P131. »
- [83] « Collins, M. T., Singer, F. R., & Eugster, E. (2012, June). McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. In *Orphanet journal of rare diseases* (Vol. 7, No.S1, p. S4). BioMed Central. »
- [84] « LICHTENSTEIN, L. (1942). A condition affecting one, several or many bones, the Graver cases of which may present abnormal pigmentation of skin, premature sexual development, hyperthyroidism or still other extra-skeletal abnormalities. *Arch. Pathol.*, 33, 777-816. »
- [85] « Bousson, V., Rey-Jouvin, C., Laredo, J. D., Le Merrer, M., Martin-Duverneuil, N., Feydy, A., ...& Orcel, P. (2014). Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: Imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. *European journal of radiology*, 83(10), 1828-1842. »
- [86] « Feldman, F. (1988). Tuberous sclerosis, neurofibromatosis and fibrous dysplasia. *Diagnosis of Bone and Joint Disorder.*, 6, 4033-4072. »

- [87] « Forest M. Fibrous dysplasia. In: Forest M, Tomeno B, Vanel D, editors. Orthopedic surgical pathology. Edinburg: Churchill Livingstone; 1988. p. 595–612. »
- [88] « Pollandt, K., Engels, C., Werner, M., & Delling, G. (2002). Fibröse Dysplasie. *Der Pathologe*, 23(5), 351-356. »
- [89] « Kransdorf, M. J., Moser Jr, R. P., & Gilkey, F. W. (1990). Fibrous dysplasia. *Radiographics*, 10(3), 519-537. »
- [90] « Bianco P, Robey PG, Wientroub S. Fibrous dysplasia. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H, editors. *Pediatric bone*. Academic Press, Elsevier; 2003. p. 509–44 ».
- [91] « Collins, M. T. (2006). Spectrum and natural history of fibrous dysplasia of bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(S2), P99-P104. »
- [92] « Collins MT, Bianco P: Fibrous dysplasia. In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism 6th edition*. Edited by: Favus MJ. Washington, D.C.: American Society for Bone and Mineral Research; 2006:415-418. »
- [93] « Henry, A. (1969). Monostotic fibrous dysplasia. *The Journal of bone and joint surgery*. British volume, 51(2), 300-306. »
- [94] « Hart, E. S., Kelly, M. H., Brillante, B., Chen, C. C., Ziran, N., Lee, J. S., ...& Collins, M. T. (2007). Onset, progression, and plateau of skeletal lesions in fibrous dysplasia and the relationship to functional outcome. *Journal of bone and mineral research*, 22(9), 1468-1474. »
- [95] « Harris, W. H., Dudley, H. R., & Barry, R. J. (1962). The natural history of fibrous dysplasia: an orthopaedic, pathological, and roentgenographic study. *JBJS*, 44(2), 207-233. »
- [96] « Chapurlat, R. D., & Meunier, P. J. (2000). Fibrous dysplasia of bone. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 14(2), 385-398. »
- [97] « Shepherd crook deformity | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org ». <https://radiopaedia.org/articles/shepherd-crook-deformity?lang=us> (consulté le mars 29, 2021).
- [98] « Mohammadi-Araghi, H., & Haery, C. (1993). Fibro-osseous lesions of craniofacial bones. The role of imaging. *Radiologic Clinics of North America*, 31(1), 121-134. »

- [99] « Maramattom, B. V. (2006). Leontiasis ossea and post traumatic cervical cord contusion in polyostotic fibrous dysplasia. *Head & face medicine*, 2(1), 1-4. »
- [100] « Robinson, C., Collins, M. T., & Boyce, A. M. (2016). Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: clinical and translational perspectives. *Current osteoporosis reports*, 14(5), 178-186. »
- [101] « Leet, A. I., & Collins, M. T. (2007). Current approach to fibrous dysplasia of bone and McCune–Albright syndrome. *Journal of children’s orthopaedics*, 1(1), 3-17. »
- [102] « FOSTER, C. M., ROSS, J. L., SHAWKER, T., PESCOVITZ, O. H., LORIAUX, D. L., CUTLER JR, G. B., & COMITE, F. (1984). Absence of pubertal gonadotropin secretion in girls with McCune-Albright syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 58(6), 1161-1165. »
- [103] « Comite, F., Shawker, T. H., Pescovitz, O. H., Loriaux, D. L., & Cutler Jr, G. B. (1984). Cyclical ovarian function resistant to treatment with an analogue of luteinizing hormone releasing hormone in McCune–Albright syndrome. *New England Journal of Medicine*, 311(16), 1032-1036. »
- [104] « Laven, J. S., Lumbroso, S., Sultan, C., & Fauser, B. C. (2001). Dynamics of ovarian function in an adult woman with McCune-Albright syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(6), 2625-2630. »
- [105] « KAUFMAN, F. R., COSTIN, G., & REID, B. S. (1986). Autonomous ovarian hyperfunction followed by gonadotrophin-independent puberty in McCune–Albright syndrome. *Clinical endocrinology*, 24(3), 239-242. »
- [106] « Schmidt, H., & Kiess, W. (1998). Secondary central precocious puberty in a girl with McCune-Albright syndrome responds to treatment with GnRH analogue. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 11(1), 77-81. »
- [107] « Pasquino, A. M., Tebaldi, L., Cives, C., Maciocci, M., & Boscherini, B. (1987). Precocious Puberty in the McCune–Albright Syndrome Progression from Gonadotrophin-independent to Gonadotrophin-dependent Puberty in a Girl. *Acta Paediatrica*, 76(5), 841-843. »

- [108] « Neyman, A., & Eugster, E. A. (2017). Treatment of girls and boys with McCune-Albright syndrome with precocious puberty—update 2017. *Pediatric endocrinology reviews: PER*, 15(2), 136. »
- [109] « Lumbroso S, Paris F, Sultan C. European Collaborative Study. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome - a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab.*(2004) 89:2107–13.doi: 10.1210/jc.2003-031225 ».
- [110] « Corica, D., Aversa, T., Pepe, G., De Luca, F., & Wasniewska, M. (2018). Peculiarities of precocious puberty in boys and girls with McCune-Albright syndrome. *Frontiers in endocrinology*, 9, 337. »
- [111] « Matarazzo, P., Lala, R., Andreo, M., Einaudi, S., Altare, F., Viora, E., ...& de Sanctis, C. (2006). Study Group for Gs alpha Protein Related Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. McCune-Albright syndrome: persistence of autonomous ovarian hyperfunction during adolescence and early adult age. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 19(suppl 2), 607-617. »
- [112] « Combest, W. L., & Russell, D. H. (1983). Alteration in cyclic AMP-dependent protein kinases and polyamine biosynthetic enzymes during hypertrophy and hyperplasia of the thyroid in the rat. *Molecular pharmacology*, 23(3), 641-647. »
- [113] « FEUILLAN, P. P., SHAWKER, T., ROSE, S. R., JONES, J., JEEVANRAM, R. K., & NISULA, B. C. (1990). Thyroid abnormalities in the McCune-Albright syndrome: ultrasonography and hormonal studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71(6), 1596-1601. »
- [114] « Collins, M. T., Chebli, C., Jones, J., Kushner, H., Consugar, M., Rinaldo, P., ...& Robey, P. G. (2001). Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16(5), 806-813. »
- [115] « Celi, F. S., Coppotelli, G., Chidakel, A., Kelly, M., Brillante, B. A., Shawker, T., ...& Collins, M. T. (2008). The role of type 1 and type 2 5'-deiodinase in the pathophysiology of the 3, 5, 3'-triiodothyronine toxicosis of McCune-Albright syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(6), 2383-2389. »

- [116] « Pritchard JE. Fibrous dysplasia of bone. American Journal of Medical Sciences 1951; 22: 313-332 ».
- [117] « Akintoye, S. O., Chebli, C., Booher, S., Feuillan, P., Kushner, H., Leroith, D., ... & Collins, M. T. (2002). Characterization of gsp-mediated growth hormone excess in the context of McCune-Albright syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87(11), 5104-5112. »
- [118] « Boyce, A. M., Bhattacharyya, N., & Collins, M. T. (2013). Fibrous dysplasia and fibroblast growth factor-23 regulation. Current osteoporosis reports, 11(2), 65-71. »
- [119] « Shwindinger WF & Levine MA. McCune-Albright syndrome. Trends in Endocrinology and Metabolism 1993; 4: 238-242 ».
- [120] « Brown, R. J., Kelly, M. H., & Collins, M. T. (2010). Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 95(4), 1508-1515. »
- [121] « Aarskold G & Tveraas E. Albright syndrome following adrenalectomy for Cushing's syndrome in infancy. Journal of Pediatrics 1968; 73: 89-96. »
- [122] « Mazabraud A & Girard J. Un cas particulier de dysplasie de localisations osseuses et tendineuses. Revue du Rhumatisme 1957; 34: 652-659. »
- [123] « Kirk, J. M., Brain, C. E., Carson, D. J., Hyde, J. C., & Grant, D. B. (1999). Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. The Journal of pediatrics, 134(6), 789-792. »
- [124] « Schenker A, Weinstein LS, Moran LS et al. Severe endocrine and non endocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein Gs. Journal of Pediatrics 1993; 123: 509-518. »
- [125] « Kendle FW: Case of precocious puberty in a female cretin. Br Med J 1905; 1:246 ».
- [126] « Van Wyk J, Grumbach M. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. J Pediatr 1960;57:416-35. »
- [127] « Browne LP, Boswell HB, Crotty EJ, et al. Van Wyk and Grumbach syndrome revisited: imaging and clinical findings in pre- and postpubertal girls. Pediatr Radiol 2008;38:538-42. »

- [128] « Naznin, L., Saha, S., Saha, D., Sultana, S., & Chowdhury, M. J. (2015). Van Wyk-Grumbach Syndrome An Unusual Presentation of Severe Hypothyroidism. *Journal of Armed Forces Medical College, Bangladesh*, 11(1), 85-88. »
- [129] « Hunold A, Alzen G, Wudy SA, et al: Ovarian tumor in a 12-year old female with severe hypothyroidism: A case of Van Wyk and Grumbach syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:677 ».
- [130] « Panico A, Lupoli GA, Fonderico F, Colarusso S, Marciello F, Poggiano MR, Del Prete M, Magliulo R, Iervolino P & Lupoli G. Multiple ovarian cysts in a young girl with severe hypothyroidism. *Thyroid* 2007 17 1289–1293. (doi:10.1089/thy.2007.0056) ».
- [131] « Kubota K, Itho M, Kishi H, et al: Primary hypothyroidism presenting as multiple ovarian cysts in an adult woman: a case report. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:586 ».
- [132] « Ryan GL, Feng X, d’Alva CB, et al. Evaluating the roles of follicle stimulating hormone receptor polymorphisms in gonadal hyperstimulation associated with severe juvenile primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2312–17. »
- [133] « Riddlesberger MM, Kuhn JP, Munschauer RW: The association of juvenile hypothyroidism and cystic ovaries. *Radiology* 139:77-80, 1981 ».
- [134] « Torok KS, Arkachaisri T. Autoimmune thyroiditis in antinuclear antibody positive children without rheumatologic disease. *Pediatr Rheumatol* 2010 Dec;8(1):15 ».
- [135] « Sanjeevaiah AR, Sanjay S, Deepak T, Sharada A & Srikanta SS. Precocious puberty and large multicystic ovaries in young girls with primary hypothyroidism. *Official Journal of Endocrine Practice* 2007 13 652–655. »
- [136] « Ozgen T, Guven A& Aydin M. Precocious puberty in a girl with Down syndrome due to primary hypothyroidism. *Turkish Journal of Paediatrics* 2009 51 381–383. »
- [137] « Sharma Y, Bajpai A, Mittal S, Kabra M & Menon PSN. Ovarian cysts in young girls with hypothyroidism: follow up and effect of treatment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2006 19 895–900. (doi:10.1515/JPEM.2006.19.7.895) ».
- [138] « Christens, A., Sevenants, L., Toelen, J., Bullens, D., & Casteels, K. (2014). Van Wyk and Grumbach syndrome: an unusual form of precocious puberty. *Gynecological Endocrinology*, 30(4), 272-276. »

- [139] « Anasti JN, Flack MR, Frohlich J, et al. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:276–279. »
- [140] « Dobozy O, Csaba G, Hetenyi G. Investigation of gonadotropin thyrotropin overlapping and hormonal imprinting in the rat testis. *Acta Physiol Hung* 1985;66:169–175. »
- [141] « Smits G, Olatunbosun O, Delbaere A, et al. Ovarian hyper stimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. *N Engl J Med* 2003;349:760–766. »
- [142] « Lombardi G, Lupoli G, Merola B, et al. TSH response to TRH in primary hypothyroidism. *Excerpta Med Ser* 1980;528:58–68. »
- [143] « Advis JP, Richards JS, Ojeda SR: Hyperprolactinemia induced precocious puberty: Studies on the mechanism(s) by which prolactin enhances ovarian progesterone responsiveness to gonadotrophins in prepubertal rats. *Endocrinology* 108:1333-13342, 1981 ».
- [144] « Costin G, Kershner AK, Kogut MD, et al. Prolactin activity in juvenile hypothyroidism and precocious puberty. *Pediatrics* 1972;50:881–889. »
- [145] « Copmann TL, Adams WC. Relationship of polycystic ovary induction to prolactin secretion: Prevention of cyst formation by bromocriptin in the rat. *Endocrinology* 1981;108:1095–1097. »
- [146] « Hemady ZS, Siler-Khodr TM, Najjar S: Precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Pediatr* 92:55-59, 1978 ».
- [147] « Lindsay AN, Voorhess ML, MacGillivray MH: Multicystic ovaries in primary hypothyroidism. *Obstet Gynecol* 61:433-437, 1983 ».
- [148] « Evers JLH, Rolland R: Primary hypothyroidism and ovarian activity evidence for an overlap in the synthesis of pituitary glycoproteins. *Br J Obstet Gynecol* 88:195-202, 1981 ».
- [149] « Barnes ND, Hayles AB, Ryan RJ: Sexual maturation in juvenile hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 48:849-856, 1973 ».
- [150] « Bhattacharya M, Mitra AK: Regression of precocious puberty in a child with hypothyroidism after thyroxine therapy. *Indian Pediatr* 29:96-98, 1992 ».

- [151] « Mohsin F, Nahar N, Azad K, et al: Vaginal bleeding with multicystic ovaries and a pituitary mass in a child with severe hypothyroidism. *Mymensingh Med J* 2007; 16(2 Suppl):S60 ».
- [152] « Takeuchi K, Deguchi M, Takeshima Y, et al. A case of multiple ovarian cysts in a prepubertal girl with severe hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:543–545. »
- [153] « Campaner AB, Scapinelli A, Machado RO, Dos Santos RE, Beznos GW, Aoki T. Primary hypothyroidism presenting as ovarian tumor and precocious puberty in a prepubertal girl. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:395-8. »
- [154] « Gordon CM, Austin DJ, Radovick S, Laufer MR. Primary hypothyroidism presenting as severe vaginal bleeding in a prepubertal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997;10:35-8. »
- [155] « Chen CH, Tiu CM, Chou YH, et al: Congenital hypothyroidism with multiple ovarian cysts. *Eur J Pediatr* 1999; 158:851 ».
- [156] « Chattopadhyay A, Kumar V, Marulaiah M. Polycystic ovaries, precocious puberty and acquired hypothyroidism: The van Wyk and Grumbach syndrome. *J Pediatr Surg* 2003;38:1390–1392. »
- [157] « Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cunningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology* 2000;62:36-41. »
- [158] « Bassam T & Ajlouni K. A case of ovarian enlargement in severe primary hypothyroidism and review of the literature. *Annals of Saudi Medicine* 2006 26. Downloaded from <http://www.saudiannals.net> on June 8 2010, IP 194.176.105.45. »
- [159] « Hansen KA, Tho SP, Hanly M, Moretuzzo RW, McDonough PG. Massive ovarian enlargement in primary hypothyroidism. *Fertil Steril* 1997;67:169-71. »
- [160] « Shu J, Xing L, Zhang L, Fang S & Huang H. Ignored adult primary hypothyroidism presenting chiefly with persistent ovarian cysts: a need for increased awareness. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011 9 119. (doi:10.1186/1477-7827-9-119) ».

- [161] « Ayub, S. S., Ruzic, A., & Taylor, J. A. (2017). Ovarian cysts, vaginal bleeding and hypothyroidism in a 4-year-old female with down syndrome: a case of Van Wyk-Grumbach syndrome. *Journal of pediatric surgery case reports*, 25, 5-9. »
- [162] « Baranowski, E., & Höglér, W. (2012). An unusual presentation of acquired hypothyroidism: the Van Wyk-Grumbach syndrome. *European journal of endocrinology*, 166(3), 537. »
- [163] « Chu JY, Monteleone JA, Peden VH, Graviss ER & Vernava BS. Anaemia in children and adolescents with hypothyroidism. *Clinical Paediatrics* 1981 20 696–699. (doi:10.1177/000992288102001102) ».
- [164] « Indumathi CK, Bantwal G & Patil M. Primary hypothyroidism with precocious puberty and bilateral cystic ovaries. *Indian Journal of Pediatrics* 2007 74 781–783. (doi:10.1007/s12098-007-0140-9) ».
- [165] « Munro DS & Kennedy RL. Goitre and hypothyroidism. In *Clinical Endocrinology*, 1st edn, ch 24, pp 293–308. Ed. A Grossman. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992. »
- [166] « Lim HH, Kil HR, Kim JY. Unusual presentations of a girl with Down syndrome: Van Wyk-Grumbach syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2012 Dec 1;25 (11 –12): 1209– 12 ».
- [167] « Chemaitilly W, Thalassinos C, Emond S, Thibaud E. Metrorrhagia and precocious puberty revealing primary hypothyroidism in a child with Down’s syndrome. *Arch Dis Child* 2003;88:330-1. »
- [168] « Tran S, Kim EE, Chin AC. Severe menorrhagia, unilateral ovarian mass, elevated inhibin levels, and severe hypothyroidism: an unusual presentation of Van Wyk and Grumbach syndrome. *J Pediatr Surg* 2013 Jan 1;48(1) :e51 –4 ».
- [169] « Razi SM, Gupta AK, Gupta DC, Gutch M, Gupta KK, Usman SI. Van Wyk-Grumbach syndrome with Kocher-Debre-Semelaigne syndrome: case report of a rare association. *European thyroid journal* 2017;6(1): 47– 51. »
- [170] « Pinto, S. M., & Garden, A. S. (2006). Prepubertal menarche: a defined clinical entity. *American journal of obstetrics and gynecology*, 195(1), 327-329. »

- [171] « Merckx, M., Weyers, S., Santegoeds, R., & De Schepper, J. (2011). Menstrual-like vaginal bleeding in prepubertal girls: an unexplained condition. *Facts, views & vision in ObGyn*, 3(4), 267. »
- [172] « Altuntas, N., Turkyilmaz, C., Yuce, O., Kulali, F., Hirfanoglu, I. M., Onal, E., ...& Atalay, Y. (2014). Preterm ovarian hyperstimulation syndrome presented with vaginal bleeding: a case report. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 27(3-4), 355-358. »
- [173] « Ekinci, S., Karnak, İ., Tanyel, F. C., & Ciftci, A. O. (2016). Prepubertal vaginal discharge: Vaginoscopy to rule out foreign body. »
- [174] « Pan, N., Amodio, J., & Kohn, B. (2010). An unusual fibrohistiocytic lesion of the pelvis presenting as vaginal bleeding in a prepubertal female: a clinical, pathological, and immunohistochemical study. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 23(3), 179-183. »
- [175] « Garden, A. S. (2011). Vulvovaginitis and other common childhood gynaecological conditions. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 96(2), 73-78. »
- [176] « Dubow, S. R., Giardino, A. P., Christian, C. W., & Johnson, C. F. (2005). Do pediatric chief residents recognize details of prepubertal female genital anatomy: a national survey. *Child abuse & neglect*, 29(2), 195-205. »
- [177] « Nakhal, R. S., Wood, D., & Creighton, S. M. (2012). The role of examination under anesthesia (EUA) and vaginoscopy in pediatric and adolescent gynecology: a retrospective review. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 25(1), 64-66. »
- [178] « Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age. Revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952 Apr;40(4): 423– 41. »
- [179] « Rastogi A, Bhadada SK, and Bhansali A. An unusual presentation of a usual disorder: Van Wyk- Grumbach syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2011 July; 15: 141–3. »
- [180] « Rostampour, N., Hashemipour, M., Kelishadi, R., Hovsepian, S., & Hekmatnia, A. (2011). A case of atypical McCune-Albright syndrome with vaginal bleeding. *Iranian journal of pediatrics*, 21(3), 399. »

- [181] « Mendelsohn, D. B., Hertzanu, Y., Cohen, M., & Lello, G. (1984). Computed tomography of craniofacial fibrous dysplasia. *Journal of computer assisted tomography*, 8(6), 1062-1065. »
- [182] « Daffner, R. H., Kirks, D. R., Gehweiler Jr, J. A., & Heaston, D. K. (1982). Computed tomography of fibrous dysplasia. *American Journal of Roentgenology*, 139(5), 943-948. »
- [183] « Kelly, M. H., Brillante, B., & Collins, M. T. (2008). Pain in fibrous dysplasia of bone: age-related changes and the anatomical distribution of skeletal lesions. *Osteoporosis international*, 19(1), 57-63. »
- [184] « Ippolito, E., Bray, E. W., Corsi, A., De Maio, F., Exner, U. G., Robey, P. G., ...& Bianco, P. (2003). Natural history and treatment of fibrous dysplasia of bone: a multicenter clinicopathologic study promoted by the European Pediatric Orthopaedic Society. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*, 12(3), 155-177. »
- [185] « Collins, M. T., Kushner, H., Reynolds, J. C., Chebli, C., Kelly, M. H., Gupta, A., ...& Chen, C. C. (2005). An instrument to measure skeletal burden and predict functional outcome in fibrous dysplasia of bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20(2), 219-226. »
- [186] « Weinstein, L. S. (2008). GNAS and McCune-Albright syndrome/fibrous dysplasia, Albright hereditary osteodystrophy/pseudohypoparathyroidism type Ia, progressive osseous heteroplasia, and pseudohypoparathyroidism type Ib. *OXFORD MONOGRAPHS ON MEDICAL GENETICS*, 54(1), 1277-1288. »
- [187] « Ozawa, T., Tateishi, C., Shirakawa, M., Murakami, E., Ishii, M., & Harada, T. (2011). Long-term follow-up of a case of cheek hyperpigmentation associated with McCune-Albright syndrome treated with Q-switched ruby laser. *Dermatologic surgery*, 37(2), 263-266. »
- [188] « Nabhan, Z. M., West, K. W., & Eugster, E. A. (2007). Oophorectomy in McCune-Albright syndrome: a case of mistaken identity. *Journal of pediatric surgery*, 42(9), 1578-1583. »
- [189] « Chan, L. F., Storr, H. L., Scheimberg, I., Perry, L. A., Banerjee, K., Miraki-Moud, F., ...& Savage, M. O. (2004). Pseudo-precocious puberty caused by a juvenile granulosa

- cell tumour secreting androstenedione, inhibin and insulin-like growth factor-I. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 17(4), 679-684. »
- [190] « De Silva, K. S. H., Kanumakala, S., Grover, S. R., Chow, C. W., & Warne, G. L. (2004). Ovarian lesions in children and adolescents-an 11-year review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 17(7), 951-958. »
- [191] « Warner, B. W., Kuhn, J. C., & Barr, L. L. (1992). Conservative management of large ovarian cysts in children: the value of serial pelvic ultrasonography. *Surgery*, 112(4), 749-755. »
- [192] « Cartault, A., Ponsar, C., Menendez, M., & Pienkowski, C. (2008). Kystes et tumeurs ovariennes de l'enfant prépubère: aspects hormonaux. *Archives de pédiatrie*, 15(5), 778-780. »
- [193] « Le syndrome de McCune-Albright. thèse médecine faculté de médecine et de pharmacie Rabat. EL HACHIMI, Ilyass. <http://hdl.handle.net/123456789/14740> ».
- [194] « Scanlon, E. F., Burkett, F. E., Sener, S. F., Green, O. C., Traisman, H. S., Marr, T. J., ...& Crist, M. L. (1980). Breast carcinoma in a 11-year-old girl with Albright's syndrome. *Breast*, 6, 6-9. »
- [195] « Tanabe, Y., Nakahara, S., Mitsuyama, S., Ono, M., & Toyoshima, S. (1998). Breast cancer in a patient with McCune-Albright syndrome. *Breast Cancer*, 5(2), 175. »
- [196] « Huston, T. L., & Simmons, R. M. (2004). Ductal carcinoma in situ in a 27-year-old woman with McCune-Albright syndrome. *The breast journal*, 10(5), 440-442. »
- [197] « Collins, M. T., Sarlis, N. J., Merino, M. J., Monroe, J., Crawford, S. E., Krakoff, J. A., ...& Shenker, A. (2003). Thyroid carcinoma in the McCune-Albright syndrome: contributory role of activating Gs $\alpha$  mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(9), 4413-4417. »
- [198] « Landis, C. A., Masters, S. B., Spada, A., Pace, A. M., Bourne, H. R., & Vallar, L. (1989). GTPase inhibiting mutations activate the  $\alpha$  chain of G s and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature*, 340(6236), 692-696. »
- [199] « Wood, L. D., Parsons, D. W., Jones, S., Lin, J., Sjöblom, T., Leary, R. J., ...& Vogelstein, B. (2007). The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*, 318(5853), 1108-1113. »

- [200] « Saglik Y, Atalar H, Yildiz Y, Basarir K, Erekul S. Management Of Fibrous Dysplasia : a report on 36 cases. *Acta Orthop Belg* 2007;73:96–101. »
- [201] « Hoshi, M., Matsumoto, S., Manabe, J., Tanizawa, T., Shigemitsu, T., Izawa, N., ... & Kawaguchi, N. (2006). Malignant change secondary to fibrous dysplasia. *International journal of clinical oncology*, 11(3), 229-235. »
- [202] « Stanton RP, Ippolito E, Springfield D, Lindaman L, Wientroub S, Leet A. The surgical management of fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7(Suppl.1):S1. »
- [203] « Yamamoto T, Imanishi Y, Kinoshita E, Nakagomi Y, Shimizu N, Miyauchi A, et al. The role of fibroblast growth factor 23 for hypophosphatemia and abnormal regulation of vitamin D metabolism in patients with McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Metab* 2005;23:231–7. »
- [204] « Chapurlat, R. D., Huguency, P., Delmas, P. D., & Meunier, P. J. (2004). Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone*, 35(1), 235-242. »
- [205] « Lala, R., Matarazzo, P., Andreo, M., Marzari, D., Bellone, J., Corrias, A., & de Sanctis, C. (2006). Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 19, 583-593. »
- [206] « Lee, J. S., FitzGibbon, E., Butman, J. A., Dufresne, C. R., Kushner, H., Wientroub, S., ... & Collins, M. T. (2002). Normal vision despite narrowing of the optic canal in fibrous dysplasia. *New England Journal of Medicine*, 347(21), 1670-1676. »
- [207] « Cutler, C. M., Lee, J. S., Butman, J. A., FitzGibbon, E. J., Kelly, M. H., Brillante, B. A., ... & Collins, M. T. (2006). LONG-TERM OUTCOME OF OPTIC NERVE ENCASEMENT AND OPTIC NERVE DECOMPRESSION IN PATIENTS WITH FIBROUS DYSPLASIA: RISK FACTORS FOR BLINDNESS AND SAFETY OF OBSERVATION. *Neurosurgery*, 59(5), 1011-1018. »
- [208] « Mastorakos, G., Mitsiades, N. S., Doufas, A. G., & Koutras, D. A. (1997). Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report. *Thyroid*, 7(3), 433-439. »

- [209] « Hammami, M. M., Al-Zahrani, A., Butt, A. I., Vencer, L. J., & Hussain, S. S. (1997). Primary hyperparathyroidism-associated polyostotic fibrous dysplasia: absence of McCune-Albright syndrome mutations. *Journal of endocrinological investigation*, 20(9), 552-558. »
- [210] « Barone, A., Giusti, A., Pioli, G., Girasole, G., Razzano, M., Pizzonia, M., ...& Bianchi, G. (2007). Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(5), 752-757. »
- [211] « Giusti, A., Barone, A., Razzano, M., Pizzonia, M., Oliveri, M., Palummeri, E., & Pioli, G. (2006). High prevalence of secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D in hospitalized elderly with and without hip fracture. *Journal of endocrinological investigation*, 29(9), 809-813. »
- [212] « Reginster, J. Y. (2005). The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Current medical research and opinion*, 21(4), 579-585. »
- [213] « Hashemipour, S., Larijani, B., Adibi, H., Sedaghat, M., Pajouhi, M., Bastan-Hagh, M. H., ...& Hossein-Nezhad, A. (2006). The status of biochemical parameters in varying degrees of vitamin D deficiency. *Journal of bone and mineral metabolism*, 24(3), 213-218. »
- [214] « Corsi, A., Collins, M. T., Riminucci, M., Howell, P. G., Boyde, A., Robey, P. G., & Bianco, P. (2003). Osteomalacic and hyperparathyroid changes in fibrous dysplasia of bone: core biopsy studies and clinical correlations. *Journal of Bone and Mineral Research*, 18(7), 1235-1246. »
- [215] « Stanton, R. P. (2006). Surgery for fibrous dysplasia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(S2), P105-P109. »
- [216] « Leet, A. I., Magur, E., Lee, J. S., Wientroub, S., Robey, P. G., & Collins, M. T. (2004). Fibrous dysplasia in the spine: prevalence of lesions and association with scoliosis. *JBJS*, 86(3), 531-537. »

- [217] « Chapurlat, R. D. (2006). Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(S2), P114-P119. »
- [218] « Glorieux, F. H., & Rauch, F. (2006). Medical therapy of children with fibrous dysplasia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(S2), P110-P113. »
- [219] « Liens, D., Delmas, P. D., & Meunier, P. J. (1994). Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *The Lancet*, 343(8903), 953-954. »
- [220] « Plotkin, H., Rauch, F., Zeitlin, L., Munns, C., Travers, R., & Glorieux, F. H. (2003). Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(10), 4569-4575. »
- [221] « Chan, B., & Zacharin, M. (2006). Pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia: failure to prevent expansion of dysplastic lesions during childhood. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 19(1), 75-80. »
- [222] « Gensburger, D., & Chapurlat, R. D. (2019). Dysplasie fibreuse et syndrome de McCune-Albright. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 86(2), 76-83. »
- [223] « Feuillan, P., Calis, K., Hill, S., Shawker, T., Robey, P. G., & Collins, M. T. (2007). Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(6), 2100-2106. »
- [224] « Feuillan, P. P., Jones, J., & Cutler Jr, G. B. (1993). Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77(3), 647-651. »
- [225] « Eugster, E. A., Rubin, S. D., Reiter, E. O., Plourde, P., Jou, H. C., Pescovitz, O. H., & McCune-Albright Study Group. (2003). Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *The Journal of pediatrics*, 143(1), 60-66. »
- [226] « Pray, L. G. (1951). Sexual precocity in females: Report of two cases, with arrest of precocity in the McCune-Albright syndrome after removal of a cystic ovary. *Pediatrics*, 8(5), 684-692. »
- [227] « Carani, C., Pacchioni, C., Baldini, A., & Zini, D. (1988). Effects of cyproterone acetate, LHRH agonist and ovarian surgery in McCune-Albright syndrome with

- precocious puberty and galactorrhea. *Journal of endocrinological investigation*, 11(6), 419-423. »
- [228] « Gucev, Z., Tasic, V., Jancevska, A., Krstevska-Konstantinova, M., & Pop-Jordanova, N. (2010). McCune-Albright syndrome (MAS): early and extensive bone fibrous dysplasia involvement and “mistaken identity” oophorectomy. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 23(8), 837-842. »
- [229] « Durbin KL, Diaz-Montes T, Loveless MB. Van wyk and grumbach syndrome: an unusual case and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24: e93-96. »
- [230] « Pant, V., & Baral, S. (2019). Van Wyk Grumbach syndrome with precocious puberty and ovarian cysts: Value of thyroid function tests. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 43, 32-34. »
- [231] « Kumar KV, Muthukrishnan J, Sinha R, Modi KD. Two cases describing the effects of hypothyroidism on puberty and growth. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;103:183-4. »
- [232] « Sneha LM, Thanasegarapandian K, Paramasivam V et al. Short stature and an interesting association: *Indian J Hum Genet* 2013;19(1):101–3. »
- [233] « Phupong V, Aribarg A. Vaginal bleeding in a young girl due to primary hypothyroidism. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:217-8. »
- [234] « Van Voorhis BJ, Neff TW, Syrop CH et al (1994) Primary hypothyroidism associated with multicystic ovaries and ovarian torsion in an adult. *Obstet Gynecol* 83:885–887. »
- [235] « Niedziela M & Korman E. Severe hypothyroidism due to autoimmune atrophic thyroiditis – predicted target height and a plausible mechanism for sexual precocity. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2001 14 901–907. (doi:10.1515/JPEM.2001.14.7.901) ».
- [236] « Kamboj MK & Musham CK. Case presentation of hypothyroidism with extreme short stature and early puberty. *International Journal of Disability and Human Development* 2009 8 317–320. (doi:10.1515/IJDHD.2009.8.3.317) ».

# 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.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

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

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الانسانية.
  - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرقي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
  - < وألا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي اجتماعي.
  - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الانسانية منذ نشأتها.
  - < وألا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الانسان مهما لاقبت من تهديد.
  - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرقي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

سنة: 2021 أطروحة رقم: 178

## النزيف المهبلي لدى الفتيات قبل سن البلوغ: حول أربع حالات

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

### من طرف

**السيد : المهدي الشريف**

المزاداد في 1996/05/30 بسيدي بطاش

لنيل شهادة

**دكتور في الطب**

الكلمات الأساسية: بلوغ مبكر، تكوين البرايت ، "ديسبلازيا" العظام ، متلازمة فان ويك و غرومباغ ، قصور الغدة الدرقية.

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد عبد العلي بنتهيلا
	أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيد أحمد كوزي
	أستاذ في طب الأطفال
عضوة	السيدة سعيدة طلال
	أستاذة في الكيمياء الحيوية
عضوة	السيدة أسماء علوي مدغري
	أستاذة في طب الأطفال
عضو	السيد التهامي بنواشان
	أستاذ في طب الأطفال