

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Sétif Faculté de Médecine de Sétif



THÈSE

En vue de l'obtention du diplôme de :
DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES
Présentée à la Faculté de Médecine de Sétif

Puberté précoce : Profil et prise en charge à Sétif

Soutenue publiquement le 12/12/2022 Par

Dr NADIRA ROUABAH épouse BENBAHOUCHE

**Maître-assistante en Pédiatrie -CHU de Sétif Faculté de Médecine, Université FERHAT ABBAS
SETIF**

Devant le Jury composé de :

Pr A.S BENEDEDOUCHE	Faculté de Médecine de Tlemcen	Président
Pr BOUCHAIR NADIRA	Faculté de Médecine d'Annaba	Examineur
Pr A. BOUHDJILA	Faculté de Médecin de Constantine	Examineur
Pr BOUABDALLAH SAIDA	Faculté de Médecine de Sétif	Examineur
Pr BIOUD BELKACEM	Faculté de médecine de Sétif	Directeur

Année Universitaire 2022-2023

*Louange à Dieu Tout-Puissant, tout Miséricordieux qui m'a donné la force, la
volonté et la patience durant toutes mes années d'études*

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse le Professeur Bioud Belkacem

Je voudrais dans un premier temps remercier, mon directeur de thèse Pr Bioud, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion. Je vous remercie vivement de m'avoir encouragé, poussé, orienté et conseillé
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect, ma gratitude et mes sincères remerciements

À mon Président du Jury, Monsieur le Professeur Bendeddouche Ahmed Salih
Le hasard a fait, qu'après le certificat de spécialité d'endocrinologie pédiatrique, vous soyez le président de jury de ma thèse et c'est tout à mon honneur
A travers ce travail que vous allez présider, je souhaite vous exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude et mon profond respect

Je remercie vivement les membres de l'honorable jury, les professeurs,

Bouabdallah Saida

Bouchair Nadira

Bouhdjila Abderrachid

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Abbes Mahnane,
Professeur en épidémiologie, Pour votre aide précieuse et vos conseils durant
l'accomplissement de ce travail

À Madame le Professeur Benarab Zineb,
Professeur en pédiatrie, Pour votre aide et vos conseils durant ce long parcours

A madame le professeur Chaou Meriem
Professeur en pédiatrie, vous avez toujours cru en moi et vous m'avez tant encouragé

A monsieur le professeur Bensenouci Abdelatif
Professeur en pédiatrie, pour vos remarques sans cesse au colloque de Béni Messous, et vos
encouragements

A mesdames, les professeurs : Bouferoua Fadila et Tari Saliha
Professeurs en pédiatrie, pour votre aide et soutien tout au long de mon parcours

A madame le professeur Asmahane Ladjouze
Professeur en pédiatrie, pour votre aide inestimable aux différents stades de ma vie

A madame le professeur Khansal Sabrina
Professeur en endocrinologie, pour votre encouragement tout au long de ce travail

A messieurs les professeurs, Dehimi Abdelhak et Boucenna Hamza
Professeurs en pédiatrie, pour votre accompagnement perpétuel et vos qualités humaines et
professionnelles

A monsieur le Professeur Choutri Hicham
Professeur en chirurgie pédiatrique, pour votre aide inestimable, votre soutien et vos qualités
humaines.

Au docteur Messasset Mouna, pédiatre
Tu es et tu resteras un pilier dans ma vie

Aux docteurs :
Reggad Nadjiba, biochimiste
Reggad Houria, pédiatre
Gueriane Mouloud, radiologue
Chalal, radiologue
Kendri Sara, microbiologiste

Pour votre disponibilité et le temps que vous avez consacré à ce travail. Mes remerciements
les plus chaleureux à vous.

Aux docteurs,
Mebarki Malika, Hassanine Assia, Manaa Ardjouna, Okka kamélia, Bouaoune Nesrine,
Meraane Linda, Dridj Nawel, Belghazi Meriem, Fellahi Meriem, Amroune Fairouz, Djiara
Ahlem pour vos encouragements sans faille

A la très chère Linda
Pour tes encouragements, ton soutien et ta joie de vivre

A mesdames : Karmadi Nadjat, Bahlouli Ilham, Derouiche Karima, Rahmoune Meriem, Ait
Kaci Djohra, Fellahi Souad et Rekif Lila
Pour avoir pansé mes maux

A tous les résidents du service et tout le personnel soignant, vous êtes tous des maillons forts
de la chaîne du travail

A tous mes amis : Nabti Roumila, Boubaaya Dahbia, Yalaoui Souad, Ikken Salima, Laieb
aldjia, Kermi Lynda, Khati Amghid, Delileche Hana, Slim Nihad, Maamir Mohamed, Nekka
Walid, Sahnoune Rabah, Sidahmed Hassan et
Pour TOUT

DEDICACE

A ma chère mère qui a, tant, et continue à se sacrifier pour nous

Maman si je suis arrivée à ce stade, c'est grâce à toi.

Que le Tout Puissant te garde et te préserve pour nous.

Je t'aime tant me chère et tendre maman !!!!!

Je remercie aussi mon cher petit frère, sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour

Ton aide ne s'est pas limitée uniquement au travail, mais plus que ça

Merci cher petit frère et merci cher oncle pour ton soutien sans faille

Je remercie aussi mes sœurs, Imene et Lamia pour leur soutien et leur aide et leur

encouragement

A toi Abdelhakim, mon mari qui a cru en moi et m'a soutenu tout au long de mon parcours

Aux prunelles de mes yeux : Youcef, Farah et Kenza

Que Dieu vous protège

À toute ma famille, mes oncles, tantes, cousins et cousines

À mes neveux : Yanis et Ilyes

A Sabah, Narymène

Merci pour votre soutien

Que ce travail témoigne ma considération et mon estime envers vous

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect

Et mon estime envers vous

À tous les enfants qui ont fait une puberté précoce et beaucoup plus particulièrement ceux ayant participé à ce travail, ainsi qu'à leurs parents qui ont accepté de mener mon enquête avec grand dévouement. Qu'ils trouvent ici l'expression de mes sincères remerciements.

JE DEDIE CETTE THESE

En la mémoire de mon cher père

J'aurai tant aimé que tu sois là parmi nous pour voir ou en est ta fille

Pour tout ce que tu as fait pour moi, sois fier cher papa

Je penserai très particulièrement à toi le jour de la soutenance

Repose en paix

En la mémoire de

Ma chère amie BAAZIZ Hadda

Tu as toujours cru en moi, et tu m'as encouragé

Je te dédie aussi ce travail, cette réussite.

Tu seras à jamais une amie exceptionnelle, et tu resteras gravé dans mon cœur et mon esprit.

Repose en paix, Hadda

En la mémoire de Monsieur Khiari

Vous avez été, non seulement mon professeur, mais aussi un deuxième père

La praticienne que je suis devenue est grâce à vos précieux conseils

Sachez que cette réussite est aussi grâce à ce que vous avez contribué à le façonner

Merci pour tout, monsieur Khiari, vous resterez à jamais gravé dans ma mémoire

TABLE DES MATIERES

Table des matières

Remerciements	I
Dédicaces	V
Table des matières	VII
Liste des abréviations	XI
Liste des tableaux	XV
Liste des figures	XVI
Liste des annexes	XIX

Revue de la littérature

I-Introduction :.....	4
II-Définition :.....	7
III-Développement du système de reproduction :.....	8
III-1- Développement des gonades :.....	8
III-2 Développement du système endocrinien :.....	12
III-3 physiologie de l'axe hypothalamohypophyso-gonadique :.....	12
III-4 La mini-puberté :.....	13
IV- Génétique de la puberté :.....	15
V- Physiologie de l'axe gonadotrope au moment de la puberté	20
VI- Epidémiologie :	21
VI-1 Incidence et prévalence :.....	21
VI-2 Puberté précoce et COVID 19 :	22
VII- Facteurs pouvant influencer la puberté :.....	23
VII-1 Âge d'entrée en puberté et précocités pubertaires	23
VII-2 Polluants endocriniens environnementaux : PEE	24
VIII- Avance séculaire de la puberté :	28
IX- Puberté précoce :	30
IX-1 Définition :	30
IX-2 Les changements physiques durant la puberté :.....	31
IX-3 Diagnostic clinique :	47
IX-4- Diagnostic biologique :.....	49
IX-4 -1 Dosage basal des gonadotrophines	50
IX-4-2 Test dynamique au Gn-RH :	51
IX-5 Diagnostic radiologique :	53
IX-5-1 Age osseux :.....	53
IX-5-2- Echographie pelvienne :.....	58
IX-5-3 Neuro-imagerie	60
IX-6 Pubertés variantes de la normale :.....	63
IX-7 Diagnostic étiologique :	65
IX-7-1 Puberté précoce centrale ou dépendante des gonadotrophines :.....	66
IX-7-2 Les pubertés précoces périphériques ou GnRH indépendantes :	73
IX-8 Conséquences de la puberté précoce:.....	81
X- Prise en charge :	82
XI-Le retentissement psychosocial et qualité de vie :	98

TABLE DES MATIERES

Patients et méthodes

I- Méthodologie de l'étude :	102
I-1 Objectifs de l'étude	102
I-1-1 Principal:	102
I-1-2 Secondaires :	102
II- Cadre de l'étude :	102
III-Méthodologie :	105
III-1 : Type et période de l'étude :.....	105
III-2 : Population étudiée ou cible :	105
III-3 : Critères d'inclusion et de non inclusion	105
IV-Déroulement de l'étude :	106
IV-1- Instruments de mesure	107
V- Saisie et Analyses statistiques des résultats	113

Résultats

I-Prévalence de la puberté précoce :	116
II- Description de la population d'étude :	116
III- Antécédents familiaux :	121
IV- Profil clinique de la population d'étude :	128
V- Age osseux :	132
VI-Profil biologique de la population d'étude :	133
VI-1-Chez Les filles :	133
VII -Profil radiologique de la population d'étude :	136
VII-1- Chez les filles :	136
VIII- Diagnostic étiologique chez la population d'étude :	138
VIII-1-Chez les filles :.....	138
VIII-2-Chez les garçons :	138
VIII-3- Les causes centrales :	139
VIII- 4. Les causes périphériques :	140
IX- Analyse bivariée du profil clinico-biologique :	140
IX-1. Relation entre l'âge de consultation et l'étiologie :	140
IX-2. Relation entre l'âge de consultation et l'origine centrale :	141
IX-3. Relation entre la présence de pesticides et l'origine centrale :	141
IX-4. Relation entre le taux de LH de base et l'étiologie :.....	142
IX-5. Relation entre le taux d'E2 et l'étiologie :	142
IX-6. Relation entre le pic de LH et l'étiologie :	142
IX-7. Relation entre le taux de LH à 60min et l'étiologie :.....	143
IX-8.Relation entre le pic de FSH et l'étiologie :.....	143
X-Taille adulte prédite avant traitement :	143
XI-Traitement :	144
XII- Evolution :	145
XII-1. Evolution clinique :.....	145
XII-2.Evolution biologique :	147
XII-3.Evolution radiologique :	147
XIII- Evaluation de la qualité de vie des malades :	148

TABLE DES MATIERES

XIII-1. Chez les enfants :.....	148
XIII-2. Chez les parents :.....	148
DISCUSSION	
I- Notre étude : puberté précoce : profil et prise en charge à Sétif,	152
II- Caractéristiques épidémiologiques et socio-démographiques	153
II-1-Prévalence :	153
II-2-Le sexe :	154
II-3- L'âge :	155
II-4-Origine et habitat	156
II-5- Situation sociale :	157
II-6- Métier des parents	157
III- ATCD familiaux:	157
IV-ATCD obstétricaux et personnels :	159
V-Le profil clinique de la population d'étude.....	161
V-1-Age de début des symptômes :.....	161
V-2-Age de consultation :	161
V-3- Le délai entre début et consultation :	162
V-4- Les données anthropométriques	162
VI-Age osseux :	165
VII-Le profil biologique :	166
VII-1 Chez les filles :.....	166
VIII- Le profil radiologique :	170
VIII-1- Chez les filles	170
IX- Diagnostic étiologique :	172
IX-1-Chez les filles.....	172
IX-2-Chez les garçons :	176
X-Taille adulte prédite avant traitement	176
XI-Traitement :	176
XI-1-Analogues GnRH :.....	176
XI-2-Périodicité du traitement :.....	177
XI-3-Traitement des causes périphériques :	177
XI-4-Chevauchement des traitements :	177
XII-Evolution :.....	178
XIII-Qualité de vie :	180
Conclusions et Perspectives	
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumés	

LISTE DES ABREVIATIONS

AA :	Acide aminé
α :	Alpha
ACTH :	Hormone adénocorticotrope
AH :	Adulte height
AMH :	Hormone anti-mullerienne
APE :	Alkylphenol ethoxylate
ARNm :	Acide ribo-nucléique messenger
AgRP :	Agouti related protein
AO:	Age osseux
APE :	alkylphenol ethoxylate
β :	Béta
DAX1 :	Nuclear receptor protein
DDE :	Dichlorodiphényltrichloroéthylène
DDT :	dichlorodiphényltrichloroéthylène
DHT :	Dihydrotestostérone
DMO :	Densitométrie osseuse
EGF:	Epidermal growth factor
E2 :	Oestradiol
EE2 :	Ethynil oestradiol
FSH :	Hormone folliculo-stimulante
FGF :	Fibroblaste growth factor
FGFR :	Fibroblaste growth factor récepteur
FH :	facial hair
FOXL :	Forkhead box protein L2
FT3 :	Free tri-iodothyronine
FT4 :	Free tetra-iodothyronine
GH :	Hormone de croissance
GnRH :	Hormone de libération des gonadotrophines
GPR54 :	G protein coupled receptor ou récepteur KISS1
GABA :	Acide gamma-aminobutyrique
HMG :	High mobility group
HCG :	Hormone chorionique placentaire
Hoxa :	Homeobox gene

LISTE DES ABREVIATIONS

HHG :	Hypohalamo-hypophyso-gonadique
HPG :	Hypohalamo-hypophyso-gonadique
INSL3 :	Insuline like peptide 3
IMC :	Indice de masse corporelle
IgF1 :	Insuline growth factor
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
IV :	Intra-veineux
KISS gene :	Gène KISS
KISSR :	Récepteur KISS
LH :	Hormone luthéinisante
LC-MS/MS :	Spectrométrie de masse
MmP2 :	Matrix metallopeptidase
NPY :	Neuroprptide Y
PA :	Prémature adrénarche
PCB :	Polychlorobiphényle
PT :	Prémature thélarche
PMA :	Procréation médicale assistée
POMC :	Pro-opio-mélanocortine
PP :	Puberté précoce
PPC :	Puberté précoce centrale
PPE :	perturbateur endocrinien environnemental
PPCI :	puberté précoce centrale idiopathique
PPCO :	puberté précoce centrale organique
PPP :	puberté précoce périphérique
RF :	Restoring fertility
RFRP1:	RF-amide-related peptide-1
RIA:	Radio-immuno-assay
RPTP :	Receptor type protein tyrosine phosphatases
SA :	Semaines d'aménorrhée
SDHEA :	Sulfate de dihydroépiandrosténédione
SDS :	Score de déviation standard
SF1 :	Steroid factor 1
SMR :	Score de maturation sexuelle

LISTE DES ABREVIATIONS

StAR :	Steroidogenic acute regulatory
SS :	Somatostatine
SPONDIN :	Protéine codée par le gène SPON1
SRY :	Sex determining region of Y chromosome
SynCAM1 :	molécule d'adhésion synaptique 1
TAC3 :	Tachykinin precursor 3
TAC3R :	Tachykinin precursor 3 receptor
TGF :	Transforming growth factor
TRH :	Thyroïde releasing hormone
TSH :	Thyroid releasing hormone
TRT :	Traitement
US :	ultra sound : échographie
VC :	Vitesse de croissance
VPN :	valeur prédictive négative
VPP :	valeur prédictive positive
WT1 :	Wilm's tumor 1
Wnt4 :	Wingless-related integration type 4

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les détails des stades pubertaires de Tanner [67]	33
Tableau 2: Critères d'investigation d'une puberté précoce [7]	49
Tableau 3: Tableau des valeurs normales des gonadotrophines et de l'oestradiol et DHEA selon les différents stades de Tanner [67]	50
Tableau 4: Tableau montrant les différentes méthodes d'évaluation de l'âge osseux avec leurs avantages et inconvénients (88)	56
Tableau 5: La moyenne et la médiane des mesures échographiques selon les stades de Tanner avec l'écart type pour chaque moyenne et le maximum et le minimum pour chaque médiane [93]	60
Tableau 6: Arguments permettant de différencier une puberté précoce vraie d'une forme lentement progressive [3]	65
Tableau 7: Les étiologies des pubertés précoces centrales (3)	67
Tableau 8: Les causes génétiques des PPC [67]	71
Tableau 9: Les causes de la puberté précoce périphérique [67]	73
Tableau 10: Répartition des filles de la population d'étude selon les tranches d'âge	117
Tableau 11: Répartition des garçons de la population d'étude selon les tranches d'âge	117
Tableau 12: Age de survenue de la puberté chez les parents et la fratrie	123
Tableau 13: Répartition de la population d'étude selon le terme de la grossesse	124
Tableau 14: Répartition de la population d'étude selon le type d'accouchement	124
Tableau 15: Répartition de la population d'étude selon l'utilisation de l'huile de lavande	128
Tableau 16: Synthèse des moyennes des données anthropométriques	129
Tableau 17: Classification Tanner A chez les filles	130
Tableau 18: Classification Tanner P chez les filles	130
Tableau 19 : Classification Tanner S chez les filles	131
Tableau 20: Classification Tanner R chez les filles	131
Tableau 21: Classification Tanner A chez les garçons	132
Tableau 22: Classification Tanner P chez les garçons	132
Tableau 23: Classification Tanner G chez les garçons	132
Tableau 24: Taux FSH chez les filles	133
Tableau 25: Taux LH chez les filles	133
Tableau 26: Taux E2 chez les filles	133
Tableau 27: Taille de l'utérus chez les filles	136
Tableau 28: Forme de l'utérus chez les filles	136
Tableau 29: Taille de l'ovaire droit chez les filles	136
Tableau 30: Taille de l'ovaire gauche chez les filles	137
Tableau 31: Rapport corps/col chez les filles	137
Tableau 32: Ligne de vacuité chez les filles	137
Tableau 33: Kystes ovariens chez les filles	138
Tableau 34: Origine étiologique chez les filles	138
Tableau 35: Origine étiologique chez les garçons	138
Tableau 36: les causes centrales chez les filles	139
Tableau 37: Les causes centrales organiques chez les filles	139
Tableau 38: Les causes centrales chez les garçons	139
Tableau 39: Les causes périphériques chez les filles	140
Tableau 40: Les causes périphériques chez les garçons	140
Tableau 41: Comparaison des moyennes d'âge selon l'étiologie	140

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 42: Comparaison des moyenne de l'âge de consultation selon l'origine centrale ou périphérique.....	141
Tableau 43: Tableau croisé entre la présence de pesticides et l'origine centrale	141
Tableau 44: Comparaison des moyennes du taux de LH de base selon l'étiologie	142
Tableau 45: Comparaison des moyennes du taux de E2 de base selon l'étiologie.....	142
Tableau 46: Comparaison des moyennes du pic de LH selon l'étiologie	142
Tableau 47: Comparaison des moyennes du taux de LH à 60 min selon l'étiologie	143
Tableau 48: Comparaison des moyennes du pic de FSH selon l'étiologie.....	143
Tableau 49: Traitement par analogues GnRH.....	144
Tableau 50: Périodicité du traitement par analogues GnRH.....	144
Tableau 51: Stade de Tanner initial chez les filles avant tout traitement	145
Tableau 52: Evolution des stades de Tanner chez les filles après une année de traitement	145
Tableau 53: Comparaison des moyennes de BMI initial et 1 an après traitement	145
Tableau 54: Comparaison des moyennes de LH initial et 1 an après traitement	147
Tableau 55: Comparaison des moyennes de FSH initial et 1 an après traitement.....	147
Tableau 56: Evaluation de la qualité de vie des malades	148
Tableau 57: Evaluation de la qualité de vie chez les parents	148
Tableau 58: Synthèse des données selon le type de puberté centrale ou périphérique	149
Tableau 59: Synthèse des données selon la puberté centrale idiopathique ou organique	150
Tableau 60: Répartition du sexe selon les données de la littérature.....	155
Tableau 61: Répartition de l'âge selon les données de la littérature	156
Tableau 62: Répartition de l'âge de début des symptômes selon les données de la littérature.....	161
Tableau 63: Répartition de l'âge de consultation selon les données de la littérature	161
Tableau 64: Répartition du poids selon les données de la littérature	162
Tableau 65: Répartition de la taille selon les données de la littérature	163
Tableau 66: Répartition du BMI selon les données de la littérature	164
Tableau 67: Répartition de l'âge osseux selon les données de la littérature.....	165
Tableau 68: Répartition des données biologiques selon les données de la littérature.....	166
Tableau 69: Répartition des causes centrales selon les données de la littérature.....	173
Tableau 70: Répartition des causes centrales organiques selon les données de la littérature.....	173
Tableau 71: Répartition des causes périphériques selon les données de la littérature.....	174
Tableau 72: Répartition des causes périphériques selon les données de la littérature.....	175
Tableau 73: Répartition de la taille prédite avant traitement selon les données de la littérature	179

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Développement des gonades: équilibre des signaux opposés [5]	8
Figure 2: Formation de la gonade bipotentielle, du testicule et de l'ovaire	9
Figure 3: anatomie de l'appareil génital chez le fœtus.....	10
Figure 4: différenciation des organes génitaux externes [10]	11
Figure 5: Axe gonadotrope et fonction testiculaire au cours de la vie [12].....	14
Figure 6: Axe gonadotrope et fonction ovarienne au cours de la vie [12].....	15
Figure 7: Multiples facteurs impliqués dans le début pubertaire [5].....	16
Figure 8: Contrôle génétique de la puberté [9].....	17
Figure 9: Contrôle épigénétique de la puberté [16].....	19
Figure 10: Avance séculaire des premières règles selon Sorensen (8).....	28
Figure 11: Changement séculaire de début S2 de 1977 à 2013 dans le monde selon les années d'étude [64]	31
Figure 12: Classification de Tanner [7]	32
Figure 13: Développement S4 de face et de profil chez une fille de la cohorte étudiée.....	34
Figure 14: le développement mammaire selon Tanner [5].....	35
Figure 15: Développement P3 chez une fille de la cohorte étudiée	36
Figure 16: Développement de la pilosité pubienne selon Tanner [5].....	37
Figure 17: Rôle des oestrogènes sur la croissance [67]	40
Figure 18: Augmentation du volume testiculaire et la taille du pénis chez les garçons bulgares en concordance avec les stades de Tanner (67).....	44
Figure 19: Un garçon de 14 ans qui présente une gynécomastie [76]	46
Figure 20: Spectre clinique suivant le spectre des gonadotrophines chez la fille ayant une puberté normale et pathologique [9]	63
Figure 21: Les causes des pubertés précoces en rapport avec l'axe HPG [67]	66
Figure 22: Hamartome hypophysaire chez une fille de la cohorte étudiée.....	70
Figure 23: Tâches café au lait du syndrome de McCune Albright [122]	76
Figure 24: Dysplasie fibreuse des os [122]	76
Figure 25: Le défaut moléculaire dans le syndrome de McCune Albright (122)	77
Figure 26: Carte géographique de la Wilaya de Sétif.....	103
Figure 27: La carte sanitaire de la Wilaya de Sétif.....	104
Figure 28: Répartition des cas selon le sexe.....	116
Figure 29: Répartition de la population d'étude selon l'origine géographique	117
Figure 30: Répartition des patients selon la zone géographique	118
Figure 31: Répartition des patients selon l'habitat.....	118
Figure 32: Répartition des patients selon la présence de jardins à côté de la maison	119

LISTE DES FIGURES

Figure 33: Répartition selon la présence de pesticides à la maison.....	119
Figure 34: Répartition selon le niveau scolaire du père.....	149
Figure 35: Répartition selon le niveau scolaire de la mère.....	120
Figure 36: Répartition des patients selon l'ordre dans la fratrie	120
Figure 37: Répartition des patients selon les difficultés scolaires.....	150
Figure 38: Répartition selon le type de difficulté scolaire.....	121
Figure 39: Répartition de la population d'étude selon la consanguinité	121
Figure 40: Répartition de la population d'étude selon la présence d'une pathologie familiale pubertaire	122
Figure 41: Répartition de la population d'étude selon la présence de kystes ovariens dans la famille.....	122
Figure 42: Prise de traitement lors de la grossesse.....	154
Figure 43: Type de traitement pris lors de la grossesse.....	123
Figure 44: Répartition de la population d'étude selon le retard de croissance intra-utérin (RCIU)....	124
Figure 45: Répartition de la population d'étude selon l'APGAR à la naissance.....	125
Figure 46: Répartition de la population d'étude selon la présence d'une anomalie à la naissance.....	125
Figure 47: Répartition de la population d'étude selon la prise d'antibiotiques à la naissance	126
Figure 48: Répartition de la population d'étude selon le type d'allaitement	126
Figure 49: Répartition selon les antécédents médicaux.....	131
Figure 50: Répartition selon le type d'antécédents médicaux.....	127
Figure 51: Répartition des enfants selon la présence d'antécédents chirurgicaux	127
Figure 52: Répartition des enfants selon le BMI.....	129
Figure 53: Répartition des enfants selon le BMI en SDS.....	130
Figure 54: Signes cliniques chez les filles.....	131

LISTE DES ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

- Annexe I :** Orchidomètre de Prader
- Annexe II :** Courbes internationales de croissance de l'OMS
- Annexe III :** Courbes de vitesse de croissance
- Annexe IV :** Courbes de corpulence de l'OMS
- Annexe V :** Vitesse de croissance
- Annexe VI :** Les stades pubertaires de Tanner
- Annexe VII :** Evaluation du diamètre testiculaire
- Annexe VIII :** Evaluation de l'âge osseux selon l'atlas de Greulich et Pyle
- Annexe IX :** Les tables de Byley et Pinneau
- Annexe X :** Test à l'analogue de GnRH, Décapeptyl*
- Annexe XI :** Fiche d'exploitation

INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

I-Introduction :

La puberté précoce est l'un des motifs courants de consultation en endocrinologie pédiatrique, plusieurs études et articles sont apparus ces deux dernières années sur le sujet permettant ainsi de réaliser une mise à jour en matière de traitement et de devenir à long terme.

Elle est le résultat d'une production ou une exposition à des stéroïdes sexuels survenant prématurément par rapport au genre, la race et l'ethnie d'une population donnée [1].

On parle de puberté précoce quand il y a apparition des signes cliniques de puberté avant 8 ans chez la fille et avant 9,5 ans chez le garçon, de même la survenue des règles avant 10 ans[2].

Il semble exister une tendance séculaire vers la baisse de l'âge du début de la puberté. Ce phénomène a été particulièrement observé en Europe et en Amérique du Nord, où les premières règles sont apparues progressivement plus tôt, passant de 17 à 13 ans en un siècle. Actuellement, cette avance séculaire semble s'atténuer dans les pays économiquement développés avec un âge de la ménarche stable entre 12-13 ans.

Au Danemark, la prévalence de la puberté précoce (toutes causes confondues) a été estimée de 0,2% chez les filles et < 0,05% chez les garçons et une incidence annuelle chez les filles de 15-29 /100000[3].

En Espagne, l'incidence des pubertés précoces centrales chez les filles est de 1,1 per 100000[3].

En France, l'incidence de la puberté précoce centrale idiopathique est de 2,68/10000 filles de moins de 9 ans et 0,24/10000 garçons de moins de 10 ans[4]

Il faut savoir distinguer entre les pubertés précoces et les variantes physiologiques de la puberté, qui sont des formes particulières de précocités sexuelles correspondant au développement isolé d'un seul caractère sexuel, qui sont fréquemment observées et posent parfois le problème de diagnostic différentiel avec les pubertés précoces vraies.

Les deux situations cliniques qui dominent dans les variantes physiologiques de la puberté sont : la prémature thélarche (apparition des seins) et la prémature pubarche (apparition de la pilosité pubienne).

Alors que dans le groupe des pubertés précoces on distingue :

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

Les pubertés précoces imposent une triple démarche au pédiatre ou au pédiatre endocrinologue :

- D'abord, préciser si la puberté est réellement précoce c'est-à-dire il faut distinguer entre une puberté précoce vraie et une variante physiologique de la puberté.
- Ensuite, préciser le mécanisme de la puberté précoce et son évolutivité, en sachant que les pubertés précoces tumorales et les pubertés précoces «périphériques», si elles sont rares, restent une priorité diagnostique.
- Poser les indications des traitements par les agonistes de la gonadotrophine releasing hormone (GnRH) et connaître leurs modalités de prescription et de surveillance.

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

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

En effet, pour mieux comprendre cette pathologie, nous avons réalisé une étude transversale descriptive des cas de puberté précoce et des variantes physiologiques de la puberté colligés au service de Pédiatrie au CHU de SETIF dont l'objectif est de déterminer la prévalence des pubertés précoces dans une consultation d'endocrinologie de SETIF et en décrire le profil épidémiologique, clinique, para-clinique, étiologique et de prise en charge.

PREMIERE PARTIE
REVUE DE LA LITTERATURE

I-Introduction :



Les mécanismes neuroendocrinologiques exacts qui mettent fin à l'enfance restent flous, et la période subséquente de la puberté représente une séquence de profonds changements hormonaux, physiques et psychiques. Les relations sociales des individus mûrissants sont également altérées.

Le passage de la fille à la femme et du garçon à l'homme, respectivement, est une période d'inquiétudes soulevées : les parents et les enfants s'inquiètent constamment de la croissance et de la maturation sexuelle qui avancent normalement.

En tant que processus complexe de profonds changements, la puberté est l'une des périodes les plus vulnérables de la vie. Personne n'a représenté si habilement le drame de ceux qui ne sont plus des enfants mais pas encore mûrs, éclipsés par la sombre incertitude de l'avenir, comme l'artiste norvégien Edvard Munch dans son chef-d'œuvre : Puberté.

La responsabilité de la communauté médicale envers les enfants en pleine croissance est importante, car cette période de transformation de l'enfance à la maturité est cruciale pour la santé tout au long de la vie. Un niveau insuffisant ou inadéquat d'approche, de la stabilité mentale ou physique des adolescents, peut avoir de graves conséquences par la suite.

Le problème s'est aggravé au cours des dernières décennies compte tenu du vieillissement de la population et la baisse des taux de natalité dans le monde. La reproduction normale serait impossible sans une puberté saine[5].

Au sens étymologique du mot (du latin *puber* = poil, *pubere* = se couvrir de poils), la puberté est définie par la poussée des poils à localisations spéciales et variables suivant le sexe, par laquelle se reconnaît le passage de l'enfance à l'adolescence.

Au sens physiologique, d'après Littré, elle est «l'âge où les individus deviennent aptes à se reproduire». La puberté survient à une période relativement précise de la croissance: elle est

marquée chez les filles par l'apparition des premières règles ou ménarches et, chez les garçons, par leur première éjaculation.

La puberté est un phénomène hormonal, mais elle est vécue de façon plus ou moins harmonieuse. Les retentissements affectifs, intellectuels et psychosociaux sont essentiels et varient selon l'époque et suivant l'ethnie à laquelle appartient l'individu.

La plupart des auteurs ayant étudié cette question préfèrent donc substituer au terme de puberté celui d'adolescence qui, plus large, englobe une longue période et n'envisage pas seulement le caractère sexuel de cette étape de la croissance. «L'adolescence, écrit Littré, est l'âge qui succède à l'enfance et qui commence avec les premiers signes de la puberté»; et Buffon: «La puberté accompagne l'adolescence et précède la jeunesse. »

Nous proposons la définition suivante qui insiste sur les modifications biologiques, témoin d'une maturation de tous les tissus de l'organisme qui permet l'aptitude à la procréation: L'adolescence est la période de la vie caractérisée par les profondes modifications qui vont transformer l'adolescent en un adulte. Elle débute au moment de la poussée de croissance staturo-pondérale rapide, plus précoce de 2 ou 3 ans chez la fille que chez le garçon, et qui dure de 2 à 3 ans. C'est ce qu'on appelle la poussée de croissance pré-pubertaire.

Nous ne pensons pas que l'on puisse, sans entretenir une regrettable confusion, assimiler adolescence et puberté. Le terme «d'ado» désigne l'ensemble de la période de maturation sexuelle.

Il nous paraît essentiel de restreindre la définition de la puberté à celle d'aptitude à la procréation car c'est à partir de cette fonction, et de tout ce qu'elle signifie dans de multiples domaines, que l'enfant, devenu brusquement adulte, devra se situer à l'égard de lui-même et d'autrui. Telle est la définition que donne Gesell: «La puberté est un état physique, l'âge le plus précoce où l'on soit capable de concevoir et de porter à terme un rejeton.

Le début de la puberté est une étape importante dans la vie et a un impact considérable sur un enfant. À notre époque, il est considéré comme une indication du début de l'adolescence, mais dans l'Islam, il est considéré comme une indication du début de l'âge adulte. Ceci est incroyablement important pour nos enfants car cela indique: que leurs obligations deviennent contraignantes, que leurs péchés commencent à être enregistrés et qu'ils deviennent responsables d'eux-mêmes.

En raison de ce changement de puberté, il est personnellement obligatoire (fard) en Islam pour les parents : d'être conscient des signes de la puberté, de les enseigner à leurs

enfants et de les éduquer quant à sa signification et de leur expliquer que c'est la manière d'Allah de leur faire savoir quand ils sont devenus responsables.

Selon l'Islam, la puberté a commencé et un enfant est devenu un adulte lorsque un garçon a un rêve humide et qu'une fille a un rêve humide ou commence à avoir ses règles (sang vu après avoir atteint 9 années lunaires), ou si aucun de ces événements ne se produit, il est considéré comme ayant commencé lorsque l'enfant atteint 15 années lunaires.

Pour cette raison, il est impératif que les parents s'assurent qu'avant l'âge de la puberté, leurs enfants savent que le « fiqh » ou la doctrine du culte les lie, et qu'ils y sont déjà habitués. Une fois les signes connus par l'enfant, il pourra informer ses parents lorsque cela se produira.

Aïcha, qu'Allah soit satisfait d'elle, a rapporté que le Prophète (Que la salut soit sur lui) a dit :

« Le qalam, plume, est levé pour trois personnes : l'homme endormi jusqu'à ce qu'il se réveille, l'enfant jusqu'à ce qu'il soit pubère et le dément jusqu'à ce qu'il récupère sa raison. »
(Ahmed).

Le « qalam » est levé pour untel " signifie que ses actes ne sont pas enregistrés et que l'intéressé n'aura pas à en rendre compte. Le mot « qalam » désigne la plume utilisée pour l'écriture.

Ce même hadith a été rapporté par Abou Daoud et Tirmidhî, qu'Allah leur fasse miséricorde, d'après 'Alî, qu'Allah soit satisfait de lui, et a été jugé « hassan » par Tirmidhî, qu'Allah lui fasse miséricorde. Allah, Exalté soit-Il, est Celui qui accorde le succès. [Comité permanent des consultations juridiques, fatwa numéro 1787]

II-Définition :

La puberté est un ensemble de phénomènes de maturation qui aboutit à l'acquisition de la fonction de reproduction. Il s'agit d'un processus qui débute très tôt pendant la vie embryonnaire par la différenciation des gonades, puis qui est suivi d'une phase quiescente pendant l'enfance, et d'une reprise de la maturation sexuelle pendant la période pubertaire.

Le déclenchement de la puberté est sous la dépendance de facteurs génétiques, endocriniens et environnementaux.

La première étape hormonale correspond à la sécrétion pulsatile de la GnRH par l'hypothalamus et s'ensuit l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique[3].

La puberté peut être définie comme la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique qui entraîne la croissance et le développement des organes génitaux et conduit à la capacité de reproduction : elle est la dernière phase du développement central de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

La puberté précoce est définie comme « le développement de la puberté plus jeune que ce qui est attendu pour l'ethnicité et la race »[1].

Deux à 2,5 écarts-types plus jeunes que la moyenne, sont généralement les seuils acceptés pour poser le diagnostic[2].

Ainsi, la puberté est considérée comme précoce si elle commence avant l'âge de 8 ans chez les filles caucasiennes et 7 ans et demi chez les filles hispaniques et afro-américaines, et avant l'âge de 9 et demi ans chez les garçons[6].

Est considéré comme puberté précoce aussi, le passage d'un stade pubertaire à un autre en moins de 6 mois et la survenue des ménarches chez les filles de moins de 10 ans[7].

Cependant, le début de la puberté, et donc la définition de la puberté précoce peuvent varier en fonction des variations environnementales (avance séculaire, adoption, absence du père), nutritionnelles [4] et constitutionnelles (génétique, ethnie)[8].

III-Développement du système de reproduction :

III-1- Développement des gonades :

Les gonades dérivent du mésoderme intermédiaire. Chez l'homme, entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine de gestation, les crêtes uro-génitales se développent comme des excroissances de l'épithélium cœlomique (mésothélium), les gonades, le cortex surrénalien, les reins et l'appareil reproducteur dérivent de la crête uro-génitale.

Après la fécondation, le matériel génétique se lie et se forme soit des cellules 46, XX ou 46, XY et donc détermination du sexe génétique.

Pour le sexe gonadique et la formation de la gonade bipotentielle, se met en route le gène steroïde factor 1(SF1) dont le rôle de SF1 est double :

- Très précoce sur le mésoderme pour la formation de la gonade indifférenciée, la surrénale, l'éminence médiane et l'augmentation de l'expression du DAX1 et WT1.
- Tardif sur des cellules différenciées, en stimulant la synthèse des enzymes de la stéroïdogenèse, du StAR, du récepteur de l'ACTH, de l'AMH, de l'inhibine α et des sous unités α , β du récepteur de la LH et des récepteurs GnRH et prolactine.

Vient ensuite l'action du Wilm's tumor 1 WT1 qui est un facteur de transcription du zinc et un gène suppresseur (figure 1).

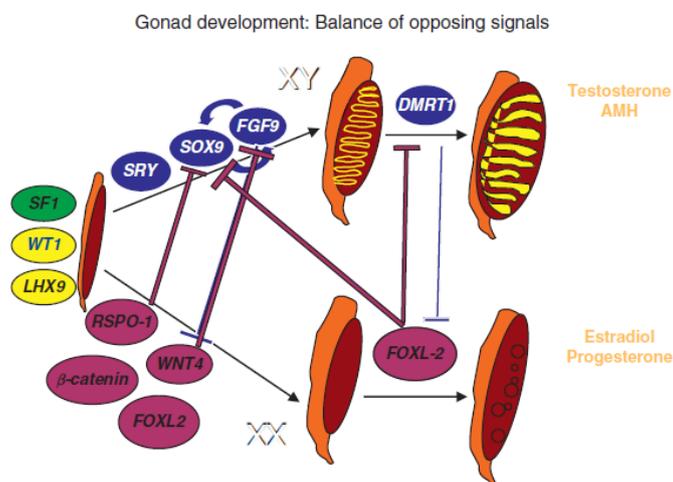


Figure 1: Développement des gonades: équilibre des signaux opposés [5]

Ainsi formée, la gonade bipotentielle se transforme en testicules sous l'action de gènes inducteurs codant pour le sexe masculin dont le chef de file est le SRY (sex determining region of the Y chromosome) qui est un petit gène situé près de la région autosomale du chromosome Y, et qui oriente la gonade indifférenciée en testicule.

SOX 9 ou Sry type HMG bOX a 60% d'homologie avec la région HMG du SRY, se situe sur le chromosome 17q24.3-25.1, son expression persiste après SRY, il a un rôle sur le développement testiculaire en stimulant la différenciation et la maturation des cellules de Sertoli.

Pour former un ovaire chez un sexe génétique féminin, il y a intervention des facteurs ovariens inhibant la boucle SOX 9/ FGF9 : FOXL2, Wnt4, SPONDIN[9]

L'activation de la voie de signalisation de la β -caténine par Wnt-4 et R-spondine1 permet (Fox) l'expression du facteur de transcription L2 par les cellules germinales pour activer la différenciation ovarienne en maintenant l'ovocyte et la granulosa et la suppression de la différenciation des cellules de Sertoli et de Leydig (figure 2)

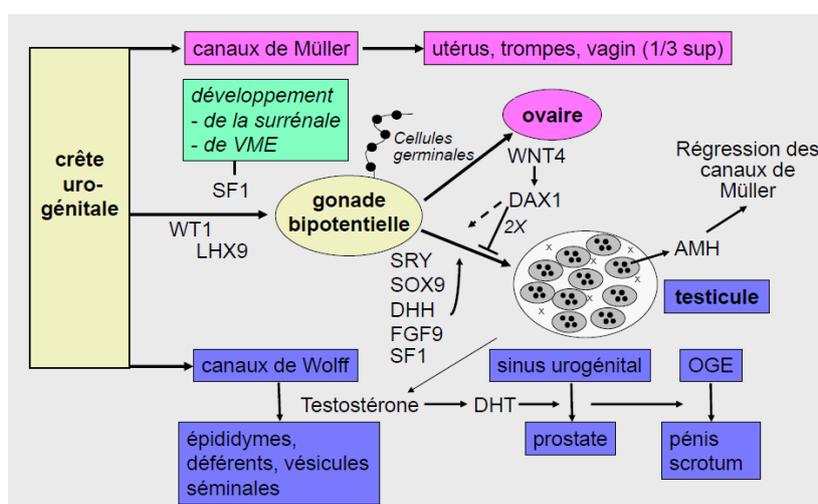


Figure 2: Formation de la gonade bipotentielle, du testicule et de l'ovaire

Cours du DIU endocrinologie France 2015 Y.MOREL

Les travaux d'Alfred Jost dans les années 1940 ont démontré le rôle fondamental du testicule fœtal dans le développement des organes génitaux internes masculins (déférént, vésicules séminales, prostate).

Quand il existe un testicule, les cellules de Sertoli fœtales synthétisent l'hormone antimüllérienne (AMH), protéine qui agit via un récepteur membranaire. L'AMH fait régresser les canaux de Müller. Les cellules de Leydig synthétisent précocement la testostérone, qui stabilise les canaux de Wolff et permet le développement de l'épididyme, des canaux déférents et des vésicules séminales. Ces cellules de Leydig vont aussi produire un facteur de croissance, INSL3, responsable de la descente intra-abdominale des testicules (figure 3).

DOC4: Anatomie de l'appareil génital chez le fœtus

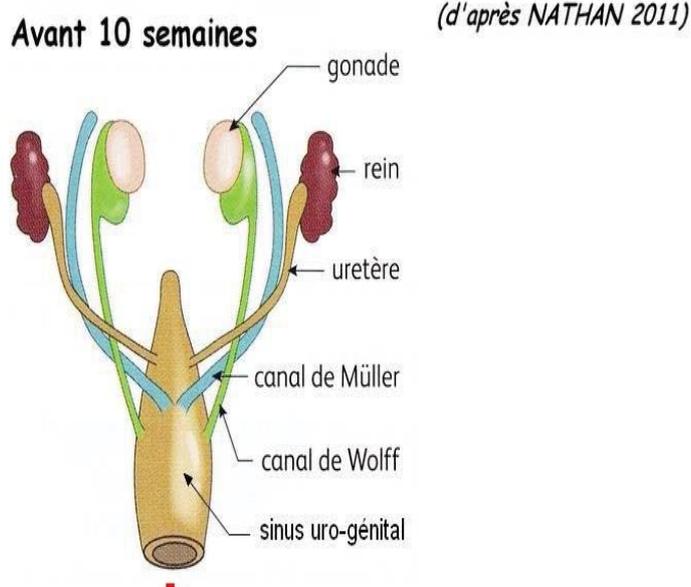


Figure 3: Anatomie de l'appareil génital chez le fœtus
Cours DIU endocrinologie France 2015, C.SULTAN

Dès 8 semaines de grossesse, l'hCG maternel placentaire stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig fœtales.

Chez les garçons, à partir de 10 à 11 semaines de grossesse, le sinus urogénital se développe et donne l'urètre masculin qui va s'aboucher à l'extrémité du pénis par la fusion des replis urétraux. Les limites de la gouttière urétrale fusionnent sur la ligne médiane pour former la peau de la face ventrale du pénis. L'urètre, une fois refermé, est entouré d'une condensation de mésenchyme qui donnera le corps spongieux.

À la 12–14^e semaine, la fusion constituant l'urètre pénien est achevée et va jusqu'au bout du gland. En parallèle, le bourgeon génital s'allonge. Les bourrelets latéraux fusionnent sur une ligne médiane pour donner le scrotum. Ces phénomènes sont sous le contrôle de la dihydrotestostérone (DHT), un métabolite dérivé de la testostérone.

Pendant la deuxième partie de la vie fœtale, la croissance du pénis est assurée principalement par les androgènes fœtaux. À 15 semaines de grossesse, la verge, le gland et l'orifice urétral, ainsi que le scrotum, sont identifiables (figure 4)[10].

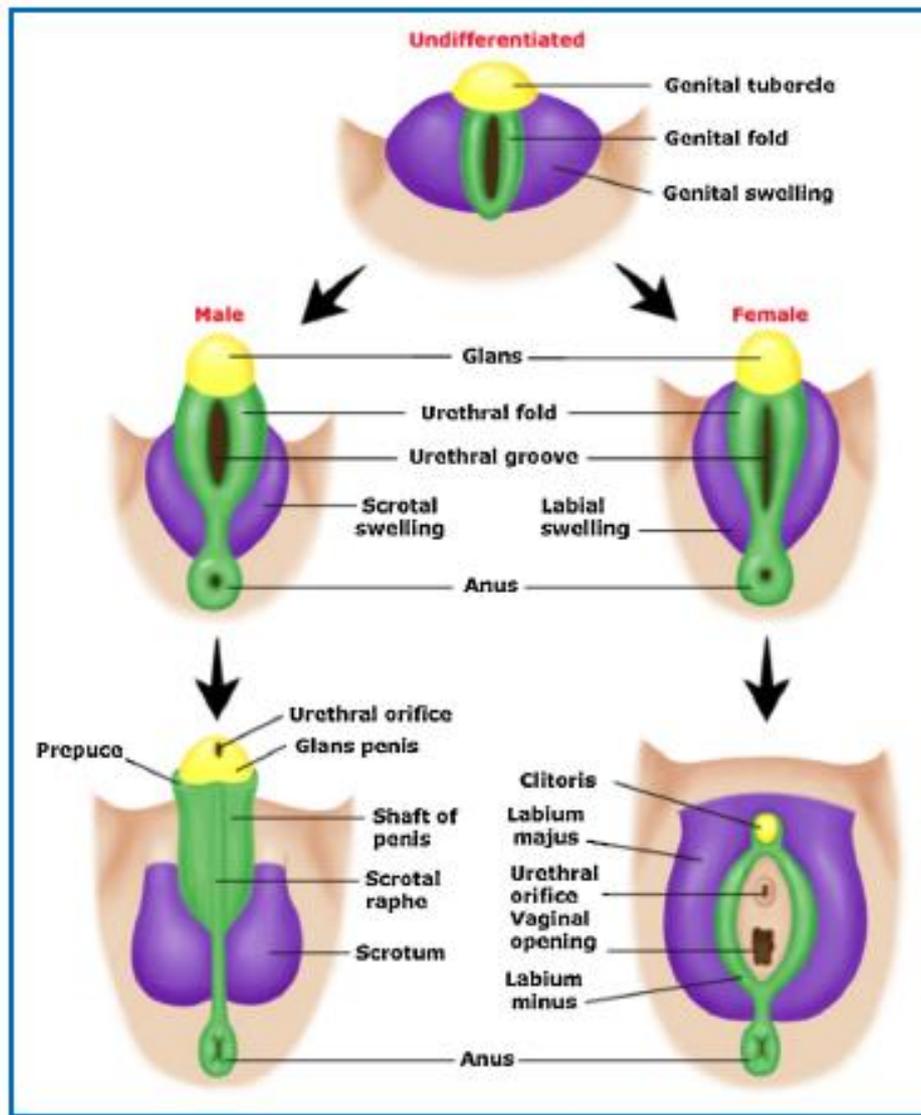


Figure 4: Différenciation des organes génitaux externes [10]

L'évolution vers les voies génitales féminines est possible en l'absence de testostérone et d'AMH. Les parties céphaliques non accolées des canaux de Müller forment les trompes. Leurs extrémités ouvertes dans la cavité coelomique deviennent l'ostium tubaire abdominal autour duquel apparaissent des invaginations formant le pavillon.

Au cours du 4^e mois, la croissance tubaire est importante en raison du développement de la musculature. L'ampoule tubaire se différencie au dernier trimestre. Les parties accolées des canaux de Müller forment l'utérus. Après leur accollement à la 8^e semaine, elles fusionnent dans le sens caudo-céphalique. Le septum médian disparaît progressivement pour n'être plus visible à la fin du 13^e mois. En raison du développement du myomètre et de l'horizontalisation progressive des segments proximaux des trompes, le fond utérin perd sa forme en « V ».

Une coopération entre les gènes Wnt5a et Wnt7a et Hoxa 10, Hoxa 11 et Hoxa 13 est probable dans l'organisation de l'axe antéro-postérieur de l'appareil génital féminin[11].

III-2 Développement du système endocrinien :

L'hypophyse mature est constituée d'une adénohypophyse (lobes antérieurs et intermédiaires) et neurohypophyse (lobe postérieur).

L'hypophyse en développement a une double origine embryonnaire : les lobes antérieur et intermédiaire sont dérivés de l'ectoderme oral, tandis que la partie postérieure est dérivée de l'ectoderme neural originaire de l'infundibulum, une région spécifique du système nerveux central (SNC) en développement qui se forme dans la ligne médiane du diencéphale ventral.

Dès 3 semaines de gestation, le cerveau antérieur du fœtus peut être identifié, avec le diencéphale et le télencéphale distinguables à 5 semaines.

La séparation de la poche de Rathke du stomodeum pharyngé primitif se produit à 5 semaines de gestation et l'hypothalamus, la tige pituitaire et l'hypophyse postérieure sont en grande partie développées à 7 semaines. À ce stade, le plancher de la selle turcique est également présent, séparant l'adénohypophyse de l'intestin primitif.

À 10-14 semaines de gestation, les neurones hypothalamiques contenant les neuropeptides sont évidents. L'interconnexion des faisceaux de fibres est démontrable à 15-18 semaines de gestation. La maturation du système vasculaire porte pituitaire se poursuit et devient fonctionnelle en 30-35 semaines de gestation quand il y a une extension portale vasculaire dans l'hypothalamus. Les granules de sécrétion sont évidentes dans les cellules hypophysaires antérieures de 10 à 12 semaines et toutes les hormones hypophysaires peuvent être identifiées par dosage immunologique entre 10 et 17 semaines de gestation.

III-3 Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique :

Avant la puberté, deux phases d'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire se produisent

- Chez le fœtus à mi-gestation, la différenciation sexuelle concourt au développement du capital folliculaire.
- À la naissance, la disparition des œstrogènes maternels lève le rétrocontrôle et provoque une élévation de LH, FSH et d'E2.

Pendant la vie fœtale, les hormones gonadotropes ont une double origine, hypophysaire et placentaire. Les cellules gonadotropes du lobe antérieur de l'hypophyse synthétisent et sécrètent à la fois FSH et LH, et les cellules syncytiales du trophoblaste placentaire produisent une gonadotrophine dite chorionique hCG dont la structure est similaire à celle de la LH.

Les concentrations hypophysaires de FSH et LH augmentent jusqu'à la 26^{ème} semaine et diminuent ensuite. La synthèse de la LH est dans son ensemble, et dans les deux sexes, quantitativement plus importante que la FSH.

Chez la fille, la synthèse de LH et FSH débutent et atteignent leur maximum plus précocement que chez le garçon : 4 fois plus à 14-15 semaines pour la LH et 80 fois plus à 20-24 semaines pour la FSH.

Après les 30-32^{ème} semaines de gestation, les hormones ne sont plus pratiquement synthétisées : la LH n'est décelable dans l'hypophyse qu'en très faible quantité, la FSH par contre est toujours présente.

L'activation hypothalamo-hypophysio-gonadique varie considérablement au cours de la vie fœtale. Chez les fœtus mâles humains, la production d'androgènes testiculaires commence à environ 9 SA et montre un pic à environ 12-14 SA, qui est sous la dépendance de la hCG.

Au début du deuxième trimestre, la production de gonadotrophine chorionique humaine diminue et est progressivement remplacée par la LH. En attendant, les niveaux de testostérone sérique diminuent chez le fœtus mâle.

Une rétroaction négative induite par la testostérone supprimant la synthèse et la sécrétion de LH et de FSH a été documentée chez des singes mâles fœtaux. Les augmentations de la synthèse et de la sécrétion de LH au début du deuxième trimestre peuvent donc être liées à la diminution des taux de testostérone. Cependant, la testostérone ne culmine que chez les fœtus mâles. Par conséquent, les taux sériques fœtaux très élevés de LH et de FSH à 20-22 SA chez les femelles ne peuvent pas être expliqués par l'affaiblissement de la rétroaction négative induite par les hormones stéroïdes.

III-4 La mini-puberté :

La mini-puberté décrit l'activation transitoire de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique durant les six premiers mois dans la vie d'un garçon et les deux premières années de la fille.

La deuxième puberté endocrine a lieu à l'âge de 1 à 6 mois. Il s'agit de la deuxième activation transitoire de l'axe HPG. La mini-puberté a été décrite pour la première fois par Forest et al. en 1973. Depuis lors, l'élévation des hormones à la mini puberté a été bien caractérisée, et un nombre croissant d'études ont été publiées pour tenter de comprendre ce phénomène.

La mini-puberté a une influence sur le développement des organes génitaux et la fertilité, le développement somatique, le développement cognitif et le comportement.

L'augmentation des gonadotrophines (LH et FSH) observée à la mini-puberté stimule la production de testostérone dans les testicules chez les garçons et la production d'œstradiol dans les ovaires chez les filles.

Après la naissance, en l'absence de stéroïdes placentaires supprimant l'axe HPG, ce dernier redevient progressivement actif. Les taux de gonadotrophines augmentent d'environ 1 semaine après la naissance. Les taux de LH sont plus élevés chez les garçons (Figure 5) que chez les filles (Figure 6), culminant entre la 2^e et la 10^e semaine de vie et diminuant ensuite jusqu'à des niveaux pré pubères vers l'âge de 4 à 6 mois.

Les niveaux de FSH sont plus élevés chez les filles que chez les garçons pendant la mini-puberté et restent élevés jusqu'à l'âge de 3-4 ans chez les filles, mais pas chez les garçons (chez qui une baisse des valeurs pré pubères se produit vers l'âge de 6 mois).

Chez les garçons, la LH stimule la production de testostérone, de sorte que le niveau de testostérone augmente, culminant entre le 2^e et le 3^e mois de la vie. Pendant ce temps, les valeurs de testostérone peuvent atteindre celles des hommes adultes fertiles. La production d'androgènes semble se produire plutôt via la voie dérobée que la voie classique. Après l'âge de 6 mois, les niveaux de testostérone seront à nouveau dans la plage pré pubère.

De plus, il existe des preuves suggérant un impact potentiel de la mini-puberté sur le développement du langage chez les deux sexes. Des données incohérentes existent concernant l'influence de la mini-puberté sur le comportement[12].

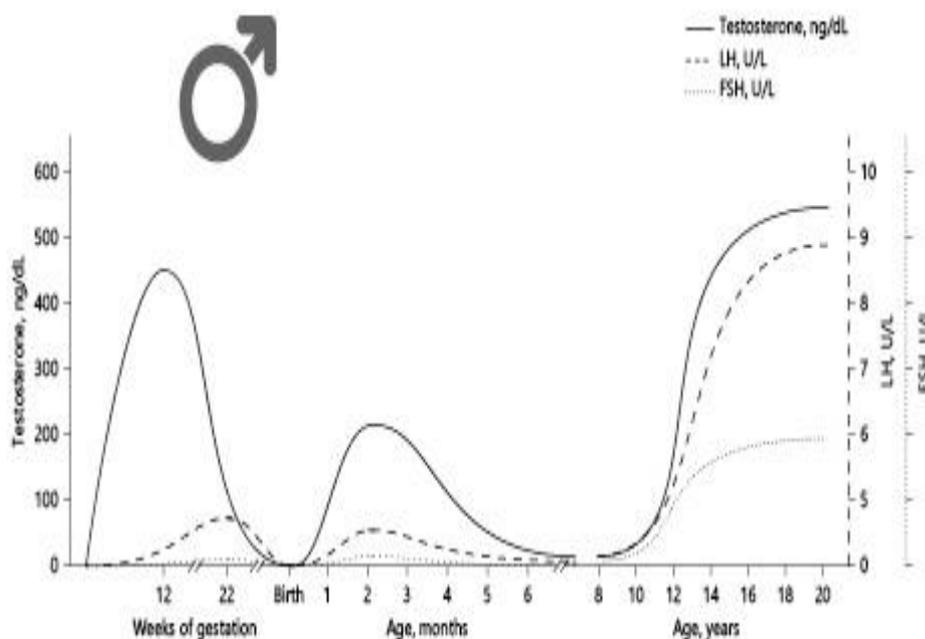


Figure 5: Axe gonadotrope et fonction testiculaire au cours de la vie [12]

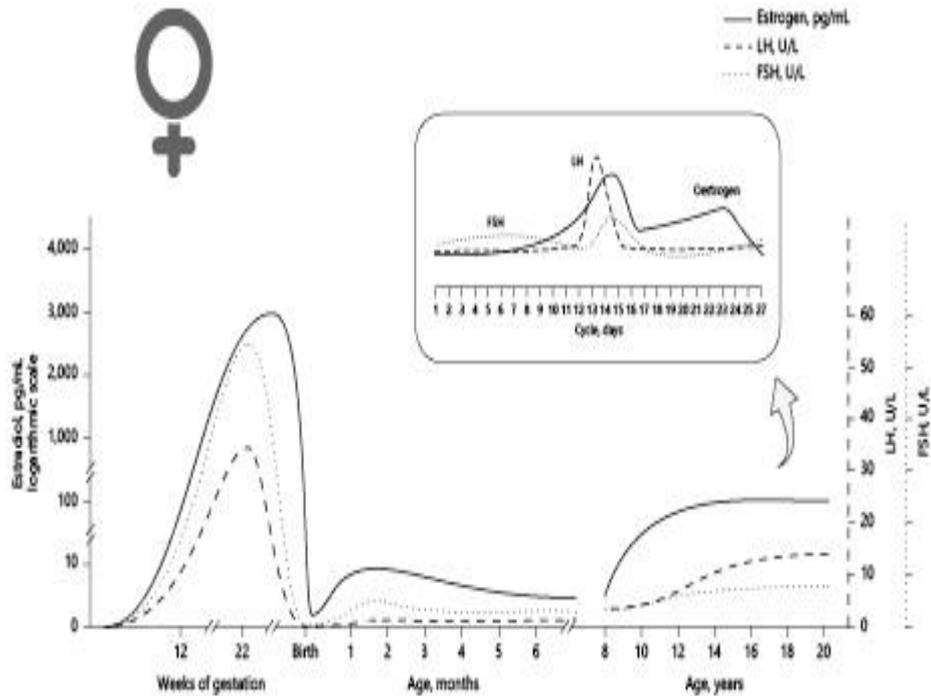


Figure 6: Axe gonadotrope et fonction ovarienne au cours de la vie [12]

IV- Génétique de la puberté :

La génétique semble jouer un rôle important dans l'apparition des différences raciales / ethniques. Il y a plusieurs autres facteurs impliqués dans l'initiation de la puberté, et les interactions complexes entre la génétique et les facteurs environnementaux contrôlant ce processus, commencent tout juste à être compris[5]

IV-1 Régulation de la puberté

La puberté est un phénomène mystérieux, et tout n'est pas connu pour répondre aux différentes étapes compliquées se produisant dans ce processus. Plusieurs mécanismes ont été impliqués dans l'apparition de la puberté [5](Figure 7).

Le processus semble impliquer des neuropeptides, la génétique, la régulation métabolique et environnementale.

VI-1-1 Régulation neuropeptidique de la puberté

Une augmentation soutenue de la libération pulsatile de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) de l'hypothalamus est un événement final essentiel qui définit l'initiation de la puberté. Cela dépend des changements coordonnés dans le domaine trans-synaptique et la communication glio-neuronale, consistant à activer les entrées excitatrices neuronales et gliales vers le réseau neuronal GnRH, et une perte du tonus inhibiteur trans-synaptique.

Les systèmes excitateurs prédominants stimulant la sécrétion de GnRH, impliquent une composante neuronale et une composante gliale. La composante neuronale est constituée d'éléments excitateurs : des acides aminés tels que le glutamate et des peptides tels que la kisspeptine et la neurokinine B.

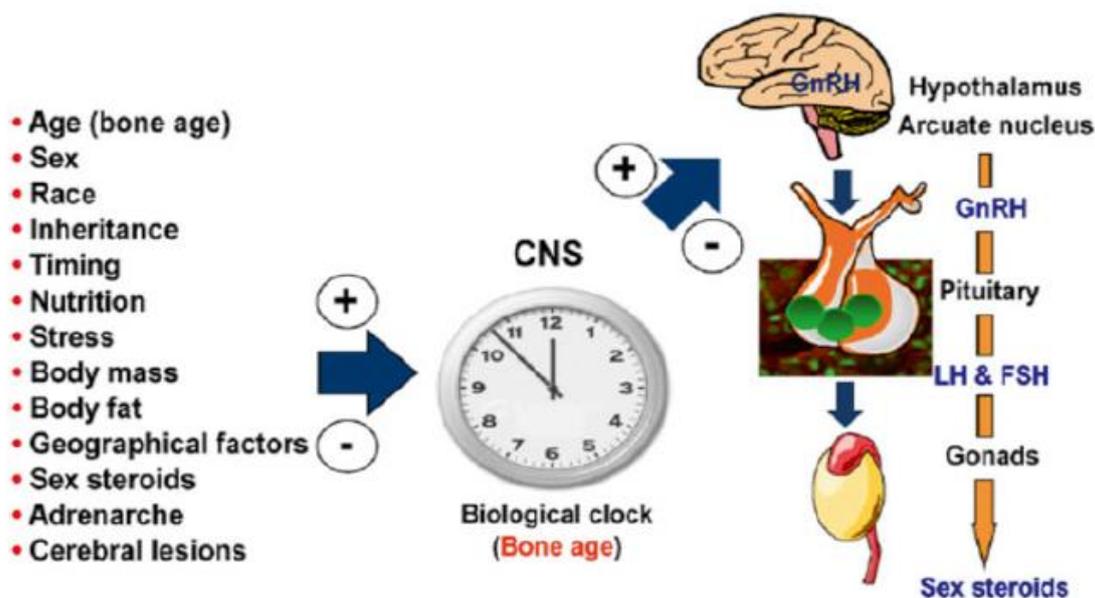


Figure 7: Multiples facteurs impliqués dans le début pubertaire [5]

La composante gliale utilise des facteurs de croissance tels que le TGF- β , l'EGF, l'IGF-1 et le bFGF pour la signalisation cellule-cellule telles que SynCAM1 et RPTP β .

Le gène *KISS1*, situé sur le chromosome 1q32.1, code pour le peptide kisspeptine, qui agit via son récepteur, codé par le gène *KISS1R* (également appelé GPR54) situé le 19 p13.3.

On pense que la signalisation *KISS1* via *KISS1R* dans l'hypothalamus à la fin de la phase de développement juvénile, peut contribuer à la résurgence pubertaire de libération pulsatile de GnRH.

Le développement pubertaire est estimé à 50–75 % héréditaire[13,14]. De plus, ces dernières années, l'épigénétique a été reconnue comme un mécanisme de régulation qui contrôle la libération de GnRH avant la puberté, puis module l'augmentation de la sécrétion de GnRH pour initier le processus pubertaire[14].

Pendant la période pré pubère, l'activité sécrétoire des neurones à GnRH est principalement sous contrôle inhibiteur, et pour le début de la puberté, la restriction centrale doit être perdue. Il est généralement admis qu'une diminution des signaux inhibiteurs, associée à une augmentation de la neurotransmission excitatrice, est nécessaire pour initier le processus pubertaire (Figure 8).

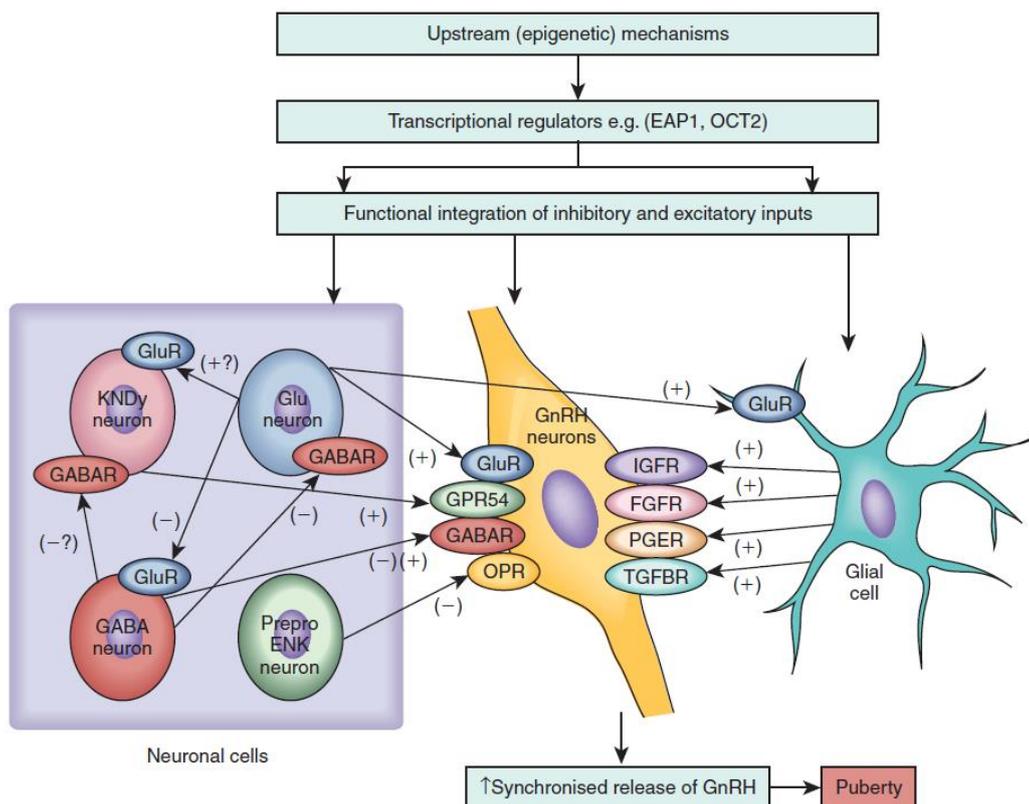


Figure 8: Contrôle génétique de la puberté [9]

Des preuves récentes montrent que ce mécanisme intercellulaire d'équilibre excitateur/inhibiteur est un réflexe d'expression génique.

A cet égard, trois groupes de gènes ont été proposés : des gènes inhibiteurs de la puberté: *GAD67*, *PDYN* et *GnIH* ; des gènes activateurs de la puberté: *GnRH*, *GLS*, *KISS1* et *TTF1*; et des gènes à double effet, selon l'environnement hormonal et l'identité cellulaire: *TAC3* et *EAP1*[14].

Parmi ce groupe de gènes, le gène *KISS1* doit être mis en évidence. Ce gène code pour la kisspeptine, qui se lie au récepteur KISSR sur les neurones à GnRH pour activer la sécrétion pulsatile de GnRH et favoriser le début de la puberté[15]. L'expression de *KISS1* se produit dans deux principales populations de neurones : les neurones à kisspeptine et les neurones à kisspeptine/neurokinine B/dynorphine (KNDy).

La régulation positive de l'expression de *KISS1* dans les neurones KNDy est médiée par la liaison des stéroïdes sexuels à leurs récepteurs. L'autre méthode consiste à lier la neurokinine B et la dynorphine au récepteur de la neurokinine B et au récepteur du peptide kappa-opioïde. Cela garantit l'expression de *KISS1* pour un bon développement pubertaire[16].

Une autre voie importante dans l'initiation de la puberté peut être la signalisation *TAC3*. *TAC3* est situé sur le chromosome 12q13.3, et le gène qui code son récepteur *TACR3* sur le

chromosome 4q24 et une mutation de perte de fonction dans ces gènes ont été associés avec hypogonadisme hypogonadotrope.

Les neurones GABAergiques et opiacés assurent un contrôle inhibiteur trans-synaptique au système, mais les neurones GABA exercent également des effets excitateurs directs sur les neurones GnRH. De nouvelles preuves suggèrent que des peptides supplémentaires inhibent l'activité neuronale de la GnRH.

D'autres voies, notamment dans le centre de contrôle de l'appétit de l'hypothalamus, ont également été démontrées pour influencer l'apparition pubertaire. Neuropeptide Y (NPY) et les peptides liés à l'agouti (AgRP) sont des peptides orexigènes qui se sont avérés influencer la production de pro-opiomélanocortine (POMC), un autre neuropeptide qui affecte le début pubertaire normal[5].

La question de savoir si la première étape de l'initiation de la puberté est une perte de l'inhibition, ou l'activation d'entrées de stimulation des neurones GnRH reste toujours sans réponse. Il se peut très bien que la répression transcriptionnelle et l'activation de la clé se produisent simultanément pour orchestrer ce processus complexe.

IV-2 Contrôle épigénétique de la puberté

Bien que la puberté ait une forte détermination génétique, l'établissement de la puberté est très sensible aux signaux endogènes et exogènes dépendant de facteurs environnementaux, tels que l'alimentation, l'état nutritionnel, l'exposition aux perturbateurs endocriniens, le stress et un entraînement physique intense, qui peuvent affecter la fonctionnalité de l'axe HPG avec des conséquences sur la capacité de reproduction[17]. On sait que les états de malnutrition, tels que la dénutrition et la surnutrition, sont des causes de puberté retardée et précoce, respectivement. Il est maintenant reconnu que la puberté est finement contrôlée par des mécanismes épigénétiques. L'épigénétique est la science qui étudie les changements héréditaires dans l'expression des gènes sans altérer la séquence d'ADN.

Actuellement, 5 mécanismes épigénétiques sont reconnus : la méthylation de l'ADN, la modification covalente des histones (CHM), les variants des histones, les complexes de remodelage de la chromatine et les ARN non codants[15].

Grâce à la régulation épigénétique, tous les gènes d'un organisme sont exprimés de façon ordonnée à un moment précis et dans un tissu précis, y compris ceux impliqués dans le bon fonctionnement de l'axe HPG[16,17].

Pendant la période prépubère, dans l'hypothalamus, l'expression des gènes activateurs de la puberté est réprimée. C'est le cas du gène *KISS1*. Son expression est réprimée par la méthylation

dans les îlots CpG de sa région promotrice et l'ajout de H3K27me3, qui est une marque d'histone répressive, et ceci est catalysé par les enzymes du groupe Polycomb (PcG) : EED (Embryonic Ectoderm Development) et CBX7 (Chromobox protein homolog 7)[15,16].

L'enzyme SIRT1 (Sirtuin Type 1) interagit également avec les protéines PcG, qui suppriment l'acétylation des histones, renforçant ainsi l'effet répresseur sur *KISS1*[19]. De plus, l'expression de *KISS1* est réprimée par l'action des enzymes GATAD1 et KDM1 (histone déméthylase), qui identifient et suppriment respectivement la marque activatrice H3K4me2[15,18].

Pour la transition vers la puberté, les gènes qui activent ce processus doivent changer leurs régions régulatrices à un état d'activation.

Pour *KISS1*, l'événement commence par l'éviction des enzymes répressives puis il y a un enrichissement progressif de la marque activatrice. D'autres enzymes activatrices, sont également impliquées dans ce processus d'activation et catalysent l'ajout d'acétylations, à la fois dans la région promotrice et activatrice de *KISS1* pour faciliter leur expression. (Figure 9).

A l'approche de la période pubertaire, il se produit un processus de déméthylation de l'ADN dans le promoteur *GNRH*, facilitant ainsi son expression.

On pense que cette déméthylation est médiée par des enzymes spécifiques car elles sont surexprimées pendant la maturation neuronale[17].

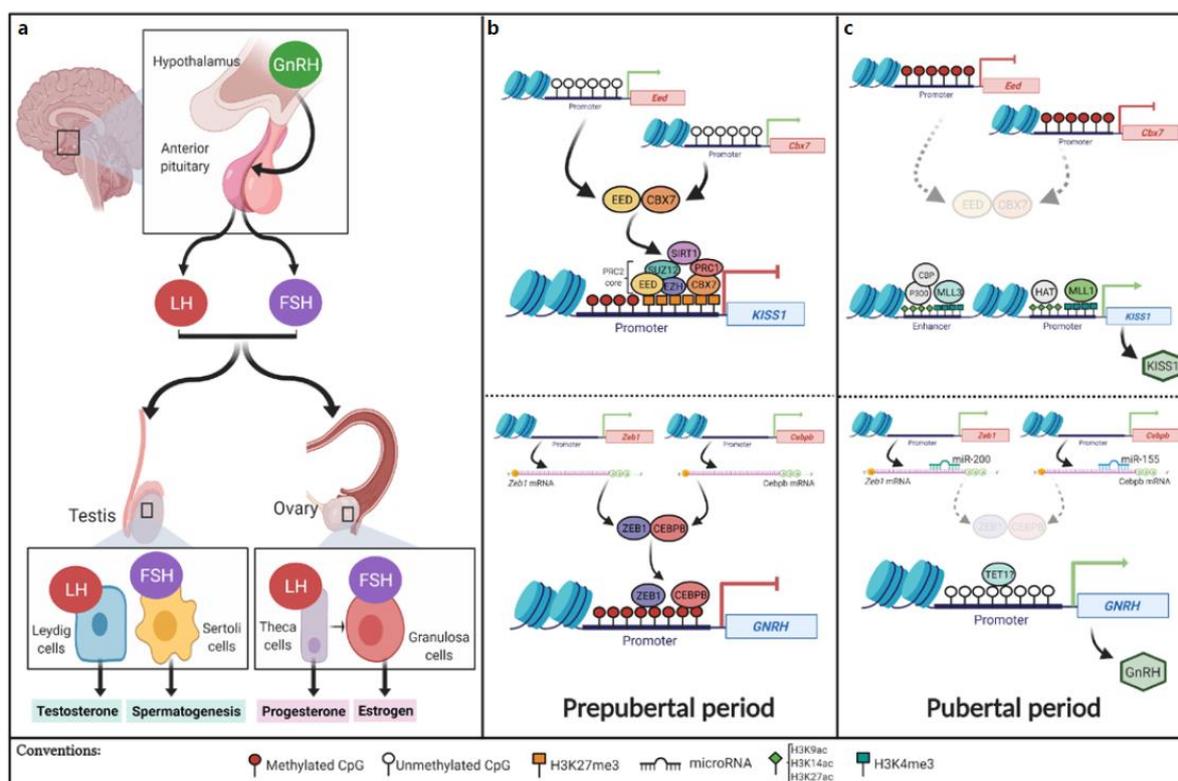


Figure 9: Contrôle épigénétique de la puberté [16]

V- Physiologie de l'axe gonadotrope au moment de la puberté

V-1 Description de la sécrétion de GnRH au moment de la puberté

Chez l'enfant prépubère, la GnRH est libérée en « pulses » de faible amplitude à une fréquence relativement basse. Dans les premiers stades de la puberté, l'amplitude des « pulses » de GnRH s'accroît, leur fréquence augmente à un, toutes les une à deux heures, surtout la nuit. Quand la maturation pubertaire progresse, ces changements s'étendent aux heures de la journée. En réponse à la sécrétion de GnRH, la production de LH et de FSH augmente, initialement pendant la nuit et ensuite pendant la journée.

Chez la jeune fille, la FSH favorise le développement folliculaire précoce dans l'ovaire et, en conjonction avec LH, entraîne une augmentation progressive de la sécrétion d'œstradiol. Les concentrations plasmatiques d'œstradiol dans la phase précoce de la puberté sont très faibles, avec des niveaux plus élevés dans les heures de la matinée.

Chez le garçon, la production de LH entraîne la sécrétion de testostérone, d'abord la nuit, avec des niveaux plus élevés survenant en début de matinée. Les concentrations de testostérone de la période diurne augmentent avec la progression de la puberté et présentent, y compris à l'âge adulte, une variation diurne, les niveaux étant plus élevés le matin.

V-2 Modulateurs de la sécrétion de GnRH au moment de la puberté

La première manifestation neuroendocrine identifiée de la puberté est la production de la kisspeptine par des neurones hypothalamiques. Ce peptide est reconnu par le récepteur GPR54 localisé sur la membrane des neurones à GnRH et stimule leur sécrétion. Les neurones le sécrétant sont situés dans le noyau arqué et dans la région périventriculaire antérieure. Ils sont connus comme les neurones KNDy car ils co-produisent la neurokinine B et la dynorphine, deux peptides exerçant un rétrocontrôle autocrine sur la sécrétion de la kisspeptine, stimulateur pour le premier et répressif pour le second.

Ce rétrocontrôle autocrine permet un contrôle précis de la sécrétion de la kisspeptine. En outre, l'œstradiol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de ces neurones et une diminution de l'intensité de ce rétrocontrôle négatif survient quand la puberté commence. Le mécanisme de cette diminution demeure toujours à comprendre.

Des mutations activatrices des gènes codant la kisspeptine et son récepteur, ont été trouvées chez des enfants ayant une puberté précoce.

Lorsque la maturité pubertaire est atteinte, la régulation de la capacité de reproduction est influencée par le statut énergétique de l'organisme.

Les réserves d'énergie sont signalées au cerveau par la leptine et la ghréline. La leptine, dont la production par le tissu adipeux, est directement liée à l'énergie stockée, agit par l'intermédiaire de son récepteur pour stimuler la sécrétion des neurones KNDy, mais il est difficile de savoir s'il s'agit d'une action directe sur ces neurones ou si la leptine agit par l'intermédiaire d'un autre type cellulaire. La sécrétion de ghréline varie à court terme avec la prise alimentaire, mais est, également, influencée à long terme par les réserves d'énergie. La ghréline exercerait un effet inhibiteur sur la sécrétion de ces neurones.

Des signaux supplémentaires, le neuropeptide Y et la pro-opiomélanocortine, témoignant du bilan énergétique, peuvent influencer la libération de la kisspeptine. Leur rôle dans le déclenchement de la puberté est surtout considéré comme permissif. [20]

VI- Epidémiologie :

VI-1 Incidence et prévalence :

Peu de données sont disponibles sur l'incidence de la puberté précoce[21]. Une étude épidémiologique danoise[22] basée sur la population a montré une incidence d'environ 0,5 par 10 000 chez les filles de moins de 2 ans, diminuant à moins de 0,05 pour 10 000 chez les filles âgées de 2 à 4 ans, par la suite passant progressivement à 8 pour 10 000 pour les filles âgées de 5 à 9 ans.

La même étude a révélé une prévalence globale de la puberté précoce chez les filles d'environ 20 à 23 pour 10 000.[22]

La prévalence de toutes les formes de la puberté au Danemark a été estimée à 0,2% des filles et 0,05 % des garçons. L'incidence annuelle de la précocité pubertaire chez les filles a varié sur une période de 8 ans de 15 à 29 pour 100 000 filles. L'incidence chez les garçons était environ 10 à 15 fois plus faible. Ces chiffres comprennent ceux avec les variantes de la puberté à savoir la thélarche prématurée (PT) et l'adrénarche prématurée (PA) et des enfants à maturation normale précoce en plus de ceux avec une véritable puberté précoce centrale (PPC), qui représentaient 46%. Plus récemment, les estimations d'un large registre hospitalier en Espagne mettent l'incidence annuelle de la PPC chez les filles à 1,1 pour 100 000[2]

Une autre étude en Chine et plus précisément à Shanghai a estimé la prévalence des pubertés précoces à 100/10,000[23].

En France, l'incidence de la puberté précoce centrale idiopathique est de 2,68/10000 chez les filles de moins de 9 ans et de 0,24/10000 chez les garçons de moins de 10 ans[24].

Il est à noter qu'il n'existe pas d'étude maghrébine traitant le sujet de puberté précoce chez l'enfant en dehors d'une petite étude algérienne faite par Messahal au CHU constantine englobant 33 cas[25]

VI-2 Puberté précoce et COVID 19 :

Les données préliminaires d'une étude italienne[26] suggèrent une augmentation significative de cas de puberté précoce chez les filles dès le début de la pandémie de COVID-19, par rapport au même 6-mois de 2019. Ils ont signalé une incidence accrue de cas nouvellement diagnostiqués de puberté précoce et progression pubertaire plus rapide pendant et après le confinement.

Une autre étude italienne multicentrique[27] est en cours de développement et sera proposée dans un proche futur[26] qui montre une augmentation significative de l'incidence de nouveaux cas de PPC, et un taux de progression pubertaire chez les personnes déjà diagnostiquées ,pendant et après le confinement pour COVID-19, en comparaison avec la même période des 5 précédentes années. Les résultats semblent suggérer une corrélation entre facteurs environnementaux et puberté précoce à progression rapide.

Les résultats d'une autre étude[28] suggèrent que le nombre de filles diagnostiqué avec une PPC idiopathique au cours de l'étude, pendant la pandémie, a été plus du double de celle de l'une des trois années précédentes. En accord avec ce constat, deux études récentes ont démontré une augmentation de la fréquence des PPC idiopathiques et une accélération de la progression de la puberté chez les filles après la mise en place du confinement [25,26]. Ce mode de vie peut potentiellement avoir un impact sur le moment et/ou le rythme du développement pubertaire en augmentant l'IMC et le rapport graisseux dans le corps[29].

En revanche, les deux études précédentes [25,26] et l'étude [28] n'ont rapporté aucune augmentation significative de l'IMC SDS par rapport à la période pré-pandémique, ce qui suggère que des facteurs autres que l'augmentation de l'IMC peuvent jouer un rôle dans le développement de la PPC. Il a été signalé que l'utilisation des appareils électroniques augmentent, et comme il y a une diminution de la mélatonine nocturne dans le sérum, par conséquent, la maturation sexuelle est induite [29].

De nombreuses circonstances susceptibles de créer des troubles psychologiques sont survenues pendant la pandémie, comme la possibilité que les parents tombent malades, l'évitement des environnements sociaux, la fermeture des écoles, des changements dans les habitudes sociales quotidiennes et problèmes financiers, qui affectent à la fois les adultes et les

enfants. En raison de la nature rétrospective de l'étude, l'effet des facteurs soupçonnés d'être associé à la PPC n'a pas fait l'objet d'une enquête[28].

VII- Facteurs pouvant influencer la puberté :

VII-1 Âge d'entrée en puberté et précocités pubertaires

Une tendance séculaire à un déclin de l'âge du démarrage pubertaire a été rapportée jusqu'au milieu du vingtième siècle[30]. En effet, des études américaines et européennes ont rapporté un âge plus précoce, d'environ un an, du début du développement mammaire chez la fille[33,34], si l'on se réfère aux données historiques[35,36]. D'ailleurs, un groupe d'experts, originaires des États-Unis et d'Europe, a conclu que les informations étaient suffisantes pour affirmer une tendance séculaire à un développement mammaire plus précoce [35]. L'amélioration des conditions de vie représente probablement la raison majeure de ce phénomène. Néanmoins la poursuite du déclin de l'âge d'entrée en puberté[31,32,35]ne peut pas être exclusivement rapportée à des modifications notables des conditions socio-économiques.

Du fait de l'abaissement de l'âge d'entrée en puberté, différentes équipes se sont légitimement interrogées sur l'évolution de l'incidence des PP [21,37]. La PP survient essentiellement chez la fille, la sex-ratio garçon/filles étant approximativement de 1/6, et ainsi Teilmann [21] retrouve une incidence de 80/100 000 PP chez des fillettes danoises, ce qui est huit fois supérieur à l'incidence rapportée par Gonzales dans les années 1980 au sein d'une population de fillettes américaines. Dans ces études, sont regroupés au sein des PP, les développements mammaires isolés (ou prématures thélarches) ainsi que les authentiques pubertés précoces, qu'elles soient centrales (PPC), ce qui est le cas le plus fréquent, ou périphériques (PPP). Par ailleurs, une fréquence particulièrement élevée de PP est retrouvée parmi des enfants étrangers adoptés [37–39]et, à un moindre degré, parmi des enfants immigrants avec leur famille[39]. Ainsi sur une centaine de petites filles d'origine indienne adoptées par des familles suédoises, Proos retrouvait une avance significative de l'âge de la ménarche [38]. L'équipe du professeur Bourguignon a rapporté dans une étude rétrospective une prévalence de PP multipliée par 80 au sein d'une population de fillettes natives de pays en voie de développement et adoptées par des familles belges, comparées à une population de fillettes natives de Belgique[37]. Ces données sont confirmées par les travaux de Teilmann qui concluent à un risque multiplié par 20 de développer une puberté précoce pour des petites filles originaires de différents pays en voie de développement adoptées au Danemark [39]. Seules les fillettes originaires de Corée ne semblent pas avoir d'augmentation du risque de puberté précoce. Au-delà de ces études

épidémiologiques, plusieurs auteurs rapportent une épidémie de prématures thélarches à Puerto Rico dans les années 1980 [40,41].

VII-2 Polluants endocriniens environnementaux : PEE

De nombreux facteurs génétiques et environnementaux contrôlent le développement pubertaire[30]. La diminution de l'âge d'entrée en puberté ainsi que l'augmentation d'incidence des précocités pubertaires (PP) sont actuellement bien établies chez la fillette, aux États-Unis comme en Europe[31,32]. L'augmentation d'incidence des précocités pubertaires observée depuis une vingtaine d'années ne peut pas être attribuée à la seule amélioration des conditions socio-économiques. La meilleure connaissance des activités de « perturbateurs endocriniens », et plus particulièrement des effets œstrogéno-mimétiques, de la majorité des polluants endocriniens environnementaux (PEE) ont poussé la communauté médicale à émettre l'hypothèse de leur rôle dans l'augmentation d'incidence des PP.

De nombreux facteurs génétiques et environnementaux contrôlent le développement pubertaire. La forte corrélation entre l'âge de la ménarche au sein d'une même famille, et entre jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux dizygotes suggère une influence génétique forte sur le « timing » de la puberté[42]

Enfin, de nombreuses études chez l'homme ont montré une relation positive entre l'indice de masse corporelle (IMC) prépubertaire et l'âge des premières règles[43].

Du fait de leur capacité à perturber le système endocrinien à différents niveaux, les polluants endocriniens environnementaux (PEE) ont théoriquement la capacité d'interférer avec le déroulement pubertaire physiologique. La plupart des PEE possèdent notamment une activité œstrogéno-mimétique à l'origine de la terminologie de « xœstrogènes ».

VII-2-1 Différents types de PEE

1- Œstrogènes naturels Les œstrogènes sont dérivés du métabolisme du cholestérol. Les œstrogènes naturels peuvent être considérés comme des perturbateurs endocriniens car ils sont retrouvés dans l'environnement et peuvent affecter les fonctions endocriniennes de l'organisme[45].

2- Phytoœstrogènes et les mycoœstrogènes

Les phytoœstrogènes possèdent une similarité structurale avec les œstrogènes naturels, ils ont été classés en flavonoïdes, lignans et coumestans [45]. Les mieux étudiés sont les flavonoïdes. Ces substances sont essentiellement retrouvées dans les fruits et les légumes, plus particulièrement dans les pouces de soja et le chou rouge pour les flavanoïdes et dans les haricots pour les coumestans[45].

Les mycoœstrogènes sont sécrétés par des champignons et des moisissures[46]. Les moisissures se développent sur les plantes durant leur culture et leur stockage. Ces mycotoxines se retrouvent essentiellement dans les céréales comme le maïs, le blé, l'avoine et le sorgho, dans les graines de sésame et dans le fourrage. Les mycotoxines peuvent ainsi être ingérées par l'homme, soit par une consommation de céréales, soit par des produits animaux contaminés, qu'il s'agisse de lait ou de viande[46].

3- Œstrogènes synthétiques

Sont représentés par les hormones de synthèse contenues dans les contraceptifs oraux ou la pilule du lendemain, les traitements substitutifs de la ménopause étant, quant à eux, constitués d'œstrogènes naturels.

4- Xéno-œstrogènes

Ils regroupent des substances appartenant aux pesticides et d'autres qui sont issues de l'industrie. Les pesticides sont essentiellement représentés par les dérivés organochlorés comme le dichlodiphényltrichloroéthane (DDT), son métabolite le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE), le méthoxychlore, le lindane, la vinclozoline ou l'endosulfan. Les pesticides organochlorés se dégradent très lentement et peuvent, de ce fait, persister dans l'environnement, air, eau, sol, sédiments durant de nombreuses années [47]. Ainsi, des traces de DDT et surtout de DDE peuvent persister dans le milieu extérieur jusqu'à une dizaine d'années et dans l'organisme plus de 20 ans après l'arrêt de son utilisation[30].

Les autres types de contaminants environnementaux regroupent des substances comme les dérivés phénoliques alkylphénols ethoxylates (APE), bisphénol A, les polychlorobiphényles (PCB), les dioxines (PCDD), les hydrocarbures polycycliques aromatiques (PAH) ou encore les phtalates. Les APE sont des surfactants utilisés dans la composition de nombreux détergents, le bisphénol A est utilisé dans la composition des retardateurs de flamme, ainsi que dans les revêtements internes des boîtes de conserve, les verres de lunettes de soleil, et dans de nombreux matériaux utilisés dans la construction. Son utilisation dans les biberons vient récemment d'être interdite en France.

Plus largement, les dioxines (PCDD) proviennent de la combustion de produits chlorés [33] et peuvent contaminer la chaîne alimentaire.

Concernant les phtalates, ce sont des composés industriels de plus en plus utilisés. Ils sont ajoutés aux polymères pour améliorer la souplesse du PVC. Ils sont de plus largement retrouvés dans la composition d'équipements médicaux, de tuyaux, de rideaux de douche, de jouets, à l'intérieur des voitures comme dans les emballages alimentaires. Enfin, ils sont additionnés aux

peintures, aux adhésifs ainsi qu'à nombre de cosmétiques. Les phtalates n'étant pas liés de façon covalente aux plastiques, ils peuvent facilement contaminer l'environnement aux cours du temps, l'exposition humaine se faisant donc de façon chronique par voie cutanée, orale ou par inhalation.

VII-2-2 Études animales sur le rôle des PEE dans les précocités pubertaires

Le système de reproduction des rongeurs femelles, partage un certain nombre de caractéristiques avec l'homme.

La plupart des travaux rapportent une avance de l'ouverture vaginale chez des rongeurs exposés en période postnatale à de l'œstradiol (E2), de l'éthinylœstradiol (EE2) ou divers PEE. L'EE2 est actuellement le composé œstrogénique le plus fréquemment utilisé dans les pilules contraceptives chez la femme. Cet œstrogène de synthèse est éliminé dans les urines, pouvant ainsi contaminer les eaux usées. Différentes équipes ont bien démontré, chez des rongeurs exposés en période postnatale à divers PEE, une avance de l'âge de l'ouverture vaginale associée à une augmentation du volume utérin témoignant donc d'une avance de l'âge d'entrée en puberté. Ces effets sont aussi bien retrouvés pour les phytoœstrogènes, que pour les pesticides organochlorés, le bisphénol A ou encore les phtalates. Parmi les pesticides organochlorés, sont retrouvés le DDT et le méthoxychlor (MXC). Laws et al. rapportent que des souris exposées au MXC en période post natale présentent un âge plus précoce d'ouverture vaginale ainsi qu'une augmentation du volume utérin[48].

L'ensemble de ces études animales conforte donc l'hypothèse selon laquelle les PEE seraient impliqués dans l'avance de l'âge d'entrée en puberté comme dans l'augmentation d'incidence des précocités pubertaires de la fillette. Il semble que la majorité des PEE puissent avoir une action périphérique et centrale. [48,49].

VII-2-3 Études sur le rôle des PEE dans les précocités pubertaires de la fille :

Du fait d'une épidémie de prématures thélarches à Puerto Rico durant les années 1980, Colon a recherché la présence de certains pesticides et phtalates dans le sérum d'une quarantaine de petites filles présentant un développement mammaire isolé prématuré[40]. Cette équipe a pu ainsi mettre en évidence une concentration sérique de phtalates plus élevée chez les fillettes avec prémature thélarche comparées aux contrôles[40].

Dans une étude rétrospective, Vasiliu évaluait l'exposition in utero au DDT/DDE estimée à partir de mesures successives dans le sang maternel de jeunes femmes du Michigan[50]. Il observa la présence d'une ménarche plus précoce chez les jeunes filles les plus exposées au DDT/ DDE pendant la grossesse.

Un second travail rétrospectif rapportait, au sein d'une cohorte de femmes en Chine, un antécédent de ménarche plus précoce chez celles ayant les taux de DDE sériques les plus élevés[51].

Une étude réalisée en Belgique s'est intéressée à l'évaluation du taux sérique de DDE chez des petites filles présentant une puberté précoce, les unes étant natives de Belgique, les autres ayant immigré de pays étrangers, pour certaines dans le cadre d'une adoption[37]. Les auteurs observent une augmentation significative des taux de DDE sériques chez les petites filles présentant une PP originaires d'un pays étranger, comparées aux petites filles natives de Belgique.

Sur la base des données animales et humaines, les PEE pourraient avoir une action périphérique sur les tissus œstrogéno-dépendants. D'autre part, ils pourraient aussi avoir une action centrale au travers d'un effet de maturation des neurones à GnRH comme cela est décrit dans les cas de PPC secondaires à des PPP. L'effet de différents PEE sur le système Kisspeptine est venu récemment conforter l'hypothèse de leur action centrale[52].

VII-2-4 PEE et glande mammaire

la PP a des conséquences physiques, psychologiques et sociales non négligeables [53]. D'un point de vue social, elle peut accentuer le risque de consommation de drogues, de troubles du comportement alimentaire ainsi que de l'instabilité émotionnelle[54]. D'un point de vue médical, en dehors de la classique diminution de taille définitive en cas de PPC non traitée, un élément beaucoup plus préoccupant concerne le risque à moyen terme, non seulement d'obésité à l'âge adulte[53], mais aussi et surtout de cancer du sein de la femme jeune dont l'augmentation d'incidence est actuellement bien reconnue[56]. L'exposition œstrogénique est effectivement un facteur de risque de développement d'un cancer du sein à l'âge adulte[7,9]. De plus, un fort probable dénominateur commun entre PP et cancer du sein, représenté par les PEE, vient encore souligner l'importance de cette problématique en termes de santé publique. En effet, un lien a tout d'abord pu être établi entre cancer du sein et DES, le taux de cancer du sein étant multiplié par 2,5 chez les femmes de plus de 40 ans ayant été exposées pendant leur grossesse au DES[57]. Ces données ont été confirmées chez le rat pour le DES ainsi que pour certains PEE tels que le BPA y compris pour une exposition postnatale. L'ensemble de ces données supportent la notion que les PEE altèrent la morphogénèse de la glande mammaire, favorisant ainsi le développement ultérieur d'un adénocarcinome mammaire[58].

VIII- Avance séculaire de la puberté :

Une avance importante de l'âge d'apparition des premières règles (ménarche) a été observée dans la plupart des pays industrialisés au cours des cent dernières années. Ainsi, des données historiques en Europe et aux États Unis ont montré que l'âge de la ménarche était passé d'environ 17 ans au milieu du XIXe siècle à 13 ans au milieu du XXe siècle. Ces modifications sont probablement liées à l'amélioration des conditions socio-économiques, du statut nutritionnel et de l'hygiène[30]. Depuis les années 1960, l'âge de la ménarche reste globalement stable : ainsi une avance de seulement 2,5 mois a été observée sur les 25 dernières années aux États-Unis. [43] (figure 10).

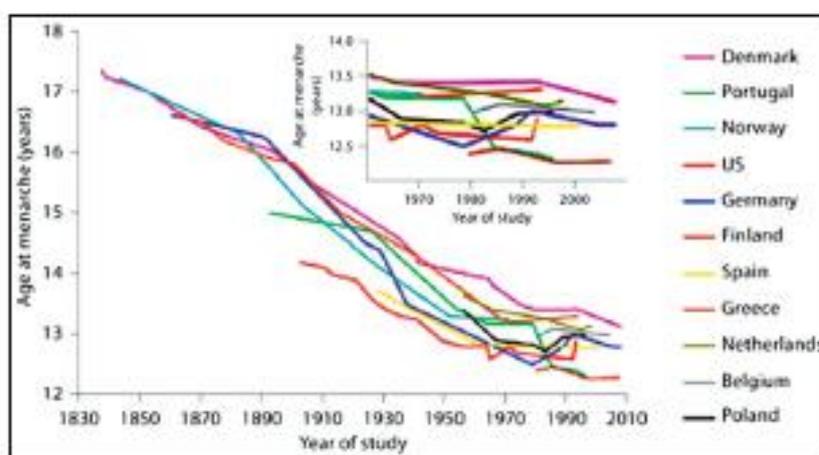


Figure 10: Avance séculaire des premières règles selon Sorensen [8]

VIII-1 Études américaines

Au cours des années 1990, plusieurs études américaines indépendantes, utilisant des méthodologies différentes, ont rapporté une avance du début de l'âge de la puberté notamment chez les jeunes filles. La première étude transversale, réalisée entre 1992 et 1993, reposait sur les données collectées par un réseau de pédiatres non hospitaliers [34] chez 17 077 jeunes filles (dont 90,4 % jeunes filles blanches et 9,6 % jeunes filles d'origine afro-américaine).

Dans cette étude, l'âge moyen de début de la puberté était de $10,0 \pm 1,8$ an chez les jeunes filles blanches et de $8,9 \pm 1,9$ an chez les jeunes filles d'origine afro-américaine, soit 1 à 2 ans plus tôt que l'âge habituellement rapporté.

Malgré cette avance du démarrage pubertaire, l'âge de la ménarche restait inchangé suggérant une augmentation de la durée de la puberté.

Les limites de cette étude étaient liées au recrutement d'enfants dans différentes régions, l'examen par des investigateurs différents, et l'évaluation du stade pubertaire par l'inspection.

Une deuxième étude réalisée entre 2005 et 2010, s'appuyant sur le même réseau de pédiatres non hospitaliers, s'est intéressée à l'âge de début de la puberté chez 4 131 garçons [58].

Dans cette étude, l'âge moyen de début de puberté était de $10,1 \pm 2,2$ ans chez les garçons blancs, de $10,0 \pm 1,8$ ans chez les garçons d'origine hispanique, et de $9,1 \pm 2,1$ ans chez les garçons d'origine afro-américaine, soit 1 an et demi à 2 ans plus tôt que l'âge habituellement rapporté.

Ces données ont été complétées par une étude transversale s'intéressant à la santé et la nutrition dans un échantillon représentatif de la population entre 1988 et 1994 (Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III)[59,60].

Dans cette étude incluant 1 623 jeunes filles âgées de 8 à 16 ans, l'âge moyen de début de la puberté était de 10,4 ans chez les jeunes filles blanches, 9,7 ans pour les jeunes filles d'origine hispanique, et 9,5 ans pour les jeunes filles d'origine afro-américaine, confirmant une avance de 6 mois à un an et demie de l'âge de début de la puberté. L'âge de début de la ménarche était aux environs de 12 ans[3].

Une étude américaine multicentrique prospective plus récente, réalisée chez 1 239 filles, semble suggérer que l'âge de début de la puberté continue à évoluer[32].

VIII-2 Études européennes

Plusieurs études ont confirmé l'avance de début de l'âge de la puberté en Europe. Ainsi, une étude transversale danoise dite de « Copenhague » s'est intéressée à la puberté d'une large cohorte de jeunes filles ($n = 2 095$)[31] et de garçons ($n = 1 528$)[61], dans des écoles de la région de Copenhague, au début et à la fin d'une période récente de 15 ans, entre 1991-1993 (cohorte de 1991) et 2006-2008 (cohorte de 2006)[3].

Les données étaient collectées par le même groupe de recherche, utilisant la même méthodologie (évaluation de la puberté par palpation, dosages hormonaux). Les enfants de parents non européens étaient exclus de cette étude.

L'âge de début de la puberté chez les jeunes filles apparaissait significativement plus tôt dans la cohorte de 2006 (âge moyen : 9,9 ans) comparée à celle de 1991 (âge moyen : 10,9 ans), soit une avance d'un an sur une période de 15 ans. Cette différence restait significative après ajustement pour l'IMC. L'âge de la ménarche était peu modifié (respectivement 13,4 ans et 13,1 ans en 1991 et 2006), ce qui entraînait une augmentation globale de la durée de la puberté.

Ainsi, dans une étude longitudinale réalisée en Grande-Bretagne (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), l'âge moyen du démarrage pubertaire chez la fille était de 10,1 ans, et l'âge moyen de la ménarche de 12,9 ans [62].

IX- Puberté précoce :

IX-1 Définition :

La puberté précoce est définie comme « le développement de la puberté plus jeune que ce qui est attendu pour l'ethnicité et la race »[2].

Deux à 2,5 écarts-types plus jeunes que la moyenne sont généralement les seuils acceptés pour poser le diagnostic[4].

Ainsi, la puberté est considérée comme précoce si elle commence avant l'âge de 8 ans chez les filles caucasiennes et 7 ans et 1/2 chez les filles hispaniques et afro-américaines, et avant l'âge de 9,5 ans chez les garçons[5].

Est considéré comme puberté précoce aussi, le passage d'un stade pubertaire à un autre en moins de 6 mois et la survenue des ménarches chez les filles de moins de 10 ans[6].

Des méta-analyses basées sur 30 études éligibles[64] suggèrent une tendance à la baisse significative de l'âge de 0,24 ans au début de la thélarche par décennie de 1977 à 2013.

Ces résultats sont cliniquement significatifs pour plusieurs raisons : l'évaluation du développement mammaire est largement utilisée pour faire la distinction entre la puberté précoce et la puberté normalement programmée, et les changements séculaires de la thélarche sont donc d'une grande importance car de nouvelles limites de cut-off affecteront la gestion clinique de filles référées pour évaluation des troubles de la puberté.

Cependant, un critère strict de 8 ans comme limite inférieure de la puberté normale impliquerait qu'une grande proportion de filles en bonne santé devrait faire une imagerie cérébrale si elles sont référées pour évaluation d'une PP.

La communauté médicale a besoin de données actuelles et pertinentes pour redéfinir la « puberté précoce », car la définition traditionnelle peut être dépassée, du moins dans certaines régions du monde, et peut conduire à l'imagerie cérébrale inutile chez les filles.

Dans cette revue, ils montrent pour la première fois que l'âge au début de la puberté sur la base de la thélarche a diminué de près de 3 mois par décennie de 1977 à 2013. Les variations géographiques indiquent une apparition la plus précoce aux États-Unis (8,8-10,3 ans) qu'en Afrique (10,1-13,2 ans) (Figure 11).

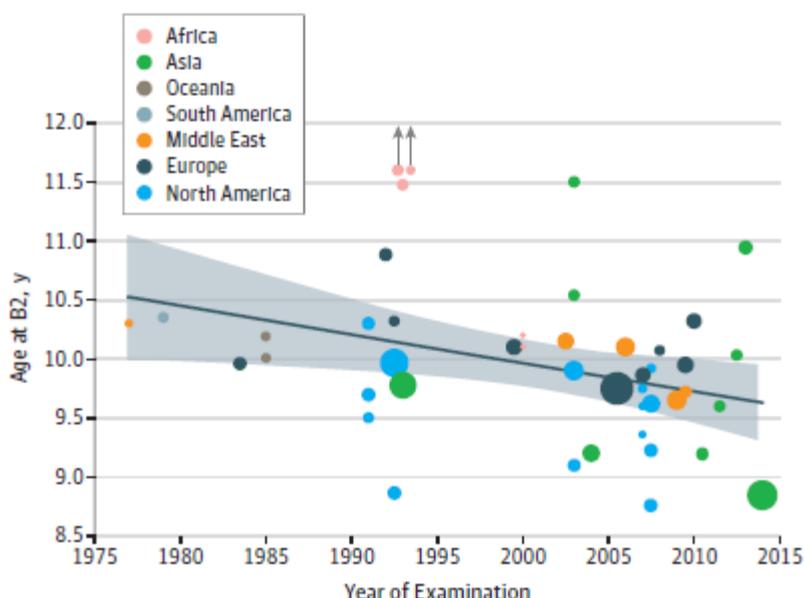


Figure 11: Changement séculaire de début S2 de 1977 à 2013 dans le monde selon les années d'étude [64]

IX-2 Les changements physiques durant la puberté :

La chronologie clinique du développement pubertaire a été décrite par Tanner et Marshall en 1969 (figure 12) qui ont établi les stades de développement des caractères sexuels. Il existe cinq stades cotés de 1 à 5[6].

Chez la fille, le démarrage pubertaire est marqué par le développement mammaire qui débute en moyenne entre 10 ans et demi et 11 ans chez les caucasiennes. La pilosité pubienne apparaît progressivement dans les mois qui suivent mais peut également parfois précéder le développement mammaire.

Les premières règles surviennent en moyenne 2 ans à 2 ans et demi après l'apparition des premiers signes pubertaires soit entre 12,5 et 13 ans, cependant cet âge peut varier. Les premiers cycles sont souvent irréguliers et anovulatoires[65], ils deviennent généralement ovulatoires la deuxième année de la ménarche[66].

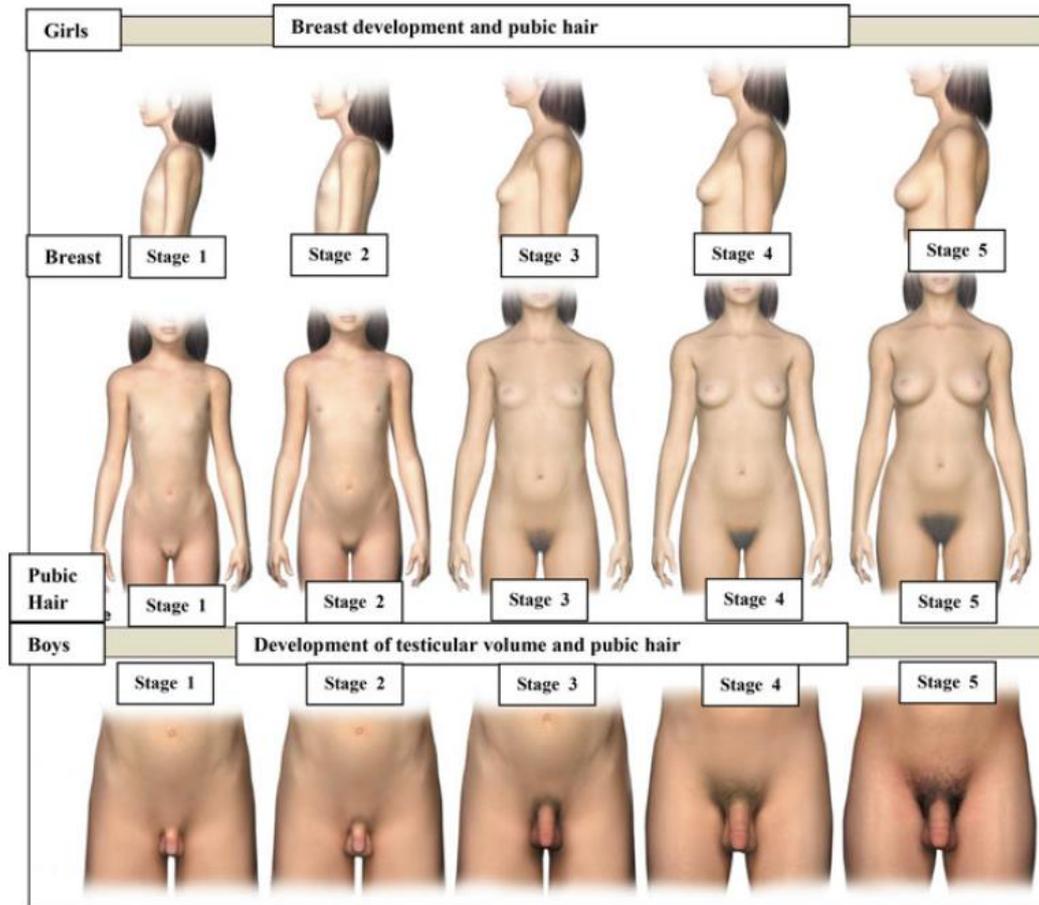


Figure 12: Classification de Tanner [7]

Chez le garçon, le début de la puberté correspond au développement des testicules qui se produit en moyenne vers l'âge de 13 ans. La pilosité pubienne apparaît quelques mois après, associée au développement de la verge et du scrotum. Puis la pilosité axillaire se développe en moyenne un an après la pilosité pubienne[3].

Les stades de Tanner également connus sous le nom d'évaluation de la maturité sexuelle (SMR), sont un système de classification objectif que les prestataires utilisent, pour documenter et suivre le développement et la séquence des caractéristiques sexuelles secondaires des enfants pendant la puberté. Il a été développé par Marshall et Tanner lors d'une étude longitudinale au cours des années 1940 aux années 1960 en Angleterre. Sur la base de données d'observation, ils ont développé des échelles distinctes pour le développement des organes génitaux externes : volume du phallus, du scrotum et des testicules chez les mâles ; seins chez les femmes; et les poils pubiens chez les hommes et les femmes.

Par définition, le stade 1 est prépubère. Le développement des gonades est indiqué spécifiquement par le thélarche (sein stade 2) chez les filles et l'augmentation du volume

testiculaire (stade génital 2) chez les garçons. Le développement pubertaire est en cours au stade 3, presque complet au stade 4, et complet et semblable à un adulte au stade 5.

La limitation du système SMR, est que la définition des stades du développement du sein et des testicules, nécessite une palpation, et pas seulement une inspection visuelle.

Le développement du sein ne permet pas de faire la distinction entre le développement du tissu mammaire et dépôt de graisse (adipomastie), qui est un facteur de confusion commun. La distinction est mieux faite par la palpation du bourgeon mammaire sous-aréolaire.

La mesure directe de la taille des testicules par la palpation, est également préférable au système de stadification génitale SMR, qui repose sur une estimation visuelle de l'hypertrophie testiculaire. Un testicule dont le diamètre longitudinal est de 2,5cm (volume 3,0 ml), dont la détermination directe nécessite la mesure par l'orchidomètre, indique l'entrée dans la puberté et est la caractéristique clé du stade génital 2(Voir tableau N°1).

Le développement testiculaire pubertaire mature (stade 5) est indiqué par l'atteinte d'une longueur du diamètre longitudinal testiculaire de plus de 4 cm.

Le volume testiculaire déterminé par échographie est environ la moitié de celui déterminé par l'orchidomètre mais est fortement corrélé[65]

Chez une minorité de filles, le développement des poils pubiens (pubarche) se produit avant la thélarche. La thélarche représente une réponse aux œstrogènes, et pubarche une réponse aux androgènes. Lorsque la pubarche précède la thélarche, il s'agit généralement d'un reflet de la production d'androgènes surrénaliens (adrénarche) plutôt qu'un signe de la vraie puberté.

Les étapes du développement des poils du pubis sont illustrées dans la figure 12.

Tableau 1: Les détails des stades pubertaires de Tanner [67]

Tanner stage	Females		Males	
	Breast	Pubic hair	Genitalia	Pubic hair
1	Nipple elevation only	None	Testis, 1–3 mL	None
2	Small raised breast bud	Growth along labia, sparse, lightly pigmented	Testis, >3 mL Scrotal enlargement	Sparse, lightly pigmented
3	Breast and areola enlarge with no contour difference	Increases in amounts, darkens, starts to curl	Testis continues to enlarge, penis lengthens	Increases in amounts, darkens, starts to curl
4	Further enlargement with nipple and areola projecting to form secondary mound	Resembles adult type but not spread to medial thighs	Scrotum darkens, widening of glans penis	Resembles adult type but not spread to medial thighs
5	Adult contour with areola and breast in same contour, nipple projecting	Spreads to medial thighs, adult distribution	Adult size and morphology	Spreads to medial thighs, adult distribution

La longue période de préadolescence (stade S1) est suivie d'un développement mammaire initial au début de la puberté (stade S2) caractérisé par une élévation spécifique en forme de monticule de la poitrine et papille ainsi qu'un léger élargissement aréolaire.

Poursuite de la croissance du sein et l'aréole sans séparation de leurs contours est typique du stade S3. La progression vers le stade S4 est marquée par la formation d'un monticule secondaire dû à l'élévation de l'aréole et des papilles au-dessus du niveau du sein. (Figure 13).



Figure 13: Développement S4 de face et de profil chez une fille de la cohorte étudiée

Restauration de l'aréole au contour général ainsi que l'hypertrophie mammaire globale indiquent un développement mammaire chez l'adulte (stade S5) (figure 14)

La transition d'un stade mammaire à un autre prend environ 12 à 18 mois, tandis que toute la maturation mammaire se poursuit environ 4 à 4,5 ans.[1]

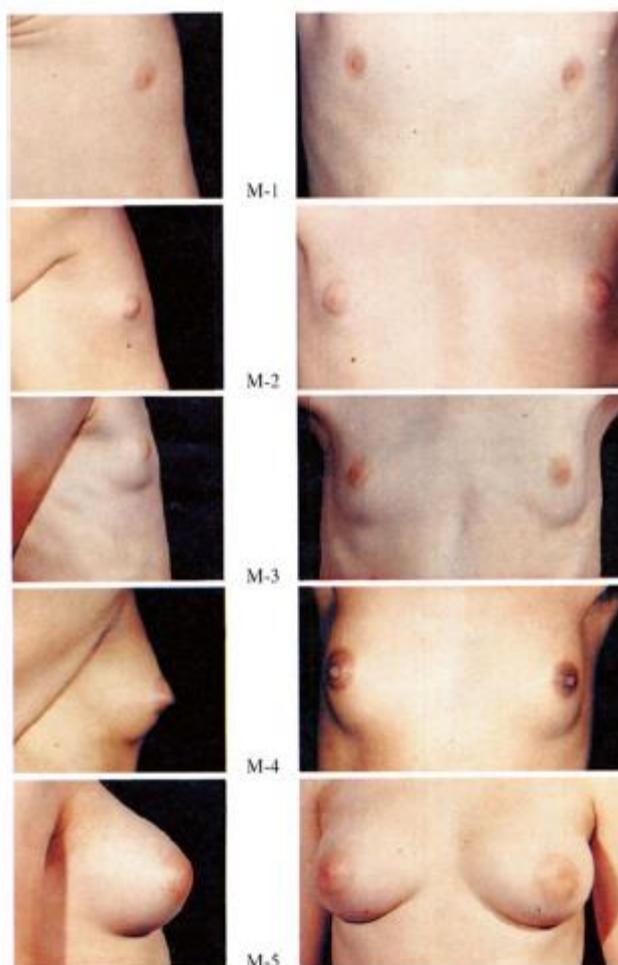


Figure 14: Le développement mammaire selon Tanner [5]

IX-2-1-2 Pubarche :

La croissance des poils pubiens (PH : pubic hair) est un signe phénotypique important de la maturation sexuelle. Les données d'imagerie par résonance magnétique ont montré une augmentation du volume surrénalien selon l'âge chronologique et les stades des poils pubiens chez les enfants.

La méthode largement acceptée pour l'évaluation du développement des poils pubiens est mise en scène de Tanner. Le stade PH1 indique un état sans poils pubiens, tandis que la croissance clairsemée de poils raides, légèrement pigmentés, principalement le long des lèvres supérieures, caractérise le stade suivant des poils pubiens PH2.

La progression de la puberté est marquée par la croissance de poils plus foncés, plus grossiers et bouclés qui s'étendent sur la jonction du pubis (PH3) (Figure 15).



Figure 15: Développement P3 chez une fille de la cohorte étudiée

Le stade PH4 ressemble au modèle adulte, mais la zone couverte est encore considérablement plus petite que chez les femmes adultes, et elle ne s'étend pas sur l'intérieur des cuisses. Les poils pubiens de la femelle adulte sont répartis sous la forme d'un triangle inversé (PH5) voir figure 16.

Habituellement, le développement initial du sein se produit plusieurs mois plus tôt que la croissance des poils pubiens, mais chez certaines filles, la pubarchie pourrait être le premier signe d'une véritable maturité sexuelle. Selon l'étude de Biro et al,[66] 58,6 % des participantes ont montré un développement synchrone des seins et des poils pubiens, tandis que dans le reste, la thélarche a précédé la pubarchie.

L'étude longitudinale d'Avon sur les parents et les enfants a indiqué que chez 46,3 % des filles, le développement des seins et des poils pubiens a commencé en même temps, alors que chez 42,1 % des participantes, le stade S2 a précédé le développement des poils pubiens, et chez 11,6 % des filles, la séquence d'événements inverse était observé (chemin pubarchie). Selon d'autres auteurs, seulement 17,1 % des filles ont subi un développement synchrone des seins et des poils pubiens, tandis que la plupart des filles (66,2 %) ont développé une thélarche avant la pubarchie. La voie pubarchie du développement sexuel a été rarement trouvée en Europe du Nord, mais pas si inhabituelle aux États-Unis et en Turquie[5].

La pubarchie était liée à une augmentation significative des niveaux de DHEAS, alors qu'aucune différence entre l'œstradiol et le taux de testostérone par rapport aux stades de développement de la thélarche (P-1–P-5).

La durée du développement des poils pubiens prend environ 3,5 à 4 ans mais peut différer considérablement parmi les études.

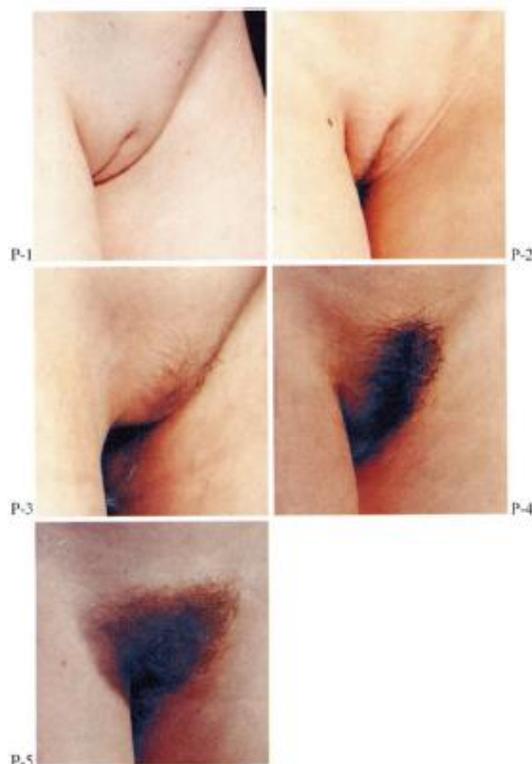


Figure 16: Développement de la pilosité pubienne selon Tanner [5]

IX-2-1-3 Axillarche :

Axillarche est un autre signe important de l'augmentation des niveaux d'androgènes. Herman-Giddens et al[33], décrivent une échelle à trois niveaux pour l'estimation des poils axillaires (AH) :Stade 1, pas de poils (AH1) ; Stade 2, poils clairsemés bouclés ou raides (AH2) ; Stade 3, poils matures de type adulte (AH3).

La transition entre le stade initial AH2 et les poils axillaires matures (AH3) a pris environ un an (0,9-1,22 ans). Dans certaines populations, la croissance complète des poils axillaires était observée chez seulement 75 % des filles aux stades S5 et PH5.

IX-2-1-4 Organes génitaux internes :

Le volume ovarien moyen passe de 1,01 cm³ chez les filles prépubères à 2,60 cm³ dans Tanner stade 2, tandis qu'au stade Tanner 5, il atteint 7,24 cm³[67].

Le volume utérin chez les nouveau-nés régresse après la naissance conformément à l'arrêt des œstrogènes placentaires et reste constamment petit jusqu'à l'âge de 7 ans[68]. Par la suite, il augmente progressivement en fonction de l'âge, des stades de la puberté et des taux d'oestradiol. La modification du volume utérin pourrait être considérée comme l'événement pubertaire le plus précoce chez les filles, puisqu'il survient avant l'apparition du développement des seins ou des poils pubiens. La maturation féminine est associée également avec une augmentation concomitante du rapport fundo-cervical utérin et de l'épaisseur moyenne de l'endomètre.

IX-2-1-5 Organes génitaux externes :

Les organes génitaux externes féminins subissent des transformations importantes pendant la puberté, telles que le dépôt de graisse sous-cutanée sur le mont pubis, les grandes lèvres et l'élargissement des petites lèvres, l'orifice vaginal, le vagin, les culs-de-sac et le col de l'utérus. Une petite augmentation dans les dimensions clitoridiennes a également été observée pendant la puberté.

Les changements vaginaux comprennent l'épaississement et la stratification de l'épithélium, les dépôts hormono-dépendants de glycogène intracellulaire, augmentation de la sécrétion cervico-vaginale ainsi qu'un changement de biocénose vaginale avec prévalence élevée de lactobacilles et acidification du milieu vaginal. La transformation pubertaire complexe des organes génitaux internes et externes permet d'atteindre la pleine maturité sexuelle et la capacité de se reproduire.

IX-2-1-6 Ménarche :

Les changements hormonaux pubertaires assurent le développement adéquat des organes génitaux internes et conduisent à l'apparition des premiers saignements menstruels chez les filles en bonne santé (ménarche). Habituellement, la ménarche survient entre 12,0 et 13,5 ans, mais elle pourrait varier selon les groupes ethniques et selon les périodes d'étude[31].

Aux dix-neuvièmes et vingtièmes siècles, l'âge moyen de la ménarche a considérablement diminué, alors qu'aujourd'hui la tendance séculaire commence à ralentir[69].

Selon Marshall et Tanner, la ménarche est un événement pubertaire tardif survenant environ deux ans et demi après le début du développement mammaire, principalement au stade S4. Fait intéressant, dans des études récentes[70], la ménarche apparaît entre les stades S3 et S4, mais encore une fois environ deux et demi après le début de la puberté.

Un manque de ménarche à l'âge de 15 ans ainsi que plus de 3 ans après la thélarche, pourraient être considérés comme une anomalie et nécessitent une évaluation clinique.

La durée médiane du premier cycle après la ménarche est d'environ 34 jours, et les premières années après la ménarche se caractérisent par une irrégularité avec des intervalles mixtes courts et longs entre les cycles menstruels.

Une étude [71] mesurant le débit urinaire de prégnanediol sur 24 heures en tant que marqueur de l'activité lutéale, a révélé que la présence de cycles ovulatoires dépendait de l'âge postménarchéal. L'ovulation était observée chez 22,9 % des filles au cours de la première année suivant la ménarche, mais chez 71,8 % des adolescentes, à 5-8 ans de la ménarche. Cependant,

des études récentes ont montré que 65 % des adolescentes avaient un modèle établi de type adulte (10 menstruations ou plus) même au cours de la première année après la ménarche.

Des cycles ovulatoires réguliers chez certaines filles peu de temps après la ménarche suggère une maturation plus rapide des HPG dans l'environnement contemporain[5]

IX-2-1-7 Poussée de croissance pubertaire :

La poussée de croissance pubertaire est un événement important au cours de la maturation, un processus complexe entre la petite enfance et l'âge adulte. La vitesse de croissance est faible chez les préadolescents, mais s'accélère rapidement au milieu de la puberté en raison d'une interaction accrue entre l'hormone de croissance (GH), l'IGF-1, les hormones stéroïdes gonadiques et l'insuline (figure 17). L'amplitude de l'impulsion de la GH augmente considérablement avant le début pubertaire chez les filles et atteint un pic aux stades mi-pubertaires. Par la suite, le taux de sécrétion de la GH diminue aux valeurs prépubères au stade mammaire 5. Le développement pubertaire est également associé à une expression accrue des gènes du récepteur de l'hormone de croissance et une diminution des niveaux de protéine de liaison à l'hormone de croissance.

Chez les filles en bonne santé, les niveaux d'IGF-1 et d'insuline montrent une augmentation progressive parallèle entre chaque stade de Tanner de la prépuberté au stade mammaire 4, et déclin par la suite.

Conformément aux changements hormonaux, la croissance pubertaire normale se caractérise par une accélération, une décélération et un arrêt conduisant à un gain de taille total d'environ 25 cm pendant la puberté féminine. La vitesse de croissance commence à augmenter à l'âge moyen de 9 ans et culmine chez les filles de 11-12 ans à Tanner stade 3. Après avoir atteint la valeur maximale moyenne de 8,3 cm/ année, la vitesse de croissance diminue à près de zéro à l'âge de 16 ans.

Le pic de vitesse de croissance est atteint environ 1 an avant le début de menstruation.

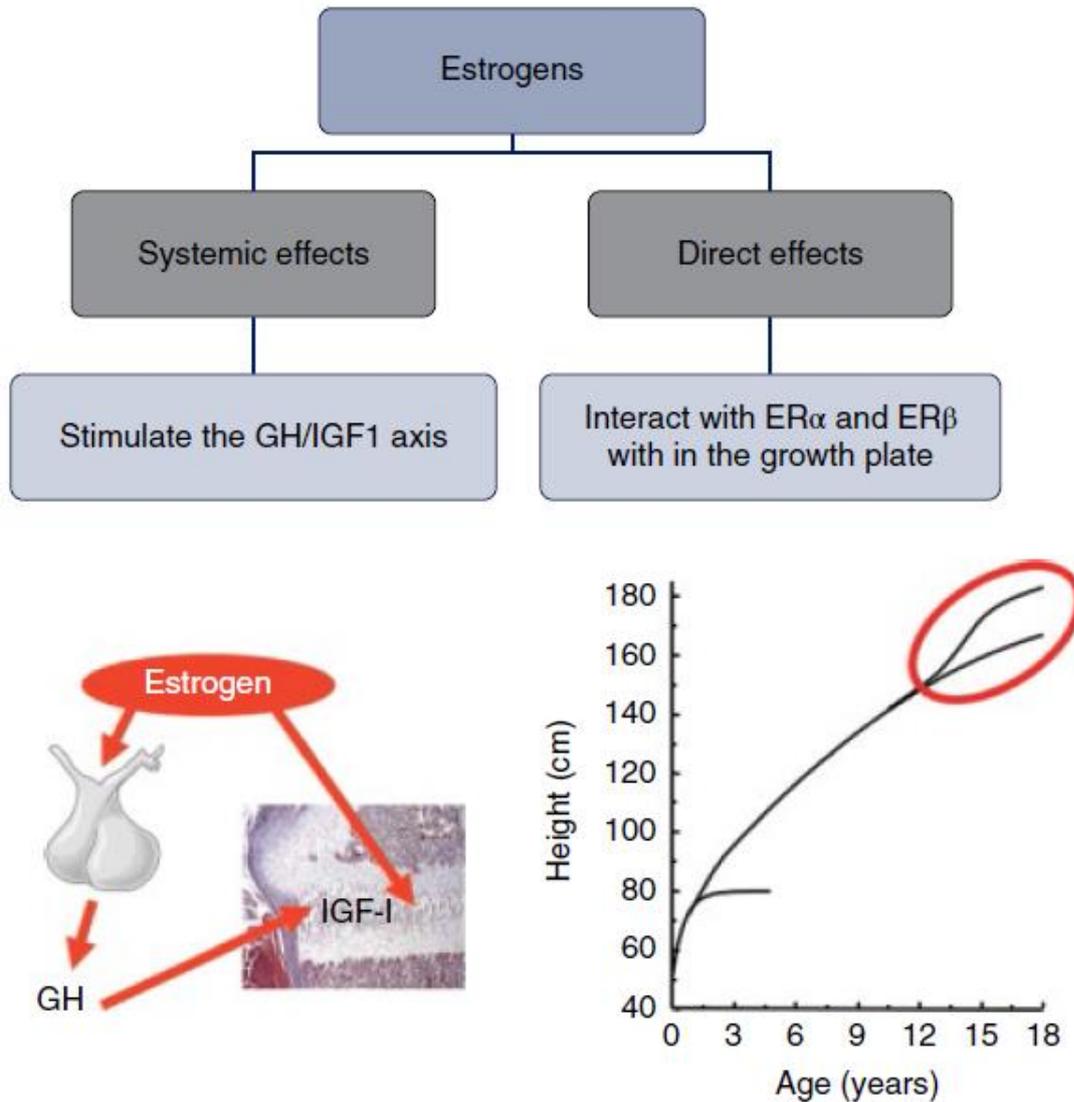


Figure 17: Rôle des œstrogènes sur la croissance [67]

IX-2-1-8 Changements de poids pubertaire :

La poussée de croissance pubertaire s'accompagne d'une minéralisation osseuse accrue ainsi qu'une prise de poids importante. La densité minérale osseuse montre une augmentation significative chez les filles au stade S3 de Tanner et continue d'augmenter aux stades S4 et S5.

Le pic de vitesse de poids atteint 7,81 kg/an et se produit plusieurs mois après le pic de la VC à l'âge moyen de 12,78 ans. Les changements dans la forme et la composition corporelle et la distribution des graisses des femmes adultes. L'analyse d'impédance bioélectrique a révélé une augmentation constante du pourcentage de masse grasse chez les adolescentes qui était indépendante de leur poids corporel initial et correspondait à une augmentation stable de taux de leptine pendant la transition pubertaire. L'imagerie par résonance magnétique a montré que

les zones graisseuses intra-abdominales et sous-cutanées ont augmenté chez les adolescentes, tandis que leur rapport intra-abdominal sur sous-cutané a diminué.

Au-delà de la distribution des tissus adipeux, différents changements musculo-squelettiques dans la laxité, la flexibilité et la force des membres au cours de la croissance de l'adolescente féminine ont été observés.

IX-2-2 Les changements physiques chez le garçon :

IX-2-2-1 Développement testiculaire

La réactivation de l'axe HPG chez les garçons stimule le testicule endocrinien et les fonctions exocrines, conduisant à une augmentation de la production d'hormones stéroïdes à partir des cellules de Leydig ainsi que la spermatogenèse. Un développement adéquat des caractères sexuels secondaires indique la présence de concentrations suffisantes de testostérone, tandis qu'une augmentation du volume testiculaire reflète l'élargissement des tubules séminifères suite à l'augmentation de la concentration de l'hormone folliculo-stimulante (FSH).

Les étapes de Tanner sont largement acceptées comme méthode d'évaluation visuelle pour l'évaluation des organes génitaux masculins pubertaires :

G1 reflète l'état préadolescent, tandis que le stade G2 montre le développement pubertaire initial avec une augmentation du volume testiculaire et du scrotum ainsi qu'une discrète coloration rouge de la peau du scrotum; Le stade G3 est caractérisé par une croissance pénienne et un élargissement supplémentaire du testicule et du scrotum; Le stade G4 se distingue par l'agrandissement du pénis; et une croissance supplémentaire des testicules et du pénis conduisant à l'apparition à des organes génitaux masculins adultes connus sous le nom de stade G5.

L'augmentation du volume testiculaire est le premier signe physiquement détectable de la puberté chez les garçons, et pourrait être mesuré manuellement par l'orchidomètre de Prader ou un autre type comme on peut utiliser la règle.

Une telle mesure objective de l'augmentation testiculaire, peut détecter plus précisément le début et le développement de la puberté par rapport à l'estimation subjective des stades génitaux de Tanner. Les volumes testiculaires évalués par orchidomètre ont montré des coefficients de corrélation élevés avec les mesures de l'échographie.

La détermination de la taille des gonades est plus précise grâce à la technique des ultrasons, mais cette dernière est rarement utilisée dans les études épidémiologiques en raison du coût plus élevé et de sa complexité.

Un volume testiculaire de 3 ml ou plus est généralement considéré comme une caractéristique de transition pubertaire, même si certains auteurs utilisent le volume de 4 ml.

L'élargissement des gonades commence plus tôt chez les garçons qui sont en surpoids et obèses, tandis qu'une puberté plus lente observée chez les garçons en insuffisance pondérale.

Différents autres facteurs peuvent influencer le processus de maturation, comme l'hérédité, l'état de santé général, la nutrition, l'activité physique, les habitudes, la pollution de l'environnement et l'état socio-économique.

Habituellement, l'augmentation du volume testiculaire précède le développement des poils pubiens comme premier signe de maturation sexuelle chez les garçons (voie testiculaire), mais dans certains adolescents, la séquence d'événements inverse a été observée (chemin pubarche).

IX-2-2-2 Spermarche :

La maturation des cellules germinales pendant la puberté est associée à une première apparition de spermatozoïdes dans les urines (spermaturie) ainsi qu'avec le début de l'éjaculation (éjacularche ou oigarche). La spermaturie a pu être observée dans les stades précoces du développement pubertaire masculin et même chez les garçons prépubères. Les spermatozoïdes ont été trouvés plus fréquemment dans les échantillons d'urine prélevés au début qu'à la fin de la puberté, suggérant des mécanismes sous-jacents différents.

L'âge moyen de la spermarche varie entre 13,4 et 14,5 ans selon les différentes études. Cependant, les spermatozoïdes passifs s'écoulant dans l'urine ne reflètent pas les changements psychosomatiques profonds conduisant à une éjaculation consciente. Selon certains auteurs, la première éjaculation consciente est le jalon pubertaire chez le garçon correspondant à la ménarche chez la fille. La première éjaculation consciente a lieu à l'âge chronologique moyen de 13,17-14,25 ans et à l'âge osseux moyen de 13,5 ans. Au cours du développement pubertaire, les caractéristiques des spermatozoïdes se sont améliorées parallèlement à l'augmentation du volume des testicules et à la croissance des poils qui est dépendante des androgènes. Une qualité de spermatozoïdes optimale a été atteinte environ 21 mois après la première éjaculation ainsi, spermarche et ejacularche ne sont pas des événements complètement identiques, et la présence de la première éjaculation consciente n'est pas égale à la spermatogenèse mature.

IX-2-2-3 Pubarche :

L'augmentation progressive des taux d'androgènes chez les garçons pubères assure le développement des caractères sexuels secondaires, y compris la croissance des poils pubiens, axillaires et faciaux.

La pilosité pubienne entre les stades PH2 et PH5 est similaire chez les garçons et les filles, mais chez la plupart des hommes, les poils pubiens triangulaires typiques des femmes mûres se propagent davantage le long de la linea alba (PH 6) .

La durée du développement des poils pubiens entre PH2 et PH5 est d'environ 4 ans.

IX-2-2-4 Axillarche :

Les stades des poils axillaires chez les garçons pourraient être décrits par la même échelle à trois niveaux que chez les filles (AH1-AH3), bien que certains auteurs aient utilisé une échelle à quatre niveaux plus compliquée.

IX-2-2-5 Croissance des poils du visage :

La pilosité faciale est une caractéristique sexuelle secondaire importante des hommes.

Le développement des poils du visage (FH : facial hair), passent par plusieurs stades d'absents (FH1) à des poils abondants de type adulte, la croissance sur les joues et le menton (FH4). Les étapes intermédiaires comprennent l'apparition de poils légèrement longs et pigmentés au niveau de la lèvre supérieure (FH2) et étalement de la poussée des poils sur la partie supérieure des joues et sous la lèvre inférieure (FH3). Le FH2 survient 6 à 16 mois après l'axillarche à l'âge de 14 ans, tandis que la progression ultérieure vers FH3 prend environ 2 ans. Le type adulte FH4 se développe rarement chez les garçons adolescents et est plus typique chez les jeunes hommes (plus de 18-20 ans).

IX-2-2-6 Mue de la voix

L'augmentation de la production d'androgènes chez les garçons pubères conduit à un élargissement du cartilage laryngé, muscles et ligaments principalement dans la longueur postéro-antérieure avec saillie de la pomme d'Adam, entraînant une baisse de la hauteur moyenne de la voix d'environ une octave. Au contraire, le larynx féminin subit un changement hormono-dépendant principalement dans la taille conduisant à une diminution un tiers d'une octave de la hauteur terminale inférieure chez les filles normoandrogène.

Ainsi, la mue de la voix est un événement important à la fin de la puberté des garçons. Le changement de voix pourrait être mesuré par l'enregistrement vocal et le système informatique d'analyse du son ou simplement par des échelles vocales à trois ou quatre niveaux.

Différents facteurs nutritionnels et sociaux auraient pu influencer le changement de voix chez les enfants modernes, comme la prévalence de l'obésité, la qualité de l'alimentation, des habitudes maternelles malsaines ainsi que du niveau socio-économique de la famille.

IX-2-2-7 Croissance du pénis

La croissance normale du pénis est principalement déterminée par l'augmentation de la sécrétion d'androgènes, et amélioration de l'expression de la protéine du récepteur des androgènes dans les périodes critiques du développement de l'homme, y compris la gestation, les premiers mois postnatals et la transition pubertaire. La longueur du pénis augmente légèrement pendant l'enfance, tandis qu'une croissance rapide se produit pendant l'adolescence.

Les données longitudinales montrent qu'entre 9 et 14 ans, la longueur du pénis chez les garçons augmente de 60 % [72]. La plus grande hausse dans la longueur moyenne du pénis a pu être observée entre les stades de poils pubiens PH1 et PH2 chez les enfants japonais, mais plus tard (entre PH2 et PH4) en bulgare (Figure 18) et Garçons brésiliens[73]. Les données transversales et longitudinales en Bulgarie montrent que l'augmentation maximale de la taille du pénis coïncide avec la croissance rapide des volumes testiculaires entre 12 et 14 ans.

Fait intéressant, la moyenne de la taille du pénis est plus grande à la fin de la maturation sexuelle en milieu rural qu'en milieu urbain chez la population masculine bulgare[74].

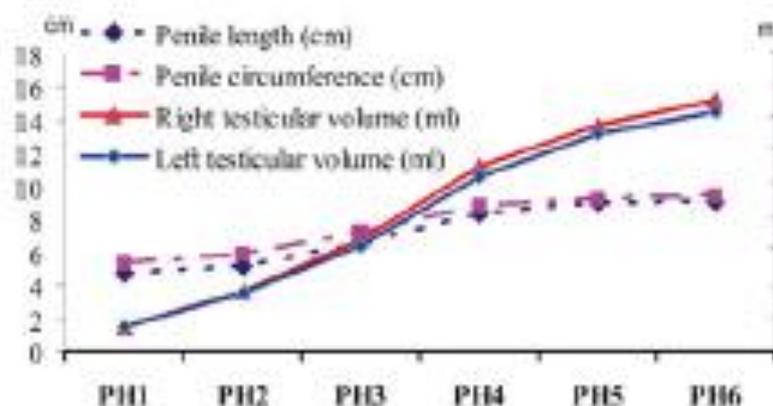


Figure 18: Augmentation du volume testiculaire et la taille du pénis chez les garçons bulgares en concordance avec les stades de Tanner [67]

IX-2-2-8 Poussée de croissance pubertaire

La taille des enfants est comparable chez les deux sexes, mais la croissance pubertaire est plus prononcée chez les garçons que chez les filles, conduisant à une taille adulte plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes. Chez les enfants prépubères, la production moyenne d'hormone de croissance est similaire en les deux sexes, tandis que pendant la transition pubertaire, la sécrétion de GH augmente d'abord chez les filles, puis chez les garçons. En conséquence, la vitesse de croissance chez les garçons commence à augmenter 1 à 2 ans plus

tard que chez les filles. La vitesse de croissance maximale chez les adolescents de sexe masculin atteint 9,79 cm/an à un âge chronologique moyen de 14,12 ans correspondant au stade G4.

L'augmentation de la vitesse de croissance pendant la puberté entraîne un gain de taille global d'environ 27,5-30 cm chez les garçons en pleine maturité. Ensuite, la vitesse de croissance diminue et la soudure épiphysaire limite la poursuite de la croissance, généralement après l'âge de 17 ans.

IX-2-2-9 Gain de poids pubertaire :

La prise de poids pubertaire chez les garçons est associée à une croissance linéaire accélérée et l'augmentation de la masse osseuse et musculaire, sans augmentation significative du pourcentage de la masse grasse. Néanmoins, par rapport aux filles, les garçons accumulent une plus grande quantité de graisse intra-abdominale, et leur rapport intra-abdominal/sous-cutané augmente pendant la puberté, ce qui conduit à une distribution androïde spécifique au sexe du tissu adipeux. La vitesse maximale du poids coïncide avec la vitesse maximale de la hauteur et atteint 8,64 kg/an à l'âge moyen de 14,27 ans. Par la suite, la vitesse du poids diminue dans les derniers stades du développement pubertaire.

IX-2-2-10 Gynécomastie :

L'augmentation mammaire survient dans une certaine mesure après le début des stades de la puberté chez 39 à 75 % des garçons. Il a été proposé, bien que sans preuve claire, que la gynécomastie pubertaire implique un déséquilibre relatif entre l'action des œstrogènes et des androgènes libres dans le tissu mammaire, qui peut se produire par de multiples mécanismes. Pendant la puberté moyenne à tardive, un rapport relativement plus élevé d'œstrogènes par rapport à la testostérone générée par les testicules et les tissus périphériques, conduit à une gynécomastie physiologique avant que la sécrétion de testostérone n'atteigne les concentrations adultes. Il est important de distinguer la gynécomastie pubertaire idiopathique d'une pathologie sous-jacente.

D'autres associations incluent l'obésité, les maladies du foie, l'exposition aux rayonnements et d'autres causes d'hypogonadisme. Les mutations autosomiques dominantes dans le gène de l'aromatase (CYP19A1) entraînent constitutivement une augmentation de la transcription des gènes et de la surexpression de l'enzyme aromatase conduisant à une augmentation des œstrogènes en rapport aux androgènes.

Le diagnostic différentiel du sein masculin (figure 19) comprend également la lipomastie, la pseudogynécomastie et, très rarement, le lipome ou le neurofibrome.

Dans la plupart des cas, le tissu régresse dans les 2 ans mais parfois chez les garçons normaux (souvent avec un IMC accru) et fréquemment dans des conditions pathologiques telles que le syndrome de Klinefelter ou la résistance partielle aux androgènes où la quantité efficace de testostérone bioactive est réduite, la gynécomastie persiste. La chirurgie, généralement par une incision péri-aréolaire, est le seul traitement efficace à présent. Bien qu'androgènes non aromatisables, les anti-œstrogènes ou des inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés dans une certaine mesure, aucune de ces modalités de traitement n'a montré une efficacité différente du placebo dans des essais cliniques contrôlés[75]



Figure 19: Un garçon de 14 ans qui présente une gynécomastie [76]

IX-2-3 Autres changements

Au-delà des changements dans la croissance, le développement génital et la composition corporelle, la puberté et le développement chez les garçons est associé à des modifications sanguines et métaboliques, telles que l'augmentation des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite, ainsi qu'une diminution des taux de cholestérol total et des lipoprotéines de haute densité.

Des changements sexuellement spécifiques ont été également décrits dans le développement du cerveau, la cognition et le comportement des adolescents de sexe masculin. En particulier, le complexe cérébral amygdale-hippocampe pourrait être considérablement influencé par les taux de stéroïdes pendant la puberté.

IX-2-4 La minéralisation osseuse :

Les phases les plus importantes de la minéralisation osseuse surviennent pendant la petite enfance et la puberté. À l'adolescence, les filles atteignent le pic de minéralisation entre 14 et 16 ans alors que les garçons atteignent un pic à 17,5 ans. Les deux pics sont atteints après que la vitesse de croissance a été atteinte.

La densité minérale est influencée non seulement par les stéroïdes sexuels, mais aussi par des facteurs génétiques, la nutrition, l'exercice (en particulier impact élevé) et l'action de la GH.

IX-2-5 La composition corporelle en masse maigre et grasse :

Le pourcentage de masse corporelle maigre, de la masse squelettique, des graisses, sont égales entre les garçons et les filles prépubères. L'augmentation de la masse maigre commence à 6 ans chez les filles et à 9,5 ans chez les garçons et cette augmentation est le changement le plus précoce de la composition corporelle à la puberté. À maturité, les hommes ont 1,5 fois la masse corporelle maigre et près de 1,5 fois la masse squelettique des femmes, tandis que les femmes ont deux fois plus de graisse corporelle que les hommes. Chez les mâles les épaules deviennent plus larges et chez les femmes les hanches s'élargissent à la puberté.

IX-3 Diagnostic clinique :

L'expression clinique des pubertés précoces est polymorphe. À côté des formes cliniques, dont l'évolutivité est évidente, avec en l'absence de traitement, un déficit statural définitif, il existe des formes très lentement progressives et qui ne compromettent pas le pronostic statural final. La reconnaissance de ces différentes formes cliniques n'est pas toujours aisée lors de l'évaluation initiale. Elle est néanmoins très importante, car elle permettra de moduler les indications thérapeutiques.

Le test de stimulation par la GnRH révèle de façon indirecte la sécrétion pulsatile endogène de GnRH puisque celle-ci conditionne la réponse à la GnRH exogène. Ces données physiologiques indiquent qu'il n'y a pas de limite nette entre l'état pubertaire et prépubertaire, ce qui explique la fréquence des formes « limites » de puberté précoce.

Le développement du sein doit être déterminé par palpation, pour éviter une mauvaise classification de la graisse (lipomastie) sous forme de sein et lorsque l'examen n'est que visuel : le volume testiculaire est déterminé de manière fiable par l'orchidomètre Prader (voir annexe I) qui est formé d'une série graduée de billes éllipsoïdes, entre des mains expérimentées. Néanmoins, la méthode la plus précise de la détermination du volume testiculaire se fait par échographie (US), car, dans les mesures par US, la peau scrotale et l'épididyme ne sont pas inclus [76]

La puberté précoce centrale se manifeste par l'apparition progressive de caractéristiques sexuelles : développement des seins, poils pubiens et ménarche chez les filles ; augmentation du volume testiculaire, développement du pénis et des poils pubiens chez les garçons avec une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse qui est souvent très avancée (de plus de 2 ans par rapport à l'âge chronologique). Cependant, un seul signe peut rester le seul pendant de longues périodes, rendant le diagnostic difficile, en particulier chez les filles, chez lesquelles le développement mammaire isolé peut précéder l'apparition des poils pubiens, et/ou l'augmentation de la vitesse de croissance et la maturation osseuse de plusieurs mois.

Cependant, chez certains enfants, l'augmentation de la vitesse de croissance précède l'apparition des caractères sexuels secondaires.

L'évaluation clinique doit guider le diagnostic et les discussions sur la prise en charge thérapeutique la plus appropriée.

IX-3-1 L'interrogatoire :

permet de préciser l'âge de début et le taux de progression de la puberté, les signes, les paramètres néonataux (âge gestationnel, données anthropométriques à la naissance) et si l'enfant a été adopté, ainsi que toute preuve suggérant un éventuel trouble du système nerveux central, comme des céphalées, des troubles visuels ou des signes neurologiques (crises gélastiques), ou une déficience hypophysaire, comme l'asthénie, la polyurie-polydipsie, et l'existence d'une maladie chronique connue ou d'antécédents de radiothérapie cérébrale.

L'évaluation comprend également la taille et l'âge pubertaire des parents et des frères et sœurs et les antécédents familiaux de puberté précoce ou avancée.

IX-3-2 L'examen clinique :

L'examen physique évalue la taille et la vitesse de croissance; poids et indice de masse corporelle; stade pubertaire de Tanner (voir annexe VI) et, chez les filles, l'oestrogénisation de la vulve ; lésions cutanées évocatrices de neurofibromatose ou de syndrome de McCun-Albright ; signes neurologiques (la circonférence de la tête avec macrocéphalie, nystagmus, anomalies du champ visuel, déficit neurodéveloppemental); symptômes ou signes d'insuffisance hypophysaire antérieure ou postérieure (faible vitesse de croissance, polyurie-polydipsie, fatigue); et le statut neuropsychologie de l'enfant, qui reste la préoccupation majeure de l'enfant et des parents au début de la puberté. Il est également important de reconnaître cliniquement les variantes du développement pubertaire précoce, impliquant généralement les développements non progressifs des caractères sexuels secondaires (seins ou poils pubiens), vitesse de croissance normale ou légère augmentation de la vitesse de croissance, et peu ou pas d'avance de l'âge osseux.

Au terme de cette évaluation, l'orientation vers une surveillance vigilante ou des explorations complémentaires peuvent être choisies comme la ligne de conduite la plus appropriée. Les critères actuellement utilisés pour les explorations sont présentées dans le tableau N°2[7]. Dans les situations limites, il est important de noter que, si une surveillance simple est décidée, la réévaluation attentive de l'évolution trois à six mois plus tard reste nécessaire pour permettre d'apprécier la vitesse d'évolution de la puberté et de la croissance.

Des tests supplémentaires sont généralement recommandés chez tous les garçons atteints de puberté précoce. Ces tests comprennent l'évaluation de l'âge osseux (qui est généralement avancé chez les patients avec une puberté précoce progressive), les déterminations hormonales, pelviennes ou échographie testiculaire (si une PP périphérique est suspectée) et une résonance magnétique cérébrale (IRM).[75]

Tableau 2: Critères d'investigation d'une puberté précoce [7]

Girls	Boys
Breast development before age of 8 years	Increase in testicular volume before the age of 9,5 years
Pubic hair before age of 8 years	Pubic hair before the age of 9,5 years
Breast development between 8 and 9 years	Pubertal development seen around 10 years
Exploration only if :	Exploration only if :
Onset of pubertal development before 8 years	Onset of pubertal development before 9,5 years
Growth velocity >6 cm/ year, adult height prognosis below target height	Growth velocity >6 cm/ year, adult height prognosis below target height
Rapid progression of pubertal development (transition from one stage to another is less than 6 months)	Rapid progression of pubertal development (transition from one stage to another is less than 6 months)
Clinical evidence for a neurogenic etiology	Clinical evidence for a neurogenic etiology
Clinical evidence of peripheral PP	Clinical evidence of peripheral PP
Menarche before the age of 10 years	

IX-4- Diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique de puberté précoce permet d'évaluer la sécrétion des stéroïdes sexuels et ses mécanismes. Le diagnostic des pubertés précoces centrales repose sur la démonstration de sécrétions des gonadotrophines de type pubertaire. Chez le garçon, la testostérone est un bon marqueur de la maturation testiculaire, à condition d'utiliser une méthode sensible, en pratique un dosage par radio-immuno-assay (RIA).

Chez la fille, le dosage d'œstradiol est peu informatif, car la moitié des filles initiant une puberté précoce centrale ont des taux d'œstradiol dans la zone normale des filles impubères. Il faut disposer d'une méthode très sensible et seules les méthodes RIA répondent à cette exigence. De plus, l'élévation de l'œstradiol est variable en raison de sa sécrétion fluctuante et parfois intermittente.

L'imprégnation œstrogénique est mieux appréciée sur les données de l'échographie pelvienne montrant l'aspect œstrogénisé de l'utérus et des ovaires.

La réponse au test à la GnRH est le gold standard du diagnostic de puberté précoce centrale. Le problème majeur reste la définition du seuil de décision. Dans les deux sexes, l'origine centrale de la puberté précoce est démontrée par l'élévation des gonadotrophines hypophysaires. En effet, le mécanisme de la puberté précoce est lié à une apparition d'une sécrétion pulsatile de la LH et l'augmentation de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires de base et après stimulation par le LHRH. Avant et au début de la puberté, le pic de FSH est supérieur au pic de LH. Durant et après la puberté, le pic de LH est prédominant. En cas de puberté précoce centrale, la valeur de la concentration sérique de LH de base est $>$ ou égal à 0,3 IU/L et de LH après stimulation $>$ ou égal à 5 IU/L[3]

Le diagnostic de la PPC repose sur une évaluation clinique et une évaluation hormonale en laboratoire. Différents dosages hormonaux à haute sensibilité pour mesurer les niveaux de gonadotrophines sont actuellement disponibles, tels que l'immunofluorométrie, l'immunochimiluminescence (ICMA) ou l'électrochimiluminescence ECLIA. Mais ICMA est le plus couramment utilisée et permet une discrimination raisonnable entre le statut prépubère et pubertaire en utilisant un seul niveau basal de LH, d'ailleurs dans le tableau N°3, sont figurées les valeurs basales des gonadotrophines selon le sexe et le stade pubertaire.

Tableau 3: Tableau des valeurs normales des gonadotrophines et de l'œstradiol et DHEA selon les différents stades de Tanner [67]

Girls				
Tanner stage	LH (UI/L)	FSH (UI/L)	Œstradiol (pg/ml)	SDHEA (μ g/dl)
1	0,01-0,21	0,50-2,41	5-10	5-125
2	0,27-4,21	1,75-4,68	5-115	15-150
3	0,37-4,12	2,53-7,04	5-180	20-535
4	0,72-15,01	1,26-7,37	25-345	35-485
5	0,30-29,38	1,02-9,24	25-410	25-530
Boys				
Tanner stage	LH (UI/L)	FSH (UI/L)	testosterone (μ g/dl)	SDHEA (μ g/dl)
1	0,02-0,42	0,22-1,92	2-23	5-265
2	0,25-4,84	0,72-4,60	5-70	13-380
3	0,64-3,74	1,24-10,37	15-280	60-505
4	0,55-7,15	1,70-10,35	105-545	65-560
5	1,54-7,00	1,54-7,00	265-800	165-500

IX-4 -1 Dosage basal des gonadotrophines

Les valeurs seuils distinctes de LH basale évaluées par ICMA qui indiquent l'activation de l'axe HPG varient selon les différents auteurs et oscillent entre 0,1 et 1,1 UI/L [78]

Il convient d'être prudent lors de l'interprétation des concentrations de gonadotrophine chez les filles au cours des trois premières années de la vie, car les concentrations basales de gonadotrophine sont généralement élevées dans ce groupe d'âge.

Les résultats d'une étude Turque réalisée dans une cohorte plus large chez des filles âgées de 6 à 8 ans, confirment la sensibilité élevée (82 %) et la spécificité (90 %) d'un seul échantillon basal de LH pour établir le diagnostic de PPC lorsque l'échantillon basal de LH était supérieur à 0,1 UI/L, avec une valeur prédictive positive de 83 %. Cependant, la valeur prédictive positive de 100 % obtenue dans cette étude à partir d'un seul échantillon de LH de base a été obtenue avec un seuil de 1,0 UI/L.

Comme les deux dosages de gonadotrophine (LH basale, FSH et rapport LH/FSH) sont censés être augmentés dans l'activation de l'axe HPG, cependant, comme plusieurs auteurs l'ont décrit, cette étude a révélé que la mesure des concentrations basales de FSH, ou du rapport basal LH/FSH, n'améliore pas la sensibilité diagnostique par rapport à la LH basale seule, chez les filles âgées de 6 à 8 ans.

Les taux sériques d'œstradiol ne sont pas utilisés pour diagnostiquer la PPC, compte tenu de leur faible sensibilité et de leur chevauchement important entre les enfants prépubères et pubères. Néanmoins, de nouvelles techniques de laboratoire telles que la spectrométrie de masse en tandem pourraient améliorer la sensibilité et la spécificité des dosages d'œstradiol[78].

Les mesures des taux basaux de LH ($\geq 0,65$) et des rapports basaux LH/FSH ($\geq 0,25$) chez les filles présentant un développement mammaire précoce, sont des méthodes sensibles qui peuvent être utilisées pour diagnostiquer la PPC. Les résultats cliniques tels que l'accélération de la vitesse de croissance sont des données de soutien qui peuvent être utilisées dans la différenciation de la PPC et la prémature thélarche en plus des résultats de laboratoire[79].

Dans une autre étude, le constat que la LH sérique basale, la FSH sérique basale et un volume ovarien plus important peuvent être utilisés pour le dépistage de la PPC et de la prémature thélarche. Les valeurs seuil de la LH sérique basale sont de 0,245 UI/L pour la PPC et de 0,275 UI/L pour la prémature thélarche[80].

Lorsque la valeur de base de LH est $> 0,535$ mUI/L, le diagnostic de PPC peut être confirmé sans test de stimulation par GnRH [81].

IX-4-2 Test dynamique au Gn-RH :

Au cours des dernières décennies, le test de stimulation de la GnRH a été le gold standard pour évaluer l'état de l'axe HPG chez les enfants atteints de troubles pubertaires. Cependant, la GnRH n'est pas facilement disponible dans le monde et les agonistes de la GnRH (GnRHa) ont

été utilisées, quoique pas systématiquement, comme alternative. Alors que la formulation d'acétate de triptoréline à effet retard est utilisée comme un régime thérapeutique pour supprimer l'axe gonadotrophique, la formulation aqueuse à action rapide d'acétate de triptoréline a un effet stimulant aigu sur les gonadotrophines, lorsqu'il est administré en dose unique, les gonadotrophines atteignant des niveaux maximaux en 3 h après administration. En raison de sa demi-vie plus longue, cet effet dure au moins 24 h, permettant d'évaluer en plus la sécrétion d'hormones sexuelles par les gonades.

À ce jour, aucun rapport n'est disponible sur l'exactitude du diagnostic de tests de stimulation avec des analogues aqueux sous-cutanés de la GnRH par rapport au test GnRH de référence, évalué avec des dosages ultrasensibles des gonadotrophines, pour le diagnostic de la PPC chez les filles.[82]

Le test consiste à injecter par voie veineuse GnRH à raison de 100µg/m² sans dépasser 0,1 mg et faire des dosages de FSH et LH à 00min, + 30 min, +60min, +120min.

Un pic de LH après stimulation > 5 IU/L est considéré comme origine centrale[83].

Le test sous cutané qui consiste à administrer de l'Acétate de triptoréline aqueux à la dose de 0,1 mg/m² sans dépasser 0,1 mg (Diphereline, Ipsen Pharma Biotech, France), dans une seringue préremplie par voie sous-cutanée dans la région gauche du pli tricipital. Une canule intraveineuse a été insérée dans le dos de la main droite pour le prélèvement sanguin. Une centaine de microgrammes de GnRH-A, de la triptoréline, a été injectée par voie sous-cutanée. Des échantillons ont été prélevés de la canule intraveineuse insérée avant et 30, 60, 90 et 120 min après l'injection de GnRH-A.

Dans une étude faite aux Thaïlande sur 101 filles, les tests au GnRH-A été fait en sous cutané selon le protocole sus cité, les valeurs basales et pic de LH dans le groupe PPC étaient, significativement, supérieures aux valeurs respectives du groupe prémature thélarche.

Les taux de LH et de FSH ont montré une augmentation rapide, c'est-à-dire dans les 30 minutes suivant l'injection sous-cutanée de GnRH-A dans les deux groupes. Cependant, une augmentation plus robuste de la LH a été noté dans le groupe PPC par rapport à celui des le groupe PT. Mais les réponses FSH étaient presque similaires dans les deux groupes. Le pic de LH a été atteint à 60 min après l'injection sous-cutanée de GnRH-A tandis que les taux de FSH continuaient à augmenter tout au long du test dans les deux groupes.

La précédente étude a démontré que la concentration maximale de triptoréline était atteinte 15 à 60 min après une injection sous-cutanée de 100 µg. Par conséquent, l'administration sous-

cutanée de GnRH-A est théoriquement capable de produire la sécrétion de gonadotrophines et pourrait être une alternative potentielle utilisée pour le test de la GnRH.

L'étude a démontré que la GnRH-A sous-cutanée a pu produire une augmentation significative de la concentration de LH de 0,29 à 10,0 UI/l chez les filles atteintes de PPC. Ce constat est en accord avec des études antérieures sur le Test GnRH sous-cutané et qu'aucun effet secondaire n'a été trouvé chez les filles testées, ils ont conclu que le test GnRH-A sous-cutané peut être utilisé comme substitut pour confirmer le diagnostic de PPC.

Un seul niveau de LH obtenu 60 min après l'injection sous-cutanée de GnRH-A peut être utilisé comme niveau maximal pour discriminer les filles atteintes de PPC des filles avec prémature thélarche[84]

L'augmentation de l'hormone lutéinisante (LH) de ≥ 4 à 5 UI/L 30 à 60 minutes après la GnRH sont des critères bien connus pour diagnostiquer la PPC. Des valeurs > 5 UI/L à 40 et 45 minutes après la GnRH stimulation ont montré une sensibilité de 98 % et une spécificité de 100 %.

Pour étayer davantage le diagnostic, le rapport du pic (LH/FSH) $> 0,66$ a été ajouté aux critères, tandis qu'un ratio $> 0,45$ (sensibilité, 82 % ; spécificité, 97 %) a également été reconnue.

Les tests de stimulation de la GnRH ont un rôle diagnostique dans les pubertés. À ce jour, cependant, il n'y a pas de seuils cohérents pour le niveau de gonadotrophine pré- ou post-stimulé. C'est particulièrement difficile chez les filles en raison de la variation marquée de taux de LH, chez les enfants obèses en raison de taux plus faibles de gonadotrophines, et dans la plupart des présentations précoces où les variations diurnes de la gonadotrophine peuvent affecter les résultats. Compte tenu des limites dans les tests de GnRH, l'interprétation doit être faite en conjonction avec des soupçons cliniques et soutenus par des modalités, telles que l'imagerie radiologique et la vitesse de croissance[85].

IX-5 Diagnostic radiologique :

IX-5-1 Age osseux :

L'évaluation de la maturité squelettique est une procédure courante fréquemment réalisée en pratique clinique.

La définition d'une PP à progression rapide englobe une maturation osseuse rapide (> 2 SD pour l'âge), tandis que dans les variantes pubertaires (PT, PA), la maturation osseuse n'est généralement que de 1 à 2 SD au-dessus de l'âge chronologique[86]

L'âge osseux peut être affecté par plusieurs facteurs, notamment le sexe, la nutrition, ainsi que des facteurs métaboliques, génétiques, sociaux et maladies aiguës ou chroniques, y compris dysfonctionnement endocriniens.

En évaluant les données obtenues à partir de l'âge osseux dans la clinique, il est possible de distinguer trois groupes principaux de sujets : un âge osseux retardé, âge osseux adapté à l'âge chronologique, et âge osseux avancé.

a-Normalisation de la radiographie de la main et du poignet

Pour une interprétation correcte des données, il est important de suivre une procédure : la main gauche est positionnée avec la paume reposant sur un plan rigide avec les doigts écartés pour obtenir une radiographie antéro-postérieure. Le choix de la main gauche dépend du fait qu'elle était la moins fréquemment altérée. L'axe du majeur doit être aligné avec l'axe de l'avant-bras et le centre du tube à rayons X doit être sur l'extrémité distale du troisième métacarpe. Une distance de 76 cm du tube de la boîte est recommandée. Les doigts sont écartés ainsi qu'ils ne sont pas rapprochés et que le pouce est tourné dans une position naturelle environ 30° du premier doigt. Les rayons X doivent être perpendiculaires au plan rigide.

b-Méthodes d'évaluation pour évaluation de l'âge osseux

Au fil des ans, de nombreuses méthodes standardisées ont été développées pour évaluer un score de maturité squelettique pour la main et poignet. Parmi celles-ci, trois méthodes ont été le plus représentatives et les plus utilisées :

b-1 La méthode Greulich et Pyle

Entre 1931 et 1942, Greulich et Pyle ont évalué la main des radiographies du poignet obtenues auprès d'environ 1 000 Blancs de Ohio, USA, appartenant aux classes sociales moyennes-hautes. Greulich-Pyle distinguent deux modèles standard : 31 et 27 images radiographiques, chez des individus masculins et féminins, respectivement, qui illustrent différentes phases de la maturation osseuse entre 0 et 18 ou 19 ans, respectivement. Ainsi, selon le genre, les images sont comparées à celles obtenues par les patients par évaluer d'abord l'âge chronologique le plus proche et ensuite les normes voisines. Par conséquent, au cours de la procédure, le standard qui semble similaire est d'abord choisi, puis, l'examen de chaque segment osseux dans une séquence ordonnée est réalisé en attribuant l'âge osseux correspondant aux segments individuels, selon les instructions contenues dans le texte de l'atlas. Il est important qu'il ne s'agisse pas d'une simple comparaison mais d'une évaluation en profondeur os par os est nécessaire afin de bien caractériser la maturation osseuse.

Cette méthode est très simple et rapide, nécessitant environ 1,4 min pour l'évaluation, expliquant ainsi pourquoi elle est préférable par 76 % des endocrinologues et radiologues pédiatriques. Le Greulich-Pyle peut être appliqué dans des matières appartenant à l'Australie et le Moyen-Orient, mais pas aux populations africaines ou asiatiques.

b-2 La méthode Tanner-Whitehouse

La méthode Tanner-Whitehouse a été développée en 1930 en utilisant des données obtenues chez les enfants européens. Elle est basée sur la détermination d'un score. Le principal avantage est l'évaluation de chaque segment osseux, minimisant ainsi la variabilité inter-opérateurs. Un score est attribué à chaque os en fonction de la maturation. Une valeur numérique est ensuite attribuée à chaque étape avec des différences spécifiques entre les sexes. Cette évaluation est plus détaillée qu'une simple comparaison.

Au fil des ans, ce système a été remis en état en déplaçant à partir d'un système initial connu sous le nom de méthode Tanner-Whitehouse 1 (TW1) à deux méthodes ultérieures connues sous le nom de Tanner- Whitehouse 2 (TW2) et 3 (TW3). Donc, tandis que dans la version TW1, le score est dérivé de l'évaluation de l'ensemble des 20 os sélectionnés, dans la mise à jour TW2, On distingue trois manières différentes : le score « 20 os », score « RUS » (radius, cubitus et os métacarpiens et phalange) et "CARPAL", limité aux os du carpe. La prochaine version (TW3) ne prend en considération que les os RUS, et il peut être utilisé via un logiciel.

La méthode Whitehouse est plus complexe et prend du temps, nécessitant environ 7,9 min si la méthode TW2 est utilisée. Si la lecture de l'âge est effectuée avec la méthode Tanner-Whitehouse, il y a quelques équations proposées par Tanner pour calculer la croissance.

b-3 La méthode Fels

La méthode Fels a été développée par Roche à travers une étude longitudinale basée sur un total de 13 823 radiographies en série de la main gauche et poignet. Ces images ont été réalisées chez 355 hommes et 322 femmes enfants nés entre 1928 et 1974, dès le premier mois de vie jusqu'à l'âge de 22 ans.

Les données obtenues dans cette étude ont été introduites dans un système informatisé qui analyse 111 maturité de la zone de la main et du poignet en fonction du sexe et de l'âge, la morphologie, rapports de contiguïté et par des mesures linéaires de certains segments osseux. Bien que cette méthode soit très précise et qui permet aux médecins d'estimer l'âge osseux des enfants même lorsqu'ils sont <1 an, la méthode Fels est trop complexe, minimisant ainsi son usage quotidien.

c-Comparaison des différentes méthodes d'évaluation de l'âge osseux

Ces méthodes diffèrent selon la technique de la procédure et en particulier aux avantages et inconvénients particuliers. Les principaux aspects de ces différences sont résumés dans le tableau ci-dessous tableau N°4.

Tableau 4: Tableau montrant les différentes méthodes d'évaluation de l'âge osseux avec leurs avantages et inconvénients (88]

	Method	disadvantages	advantages	Radiation risk
GP	Visual inspection Correspondence method	Greater variability between observers compared to the TW method	Quick execution Used by more than 76% of pediatricians	Very low
TW	Visual and scoring method: the sum of scores reflects general skeletal development	Subjective evaluation of bone Takes time	More reliable than GP method	Very low
Fels	More reliable than GP method	Limited experience	Standardized evaluation of errors Useful for forensic use	Very low
Computerizedassisted techniques	Computerized calculation of bone age using wrist radiographs	Automated evaluation, but not totally eliminated radiologist and pediatrician evaluation	Accuracy Precision	Very low
ultrasound	The technique uses growth cartilages dimensions in three orientations: front, back and side	Operator-dependent Difficulty of standardization Needs further improvements	Accessibility Quick scan Low cost Multiplanar capacity Comparison with contralateral	Absent

Dans une enquête menée en 2016 auprès de radiologues pédiatriques, plus de 97 % ont utilisé l'atlas GP. Malgré sa large acceptation dans la pratique clinique, la méthode GP est soumise aux limitations du facteur humain de variabilité inter et intra-observateur. La méthode d'évaluation de l'âge osseux Tanner-Whitehouse est une méthode plus fiable, alternative au médecin généraliste, cependant, elle est relativement chronophage. Il y a eu un intérêt croissant pour le développement de méthodes automatisées d'évaluation de l'âge osseux pour améliorer l'efficacité, la précision et la fiabilité des interprétations.[87].

d-Systèmes automatiques informatiques pour lire l'âge osseux : les potentiels et limites

En 2008, un nouveau système entièrement automatisé a été introduit, connu sous le nom de BoneXpert (Visiana, Danemark), avec un temps de lecture entre 1,5 et 4 min. Ce système ne prend pas en compte l'état de maturation des os du carpe et permet une évaluation d'un âge osseux entre 2,5 et 17 ans et 2,0 et 15,0 ans respectivement pour les hommes et les femmes. Ce

logiciel est validé pour différents groupes ethniques et pour les enfants avec différents troubles endocriniens. Cependant, ce système a certaines limites notamment l'absence d'évaluation des os du carpe, l'opposition des administrations locales pour installer le logiciel, et le coût plus élevé par rapport aux autres méthodes (GP et TW).

De plus, l'impact du surpoids ou de l'obésité sur les os et l'âge a pu être identifié correctement par BoneExpert. Pour ces raisons, BoneExpert est considéré comme une méthode valide[88]

e-Interprétation de l'AO : endocrino-pédiatres ou radiologues ?

Il existe une variété de méthodes d'interprétation de l'âge osseux (AO). Cependant, la plupart des endocrino-pédiatres utilisent toujours la méthode Greulich et Pyle dans la pratique clinique, du moins aux États-Unis. Tandis que d'autres interprètent indépendamment leurs propres radiographies.

Dans une cohorte d'enfants évalués pour petite taille et PP, un écart dans les lectures de l'AO était présent dans la majorité des cas, ce qui peut affecter la prise de décision clinique. Par exemple, un AO très avancé chez un enfant référé pour PP inciterait un endocrino-pédiatre à poursuivre un travail approfondi et initier une thérapie par GnRHa. Les radiologues ont interprété l'AO différemment des endocrino-pédiatres dans la majorité des images.

Chez les patients adressés pour PP, les AO ont été interprétés comme étant plus âgés par les radiologues que par les endocrino-pédiatres, peut-être en raison d'un biais lié à la raison de l'aiguillage. Les résultats soutiennent que l'interprétation de l'AO par les endocrino-pédiatres est meilleure que ceux des radiologues.[89]

f- Prédiction de la taille adulte

Plusieurs auteurs ont proposé différents algorithmes pour prédire la taille adulte. Parmi eux, le plus utilisé, est basé sur les tables développées par Bayley et Pinneau (BP) en 1946 et révisées en 1959. Voir annexe N° VIII.

Cette méthode utilise une série de tableaux qui sont indexés selon le sexe, l'âge chronologique et l'âge osseux (calculé selon la méthode GP). Des tableaux sont fournis pour les 7-18 ans. Bien qu'utile et facile à utilisation, cette méthode peut être affectée par plusieurs causes d'erreurs.

Une autre méthode est l'algorithme Roche-Wainer-Thissen (RWT), la méthode BP prédit des tailles adultes inférieures à celles de la méthode RWT.

À noter, les modèles de croissance peuvent être influencés par des facteurs de confusion courants et en particulier les maladies, l'alimentation et les déséquilibres hormonaux et l'ethnicité. Pour cette raison, les pédiatres doivent évaluer chaque prédiction de la taille future

sur la base de toutes les connaissances disponibles sur l'enfant, en particulier son histoire de croissance personnelle[90]

Modèles de prédiction de la taille adulte à la première menstruation des filles atteintes de PPCI

Il existe un outil facile pour prédire l'AH et l'âge à la première menstruation lors de l'évaluation initiale afin d'aider à guider la décision thérapeutique. La formule est disponible en ligne sur <http://www.kamick.org/lemaire/med/girls-cpp15.html>.

Cette formule utile et prête à l'emploi pour la prédiction de l'AH, cependant, les données incluses dans la formule (hauteurs et rapports de pics LH/FSH) ne sont pas exposées à des erreurs d'interprétation. L'âge à la première menstruation peut également être prédit.[91]

IX-5-2- Echographie pelvienne :

L'échographie pelvienne est la technique de choix pour évaluer les organes génitaux internes, en tant que méthode précise, indolore et non invasive qui ne nécessite ni sédation ni rayonnement ionisant. Afin d'effectuer une évaluation précise, l'examineur doit être bien formé et posséder une bonne connaissance de l'apparence et de la taille des ovaires et de l'utérus à différents âges pédiatriques[92].

Pour une visualisation échographique optimale de l'utérus et des ovaires, la patiente doit bien remplir sa vessie sans trop la distendre. La voie trans-abdominale convexe ou linéaire des transducteurs sont généralement utilisées pour l'examen.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons, il est conseillé d'utiliser des sondes de fréquence 5-9 MHz, tandis que chez les enfants plus âgés et les adolescents 3-5 MHz sont plus adéquates. L'exploration doit fournir une évaluation optimale de l'anatomie, la forme, la taille, l'échogénicité, la structure et la vascularité de l'utérus et des ovaires. L'interrogation Doppler est toujours recommandée car elle apporte des informations supplémentaires sur certaines lésions, complétant ainsi le diagnostic.

a-Utérus :

Durant la période néonatale, l'utérus paraît gros en forme de bêche, avec un col proéminent (rapport du fond sur le col 1 :2) en raison de l'action des hormones placentaires et maternelles, la longueur maximale est de 34mm et l'épaisseur peut atteindre 14 mm et il y a souvent une muqueuse endométriale échogène.

Chez les petites filles et celles d'âge préscolaire, la taille et le volume de l'utérus et des ovaires diminuent et sont plutôt constants jusqu'à l'âge de 6 ans environ. Quand elles commencent à grandir, des changements importants de taille et de forme se produiront après 8 ans. Avant que la puberté ne s'installe, l'utérus normal a une forme tubulaire, avec un ratio de

1 : 1 entre le fond de l'utérus et le col de l'utérus. La longueur de l'utérus est d'environ 25-40 mm, est de 10 mm ou moins d'épaisseur et la ligne endométriale n'est généralement pas visible.

L'utérus pubertaire commencera lentement à ressembler à l'adulte, ayant un aspect en forme de poire (du fond au col de l'utérus rapport 2:1 ou 3:1). Après la ménarche, l'endomètre est également vu et son épaisseur varie avec les phases du cycle menstruel. Les mensurations utérines après la puberté sont : 50-80 mm de long, 30 mm de large et 15 mm d'épaisseur.

b-Les ovaires :

Chez les nouveau-nés, les ovaires sont également plus gros, avec de multiples follicules à l'intérieur et un volume légèrement supérieur à 1 cm³, mais il peut être compris entre 1 et 3,6 cm³. Le volume ovarien avant 6 ans est inférieur à 1 cm³ et les ovaires peuvent présenter de petits follicules. En fait la présence de petits follicules microkystiques (<9 mm de diamètre) est considéré comme normal tout au long de l'enfance et on les trouve sur les échographies dans la grande majorité des cas.

Après la puberté le volume moyen de l'ovaire mature est d'environ 8 cm³, mais varie entre 2,5 et 20 cm³, selon la phase du cycle menstruel.

c-Au cours d'une puberté

Une longueur utérine supérieure à 35 mm est le premier signe d'œstrogénisation. La morphologie est également importante puisque d'une forme prépubère « en goutte », l'utérus devient tubulé puis « en poire » avec un renflement du fond utérin. La mesure du volume utérin peut permettre d'améliorer la fiabilité de l'examen (prépubère < 2 mL). Secondairement apparaît la ligne de vacuité utérine, témoin de l'épaississement de l'endomètre.

Avec les changements échographiques, ces patients présentent également avec un âge osseux avancé[93].

Des résultats d'une étude montrent que les filles ayant une PPC présentent des mesures échographiques significativement plus élevées que les filles normales et les filles avec thélarche et pubarche prématurées. De plus, ils ont fourni des valeurs seuil pour discriminer les filles avec une PPC des filles normales et des filles avec thélarche prématurée[94].

Une plus récente étude espagnole de Villalobos Gálvez et al[92] a proposé des valeurs de la taille et du volume et des diamètres aussi bien de l'utérus et des ovaires correspondant aux différents stades de Tanner et ce après avoir acquis une meilleure connaissance de différentes études de la littérature, aussi l'utilisation de nouvelles méthodes de statistique, l'utilisation de nouveaux appareils plus performants et des opérateurs entraînés donc c'est d'une grande utilité pour le diagnostic de PP voir le tableau N° 5.

Tableau 5: La moyenne et la médiane des mesures échographiques selon les stades de Tanner avec l'écart type pour chaque moyenne et le maximum et le minimum pour chaque médiane [93]

Breast development	Tanner I N = 108	Tanner II N = 55	Tanner III N = 44	Tanner IV N = 13
Uterine length (cm)				
Mean ± SD	3.475 (0.416)	4.065 (0.736)	5.594 (1.037)	6.934 (0.931)
Median (min, max)	3.940 (2.265, 4.590)	3.940 (2.600, 6.200)	5.380 (4.070, 7.600)	6.982 (4.891, 8.200)
Anteroposterior diameter of the Fundus (cm)				
Mean ± SD	0.610 (0.166)	0.865 (0.750)	1.866 (0.746)	2.683 (0.522)
Median (min, max)	0.600 (0.300, 1.200)	0.750 (0.200, 2.000)	1.600 (0.700, 3.600)	2.800 (1.800, 3.600)
Anteroposterior diameter of the cervix (cm)				
Mean ± SD	0.572 (0.135)	0.717 (0.257)	1.214 (0.342)	1.500 (0.214)
Median (min, max)	0.600 (0.300, 1.000)	0.700 (0.200, 1.300)	1.200 (0.600, 2.000)	1.500 (1.200, 1.900)
Mean ovarian transverse diameter (cm)				
Mean ± SD	1.189 (0.228)	1.367 (0.297)	1.621 (0.275)	1.781 (0.267)
Median (min, max)	1.159 (0.768, 1.900)	1.387 (0.840, 2.297)	1.585 (1.235, 2.510)	1.758 (1.402, 2.337)
Mean ovarian anteroposterior diameter (cm)				
Mean ± SD	0.984 (0.191)	1.167 (0.303)	1.422 (0.297)	1.677 (0.361)
Median (min, max)	0.969 (0.582, 1.915)	1.135 (0.695, 2.484)	1.351 (0.976, 2.105)	1.629 (1.021, 2.535)
Mean Ovarian longitudinal diameter (cm)				
Mean ± SD	2.369 (0.399)	2.700 (0.460)	3.195 (0.465)	3.530 (0.353)
Median (min, max)	2.350 (1.661, 3.600)	2.661 (1.660, 4.008)	3.228 (2.499, 4.141)	3.582 (2.864, 3.955)
Mean ovarian volume (cm³)				
Mean ± SD	1.466 (0.534)	2.466 (1.719)	3.989 (1.714)	5.550 (1.681)
Median (min, max)	1.385 (0.484, 2.976)	2.284 (0.672, 11.954)	3.474 (1.714, 10.544)	5.258 (2.482, 8.515)

IX-5-3 Neuro-imagerie

La neuro-imagerie est indispensable dans l'exploration étiologique des PPC confirmée par la biologie. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de choix dans l'étude de l'encéphale et de la région hypothalamo-hypophysaire, même si son indication a pu être

discutée dans les pubertés précoces isolées de la petite fille de plus de 6 ans qui représentent la majorité des cas.[3]

La prévalence des anomalies du SNC chez les garçons seraient aussi élevés que 40 à 75 % [95]. Donc, il est recommandé que tous les garçons atteints de PP fassent une IRM. Cependant, la prévalence des anomalies du SNC chez les filles est beaucoup plus faible (0 % et 27 %) parmi les différentes études et diminue avec l'âge croissant[96]. Sur la base de ces données, il est difficile de justifier une IRM cérébrale de routine chez toutes les filles présentant une puberté avant 8 ans. Il a été suggéré que ces filles devraient avoir une IRM cérébrale uniquement s'ils sont plus jeunes, de moins de 6 ans[97]. Cependant, l'IRM continue d'être pratiquée en routine dans de nombreux centres pour toutes les filles présentant un développement mammaire avant l'âge de 8 ans en raison du risque de découvrir une lésion intracrânienne occulte.

Les IRM cérébrales sont chères et potentiellement nocives en raison de l'administration d'agents de contraste ainsi qu'à la sédation IV (chez les jeunes enfants). D'autres considérations sont l'augmentation de l'anxiété chez les enfants et les parents, et la possibilité de trouver une lésion fortuite qui n'est pas liée à la PPC[98]

Dans une revue systématique et une méta-analyse des prévalences des patients qui se sont avérés avoir des troubles intracrâniens lors du bilan de PP. L'ensemble de la prévalence des lésions du SNC était de 9 % lorsque tous les patients de moins de 8 ans dans les PPC ont été inclus dans l'analyse. Cela a diminué à 7% lorsque les données ont été ré-analysées après avoir examiné tout le cerveau et éliminé les causes dont les relations avec la PPC n'étaient pas claires. Le plus grand groupe d'anomalies était l'hamartome hypothalamique. Des études ont constaté que ce dernier est presque exclusivement trouvé chez les filles atteintes de PPC diagnostiquée à un âge de moins de 6 ans. De plus, sa découverte appuie le diagnostic de PPC mais ne nécessiterait aucun traitement autre que la thérapie standard par agonistes de la GnRH. L'incidence des tumeurs qui nécessiterait une intervention s'est avérée être de 1,6 %.

Une analyse de sous-groupe a révélé une prévalence globale plus élevée de lésions intracrâniennes chez les filles de moins de 6 ans que de 6 à 8 ans. Une tendance similaire a continué d'être observée dans le groupe des moins de 7 ans contre 7 à 8 ans vu dans des études antérieures.

De nombreuses études, dont la plupart ont été incluses dans cette méta-analyse, montrent que l'incidence de lésions chez les filles de plus de 6 ans atteintes de PPC est faible[99] et les auteurs suggèrent de réaliser une IRM crânienne dans certains cas seulement. D'autre part, il existe de nombreux d'autres études affirmant le contraire[100]

Il s'agit de la première méta-analyse fournissant une estimation globale de la prévalence des lésions intracrâniennes chez les filles atteintes de PPC.

Les IRM coûtent chères. Une IRM crânienne coûte généralement environ 1 000 \$ à 5 000 \$, selon la zone géographique du patient. Le coût ne se limite pas à la procédure mais aussi comprend les frais d'interprétation du neuroradiologue, les frais de sédation au besoin et les frais en raison des IRM de suivi et des visites de sous-spécialité dans le cas d'une découverte fortuite. Les IRM n'exposent pas les enfants aux rayonnements ionisants ; cependant, il existe un potentiel de dommages causés par les agents de contraste radioactifs utilisés pendant l'IRM.

La Food and Drug Administration (FDA) est en train d'étudier actuellement le risque de dépôts cérébraux causés par des produits de contraste à base de gadolinium utilisés pour l'IRM. Elle a publié une déclaration en 2015 et a exhorté tous les professionnels de la santé à réévaluer la nécessité d'une IRM [83].

Les préoccupations concernant les IRM inutiles ne se limitent pas aux effets secondaires à long terme et le coût, mais incluent l'anxiété des parents et des patients lors d'une découverte fortuite, il y a un besoin pour des IRM supplémentaires et des visites chez un sous-spécialiste pour surveiller les lésions accidentelles qui augmentent la degré d'anxiété du patient et des parents, entraînant également des journées d'école et de travail manquées.

Il y a peu de débat sur le fait que toutes les filles atteintes de PPC apparue avant l'âge de 6 ans, et toute fille présentant des signes cliniques indiquant la possibilité d'une lésion intracrânienne a besoin d'une imagerie cérébrale.

Cependant, une majorité de filles référées en pédiatrie ou chez les endocrinologues et diagnostiquées avec une PPC dans le groupe d'âge 6-8 ans ne présentent aucun symptôme lié au SNC. Cette étude a montré la tendance à la baisse de la prévalence des lésions intracrâniennes selon l'âge et soutient l'idée qu'il existe peu de filles âgées de plus de 6 ans qui peuvent avoir une lésion intracrânienne[98]

Des critères fondés sur des preuves pour guider la prise de décision clinique sur l'utilisation de l'IRM font défaut. D'autres études sont nécessaires pour identifier les patients qui ont besoin d'une IRM cérébrale[21]

Au terme de cette analyse

Au terme de cette analyse, la démarche diagnostique doit donc permettre de définir le caractère évolutif de la précocité pubertaire et de différencier l'étiologie centrale ou périphérique de la puberté précoce.

Bien que le début du développement mammaire (stade S2) précède typiquement l'apparition des poils pubiens sexuels (PH3) et le début des règles substantiellement, il y a une variation considérable dans la séquence de ces événements et dans ce cas on parle de spectre de puberté (Figure17). Les poils pubiens peuvent apparaître avant que les seins ne commencent à se développer, une situation résultant de l'absence de lien direct entre l'adrénarchie et la gonadarchie. La ménarche peut survenir dans les mois qui suivent l'apparition des seins; cependant, c'est si inhabituel que l'occurrence exige l'exclusion d'un état hyperestrogénique anormal.

Une variante normale courante est l'apparition unilatérale du sein qui peut rester jusqu'à 2 ans avant que l'autre sein ne devienne palpable. Ce phénomène semble lié à une asymétrie qui persiste normalement à l'âge adulte[9].

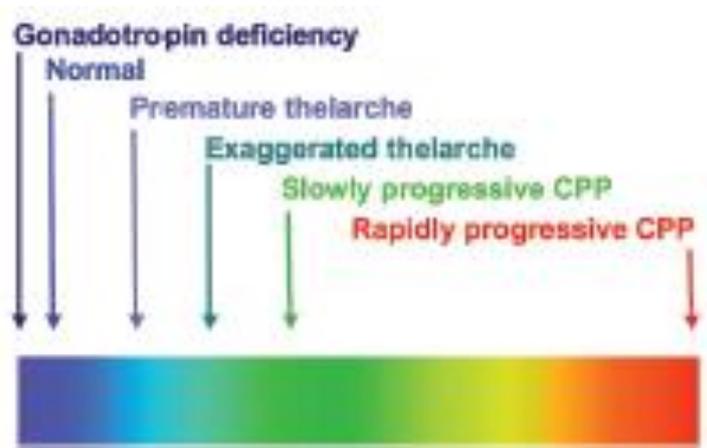


Figure 20: Spectre clinique suivant le spectre des gonadotrophines chez la fille ayant une puberté normale et pathologique [9]

En effet, il a été démontré que les filles avec PPCI présentaient dans un grand nombre de cas une puberté très lentement progressive, voire parfois régressive, avec un pronostic statural final qui reste conservé lors de l'évolution et une taille finale normale proche de leur taille cible parentale [101]. L'abstention thérapeutique est justifiée dans la majorité des cas.

IX-6 Pubertés variantes de la normale :

La distinction entre puberté précoce et puberté normale n'est pas stricte. La puberté peut revêtir différentes formes définies comme des variantes de la normale, qui posent souvent des problèmes de diagnostic différentiel et dont la prévalence est importante [102].

IX-6-1 Développement isolé des seins ou thélarche prématurée :

Il s'agit du développement isolé des seins avant l'âge de 8 ans. Il existe deux pics de fréquence : la période néonatale marquée par l'activation gonadotrope qui peut se prolonger

jusqu'à 2, voire 3 ans, et la période prépubertaire [103]. La thélarche prématurée se distingue d'une puberté précoce par l'absence de développement de tout autre caractère sexuel, par l'absence habituelle d'une évolutivité du développement mammaire et par l'absence d'accélération de la vitesse de croissance staturale et d'avance importante de la maturation osseuse (>ou égale à 2 ans). L'échographie utérine permet, de façon simple, de vérifier l'absence de modification de l'utérus et des ovaires. Aucune autre exploration ni aucun traitement ne sont nécessaires et l'évolution est soit la persistance d'un développement mammaire modéré (2/3 des cas), soit la régression (1/3 des cas). Néanmoins, un développement isolé et prématuré des seins peut précéder l'apparition d'une puberté précoce centrale qu'il ne faudra pas méconnaître en cas d'apparition d'autres signes pubertaires et d'accélération de la vitesse de croissance staturale.

IX-6-2 Développement prématuré de la pilosité pubienne ou pubarche prématurée :

Il s'agit de l'apparition d'une pilosité pubienne avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon. Elle peut s'accompagner de signes cliniques d'hyperandrogénie : acné, pilosité axillaire, accélération de la vitesse de croissance. Elle correspond à la puberté surrénalienne (adrénarche) et ne rentre pas dans le diagnostic différentiel des pubertés précoces centrales. Les diagnostics différentiels à éliminer systématiquement sont les tumeurs de la surrénale et les formes non classiques de bloc en 21-hydroxylase[104]. Les formes lentement progressives de puberté précoce se présentent cliniquement comme des pubertés précoces, avec développement des caractères sexuels secondaires et avance modérée de l'âge osseux. À l'échographie, l'utérus peut montrer un début d'imprégnation œstrogénique. Cependant, la réponse des gonadotrophines au GnRH est de type prépubertaire. La surveillance de ces formes de pubertés précoces a démontré qu'un traitement par les agonistes de la GnRH n'était pas indiqué puisque l'évolution se fait, soit vers la régression totale des signes pubertaires pour les plus jeunes, soit vers une évolution lentement progressive de la puberté [101].

Le tableau N°6, ci-dessous donne les éléments d'orientations qui permettent de différencier les formes évolutives des formes lentement progressives de puberté précoce.

Tableau 6: Arguments permettant de différencier une puberté précoce vraie d'une forme lentement progressive [3]

		Puberté précoce évolutive	Puberté précoce lentement progressive
Clinique	Signes cliniques	Passage d'un stade à un autre en moins de 6 mois	Régression spontanée des signes
	Vitesse de croissance Age osseux	Accélérée > 6 cm/ an En général avancé de plus de 2 ans	Normale pour l'âge Variable
Echographie	utérus	Longueur > 34 mm ou volume > 2ml Forme ronflée en « poire » Ligne de vacuité présente et totale	Longueur < 34 mm Arrondi en « goutte »
	Ovaires Œstradiol, RIA Pic LH après stimulation par GnRH Dosage de LH de base	Peu contributif Peu contributif Dans la zone pubère Utile si valeur franchement élevée et dans la zone pubère	Peu contributif Peu contributif Dans la zone pré-pubère Pas de valeur définitive

IX-6-3 Formes lentement progressives :

Ces formes se présentent cliniquement comme une puberté précoce avec le développement des caractéristiques sexuelles et une avancée modérée de l'âge osseux. Lors des échographies, l'utérus peut montrer très tôt une imprégnation d'œstrogènes. Cependant, la réponse à la GnRH est de type prépubère. Le mécanisme sous-jacent à ces cas de non-progression de la puberté précoce est inconnu, mais l'axe gonadotrope n'est pas activé.

La surveillance de ces variantes bénignes de la puberté précoce a montré que le traitement avec des agonistes de la GnRH n'est pas appropriée car il tend à y avoir soit une régression totale des signes pubertaires, soit une progression lente vers la puberté[101].

IX-7 Diagnostic étiologique :

Selon la partie de cet axe hormonal qui est impliquée, différentes formes de puberté précoce sont distinguées : dépendante ou indépendante de l'axe HPG. (Figure 21)

Il est important de faire la distinction entre les vraies pubertés précoces et la pseudo-puberté précoce. La puberté vraie précoce est dépendantes des gonadotrophines ; donc centrale.

La pseudo-puberté précoce est indépendante des gonadotrophines hypophysaires et est parfois qualifiée de périphérique[9].

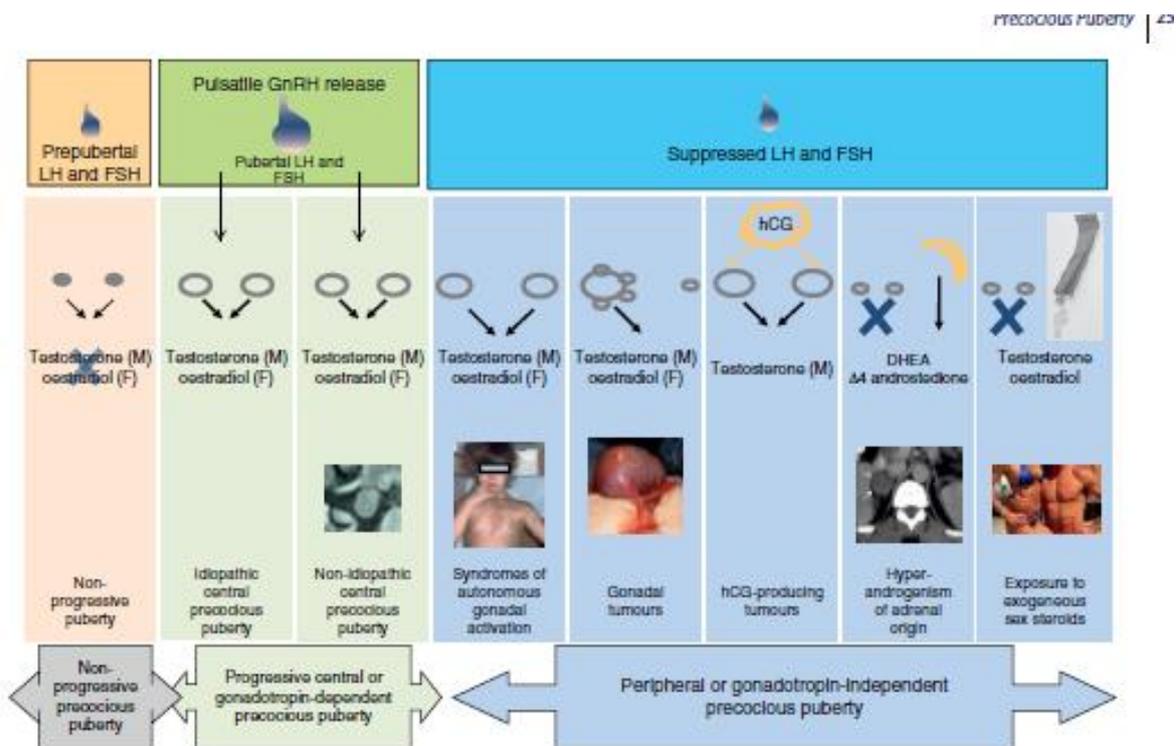


Figure 21: Les causes des pubertés précoces en rapport avec l'axe HPG [67]

IX-7-1 Puberté précoce centrale ou dépendante des gonadotrophines :

Les pubertés précoces centrales correspondent à l'activation prématurée de la production pulsatile de GnRH hypothalamique. Cette activation prématurée peut résulter de lésions hypothalamiques (puberté précoce centrale organique d'origine tumorale ou autre), mais le plus souvent elle est d'origine inconnue (puberté précoce centrale idiopathique). Dans cette dernière situation, on peut évoquer l'influence de facteurs génétiques (mutations génomiques), épigénétiques, ou environnementaux (interrupteurs hormonaux), mais dans la plupart des cas, le (ou les) facteur(s) déclenchant(s), s'il(s) existe(nt), demeure(nt) inconnu(s).

Les principales étiologies seront développées ci-dessous.

Tableau 7: Les étiologies des pubertés précoces centrales [3]

Causes	Manifestations	Examens
Hamartome Hypothalamique	Association possible avec Crises gélastiques avec accès de rire Epilepsie focale Crises tonico-cloniques généralisées	IRM : masse au niveau du plancher du 3 ^{ème} ventricule, iso intense au tissu normal sans rehaussement après administration du produit de contraste
Tumeur hypothalamique Gliome des voies Optiques ou de L'hypothalamus, Associe ou non a une Neurofibromatose de Type 1 Astrocytome, Ependymome Pinéalome Tumeur germinale Craniopharyngiome (rare) Granulomatose	Maux de tête possibles, anomalie Visuelle (acuité, modifications du Champ visuel) Altérations cognitives Signes et symptômes de déficit ante ou Post-hypophysaire (diminution De la vitesse de croissance, frilosité, Fatigue, polyurie ou polydipsie) Si la tumeur est associée A une neurofibromatose, D'autres caractéristiques de la Neurofibromatose (neurofibromes Cutanés, taches café au lait, nodules de lisch)	IRM : Masse se rehaussant après administration De produit de contraste, Impliquant les voies optiques (chiasma, nerfs ou voies optiques) Ou l'hypothalamus seul (dans le cas D'astrocytome ou de gliome), l'hypothalamus Et la tige pituitaire (dans le Cas d'une tumeur germinale) Signes d'hypertension intracrânienne (dilatation ventriculaire) Détection de hCG dans le sang ou Le LCR (tumeur germinale) Altération des dosages hormonaux Antéhypophysaires, hyper natrémie (diabète insipide central)
Malformations du Système nerveux Central impliquant L'hypothalamus (kyste arachnoïdien Suprasellaire, dysplasie Septo-optique, Myéломéningocèle,	Éventuels déficits neurodevelopmentaux, Macrocranie (kystes arachnoïdiens) Anomalie visuelle (acuité, champ visuel), nystagmus, obésité, signes possibles d'insuffisance Hypophysaire antérieure ou Postérieure (diminution de la vitesse De croissance, frilosité, fatigue, Polyurie ou polydipsie)	IRM L'IRM montre la lésion causale Altération des dosages hormonaux Antéhypophysaires, hyper natrémie (diabète insipide central), Hyperprolactinémie
Lésion intracrânienne Traumatique (traumatisme crânien), Infectieuse (méningite),	Histoire personnelle Signes possibles d'insuffisance Hypophysaire antérieure ou	IRM Séquelle en rapport avec la lésion Initiale

Anoxique (souffrance Périnatale), irradiation Crânienne Postérieure Peut-être normale

Exposition précoce a des Stéroïdes gonadiques ou Surrénaux (hyperplasie Des surrénales, tumeur Surrénalienne, puberté Précoce périphérique) Ou à des stéroïdes Gonadiques exogènes IRM normale

Les causes génétiques IRM normale

Adoption internationale IRM normale

Idiopathique IRM normale

IX-7-1-1 Démarche étiologique : faut-il faire une IRM crânienne à toutes les pubertés précoces ?

Les causes organiques de PPC sont dominées par les tumeurs, et la pratique facile, sinon systématique, d'une IRM crânienne devant une puberté précoce reste conseillée. Les études portant sur des grandes séries de PP, ont montré que des causes organiques, tumorales, pouvaient être détectées même dans les limites normales de la puberté[96,100]. D'une manière générale, la fréquence des causes organiques augmente avec le jeune âge, mais n'est pas nulle lorsqu'on franchit la limite d'âge entre PP et puberté normale. Dans les séries rapportées de PP chez la fille, la prévalence de lésions organiques a été comprise entre 8 et 33 %, et diminue à près de 2 % lorsque la puberté précoce débute après l'âge de 6 ans[96,105]. Dans les PPC, la sémiologie qui guiderait vers une cause tumorale correspond, d'une part à celle liée au volume tumoral (symptomatologie visuelle, signes d'hypertension intracrânienne), à l'altération des autres fonctions HPG ou à des signes propres à la maladie causale (NF1). La pratique aujourd'hui consiste à effectuer systématiquement une IRM crânienne devant toute PPC, et à l'effectuer dans les pubertés avancées s'il existe des signes associés.

IX-7-1-2 Causes :

a-Hamartomes hypothalamiques :

L'hamartome de l'hypothalamus (HH) est une maladie rare, masse hétérotopique non néoplasique du tissu du système nerveux normal, qui peut être diagnostiquée fortuitement lors d'une autopsie de routine. En revanche, au cours de la vie, le diagnostic d'HH est fait si des

symptômes cliniques tels que la puberté précoce (PP) et/ou convulsions gélastiques qui est une forme de rire épileptique, sont présents. La pathogenèse de ces signes cliniques est encore un sujet de discussion[106].

Il se localise principalement à la base de l'hypothalamus où il se développe comme une excroissance du plancher du troisième ventricule. Les HH sont des lésions congénitales non néoplasiques rares contenant des tissus matures. L'incidence de HH n'est pas bien documentée ; cependant, c'est la cause organique la plus courante du PPC chez les garçons et les filles. Plusieurs études ont rapporté l'incidence des HH chez les patients atteints de PP isosexuelle, avec des valeurs allant de 14 % à 58 % [107].

HH se manifestent par une triade de symptômes : la crise gélastique, PP, et les troubles cognitifs. L'existence de symptômes ou leur sévérité est variable selon les patients. Par conséquent, la présentation précoce de la PPC chez les enfants nécessite la recherche de tumeurs cérébrales et notamment les HH[107].

Ils sont la cause la plus fréquente de PPC organique, représentant près de 30-50 % des cas[108,109]. L'âge médian au diagnostic est de 2,7 années [108], mais une PPC en rapport avec un hamartome a déjà été décrite chez un enfant de 3 mois. Une prise pondérale excessive a été décrite dans 25 % des cas, une accélération staturale dans plus de 80 % des cas. Il n'y a pas d'autre anomalie endocrinienne. Les hamartomes responsables de puberté précoce sont plus gros, et plus souvent en contact avec l'infundibulum ou le tubercinereum que ceux n'entraînant pas de puberté précoce. La physiopathologie de la puberté précoce reste mal comprise. On a évoqué l'expression ou la production en excès dans l'hamartome de GnRH, GnRH receptor (GnRHR), TGFalpha, KISS1, GPR54, ou GRM1A (un récepteur du glutamate), mais les études comparant les hamartomes associés ou non à une puberté précoce ont donné des résultats contradictoires [110,111]

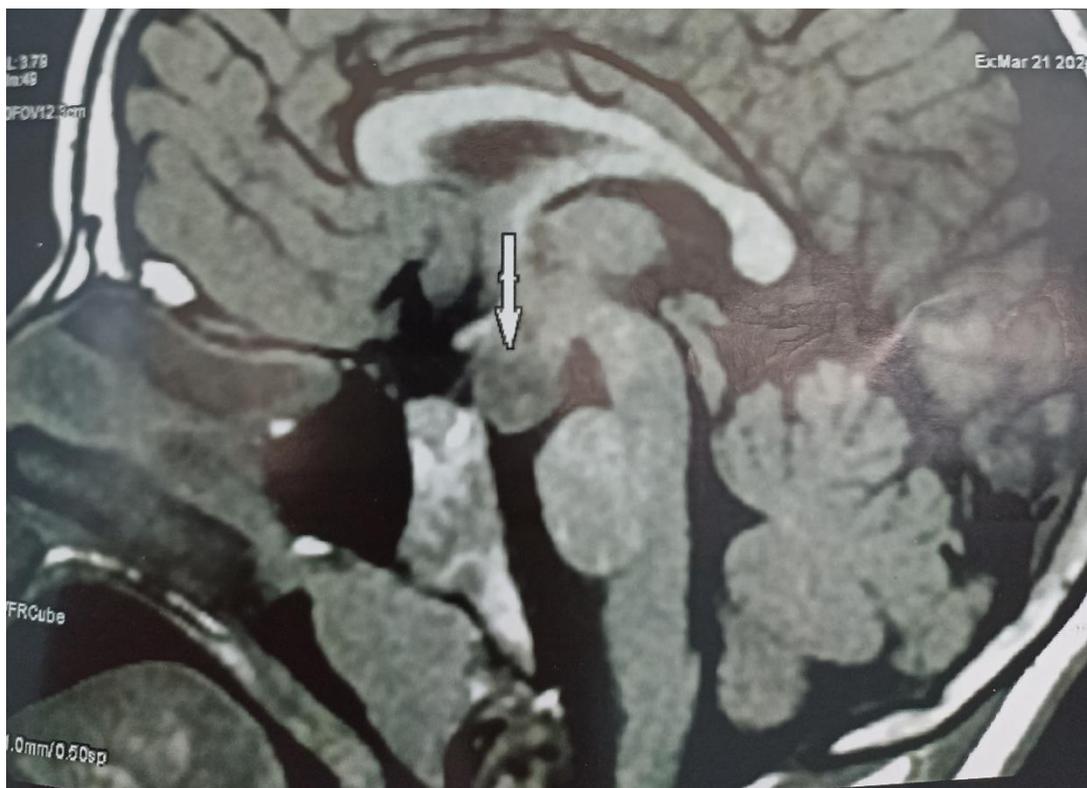


Figure 22 : Hamartome hypophysalaire chez une fille de la cohorte étudiée

b-Gliomes des voies optiques

Ils représentent près de 20-40 % des PPC organiques [108,109]. L'âge médian au diagnostic est de 7 à 8 ans. Une prise pondérale excessive est observée dans 50 % des cas, plus rarement une cachexie 10 % [108]. L'association à une NF1 est retrouvée dans 60 à 80 % des cas, et très souvent la NF1 était connue avant le diagnostic de puberté précoce dans presque la moitié des cas. Chez des sujets présentant une NF1, la survenue d'une puberté précoce se produit dans 5-10 % des cas [112].

c-Kystes arachnoïdiens Ils représentent 5 à 10 % des pubertés précoces organiques[108,109], peuvent être associés à une obésité, des déficits hypophysaires, et souvent des signes neurologiques (céphalées, HTIC).

d-Tumeurs germinales Elles sont rarement une cause de puberté précoce centrale organique [108,109,113], plus souvent de puberté précoce périphérique chez le garçon.

Le signe endocrinien le plus fréquent est le diabète insipide central. Leur localisation peut être pinéale, source de difficulté diagnostique avec le kyste pinéal, retrouvé chez près de 10 % de la population normale [114].

e- Autres causes organiques En dehors de l’irradiation crânienne, qui représente 10 à 20 % des pubertés avancées ou précoces centrales organiques [115], les autres causes sont relativement rares.

e-Causes génétiques monogéniques de puberté précoce centrale

Une unique observation de mutation activatrice du récepteur de la kisséptine (GPR54) a été décrite associée à une PPC chez une fille[116] , mais la corrélation génotype-phénotype était imparfaite puisque, dans cette famille, d’autres sujets porteurs de la même mutation n’avaient pas eu de puberté précoce. Néanmoins, in vitro, cette mutation était bien associée à une activation prolongée de la voie de signalisation après stimulation par la kisséptine. Très récemment, plusieurs cas de puberté précoce familiale, dans cinq familles, ont été associés à une mutation du gène MKRN3 (locus 15q11-q13 du syndrome de Prader Willi, soumis à empreinte) : toutes les mutations étaient de type inactivatrices, et héritées du père (en accord avec l’empreinte parentale paternelle du locus à l’origine du syndrome de Prader Willi). L’expression de la protéine MKRN3, dans le noyau arqué chez la souris, a été montrée comme variant avec la puberté (détectable avant la puberté, son expression s’effondrait avec celle-ci)[116].

Tableau 8: Les causes génétiques des PPC [67]

Gene	KISS1	KISS1R	MKRN3	DLK1
Protein	kisseptine	Kisseptine 1 receptor	Makorin ring finger protein 3	Delta like 1 homolog
Type of mutation and inheritance pattern	Heterozygous, sporadic	Heterozygous, sporadic	Heterozygous loss of function, familial and sporadic	Complex chromosomal copy number variant resulting in deletion, familial
consequence	Delayed rate of degradation of mutant protein leading to prolonged intracellular signaling	Delayed rate of degradation of mutant receptor leading to prolonged intracellular signaling	Deficiency of MKRN3 leading to decreased inhibition of HPG axis	Undetectable serum of DLK1 levels
Frequency	uncommon	Uncommon	Up to 46% of patients with familial CPP	unknown
other	One patient reported	One patient reported	Located in Prader Willi syndrome critical region	In locus associated with Temple syndrome

Maternelly imprinted ; expressed only from the paternelly allele	Maternelly imprinted ; expressed only from the paternelly allele
--	--

Des anomalies chromosomiques distinctes ont été associées à des phénotypes syndromiques complexes qui pourraient inclure un développement sexuel prématuré causé par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Parmi ces syndromes figurent la délétion 1p36, 7q11.23 microdélétion (syndrome de Williams-Beuren), 9p délétion, disomie uniparentale maternelle des chromosomes 7 (syndrome de Silver-Russell) et 14 (syndrome de Temple), duplication par inversion du chromosome 15,46 de novo délétion interstitielle et disomie uniparentale maternelle de chromosome 15 (syndrome de Prader-Willi), et de novo délétion dans le gène 5 de type kinase dépendant de la cycline (CDKL5 ; situé dans la région Xp22), avec un phénotype qui rappelle le syndrome de Rett. Notamment, la disomie uniparentale maternelle des chromosomes 7 et 14 est troubles de l'empreinte génomique[117]

f-Les pubertés précoces idiopathiques

Le terme idiopathique fait référence à une étiologie inconnue après avoir exclu d'autres pathologies. C'est l'étiologie la plus prévalente de la PPC chez les filles. Cependant, au cours de la dernière décennie, nous avons observé un progrès notable dans la base moléculaire du PPC, ce qui conduira à une diminution du nombre de cas idiopathiques[118].

Elles représentent entre 65 et 98 % des pubertés précoces centrales chez la fille[7].

Associées par définition à une IRM normale, elles correspondent soit à un extrême de la normale, soit à l'action de facteurs pas toujours bien identifiés (nutrition, facteurs hormonaux, facteurs psychologiques, autres...), soit, enfin, à l'influence combinée de ces facteurs sur un fond génétique de prédisposition. Ces approches explicatives sont actuellement du domaine de la recherche. Dans ces situations, l'enjeu pour le clinicien est de traiter de manière appropriée ces pubertés précoces et, surtout, d'éviter de traiter par excès des pubertés peu actives, dont l'effet sur la croissance serait de toute manière peu marqué, et qui n'entraîneraient pas de problème d'ordre psychologique.[3]

De même que la diminution des stéroïdes sexuels pendant le traitement du trouble sous-jacent primaire (comme HCS) provoque une activation précoce du générateur d'impulsions de GnRH hypothalamique par un mécanisme de rétroaction aboutissant à ce qu'on appelle une puberté précoce centrale.

Cette forme de puberté peut survenir après le traitement d'une hyperplasie congénitale des surrénales, après le retrait des tumeurs productrices de stéroïdes sexuels, et dans la testotoxicose[117].

IX-7-2 Les pubertés précoces périphériques ou GnRH indépendantes :

La PP périphérique ou indépendante des gonadotrophines est due à la production de stéroïdes sexuels par les tissus gonadiques ou surrénaliens indépendamment des gonadotrophines (qui sont généralement supprimées). La PP périphérique peut résulter de tumeurs gonadiques, surrénaliennes ou productrices d'hCG (chez les garçons) et d'une exposition à des stéroïdes sexuels exogènes.

Le PP périphérique peut conduire rarement à l'activation de la sécrétion pulsatile de GnRH et à la PPC en raison d'un amorçage prolongé de l'axe HPG.

Le schéma de développement pubertaire dans la PP périphérique peut être asynchrone, contrairement à la puberté normale ou au PPC, par exemple, avec la ménarche survenant à un stade précoce du développement mammaire. Les kystes ovariens autonomes peuvent se manifester par des saignements vaginaux et développement mammaire.

L'hypothyroïdie associée à un kyste ovarien peut se présenter dans un tableau similaire[75].

Tableau 9: Les causes de la puberté précoce périphérique [67]

Disorder	Characteristic symptoms and signs	Test results
McCune–Albright syndrome and recurrent autonomous ovarian cysts due to somatic activating mutation of the GNAS gene resulting in increased signal transduction in the Gs pathway	Mostly in girls. Typically rapid progression of breast development and early occurrence of vaginal bleeding (before or within a few months of breast development) Precocious puberty may be isolated or associated with café au lait pigmented skin lesions or bone pain due to polyostotic fibrous dysplasia. More rarely other signs of endocrine hyperfunction (e.g. hypercortisolism, hyperthyroidism), liver cholestasis or cardiac rhythm abnormalities	Typically large ovarian cyst or cysts on pelvic ultrasound examination Bone lesions of fibrous dysplasia May have laboratory evidence of hypercortisolism, hyperthyroidism, increased GH secretion, hypophosphataemia, liver cholestasis
Familial male-limited precocious puberty due to germline-activating mutations of the LH receptor gene	A familial history of dominant precocious puberty limited to boys (but transmitted by	Activating mutation of the LH receptor gene

Germline mutations of GNAS gene, resulting in dual loss and gain of function (rare)	mothers) may be present but some cases are sporadic Single case report of a boy with concomitant pseudohypoparathyroidism and gonadotropin- independent precocious puberty	
Granulosa cell tumours of the ovary	Rapid progression of breast development; abdominal pain may occur. The tumour may be palpable on abdominal examination	Tumour detection on ultrasound or CT scan
Androgen-producing ovarian tumours	Progressive virilization	Tumour detection on ultrasound or CT scan
Testicular Leydig cell tumours	Progressive virilization; testicular asymmetry (the tumour itself is rarely palpable)	Tumour detection on testicular ultrasound
hCG-producing tumours	Tumours can originate in the liver or mediastinum. Pubertal symptoms in boys only. May be associated with Klinefelter syndrome	Elevated serum hCG
Congenital adrenal hyperplasia	Increased androgen production, leading to virilization in boys and girls	Increased adrenal steroid precursors in serum, mainly 17OH-progesterone (basal or after an ACTH stimulation test)
Adrenal tumour	Increased androgen production, leading to virilization in boys and girls. Very rarely, oestrogen-producing adrenal tumour	Tumour on abdominal ultrasound or CT scan Elevated DHEAS or adrenal steroid precursors
Generalized glucocorticoid resistance	Symptoms and signs of mineralocorticoid excess, such as hypertension and hypokalaemic alkalosis	Elevated urinary free cortisol and plasma cortisol
Exogenous sex steroids	Manifestations vary with the type of preparation (androgenic or oestrogenic); most commonly described after topical exposure to androgens; tracing the source of exposure may be difficult	Endocrine evaluation can be misleading due to widely variable serum levels of sex steroids with time
Exposure to oestrogenic endocrine- disrupting chemicals	May play a role in precocious puberty in adopted children (by modulating the timing of pubertal gonadotrophic axis	No validated biochemical test

Severe untreated primary hypothyroidism	activation) although this remains unproven Signs of hypothyroidism. No increase of growth velocity Manifest mostly with increased testicular volume in the absence of virilization. Due to a cross-reactivity of elevated TSH to the FSH receptor	Elevated serum TSH concentration, low free T4 concentration. No bone age advancement
---	---	--

« Pseudo-puberté » est un terme couramment utilisé pour Puberté Précoce Périphérique (PPP), au contraire, la concentration élevée d'œstrogènes dans la périphérie crée une rétroaction négative et suppression de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

Ainsi, une réaction mineure est notée pendant la LHRH test de stimulation[119].

Les principales causes de puberté précoce chez les filles sont distinguées en deux catégories (génétiques et acquises)

IX-7-2-1 Les causes génétiques :

a-Syndrome de McCune-Albright (SAM)

Le SAM est une maladie rare, dont la prévalence est estimée entre 1/100.000 et 1/1.000.000, défini par la triade : des tâches café-au-lait (figure 23), dysplasie fibreuse polyostotique (figure 24) et puberté précoce[120,121].

De nombreuses endocrinopathies peuvent survenir dans le cadre du SAM, l'activation ovarienne autonome semble affecter un pourcentage de 85% des patients[121].

La base génétique du SAM est relativement complexe. Le syndrome a été attribué à une mutation postzygotique dans le locus du gène GNAS. Différentes mutations ont également été trouvées mais sont moins fréquentes[122] Le gène GNAS code pour la sous-unité Gsa d'un complexe de signalisation G (Figure 25), qui réside dans de nombreux tissus impliqués dans le SAM. En conséquence, les mutations décrites conduisent à la production d'une sous-unité Gsa qui est constamment activée et, là à une augmentation substantielle de l'AMPC intracellulaire, ce qui, à son tour, améliore la production et la sécrétion d'hormones dans les tissus affectés. Les patients avec MAS représentent des mosaïques somatiques, comme suggéré par le fait que les troubles n'affectent généralement qu'un seul côté du corps, « en respectant la ligne médiane ». Cette théorie aussi explique la grande variété de présentations cliniques [120,121,123].

La PPP chez les filles avec MAS peut survenir de la période néonatale à la petite enfance et est induite par des cellules ovariennes folliculaires hyperactivées, formant des kystes unilatéraux, indépendamment de la stimulation des gonadotrophines.

Ces kystes sont morphologiquement complexes, constitués de liquide, solide ainsi que des composants hémorragiques et sont responsable de la sécrétion de niveaux élevés d'œstrogènes.

Par conséquent, les filles présentent généralement des saignements vaginaux, qui peuvent ou non être accompagnés par le développement des seins et d'une accélération de la croissance. Les saignements vaginaux peuvent être épisodiques ou récurrents, à intervalles irréguliers voire même cycliques et qui peuvent persister jusqu'à l'âge adulte [123]



Figure 23: Tâches café au lait du syndrome de McCune Albright [122]

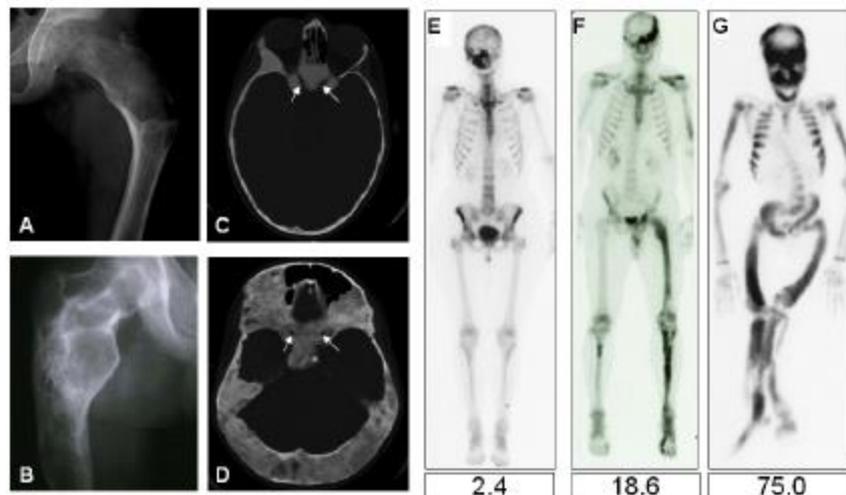


Figure 24: Dysplasie fibreuse des os [122]

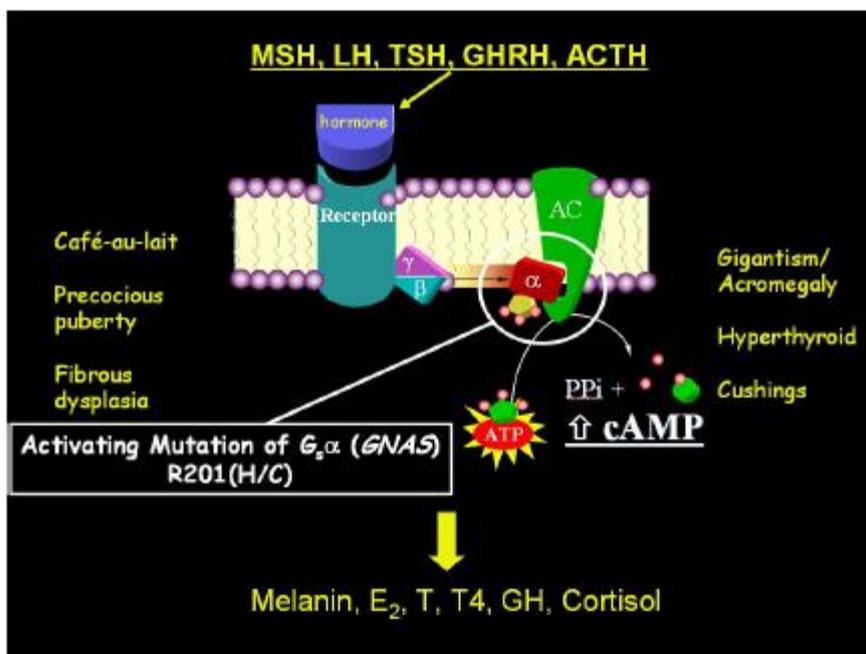


Figure 25: Le défaut moléculaire dans le syndrome de McCune Albright [122]

b-Hyperplasie congénitales des surrénales HCS :

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est un terme décrivant un groupe de maladies autosomiques récessives, causée par des défauts dans les enzymes du cortex surrénalien. Ces enzymes participent à la voie de biosynthèse de stéroïdes surrénaliens. Dans 95% des cas, l'HCS résulte de mutations qui diminuent l'activité de la 21 hydroxylase, une enzyme responsable de la production du cortisol et de l'aldostérone[124].

La diminution de la production de ces deux hormones stimule l'hormone corticotrope (ACTH) sécrétée par l'hypophyse. La production des androgènes est indépendante de l'activité 21-hydroxylase. Ainsi, l'ACTH stimule la production de l'androstènedione et la DHEA par le cortex surrénalien, qui sont ensuite convertis en testostérone.

Le déficit en 11 bêta hydroxylase (11OHase), 3 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase (3βHSD), p450oxydoréductase, déficit en 17 hydroxylase et HCS lipoïde (StAR) sont signalés comme des causes moins fréquentes de HCS [125].

L'HCS due à un déficit en 21-hydroxylase a une prévalence moyenne de 1/15.000 naissances, même si les pays qui mettent en œuvre le dépistage néonatal, comme la Suède, signalent une incidence plus élevée et un meilleur pronostic.

L'HCS due à un déficit en 21OHase résulte d'altérations des gènes p450c21 hautement homologues qui consistent en un pseudogène (CYP21A1 ou CYP21P) et un gène actif (CYP21A2 ou CYP21), tous deux situés dans une petite région sur le chromosome 6p21.3. Environ 75 % des mutations sont dues à des événements de recombinaison entre les gènes

inactifs et actifs, entraînant des conversions de gènes. Cependant, une multitude d'autres anomalies génétiques moléculaires impliquant le CYP21A se produisent également[125].

HCS se distingue sous deux formes, classique et non classique. L' HCS classique est, quant à elle subdivisée en présence d'un syndrome de perte de sel et l'absence d'un syndrome de perte de sel, basée sur l'activité 21-hydroxylase.

Dans la forme où l'activité 21-hydroxylase est excessivement faible, existe une insuffisance en aldostérone et perte de sodium par l'urine. La virilisation est sévère, avec des organes génitaux externes ambigus, allant de la clitoromégalie à un tractus urogénital commun.

Dans l'autre forme où le sodium sérique est préservé grâce à un taux d'aldostérone adéquat, la virilisation se produit, mais est généralement moins grave et la forme des organes génitaux internes restent inchangée.

La forme non classique d'hyperplasie des surrénales (également connue sous le nom de » HCS d'apparition tardive ») présente généralement plus tard dans la vie avec un aspect clinique plus doux, caractérisé par une oligoménorrhée, un hirsutisme et/ou infertilité[125].

L'excès d'androgènes entraîne une poussée de croissance précoce, avec une maturation squelettique avancée, mais éventuellement dégradation du potentiel de taille.

En conséquence, la taille adulte moyenne des patients atteints d'HCS est significativement inférieure à celle de la population moyenne. Adolescent et les femmes adultes avec HCS pourraient souffrir d'hirsutisme et autres troubles gynécologiques induits par les androgènes, y compris les irrégularités menstruelles et infertilité.

c-Testotoxicose ou puberté précoce masculine familiale FMPP

La FMPP ou testotoxicose est une maladie rare causée par une mutation activatrice du récepteur LH entraînant une sécrétion autonome de testostérone par les cellules de Leydig, indépendante de la stimulation des gonadotrophines [126]. Les mutations peuvent être de novo ou héritées de manière autosomique dominante. De manière caractéristique, les patients ont une testostérone élevée et des gonadotrophines supprimées et les symptômes cliniques et le phénotype est limité aux mâles. Les garçons atteints se présentent généralement avant l'âge de 4 ans avec des signes de virilisation. Une légère hypertrophie testiculaire est généralement présente. Si elles ne sont pas traitées, les personnes affectées vont avoir des tailles adultes significativement plus courtes que prévu pour leur potentiel génétique. Bien que la progression pubertaire soit la norme, un cas de FMPP caractérisé par une rémission spontanée intermittente a également été rapporté[127].

La PPC secondaire peut se développer et compliquer le tableau, en particulier chez les garçons ayant une AO avancé[128].

Malgré l'oligospermie signalée chez quelques hommes atteints de FMPP, la plupart conservent une fertilité normale. Les rapports d'un homme avec un séminome[129] et d'un enfant avec une hyperplasie nodulaire testiculaire [130] devraient sensibiliser à la possibilité de développement de tumeurs dans les FMPP.

IX-7-2-2 Causes acquises :

a-Tumeurs et kystes ovariens

Les tumeurs ovariennes sont responsables de puberté chez 11 % des filles atteintes. Une partie de ces tumeurs sécrètent des œstrogènes, capables de provoquer un développement mammaire et saignements vaginaux[109].

Les tumeurs du stroma sexuel ovarien sont constituées de cellules de la granulosa, cellules de la thèque et fibroblastes d'origine stromale gonadique. Parmi eux, les tumeurs juvéniles de la granulosa (JGCT) qui représentent 67% des tumeurs du stroma sexuel pendant l'enfance.

Ces tumeurs produisent des stéroïdes sexuels, et sont donc responsables d'une puberté précoce ou d'une virilisation, lorsqu'elles surviennent à l'adolescence ou plus tard dans la vie [131]. Les tumeurs germinales malignes représentent 2,9 % de toutes les tumeurs malignes et les tumeurs infantiles, chez les patients de moins de 15 ans.

Les tissus qui sont affectés, autres que les ovaires comprennent le SNC, le coccyx, les testicules, rétropéritoine et médiastin[132].

Ces tumeurs, en particulier d'origine ovarienne, peuvent produire des β - HCG, imitant les actions de LH et seulement partiellement ceux de la FSH. Ainsi, les cellules de la thèque ovarienne sont stimulées pour produire des androgènes. Pourtant, la FSH est nécessaire pour augmenter l'activité de l'aromatase, de sorte que les androgènes sont convertis en œstrogènes. Ce processus prend place dans les cellules de la granulosa. C'est pourquoi, certains suggèrent que, chez les filles atteintes de tumeurs germinales, l'activité de l'aromatase dépend de différents facteurs [133]

b-Tumeurs surrénaliennes

Chez les filles, la PPP due aux tumeurs surrénales est extrêmement rare. Les tumeurs corticosurrénales représentent moins de 0,2 % des tumeurs pédiatriques. Les filles ont un double risque de présenter une tumeur surrénale comparativement aux garçons. Le symptôme le plus commun est une virilisation[134]. Les tumeurs féminisantes sont encore plus rares. De 1922 à 1982, 10 cas seulement ont été signalés de filles atteintes de puberté précoce, causées par

tumeurs surrenales féminisantes[135]. Souvent, les tumeurs surrenaliennes de l'enfance apparaissent comme une manifestation de syndromes génétiques, tels que Li-Fraumeni ou Syndrome de Widemann-Beckwith.

c-Hypothyroïdie

L'incidence de la PP centrale est 20 fois plus importante avec la paralysie cérébrale[136], en raison de l'activation intense de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. L'hypothyroïdie non traitée de longue date se manifeste par un retard de la puberté.

PP peut survenir rarement dans l'hypothyroïdie. Une revue rétrospective sur 10 ans rapporte une incidence de 24% de PP parmi les enfants souffrant d'hypothyroïdie profonde[137]

Les symptômes étaient directement liés à l'élévation de la TSH. la manifestation clinique chez les filles est un saignement vaginal, rarement du un développement mammaire ou galactorrhée et absence de poils pubiens ; et chez les garçons une macroorchidie sans signes significatifs de virilisation [138]. La cause fréquente est la thyroïdite auto-immune.

L'élargissement de la selle turcique est dû à une hyperplasie thyrotrope dans l'hypophyse.

L'hypothyroïdie juvénile est une cause rare de puberté précoce. Elle survient généralement dans la situation d'hypothyroïdie sévère et peut se manifester par un élargissement du tissu mammaire, maturation des organes génitaux externes et même des saignements vaginaux.

Le retard de croissance est une autre conclusion commune.

De façon intéressante, les poils pubiens, qui sont une caractéristique de la fonction androgénique, sont absents à la puberté précoce de l'hypothyroïdie juvénile[139].

Un autre élément notable est le fait que les symptômes sont complètement réversibles une fois l'hormone thyroïdienne mise en route.

Le mécanisme physiopathologique exact de la précocité pubertaire dans l'hypothyroïdie est toujours à l'étude.

De nombreuses hypothèses ont été proposées au fil des ans. En 1960, Van Wyk et al. a suggéré que la puberté et l'hypothyroïdie juvénile pourraient en résulter d'une "surproduction non spécifique de multiples hormones hypophysaires, provoquée par une insuffisance thyroïdienne[140]. Une autre théorie se concentre sur le trouble du métabolisme des œstrogènes, causé par une diminution de la thyroxine. Cependant, les effets métaboliques exacts de l'hypothyroïdie sur les œstrogènes restent inconnus [139].

Selon Hemady Z. S. et al, la prédominance de la théorie est que, la puberté précoce dans l'hypothyroïdie juvénile est le résultat d'une augmentation des niveaux de la prolactine.

Surproduction de TSH, observée dans l'hypothyroïdie primaire s'accompagne souvent d'une élévation de la prolactine, due à la stimulation de la TRH.

Cette théorie suggère que la prolactine a un effet immédiat sur les cellules ovariennes, entraînant sécrétion d'œstrogènes [139].

IX-8 Conséquences de la puberté précoce:

IX-8-1 Les conséquences physiques :

La maturation sexuelle prématurée progressive peut avoir des conséquences sur la croissance et le développement psychosocial.

La vitesse de croissance est accélérée par rapport aux valeurs normales pour l'âge et l'âge osseux est avancé dans la plupart des cas. L'accélération de la maturation osseuse peut entraîner une fusion de la plaque de croissance et d'une petite taille. Plusieurs études ont évalué la taille adulte chez des individus ayant des antécédents de PP.

Dans les anciennes séries publiées de patients non traités, la moyenne des tailles adultes variait de 151 à 156 cm chez les garçons et de 150 à 154cm chez les filles, correspondant à une perte d'environ 20cm chez les garçons et 12 cm chez les filles par rapport à la taille adulte normale [141]

Ces chiffres correspondent à des séries historiques de patients avec une PP sévère à début précoce, qui ne sont pas représentatives de la majorité des patients vus à la clinique aujourd'hui.

La perte de taille due à la PP est inversement corrélée à l'âge au début de la puberté et les patients actuellement traités ont tendance à avoir une perte plus tardive dans le début de la puberté que ceux des séries historiques.

Les parents recherchent souvent un traitement chez les filles parce qu'ils craignent la ménarche précoce, mais il existe peu de données pour prédire l'âge de la ménarche après le début de la puberté précoce.

Dans la population générale, le temps écoulé entre le développement des seins et la ménarche est plus long chez les enfants dont le début de la puberté était précoce, allant d'une moyenne de 2,8 ans lorsque le développement du sein commence à l'âge de 9 à 1,4 ans lorsque le développement sein commence à 12 ans.

Dans la population générale, le moment de la puberté précoce s'est avéré être associé à plusieurs effets néfastes sur la santé, résultats dans la vie adulte avec des risques plus élevés de maladie cardiovasculaire et de diabète de type 2 chez les femmes et les hommes[142]. Il n'existe pas de données à long terme sur ces aspects en cas du PP.

IX-8-2 Conséquences psychosociales :

Les effets psychosociaux indésirables sont également préoccupants mais les données disponibles spécifiques aux patients atteints de PP ont de sérieuses limitations.

Dans la population générale, un taux plus élevé de proportion d'adolescents précoces s'engagent dans comportements exploratoires (rapports sexuels, consommation de substances illégales) et à un âge plus précoce que les adolescents qui arrivent à maturité dans la tranche d'âge normale ou plus tard. De plus, le risque d'abus sexuel semble être plus élevé chez les filles ou les femmes ayant une maturation sexuelle précoce, mais la pertinence de ces résultats pour la PP n'est pas claire et elles ne devraient pas être utilisées pour justifier une intervention.[75]

Les aspects psychosociaux de la puberté précoce sont une préoccupation majeure des patients et des familles cherchant de l'aide pour la puberté précoce, alors que les médecins se concentrent généralement sur les aspects étiologiques et pronostic de taille.

L'évaluation psychologique habituellement révèle un QI normal. Les patients ont tendance à être plutôt solitaires, avec des scores élevés d'isolement et une tendance à devenir déprimé.

Ils sont surtout préoccupés par leur apparence, alors que les parents s'inquiètent généralement sur le début des règles. Bien que la ménarche précoce soit associée à des expériences sexuelles avancées plus précoces, à long terme les résultats psychosociaux d'une puberté normale précoce semblent être similaires aux femmes avec un calendrier moyen ou tardif de puberté, bien que les données sur les personnes avec PP précoce et ceux traités pour PP sont limités [143]

X- Prise en charge :

X-1 Les pubertés précoces centrales :

Synthétisés pour la première fois en 1980, les GnRHa désensibilisent et régulent la baisse des récepteurs de la GnRH, suppriment la sécrétion des gonadotrophines et réduisent éventuellement les hormones aux niveaux pré-pubertaires[97,144].

L'exposition prolongée de l'hypophyse à un GnRHa entraîne paradoxalement une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines.

En 1986, la première étude à long terme du traitement quotidien GnRHa chez 27 enfants (21 femmes et 6 hommes), traités pendant 2 à 4 ans, a montré une réduction de la vitesse de croissance à des niveaux pré-pubertaires, a amélioré l'avance de la maturation squelettique et a augmenté la taille adulte prédite (PAH) [145].

Les GnRHa sont disponibles sous forme de préparations à action rapide ou à long terme. Les préparations à action prolongée disponibles incluent : leuprolide, triptoréline et goséréline, administré toutes les 3 à 4 semaines ou en dépôt à action prolongée de 10 à 12 semaines. Le mensuel (leuprolide 3,75 mg ou triptoréline 3,75 mg) ou leuprolide retard de 3 mois 11,25 mg sont la formulation la plus couramment utilisée pour traiter la PPC, car ils provoquent une libération régulière du médicament sans effets secondaires pertinents [1,146].

Toutes ces préparations sont des analogues synthétiques de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH), qui possèdent une plus grande puissance que l'hormone naturelle.

Toutes les préparations de dépôt sont disponibles sous forme de poudre lyophilisée avec un liquide de reconstitution séparé dans une seringue composite. Il est important d'injecter la préparation immédiatement après la reconstitution, pour éviter la solidification et l'échec d'injection. L'injection doit toujours être administrée par voie intramusculaire profonde, de préférence dans la région fessière.

Aux États-Unis, un implant d'histréline qui provoque une suppression pubertaire pendant plus d'un an a été approuvé et utilisé avec succès. Bien que des préparations transnasales à courte durée d'action telles que la nafaréline soient disponibles pour l'administration quotidienne, ceux-ci sont moins efficaces et il y a d'importantes difficultés de mise en conformité, qui limitent leur utilisation essentiellement comme traitement de première intention.

En Europe, le dépôt de triptoréline est largement utilisé à 28 jours d'intervalle, même si certains auteurs ont rapporté des intervalles de fréquence d'administration plus courts (21-26 jours). Il est généralement administré à la dose de 3,75 mg (environ 60-75 µg/kg) pour les enfants pesant plus de 20kg ; et une demi-dose a été employée chez les patients pesant moins de 20 kg. Certains auteurs ont utilisé des doses plus élevées (100-120 µg/kg/21-25 jours) [147].

Le dépôt de Leuprolide est utilisé à différentes doses en Europe (3,75 mg/28 jours) et aux USA (7,5- 15mg/28 jours) [148]. La dose de leuprolide nécessaire pour la suppression gonadique n'est pas claire, avec des doses plus élevées employé aux États-Unis (7,5 mg par mois) par rapport aux pays européens (3,75 mg par mois). Il a été abordé dans un essai comparant l'effet de 7,5 mg leuprolide mensuel contre 11,25 mg et 22,5 mg, tous les 3 mois, chez les filles atteintes de PPC [149]. L'étude a démontré qu'à 6 mois, la plus grande suppression a été observée dans le groupe 22,5 mg, mais les effets étaient similaires à 1 an. Ainsi, l'utilisation initiale de leuprolide à dose plus élevée peut être utile, en particulier chez les filles pesant plus de 30 Kg [150].

Les agonistes de la GnRH sont généralement indiqués dans les PPC dans le but de restaurer le potentiel de croissance génétique et arrêt ou régression des symptômes pubertaires.

Les agonistes de la GnRH stimulent en continu les gonadotrophines hypophysaires, entraînant une désensibilisation et une diminution de la libération de la LH et, dans une moindre mesure, la libération de FSH.

Plusieurs agonistes de la GnRH sont disponibles sous diverses formes de dépôt, et l'approbation pour l'utilisation des diverses formulations varie selon des pays.

Malgré près de 30 ans d'utilisation des agonistes de la GnRH dans la PP, des questions subsistent quant à leur utilisation optimale et une déclaration de consensus international a résumé les informations disponibles et les domaines d'incertitude à partir de 2007[97].

Les régimes d'agonistes de la GnRH doivent être géré par des cliniciens expérimentés et le traitement doit entraîner la régression ou l'arrêt des symptômes pubertaires, avec une diminution de la vitesse de croissance et l'avance de l'âge osseux.

Les dates d'injection de GnRHa doivent être enregistrées et le respect des intervalles de dosage surveillé.

Une réponse supprimée de la LH après la GnRH, indique une efficacité biochimique du traitement mais n'est pas recommandé en routine.

La progression du développement mammaire ou testiculaire habituellement indique une mauvaise observance, un échec du traitement ou un mauvais diagnostic et nécessite une évaluation plus approfondie.

X-1-1 L'initiation d'un traitement par GnRH au cours d'une PPC :

a- Critères cliniques

Le critère clinique le plus important pour le traitement de la GnRHa est la progression documentée du développement pubertaire [151,152]

La vitesse de croissance accélérée et la maturation squelettique sont d'autres caractéristiques d'une PPC soutenue et/ou à progression rapide [153].

Cependant, certains patients atteints de PPC à progression lente avec avance de l'âge osseux (AO), atteignent une taille adulte normale sans intervention[151]

Le développement pubertaire progressif et l'accélération de la croissance doit être documentée sur une période de 3 à 6 mois avant d'initier un traitement par GnRHa.

Cette période d'observation peut ne pas être nécessaire si l'enfant est au après le stade III de Tanner (sein), en particulier avec un stade avancé de l'AO [97].

b- Âge chronologique et critères psychosociaux

Les raisons courantes du traitement par GnRHa sont potentielles pour compromettre la taille adulte, l'incapacité à s'adapter aux ménarches et les difficultés psychosociales.

La méthode de Bayley-Pinneau est couramment utilisée pour prédire AH et est susceptible meilleure que les autres méthodes de prédiction [154]; cependant, dans certains cas elle peut surestimer la taille de plusieurs centimètres [155,156].

Le plus grand gain de taille a été observé chez les filles avec début de la puberté à 6 ans (gain moyen 9 –10 cm, mais avec des variations entre les études [157–159]).

Les filles avec un début entre 6 et 8 ans constituent un ensemble hétérogène qui peut avoir un bénéfice modéré allant de 4,5+/- 5,8 [160] à 7,2+/- 5,3 cm [157].

Les données sont insuffisantes pour établir un lien entre l'AC et la taille chez les garçons [32].

Les données concernant l'impact psychosocial en l'absence de traitement ne sont pas concluantes, et si retarder la puberté avec GnRHa peut améliorer le fonctionnement social est encore une question ouverte.

La ménarche précoce ,en général, est associée à des comportements à risque[161] mais on ne sait pas si ces données peuvent être généralisées à la PPC. Chez les patients présentant un retard de développement sévère, la PPC peut être associée à un comportement inapproprié. Si la suppression des règles est l'objectif principal, les GnRHa ne sont que l'une des nombreuses options thérapeutiques, y compris les progestatifs, qui pourraient être envisagées[162]

Les filles avec un début de PPC progressive avant l'âge de 6 ans bénéficient le plus en termes de taille de GnRHa. La décision d'initier une thérapie chez les filles, quand le début est après l'âge de 6 ans, doit être individualisée.

Le traitement doit être envisagé pour tous les garçons présentant une PPC progressive avant l'âge de 9 ans qui ont un potentiel de taille compromis. L'utilisation de GnRHa uniquement pour influencer les conséquences psychosociales de la PPC ou pour retarder la ménarche doit être considérée avec soin compte tenu de l'absence de données probantes.

Des études supplémentaires pour évaluer les effets de la thérapie GnRHa sur la qualité de vie et le fonctionnement psychosocial sont nécessaires[97].

c- Enfants adoptés

Les garçons et les filles adoptés à l'étranger sont à risque de PPC, bien que les données soient limitées pour les garçons[40]. La réponse aux GnRHa chez les filles adoptées atteintes de puberté semble comparable à celle observée chez les filles non-adoptées[163]

Les enfants adoptés peuvent courir un risque accru de problèmes émotionnels et comportementaux[164] mais aucune donnée n'est disponible pour démontrer que la thérapie GnRHa améliore le bien-être psychologique[165]

Bien que l'adoption internationale constitue un facteur de risque pour la PPC, les enfants adoptés devraient être traités de la même manière que les enfants non adoptés avec PPC[97].

d- Critères hormonaux

Les mesures de l'hormone lutéinisante (LH) sont les paramètres biochimiques les plus précieux pour le diagnostic de la PPC.

Les taux de LH prépubère étant de 0,1 UI/L, les dosages de LH utilisés doivent avoir une limite de détection proche de 0,1 UI/L.[166,167]

La LH peut être mesurée après stimulation avec la GnRH (échantillon de sérum unique à 30 – 40 minutes[167,168] ou avec un GnRHa tel que le leuprolide aqueux (échantillon unique à 60 Minute [169,170]. Les valeurs maximales de LH montrent un chevauchement entre enfants prépubères et en début de puberté. Comme avec LH basale, la variabilité entre les dosages et manque de normes dans les données ont entravé le développement des seuils de diagnostic pour la PPC, bien qu'un prépubère (spécifique à l'essai) la limite du pic de LH à 3,3 à 5,0 UI/L a été suggérée [166,167]

Les niveaux de LH fournissent plus d'informations que ceux de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Cependant, le rapport LH/FSH stimulé peut aider à différencier CPP (qui a tendance à avoir des rapports LH/FSH plus élevés) de variantes non progressives qui ne nécessitent pas de thérapie GnRHa[171,172].

Les niveaux basaux de LH sont des tests de dépistage utiles et peut être diagnostique. Les taux de LH stimulés sont importants, mais l'interprétation souffre de la variabilité du test et de l'absence de seuils de diagnostic clairs. Les niveaux gonadiques de stéroïdes sexuels peuvent ajouter des informations en faveur du diagnostic mais ne sont pas suffisants.[97]

e- Critères échographiques

Les patientes atteintes de PPC ont une augmentation des dimensions aussi bien ovariennes qu'utérines par rapport aux témoins prépubères et les filles atteintes de prémature thélarche[173]

Pour la PPC, les valeurs seuil pour la longueur utérine varient de 3,4 à 4,0 cm. La présence d'une écho endométriale est très spécifique (100 %) mais moins sensible (42 %– 87 %)[172] Les seuils pour un volume ovarien pubertaire compris entre 1 et 3 mL (volume longueur largeur hauteur 0,5233)[174]

L'échographie pelvienne est utile pour différencier la PPC de la thélarche prématurée en complément de la stimulation de la GnRH[97].

f- Imagerie du système nerveux central

La PPC peut être un signe de pathologie du système nerveux central. Une pathologie intracrânienne insoupçonnée a été rapportée 8 % des filles [95,175] et 40 % des garçons[105] sans troubles neurologiques. Le pourcentage d'enfants avec une pathologie intracrânienne insoupçonnée diminue avec l'âge.

Seulement 2 % à 7 % des filles qui ont un début de PPC entre les âges de 6 et 8 ans ont une pathologie insoupçonnée, et seulement 1% ont une tumeur telle qu'un gliome ou astrocytome[95,175].

Les facteurs qui peuvent réduire la probabilité de trouver une tumeur comprennent les antécédents raciaux/ethniques, les antécédents familiaux de PPC et l'adoption. Tous les garçons avec PPC et toutes les filles avec PPC à 6 ans devraient avoir une IRM.

Il est controversé de savoir si toutes les filles qui développent une PPC entre 6 et 8 ans nécessitent une IRM. Les filles atteintes de troubles neurologiques avec progression pubertaire rapide sont plus probables avoir une pathologie intracrânienne et nécessitent un examen IRM[97].

X-1-2 GnRH α et schémas thérapeutiques disponibles pour la PPC

a. Régimes thérapeutiques actuellement disponibles

Les hormones de libération des gonadotrophines à action prolongée (GnRH) ou les analogues sont le traitement standard de la PPC ; les objectifs de TRT comprennent la régression ou la stabilisation des caractéristiques sexuelles, le retour à la normale de la vitesse de croissance, de l'avance de l'âge osseux et la préservation du potentiel de taille adulte[117,176]. Couramment utilisé, les analogues de la GnRH approuvés par le Food and Drug administration (FDA) pour le traitement de la PPC comprennent :

- L'acétate d'histréline (Supprelin® LA ; Endo Pharmaceuticals Inc., Malvern, PA), administré sous forme d'implant sous-cutané une fois par an [177];
- L'acétate de leuprolide, administré en injection intramusculaire tous les 1 ou 3 mois (Lupron Dépôt-PED® ; AbbVie Inc., North Chicago, IL)[178] ;
- Triptoréline (Triptodur® ; Arbor Pharmaceuticals, LLC, Atlanta, GA), administré par injection intramusculaire toutes les 24 semaines[179];

- Leuprolide sous-cutané suspension injectable acétate homologuée en 2020 par la FDA (Fensolvi® ; Tolmar Pharmaceuticals, Inc., Fort Collins, CO), qui est administré tous les 6 mois [180].

La suppression hormonale après un traitement avec ces analogues de la GnRH sont généralement atteints dans les 1 à 2 mois suivant le début du traitement et poursuivie tout au long du traitement [177,178].

Le développement pubertaire reprend après arrêt de l'analogue de la GnRH et l'âge à la ménarche pour les filles, recevant la thérapie, est conforme à celui de la population générale [181,182].

Dans une étude aux États-Unis, les patients avec PPC qui ont été traités avec l'histréline avaient généralement une durée de traitement plus longue, taux d'abandon plus faible, et des coûts de traitement annuels inférieurs à ceux des patients traités avec le leuprolide. Dans l'ensemble, ces résultats appuient l'utilisation de l'histréline comme option efficace pour la prise en charge continue des patients atteints de PPC[183].

Toutes les GnRH disponibles sont efficaces malgré leurs différences : voies d'administration, posologie et durée d'action.[184]. Les préparations de dépôt sont préférées cause de l'amélioration de l'observance[185].

Chez la plupart des enfants, les injections mensuelles suppriment adéquatement l'axe gonadotrope, mais certains enfants ont besoin d'injections plus fréquentes ou doses supérieures à la norme.

Les formules 3 mois sont comparables à la posologie mensuelle, mais pas randomisés, des essais comparatifs sont disponibles [184,186]

Dans l'essai prospectif, 7,5 mg de leuprolide mensuel supprime la LH plus efficacement que 11,25 mg tous les 3 mois, bien que les concentrations des stéroïdes sexuels fussent également inhibées[187].

L'implant d'acétate de histrelin de 50 mg fournit une suppression soutenue pendant 12 mois[177].

b. Indication du traitement

L'apparition de la thélarche chez les filles de 7 à 8 ans est de plus en plus fréquente et fréquemment associée à l'obésité[66]

Les changements physiques de la puberté à cet âge peuvent être temporaires, généralement suivis d'une lente progression ou d'un développement dans les limites de la puberté normale, et ils aboutissent à l'atteinte d'une taille adulte normale (AH) sans intervention thérapeutique[188].

Les premières études sur la GnRHa traitant de la PPC, comprenaient principalement les patients qui étaient jeunes (par exemple, âge moyen d'apparition : 6 ans) et ont également démontré une progression rapide des modifications pubertaires. Par la suite, l'utilisation de GnRHa s'est considérablement élargie pour inclure ceux qui ont un début minimalement précoce de puberté (par exemple, les filles âgées de 7 à 9 ans) qui ne tirent pas nécessairement des avantages cliniques significatifs similaires du traitement.

Pour déterminer le bénéfice du traitement par GnRHa pour des patients individuels, les facteurs suivants doivent être pris en compte :

1. Filles de moins de 7 ans et garçons de moins de 9 ans montrant une puberté centrale progressive, ou qui sont plus avancés dans le développement pubertaire (par exemple stade de Tanner S3 avec une croissance linéaire rapide apparente lors de leur première visite), mérite un traitement par la GnRHa. Un rythme vif de progression pubertaire augmente le risque de petite taille adulte.

2. Pour les filles de plus de 7 ans présentant un développement mammaire S2, une période d'observation de 4 à 6 mois est suggérée pour évaluer le rythme de la progression pubertaire avant de débiter un traitement. Les résultats en taille sont beaucoup moins clairs pour les filles avec un début pubertaire à l'âge de 7 ans ou plus. L'augmentation de AH par rapport à la taille prévue au début du traitement variait dans une revue complète résumant 29 études, soit de 2 à 10 cm[188], suggérant que certains patients mais pas tous bénéficient de thérapie à partir de cet âge.

Une méta-analyse de 6 études portant sur 332 filles traitées entre 7 et 10 ans, n'a signalé aucune augmentation dans AH[189]. En fait, la plupart des filles non traitées atteintes de PPC qui n'ont pas été traitées par GnRHa ont atteint un AH normale[155], même si certaines étaient plus petites que la taille moyenne de leurs parents.

On s'est inquiété de la morbidité psychologique de la PPC avec des menstruations précoces, mais les profils comportementaux défavorables survenant avec une maturation précoce peuvent ne pas l'être aussi commun que décrit précédemment[190]. Des familles doivent être informés que, lorsque la puberté commence vers l'âge de 8 ans ou plus, la ménarche ne se produit généralement pas pendant encore 2,5 à 3 ans, donc un début avant l'âge de 10 ans est peu probable[191].

Voici des suggestions pour une discussion éclairée sur un traitement possible par la GnRHa pour une puberté à maturation précoce, fille (début : 7–9 ans) :

1. Si la taille est supérieure à la moyenne, avec un âge osseux qui n'est pas nettement avancé, l'AH sera probablement normale et peut ne pas s'améliorer significativement avec le traitement.
2. Un stress psychosocial négatif peut ne pas survenir dès le début de la puberté mais, si c'est le cas, le traitement par la GnRHa peut ne pas atténuer ce stress.
3. La puberté peut progresser lentement de sorte que les menstruations peuvent ne pas survenir aussi tôt que redouté. L'observation pendant 4 à 6 mois aidera à déterminer si la puberté d'un enfant progresse rapidement.
4. Le traitement coûte cher, et en plus il y a le stress associé à une condition nécessitant une intervention pharmacologique, visites à la clinique et visites périodiques, injections ou insertion/retrait d'implant, entre autres.
5. Plusieurs études n'ont trouvé aucun avantage en termes de taille chez les filles traitées après l'âge de 8 ans, et certaines filles peuvent même perdre de la taille à la suite du traitement [157].

La discussion avec les parents et l'enfant sur les objectifs du traitement (ou non) encourage une réflexion réfléchie sur la contention thérapeutique, la réassurance et l'observation, puisque le bénéfice du traitement peut être incertain dans ce groupe d'âge[144].

Chez les garçons, un raisonnement similaire pourrait être appliqué dans la prise en compte du traitement chez ceux qui ont un début pubertaire précoce. Concernant la taille, à moins que l'âge osseux est nettement avancé, il n'est pas clair si la stature adulte sera augmentée par la thérapie GnRHa, surtout si le traitement interrompt une puberté robuste et une poussée de croissance[192].

c. Surveillance du traitement

La progression du développement mammaire ou testiculaire est évocatrice d'un échec du traitement, [193] mais la progression des poils peut indiquer une adrénarchie normale.

La vitesse de croissance, le score SDS de taille et l'avance de l'AO devraient diminuer pendant le traitement. Des saignements vaginaux peuvent survenir après la première administration de GnRHa, mais après, un saignement suggère un manque d'efficacité ou un diagnostic erroné.

La vitesse de croissance nettement réduite (inférieure ou égale à un 2 SDS) ou une avance rapide de l'AO devrait également bénéficier d'une réévaluation. L'AO peut être utilisé pour mettre à jour la prédiction de la AH sachant que la méthode de Bayley-Pinneau peut la surestimer [141].

Si les niveaux élevés aléatoires de la LH obtenus en utilisant un test ultrasensible indiquent le manque de répression. Les valeurs de LH stimulées, peuvent également être utilisées pour évaluer l'efficacité.

Les niveaux de FSH ne sont normalement pas utilisés pour surveiller la suppression. S'ils sont mesurés, les niveaux de testostérone et d'estradiol devraient se situer dans une plage prépubère.[185]. Aucune donnée à long terme n'a apporté un soutien convaincant pour tout programme spécifique de surveillance à court terme.

Les dates d'injection de GnRHa doivent être enregistrées, et le respect de l'intervalle de dosage surveillé. Le stade Tanner et la croissance doivent être évalués tous les 3 à 6 mois, et l'AO doit être surveillé périodiquement. Il n'y avait pas de consensus sur l'utilisation systématique de mesures aléatoires ou stimulées de gonadotrophines ou stéroïdes sexuels pour le suivi du traitement. Pour les patients ayant une réponse clinique sous-optimale, il devrait y avoir un consensus sur la nécessité d'une réévaluation complète.

d. Événements indésirables

Les effets indésirables du traitement par GnRHa sont rares et des associations de la plupart des événements indésirables signalés avec la molécule de GnRHa elle-même n'est pas claire. Des décennies d'expérience ont montré que le traitement par la GnRHa, est à la fois sûr et efficace. Les commentaires suivants portent sur des effets indésirables spécifiques :

1. Les réactions allergiques ou locales aux préparations de GnRHa se produisent rarement et ont été insuffisamment documentées.

Les réactions locales associées aux suspensions et à ses implants se produisent rarement. La formation d'abcès stériles après des injections retard est probablement une réaction à la polymère inerte[157]. La fracture des implants lors du retrait, y compris le risque de laisser un médicament actif, se produit dans 22 à 28 % des cas, plus fréquemment après implants laissé en place plus de 2 ans[182,194].

2. Des hémorragies de privation, dues à une baisse des concentrations d'œstrogène, peuvent survenir après le début du traitement par GnRHa chez les filles ayant une muqueuse endométriale importante. La survenue au-delà de 2 mois de traitement, suggère que la suppression des gonadotrophines n'a pas été atteinte ou une autre étiologie.

3. Des bouffées de chaleur sont parfois observées dans les phases initiales du traitement par la GnRHa chez les filles atteintes de PPC. Cela est dû à baisse des concentrations d'œstrogène, mais il se résout rapidement.

4. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant GnRHa dans les rapports post-commercialisation et ont inclus les patients ayant des antécédents de convulsions, d'épilepsie, de troubles vasculaires cérébraux, d'anomalies du système nerveux central, ou tumeurs et les patients prenant des médicaments concomitants qui ont été associés à des convulsions, comme le bupropion et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Des convulsions ont également été signalées chez des patients en l'absence de l'une des conditions mentionnées au dessus. Les données de la littérature sont limitées, consistant des rapports de cas sporadiques[195].

5. Un intervalle QT prolongé associé à la GnRHa n'a pas été rapporté chez les femmes ou les enfants. Cela a été rapporté chez des hommes adultes traités avec GnRHa pendant le cancer de la prostate, attribué à des changements dans la circulation des concentrations de testostérone et postulé comme étant lié au syndrome du QT long congénital, l'augmentation poids corporel, une réduction de la sensibilité à l'insuline, une dyslipidémie, des médicaments concomitants, une maladie cardiaque, anomalies électrolytiques et traitement diurétique[196]. Pour les cas pédiatriques, un ECG de dépistage n'est recommandé que si la personne reçoit d'autres médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT, a des antécédents de cardiopathie congénitale, d'arythmie ou syndrome du QT long, a des antécédents familiaux de QT long, syndrome ou mort cardiaque subite, ou présente des symptômes évocateur d'un syndrome du QT long, y compris syncope[197].

6. Une épiphysiolyse fémorale a été rapportée un petit nombre de patients, survenant au cours du traitement ou après arrêt du traitement par GnRHa [198]. Comme pendant la puberté normalement chronométrée, l'épiphysiolyse fémorale peut être liée à un manque d'hormones sexuelles (période critique de la formation osseuse). Une évaluation et une prise en charge rapides sont indiquées.

7. L'apoplexie hypophysaire est une complication rare rapportée chez hommes atteints d'un cancer de la prostate traités par GnRHa pour une privation d'androgènes et il se développe dans les heures qui suivent l'administration GnRHa[199].

8. Pseudotumor cerebri (PTC), également connu sous le nom d'hypertension intracrânienne idiopathique, est un trouble avec augmentation de la pression intracrânienne et maux de tête associés, œdème papillaire, modifications de la vision ou acouphènes pulsatiles dans le cadre d'une imagerie normale et d'une étude normale du LCR. Les enfants des deux sexes sont également touchés avant la puberté.

La HIC peut être classée comme primaire ou secondaire à une thrombose veineuse cérébrale ou à des modifications la composition du LCR. Les mécanismes proposés impliquent les systèmes vasculaire, hormonal et cellulaire.

La complication la plus préoccupante de la HIC est la perte de vision permanente en raison de la compression du nerf optique secondaire à une pression intracrânienne élevée.

HIC secondaire à l'utilisation de l'acétate de leuprolide est un événement extrêmement rare avec seulement deux cas rapportés dans la littérature [200,201].

9. Hypertension (HTA)

Selon les instructions d'utilisation de la GnRHa, l'hypertension artérielle est considérée comme une complication peu fréquente.

Une hypertension a été signalée chez des filles atteintes de PPC [202,203] et chez les filles atteintes de dysphorie de genre, probablement due à la perte des propriétés vaso-protectrices des œstrogènes[204]. Les auteurs ont conclu que bien que la déplétion en œstrogènes puisse jouer un rôle dans la pathogenèse de HTA induite par la triptoréline, cet aspect devrait être davantage enquêté. De plus, les cliniciens doivent être conscients de la possibilité, bien que rare, que HTA se développe pendant l'administration de triptoréline dans l'enfance, en particulier chez les patients à risque accru d'HTA, tels que ceux atteints du syndrome de Williams-Beuren [205,206].

10. Il y a un cas d'une fille pubère, où une régression complète d'une ostéomyélite chronique primitive de la mâchoire a été observée, peu après le début du traitement avec un analogue de la GnRHa. L'amélioration rapide suggère un effet possible du traitement anti-hormonal en *soi*[207]. Des études expérimentales et des essais cliniques sont nécessaires pour établir s'il existe une composante hormonale impliquée dans le développement de l'ostéomyélite chronique et si la répression hormonale pourrait améliorer ou résoudre la maladie.

X-1-3 Agents thérapeutiques pouvant être associés au GnRHa pour le traitement de la PPC

Les thérapies d'appoint susceptibles d'améliorer les résultats (AH, par exemple) de la thérapie GnRHa comprennent les inhibiteurs purs ou sélectifs des récepteurs des œstrogènes d'œstradiol, les inhibiteurs de l'aromatase,[208] les antiandrogènes purs, les stéroïdes sexuels [209] ou les stéroïdes anabolisants non aromatisables [210].

L'ajout d'oxandrolone augmente l'AH par rapport au GnRHa seul dans une petite (n 10) étude non randomisée [210].

L'ajout de l'hormone de croissance (GH) a augmenté l'AH par rapport au GnRHa seul chez les filles atteintes de PPC et vitesse de croissance lente chez les petits (n 10 et 17) séries non randomisées[211,212].

L'addition de GH a augmenté le résultat de la taille dans une étude randomisée et contrôlée (n 46) de filles adoptées atteintes de précocité ou puberté précoce. Cependant, à ce jour, aucun essai contrôlé randomisé à grande échelle évaluant l'ajout de GH à GnRHAs pour la PPC a été réalisées.

L'ajout de GH ou d'oxandrolone à la GnRHa ne peut pas être recommandé en routine. Ces thérapies adjuvantes nécessitent une validation par des études plus larges en tenant compte des effets indésirables potentiels.

X-1-4 Arrêt de la thérapie GnRHa dans la PPC

Les facteurs pouvant influencer la décision d'arrêter la GnRHa le traitement, dépendent du ou des objectifs principaux de la thérapie, y compris maximiser la taille, synchroniser la puberté avec les pairs, atténuant la détresse psychologique et facilitant les soins à l'enfant ayant un retard de développement.

X-1-5 Durée du traitement

Plusieurs études ont rapporté une relation directe entre la durée du traitement et l'AH [211,213] et une relation inverse entre l'âge au début de la puberté ou à l'initiation du traitement et l'AH.[157,213].

Les influences respectives de l'âge au début de la puberté, de l'âge au début de la thérapie et la durée du traitement posent problème, car ces variables sont interdépendantes. Un retard excessif dans le début du traitement (1 à 2 ans) peut compromettre l'AH.

A-Préférence parent/patient, heure prévue de la ménarche, AC, et AO

Dans les études, les souhaits du patient et la famille et la décision du médecin ont été citées comme des facteurs déterminants pour l'arrêt du traitement [211].

L'âge à l'arrêt du traitement variait de 10,6 à 11,6 ans, avec un AO moyen allant de 12,1 à 13,9 ans et un âge moyen à la ménarche de 12,3 ans.

L'arrêt du traitement à un AC de 11,0 ans[160] et un AO de 12,0ans[213] a été associée à une AH maximale.

Cependant, l'AO n'est pas une variable unique appropriée, car un un AO de 12,0 ans peut être observé dans différents AC et parce que AO n'est pas fiable pour prédire le gain de hauteur après traitement[158].

B-Taille et vitesse de croissance

Bien que la vitesse de croissance pendant le traitement[157,160] et la taille à l'arrêt du traitement sont positivement associées à l'AH, elles ne peuvent pas être utilisées comme facteurs indépendants pour décider quand arrêter le traitement. Pour un enfant présentant un

ralentissement marqué et inexpliqué de la croissance, on pourrait envisager d'arrêter le traitement ou de la mise en place de thérapies complémentaires.

Il n'y a pas suffisamment de preuves sur lesquelles s'appuyer, toute variable clinique (AC, durée du traitement, AO, taille, taille cible, vitesse de croissance) pour prendre la décision d'arrêter le traitement. Il est donc raisonnable de tenir compte de ces paramètres et informé des préférences des parents et des patients, dans le but que les hommes se rapprochent des normes de la population[97].

X-1-6 Résultats de la thérapie GnRHa pour la PPC

a-Fonction reproductrice

Des études de suivi ont été réalisées avec des filles en fin de leur adolescence[211,214] et les femmes jusqu'à 31 ans, et ont rapporté que la fonction ovarienne n'était pas affaiblie.

le début des règles survient entre 2 et 61 mois (moyenne : 16 mois) après la fin du traitement [147,215] Des cycles ovariens réguliers se produisaient chez 60 à 96 % des patientes, sans différences par rapport aux populations de référence.

L'infertilité n'a pas été signalée. Sur 28 grossesses signalées,[147,215], 7 ont été interrompues et 21 ont donné des enfants en bonne santé.

Les données disponibles suggèrent que la fonction gonadique n'est pas altérée chez les filles traitées avec GnRHa. Néanmoins, les données disponibles sont limitées. Les données à long terme sur la fécondité et la réserve ovarienne des patientes traitées avec PPC sont nécessaires.

b-IMC et corrélation du syndrome métabolique

L'obésité infantile est associée à un développement pubertaire plus précoce chez les filles, et la maturation sexuelle précoce est associée à une prévalence accrue de surpoids et d'obésité. On s'est inquiété du fait que la thérapie par la GnRHa pourrait affecter l'IMC.

L'analyse indique que l'IMC SDS n'a pas augmenté après traitement quel que soit l'âge au moment de la présentation. L'IMC moyen SDS variait de 0,1 à 1,7, avec une légère diminution de l'IMC avant le traitement. Aucun rapport concernant le syndrome métabolique et le traitement par GnRHa n'a été identifié.

Un IMC supérieur à la moyenne est fréquent lors du diagnostic de PPC. Le traitement à long terme de la GnRHa ne semble causer ou aggraver l'obésité, à en juger par l'IMC.

Des études de la composition corporelle et de la répartition des graisses sont nécessaires.

a- Densité minérale osseuse

La densité minérale osseuse (DMO) peut diminuer pendant le traitement par GnRHa. Cependant, l'accumulation ultérieure de masse osseuse est préservée, et le pic de masse osseuse ne semble pas être négativement affectée par le traitement[216,217]

Suggérer que l'arrêt du traitement chez les filles avec un AO de 11,5 ans peut conduire à une plus grande densité minérale osseuse et que, comme chez tous les adolescents, l'apport optimal en calcium et vitamine D et l'exercice de charge squelettique peuvent avoir une influence positive sur la masse osseuse.[216]

Jeunes adultes traités avec GnRHAs pendant la PPC pendant l'enfance accumule finalement une densité minérale osseuse au sein de la fourchette normale pour l'âge.

b- Risque de syndrome des ovaires poly kystiques

La possibilité que la PPC soit une première manifestation du syndrome des ovaires poly kystiques (SOPK) a été évoquée[218]

Le SOPK survenu chez 0 % à 12 % des filles atteintes d'une PPC suivies de manière prospective[219,220] comparativement à 5 % à 10 % dans la population générale[221].

Des études uniques ont rapporté

- 1- Une augmentation de la taille moyenne des ovaires après PPC résultant de l'hamartome hypothalamique[222].
- 2- Une prévalence plus élevée de l'adrénarchie exagérée chez les patients atteints de PPC que chez contrôles
- 3- la survenue de signes de SOPK 0,5 à 4,0 ans après la ménarche.

Le suivi des filles traitées ou non traitées avec la PPC jusqu'à la mi- adolescence suggère que le développement du SOPK ou de la morphologie des ovaires poly kystiques n'est pas clairement différente de celui de la population générale.

Adrénarchie prématurée et résistance à l'insuline sont des facteurs de risque potentiels pour le SOPK, mais il n'est pas clair si la présence de ces conditions le long des PPC augmente le risque éventuel de SOPK. Des données longitudinales jusqu'à l'adolescence sont nécessaires.

c- Développement psychosocial

Les conséquences psychologiques potentielles de la PPC, y compris le risque de détresse émotionnelle et de comportement problématique, sont souvent utilisés pour justifier un traitement au GnRHa [223].

Les changements de comportement induits par les hormones (p. ex., agressivité, sexualité) qui surviennent pendant la puberté normale[224] peuvent survenir plus tôt chez les enfants

atteints de PPC, peut-être en accord avec les effets hormonaux sur le développement du cerveau observés chez les rongeurs [225].

Il y a peu de preuves pour montrer si la PPC entraîne des problèmes psychologiques ou comportementaux ou si le traitement par GnRHAs est associé à une amélioration des résultats psychologiques. Ainsi, aucune recommandation liée aux résultats psychosociaux n'est possible. Des études contrôlées avec des instruments standardisés sont nécessaires[97].

d- Amélioration de la taille adulte

Dans une revue systématique[226], ils ont cherché à déterminer l'efficacité et l'innocuité à long terme du traitement à la GnRHa chez les enfants atteints de PPCI.

Les preuves courantes sont principalement axées sur les filles atteintes de PPCI, et la qualité globale des preuves pour chaque résultat étudié se sont avérées allant de très faible à modéré. Les principaux résultats de cette méta-analyse[226] ont montré que par rapport à l'absence de traitement, le traitement par la GnRHa améliorerait la taille finale des filles en augmentant de $\geq 2,32$ cm. La taille finale moyenne des filles après traitement GnRHa était plus proche de leur taille adulte TH, sinon plus de leur TH.

L'impact du traitement GnRHa sur les filles avec différents âges d'apparition de la PPC restent incertains en raison de preuves insuffisantes. Le résultat du suivi (suivi moyen : 3 ans, intervalle : 6 mois à > 20 ans) a révélé que le traitement par la GnRHa pourrait ne pas entraîner des effets secondaires importants tels que le risque de surpoids/obésité et de SOPK, autres tumeurs malignes et syndromes métaboliques.

Les premières preuves ont indiqué que la puberté précoce peut entraîner certains problèmes psychologiques ou sociaux, qui sont considérés comme gênants pour les parents et peuvent affecter le traitement clinique des PPC[192] Cependant, selon les résultats des études incluses,

Le traitement par la GnRHa n'a pas aggravé les troubles cognitifs, psychologiques et les problèmes sociaux des enfants avec PPCI et a le potentiel de réduire les problèmes chez certains enfants, ce qui était cohérent avec les récentes preuve[190,227]

Les résultats sont quelque peu cohérents avec ceux d'une précédente revue systématique qui a exploré les résultats à long terme de la GnRHa chez les enfants atteints de PPC[228]. Guaraldi 2016 a rapporté que la GnRHa a semblé améliorer la taille finale adulte chez les filles atteintes de PPC et n'avait pas impact négatif clair sur l'IMC, le risque de SOPK ou la DMO.

Une autre méta-analyse en réseau évalue actuellement l'efficacité et l'innocuité de GnRHa [229].

XI-Le retentissement psychosocial et qualité de vie :

La recherche suggère qu'au début de la puberté peut survenir des problèmes psychologiques et sociaux pour les enfants, y compris une plus grande probabilité de dépression, agressivité, troubles du comportement, retrait social, troubles du sommeil, comportements obsessionnels et troubles psychologiques, stress [230,231], avec des implications négatives sur la qualité de vie.

Les filles atteintes de puberté précoce peuvent avoir une faible estime de soi, de moins bonnes capacités d'adaptation, un absentéisme scolaire plus élevé, et une plus grande probabilité de troubles liés à la toxicomanie et tentative de suicide que les filles qui ne subissent pas de développement pubertaire [232].

Il existe peu d'études bien conçues sur les impacts psychosociaux de la puberté précoce, en particulier la PPC.

Les études identifiées dans cette revue [233] démontrent que les fardeaux psychosociaux et la qualité de vie dans la PPC, peuvent être considérables, mais n'ont pas été systématiquement étudiés dans de nombreux pays. En particulier, la recherche qualitative indique que les filles atteintes de PPC peuvent éprouver des sauts d'humeur, la labilité et l'irritabilité, qui interfèrent avec les pairs et avec les relations de famille. Les changements physiques de la puberté peuvent causer des sentiments de honte, de gêne, de frustration ou l'insécurité, ainsi que la peur des commentaires des pairs ; ces sentiments peuvent accroître l'isolement et le retrait social.

Une maturation précoce (physique, cognitive, psychologique) peut faire en sorte que les filles se sentent différentes de leurs pairs et les inquiètent sur les aspects du développement pubertaire tels que les menstruations et la sexualité. Bien que les résultats de l'intervention des études observationnelles aient varié, plusieurs études suggèrent que les garçons et les filles atteints de PPC éprouvent des problèmes sociaux et comportementaux importants.

Historiquement, l'efficacité du traitement de la PPC a été évaluée à l'aide de mesures objectives, avec une confiance minimale dans les évaluations des résultats centrées sur le patient. En particulier, la littérature manque d'études comparant les résultats d'évaluations centrées sur le patient avant, pendant et après traitement.

Les différents traitements actuellement disponibles pour la PPC continuent d'être étudiés, et les moyens d'évaluer les changements dans l'impact significatif de la PPC sur la qualité de vie dans les essais cliniques sont nécessaires. L'évaluation des résultats centrés sur le patient avec PPC est difficile, et aucunes évaluations des résultats n'ont été identifiées comme étant tout à fait adaptées à des fins dans cette population.

Avec des enfants diagnostiqués et traités pour la PPC dès leur plus jeune âge, dès l'âge de 2 ans, il n'est clairement pas possible d'avoir une évaluation des résultats qui utilise exclusivement l'auto-évaluation à tous les âges. À l'exception du SF-10 pour les enfants, toutes les mesures identifiées incluent une version rapportée par le patient.

Le CBCL (Child Behavior Checklist) utilise l'auto-évaluation des patients pour les âges de 11 à 18 ans, avec rapport par procuration des parents pour les 1 ½ à 18 ans.

Le PedsQL utilise l'auto-déclaration du patient pour les âges de 5 à 18 ans (enquêteur administré pour les âges de 5 à 7 ans), avec rapport par procuration des parents pour les 2 à 18 ans.

Le CHQ utilise l'auto-évaluation des patients pour les 10 à 18 ans, avec rapport par procuration des parents pour les âges 5–18 ans.

La CBCL et la CHQ sont tous les deux excessivement de longs questionnaires, avec les versions rapportées par les patients, ces questionnaires comprenant respectivement 100+ et 87 items.

Le PedsQL est prometteur en tant que solution centrée sur le patient et mesure des résultats dans la PPC. Comme aucune mesure n'a été étudiée de manière approfondie dans la PPC, ils suggèrent que les 23 éléments du PedsQL englobent le mieux les concepts de fonctionnement psychosocial approprié aux jeunes enfants atteints de PPC âgés de 2 à 12 ans, avec une auto-évaluation administrée par l'intervieweur pour les enfants dès l'âge de 5 ans.

Le PedsQL a également été traduit dans plus de 70 langues, rapporté dans des centaines de publications dans des revues à comité de lecture et utilisé pour soutenir un étiquetage approuvé par la FDA.

Il y a un manque d'outils validés pour mesurer la qualité de vie chez les patients atteints de PPC, ce qui limite la capacité à comprendre l'impact de la PPC sur la qualité de vie et peut entraîner une lacune dans la prise en charge des patients.

Des études complémentaires sont également nécessaires pour évaluer si les problèmes de qualité de vie décrits chez les enfants atteints de PPC s'améliorent avec le traitement et si la tendance actuelle vers une reconnaissance et un traitement plus précoces des enfants atteints de PPC améliore ces résultats.

L'estime de soi fait référence à la compréhension et à l'évaluation qu'un individu a de lui-même par rapport aux autres et à la société[234]. L'estime de soi est un aspect de la psychologie humaine et sa formation et son développement sont étroitement liés à la santé mentale.

Au cours du processus de développement, les enfants sont affectés par des facteurs externes qui influencent l'estime de soi, affectant ainsi le comportement, les habitudes, l'apprentissage et la capacité sociale et le développement de la personnalité[235]. La dépression est un problème de santé mentale courant chez les enfants. Une étude précédente a montré que l'incidence de dépression chez les adolescents augmente annuellement et l'âge d'apparition est en déclin[236] Il existe des preuves que les enfants atteints de PP ont une estime de soi plus faible et des symptômes évidents de dépression[237].

Cependant, une étude n'a trouvé aucune différences dans la dépression et les troubles psychosociaux entre les enfants normaux et ceux avec PP[238]. Il y a peu de recherches sur les effets du PP sur l'estime de soi et dépression chez les enfants de sexes différents. Dans cette étude[23] visant à explorer les niveaux d'estime de soi et de dépression chez les enfants avec PP. Les données pourraient être utilisées pour promouvoir la compréhension des enfants atteints de PP et à développer des interventions des infirmières pour promouvoir la santé psychosociale

Les résultats de cette étude, aucune différence significative dans les scores totaux d'estime de soi et dépression entre garçons et filles avec PP. Les filles ont obtenu des scores plus élevés en matière d'anxiété que les garçons, tandis que les garçons ont obtenu des scores plus élevés en matière de bonheur et de satisfaction.

Patients et méthodes

I- Méthodologie de l'étude :**I-1 Objectifs de l'étude****I-1-1 Principal:**

Prévalence des pubertés précoces dans une consultation d'endocrinologie de SETIF

En décrire le profil épidémiologique, clinique, para clinique, étiologique et de prise en charge

I-1-2 Secondaires :

- Essayer de déterminer des facteurs de risque
- Décrire les aspects cliniques et para-cliniques des variantes physiologiques de la puberté et des pubertés précoces chez l'enfant.
- Rappporter les étiologies retrouvées dans les pubertés précoces.
- Déduire les critères diagnostiques différenciant entre les pubertés précoces vraies et les variantes physiologiques de la puberté.
- Les modalités du traitement
- En préciser le devenir à court et moyen terme

II- Cadre de l'étude :**II-1 Le cadre géographique de la Wilaya de Sétif :**

La ville de Sétif est une ville du Nord-Est de l'Algérie, située à 300 Km de la capitale Alger et à 100 Km des côtes maritimes sur les hauts-plateaux qui séparent l'atlas du Nord et celui du Sud avec une altitude de 1080 mètres. C'est la capitale de la wilaya, elle est limitrophe des wilayas de Béjaïa et de Jijel, au Sud elle jouxte les wilayas de M'sila et de Batna, à l'Est la wilaya de Mila et à l'Ouest la wilaya de Bordj-Bou-Argeridj. La superficie de la commune de Sétif est d'environ 127,3 km², sa population est estimée à 362 440 habitants en 2016 avec une densité de population de 2 847 habitants/km² (regroupant une importante population, estimée à 1 million 489,979 habitants (ONS : Office National des Statistiques). Elle représente la deuxième wilaya en Algérie au niveau démographique, après la wilaya d'Alger). La wilaya de Sétif occupe ainsi un carrefour entre le Centre et l'Est du pays d'une part et, d'autre part, entre le littoral et la partie de l'Est des hauts plateaux. Elle est un lieu de transit de toute la population algérienne, créant ainsi un mixage de population.



Figure 26: Carte géographique de la Wilaya de Sétif

Source : direction de la santé et de la population de la Wilaya de Sétif

II-2 : Les données sanitaires de la Wilaya de Sétif :

Au 31 décembre 2021, la wilaya de Sétif est dotée de 10 hôpitaux dont un Centre Hospitalo-universitaire. La capacité totale est de 2730 lits d'hospitalisation, (soit 1,42 lits pour 1000 habitants). La wilaya de Sétif dispose aussi de 29 maternités, de 69 polycliniques et de 231 salles de soins.

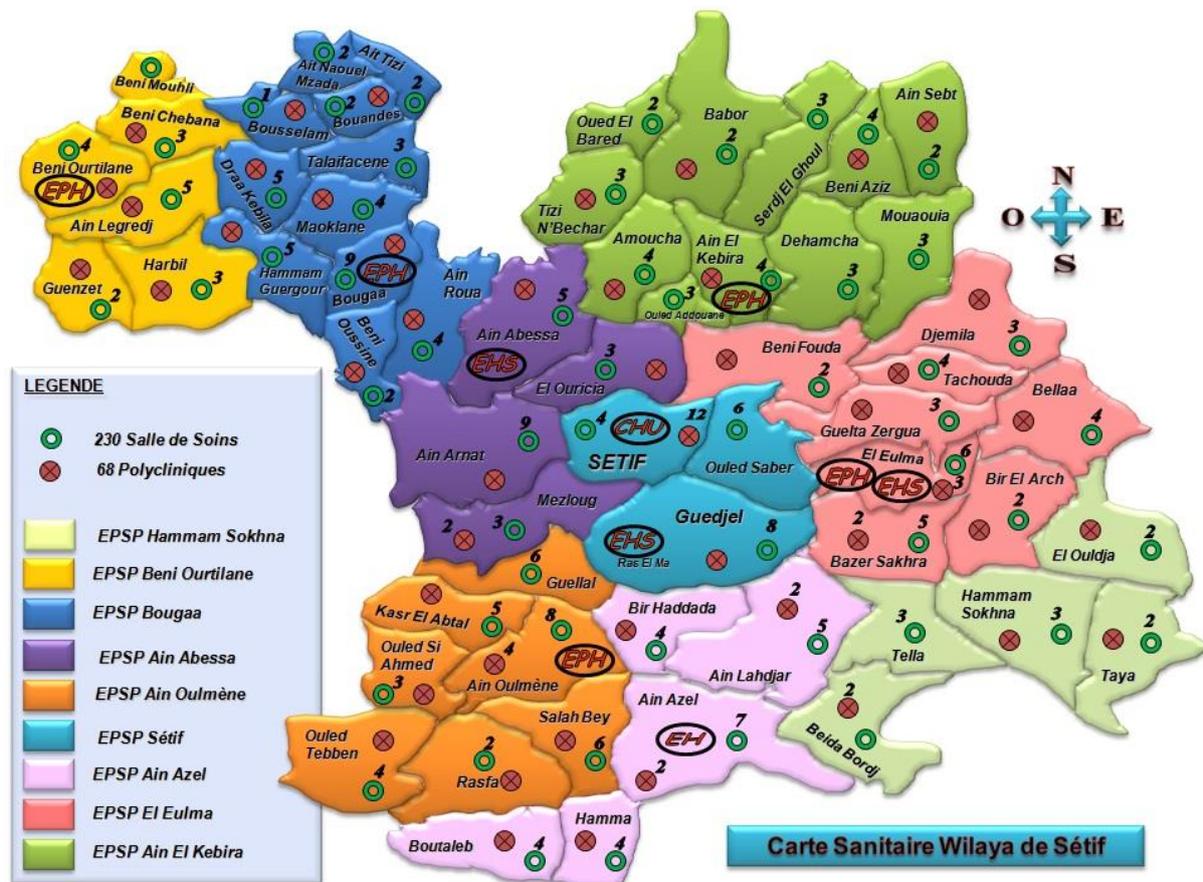


Figure 27: La carte sanitaire de la Wilaya de Sétif
Source : Direction de la santé et de la population de la Wilaya de Sétif

II-3 : le pôle pédiatrique de CHU de Sétif :

Le pôle pédiatrique Bouatoura Derradji est une structure extra muros du CHU de Sétif, se situant à Kaaboub, avec une superficie de 22400m² et une capacité de lits de 108 et à vocation régionale.

Le service comprend une unité d'oncologie médicale, infectiologie pédiatrique, pédiatrie générale et les explorations pédiatriques et notamment une grande salle dédiée aux explorations endocriniennes qui comprend 5 lits, une toise murale, un pèse bébé, une pèse personne, une infirmière permanente et entraînée à faire toute exploration endocrinienne.

III-Méthodologie :**III-1 : Type et période de l'étude :**

Il s'agit d'une enquête épidémiologique transversale descriptive portant sur l'ensemble des cas de puberté précoce enregistrés au niveau de la région de Sétif entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2020 avec un suivi longitudinal sur une durée de d'une année pour chaque cas.

III-2 : Population étudiée ou cible :

La population est représentée par tous les cas de puberté précoce, nouvellement diagnostiqués dans le service de pédiatrie de Sétif durant la période allant du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2020, recrutés au niveau de la consultation hebdomadaire d'endocrinologie pédiatrique. Une période de deux ans consécutifs, nous a permis d'assurer la présentation statistique de notre étude.

III-3 : Critères d'inclusion et de non inclusion**1- Critères d'inclusion :**

Les patients constituant cette cohorte, ont été adressés au service de pédiatrie du CHU de Sétif, par divers confrères aussi bien de la Wilaya de Sétif, que des autres Wilayas limitrophes à savoir : BBA, M'sila, Bousaada, de pédiatres libéraux ou par des médecins de la santé scolaire de la Wilaya de Sétif dans le cadre de la visite médicale systématique, pour apparition de seins ou de poils pubiens avant 8 ans chez la fille ou 9 ans chez le garçon.

Ils répondent tous aux critères d'inclusion suivants :

- Apparition de caractéristiques sexuelles secondaires définies comme le développement mammaire chez les filles âgées de <8 ans (développement mammaire Tanner stade 2, qui est évalué par inspection et palpation),
- augmentation du volume des testicules chez les garçons âgés de <9 ans (développement génital Tanner stade 2, déterminé comme volume testiculaire >4 ml)
- Une accélération de la croissance
- Une avance de l'âge osseux
- Une réponse hormonale pubertaire définie comme une hormone lutéinisante LH maximale de >5 UI/L après un test de stimulation de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH)
- survenue des ménarches chez les filles de moins de 10 ans.

2- Critères de non inclusion :

- Signes de puberté chez la fille > 8 ans
- Signes de puberté chez le garçon > ou égal à 9 ans et demi

- Thélarche isolée

- Pubarche isolée

3- Information et consentement :

Le médecin chef du service de pédiatrie du CHU de Sétif et les tuteurs légaux des patients ont été informés de l'objectif de l'étude et de son intérêt, et ont donné leurs accords pour la réalisation et la participation à l'enquête.

IV-Déroulement de l'étude :

Nous avons pris en charge tout patient orienté à notre consultation d'endocrinologie pédiatrique au niveau du CHU de Sétif; pour puberté précoce et répondant aux critères d'inclusion suscités.

L'enquête s'est déroulée en deux phases :

- Une première partie transversale qui a consisté à colligé les cas.

- Une deuxième partie portant sur le suivi longitudinal de la cohorte depuis le recrutement jusqu'à une année de traitement.

- Les variables de l'étude ont été récoltées sur un questionnaire à questions fermées et à choix multiple. Ce questionnaire a été rempli au recrutement et à chaque contrôle (chaque 3 mois).

Moyens humains :

01 Aistante

06 Résidents

01 Puéricultrice

02 Biochimistes

04 Radiologues

02 Techniciennes de radio

02 Neurochirurgiens

02 Psychologues

01 Orthophoniste

Moyens matériels :

Une toise murale

Pèse personne

Pèse bébé

Un mètre ruban

Radiographie standard

Echographe

Appareils de laboratoire

Scintigraphie

Appareil d'imagerie par résonance magnétique

IV-1- Instruments de mesure

IV-1-1 Questionnaire :

1- Paramètres généraux

- Nom
- Prénom.
- Date de naissance.
- Date de la consultation à notre niveau.
- Age : en années et mois.
- Sexe : masculin, féminin.
- Lieu de naissance : en fonction du numéro de la wilaya de naissance.
- Adresse et téléphone.
- Couverture sociale.

2- Paramètres cliniques

2-1 Antécédents des patients

- Consanguinité parentale : oui, non (si oui est-elle de 2^{er} degrés, 3^{ème} degrés).
- Antécédents de puberté précoce dans la famille.
- Antécédents de puberté précoce dans la fratrie.
- Pathologies familiales connues (kystes ovariens, MC, diabète sucré...).
- Rang dans la fratrie.
- Age de la puberté des parents et âge pubertaire dans la fratrie.
- Age de ménarche chez la mère et éventuellement les sœurs.
- ATCD obstétricaux de la mère
- Prise de TRT durant la grossesse ou le recours à la PMA
- Antécédents personnels néonataux : PN, TN, mode d'accouchement
- Type d'allaitement.
- Date d'apparition des symptômes
- Date de la première consultation.

2-2 Habitudes de vie :

- Type d'alimentation.
- L'exposition à des perturbateurs endocriniens : pesticides, insecticides.
- Niveau socio-économique.

2-3 Examen clinique

2-3-1 Données anthropométriques

- **Le Poids (Pd)** : Le poids était pris à l'aide d'un pèse personne de marque SECA dont la précision est de 0,5 kg, placé sur une surface plane et dure en vérifiant la régularité du sol et du niveau 0 avant chaque mesure.

Cette dernière était réalisée, sujet vêtu d'habits très légers sans chaussures, les deux pieds au centre et au même niveau, les bras le long du corps.

Les résultats sont portés sur le formulaire de recueil de données en Kilogrammes (Kg) sans décimale.

- **La taille (T)** : Elle était prise grâce à une toise (stadiomètre) se fixant au mur de marque SECA. Celle-ci était coulissante, graduée en millimètres avec un curseur horizontal mobile, de précision 0,1 cm. Le sujet était mesuré pieds nus, en position debout, le poids repartis sur les deux pieds. La tête était placée de façon que la ligne de vision soit perpendiculaire au corps : regard horizontal. Le dos, les talons collés l'un contre l'autre et contre le mur, genoux étendus. Les résultats de la taille étaient notés en mètre avec deux décimales.

- **Le BMI (Body Mass Index) ou IMC (Indice de Masse Corporelle)**

L'indice de masse corporelle (IMC) ou de corpulence, bon reflet de l'adiposité, rend compte de la corpulence d'un individu. Chez l'enfant, il est un des meilleurs critères diagnostique et pronostique de l'excès de poids. L'IMC tient compte de deux données combinées : le poids et la taille, et se définit par le rapport du poids (en kg) sur la taille au carré (en m)

Il est calculé selon la formule : **BMI = poids (en kg) / (Taille) ² (en mètre²)**

Chez l'enfant, les valeurs de référence de l'IMC varient physiologiquement en fonction de l'âge. Ainsi, il n'est pas possible de se reporter, comme chez l'adulte, à une valeur de référence unique de l'IMC. Des courbes de référence représentant, pour chaque sexe, les valeurs d'IMC en fonction de l'âge permettent de suivre l'évolution de la corpulence au cours de la croissance. La valeur obtenue est reportée sur les courbes de corpulence de référence pour permettre de situer la corpulence d'un enfant selon l'âge et le sexe.

➤ Les courbes de corpulence de référence Différentes courbes de corpulence sont disponibles ; les plus utilisées en France sont les courbes de corpulences françaises (et les seuils de

l'International Obesity Task Force (IOTF) et celles de l'OMS qui sont, pour l'instant, les plus utilisés en Algérie. Nous avons utilisé les courbes de L'OMS des standards pour les enfants de 0 à 5 ans (publiées en 2006) et des références pour les enfants de 5 à 19 ans publiées en 2007.

• **Taille cible parentale** : on a pris la taille de toutes les mères en consultation et les pères selon la disponibilité et on a obtenu la taille cible parentale par le calcul suivant :

Taille de la mère + taille du père qu'on divise par deux puis pour les filles on soustrait 6,5cm et pour les garçons on rajoute 6,5cm et on l'a projeté sur les courbes de l'OMS (voir annexe N°II) pour en déterminer le couloir génétique de chacun.

2-3-2 Données cliniques :

a-Evaluation de la maturation pubertaire :

Outre un examen clinique général, l'examen a permis une évaluation précise de caractères sexuels secondaires :

1- Thélarche : ne se fait pas seulement par l'inspection mais aussi par la palpation manuelle du bourgeon mammaire et voir s'il existe réellement un sein ou au contraire une adipomastie qui se voit chez les filles obèses. le développement mammaire a été défini comme au moins 1,0 cm de diamètre de tissu glandulaire palpable lorsqu'il est tenu entre le pouce et l'index.

2- Pubarche : Son évaluation est clinique : il s'agit de la présence de poils le long des lèvres et s'étendant au moins 1 cm au-dessus du pubis et axillaires sans développement mammaire ou testiculaire.

3- Maturation pubertaire : Elle est basée sur l'examen clinique des organes génitaux externes et l'appréciation des caractères sexuels secondaires, que nous avons ensuite comparé aux différents stades de Tanner. Chaque paramètre est coté de I à V, le stade I représentant le stade prépubertaire, et le stade V correspondant au développement définitif d'un adulte.

Tous les malades de l'échantillon ont été coté par moi-même.

Les 5 stades de la classification de Tanner initialement décrite par Marshall et Tanner chez la fille et le garçon sont résumés dans l'annexe N°VI.

Chez le garçon la mesure de la longueur de la verge en cm s'est faite avec un double décimètre sur la partie dorsale de l'organe.

Le volume testiculaire a été évalué à l'aide d'un mètre ruban en prenant bien le testicule entre le pouce et l'index et on mesure le grand diamètre longitudinal (voir annexe N° VII), quand ce dernier est inférieur à 2,5 cm c'est un stade prépubère qui correspond au stade 1 de Tanner et quand il est égal ou supérieur à 2,5 cm ça correspond au stade 2 de Tanner.

b- Evaluation de la maturation osseuse :

La détermination de l'âge osseux de nos patients a été basée sur la comparaison de la radiographie standard face de la main gauche prenant le poignet de chaque patient en utilisant l'atlas de référence de Greulich et Pyle (voir annexe N° VIII).

La lecture des clichés, prenant au minimum 10 minutes a été réalisée par moi-même pour tous les patients de cette cohorte. Le seuil normal, inférieur ou supérieur, est situé à plus ou moins un an par rapport à l'âge chronologique.

En cas de dissociation entre la maturation du carpe et la maturation des épiphyses des doigts, nous avons retenu celle des doigts.

3- Exploration hormonale :

Les dosages hormonaux ont été réalisés principalement par électrochimiluminescence ECLIA au laboratoire privé d'hormonologie dans la ville de Sétif.

Les résultats sont basés sur les réactions anticorps-antigène, par la méthode sandwich ou par compétition selon la nature et la concentration de l'hormone.

Les automates disponibles au laboratoire d'hormonologie sont :

- IMMULIT 2000 XPI
- COBAS e 411.
- COBAS e 601

3-1 Conditions générales : L'exploration fonctionnelle des différentes glandes endocrines responsables d'une puberté précoce à l'état basal et après tests dynamiques, en particulier les tests de stimulation.

Les tests ont été pratiqués dans le service de pédiatre CHU de Sétif par une infirmière entraînée et en présence médicale.

Tous les tests ont été effectués le matin, au repos depuis 30 minutes, en dehors d'épisodes intercurrents infectieux ou digestifs. Le jeûne a été respecté depuis la veille au soir, ainsi que leurs effets indésirables éventuels.

Pour la réalisation des tests dynamiques ; un cathéter veineux est mis en place 60 minutes avant l'administration du produit utilisé et gardé tout au long du test.

Les dosages hormonaux ont été pratiqués à partir du sang veineux total prélevé sur tubes secs ou héparinés. Le sang est décanté à + 4° C (entre +2 et +8°C), centrifugé et conservé à - 20°C. Un coefficient de variation (CV) dans les dosages < 10 % est obligatoire pour que le résultat soit interprétable

3-2-Exploration gonadotrope :

❖ **Dosage de l'œstradiol plasmatique chez la fille :** Nous avons pratiqué son dosage de façon systématique, sans précautions particulières.

L'interprétation des résultats est fonction du stade pubertaire. La sensibilité analytique est de 15 pg/ml avec un seuil de détection de 5 pg/ml.

❖ **Dosage de la testostérone plasmatique chez le garçon :** Son dosage a été réalisé sur 2 prélèvements à 20 minutes d'intervalle, à cause de la pulsativité de sa sécrétion. Le prélèvement est fait le matin (le taux du matin est supérieur à celui du soir de 20 à 30 %), à jeun et au repos (un stress prolongé diminue la testostérone. La sensibilité analytique est de 0,14 ng/ml.

❖ **Dosage des gonadotrophines plasmatiques :** Le dosage de FSH et LH s'est fait également et de façon systématique à l'état basal ainsi qu'après un test de stimulation.

❖ **Test de stimulation à l'analogue de GnRH** (voir annexe N° X) utilisant un GnRH α vu que le produit original n'est pas disponible. Nous avons utilisé la Triptoréline Décapeptyl* 0,1 mg. Une dose standard de 0,1 mg de Triptoréline (Ipsen Pharma, Georges Gorse, Boulogne-Billancourt, France) a été administrée par voie sous-cutanée sur la face antéro-externe du bras gauche, avec un prélèvement sanguin effectué via le cathéter veineux placé au niveau de la main droite, les temps de prélèvements sont les suivants : temps basal (0), 30, 60 et 120 min pour la mesure de la LH et FSH. Tous les échantillons ont été analysés LH et FSH à l'aide d'un dosage électrochimiluminiscence (ECLIA). L'interprétation des taux s'est faite en fonction du résultat du dosage des stéroïdes sexuels et en fonction du stade pubertaire. Leur sensibilité analytique est de 0,1 mUI/l.

Le diagnostic de PPC posé chez les filles quand il y a les critères suivants :

(a) apparition de caractéristiques sexuelles secondaires, y compris le développement des seins et/ou le développement des poils pubiens à l'âge < 8 ans et

(b) niveau maximal de LH \geq 5 UI/L combiné avec un rapport du pic LH à la valeur FSH \geq 0,6 après test de stimulation GnRH α . Les filles qui ne présentaient pas de caractéristiques sexuelles secondaires à l'âge < 8 ans et présentaient une réponse négative au test de stimulation GnRH α étaient considérées comme des cas non-PPC

3-3 Exploration thyroïdienne : Nous avons préconisé une exploration thyroïdienne à l'état basal, avec dosage plasmatique de la thyroxine libre (FT4) pmol/l, normes (11,5-22,7) et de la thyrostimuline (TSH) micro UI/L normes:(0,4-4). Un taux d'hormone thyroïdienne bas signe l'hypothyroïdie.

3-4 Exploration lactotrope :

Nous avons réalisé le dosage de prolactine de base seulement (par manque de produits stimulants en particulier la TRH). Un taux de base normal signe, soit une situation normale, soit un déficit en prolactine (PRL)

4- Exploration morphologique

4-1 Echographie pelvienne :

Seule l'échographie conventionnelle a été pratiquée, cet examen facile à réaliser permet un suivi fiable de la puberté chez un radiologue privé de la ville de Sétif.

On a utilisé un échographe ALOKA/HITACHI avec une sonde abdominale 3,5-6 MHZ.

Le radiologue a pour habitude de faire des échographies pelviennes chez les enfants.

Parce qu'une vessie pleine était nécessaire, les patients ont reçu de l'eau et du jus à boire deux heures avant l'examen. La vessie était bien remplie.

Les enfants plus âgés ont reçu 50 ml d'eau 1 à 3 heures avant l'examen.

Les ovaires et l'utérus ont été identifiés, et la longueur, la largeur et l'épaisseur de chacun a été mesuré en centimètres.

- Pour la fille, l'échographie pelvienne est un examen de première intention car il permet de juger des signes d'imprégnation utérine et de la stimulation ovarienne.

- Signes échographiques d'entrée en puberté :

- Augmentation du volume ovarien supérieur à 2 ml ;

- Augmentation de la hauteur utérine supérieure à 35 mm, quand il existe une sécrétion d'œstrogène, l'utérus perd son aspect filiforme, il devient piriforme;

- Rapport corps/col supérieur à 1 :

- Présence d'une ligne endocavitaire visible avec apparition d'un renflement fundique.

4-2 IRM cérébrale :

Tous les patients de l'étude qui présentent une puberté précoce centrale ont bénéficié de la pratique d'une IRM cérébrale avec un système de 1,5 Tesla. L'IRM cérébrale a été réalisée en séquences : 1. Sagittale T1, coronale T2 2mm. 2. Coronale T1 2 mm, sagittale T1 Gadolinium, coronale T1 dynamique. La hauteur des glandes pituitaires des patients ont été comparés à des valeurs de référence pour différentes tranches d'âge.

5- Qualité de vie :

Le PedsQL a été conçu pour évaluer la qualité de vie chez les enfants et les adolescents.

Dans notre étude, le PedsQL rapporté par l'enfant et les parents a été utilisé. L'inventaire en 23 items est utilisé pour évaluer le fonctionnement psychosocial et physique. Chaque item a

une échelle de réponse en cinq points (0 = jamais, 1 = rarement, 2 = parfois, 3 = souvent, 4 = toujours).

Les scores obtenus à partir des items sont convertis linéairement en une valeur comprise entre 0 et 100 points (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0).

Des scores plus élevés indiquent une qualité de vie plus élevée.

Le score est fait de plusieurs questions écrites en langue française, que nous avons traduit au fur et à mesure qu'on posait les questions.

Une première fois, les questions étaient posées aux parents, une deuxième fois aux enfants et bien sûr selon l'âge.

Le questionnaire était fait au moment du diagnostic (avant tout TRT) et puis 6 à 12 mois de TRT.

V- Saisie et Analyses statistiques des résultats :

Nous avons utilisé comme support : les dossiers des patients sous la forme papier et la forme informatisée. Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation (annexe VII) et ont fait l'objet d'une saisie informatique. L'analyse statistique à visée descriptive a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS 22 (tous les paramètres ont été d'abord recueillis dans un tableau Excel (Microsoft office Excel 2007) et le traitement des données par logiciel SPSS 22

Dans un premier temps, une analyse descriptive a été faite ; les variables quantitatives ont été résumées par la moyenne et l'écart type et les variables qualitatives par leurs effectifs et leurs pourcentages.

Dans un second temps, une analyse bivariée a été menée pour rechercher une association entre les différentes variables.

V-1 Analyses statistiques :

1- Prévalence :

La prévalence a été calculée en rapportant le nombre de cas de puberté précoce répondants aux critères d'inclusion durant la période d'étude sur le nombre de consultants toutes causes confondues dans la consultation d'endocrinologie pédiatrique du CHU de Sétif durant la même période.

L'intervalle de confiance calculée à 95% permet de déterminer les deux bornes supérieure et inférieure où va fluctuer la prévalence.

2- Analyse uni variée :

- Estimation de la fréquence en pourcentage (%) pour les variables qualitatives.

- Variables quantitatives : estimation des moyennes +/- écarts types pour les variables dont la distribution est normale

- Pour les autres : estimation des médianes ; intervalle interquartiles [25%,75%].

3- Analyses bivariées :

- **Comparaison des %** : test du « Khi2 » ou test de Fisher pour les petits échantillons.

- **Comparaison des moyennes** :

O Tests paramétriques :

- Test T de student pour la comparaison de deux moyennes sur échantillons indépendants ou appariés en suggérant l'égalité des variances vu la robustesse du test.

- Test ANOVA (analysis of variance) pour la comparaison de plusieurs moyennes.

Le seuil de signification retenu était 0.05 (5%).

RESULTATS

I-Prévalence de la puberté précoce :

La population d'étude était composée de 49 patients répondants aux critères d'inclusions. La prévalence de la puberté précoce dans une consultation spécialisée d'endocrinologie pédiatrique durant la période allant du 01 janvier 2018 au 31 décembre 2020 à Sétif, était de 6,68%.

Nombre de cas	Nombre de consultants	Prévalence	IC 95%
49	733	6,68%	4.99 – 8,75 %

II- Description de la population d'étude :

1- Selon le sexe :

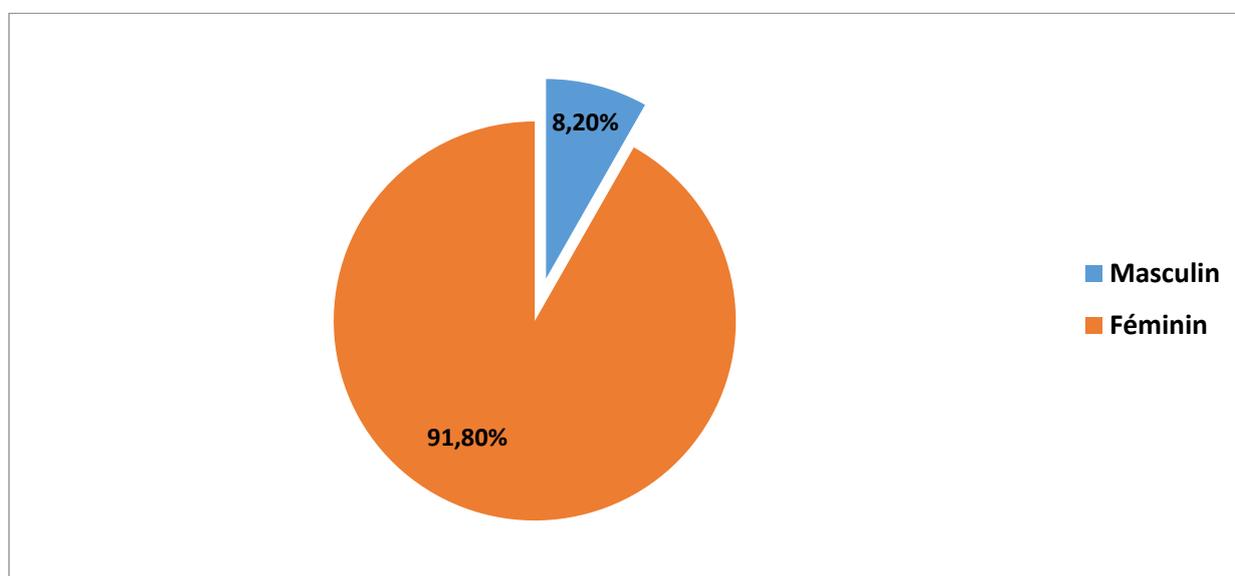


Figure 28: Répartition des cas selon le sexe

Le sex-ratio (F/H) = 11,25

2- Selon l'âge :

La moyenne d'âge était de 6,08 ans +/- 2,39 ans avec un minimum de 1 année et un maximum de 10 ans.

RESULTATS

Tableau 10: Répartition des filles de la population d'étude selon les tranches d'âge

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
0 – 3 ans	4	8,9%	8,9%	8,9%
3 – 6 ans	12	26,7%	26,7%	35,6%
6 – 9 ans	29	64,4%	64,4%	100,0%
Total	45	100,0%	100,0%	

Tableau 11: Répartition des garçons de la population d'étude selon les tranches d'âge

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
0 – 3 ans	1	25,0%	25,0%	25,0%
3 – 6 ans	2	50,0%	50,0%	75,0%
6 – 9 ans	1	25,0%	25,0%	100,0%
Total	4	100,0%	100,0%	

3- Répartition selon l'origine géographique :

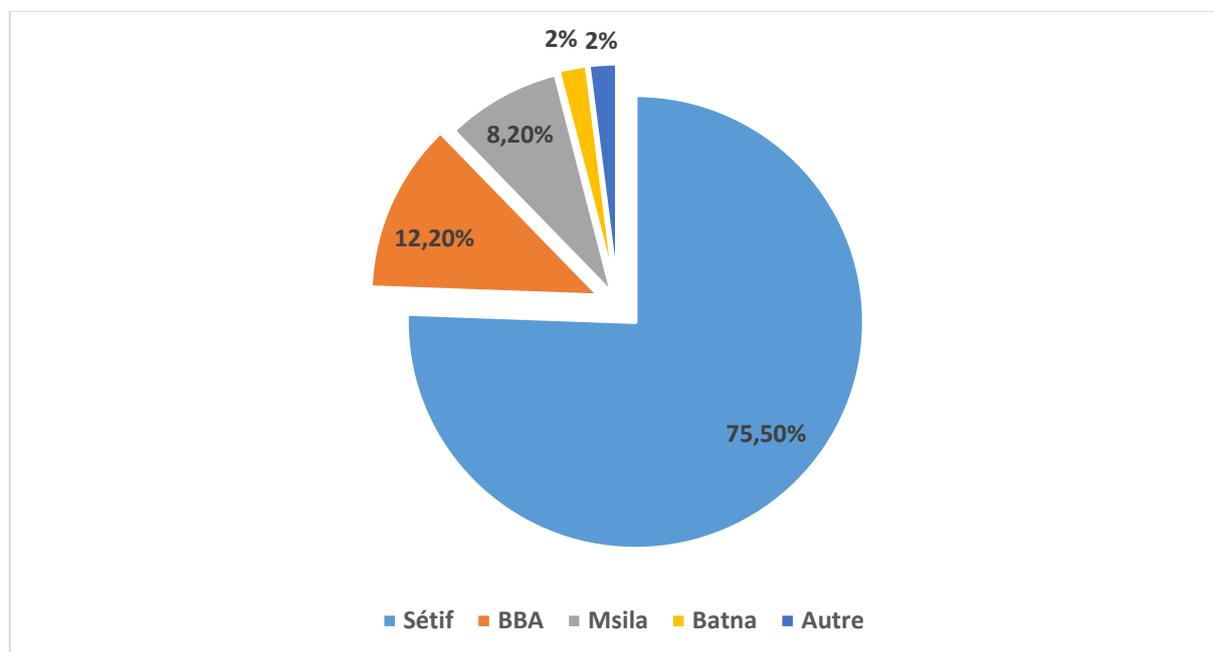


Figure 29: Répartition de la population d'étude selon l'origine géographique

4- Répartition de la population d'étude selon la zone géographique :

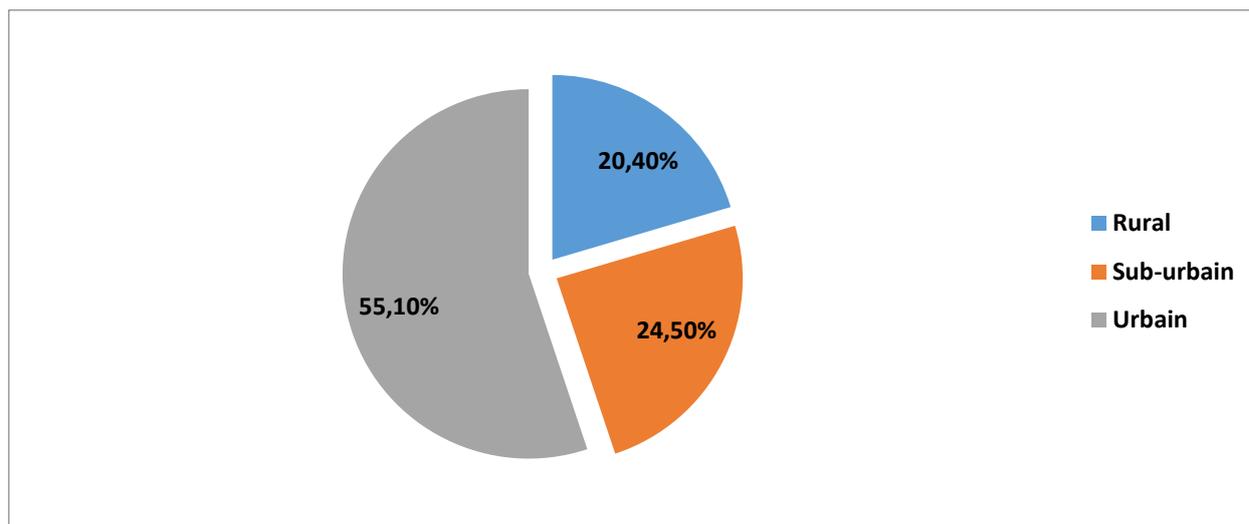


Figure 30: Répartition des patients selon la zone géographique

5-Répartition selon l'habitat :

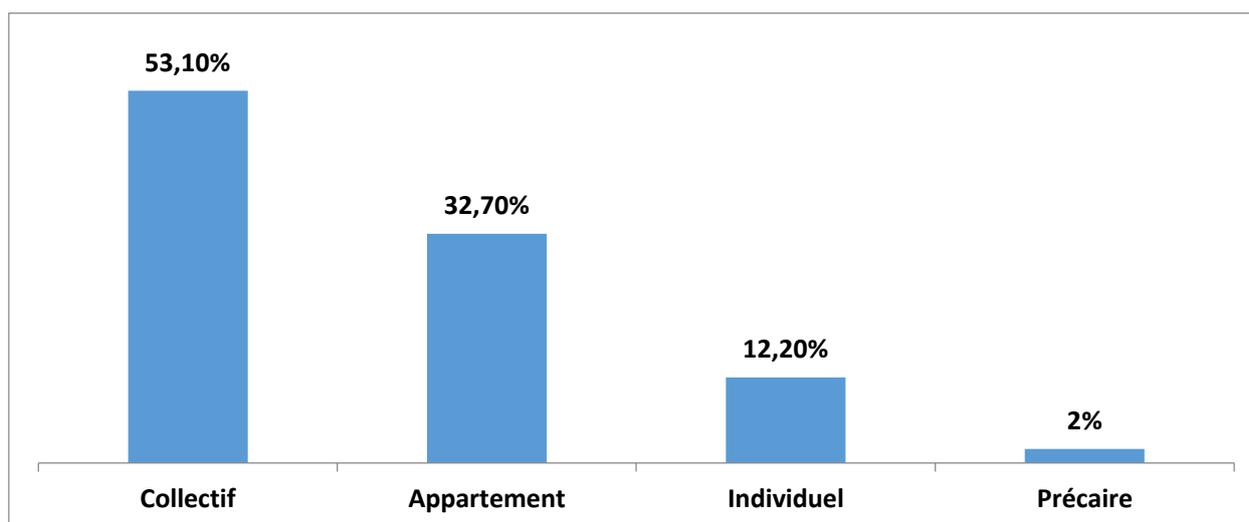


Figure 31: Répartition des patients selon l'habitat

6- Présence de jardins à côté de la maison :

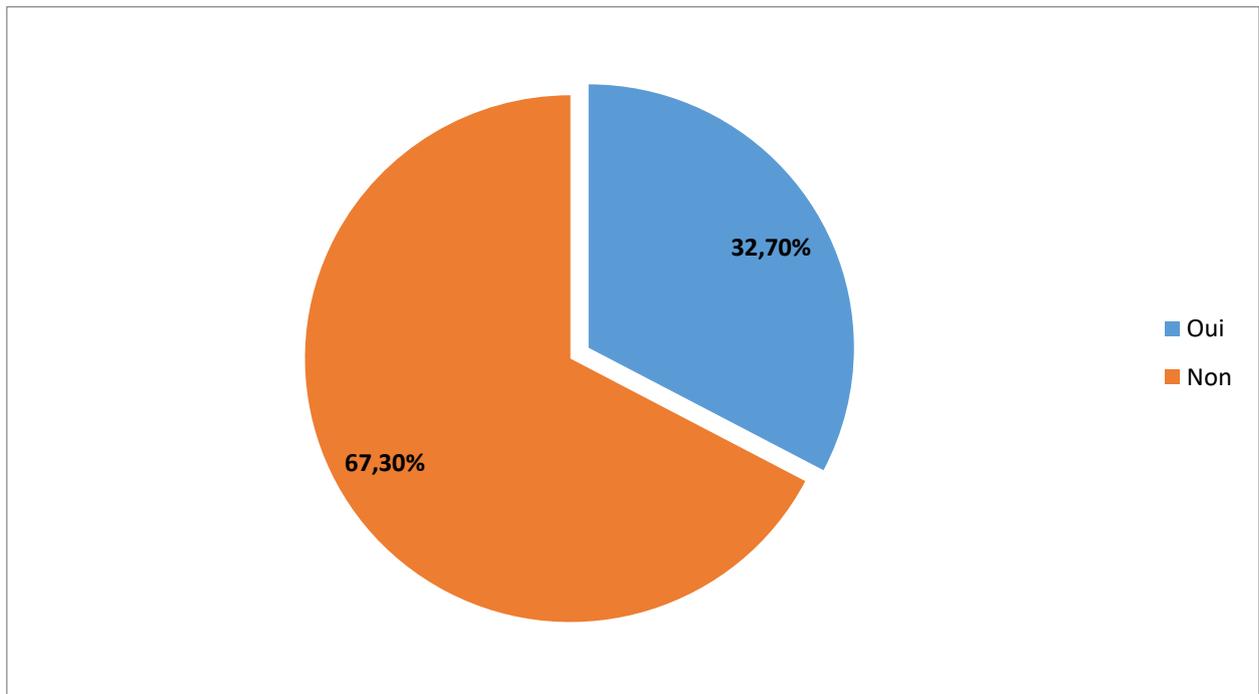


Figure 32: Répartition des patients selon la présence de jardins à côté de la maison

7- Présence de pesticides à la maison :

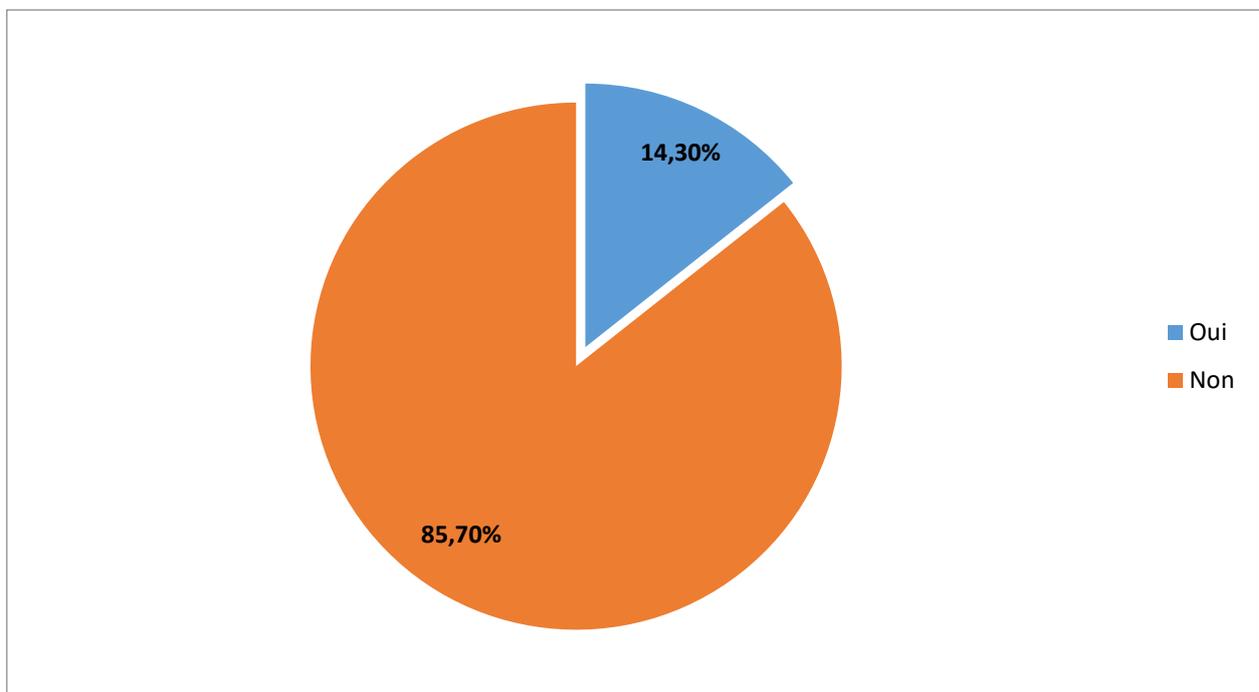


Figure 33: Répartition selon la présence de pesticides à la maison

8- L'état civil des parents :

Tous les patients sont issus de parents qui sont en couple

9- Le niveau scolaire des parents :

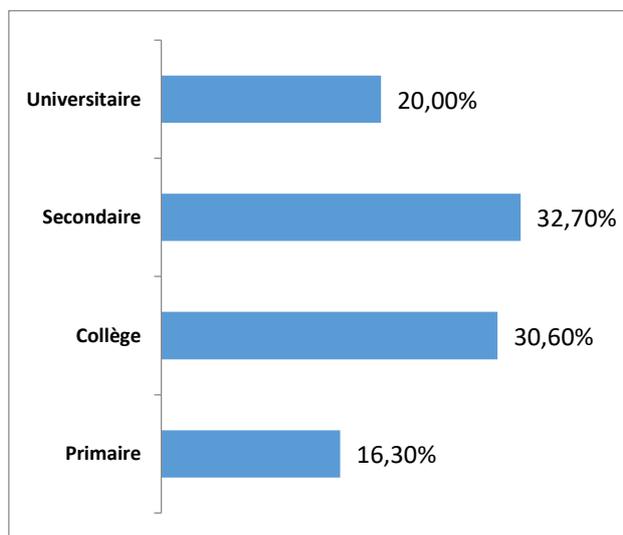


Figure 34: Répartition selon le niveau scolaire du père

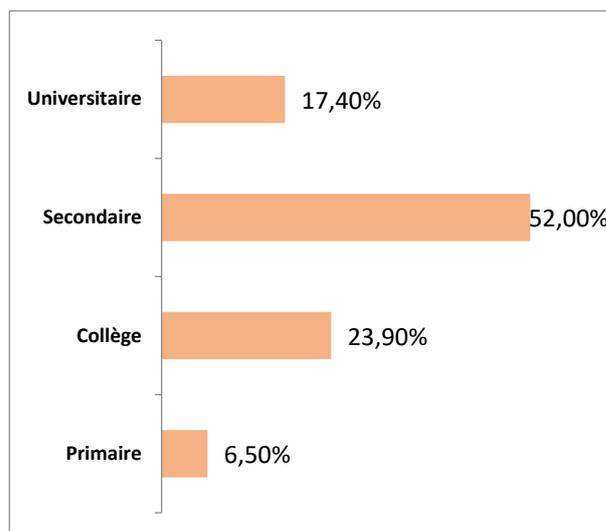


Figure 35: Répartition selon le niveau scolaire de la mère

10- Le métier des parents :

On constate chez les pères que seulement 3 ont un métier où on manipule du plastique. Chez les mères seulement 1 seule travaille comme étant une coiffeuse.

11- Ordre dans la fratrie :

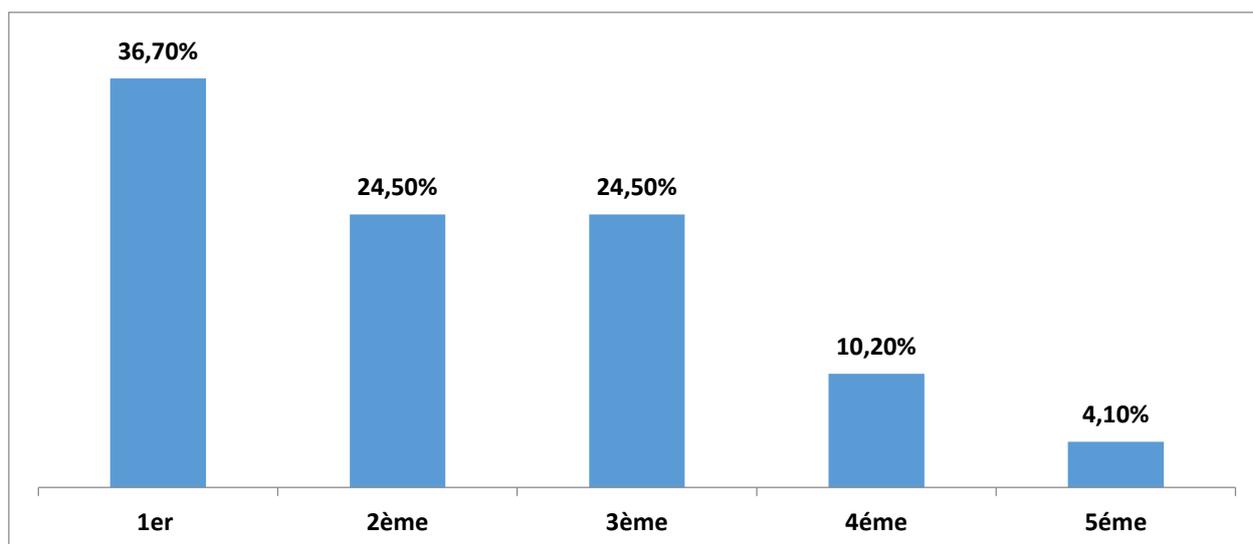


Figure 36: Répartition des patients selon l'ordre dans la fratrie

12-Difficultés scolaires exprimées par les parents :

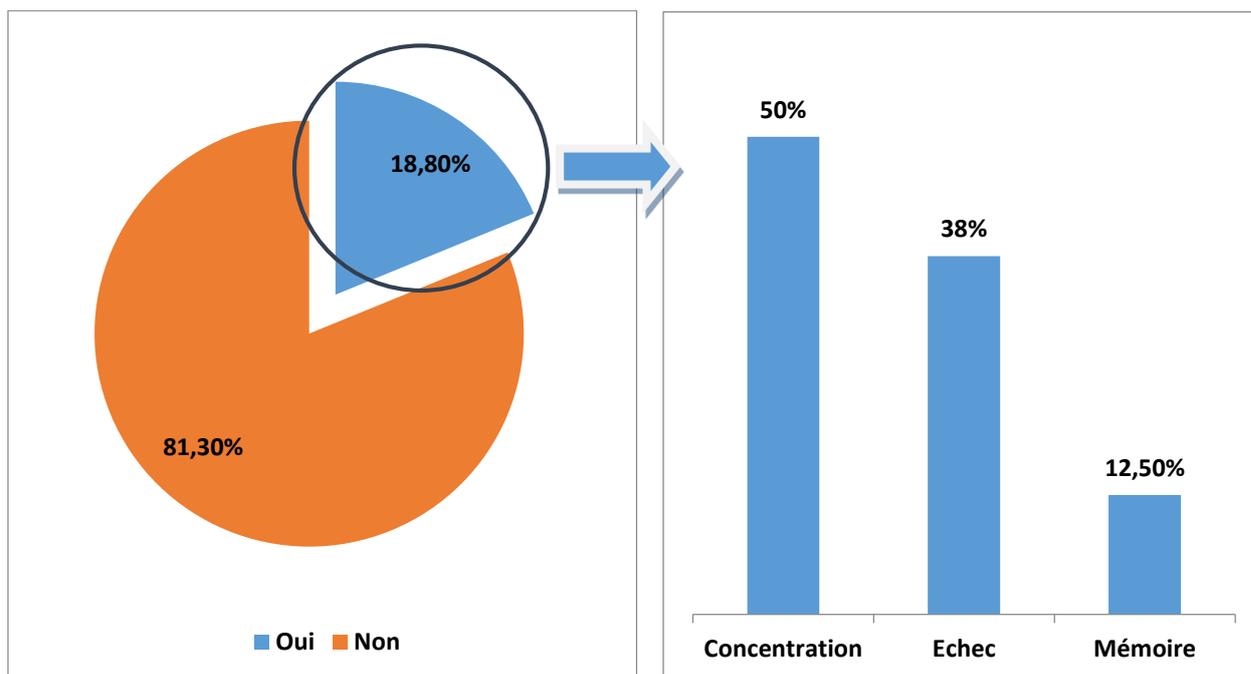


Figure 37: Répartition des patients selon les difficultés scolaires

Figure 38: Répartition selon le type de difficulté scolaire

III- Antécédents familiaux :

III-1-Consanguinité :

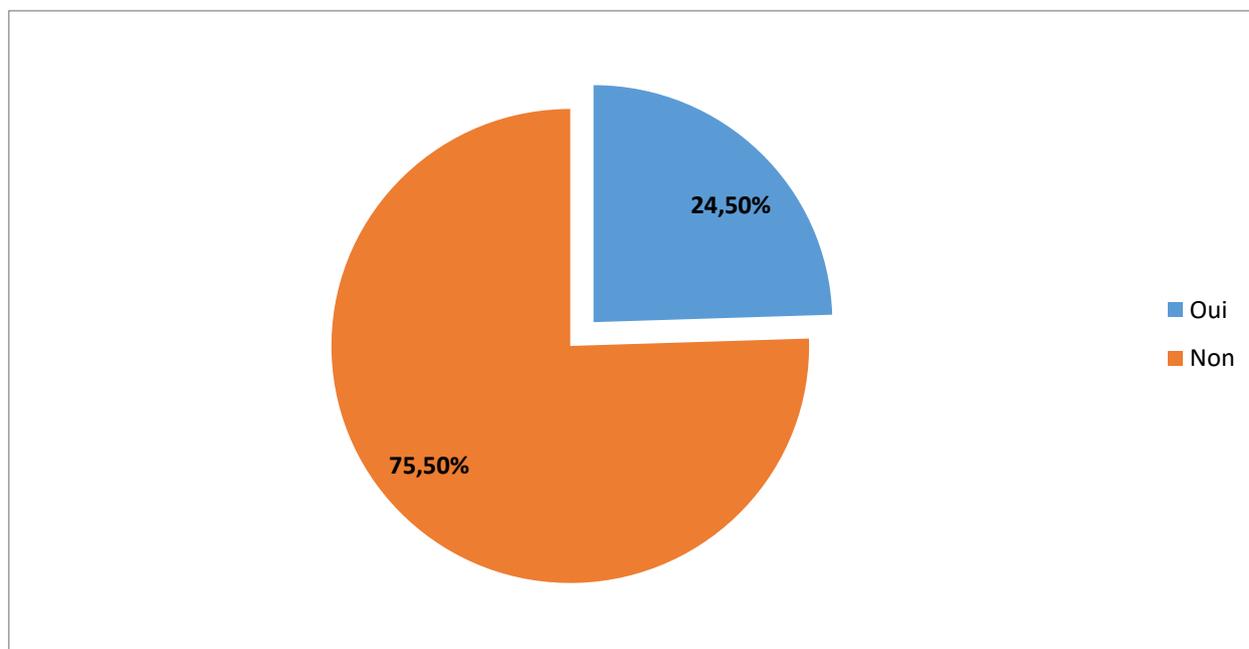


Figure 39: Répartition de la population d'étude selon la consanguinité

RESULTATS

1- Degré de la consanguinité :

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Degré de la consanguinité	3	2 – 3	2	5

III-2-Anomalies pubertaires familiales : à type de PP ou retard pubertaire

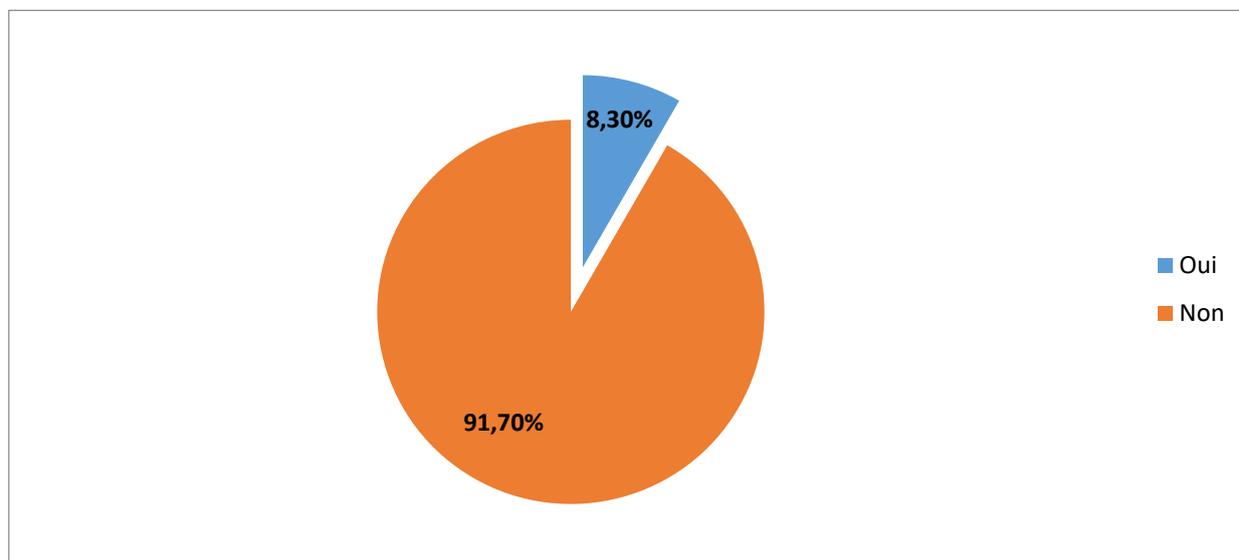


Figure 40: Répartition de la population d'étude selon la présence d'une pathologie familiale pubertaire

III-3- Notion de kystes ovariens dans la famille :

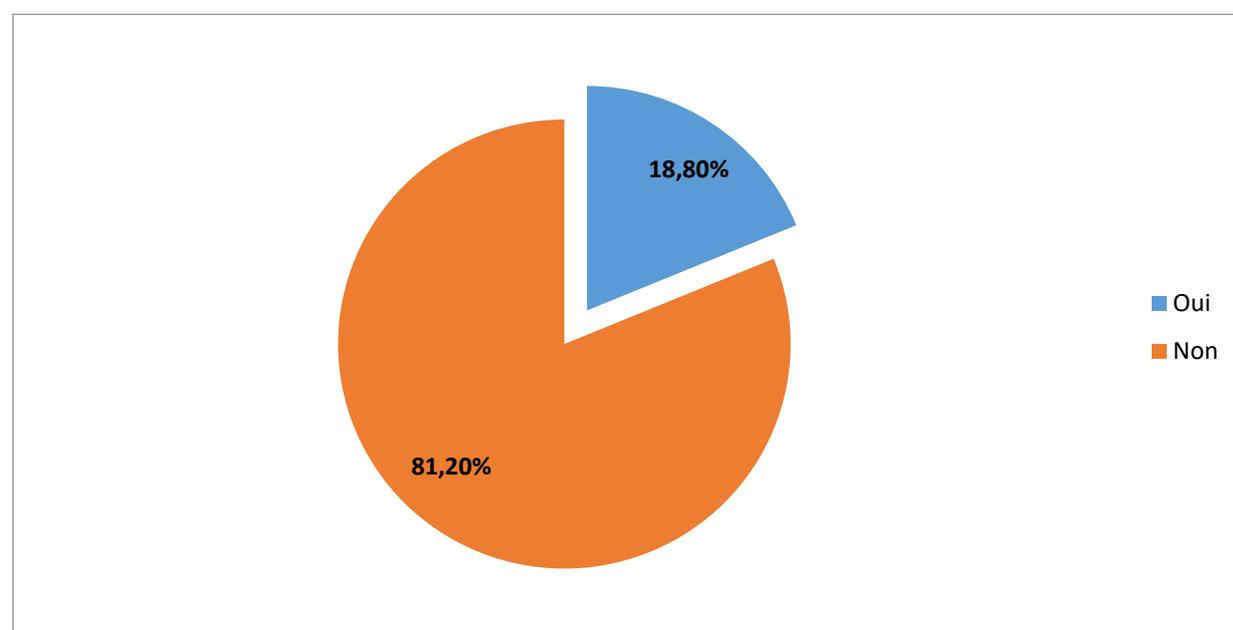


Figure 41: Répartition de la population d'étude selon la présence de kystes ovariens dans la famille

III-4- Caractéristiques pubertaires des parents et la fratrie :

Tableau 12: Age de survenue de la puberté chez les parents et la fratrie

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Age de la puberté du père (années)	15,31	2,37	2	19
Age de la ménarche de la mère (années)	12,78	1,43	9	16
Age de la puberté de la fratrie (années)	12,92	1,31	10	15

III-5 Antécédents obstétricaux et personnels :

1- Déroulement de la grossesse :

Tous les participants sont issus d'une grossesse normale non pathologique et spontanée sauf pour un seul dont la grossesse était induite.

2- Prise de traitement lors de la grossesse :

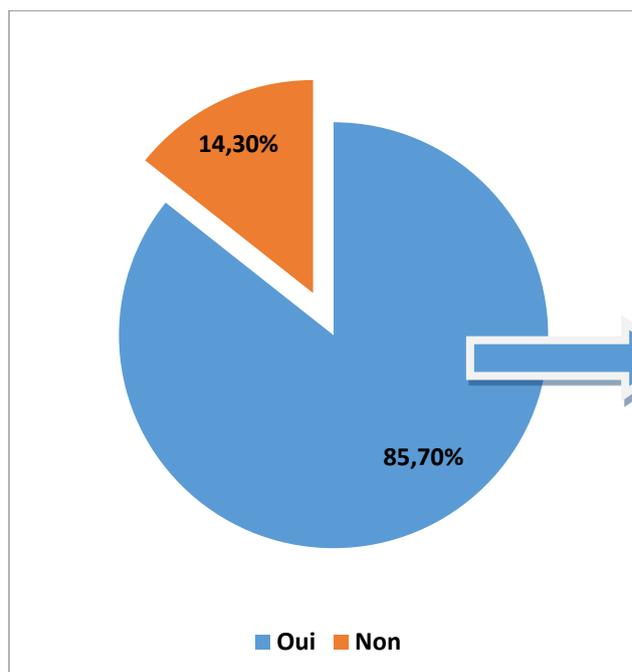


Figure 42: Prise de traitement lors de la grossesse

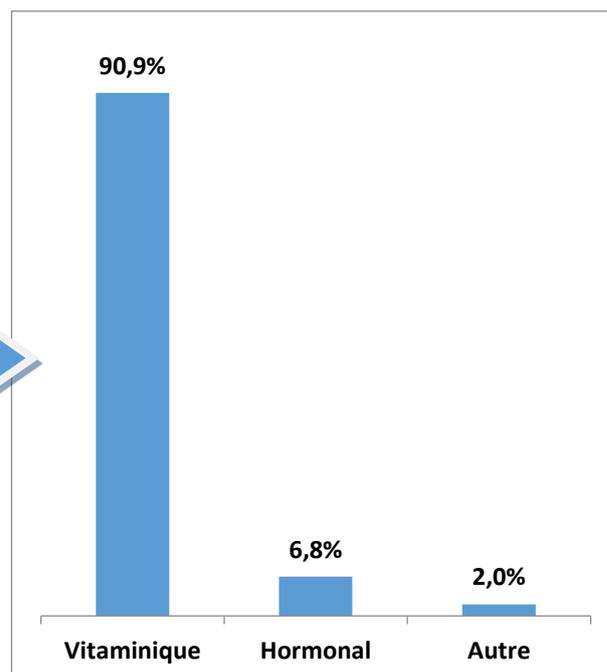


Figure 43: Type de traitement pris lors de la grossesse

RESULTATS

3- Terme de la grossesse :

Tableau 13: Répartition de la population d'étude selon le terme de la grossesse

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
A terme	47	95,9%	95,9%	95,9%
Prématuré	2	4,1%	4,1%	100,0%
Total	49	100,0%	100,0%	

4- Accouchement :

Tableau 14: Répartition de la population d'étude selon le type d'accouchement

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Voie basse	41	83,7%	83,7%	83,7%
Césarienne	8	16,3%	16,3%	100,0%
Total	49	100,0%	100,0%	

5- Poids de naissance :

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Poids de naissance (Kg)	3,26	0,45	2,30	4,50

6- Retard de croissance intra-utérin jugé à l'interrogatoire des parents :

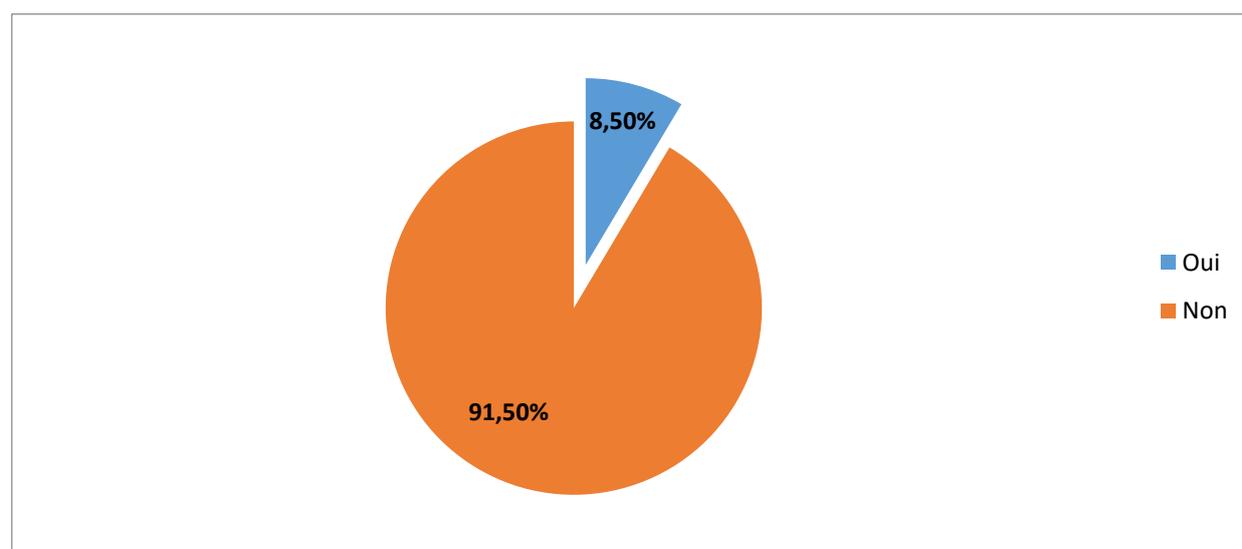


Figure 44: Répartition de la population d'étude selon le retard de croissance intra-utérin (RCIU)

7- APGAR à la naissance :

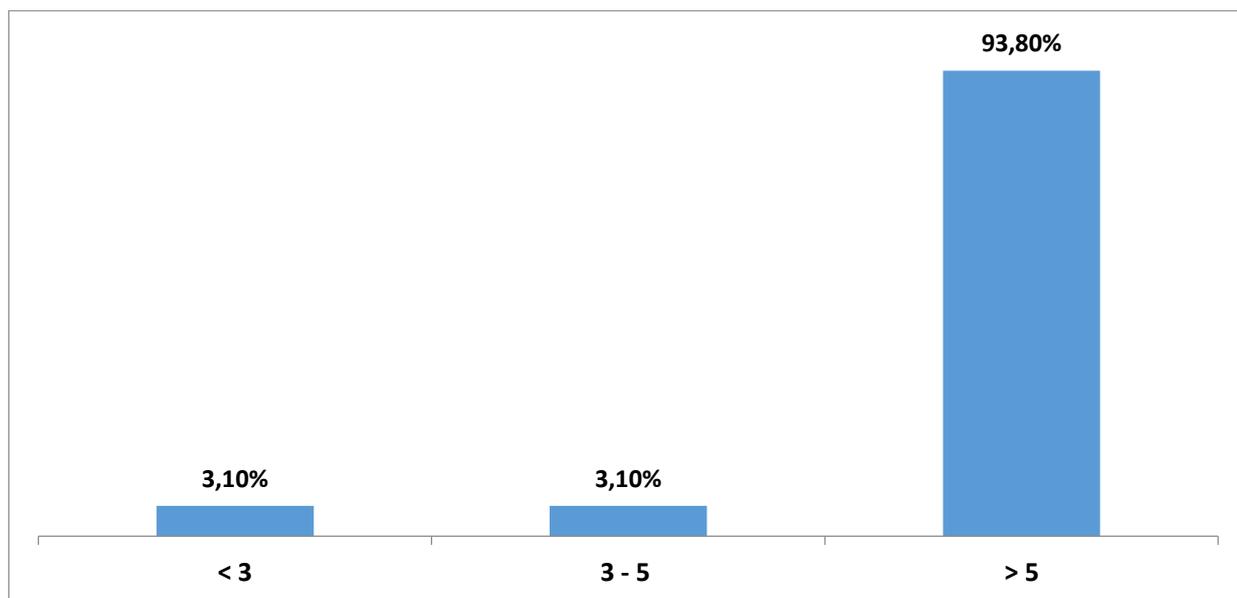
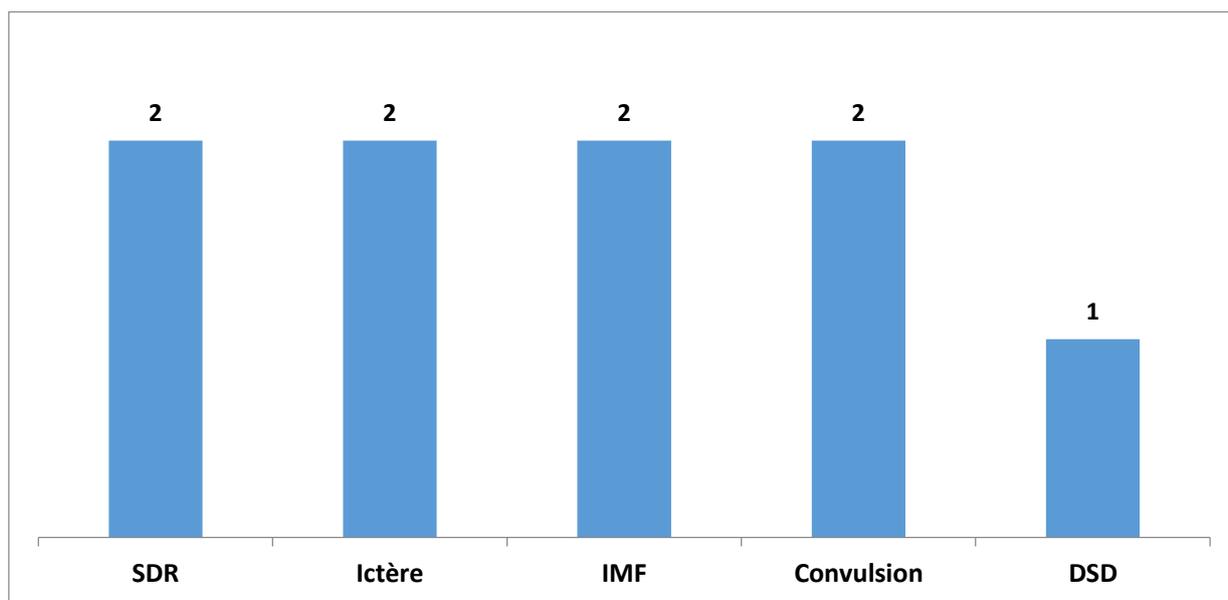


Figure 45: Répartition de la population d'étude selon l'APGAR à la naissance

8- Anomalies à la naissance :



SDR : syndrome de détresse respiratoire, IMF : infection materno-fœtale, DSD : anomalie du développement sexuel ; hypertrophie clitoridienne

Figure 46: Répartition de la population d'étude selon la présence d'une anomalie à la naissance

9- Prise d'antibiotiques à la naissance :

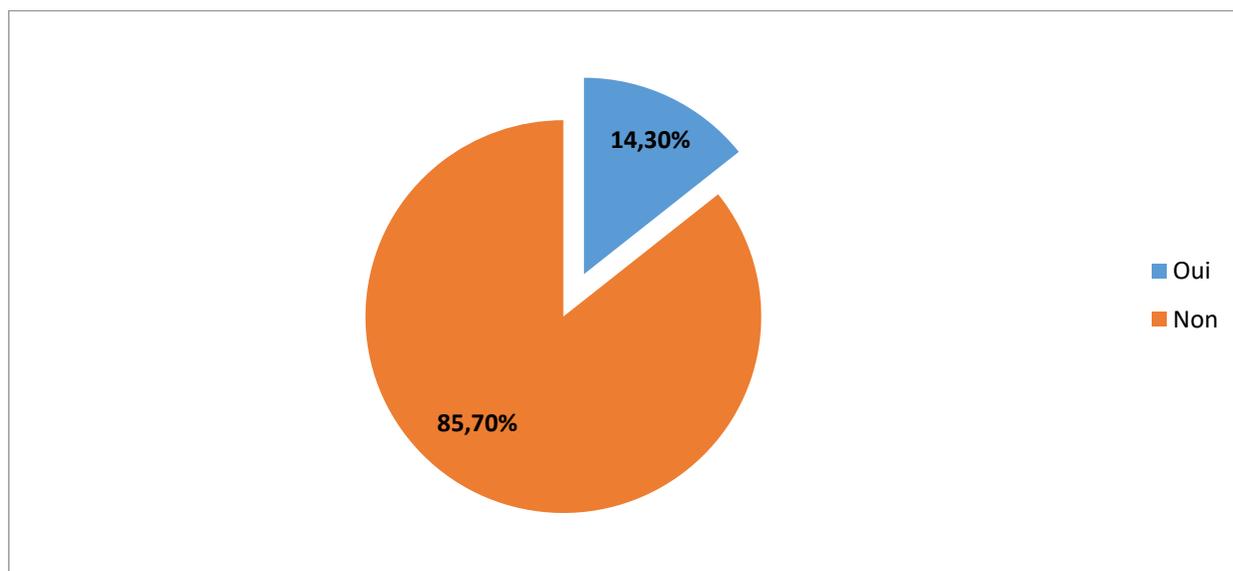


Figure 47: Répartition de la population d'étude selon la prise d'antibiotiques à la naissance

10- Type d'allaitement :

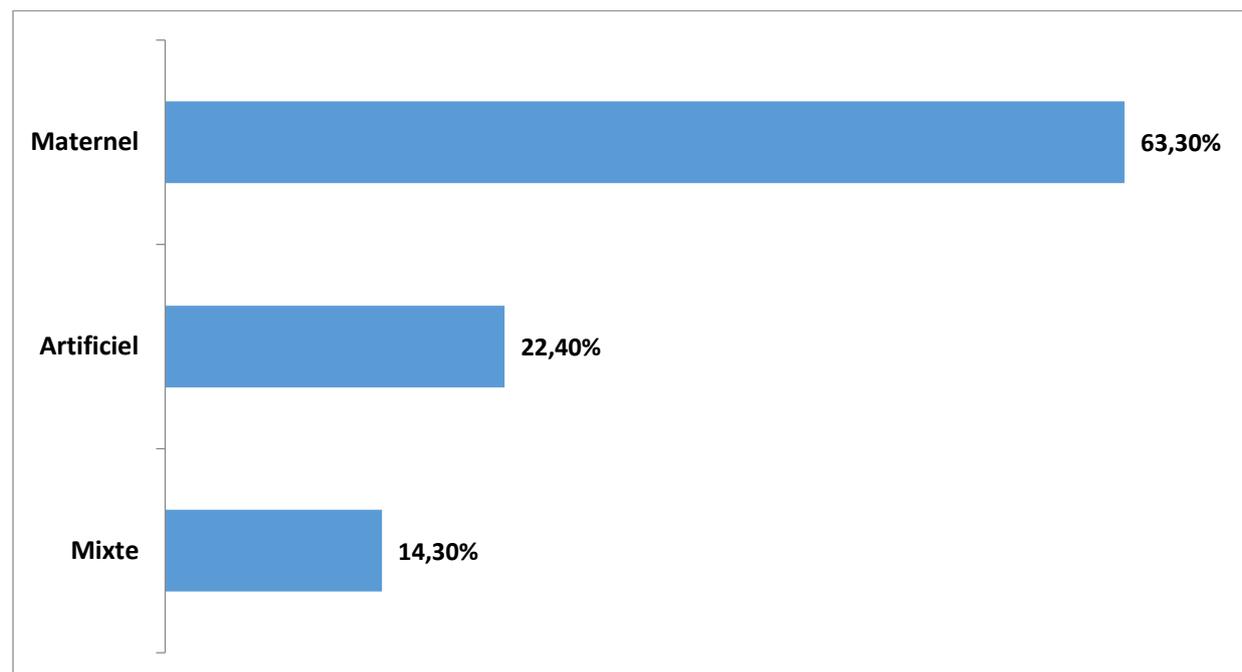


Figure 48: Répartition de la population d'étude selon le type d'allaitement

RESULTATS

11- Durée de l'allaitement maternel

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Durée de l'allaitement maternel (mois)	4	0,5 – 12	0	24

12- Antécédents médicaux :

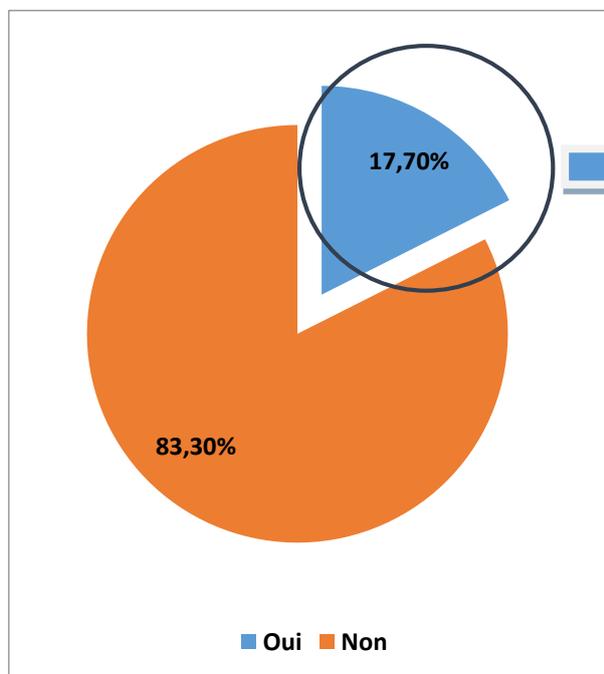


Figure 49: Répartition selon les antécédents médicaux

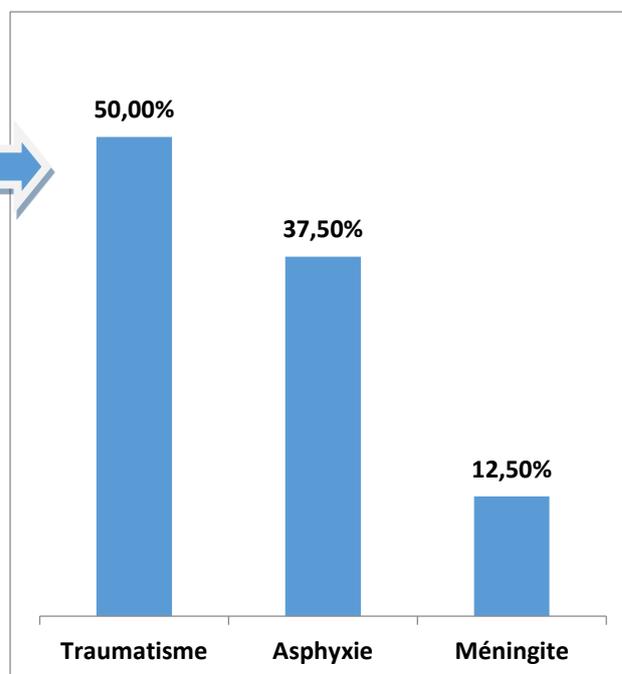


Figure 50: Répartition selon le type d'antécédents médicaux

13- Antécédents chirurgicaux :

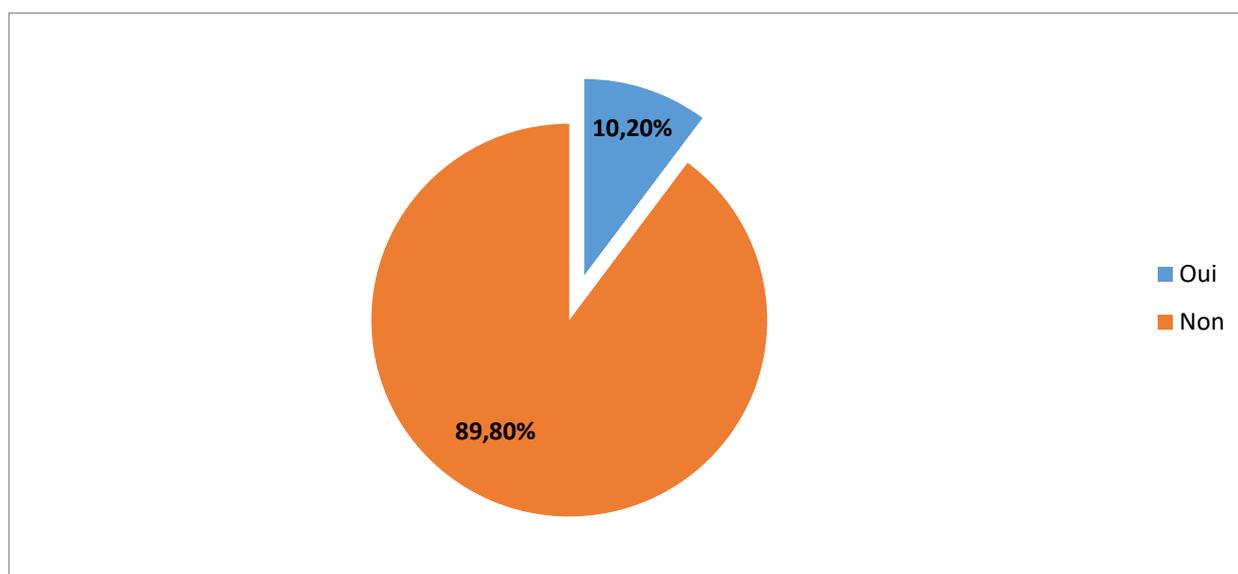


Figure 51: Répartition des enfants selon la présence d'antécédents chirurgicaux

RESULTATS

14- Utilisation de l'huile de lavande :

Tableau 15: Répartition de la population d'étude selon l'utilisation de l'huile de lavande

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Oui	3	6,1%	6,1%	6,1%
Non	46	93,9%	93,9%	100,0%
Total	49	100,0%	100,0%	

15- Traitement par chimio ou radiothérapie :

Selon les parents, aucun enfant n'a pris de traitement par chimio ou radiothérapie.

IV- Profil clinique de la population d'étude :

IV-1 âge de début des symptômes :

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Age de début des symptômes (années)	5,02	2,35	0	9

IV-2 Age de consultation:

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Age de consultation (années)	6,02	2,41	0	10

IV-3 : Délai entre date d'apparition des symptômes et la consultation :

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Délais (mois)	10	4 – 14,50	0	42

IV-4: Taille en cm

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Taille (cm)	120,99	16,64	68	149

IV-5 : Taille cible parentale :

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Taille cible parentale (SDS)	-0,90	-1 – -0,27	-2,30	0,50

RESULTATS

IV-6 Taille initiale en SDS :

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Taille initiale (SDS)	1,33	0,36 – 2,38	-3,60	5,59

IV-7 Poids en SDS

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Poids (SDS)	1,66	2,33 – 0,60	-3,80	0,33

IV-8 Mensurations :

Tableau 16: Synthèse des moyennes des données anthropométriques

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Poids (kg)	25,39	9,61	7	59
Taille (cm)	120,98	16,64	68	149
BMI (kg/m ²)	17,02	3,67	12,08	35,35

IV-9 : BMI :

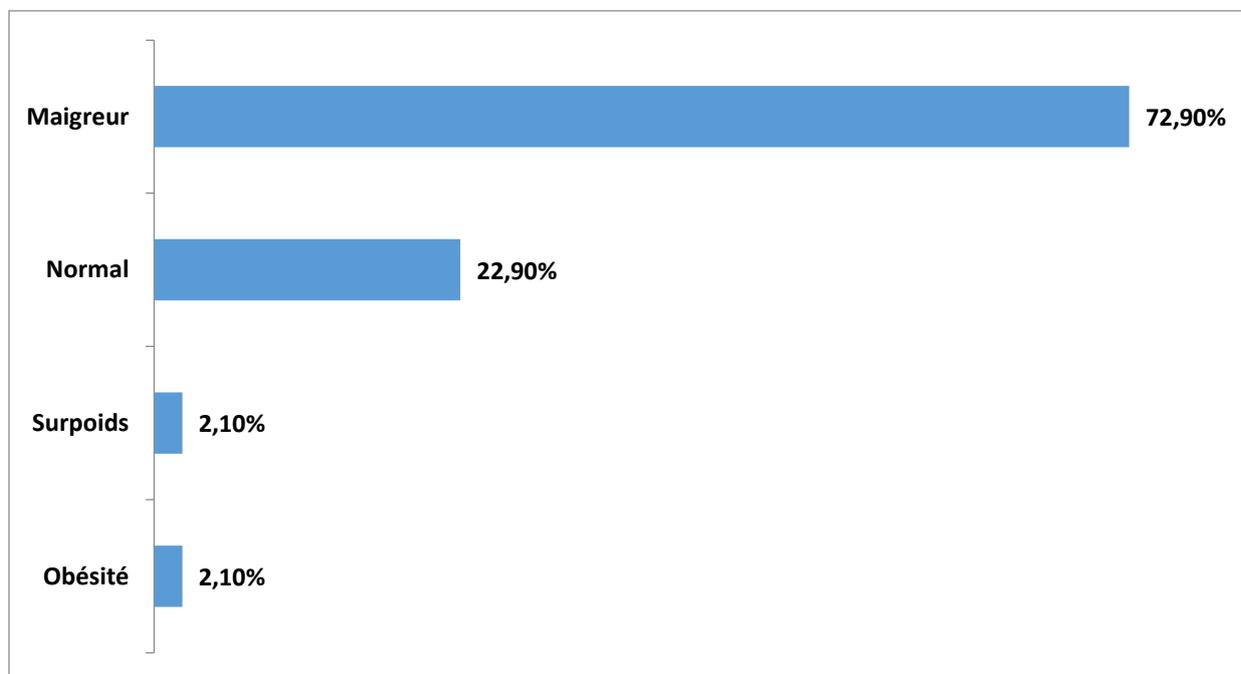


Figure 52: Répartition des enfants selon le BMI

Après catégorisation du BMI, on remarque que la majorité des enfants (72,9%) ont un BMI inférieur à 18 kg/m² (maigre).

VI-10 : BMI (SDS) :

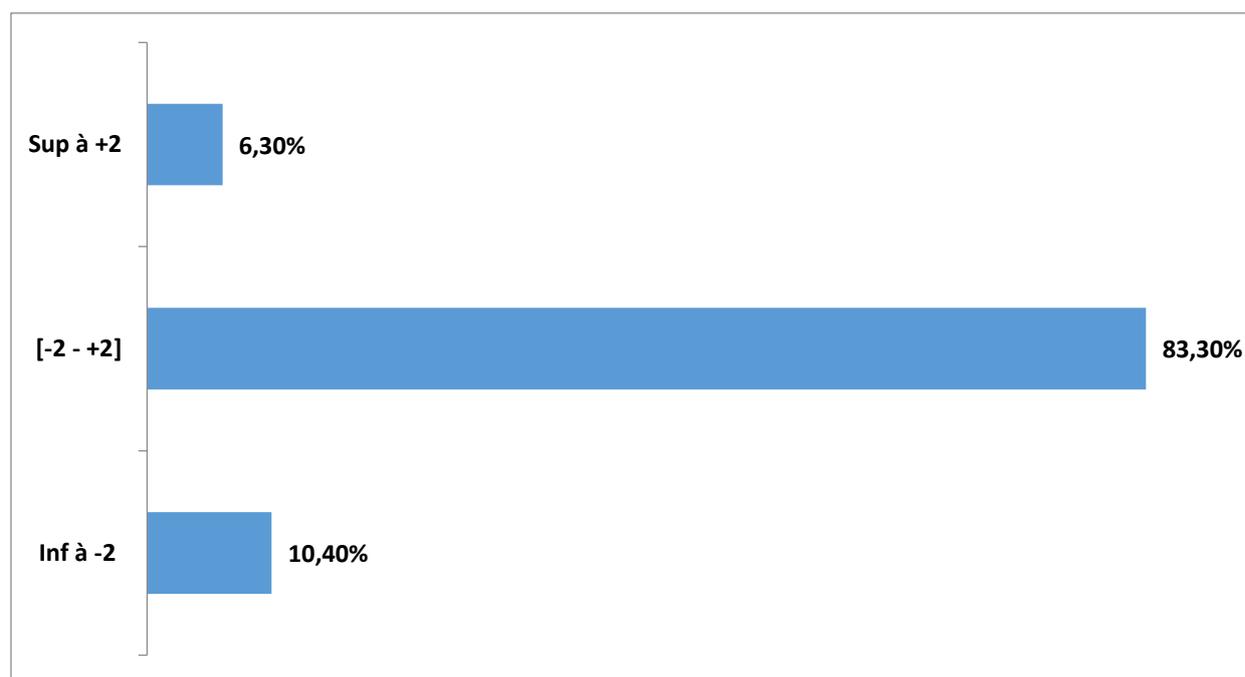


Figure 53: Répartition des enfants selon le BMI en SDS

IV-11 : Clinique chez les filles :

1- Tanner A :

Tableau 17: Classification Tanner A chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1	35	77,8%	77,8%	77,8%
2	10	22,2%	22,2%	100,0%
Total	45	100,0%	100,0%	

2- Tanner P :

Tableau 18: Classification Tanner P chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1	14	31,1%	31,1%	31,1%
2	21	46,7%	46,7%	77,8%
3	8	17,8%	17,8%	95,6%
4	2	4,4%	4,4%	100,0%
Total	45	100,0%	100,0%	

RESULTATS

3- Tanner S :

Tableau 19 : Classification Tanner S chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1	1	2,2%	2,3%	2,3%
2	17	37,8%	38,6%	40,9%
3	22	48,9%	50,0%	90,9%
4	4	8,9%	9,1%	100,0%
Manquant	1	2,2%		
Total	45	100,0%	100,0%	

4- Tanner R :

Tableau 20: Classification Tanner R chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1	28	62,2%	62,2%	62,2%
0	17	37,8%	37,8%	100,0%
Total	45	100,0%	100,0%	

5- Signes cliniques :

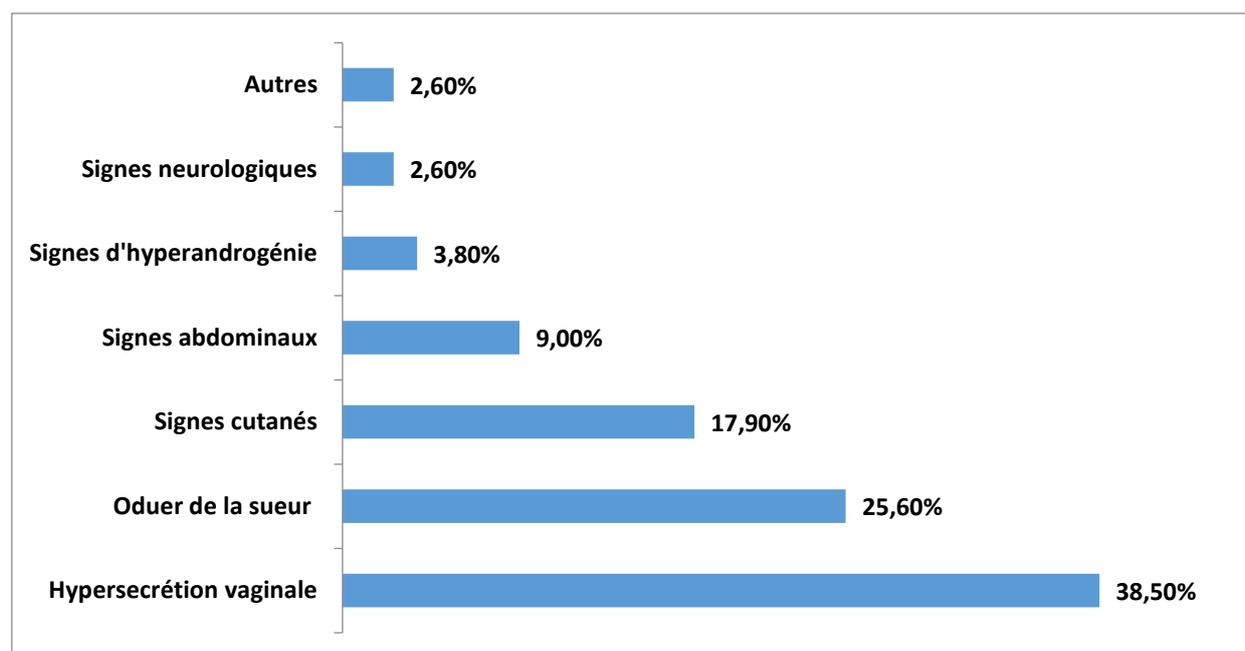


Figure 54: Signes cliniques chez les filles

RESULTATS

IV-12 : Clinique chez les garçons :

1- Tanner A :

Tableau 21: Classification Tanner A chez les garçons

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1	4	100%	100%	100%

2- Tanner P :

Tableau 22: Classification Tanner P chez les garçons

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1	2	50,0%	50,0%	50,0%
2	1	25,0%	25,0%	75,0%
3	1	25,0%	25,0%	100,0%
Total	4	100,0%	100,0%	

3- Tanner G :

Tableau 23: Classification Tanner G chez les garçons

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1	2	50,0%	50,0%	50,0%
2	2	50,0%	50,0%	100,0%
Total	4	100,0%	100,0%	

V- Age osseux :

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Age osseux (années)	8,14	2,67	2,60	12,50

RESULTATS

VI-Profil biologique de la population d'étude :

VI-1-Chez Les filles :

1- Taux FSH :

Tableau 24: Taux FSH chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
< 5	31	68,9%	68,9%	68,9%
> 5	14	31,1%	31,1%	100,0%
Total	45	100,0%	100,0%	

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Taux FSH (uu/l)	3,10	1.74 – 4,47	0,10	13,04

2- Taux LH :

Tableau 25: Taux LH chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
< 0,2	13	28,9%	28,9%	28,9%
> 0,2	32	71,1%	71,1%	100,0%
Total	45	100,0%	100,0%	

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Taux LH (uu/l)	0,93	0.14 – 2.88	0,10	6,80

La médiane du taux de LH était de 0,93 uu/l.

3- Taux E2 :

Tableau 26: Taux E2 chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
< 5	3	6,7%	6,8%	6,8%
> 5	41	91,1%	93,2%	100,0%
Manquant	2	2,2%		
Total	45	100,0%	100,0%	

RESULTATS

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Taux E2 (pg/ml)	30,90	15.36 – 48.74	2.50	1000

4- Pic de FSH :

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Pic Taux FSH	9,45	5,85 – 15,35	0,1	27,89

Cinétique du pic du taux de FSH :

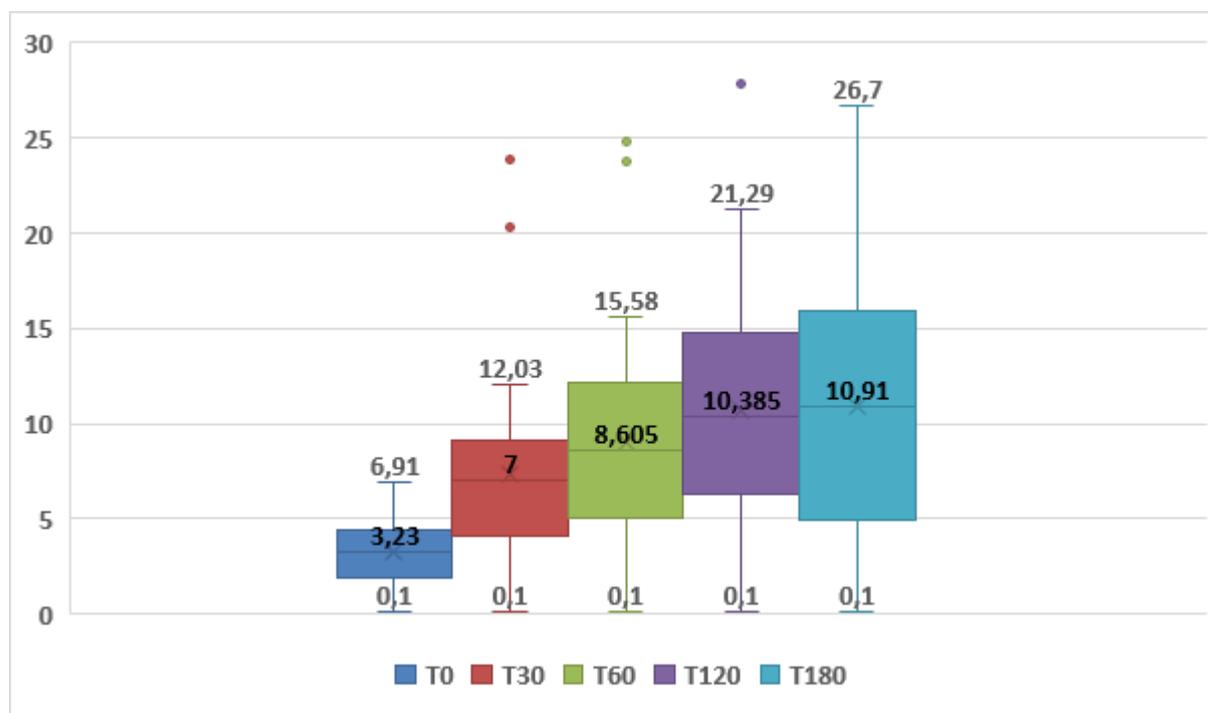


Figure 55: Cinétique du pic du taux de FSH

5- Pic de LH

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Pic Taux LH	8,99	3,21 – 34,0	0,1	164

RESULTATS

6- Cinétique du taux du pic de LH :

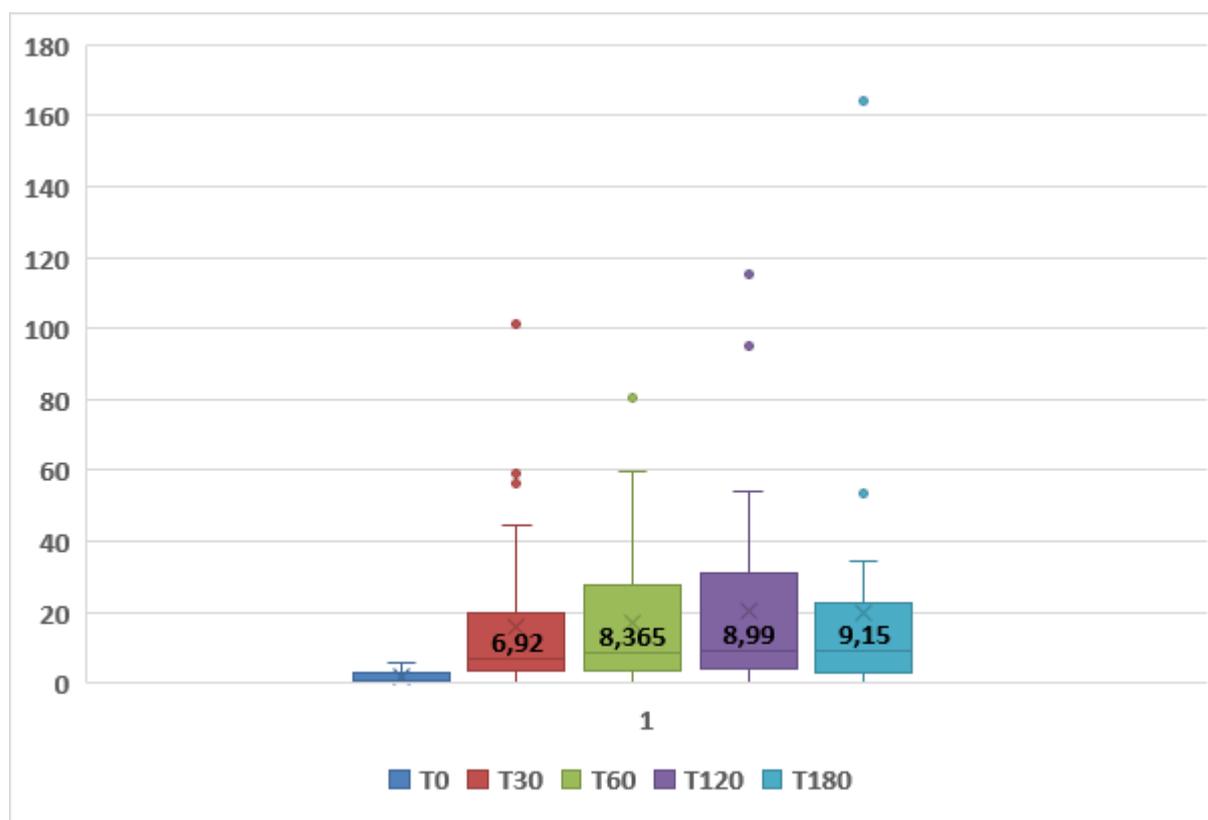


Figure 56: Cinétique du pic du taux de LH

7- Rapport du pic LH/FSH

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Rapport du pic LH/FSH (Filles)	1,33	0,78 – 3,34	0,46	11,6

8- Taux d'IGF1 :

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Taux IGF1 (Filles)	262	197 – 406	120	593

RESULTATS

VII -Profil radiologique de la population d'étude :

VII-1- Chez les filles :

1- Taille de l'utérus :

Tableau 27: Taille de l'utérus chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<35	8	17,8%	18,6%	18,6%
>35	35	77,8%	81,4%	100,0%
Manquant	2	4,4%		
Total	45	100,0%	100,0%	

2- Forme de l'utérus :

Tableau 28: Forme de l'utérus chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Piriforme	21	46,7%	72,4%	72,4%
Tubuleux	7	15,6%	24,1%	96,5%
Rond	1	2,2%	3,5%	100,0%
Manquant	16	35,6%		
Total	45	100,0%	100,0%	

3- Taille de l'ovaire droit :

Tableau 29: Taille de l'ovaire droit chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<25	12	26,7%	30,0%	30,0%
>25	28	62,2%	70,0%	100,0%
Manquant	5	11,1%		
Total	45	100,0%	100,0%	

RESULTATS

4- Taille de l'ovaire gauche :

Tableau 30: Taille de l'ovaire gauche chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<25	9	20,0%	23,7%	23,7%
>25	29	64,4%	76,3%	100,0%
Manquant	7	15,6%		
Total	45	100,0%	100,0%	

5- Rapport Corps / Col :

Tableau 31: Rapport corps/col chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<1	4	8,9%	13,8%	13,8%
>1	25	55,6%	86,2%	100,0%
Manquant	16	35,6%		
Total	45	100,0%	100,0%	

6- Ligne de vacuité :

Tableau 32: Ligne de vacuité chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Oui	27	60,0%	64,3%	64,3%
Non	15	33,3%	35,7%	100,0%
Manquant	3	6,7%		
Total	45	100,0%	100,0%	

RESULTATS

7- Kystes ovariens :

Tableau 33: Kystes ovariens chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Oui	6	13,3%	13,6%	13,6%
Non	38	84,4%	86,4%	100,0%
Manquant	1	2,2%		
Total	45	100,0%	100,0%	

VIII- Diagnostic étiologique chez la population d'étude :

VIII-1-Chez les filles :

Tableau 34: Origine étiologique chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Centrale	34	75,6%	75,6%	75,6%
Périphérique	11	24,4%	24,4%	100,0%
Total	45	100,0%	100,0%	

VIII-2-Chez les garçons :

Tableau 35: Origine étiologique chez les garçons

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Centrale	2	50,0%	50,0%	50,0%
Périphérique	2	50,0%	50,0%	100,0%
Total	4	100,0%	100,0%	

RESULTATS

VIII-3- Les causes centrales :

3-1 Chez les filles :

Tableau 36: Les causes centrales chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Idiopathique	27	79,4%	79,4%	79,4%
Organique	7	20,6%	20,6%	100,0%
Total	34	100,0%	100,0%	

3-1-1 Les causes organiques :

Tableau 37: Les causes centrales organiques chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Hydrocéphalie	2	29,0%	29,0%	29,0%
Hamartome	1	14,2%	14,2%	43,2%
NF1	1	14,2%	14,2%	57,4%
Kyste pinéal	1	14,2%	14,2%	71,6%
Kyste de septum pellucidum	1	14,2%	14,2%	85,8%
Kyste de la fissure choroïde	1	14,2%	14,2%	100,0%
Total	7	100,0%	100,0%	

3-2 Chez les garçons :

Tableau 38: Les causes centrales chez les garçons

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Idiopathique	1	50,0%	50,0%	50,0%
Souffrance	1	50,0%	50,0%	100,0%
Total	2	100,0%	100,0%	

RESULTATS

VIII- 4. Les causes périphériques :

4-1 Chez les filles :

Tableau 39: Les causes périphériques chez les filles

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Idiopathique	3	27,2%	27,2%	27,2%
Mc Cune Al	3	27,2%	27,2%	54,4%
HCS	2	18,3%	18,3%	72,7%
Tumeur ovarienne	1	9,1%	9,1%	81,8%
Kyste ovarien	1	9,1%	9,1%	90,9%
Hypothyroïdie	1	9,1%	9,1%	100,0%
Total	11	100,0%	100,0%	

4-2 Chez les garçons :

Tableau 40: Les causes périphériques chez les garçons

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Testotoxiose	1	50,0%	50,0%	50,0%
HCS	1	50,0%	50,0%	100,0%
Total	2	100,0%	100,0%	

IX- Analyse bivariée du profil clinico-biologique :

IX-1. Relation entre l'âge de consultation et l'étiologie :

Tableau 41: Comparaison des moyennes d'âge selon l'étiologie

	Etiologie	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
Age consultation	Centrale	36	6,50	2,396	0,399
	Périphérique	13	4,69	1,974	0,548

p = 0.01

RESULTATS

On remarque que l'âge à la première consultation des malades avec puberté précoce centrale été significativement plus élevé (6,5 ans) que ceux avec puberté précoce périphérique (4,69 ans) ($p=0,01$).

IX-2. Relation entre l'âge de consultation et l'origine centrale :

Tableau 42: Comparaison des moyennes de l'âge de consultation selon l'origine centrale ou périphérique

	Etiologie	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
Age consultation	Idiopathique	28	6,93	2,142	0,405
	Organique	8	5,00	2,777	0,982
$p \leq 0.04$					

On remarque que la moyenne d'âge de première consultation était significativement plus élevée dans l'origine idiopathique qu'organique dans les pubertés précoces centrales ($p \leq 0.04$) ; en effet elle était de 6,93 ans dans le cas des pubertés précoces centrales idiopathiques et de 5,00 ans chez les malades avec puberté précoce centrale organique.

IX-3. Relation entre la présence de pesticides et l'origine centrale :

Tableau 43: Tableau croisé entre la présence de pesticides et l'origine centrale

		Causes centrales		Total	
		Idiopathique	Organique		
Pesticides	Oui	Effectif	4	1	5
		%	80,0%	20,0%	100,0%
	Non	Effectif	24	7	31
		%	77,4%	22,6%	100,0%
Total		Effectif	28	8	36
		%	77,8%	22,2%	100,0%
$p = 0,89$					

Aucune association significative ($p = 0,89$) n'était retrouvée entre la présence de pesticides dans la maison ou aux alentours et l'origine idiopathique ou organique chez les malades présentant une puberté précoce centrale.

RESULTATS

IX-4. Relation entre le taux de LH de base et l'étiologie :

Tableau 44: Comparaison des moyennes du taux de LH de base selon l'étiologie

Etiologie		N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
LH de base	Centrale	36	3,4611	5,63577	0,93930
	Périphérique	13	0,5008	1,37695	0,38190
					p= 0.05

La comparaison des moyennes du taux de LH de base selon l'étiologie qu'elle soit centrale ou périphérique met en évidence une moyenne significativement plus élevée chez les malades avec une origine centrale (3,4611).

IX-5. Relation entre le taux d'E2 et l'étiologie :

Tableau 45: Comparaison des moyennes du taux d'E2 de base selon l'étiologie

Etiologie		N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
Taux E2	Centrale	34	29,6865	18,83126	3,22953
	Périphérique	10	187,0310	303,08557	95,84407
					p≤ 0.01

Il existe une différence significative entre la moyenne du taux d'E2 que la cause soit centrale ou périphérique ; en effet elle est significativement plus élevée quand l'étiologie est d'origine périphérique.

IX-6. Relation entre le pic de LH et l'étiologie :

Tableau 46: Comparaison des moyennes du pic de LH selon l'étiologie

Etiologie		N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
Pic LH	Centrale	32	26,0681	32,85287	5,80762
	Périphérique	7	0,5371	0,44608	0,16860
					p≤ 0.01

Le taux de LH lors du pic est significativement plus élevé chez les malades dont la cause est centrale (26.07) comparativement aux malades dont la cause est périphérique (0.53).

RESULTATS

IX-7. Relation entre le taux de LH à 60min et l'étiologie :

Tableau 47: Comparaison des moyennes du taux de LH à 60 min selon l'étiologie

	Etiologie	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
LH 60min	Centrale	32	24,8131	32,29391	5,70881
	Périphérique	7	,5229	,42621	,16109
					p ≤ 0.01

La comparaison des moyennes du taux de LH à 60 minutes entre l'origine centrale ou périphérique montre une différence statistiquement significative ($p \leq 0.01$) ; en effet elle était significativement plus élevée lorsque l'étiologie été centrale (24,81).

IX-8. Relation entre le pic de FSH et l'étiologie :

Tableau 48: Comparaison des moyennes du pic de FSH selon l'étiologie

	Etiologie	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
Pic FSH	Centrale	32	12,4588	6,96906	1,23197
	Périphérique	7	3,2914	4,57804	1,73034
					p ≤ 0.01

La moyenne du pic du taux de FSH était significativement plus élevée chez les malades avec puberté précoce centrale (12,45) que périphérique (3,29).

X-Taille adulte prédite avant traitement :

1. Moyenne de la taille adulte prédite avant traitement :

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Taille adulte prédite (cm)	158,20	12,89	127,03	177,20

2. Delta taille cible / taille prédite :

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Delta taille cible / taille prédite	-0,8	-8,50 – 11,7	0,46	11,6

RESULTATS

XI-Traitement :

XI-1. Analogue GnRh :

Tableau 49: Traitement par analogues GnRH

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Oui	35	71,4%	71,4%	71,4%
Non	14	28,6%	28,6%	100,0%
Total	49	100,0%	100,0%	

Tous les patients présentant une puberté précoce centrale (71,5%) ont été mis sous traitement par analogue GnRh 3,75 mg une injection chaque 28 jours.

XI-2. Périodicité du traitement par GnRh :

Tableau 50: Périodicité du traitement par analogues GnRH

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Chaque 28 jour	33	94,3%	94,3%	94,3%
Chaque 21 jour	2	5,7%	5,7%	100,0%
Total	35	100,0%	100,0%	

Seulement deux malades ont vu écourté leur durée de traitement à 21 jours.

XI-3. Traitement des causes périphériques :

Tous les patients présentant une puberté précoce périphérique ont bénéficié d'un traitement étiologique propre à chaque pathologie.

RESULTATS

XII- Evolution :

XII-1. Evolution clinique :

1.1 Tanner chez les filles :

Tableau 51: Stade de Tanner initial chez les filles avant tout traitement

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1	1	2,2%	2,3%	2,3%
2	17	37,8%	38,6%	40,9%
3	22	48,9%	50,0%	90,9%
4	4	8,9%	9,1%	100,0%
Manquant	1	2,2%		
Total	45	100,0%	100,0%	

Tableau 52: Evolution des stades de Tanner chez les filles après une année de traitement

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1	8	17,7%	22,9%	2,3%
2	11	24,5%	31,4%	54,3%
3	11	24,5%	31,4%	85,7%
4	5	11,1%	14,3%	100,0%
Manquant	10	22,2%		
Total	45	100,0%	100,0%	

Une année après le traitement, nous avons remarqué que les filles S2 représentaient 24,5% de même que les filles S3.

1.2 BMI avant et 1 année après :

Tableau 53: Comparaison des moyennes de BMI initial et 1 an après traitement

	Evolution	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
BMI (Kg/m²)	Initial	24	16,9538	2,05716	0,41992
	1 année après	24	17,8946	2,94097	0,60032

p= 0.02

RESULTATS

La comparaison du BMI initial et celui d'une année après le traitement montre une augmentation significative ($p = 0,02$) du BMI d'après traitement.

1.3 Vitesse de croissance :

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Vitesse de croissance	6.50	5.00 – 8.87	0.00	15.00

La médiane de la vitesse de croissance était de 6,50.

1.4 Age osseux :

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Delta âge osseux (année)	1.00	0.95 – 2.30	0.00	4.00

Le calcul du delta âge osseux initial et 1 année après le traitement fait sortir une médiane de 1.00 an avec un intervalle interquartile de 0.95 – 2.30 ans.

Taille prédite avant et après traitement :

a-Taille prédite avant traitement

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Taille adulte prédite (cm)	158,20	12,89	127,03	177,20

b-Taille prédite après une année de traitement

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Taille adulte prédite (cm)	160,46	12,89	127,03	177,20

c-Delta de la taille prédite :

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Delta taille prédite (cm)	2,60	-4.30 – 8.60	-9.80	18.50

Le calcul du delta entre la taille prédite avant et après prise en charge (1 année) montre un gain médian de 2.60 cm (IQR : -4.30 – 8.60).

RESULTATS

XII-2.Evolution biologique :

1.5 Taux LH avant et après prise en charge :

Tableau 54: Comparaison des moyennes de LH initial et 1 an après traitement

	Etiologie	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
Taux LH	Avant traitement	15	1,0053	1,36007	0,35117
	Après traitement	15	0,8787	,76762	0,19820
					p= 0.71

Aucune différence significative n'a été retrouvée dans la comparaison des moyennes du taux de LH avant et après traitement ($p = 0,71$).

1.6 Taux de FSH avant et après prise en charge :

Tableau 55: Comparaison des moyennes de FSH initial et 1 an après traitement

	Etiologie	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
Taux FSH	Avant traitement	15	1,2293	0,99173	0,25606
	Après traitement	15	1,1380	0,65581	0,16933
					p= 0.51

Aucune différence significative n'a été retrouvée dans la comparaison des moyennes du taux de FSH avant et après traitement ($p = 0,71$).

XII-3.Evolution radiologique :

1.7 Evolution de la surface utérine :

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Delta surface utérine (cm ²)	-2,00	-3.34 – -0.23	-9.28	24.15

La différence (delta) de la surface utérine avant et après traitement montre une réduction médiane de -2.00 cm² avec un intervalle interquartile de (-3.34 – -0.23).

RESULTATS

1.8 Evolution de la surface des ovaires :

	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Delta surface ovaire droit (cm ²)	-0,22	-3.34 – 0.83	-4.17	2.50
	Médiane	IQR (25-75)	Minimum	Maximum
Delta surface ovaire gauche (cm ²)	-0,16	-1.68 – -0.81	-4.14	2.88

Le calcul du delta entre la surface des deux ovaires droit et gauche montre une réduction médiane après traitement de -0.22 cm² pour le droit et – 0.16 cm² pour le gauche.

XIII- Evaluation de la qualité de vie des malades :

XIII-1. Chez les enfants :

Tableau 56: Evaluation de la qualité de vie des malades

Qualité de vie	Avant traitement	Après traitement
Score total	95,54	94,43
Score physique	95,18	94,85
Score social	92,20	94,06

Le score évaluant la qualité de vie subjective chez les enfants montre une légère réduction après traitement du score global et score physique contrastant avec une augmentation du score social.

XIII-2. Chez les parents :

Tableau 57: Evaluation la qualité de vie chez les parents

Qualité de vie	Avant traitement	Après traitement
Score total	92,36	94,15
Score physique	94,71	95,88
Score social	91,36	93,26

L'évaluation de la qualité de vie ressentie par les parents montre une augmentation des trois scores global, physique et social après traitement.

RESULTATS

XIII. Synthèse de l'analyse des données selon le type de puberté précoce centrale ou périphérique :

Tableau 58: Synthèse des données selon le type de puberté centrale ou périphérique

Caractéristiques	Centrale	Périphérique	p-value
Age début des signes (année)	5,47	3,77	0,02
Age de consultation (année)	6,50	4,69	0,01
Poids (kg)	27,22	20,35	0,02
Poids (SDS)	1,83	1,14	0,33
Taille (cm)	124,87	110,54	0,00
Taille (SDS)	1,51	0,81	0,30
Taille cible (SDS)	-0,79	-0,77	0,95
BMI (kg)	17,33	16,47	0,48
BMI (SDS)	0,47	-0,35	0,11
Age osseux (année)	8,63	6,81	0,03
Age osseux – âge chronologique	2,01	2,65	0,36
LH de base	3,46	0,50	0,00
FSH de base	4,61	1,26	0,00
E2 de base	29,68	187,03	0,03
Pic du taux de LH	26,06	0,53	0,00
Pic du taux de FSH	12,45	3,29	0,00
Pic rapport LH / FSH			
Taille prédite initiale (cm)	159,58	151,90	0,15
Taille prédite après 1 an (cm)	160,81	144,28	0,05

RESULTATS

XIV Synthèse des données selon le type de puberté précoce centrale idiopathique ou organique :

Tableau 59: Synthèse des données selon la puberté centrale idiopathique ou organique

Caractéristiques	Idiopathique	Organique	p-value
Age début des signes (année)	5,93	3,88	0,02
Age de consultation (année)	6,93	5,00	0,04
Poids (kg)	29,00	21,00	0,04
Poids (SDS)	2,11	0,86	0,13
Taille (cm)	127,80	113,14	0,03
Taille (SDS)	1,58	1,20	0,53
Taille cible (SDS)			
BMI (kg/m ²)	17,50	16,68	0,44
BMI (SDS)	0,62	-0,10	0,24
Age osseux (année)	8,95	7,37	0,12
Age osseux – âge chronologique			
LH de base	3,84	2,12	0,45
FSH de base	5,07	3,03	0,09
E2 de base	31,70	21,91	0,22
Pic du taux de LH	27,24	21,88	0,71
Pic du taux de FSH	12,84	11,07	0,56
Pic rapport LH / FSH			
Taille prédite initiale (cm)	161,01	151,84	0,11
Taille prédite après 1 an (cm)	161,27	159,18	0,64

DISCUSSION

I- Notre étude : puberté précoce : profil et prise en charge à Sétif, a porté sur un échantillon de 49 sujets, comprenant 45 filles et 4 garçons.

Notre enquête réalisée en face à face, par des enquêteurs professionnels, nous permet d'éviter les biais des enquêtes reposant sur un questionnaire auto-administré ou réalisées par téléphone. Ainsi, les informations recueillies par mesure directe sur les individus, nous permettent une analyse plus précise reflétant les valeurs réelles.

Au terme de notre travail nous estimons avoir atteints tous les objectifs que nous nous sommes fixés à savoir

- (i) Prévalence des pubertés précoces dans une consultation d'endocrinologie à SETIF
- (ii) En décrire le profil épidémiologique, clinique, para clinique, étiologique et de prise en charge
- (iii) En déduire certains critères orientant d'emblée vers la cause centrale

Les points forts de l'étude :

- La puberté précoce est devenue un motif très fréquent de consultation en endocrinologie pédiatrique, surtout aux âges limites de l'âge physiologique, et comme dans la Wilaya de Sétif existe un seul CHU ou sont adressés les enfants des autres wilayas limitrophes, ne disposant pas de CHU, à savoir : BBA, M'sila, Boussaâda, nous avons donc mis en place une consultation spécialisée d'endocrinologie pédiatrique et grâce à ça nous avons pu colliger 49 cas issus des différentes wilayas.

- L'exhaustivité de l'analyse sémiologique de l'état des patients, en effet, notre étude a permis de mieux analyser la puberté précoce chez les enfants de la Wilaya de Sétif et les villes avoisinantes.

Nous nous sommes intéressés non seulement au profil clinico-biologique mais aussi à la prise en charge et le devenir à court terme.

- Evaluation de la qualité de vie aussi bien de l'enfant que des parents chose négligée ou insuffisamment recherchée dans nos consultations et donc, le plus souvent sous-traitée, sûrement par méconnaissance de l'ampleur de leur retentissement sur le psychique de nos enfants ainsi que leurs parents.

- L'originalité du travail, dans la littérature, aucune étude Algérienne traitant ce sujet n'a été publiée dans des revues indexées. Il est intéressant de noter également que notre étude était transversale, de nature homogène observationnelle, à visée descriptive avec un suivi longitudinal, et réalisée dans un service de pédiatrie.

Elle a concerné 49 patients recrutés à partir de notre consultation hebdomadaire d'endocrinologie pédiatrique.

- La fiabilité, ces patients ont fait l'objet d'un examen clinique et de prélèvements selon le protocole d'étude. Les instruments de mesure utilisés étaient les mêmes ; une seule toise et une seule balance ont été employés pour tous les patients de l'étude dont la précision a été vérifiée et le même examinateur.

- Sachant qu'une sélection primaire était faite pour ne recruter au final que les vraies pubertés précoces et éliminant ainsi les prématures pubarches et prématures thélarches.

Les points faibles de l'étude :

1- La difficulté du calcul de la prévalence de la PP car il y a aussi un phénomène d'échappement, puisque certains patients par méconnaissance de la pathologie, sont d'emblée orientés vers les services d'endocrinologie adulte.

2- Il s'agit d'une étude transversale descriptive mono centrique alors que dans la littérature il s'agit plutôt d'études nationales pluri centriques

II- Caractéristiques épidémiologiques et sociodémographiques

II-1-Prévalence :

La prévalence de la puberté précoce dans notre consultation était de 6,68%

Cette prévalence ne reflète pas celle de la maladie dans une population générale mais plutôt dans une consultation hebdomadaire spécialisée en endocrinologie pédiatrique durant la période du 01 Janvier 2018 au 31 Décembre 2020.

À ce jour, très peu d'études ont analysé l'incidence et la prévalence de la PPC, d'ailleurs plusieurs facteurs peuvent avoir contribué à ce manque de données :

- 1) Le diagnostic de PPC ne dépend pas d'une seule variable;
- 2) Il existe différents critères pour définir l'âge limite pour le diagnostic de PPC ;
- 3) La terminologie est si confuse que dans de nombreuses occasions, les patients sont classés comme variantes de la normalité au lieu du vraie PPC ;
- 4) L'utilisation de différents critères radiologiques et biochimiques ;
- 5) les différents modèles d'enregistrements nationaux pour obtenir des données

C'est ce qu'a avancé l'espagnole Soriano-Guillén et al sur le calcul de la prévalence de la PPC [118].

Dans une étude danoise de Teilmann et al [22], la prévalence de la PPC et du PPP et des variantes courantes de la puberté (prématurité adrénarche et thélarche prématurée) ont été estimés à 0,2 % chez les filles et à moins de 0,05 % chez les garçons. Par la suite, une étude

épidémiologique espagnole de Soriano-Guillèn et al[239] se référant exclusivement au CPP a montré une prévalence mondiale estimée à 19 pour 100 000 (filles,37; garçons, 0,46). L'incidence annuelle pour la période analysée (1997-2009) variait entre 0,02 et 1,07 nouveaux cas pour 100 000 personnes (garçons, 0-0,23 ; filles, 0,13-2,17) avec une augmentation remarquable de 2000, principalement chez les filles. De même, une nette prédominance féminine (10:1) a été observée.

Par la suite, une étude épidémiologique coréenne de Kim et al [240], utilisant des critères de PPC très similaires à ceux du registre de l'Espagne a été publié. Ces chercheurs ont recueilli des données de l'examen de l'assurance maladie coréenne au cours de la période de 2004 à 2010 et la prévalence de la PPC en 2010 s'est avérée être de 55,9 pour 100.000 enfants chez les filles et 1,7 chez les garçons. La conclusion la plus pertinente de cette étude est l'augmentation notable dans l'incidence annuelle, de 3,3 à 50,4 pour 100 000 filles et de 0,3 à 1,2 pour 100 000 garçons, au cours de la période analysée (de 2004 à 2010). Encore une fois, les filles étaient 25 fois plus susceptibles de développer une PPC que garçons.

Plus récemment, une étude épidémiologique a été réalisée en France par Lemoal et al[24] pour voir l'incidence de la PPC idiopathique en utilisant les données du système national d'information sur l'assurance maladie ; la période d'étude était 2011-2013 et ils ont observé une incidence annuelle de 2,68 pour 10 000 filles <9 ans et 0,24 pour 10 000 garçons <10 ans.

II-2-Le sexe :

La prédominance féminine retrouvée dans notre étude avec un sexe ratio F/M est de 11 :1 est superposable aux résultats des différentes études mondiales.

La puberté précoce est présente plus fréquemment chez les filles que chez les garçons (ratio femmes/hommes 5-10:1 approximativement dans l'article allemand de Partsch et al [241]

Une prédominance féminine a été retrouvée dans l'étude faites par Messahel au CHU de Constantine service d'endocrinologie [25], celle faite au CHU Mohamed IV de Ouejda Maroc [242], de même que celle de Rabat faite par Rifai et al[243] on trouve les mêmes résultats pour l'étude faite par Alilech et coll en Tunisie [244].

Des résultats similaires ont été trouvés dans l'étude faite en Arabie Saoudite par Huda A Osman et al[245] et le sexe ratio est de 11 :1 qui concorde avec l'étude anglaise de Bridges [246] ou il est de 12,3 :1 de même que l' espagnole de Soriano-Guillen[239] ou il est de l'ordre de 9,4 :1 et même l'étude thailandaise faite par Jaruratanasirikul qui trouve un sexe ratio de 10-20 :1[247] et est largement élevée par rapport à l'étude danoise de Teilmann et al [22] ou il est de 6/1.

DISCUSSION

Tableau 60: Répartition du sexe selon les données de la littérature

Etudes	Taille de l'échantillon	Année d'étude	Garçon N(%)	Fille N(%)	Sexe ratio F/G
Messahal Constantine[25]	33	2010-2017	5(9,09)	28(84,8)	
Ouejda Maroc [242]	12		1(8,4)	11(91,6)	
Rifai Maroc[243]	99	1999-2017	9	90	10:1
Alilech Tunisie[244]	31	2000-2017	3(9,7)	28(90,3)	
Huda Osman Arabie saoudite[245]	62	1990-2016	16(28,9)	46(71,1)	
Rohani Iran[248]	52	10 ans	8(15,4)	44(86,4)	5,5:1
Bridges UK[246]	213	1975-1990	14	197	12,3 :1
Jaruratanasirikul Thaïlande[247]	307	1995-2009			10-20 :1
Teilmann Danmark[22]	670	1993-2001			6 :1
Notre étude Sétif	49	2018-2020	4(8,2)	45(91,8)	11 :1

II-3- L'âge :

La moyenne d'âge de notre série était **de 6,08 ans + 2,39 ans**, mais un pourcentage de 61,2% avait un âge entre 6 et 9 ans au moment de leur première visite médicale, cette même tranche d'âge a été trouvée dans une étude française de Giabicani et al[249], faite sur 493 filles présentant une puberté précoce centrale idiopathique, pour dire au final que la majorité des consultations est à un âge péri physiologique .

DISCUSSION

Les mêmes constatations observées dans l'étude iranienne de Rohani et al[248] ainsi que l'étude américaine de Kaplovitz et al[102] que la prédominance féminine en est la règle, chose trouvée dans notre travail.

Tableau 61: Répartition de l'âge selon les données de la littérature

Etudes	Taille de l'échantillon	Année d'étude	Age moyen au diagnostic (année)
Alilech tunisie[244]	31	2000-2017	3,4+/- 2,6
Giabicani France[249]	493	1981-2012	7,77+/-1,44
Rohani Iran[248]	52	10 ans	Filles 7,43+/-1,4 Garçon 5,8+/-2,1
Kaplovitz USA[102]	104	1999-2002	Filles 7,7+/- 0,9
Notre étude	49	2018-2020	6,08 ans + 2,39

II-4-Origine et habitat

1- Origine géographique :

La majorité des consultants soit 75,5% était de la Wilaya de Sétif et le reste des autres Wilayas limitrophes à savoir : BBA, M'sila, Batna.

Ceci peut être expliqué par le fait que le CHU de Sétif soit à vocation régionale, et reçoit des malades venant de tout l'Est Algérien où il y a peu ou pas de médecins spécialistes en endocrinologie pédiatrique. La pratique des explorations hormonales y fait également défaut.

2- Habitat :

55,1% des enfants ayant consulté étaient d'origine urbaine contre 44,9 % d'origine rurale qui ne concorde pas avec les résultats de l'étude australienne de Ying Sun et al [250] où l'exposition cumulée aux désavantages socioéconomiques du ménage au début de la vie, prédit un moment pubertaire plus précoce chez les garçons et les filles. Cela peut représenter un mécanisme sous-tendant les associations entre le désavantage au début de la vie et une mauvaise santé plus tard dans la vie.

On note que la présence de jardin ou champs à proximité du lieu d'habitation a été rapportée dans 32,7% des cas et la présence de pesticides dans 14,3% des cas (insecticides) qui concorde avec les données de la littérature d'ailleurs une meilleure connaissance des activités de «

perturbateurs endocriniens », et plus particulièrement des effets œstrogéno-mimétiques, de la majorité des polluants endocriniens environnementaux (PEE) ont poussé la communauté médicale et scientifique à émettre l'hypothèse de leur rôle dans l'augmentation d'incidence des PP comme le stipule l'étude chinoise de Zhang et al [251].

En analysant les résultats bivariés, ces derniers n'objectivaient aucune différence significative ($P=0,89$) entre l'exposition aux pesticides et les PPC idiopathique et organique.

II-5- Situation sociale :

Pour l'état civil des parents, tous nos patients sont issus de parents en couple et aucun père ne s'absente du foyer qu'exceptionnellement, puisque l'absence du père biologique du foyer ou la séparation des parents sont considérés comme des expériences défavorables dans l'enfance, pouvant être un des facteurs de risque pour la survenue d'une puberté précoce comme dans l'étude de la nouvelle Zélande de Romans et al et l'étude chinoise de Yang et al [252,253] Cependant, dans l'étude américaine de Henrich et al [254], l'absence du père biologique n'était pas associée à une ménarche précoce ce qui concorde avec notre étude.

II-6- Métier des parents

Pour le métier des parents, nous avons constaté que seulement 3 pères ont un métier où on manipule du plastique, ceci vient encore conforter l'hypothèse de l'exposition aux perturbateurs endocriniens d'ailleurs les trois filles ont présenté une PPCI.

Le bisphénol A (BPA), un composé aromatique largement utilisé dans le monde comme précurseur de certains plastiques, plastifiants et additifs chimiques, est bien connu pour ses actions moléculaires de type œstrogène. En raison de sa similitude structurelle avec le 17β -œstradiol, de nombreuses études et notamment l'étude chinoise de Chen et al [255] qui montre que le BPA pourrait jouer un rôle de premier plan dans la survenue d'une prématurité thélarche chez les petites filles de 4 mois à 2 ans.

III- ATCD familiaux:

III-1- Consanguinité :

La consanguinité parentale n'était présente que chez moins d'un quart des enfants de notre série, soit 24,5%. Le taux de consanguinité en Algérie est en moyenne de 20,3% ; il est variable en fonction des régions selon une enquête du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (enquête par grappes à indicateurs multiples : MICS 2019). Ce taux est proche du taux de consanguinité retrouvé dans la population générale, ce qui suggère que la consanguinité n'influence pas la fréquence des pubertés précoces.

III-2- Anomalies pubertaires familiales :

Nous avons eu un cas de puberté précoce familiale, retrouvé chez un garçon dont le père avait eu la même symptomatologie, et s'avérait être la testotoxicose, ou puberté familiale limitée aux garçons qui est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, causée par une mutation activatrice du gène du récepteur de la LH. Malheureusement l'étude génétique n'a pas pu se faire et le diagnostic posé sur un faisceau d'arguments comme l'a bien décrit le péruvien Nunez-almache[256].

III-3- Le rang dans la fratrie :

36,7% de nos enfants étaient les premiers nés, dans l'étude américaine de D'aloisio et al[257] le fait d'être le premier-né était considéré comme une exposition associée à une ménarche précoce.

III-4- Caractéristiques pubertaires des parents et de la fratrie :

1- L'âge de la puberté chez les parents :

L'âge moyen des ménarches des mères était de 12,78 +/- 1,48 ans.

L'âge des filles à la ménarche et la première éjaculation des garçons étaient plus fortement liées à l'âge précoce de ménarche maternel que les autres jalons pubertaires comme démontré par l'étude chinoise de Yang et al [258].

L'âge paternel de la puberté était de 15,31 +/- 2,37 ans.

Le moment de la puberté paternelle était significativement associé à l'apparition des poils pubiens et à l'âge à la ménarche, mais pas de manière cohérente avec le développement des seins chez les filles. Le moment maternel de la puberté était associé à tous les jalons chez les garçons et les filles.

En combinant les antécédents maternels et paternels du moment de la puberté, un effet apparemment additif pourrait être observé pour tous les jalons de la puberté chez les garçons, mais seulement pour la ménarche chez les filles. En examinant les interactions, cependant, nous avons constaté que pour le développement des poils pubiens chez les garçons et pour la ménarche chez les filles, le simple fait d'avoir un parent à maturation précoce avait un impact significatif, quel que soit le moment de la puberté de l'autre parent selon les résultats de l'étude danoise de Wohlfahrt-Veje et al[259].

Nos résultats n'ont pas démontré l'existence d'un âge précoce de puberté parentale pouvant expliquer en partie la puberté précoce.

IV-ATCD obstétricaux et personnels :

IV-1- Prise de traitement lors de la grossesse :

85,7% des mères ont déclaré avoir pris un traitement lors de leurs grossesses, et ce traitement était pour la majorité (90,9%) de type vitaminique surtout lors du premier trimestre.

Nous avons eu une seule mère dont la grossesse était induite suivie d'une FIV.

Une étude danoise faite par Ernst et al[260], suggère qu'aucun effet cliniquement important de la fertilité parentale et de la procréation médicale assistée sur le développement pubertaire de la progéniture.

Comme le stipule cette étude et avec tous les traitements pris lors de la PMA il n'y a eu aucun effet sur la puberté

IV-2- Poids de naissance :

Dans notre étude la moyenne du poids de naissance était de 3,26+/- 0,45 kg avec un minimum de 2,3 et un maximum de 4,5 Kg.

Ce qui ne correspond pas aux résultats de cette étude américaine de Juul et al[261], qui constitue un papier important, pour clarifier l'impact du poids à la naissance et le gain pondéral en postnatal sur l'âge des premières règles. Les études, notamment australienne de Behie et al[262] et américaine de D'Aloisio et al[257], suggèrent généralement qu'un poids de naissance inférieur ainsi qu'un gain pondéral plus élevé pendant la petite enfance et l'enfance, peut augmenter le risque de ménarche précoce.

Pour ce qui est du petit poids de naissance en rapport avec la prématurité, cette étude britannique de James et al[263] a suggéré que la naissance prématurée n'entraîne pas une avance significative de l'âge d'entrée dans la puberté.

IV-3- RCIU :

Seulement 8,5% de notre population d'étude ont présenté un retard de croissance utérin.

L'étude chinoise de Deng et al[264] est la première tentative pour déterminer l'association entre les petits fœtus et le moment de la puberté par une revue systématique et une méta-analyse. À partir des résultats regroupés d'études individuelles, les résultats suggèrent que les petits fœtus peuvent être associés à un âge plus précoce au début de la puberté, surtout chez les filles, ainsi qu'un âge plus précoce à la ménarche chez les filles. Néanmoins, comme la preuve de cette étude provenait principalement de pays à revenu élevé, des études de cohorte bien conçues avec un grand échantillon de tailles et un suivi à long terme entre différents pays et ethnies sont nécessaires, donc on ne peut stipuler une relation entre les PPN et PP surtout dans une étude mono centrique et à faible effectif.

IV-4- Le type d'allaitement :

63,3% des enfants de notre population d'étude ont bénéficié d'un allaitement maternel exclusif, 22,4% d'un allaitement artificiel strict, et 14,3% d'un allaitement mixte.

Dans cette cohorte multiethnique de l'étude américaine d'Aghaee et al[265], qui avaient constaté que l'allaitement était associé au moment du début pubertaire, d'ailleurs les filles qui n'ont pas été allaitées couraient un risque accru d'apparition précoce de thélarche et pubarche par rapport aux filles qui ont été allaitées pendant plus de 6 mois, chose qui ne concorde pas avec nos données.

IV-5- Les antécédents médicaux :

Seulement 17,7% des enfants ont présenté des antécédents médicaux dont le traumatisme crânien, une souffrance périnatale et une méningite.

Dans l'article brésilien de Cheuiche et al[266], les causes acquises (encéphalite, méningite, traumatisme crânien, asphyxie,...) du SNC représentent 4,6%.

A noter que les enfants qui avaient fait une souffrance périnatale, ont rapidement développé une puberté précoce centrale aussi bien fille que garçon.

IV-6- Utilisation de l'huile de lavande :

Selon les parents, seulement 3 enfants (6,1%) ont déjà bénéficié d'une utilisation de l'huile de lavande derrière les oreilles (comme agent répulsif pour les poux), cette dernière à un effet oestrogénomimétique dont l'exposition chronique entraîne l'activation de l'axe gonadotrope. Nous avons eu deux patientes qui avaient fait une PPCI et une autre PPP.

Dans un cas rapporté par le constantinois Messahel et al[267], l'exposition à la lavande avait déclenché une PPC chez un nourrisson de sexe féminin de 14 mois.

V-Le profil clinique de la population d'étude

V-1-Age de début des symptômes :

L'âge médian de début des symptômes était de 5 ans

Tableau 62: Répartition de l'âge de début des symptômes selon les données de la littérature

Etude	Année d'étude	Taille de l'échantillon	Age de début des symptômes
Heger Allemagne[158]	1999	50	5,2+/-2,1
Carel France[160]	1999	58	6,3+/-1,5
Adan France[268]	2002	72	6,4+/-0,2
Catli Turquie[269]	2005-2014	87	3 (2-6)
Notre étude	2018-2020	49	5 ans

Il faut savoir que l'âge exact du début des symptômes était difficile à évaluer puisque les mères ne se rappelaient pas des dates exactes et rattachaient le début à un évènement tel que les vacances, fête nationale, religieuse.....

La moyenne de l'âge du début de notre cohorte était de 5 ans qui se rapproche de celle de Heger et al 1999 [158] mais ne s'éloigne pas beaucoup des autres études [160,268,270] de même que l'étude Turque de Calti [269]

V-2-Age de consultation :

L'âge médian de la consultation est de 6,02 ans

Tableau 63: Répartition de l'âge de consultation selon les données de la littérature

Etude	Année d'étude	Taille de l'échantillon	Age à la consultation
Carel[160] France	1999	58	7,5+/- 1,3
Adan France[268]	2002	72	7,5+/-0,2
Catli Turquie[269]	2005-2014	87	7,12+/-1,18
Notre étude	2018-2020	49	6,02+/-2,41

DISCUSSION

L'âge d'évaluation clinique de notre cohorte était de 6 ans alors que dans la littérature ils parlent beaucoup de l'âge au début du traitement et ce selon la nature de la puberté, néanmoins l'âge indiqué sur le tableau est celui des vraies pubertés ayant nécessité un TRT.

Nous avons constaté que, plus les symptômes n'étaient précoces et alarmants, plus l'âge de consultation n'était précoce, comme par exemple la survenue d'un saignement vaginal.

Cependant si on compare nos données par rapport à la littérature comme indiqué dans le tableau ci-dessus, on ne s'éloigne pas des données indiquées aussi bien turques que françaises[160,268,269]

Sur les résultats de l'analyse bivariée, une différence significative ($P=0,04$) quand la consultation était plus précoce, une origine centrale organique était trouvée plutôt qu'idiopathique ce qui va de pair avec les données de la littérature

V-3- Le délai entre début et consultation :

Le délai médian entre l'apparition des symptômes et la consultation était de 10 mois avec un écart interquartile (IQR 25-75) de 4 – 14,5 mois.

V-4- Les données anthropométriques

1-Poids :

Le poids moyen des enfants était de $25,39 + 9,61$ kg soit $+1,66$ SDS ($0,6- 2,33$ SDS), on constate que le poids des enfants était dans la zone normale mais hélas on ne pouvait faire le calcul du gain pondéral l'année ayant précédé la consultation vu que presque tous les carnets de santé ne comportaient pas de données anthropométriques.

Tableau 64: Répartition du poids selon les données de la littérature

Etude	Année d'étude	Taille de l'échantillon	Poids Kg	Poids SDS
Suh Corée[271]	2007-2011	540	29,87+/- 5,02	0,53+/-0,77
Cao Chine[81]	2016-2020	1578	30,22	0,91
Notre étude	2018-2020	49	25,39+/-9,61	1,66

En comparant le poids de nos malades par rapport à ceux de la littérature, il s'avère que le poids moyen de notre échantillon par rapport aux déviations standards était légèrement élevé que celui du coréen de Suh et al[271] et le chinois de Cao et al [81].

DISCUSSION

2-Taille :

La taille moyenne de notre population d'étude était de 120,99 cm soit **+1,33 SDS** (+0,36-+2,38SDS)

Pour une médiane de taille cible à **-0,90 SDS** (-1, -0,27 SDS)

Si on compare la taille moyenne des enfants par rapport à la moyenne de la taille cible parentale, on constate une accélération de la taille des enfants au moment de la consultation, malheureusement nous ne pouvions calculer la vitesse de croissance l'année précédant la consultation vu que les carnets de santé étaient dépourvus des données anthropométriques.

Nos résultats vont de pair avec les données de la littérature où l'accélération de la taille est un facteur clé pour le diagnostic de PP[102,240,243,244,269,270].

Tableau 65: Répartition de la taille selon les données de la littérature

Etude	Année d'étude	Taille échantillon	Taille SDS
Kaplovitz USA[102]	1999-2002	104	+1,5+/- 0,9 SDS
Alilech Tunisie[244]	2000-2017	31	+2,4+/- 1,4 SDS
Rifai Maroc[243]	1999-2017	99	+2,7+/-0,8
Catli Turquie[269]	2005-2014	87	+ 1,03+/-1,07 SDS
KIM Corée[240]	2016-2020	562	+0,7+/-1 SDS
Atta Pakistan[270]	2009-2001	85	+2,65(+2,+3,61)
Notre étude Algérie	2018-2020	49	+1,33(+0,36,+2,38)

3-BMI :

Le BMI moyen était de 17,02 + 3,67 kg/m² avec une médiane +00 SDS.

Après catégorisation du BMI, nous avons remarqué que la majorité des enfants (83,3%) avaient un BMI entre -2, +2 SDS. Et seulement 6,3% qui se trouvaient en surpoids.

DISCUSSION

Tableau 66: Répartition du BMI selon les données de la littérature

Etude	Année d'étude	Taille d'échantillon	BMI SDS
Heger Allemagne[158]	1999	50	2+/-2
Catli Turquie[269]	2005-2014	87	0,41+/- 1,12
Pasquini Italie[147]	2008	87	0,39+/-0,8
Lazar Israël[157]	1980-2005	115	0,6+/-0,8
Poomthavorn Thaïlande[84]	1994-2007	47	1,26+/-0,95
Faienza Italie[272]	2013-2014	94	0,40+/-0,8
Notre étude	2018-2020	49	+00

Nos résultats ont démontré que notre population d'étude ne présentait pas de surpoids ou une obésité vu que la médiane était à la moyenne, ce qui est similaire aux études italiennes aussi bien de Pasquini et al[147] ainsi que Faienza et al[272], l'étude Turque de Calti et al[269] et israélienne de Lazar et al [157] ceci dit, nous avons supposé que nos malades avaient fait une PP non pas due à une hausse du BMI comme ça a été déjà démontré par Davison et al [273].

Dans l'étude américaine de Kaplowitz et al[4], les résultats présentés appuient l'hypothèse que le début précoce du développement des seins et des poils pubiens sont probablement liés à une augmentation de l'IMC chez les filles blanches.

Alors que dans la déclaration de consensus sur l'utilisation de GnRH chez l'enfant [97] ils avaient conclu qu'un IMC supérieur à la moyenne est fréquent au moment du diagnostic de PPC.

4-Stade de Tanner

4-1- Stade de Tanner chez les filles :

La majorité des filles de notre population d'étude étaient classées **Tanner R1 (62,2%)**.

Une moitié de nos patientes, était au stade 2 de Tanner pour le développement mammaire, et l'autre moitié était au stade 3 ce qui concorde bien avec le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation qui était dans notre étude de 10 mois, alors qu'en temps normal le passage d'un stade de Tanner à un autre met 6 mois.

Les ménarches étaient présentes dans pratiquement les 2/3 de la population, ceci est donc le témoin d'une vraie puberté progressive qui nécessiterait l'exploration et un traitement.

DISCUSSION

Nos données sont similaires à l'étude allemande de Heger et al 1999 [158] ou presque toutes les filles (n :50) étaient S3P2.

Dans l'étude espagnole de Dura-Travé[78] portant sur 241 filles ou le développement mammaire a été évalué à la fois par inspection et par palpation et par cotation selon le stade de Tanner. Toutes les participantes ont présenté un stade 2 de Tanner dans le développement du sein.

Les mêmes résultats trouvés dans l'étude Française de Giabiani et al[249] ou le stade 2 de Tanner était trouvé dans 45% de la population

Pour les signes associés, on a pu trouver des sécrétions vaginales dans les 2/3 des cas suivies par l'odeur de la sueur qui est le témoin de l'adrézarach, retrouvée dans 1/4 des cas.

4-2- Stade de Tanner chez les garçons

Deux garçons étaient classés Tanner P1 et les deux autres Tanner P2 et P3

Deux garçons étaient classés Tanner G1 et les deux autres Tanner G2.

Comme il y a peu d'échantillon, la comparaison devient pénible.

VI-Age osseux :

Tableau 67: Répartition de l'âge osseux selon les données de la littérature

	Heger Allemagne [158]	Carel France [160]	Atta Pakistan [270]	Lazar Israel 6-8ans [157]	Notre étude
Année	1999	1999	2009-2011	1980-2005	2018- 2020
Taille de l'échantillon	50	58	85	115	49
AO	9,3+/-2,5	10,1+/-1,2	6,5	9,7+/-1,4	8,14+/- 6,67
AO-AC	2,3+/-1,7	1,1+/-0,1	-	2+/-1,2	2(0,25-4)

Notre moyenne d'AO est aux limites des différentes études, d'ailleurs l'avance de l'âge osseux est considérée comme un élément clé pour le diagnostic de PP.

A noter que l'estimation de ce dernier a été faite sur l'atlas de Greulich et Pyle et dont l'interprétation s'est faite majoritairement par l'endocrino-pédiatre sauf pour l'étude pakistanaise ou la détermination de l'AO a été faite par des radio-pédiatres.

DISCUSSION

La médiane du delta âge osseux- âge chronologique était de 2 ans soit au moins 75% de la population d'étude avait un AO avancé par rapport à l'âge chronologique, donc il existe réellement une avance de l'âge osseux qui serait le témoin d'une exposition aux stéroïdes sexuels.

Ce delta AO-AC était de 1,6(2,1-4,2) ans dans la cohorte de PPCI de Mogensen et al[274], était supérieur à 2 ans dans la cohorte française de Giabicani et al dans 30,3%[249] et de 2,3 ans dans l'étude allemande de Heger et al[158]. Ces chiffres sont presque semblables aux nôtres.

VII-Le profil biologique :

VII-1 Chez les filles :

Tableau 68: Répartition des données biologiques selon les données de la littérature

	Heger Allemagne [158]	Adan France [268]	Catli Turquie [269]	Kim Corée [275]	Dura Travé Espagne [78]	Abud fugita Brésil [276]	Heo Corée [277]	Notre étude
LH	1,9+/-1,7		0,94+/-	0,66+/-	0,61+/-	4,86+/-	0,86+/-	0,93
base			1,1	0,8	0,94	3,10	0,86	
FSH	4,3+/-1,7		3,33+/-	4,35+/-	3,34+/-	6,41+/-	2,25+/-	3,10
base			1,78	2,2	1,82	2,23	0,98	
E2 base	81,3+/-87,4						6,85+/-	
							10,33	
Pic LH	29,6+/-22,6	12,2+/-	13,53+/-	14,33+/-	12,89+/-	32,05+/-	13,93+/-	8,99
		1,8	12,26	10,33	5,34	21,38	10,4	
Pic FSH	13,4+/-5,7	10,1+/-	14,46+/-	18,41+/-	18,90+/-	15,81+/-	19,45+/-	9,45
		0,9	5,15	6,9	6,73	13,86	6,35	
LH/FSH	2,7+/-1,3	1,3+/-	1,11+/-		0,75+/-		0,84+/-	1,33
Pic		0,2	1,01		0,53	2+/-0,95	0,75	
Type de GnRH	GnRH IV	GnRH IV	GnRH IV	GnRH IV	GnRH_a	GnRH IV	GnRH IV	GnRH_a

Nos résultats se rapprochent plus ou moins des différentes études, cependant la seule différence est, que pour la plus part des études, ils ont pris la PPC par rapport à la notre ou le calcul de la moyenne s'est fait sur aussi bien les PPC que les PPP.

1-LH de base :

Dans notre cohorte de 49 cas, sur les 45 filles un taux basal de LH fait objectivant une médiane à 0,93 avec IIQ : 0,14-2,88

DISCUSSION

32 filles soit 71,1% avaient un taux de LH basal $>$ ou égal à 0,2 mUI/l ce qui prédit une origine centrale à ces valeurs, d'ailleurs comme dans l'étude de Pasternak et al [278] qui disent que la mesure de LH basal doit être faite, et si un taux de LH $>$ 0,1 UI/l est obtenu, le diagnostic de PPC peut être fait, économisant le test au GnRH ses inconvénients et son coût.

Les niveaux basaux de LH pourraient être particulièrement utiles puisque l'augmentation des taux de gonadotrophines est la première étape mesurable dans la séquence pubertaire des événements précédents l'apparition des signes cliniques et physiques de la puberté.

Nous avons utilisé dans notre enquête la valeur LH seuil de 0,2 puisque dans l'étude de Héou et al [277], les niveaux seuils de LH basale pour le PPC et le PP de dépistage étaient \geq 0,245 UI/L et \geq 0,275 UI/L, respectivement.

De même que dans l'étude de Dura-Travé et al [78], réalisée sur une cohorte plus importante en filles âgées de 6 à 8 ans, confirment la sensibilité élevée (82 %) et spécificité (90 %) d'un seul échantillon basal de LH pour établir le diagnostic de PPC lorsque l'échantillon basal de LH était supérieure à 0,1 UI/L, avec une valeur prédictive positive de 83 %. Cependant, la valeur prédictive positive de 100 % obtenue dans cette étude à partir d'un seul échantillon de LH de base avec un seuil de 1,0 UI/L

Les valeurs seuils distinctes de la LH basale évaluées par l'ICMA qui indiquent l'activation de l'axe HPG varie selon les différents auteurs aussi bien américains Neely et al, israéliens Pasternak et al et américains Hook et al, et oscillent entre 0,1 et 1,1 UI/L [166,278,279].

Le niveau basal de LH (ICMA) 0,2 mU/mL est le meilleur marqueur prédictif positif et négatif de l'évolution à une PPC selon l'étude suédoise de Biazarri et al [83].

Des taux de LH aléatoires supérieurs à 0,3 UI/L avaient une spécificité de 100 % pour la CPP selon l'étude coréenne de Suh et al [271].

D'ailleurs, nos résultats de l'analyse bivariée viennent encore confirmer ce qui a été dit plus haut en démontrant qu'il existe une différence significative de la moyenne de la LH de base et ce que la puberté soit centrale ou périphérique ($P= 0,05$) en effet, la LH est plus élevée dans les pubertés centrales.

2- FSH de base :

Nous ne sommes pas trop basé sur la valeur seuil de FSH de base, néanmoins la médiane de notre échantillon était de 3,10 avec IIQ : 1,74- 4,47

Des études ont également rapporté que la FSH basale peut être utilisée pour le diagnostic de la PPC, dans l'étude israélienne de Pasternak et al [278] ont rapporté une sensibilité de 76% et une spécificité de 73% pour une FSH basale seuil de $>$ 2,25 UI/L pour le diagnostic de PPC.

DISCUSSION

L'étude turque de Çatlı et al[269] ont rapporté une sensibilité de 71% et une spécificité de 68% pour une valeur seuil > 1,9 UI/L pour le diagnostic de PPC.

Dans l'étude coréenne de Héo et al [277], ils ont constaté que la FSH et LH basales sont des paramètres de dépistage efficaces pour la PPC et PP, respectivement, lorsque la valeur seuil pour la FSH basale pour la PPC le dépistage était > 1,160 UI/L et la valeur seuil pour la FSH basale pour le dépistage de la PP était $\geq 1,165$ UI/L.

Par contre dans l'étude espagnole de Dura-Travé et al[78] ils ont révélé que la mesure des concentrations basales de FSH ou du rapport basal LH/FSH n'améliore pas la sensibilité diagnostique par rapport à la LH basale seule chez les filles âgées de 6 à 8 ans subissant une évaluation pour la PPC.

3-L'oestradiol :

La médiane du taux d'E2 était de 30,90(15,36- 48,74) pg/ml

Nous avons trouvé que la moyenne d'estradiol dans la cause centrale était de 29,86 +/- 18,83pg/ml et dans la cause périphérique 187,03+/-303,08 et qu'il existe une différence significative entre la moyenne du taux de E2 que la cause soit centrale ou périphérique ; en effet elle est significativement plus élevée quand l'étiologie est d'origine périphérique.

En comparant la valeur basale d'E2 par aux données de la littérature, les valeurs de E2 dans l'étude brésilienne de Fujitas et al [276], étaient de 5,6 +/- 3,6 pg/ml et dans le papier malaisien de Ab Rahim et al [85] qui ont dit que des niveaux supérieurs à 10 pg/mL sont pubertaires, mais les niveaux supérieurs à 100 pg/mL suggèrent une source indépendante des gonadotrophines, telle que les tumeurs ou kystes chose trouvée dans notre étude.

4-Pic LH :

La médiane du pic LH de notre étude était de 8,99 mui/l avec un intervalle inter quartile (25%-75%) 3,21- 34mui/l

Ce pic a été dosé par un appareil de 3^{ème} génération type ECLIA, ce qui est recommandé, après injection de l'analogue du GnRH en sous cutané.

Malgré une large utilisation du test de stimulation GnRH α , le moment du prélèvement sanguin reste controversé si un seul protocole d'échantillon est utilisé selon l'américain Yazdani et al[280]

Dans l'étude thaïlandaise de Poomthavorn et al[84] qui est la première à démontrer l'utilité de l'analogue GnRH α sous-cutanée dans le diagnostic de PPC.

Avec cette méthode, la valeur seuil maximale de LH est de 6 UI/l a fourni une sensibilité de 89,1 % et une spécificité de 91,3 % pour le diagnostic de la PPC.

Les valeurs prédictives positives et négatives étaient de 90,7 et 87,2 %, respectivement.

DISCUSSION

Notre pic LH à 60 min dont la médiane était de 8,99 avec IIQ : 3,19- 33,45.

Dans la même étude thaïlandaise de Poomthavorn et coll[84].les concentrations mesurées de LH à 0min, 30min, 60min, 90min et 120min après l'injection sous-cutanée de triptoréline chez les filles avec PPC. Les concentrations les plus élevées de LH ont été détectées 60 min après injection de triptoréline. Une sensibilité de 89,1% et une spécificité de 91,3 % a été obtenue pour le diagnostic de la PPC, équivalent à une concentration maximale de LH stimulée par la triptoréline de ≥ 6 UI/L. Cependant, cette étude était rétrospective et en raison de l'indisponibilité de la GnRH intraveineuse, le diagnostic de PPC était basé sur des critères cliniques plutôt que sur le test au GnRH.

La deuxième étude, argentine de Freire et al. [82] était une étude prospective solidement conçue de 46 filles avec prémature thélarche, en utilisant le test GnRH comme gold standard.

En combinant les concentrations seuils de LH sur 3 h et d'œstradiol sur 24 h après stimulation par la triptoréline, ils ont obtenu une haute précision diagnostique de 96% (sensibilité 94%, spécificité 100 %). Le protocole utilisait des temps d'échantillonnage différents (avant l'injection de triptoréline, après 3 et 24 h), et la LH n'était pas mesurée à 60 min, qui a été précédemment associée avec des concentrations maximales de LH. Le protocole exigeait également la prise de sang lourde (estradiol) à 24 h après l'injection de triptoréline, entraînant une augmentation significative de la longueur du séjour hospitalier et des frais de santé. Malgré ces variations, les deux études ont clairement démontré la puissance de la triptoréline pour provoquer une élévation immédiate des concentrations de LH permettant aux cliniciens de l'utiliser lors de l'évaluation des filles pour la PPC.

Notre médiane était > 6 et donc conclut en une PPC ce qui va de pair avec les différentes études.

Le résultat de l'analyse bivariée du Pic LH a également démontré l'existence d'une différence significative de la médiane du pic LH, en effet ce dernier est élevé quand la puberté est centrale avec un $P < 0,01$

De même que le pic LH à 60 min, lui aussi a démontré qu'il existe une différence significative que la puberté soit centrale ou périphérique, $P < 0,01$.

Bizaremment, dans l'analyse bivariée du pic FSH a également démontré qu'il existe une différence significative entre la centrale et périphérique avec un $P < 0,01$.

5- Rapport du pic LH/FSH

Le rapport du pic LH/FSH était dans notre cohorte de 1,33 avec IQR (25-75) 3,21-34.

Dans l'étude turque de Çatlı et al[269], ils ont également rapporté une sensibilité de 100 % et 84 % spécificité lors de l'utilisation du rapport pic LH/FSH pour le diagnostic de PPC quand il est supérieur à 0,66.

Et qui s'est avérée être la variable qui a donné la meilleure sensibilité et spécificité dans le diagnostic de PPC.

Dans l'étude américaine de Oerter et al[281] qui suggère qu'un rapport du pic LH/FSH > 0,66 (dosage radio-immunologique) chez les filles atteintes de PPC avaient une sensibilité de 96 % et une spécificité de 100 % .

Notre rapport pic LH/FSH était largement supérieur au cut off des différentes études pouvant largement orienté vers l'activation de l'axe HHG.

Le profil biologique des garçons n'a pas été fait vu la taille de l'échantillon qui est de 4 cas.

6- IgF1 :

On remarque que la médiane du taux d'IGF1 était de 262 ng/ml avec un intervalle inter quartile (25%-75%) de 197 – 406 ng/ml.

Dans l'étude coréenne de Suh et al[271], ils ont suggéré que les taux sériques d'IGF-I et le SDS d'IGF-I étaient plus élevés chez les filles avec PPC que chez ceux sans PPC

Les filles atteintes de PPC avaient des taux d'IGF1 et d'insuline significativement plus élevés que les filles en bonne santé appariées selon l'âge et la puberté, c'est ce qu'a conclu l'étude danoise de Sorensen et al [282].

VIII- Le profil radiologique :

VIII-1- Chez les filles

1-Taille de l'utérus :

La taille de l'utérus était dans la majorité des cas (81,4%) supérieure à 35mm chez les filles dont les résultats étaient disponibles (43 filles).

2- Forme de l'utérus :

La forme de l'utérus était majoritairement de type piriforme (72,4%) suivie par le type tubuleux (24,1%) et finalement la forme ronde chez seulement 1 fille. Il est à noter que cette variable était manquantes chez 16 filles ce qui représente 35,6%.

3-Taille des ovaires :

Sur les 40 filles chez lesquelles les mesures de l'ovaire droit ont été réalisées, 70% avaient un ovaire droit dont la taille était supérieure à 25mm.

Sur les 38 filles chez lesquelles les mesures de l'ovaire gauche ont été réalisées, 76,3% avaient un ovaire gauche dont la taille était supérieure à 25mm.

4-Rapport Corps/Col :

Le rapport C/C été supérieur à 1 chez 86,2% des filles chez lesquelles les mesures des ovaires été réalisées (29 filles).

5-Ligne de vacuité :

La ligne de vacuité été présente chez 64,3% des filles. Il est à noter que chez 3 (6,7%) cette variable n'a pas pu être réalisée

Dans presque toutes les études, il a été trouvé que ces filles ont des ovaires élargis, une augmentation de la taille de l'utérus et de son volume et le développement d'un endomètre médian. Cependant, en évaluant la valeur diagnostique de ces résultats échographiques, il a été souligné que bien qu'associées à une bonne spécificité, leur sensibilité est faible en raison soit de l'abord transabdominal, soit du chevauchement entre les valeurs normales et pathologiques.

La hauteur utérine étant considérée par certains comme le critère le plus fiable et le plus reproductible pour refléter la taille de l'utérus, notamment comparée au volume[94,283]

Dans l'étude de de Vries et al[172] ils ont trouvé que la plupart des paramètres échographiques doivent être très spécifiques dans la différenciation entre vraie puberté précoce de prémature thélarche, mais insuffisamment sensible, un volume utérin supérieur à 1,96 ml avait une sensibilité de 88,8% et spécificité de 89,4 %, par rapport aux 100 % sensibilité et spécificité rapportées par Haber et al [174].

Dans la même étude de de Vries, une longueur utérine supérieur à 34 mm avait une sensibilité de 80% et une spécificité de 57,8%, avec VPP 89% et une VPN 40,7%

Dans l'étude de Herter et al[283], une longueur utérine de 40 mm avait sensibilité de 86% et une spécificité de 100% à faire la distinction entre filles prépubères et filles avec PPC. Haber et al[174] ont rapporté une sensibilité de 90 % et une spécificité de 100 % pour un seuil de 36 mm.

Donc nos résultats concordent bien avec les données des différentes études ou la longueur utérine supérieure ou égale à 35mm est le témoin d'une imprégnation oestrogénique endométriale.

Battaglia et al[173], ont dit que la visibilité d'une ligne de vacuité (récemment remise en question en raison des progrès techniques des sondes d'échographie haute fréquence permettant parfois de détecter des lignes de vacuité en pré-pubère[284], reste un critère échographique utile pour différencier les états pré-pubères des pubertés précoces.

Dans notre étude nous avons utilisé la taille des ovaires et non pas le volume, et presque dans toutes les études faites, on parle plus du volume ovarien.

Sachant qu'afin d'effectuer une évaluation pelvienne précise, l'examineur doit être bien formé et posséder une bonne connaissance de l'apparence et la taille des ovaires et de l'utérus à différents âges pédiatriques, chose hélas qui n'existe pas encore dans notre pays.

Une plus récente étude espagnole de Villalobos Gálvez et al[92] a proposé des valeurs de la taille, du volume et des diamètres aussi bien de l'utérus et des ovaires correspondant aux différents stades de Tanner, et ce après avoir acquis une meilleure connaissance de différentes études de la littérature, aussi l'utilisation de nouvelles méthodes de statistique, l'utilisation de nouveaux appareils plus performants et des opérateurs entraînés, donc c'est d'une grande utilité pour le diagnostic de PP.

IX- Diagnostic étiologique :

IX-1-Chez les filles

1-Causes centrales

34 filles soit 75,6% des causes de puberté précoce chez les filles étaient centrales.

Chez les filles les causes centrales étaient dominées par les causes idiopathiques chez 27 filles soit (79,4%).

Les causes centrales organiques chez les filles (7cas) étaient diverses ; à part l'hydrocéphalie dans 2 cas les autres pathologies étaient rapportées chacune une fois.

La PPC représente 80 % du nombre total des patients atteints de puberté précoce et est beaucoup plus fréquente chez les filles que chez les garçons [145,285].

La PPC peut être organique ou idiopathique (PPCI). Le rapport idiopathique/organique rapporté à environ 2:1, ce qui indique que les deux tiers des patients ont des formes idiopathiques et un tiers ont des causes organiques neurogènes identifiées.

Les données publiées à partir de quatre pays européens ainsi que des États-Unis[246,286] ont montré que la proportion de patientes et de patients à forme idiopathique a nettement augmenté. Parmi les patients avec puberté précoce centrale la proportion de puberté idiopathique formes varie entre 58 et 96 %[241]. Cette proportion est plus élevée chez les filles que chez les garçons, tandis que chez les garçons, la prévalence la plus élevée est celle des causes organiques[287].

Enfin, certaines formes partielles de précocité sexuelle, comme la thélarche prématurée, peut secondairement évoluer en une puberté précoce centrale [287].

DISCUSSION

Tableau 69: Répartition des causes centrales selon les données de la littérature

	Année d'étude	Taille de l'échantillon	Filles (%)	PPC	PPCI	PPC organique	PPP
Messahal Constantine[25]	2010-2017	33	28(84,84%)	21 (75%)	14	7	7
Alilech Tunisie[244]	2000-2017	31	28(90,3%)	NP	NP	23%	NP
Elilie Maroc[242]	2018	12	11(91,6%)	4 (36%)	4	0	4
Osman Arabie saoudite[245]	1990-2016	62	46(74,1%)	31 (67,3%)	19	12	15
Rohani Iran[248]	2001-2011	52	44(86,4%)	21 (47,7%)	20	1	4
Jaruratanasirikul Thaïlande[247]	1995-2009	307	292(95,1%)	68 (23,2%)	58	10	14
Atta Pakistan[270]	2009-2011	85	50(62,5%)	26 (52%)	19	7	12
Kaplovitz USA[102]	1999-2002	104	90(87%)	9 (10%)	NP	NP	00
Notre étude	2018-2020	49	45(91,8%)	34 (75,5%)	27	7	11

Sur les résultats du tableau sus cité, il nous semble que notre étude se rapproche de autres études[25,102,242,244,245,247,248,270], la cause centrale est en prédominante et surtout la forme idiopathique.

Tableau 70: Répartition des causes centrales organiques selon les données de la littérature

	hamartome	HDC	Kyste pinéale	NF1	Atrophie corticale	Kyste du septum pellucidum	Kyste du plexus choroïde	Cranio pharyngiome	Neuro TBK
Osman Arabie saoudite [245]	3			0	2		-	0	-
Cisternino Italie[95]	7	15	2	3	2	0	0	0	
Bajpay Inde[288]	5	2	0	0	0	0	0	1	3
Mogensen Danemark [274]	1	2	-	-	-	-	-	-	-
Chemaitilly France[289]	6	14	-	-	-	-	-	-	-
Bridges UK[246]	1	2	-	-	-	-	-	-	-
Notre étude	1	2	1	1	1	1	1	0	0

DISCUSSION

Pour les causes organiques, on peut dire qu'il y a les causes préexistantes et connues déjà chez 1 de nos patientes qui avait une atrophie cortico-sous-corticale mais sinon pour le reste la découverte s'est faite suite à la PP ou l'IRM en a objectivé les différentes anomalies.

Dans l'étude de Cisternino et al[95], sur les 428 filles avec PPC, la cause organique a été objectivée chez 12 patientes soit 13,3%, alors que dans l'étude de Chemaitilly et al[289] sur les 230 filles avec PPC, 44 soit 19,1% avaient une cause organique.

Dans l'étude anglaise de Bridges et al[246], sur 91 filles avec PPC, 6 seulement avaient une origine organique, par contre dans l'étude indienne de Bajpay et al[288], la cause organique trouvée chez 16 filles (14,2%) des 77 avec PPC.

Dans notre étude la cause organique a représenté 20,6%, elle est proche des données de la littérature lors des différentes études sus citées.

2-Causes périphériques :

Les causes périphériques chez les filles étaient au nombre de 11, dont 3 de causes indéterminées (27,2%) et 3 autres le syndrome de Mac Cune Albright, 2 HCS et une tumeur ovarienne, un kyste ovarien et une hypothyroïdie (fille porteuse d'une trisomie du chromosome 21 qui à la suite de saignement vaginal, découverte de kystes ovariens bilatéraux), dont les caractéristiques sont dans le tableau ci-dessous :

Tableau 71: Répartition des causes périphériques selon les données de la littérature

PPP	Diagnostic étiologique	Age	Taille SDS	Tanner	AO-AC	LH de base	E2 de base Pg/ml
Patient 1	MacCune Albright	2ans 7mois	+ 1,66	S2P1A1R1	0	00	21,4
Patient 2	indéterminé	5ans 1mois	+ 0,3	S2P1A1R1	1,5	< 0,1	30,7
Patient 3 T21	Hypothyroïdie	7ans 5mois	- 2,49	S2P1A1R1	- 1,6	5,07	29,96
Patient 4	indéterminé	3ans 9mois	+0,22	S2P2A1R1	1,1	0,1	10,26
Patient 5	indéterminé	5ans 4mois	00	S3P1A1R1	-2,4	<0,1	169,2
Patient 6	MacCune Albright	3ans 4mois	+2,29	S3P1A1R1		0,17	150
Patient 7	MacCune Albright	3ans 2mois	-1,06	S3P1A1R1	-1,2	0,04	70,3
Patient 8	Kyste ovarien	7ans 8mois	+1,7	S2P1A1R0	0,9	0,1	340,22
Patient 9	HCS	8ans 9mois	< -3	S4P3A2R0	0,8	1,42	48,27

DISCUSSION

Patient 10	Tumeur ovarienne	6ans 3mois	+1,69	S4P2A1R0	4,7	< 0,1	>1000
Patient 11	HCS	3ans 10mois	+2,83	S1P3A1R0	6,9	0,25	10,1

Pour les patientes dont la cause était indéterminée, une recherche minutieuse a été entretenue par la pratique des marqueurs tumoraux, le recours à l'IRM pelvienne, une radiographie standard du corps entier à la recherche du syndrome de McCune Albright, l'hypothyroïdie ou encore les tumeurs ovariennes mais hélas, rien n'a été trouvé.

Tableau 72: Répartition des causes périphériques selon les données de la littérature

	Taille de L'échantillon	McCune Albright	HCS	Tumeur ovarienne	Kyste ovarien	hypothyroïdie	indéterminée
Bajpay inde[288]	140	1			4	4	-
Bridges UK[246]	213	3	NP	NP	NP	1	-
Rohani Iran[248]	52	1	-	-	2	-	-
Atay Turquie [290]	129	34	-	5	47	5	4
Chun Zou chine[291]	91	3	10	1	24		20
Lee Taiwan [277]	460	6		3	11		10
Notre étude	49	3	2	1	1	1	3

Le spectre étiologique des pubertés précoces périphériques est très hétérogène. L'étude taïwanaise de Lee et al a rapporté que seulement 7 % des patients atteints de puberté précoce avait une puberté précoce périphérique et le kyste ovarien fonctionnel était l'étiologie la plus fréquente (34%) chez les filles[292].L' étude chinoise de Zou et al a rapporté que le kyste ovarien fonctionnel était l'étiologie la plus commune (26,3 %), suivie de l'HCS (22 %)[291].

Dans l' étude turque d'Atay et al[290] , le kyste ovarien était le diagnostic étiologique le plus courant, représentant 37 % de tous les patients atteints de PPP. Bien que les kystes ovariens

soient fréquents chez les filles prépubères, survenant chez 2 à 5 % de cette population, les kystes hormonalement actifs ne représentent que 5% des personnes atteintes de kystes ovariens[290] alors que dans notre étude, c'est le syndrome de McCune Albright qui représente la majeure partie des PPP 27,2% suivi de HCS qui représente 18,18% et le kyste n'arrive qu'en dernier avec 9,09%.

Chez nous, ça pourrait être expliqué que le kyste est plus du sort du gynécologue que l'endocrino-pédiatre ou moins encore le pédiatre.

Une cause non trouvée chez 27,2% des filles, mais finalement aucune cause trouvée également dans l'étude nationale Turque, ainsi que la chinoise et Taiwanaise.

IX-2-Chez les garçons :

1-Causes centrales :

Deux garçons seulement avaient une cause centrale dont une idiopathique chez un garçon qui présente aussi un retard mental et l'autre une atrophie cortico-sous corticale suite à une asphyxie périnatale.

2-Cause périphériques :

Deux garçons seulement avaient une cause périphérique dont une testotoxicose et l'autre HCS. Pour la testotoxicose ou FMPP, le garçon a consulté à l'âge de 6 ans et 10 mois pour une augmentation de la taille de la verge, à l'interrogatoire il s'avère que son père a présenté les mêmes symptômes ou le diagnostic de testotoxicose posé en France.

L'examen clinique objective un Tanner G2P1A1 avec une avance staturale à + 3,37 SDS et une avance de l'AO 11 ans.

X-Taille adulte prédite avant traitement

La médiane du delta taille cible/taille adulte prédite était de -0,8cm avec IIQ : 0,46- 11,6

De ce fait il semblerait que chez ces enfants ayant une PP, il y aurait une perte de taille d'au moins 0,8 cm par rapport à la taille cible parentale.

Ceci dit, tous nos calculs restent prédictifs d'où l'intérêt du suivi pour avoir une taille adulte finale réelle et mesurée.

XI-Traitement :

XI-1-Analogues GnRH :

Presque tous les patients présentant une PPC soit 71,5% ont été mis sous traitement par analogue GnRH 3,75mg en injections mensuelles de 28jours.

Une seule patiente avait une PPCI mais comme son père n'avait pas d'assurance sociale, elle n'a pas pu bénéficier d'un traitement et a eu ses règles à 9 ans.

Une autre patiente qui avait une IMC, est finalement décédée suite à la décompensation de sa fibrose pulmonaire.

XI-2-Périodicité du traitement :

Seulement 2 patients ont vu écourter leur durée de TRT à 21 jours et ce du fait de l'évolutivité des signes cliniques[147] à savoir l'hamartome puisque il y a eu une accélération de la croissance et ce malgré un traitement bien conduit pendant 8 mois d'injections mensuels mais comme la vitesse était accélérée on a réduit la durée de TRT.

La deuxième était une PPCI qui a consulté l'âge de 23 mois pour des ménarches (3 cycles déjà), elle avait une taille à +2,54 SDS avec un AO de 6ans, une LH de base 4,96, pic LH 164 avec une IRM cérébrale normale.

On a commencé par des injections mensuelles de 28 jours d'intervalle mais comme il y avait une progression de la croissance, on a décidé de passer à 21 jours.

XI-3-Traitement des causes périphériques :

Tous les patients présentant une PPP ont bénéficié d'un TRT étiologique propre à chaque pathologie.

On a perdu de vue 2 filles ayant un syndrome de McCune Albright (parties à Alger) : une suite à une fracture du col de Fémur pour une prise en charge orthopédique plus spécialisée (et bien sûr après perfusion de bisphosphonates et mise en route du Fémara*) et la deuxième par évulsion.

La tumeur ovarienne (Tumeur de la granulosa) également perdue de vue après la chirurgie, après que les parents se sont assuré que l'état de santé de leur fille ne posait pas de problème.

L'hypothyroïdie s'est vue améliorer son état après mise en route du traitement par lévothyrox avec disparition aussi bien de sa péricardite que ses kystes ovariens.

Pour la fille qui a présenté un kyste ovarien, on a mis en route le Femara* pour une durée de 3 mois puis après un contrôle échographique, disparition totale du kyste ainsi que les seins.

Et depuis elle sous simple surveillance.

Pour les HCS, un traitement substitutif par hydrocortisone mis en route à la dose de 20mg/m²/j.

XI-4-Chevauchement des traitements :

Certains patients qui avaient initialement une PPP se sont vus administrés des analogues de GnRH quelques temps après le TRT étiologique suite au développement chez eux d'une PPC par entrainement de l'axe HHG (le cas notamment des HCS).

XII-Evolution :

XII-1-clinique :

1-Tanner :

On note que 42,2% de nos patientes avaient un stade de Tanner pour le développement des seins entre stade 1 et 2 avec quand même 24,5% au stade 3 alors qu'initialement le stade 3 représentait 48,9% et entre stade 1 et 2, 40% donc on peut dire qu'il y avait une diminution du volume des seins du fait de la suppression oestrogénique, ce qui concorde bien avec les directives des guidelines de 2004 qui disent que la progression du développement mammaire ou testiculaire est suggestive d'échec du traitement mais la progression de la pubarche peut indiquer une adrénarchie normale [97].

2-Vitesse de croissance :

Après un suivi d'une année, il s'est avéré que la médiane de la VC était de 6,5cm avec IIQ : 5-8,8cm

Cette VC annuelle est superposable à celle d'un enfant pré-pubère et ceci est sûrement au TRT par analogue GnRH d'ailleurs dans le consensus du traitement par GnRH il a été dit que la vitesse de croissance, le score SD de taille (SDS) et l'avance de l'AO devraient diminuer pendant le traitement[97].

3-BMI :

La moyenne du BMI un an après le traitement était de 17,89 +/-2,93 soit un gain par rapport au BMI de départ, avec une différence significative P= 0,02.

Notre résultat ne colle pas avec l'analyse qui indique que l'IMC SDS n'a pas augmenté après traitement quel que soit l'âge au moment de la présentation[97].

4-Taille adulte prédite avant et après TRT :

La moyenne de la taille cible prédite avant traitement était de 158,20cm avec un minimum de 127,03 cm et un maximum de 177,20cm.

DISCUSSION

Tableau 73: Répartition de la taille prédite avant traitement selon les données de la littérature

études	Année d'étude	Taille prédite avant TRT
Carel[160]	1999	156,4
Antoniazzi[293]	2000	155,5
léger[294]	2000	157,7
Nabhan[127]	2009	158,5
Swaiss[295]	2017	158,5
Notre étude	2018-2020	158,2

Après comparaison de nos résultats avec les différentes études, nous constatons que la taille prédite avant TRT était de 158,5 cm qui est similaire à celle de Nabhan et al[127] de la jordanienne de Swaiss et al[295] et la française de Léger et al[101] et légèrement élevée par rapport à l'étude italienne de Antoniazzi et al[293] et la française de Carel et al[160] ceci est peut être le fait que nos malades arrivent déjà à un stade avancé et que le traitement était entamé juste après confirmation de l'origine centrale.

La médiane du delta de la taille adulte prédite avant et après TRT (avec la méthode de Bayley-Pinneau) est de 2,6cm avec IIQ : -4,3-8,6 cm soit un gain de 2,6cm.

En règle générale, la hauteur est prédite avec la méthode de Bayley-Pinneau, qui est considérée comme la plus précise dans le cadre de la puberté précoce

.Dans certains cas, cependant, cette méthode peut conduire à une surestimation de la taille adulte[296].

Dans le contexte de la puberté précoce chez les filles, cette méta analyse[296] montre que le traitement au GnRHa est associée à un gain significatif par rapport à l'absence de traitement (c'est-à-dire le groupe témoin).

Les principaux résultats de cette méta-analyse ont montré que par rapport à l'absence de traitement, le traitement à la GnRHa améliorait la taille adulte finale des filles en augmentant de $\geq 2,32$ cm[226].

5-Age osseux :

La médiane de l'avance de l'AO durant l'année de TRT était de 1 an avec un IIQ : 0,95- 2,3 ans.

Donc durant l'année de TRT, on peut dire qu'il y a eu un ralentissement de l'avance de l'AO et ceci est du surement au TRT

XII-2-Biologie :

La moyenne de la LH avant le TRT était de 1,00 μ U/ml et 24Heures après injection de l'analogue GnRH 0,87

La moyenne de la FSH avant TRT était de 1,22 et 24 heures après injection 1,13

Bien qu'il y ait unanimité concernant la valeur des indices auxologiques tels que la vitesse de croissance, le stade de Tanner et la maturation squelettique, aucun accord n'existe sur la nécessité de mesures biochimiques de l'efficacité du traitement selon Zung et al[297].

De manière inattendue, les valeurs aléatoires ultrasensibles de LH restent fréquemment dans la plage pubertaire chez les enfants recevant un traitement par GnRHa, qui fournit par ailleurs une suppression adéquate de l'axe HPG, et par conséquent ces valeurs peuvent être trompeuses. Étant donné le manque de preuves d'une association entre la surveillance biochimique et la taille adulte, il est raisonnable de renoncer à tout test sanguin de routine chez les enfants traités pour une PPC. Si l'échec du traitement est suspecté pour des raisons cliniques, un test de stimulation GnRHa est recommandé [298].

XII-3-Radiologie :

La médiane du delta de la surface utérine était de -2 cm² avec un IIQ : -3,3, -0,23cm²

Ceci pour dire que le volume utérin a diminué et ce du fait du freinage de l'axe HH donc plus d'œstrogènes qui font augmenter l'utérus.

Les mêmes résultats ont été trouvés pour la surface des ovaires, la médiane du delta de la surface de l'ovaire droit était de -1,3 avec un IIQ : -1,3- 0,83 et de l'ovaire gauche -1,6 avec un IIQ : -1,6—0,81, nos données sont similaires de l'étude chinoise de Qi et al [299] qui ont trouvé une diminution du volume utérin et ovarien sous traitement par GnRH.

XII-4 Effets secondaires :

Parmi les effets secondaires signalés par nos malades : un saignement vaginal survenant après la première injection de GnRH chez 8 filles, ainsi que céphalées chez 2 filles et 1 qui a signalé une bouffée de chaleur.

Ces effets secondaires sont bien connus et ne nécessitent aucune action mais juste une surveillance.

XIII-Qualité de vie :

XIII-1-Enfants :

On note que le score total des enfants avant et après traitement, s'est légèrement élevé témoignant ainsi une amélioration de la qualité de vie de ces enfants après la mise en route du traitement chose confirmée par le score social.

DISCUSSION

Le score PedsQL (OS) global moyen était de $78,71 \pm 10,84$ pour les enfants atteints de PP dans l'étude Turque de Turan et al[300] qui ont conclu que la qualité de vie des PP était inférieure à celle des enfants normaux.

Dans l'étude chinoise de Yang et al[301] les enfants atteints d'ICPP avaient de moins bons résultats que leurs pairs en bonne santé en termes de fonctionnement émotionnel, de fonctionnement social, de fonctionnement scolaire, de santé psychosociale et de QVLS totale à l'aide de l'instrument PedsQL™ 4.0 GCS

Cependant, une étude en Australie[302] a montré que les enfants qui ont connu une puberté précoce n'avaient de mauvais résultats que sur les scores de résumé de santé psychosociale PedsQL™, mais avaient des scores similaires dans d'autres dimensions en tant que témoin.

XIII-2-Parents :

Sur les résultats du questionnaire du PadsQl fait chez les parents, nous avons noté, qu'après mise en route du traitement, le score de qualité de vie s'est nettement amélioré, peut-être parce qu'ils étaient plus rassurés et en sécurité lorsqu'un traitement a été entrepris et qui pouvait stopper les symptômes.

Nous avons constaté aussi que l'angoisse initiale qui les hantait, s'est dissipée au fil du temps laissant place à plus de confiance et d'espérance.

Conclusion et Perspectives

Conclusion et Perspectives

La puberté est une période charnière qui va s'accompagner de changements somatiques et psychologiques. De nombreux facteurs vont influencer son évolution. Une bonne connaissance de son déroulement normal est indispensable pour en identifier les troubles.

Nous assistons indéniablement depuis plus de cinquante ans à un rajeunissement de l'âge d'entrée en puberté, ce phénomène se poursuivant encore de nos jours. Bien que sa prévalence soit basse, nous constatons une augmentation de son incidence qui a été rapportée dans de nombreux pays.

Pour expliquer ce phénomène, beaucoup des travaux scientifiques sont menés chez l'Homme afin de déterminer les facteurs de risque pour sa survenue.

Bien qu'en apparence bénigne, la PP représente une cause de petite taille finale irréversible et peut cacher de sérieuses étiologies aussi bien centrales que périphériques.

Au terme de ce modeste travail, et dans la perspective d'aider les praticiens à mieux s'orienter en cas de suspicion de PP, de mieux définir l'âge exact d'apparition des signes de puberté et d'établir un modèle diagnostique adapté aux moyens disponibles dans notre pays, nous tenons à suggérer les propositions suivantes :

1- Plaidoyer pour un registre hospitalier à défaut d'un registre national, permettant la collecte des données des malades atteints de PP et le suivi de leurs besoins.

1- Pour améliorer la prise en charge de la maladie, il est souhaitable de promouvoir :

❖ La sensibilisation de la population via les médias ou les réseaux sociaux quant à l'âge d'apparition des signes de puberté qui doivent emmener à la consultation.

❖ La formation médicale initiale pour les étudiants en graduation avec l'augmentation du volume horaire destiné à cette pathologie et l'acquisition de connaissances adéquates.

❖ La programmation de cycles de formation continue au profit du personnel de santé s'occupant des enfants malades à évaluer par la palpation la puberté, les inciter à bien remplir les carnets de santé et à utiliser les courbes de croissance.

2- Standardiser le test dynamique par l'analogie de GnRH qui représente le gold standard du diagnostic.

3- Standardiser la méthode de dosage des gonadotrophines.

5- Une équipe multidisciplinaire entraînée faite d'endocrino-pédiatre, radio-pédiatre, médecin biochimiste, endocrinologue, pédopsychiatre ou psychologue; devrait être mise en place pour l'élaboration de plans de soins individuels pour chaque patient et établir des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP).

6- Créer une société d'endocrinologie pédiatrique qui aurait pour mission l'élaboration de recommandations nationales de diagnostic et de prise en charge de la PP.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

7- Il est primordial de mettre en place des centres de référence dispersés dans tout le pays et des plans de prise en charge des maladies rares et spécialement pour PP.

8- Création d'associations de malades atteints de PP. Les associations contribuent à une prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les parents de malades et les soignants.

9- Fournir un support psychosocial continu et encourager les patients et leurs familles à rechercher un appui auprès des instances de soutien social en fonction de leurs besoins individuels.

10- Organiser la transition des soins de la pédiatrie à l'endocrinologie adulte, l'équipe adulte doit être intéressée et formée afin d'éviter toute perte de chance pour les patients. La transition doit être un phénomène actif tant pour le patient que pour les soignants.

La question du tempo du développement pubertaire est un motif fréquent de consultation en endocrinologie pédiatrique. Une puberté est dite précoce si elle débute avant 8 ans chez les filles et 9,5 ans chez les garçons.

La puberté précoce est le plus souvent centrale (PPC), dépendante des gonadotrophines. Les analogues de la GnRH sont utilisés dans le traitement des PPC depuis plus de 30 ans.

Nous avons fixé comme objectif principal, la prévalence de la pathologie dans une consultation spécialisée.

Notre étude est transversale descriptive, mono-centrique où les enfants sont recrutés dans le service de pédiatrie et des wilayas limitrophes.

Notre travail a fait ressortir une prévalence élevée de la pathologie qui ne reflète en aucun celle dans la population générale d'où l'intérêt de faire de plus larges études à l'échelle nationale afin d'estimer sa prévalence.

Il ressort aussi que certains facteurs de risque peuvent jouer un rôle dans sa survenue précoce.

Nous n'avons pas trouvé de problèmes pour poser le diagnostic de la pathologie cependant l'accès au traitement nécessite une couverture sociale qui, hélas, n'est pas trouvée chez tous les patients d'ailleurs à cause de ça, une fille de la cohorte a fini à 131 cm.

L'appréciation de la qualité de vie était un point fort de cette étude car peu ou non traitée dans cette pathologie.

Nous souhaitons qu'il y ait de plus d'études algériennes sur cette pathologie afin de standardiser les méthodes diagnostiques et établir un protocole de prise en charge sans oublier la prise en charge psychologique.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Fuqua JS. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2013;98(6):2198-207.
2. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. mars 2016;4(3):254-64.
3. Bouvattier C, Pienkowski C. Puberté précoce. Paris; Berlin; Heidelberg: Springer; 2014.
4. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier Onset of Puberty in Girls: Relation to Increased Body Mass Index and Race. *PEDIATRICS*. 1 août 2001;108(2):347-53.
5. Kumanov P, Agarwal A, éditeurs. Puberty: Physiology and Abnormalities [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-32122-6>
6. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. août 2018;32(4):343-54.
7. Jean-Claude C, Juliane L. Precocious Puberty. *The New England Journal of Medicine*. 2008;12.
8. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent Secular Trends in Pubertal Timing: Implications for Evaluation and Diagnosis of Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(3):137-45.
9. Sperling M, éditeur. *Pediatric endocrinology*. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014. 1061 p.
10. Bouvattier C. Micropénis. *Archives de Pédiatrie*. juin 2014;21(6):665-9.
11. Barrière P, Langlois ML, Mirallié S, Jean M. Embryologie de l'appareil génital féminin. *EMC - Gynécologie*. janv 2007;2(4):1-14.
12. Becker M, Hesse V. Minipuberty: Why Does it Happen? *Horm Res Paediatr*. 2020;93(2):76-84.
13. Grotzinger AD, Briley DA, Engelhardt LE, Mann FD, Patterson MW, Tackett JL, et al. Genetic and environmental influences on pubertal hormones in human hair across development. *Psychoneuroendocrinology*. avr 2018;90:76-84.
14. Zhu J, Kusa TO, Chan YM. Genetics of pubertal timing: Current Opinion in Pediatrics. août 2018;30(4):532-40.
15. Toro CA, Aylwin CF, Lomniczi A. Hypothalamic epigenetics driving female puberty. *J Neuroendocrinol*. juill 2018;30(7):e12589.
16. Manotas MC, González DM, Céspedes C, Forero C, Rojas Moreno AP. Genetic and Epigenetic Control of Puberty. *Sex Dev*. 2022;16(1):1-10.
17. Motti ML, Meccariello R. Minireview: The Epigenetic Modulation of KISS1 in Reproduction and Cancer. *IJERPH*. 22 juill 2019;16(14):2607.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

18. Lomniczi A, Wright H, Ojeda SR. Epigenetic regulation of female puberty. *Frontiers in Neuroendocrinology*. janv 2015;36:90-107.
19. Vazquez MJ, Toro CA, Castellano JM, Ruiz-Pino F, Roa J, Beiroa D, et al. SIRT1 mediates obesity- and nutrient-dependent perturbation of pubertal timing by epigenetically controlling Kiss1 expression. *Nat Commun*. déc 2018;9(1):4194.
20. Polak M, Samara-boustani D, Beltrand J, Flechtner I, Thalassinos C, Bidet M, et al. Le système gnRH : implications dans la puberté précoce de l'enfant. *bavf*. 2014;167(1):79-85.
21. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine Screening by Brain Magnetic Resonance Imaging Is Not Indicated in Every Girl With Onset of Puberty Between the Ages of 6 and 8 Years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. déc 2014;99(12):4455-61.
22. Teilmann G. Prevalence and Incidence of Precocious Pubertal Development in Denmark: An Epidemiologic Study Based on National Registries. *PEDIATRICS*. 1 déc 2005;116(6):1323-8.
23. Huang H, Liu L, Su S, Xie D. Self-consciousness and depression in precocious pubertal children. *J Int Med Res*. mai 2021;49(5):030006052110202.
24. Le Moal J, Rigou A, Le Tertre A, De Crouy-Channel P, Léger J, Carel JC. Marked geographic patterns in the incidence of idiopathic central precocious puberty: a nationwide study in France. *European Journal of Endocrinology*. janv 2018;178(1):33-41.
25. Messahel A, Benmohamed K, Khansal S, Nouri N, Boukri A, Boulefkhad R, et al. Étiologies des pubertés précoces chez les enfants algériens. *Annales d'Endocrinologie*. sept 2017;78(4):284.
26. Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, Pedicelli S, Cappa M. "Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center". *Ital J Pediatr*. déc 2021;47(1):52.
27. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, Paci S, Parpagnoli M, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. déc 2020;46(1):165.
28. Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]*. 8 déc 2021 [cité 17 janv 2022];0(0). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2021-0565/html>
29. Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner ET, Arah OA, Olsen J, et al. Childhood overweight and obesity and timing of puberty in boys and girls: cohort and sibling-matched analyses. *International Journal of Epidemiology*. 1 juin 2020;49(3):834-44.
30. Boafu A, Greenham S, Alenezi S, Robillard R, Pajer K, Tavakoli P, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *NSS*. janv 2019;Volume 11:1-10.
31. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocrine Reviews*. 1 oct 2003;24(5):668-93.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

32. Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal Development in The Netherlands 1965–1997. *Pediatr Res.* oct 2001;50(4):479-86.
33. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary Sexual Characteristics and Menses in Young Girls Seen in Office Practice: A Study from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics.* 1 avr 1997;99(4):505-12.
34. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sørensen TIA, et al. Examination of US Puberty-Timing Data from 1940 to 1994 for Secular Trends: Panel Findings. *Pediatrics.* 1 févr 2008;121(Supplement_3):S172-91.
35. Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, Holm K, Laursen EM, et al. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl.* févr 2006;29(1):247-55.
36. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent Decline in Age at Breast Development: The Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics.* 1 mai 2009;123(5):e932-9.
37. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM, et al. Pubertal Assessment Method and Baseline Characteristics in a Mixed Longitudinal Study of Girls. *Pediatrics.* 1 sept 2010;126(3):e583-90.
38. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, de Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. :7.
39. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarcheal Age and Growth Pattern of Indian Girls Adopted in Sweden: I. Menarcheal Age. *Acta Paediatrica.* août 1991;80(8-9):852-8.
40. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased Risk of Precocious Puberty in Internationally Adopted Children in Denmark. *Pediatrics.* 1 août 2006;118(2):e391-9.
41. Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of Phthalate Esters in the Serum of Young Puerto Rican Girls with Premature Breast Development. *Environmental Health Perspectives.* 2000;108(9):6.
42. Sáenz de Rodríguez CA, Bongiovanni AM, Borrego LC de. An epidemic of precocious development in Puerto Rican children. *The Journal of Pediatrics.* sept 1985;107(3):393-6.
43. Anderson CA, Duffy DL, Martin NG, Visscher PM. Estimation of Variance Components for Age at Menarche in Twin Families. *Behav Genet.* 3 oct 2007;37(5):668-77.
44. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative Weight and Race Influence Average Age at Menarche: Results From Two Nationally Representative Surveys of US Girls Studied 25 Years Apart. *Pediatrics.* 1 avr 2003;111(4):844-50.
45. Tapiero H, Nguyen Ba G, Tew KD. Estrogens and environmental estrogens. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* févr 2002;56(1):36-44.
46. Ibarreta D, Daxenberger A, Meyer HHD. Possible health impact of phytoestrogens and xenoestrogens in food. *APMIS.* juill 2001;109(S103):S402-25.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

47. Hussein H. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology*. 15 oct 2001;167(2):101-34.
48. Breivik K, Alcock R, Li YF, Bailey RE, Fiedler H, Pacyna JM. Primary sources of selected POPs: regional and global scale emission inventories. *Environmental Pollution*. mars 2004;128(1-2):3-16.
49. Laws SC. Estrogenic Activity of Octylphenol, Nonylphenol, Bisphenol A and Methoxychlor in Rats. *Toxicological Sciences*. 1 mars 2000;54(1):154-67.
50. Rasier G, Toppari J, Parent AS, Bourguignon JP. Female sexual maturation and reproduction after prepubertal exposure to estrogens and endocrine disrupting chemicals: A review of rodent and human data. *Molecular and Cellular Endocrinology*. juill 2006;254-255:187-201.
51. Vasiliu O. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Human Reproduction*. 1 juill 2004;19(7):1506-12.
52. Ouyang F. Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occupational and Environmental Medicine*. 1 déc 2005;62(12):878-84.
53. Patisaul HB. Effects of Environmental Endocrine Disruptors and Phytoestrogens on the Kisspeptin System. In: Kauffman AS, Smith JT, éditeurs. *Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [cité 17 janv 2022]. p. 455-79. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 784). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-6199-9_21
54. Golub MS, Collman GW, Foster PMD, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, Reiter EO, et al. Public Health Implications of Altered Puberty Timing. *Pediatrics*. 1 févr 2008;121(Supplement_3):S218-30.
55. Patton GC, Viner R. Pubertal transitions in health. *The Lancet*. mars 2007;369(9567):1130-9.
56. Hamilton AS. Puberty and Genetic Susceptibility to Breast Cancer in a Case–Control Study in Twins. *The New England Journal of Medicine*. 2003;10.
57. Palmer JR. Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1 août 2006;15(8):1509-14.
58. Fenton SE, Reed C, Newbold RR. Perinatal Environmental Exposures Affect Mammary Development, Function, and Cancer Risk in Adulthood. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 10 févr 2012;52(1):455-79.
59. Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, Slora E, Hussey M, Dowshen SA, et al. Secondary Sexual Characteristics in Boys: Data From the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics*. 1 nov 2012;130(5):e1058-68.
60. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic Differences in the Presence of Secondary Sex Characteristics and Menarche Among US Girls: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Pediatrics*. 1 oct 2002;110(4):752-7.
61. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, et al. National Estimates of the Timing of Sexual Maturation and Racial Differences Among US Children. *Pediatrics*. 1 nov 2002;110(5):911-9.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

62. Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Juul A. Recent Changes in Pubertal Timing in Healthy Danish Boys: Associations with Body Mass Index. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. janv 2010;95(1):263-70.
63. Rubin C, Maisonet M, Kieszak S, Monteilh C, Holmes A, Flanders D, et al. Timing of maturation and predictors of menarche in girls enrolled in a contemporary British cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. sept 2009;23(5):492-504.
64. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Bräuner EV, et al. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 6 avr 2020;174(4):e195881.
65. Bordini B, Rosenfield RL. Normal Pubertal Development: Part II: Clinical Aspects of Puberty. *Pediatrics in Review*. 1 juill 2011;32(7):281-92.
66. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics*. déc 2013;132(6):1019-27.
67. Ersen A, Onal H, Yıldırım D, Adal E. Ovarian and uterine ultrasonography and relation to puberty in healthy girls between 6 and 16 years in the Turkish population: a cross-sectional study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1 janv 2012 [cité 26 oct 2022];25(5-6). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2012-0014/html>
68. Haber HP, Mayer EI. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. *Pediatr Radiol*. mars 1994;24(1):11-3.
69. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a Secular Trend in Age of Menarche. *N Engl J Med*. 29 avr 1982;306(17):1033-5.
70. Christensen KY, Maisonet M, Rubin C, Holmes A, Flanders WD, Heron J, et al. Pubertal Pathways in Girls Enrolled in a Contemporary British Cohort. *International Journal of Pediatrics*. 2010;2010:1-8.
71. Metcalf MG, Skidmore DS, Lowry GF, Mackenzie JA. Incidence of ovulation in the years after the menarche. *Journal of Endocrinology*. mai 1983;97(2):213-9.
72. Kumanov P, Jordanov J, Robeva' R, Tomova A. Anthropometrical indices and pubertal maturation of boys in Bulgaria. :6.
73. Fujieda K, Matsuura N. Growth and Maturation in the Male Genitalia From Birth to Adolescence II. Change of Penile Length. *Pediatr Int*. avr 1987;29(2):220-3.
74. Growth and Development of Male External Genitalia: A Cross-sectional Study of 6200 Males Aged 0 to 19 Years. *ARCH PEDIATR ADOLESC MED*. 2010;164(12):6.
75. Dattani MT, Brook CGD, éditeurs. *Brook's clinical pediatric endocrinology*. Seventh Edition. Hoboken, NJ: Wiley; 2020. 1 p.
76. Sotos JF, Tokar NJ. Testicular volumes revisited: A proposal for a simple clinical method that can closely match the volumes obtained by ultrasound and its clinical application. *Int J Pediatr Endocrinol*. déc 2012;2012(1):17.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

77. Bouvattier C, Pienkowski C, éditeurs. Early Puberty [Internet]. Paris: Springer Paris; 2016 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0543-6>
78. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Malumbres-Chacon M, Ahmed-Mohamed L, -Guindulain MJC, Berrade-Zubiri S. Clinical data and basal gonadotropins in the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Endocrine Connections*. févr 2021;10(2):164-70.
79. Vuralli D. Santral puberte prekoks tanısında bazal lütenizan hormon düzeyinin yeterliliği. *Turk Pediatri Ars* [Internet]. 2019 [cité 29 août 2021]; Disponible sur: <http://turkarchpediatr.org//en/adequacy-of-basal-luteinizing-hormone-levels-in-the-diagnosis-of-central-precocious-puberty-1335>
80. Heo S, Lee YS, Yu J. Basal serum luteinizing hormone value as the screening biomarker in female central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 30 sept 2019;24(3):164-71.
81. Cao R, Liu J, Fu P, Zhou Y, Li Z, Liu P. The Diagnostic Utility of the Basal Luteinizing Hormone Level and Single 60-Minute Post GnRH Agonist Stimulation Test for Idiopathic Central Precocious Puberty in Girls. *Front Endocrinol*. 12 août 2021;12:713880.
82. Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, Arcari AJ, Ballerini MG, Bergadá I, et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous Triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Clin Endocrinol*. mars 2013;78(3):398-404.
83. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, Montanari G, Giannone G, Cappa M, et al. The Response to Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Stimulation Test Does Not Predict the Progression to True Precocious Puberty in Girls With Onset of Premature Thelarche in the First Three Years of Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 févr 2014;99(2):433-9.
84. Poomthavorn P, Khlairit P, Mahachoklertwattana P. Subcutaneous Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist (Triptorelin) Test for Diagnosing Precocious Puberty. *Horm Res*. 2009;72(2):114-9.
85. Ab Rahim SN, Omar J, Tuan Ismail TS. Gonadotropin-releasing hormone stimulation test and diagnostic cutoff in precocious puberty: a mini review. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 30 sept 2020;25(3):152-5.
86. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, van Rijn RR, Fricke O, Werther G, et al. The Use of Bone Age in Clinical Practice – Part 2. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(1):10-6.
87. Pan I, Baird GL, Mutasa S, Merck D, Ruzal-Shapiro C, Swenson DW, et al. Rethinking Greulich and Pyle: A Deep Learning Approach to Pediatric Bone Age Assessment Using Pediatric Trauma Hand Radiographs. *Radiology: Artificial Intelligence*. 1 juill 2020;2(4):e190198.
88. Lee BD, Lee MS. Automated Bone Age Assessment Using Artificial Intelligence: The Future of Bone Age Assessment. *Korean J Radiol*. 2021;22(5):792.
89. Eitel KB, Eugster EA. Differences in Bone Age Readings Between Pediatric Endocrinologists and Radiologists. *Endocrine Practice*. mars 2020;26(3):328-31.
90. Cavallo F, Mohn A, Chiarelli F, Giannini C. Evaluation of Bone Age in Children: A Mini-Review. *Front Pediatr*. 12 mars 2021;9:580314.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

91. Lemaire P, Duhil de Bénazé G, Mul D, Heger S, Oostdijk W, Brauner R. A mathematical model for predicting the adult height of girls with idiopathic central precocious puberty: A European validation. *Topor LS, éditeur. PLoS ONE.* 9 oct 2018;13(10):e0205318.
92. Villalobos Gálvez M, Beltrán Salazar VP, Pérez Adell M, Durán Feliubadalo C, Corripio R. Updated reference values in pelvic ultrasonography for a Spanish population of healthy girls between 6 and 12 years old. *Endocrinol Diab Metab [Internet].* juill 2021 [cité 29 août 2021];4(3). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/edm2.233>
93. Asavaoie C. Ovarian and uterine ultrasonography in pediatric patients. Pictorial essay. *Med Ultrason.* 1 juin 2014;16(2):160-7.
94. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* nov 2008;32(6):819-27.
95. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, et al. Etiology and Age Incidence of Precocious Puberty in Girls: A Multicentric Study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet].* janv 2000 [cité 11 janv 2022];13(Supplement). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2000.13.S1.695/html>
96. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central Precocious Puberty in Girls: An Evidence-Based Diagnosis Tree to Predict Central Nervous System Abnormalities. *Pediatrics.* 1 janv 2002;109(1):61-7.
97. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, on behalf of the members of the ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. *PEDIATRICS.* 1 avr 2009;123(4):e752-62.
98. Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 26 juill 2018;31(7):701-10.
99. Kaplowitz PB, Oberfield SE, the Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the Age Limit for Defining When Puberty Is Precocious in Girls in the United States: Implications for Evaluation and Treatment. *Pediatrics.* 1 oct 1999;104(4):936-41.
100. Ng SM, Kumar Y, Cody D, Smith CS, Didi M. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. :5.
101. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *The Journal of Pediatrics.* déc 2000;137(6):819-25.
102. Kaplowitz P. Clinical Characteristics of 104 Children Referred for Evaluation of Precocious Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* août 2004;89(8):3644-50.
103. de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Premature Thelarche: Age at Presentation Affects Clinical Course but Not Clinical Characteristics or Risk to Progress to Precocious Puberty. *The Journal of Pediatrics.* mars 2010;156(3):466-71.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

104. Oberfield SE, Sopher AB, Gerken AT. Approach to the Girl with Early Onset of Pubic Hair. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2011;96(6):1610-22.
105. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, Bertelloni S, Urso L, Galluzzi F, et al. Etiology of Central Precocious Puberty in Males: The Results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. janv 2000 [cité 16 janv 2022];13(Supplement). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2000.13.S1.687/html>
106. Jung H, Probst EN, Hauffa BP, Partsch CJ, Dammann O. Association of Morphological Characteristics with Precocious Puberty and/or Gelastic Seizures in Hypothalamic Hamartoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 oct 2003;88(10):4590-5.
107. Yoon DY, Kim JH. An 11-month-old girl with central precocious puberty caused by hypothalamic hamartoma. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(4):235.
108. Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zerah M, et al. Hypothalamic-Pituitary Lesions in Pediatric Patients: Endocrine Symptoms Often Precede Neuro-Ophthalmic Presenting Symptoms. *The Journal of Pediatrics*. nov 2012;161(5):855-863.e3.
109. Mz F, Ah Z, Ma Z. Precocious puberty in children: A review of imaging findings. :8.
110. Chan YM, Fenoglio-Simeone KA, Paraschos S, Muhammad L, Troester MM, Ng Y tze, et al. Central Precocious Puberty due to Hypothalamic Hamartomas Correlates with Anatomic Features but Not with Expression of GnRH, TGF α , or *KISS1*. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(5):312-9.
111. Parent AS, Matagne V, Westphal M, Heger S, Ojeda S, Jung H. Gene Expression Profiling of Hypothalamic Hamartomas: A Search for Genes Associated with Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr*. 2008;69(2):114-23.
112. Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z. Growth, Puberty, and Endocrine Functions in Patients With Sporadic or Familial Neurofibromatosis Type 1: A Longitudinal Study. *Pediatrics*. 1 juin 1999;103(6):1257-62.
113. Jorsal T, Rørth M. Intracranial germ cell tumours. A review with special reference to endocrine manifestations. *Acta Oncologica*. janv 2012;51(1):3-9.
114. Lacroix-Boudhrioua V, Linglart A, Ancel PY, Falip C, Bougnères PF, Adamsbaum C. Pineal cysts in children. *Insights Imaging*. déc 2011;2(6):671-8.
115. Shalitin S, Gal M, Goshen Y, Cohen I, Yaniv I, Phillip M. Endocrine Outcome in Long-Term Survivors of Childhood Brain Tumors. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(2):113-22.
116. Teles MG, Trarbach EB, Seminara SB, Kaiser UB. A GPR54-Activating Mutation in a Patient with Central Precocious Puberty. *The New England Journal of Medicine*. 2008;7.
117. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. mars 2016;4(3):265-74.
118. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 2019;33(3):101262.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

119. Toutoudaki K, Paltoglou G, Paschalidou E, Tsrana E, Christopoulos P. Pathophysiology of Peripheral Precocious Puberty in girls: an overview. *DAH* [Internet]. 14 oct 2021 [cité 19 janv 2022];1(4). Disponible sur: <https://dah-journal.com/index.php/dah/article/view/15>
120. Holbrook L, Brady R. McCune Albright Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537092/>
121. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. déc 2008;3(1):12.
122. 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*. mai 2004;89(5):2107-13.
123. Corica D, Aversa T, Pepe G, De Luca F, Wasniewska M. Peculiarities of Precocious Puberty in Boys and Girls With McCune-Albright Syndrome. *Front Endocrinol*. 22 juin 2018;9:337.
124. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2018;103(11):4043-88.
125. Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 2019;33(3):101273.
126. Rousseau-Merck MF, Misrahi M, Atger M, Loosfelt H, Milgrom E, Berger R. Localization of the human luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene (LHCGR) to chromosome 2p21. *CGR*. 1990;54(1-2):77-9.
127. Nabhan ZM, Eugster EA. Testotoxicosis with an Episodic Course: An Unusual Case Within a Series. *AACE Clinical Case Reports*. janv 2019;5(1):e50-3.
128. Holland FJ, Kirsch SE, Selby R. Gonadotropin-Independent Precocious Puberty ("Testotoxicosis"): Influence of Maturational Status on Response to Ketoconazole. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. févr 1987;64(2):328-33.
129. Martin M, Wu S, Martin A, Rennert O, Chan W. Testicular seminoma in a patient with a constitutively activating mutation of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor. *European Journal of Endocrinology*. 1 juill 1998;101-6.
130. Leschek EW, Chan WY, Diamond DA, Kaefer M, Jones J, Barnes KM, et al. Nodular Leydig cell hyperplasia in a boy with familial male-limited precocious puberty. *The Journal of Pediatrics*. 1 juin 2001;138(6):949-51.
131. Wu H, Pangas SA, Eldin KW, Patel KR, Hicks J, Dietrich JE, et al. Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Clinicopathologic Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. févr 2017;30(1):138-43.
132. Bravo-Balado A, Torres Castellanos L, Carrillo Rodríguez A, Gómez Zapata D, Lammoglia Hoyos JJ, Andrade R, et al. Primary Mediastinal Pure Seminomatous Germ Cell Tumor (Germinoma) as a Rare Cause of Precocious Puberty in a 9-Year-Old Patient. *Urology*. déc 2017;110:216-9.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

133. Starzyk J, Starzyk B, Bartnik-Mikuta A, Urbanowicz W, Dziatkowiak H. Gonadotropin releasing hormone-independent precocious puberty in a 5 year-old girl with suprasellar germ cell tumor secreting beta-hCG and alpha-fetoprotein. *J Pediatr Endocrinol Metab.* juin 2001;14(6):789-96.
134. Marret JB, Raffoul L, Ribault V, Ravasse P, Rod J. Adrenocortical tumor with precocious puberty in a 2-month-old girl: Adrenocortical tumor in a 2-month-old girl. *Pediatr Int.* oct 2015;57(5):1025-7.
135. Drop SLS, Bruining GJ, Visser HKA, Sippell WG. PROLONGED GALACTORRHOEA IN A 6-YEAR-OLD GIRL WITH ISOSEXUAL PRECOCIOUS PUBERTY DUE TO A FEMINIZING ADRENAL TUMOUR. *Clin Endocrinol.* juill 1981;15(1):37-43.
136. Bruzzi P, Messina MF, Bartoli A, Predieri B, Lucaccioni L, Madeo SF, et al. Central Precocious Puberty and Response to GnRH α Therapy in Children with Cerebral Palsy and Moderate to Severe Motor Impairment: Data from a Longitudinal, Case-Control, Multicentre, Italian Study. *International Journal of Endocrinology.* 2017;2017:1-6.
137. Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and Characteristics of Pseudoprecocious Puberty Because of Severe Primary Hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics.* mars 2013;162(3):637-9.
138. An uncommon presentation of a common disorder: Van Wyk–Grumbach syndrome Anne B, Simhadri V, Yerramneni VK, Neusha D - *Thyroid Res Pract* [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.thetrp.net/article.asp?issn=0973-0354;year=2019;volume=16;issue=1;spage=36;epage=38;aulast=Anne>
139. Hemady ZS, Siler-Khodr TM, Najjar S. Precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics.* janv 1978;92(1):55-9.
140. Zhang S, Yang J, Zheng R, Jiang L, Wei Y, Liu G. VanWyk-Grumbach syndrome in a male pediatric patient: A rare case report and literature review. *Experimental and Therapeutic Medicine.* mars 2017;13(3):1151-4.
141. Carel JC. Precocious puberty and statural growth. *Human Reproduction Update.* 1 mars 2004;10(2):135-47.
142. Day FR, Elks CE, Murray A, Ong KK, Perry JRB. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. *Sci Rep.* sept 2015;5(1):11208.
143. Johansson T, Ritzén EM. Very Long-Term Follow-Up of Girls with Early and Late Menarche. In: Delemarre-van de Waal H, éditeur. *Endocrine Development* [Internet]. Basel: KARGER; 2005 [cité 22 janv 2022]. p. 126-36. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/84098>
144. Kaplowitz PB, Backeljauw PF, Allen DB. Toward More Targeted and Cost-Effective Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Girls with Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(1):1-7.
145. Pescovitz OH, Comite F, Hench K, Barnes K, McNemar A, Foster C, et al. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. *J Pediatr.* janv 1986;108(1):47-54.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

146. Chittwar S, Shivprakash null, Ammini AC. Precocious puberty in girls. *Indian J Endocrinol Metab.* déc 2012;16(Suppl 2):S188-191.
147. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-Term Observation of 87 Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs: Impact on Adult Height, Body Mass Index, Bone Mineral Content, and Reproductive Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 janv 2008;93(1):190-5.
148. Clemons RD, Kappy MS, Stuart TE, Perelman AH, Hoekstra FT. Long-term effectiveness of depot gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of children with central precocious puberty. *Am J Dis Child.* juin 1993;147(6):653-7.
149. Mericq V, Lammoglia JJ, Unanue N, Villaroel C, Hernández MI, Avila A, et al. Comparison of three doses of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty: preliminary results. *Clin Endocrinol (Oxf).* nov 2009;71(5):686-90.
150. Isaac H, Patel L, Meyer S, Hall CM, Cusick C, Price DA, et al. Efficacy of a monthly compared to 3-monthly depot GnRH analogue (goserelin) in the treatment of children with central precocious puberty. *Horm Res.* 2007;68(4):157-63.
151. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1999;84(2):415-23.
152. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child.* août 1989;64(8):1170-6.
153. Papadimitriou A, Beri D, Tsiaila A, Fretzayas A, Psychou F, Nicolaidou P. Early growth acceleration in girls with idiopathic precocious puberty. *The Journal of Pediatrics.* juill 2006;149(1):43-6.
154. Zachmann M, Sobradillo B, Frank M, Frisch H, Prader A. Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions. *J Pediatr.* nov 1978;93(5):749-55.
155. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: Correlation with adult height. *The Journal of Pediatrics.* juin 1995;126(6):955-8.
156. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res.* 1997;47(2):54-61.
157. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth Pattern and Final Height after Cessation of Gonadotropin-Suppressive Therapy in Girls with Central Sexual Precocity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 sept 2007;92(9):3483-9.
158. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1999;84(12):4583-90.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

159. Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1995;80(2):546-51.
160. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 1999;84(6):1973-8.
161. Kaltiala-Heino R, Marttunen M, Rantanen P, Rimpelä M. Early puberty is associated with mental health problems in middle adolescence. *Social Science & Medicine.* sept 2003;57(6):1055-64.
162. Albanese A, Hopper NW. Suppression of menstruation in adolescents with severe learning disabilities. *Archives of Disease in Childhood.* 1 juill 2007;92(7):629-32.
163. Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J, Albertsson-Wikland K, Aronson A, Häger A, et al. Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty. *Acta Paediatrica.* 2 janv 2007;93(11):1456-62.
164. Berg-Kelly K, Eriksson J. Adaptation of adopted foreign children at mid-adolescence as indicated by aspects of health and risk taking--a population study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* déc 1997;6(4):199-206.
165. Mul D, Bieman HV den, Slijper F, Oostdijk W, Waelkens J. Psychological assessments before and after treatment of early puberty in adopted children. 2001;9.
166. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr.* juill 1995;127(1):40-6.
167. Resende EAMR, Lara BHJ, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of Basal and Gonadotropin-Releasing Hormone-Stimulated Gonadotropins by Immunochemiluminometric and Immunofluorometric Assays in Normal Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 avr 2007;92(4):1424-9.
168. Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, Anhalt H, Habiby RL, Olney RC, et al. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics.* avr 1996;97(4):517-9.
169. Garibaldi LR, Aceto T, Weber C, Pang S. The relationship between luteinizing hormone and estradiol secretion in female precocious puberty: evaluation by sensitive gonadotropin assays and the leuprolide stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 1993;76(4):851-6.
170. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinyé M, Carrascosa A, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 1994;78(1):30-5.
171. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1988;67(3):474-9.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

172. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *eur j endocrinol.* juin 2006;154(6):891-8.
173. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* sept 2003;22(3):277-83.
174. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr.* mars 1995;154(3):182-6.
175. Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Ng SM, Cassio A, Mul D, Cisternino M, et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. *The Journal of Pediatrics.* oct 2003;143(4):445-50.
176. Kaplowitz PB. Treatment of central precocious puberty: Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. *févr 2009;16(1):31-6.*
177. Eugster EA, Clarke W, Kletter GB, Lee PA, Neely EK, Reiter EO, et al. Efficacy and Safety of Histrelin Subdermal Implant in Children with Central Precocious Puberty: A Multicenter Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 mai 2007;92(5):1697-704.
178. Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, et al. Treatment of Central Precocious Puberty by Subcutaneous Injections of Leuprorelin 3-Month Depot (11.25 mg). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 sept 2002;87(9):4111-6.
179. Klein K, Yang J, Aisenberg J, Wright N, Kaplowitz P, Lahlou N, et al. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1 nov 2016;29(11):1241-8.
180. Klein KO, Freire A, Gryngarten MG, Kletter GB, Benson M, Miller BS, et al. Phase 3 Trial of a Small-volume Subcutaneous 6-Month Duration Leuprolide Acetate Treatment for Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2020;105(10):dgaa479.
181. Gillis D, Karavani G, Hirsch HJ, Strich D. Time to Menarche and Final Height after Histrelin Implant Treatment for Central Precocious Puberty. *The Journal of Pediatrics.* août 2013;163(2):532-6.
182. Silverman LA, Neely EK, Kletter GB, Lewis K, Chitra S, Terleckyj O, et al. Long-Term Continuous Suppression With Once-Yearly Histrelin Subcutaneous Implants for the Treatment of Central Precocious Puberty: A Final Report of a Phase 3 Multicenter Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2015;100(6):2354-63.
183. Silverman LA, Han X, Huang H, Near AM, Hu Y. Clinical characteristics and treatment patterns with histrelin acetate subcutaneous implants vs. leuprolide injections in children with precocious puberty: a real-world study using a US claims database. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 26 août 2021;34(8):961-9.
184. Antoniazzi F, Zamboni G. Central Precocious Puberty: Current Treatment Options. *Pediatric Drugs.* 2004;6(4):211-31.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

185. Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, et al. Treatment of central precocious puberty with depot leuporelin. *European Journal of Endocrinology*. juin 1995;132(6):699-704.
186. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GnRH Agonists: Clinical Implications in Pediatrics. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. janv 2000 [cité 23 janv 2022];13(Supplement). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2000.13.S1.723/html>
187. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, et al. Sequential Comparisons of One-Month and Three-Month Depot Leuprolide Regimens in Central Precocious Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mai 2006;91(5):1862-7.
188. Berek A. A Critical Appraisal of the Effect of Gonadotropin-Releasing Hormon Analog Treatment on Adult Height of Girls with Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 30 déc 2017;9(Suppl 2):33-48.
189. Franzini IA, Yamamoto FM, Bolfi F, Antonini SR, Nunes-Nogueira VS. GnRH analog is ineffective in increasing adult height in girls with puberty onset after 7 years of age: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. déc 2018;179(6):381-90.
190. Schoelwer MJ, Donahue KL, Didrick P, Eugster EA. One-Year Follow-Up of Girls with Precocious Puberty and Their Mothers: Do Psychological Assessments Change over Time or with Treatment? *Horm Res Paediatr*. 2017;88(5):347-53.
191. Biro FM, Pajak A, Wolff MS, Pinney SM, Windham GC, Galvez MP, et al. Age of Menarche in a Longitudinal US Cohort. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. août 2018;31(4):339-45.
192. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):357-72.
193. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N, __. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *eur j endocrinol*. janv 2006;154(1):119-24.
194. Lewis KA, Goldyn AK, West KW, Eugster EA. A single histrelin implant is effective for 2 years for treatment of central precocious puberty. *J Pediatr*. oct 2013;163(4):1214-6.
195. Akaboshi S, Takeshita K. A case of atypical absence seizures induced by leuprolide acetate. *Pediatr Neurol*. sept 2000;23(3):266-8.
196. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, Adolfsson J, Keating NL, Van Hemelrijck M. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol*. sept 2015;68(3):386-96.
197. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation - PubMed [Internet]. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20142454/>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

198. Inman M, Hursh BE, Mokashi A, Pinto T, Metzger DL, Cummings EA. Occurrence of slipped capital femoral epiphysis in children undergoing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for the treatment of central precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(1):64-8.
199. Sasagawa Y, Tachibana O, Nakagawa A, Koya D, Iizuka H. Pituitary apoplexy following gonadotropin-releasing hormone agonist administration with gonadotropin-secreting pituitary adenoma. *J Clin Neurosci.* mars 2015;22(3):601-3.
200. Gül Ü, Kaçar Bayram A, Kendirci M, Hatipoğlu N, Okdemir D, Gümüş H, et al. Pseudotumour Cerebri Presentation in a Child Under the Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* sept 2016;8(3):365-7.
201. Schiave Germano RA. Pseudotumor Cerebri Associated with Leuprolide Acetate for Central Precocious Puberty-Case Report. *J Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2015 [cité 26 janv 2022];06(03). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/pseudotumor-cerebri-associated-with-leuprolide-acetate-for-central-precocious-pubertycase-report-2155-9570-1000444.php?aid=56997>
202. Calcaterra V, Mannarino S, Corana G, Codazzi AC, Mazzola A, Brambilla P, et al. Hypertension during therapy with triptorelin in a girl with precocious puberty. *Indian J Pediatr.* oct 2013;80(10):884-5.
203. Sifaki L, Cachat F, Theintz G, Chehade H. Transient Arterial Hypertension Induced by Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment for Central Precocious Puberty. *Front Pediatr.* 2019;7:74.
204. Acs N, Székács B, Nádasy GL, Várbíró S, Kakucs R, Monos E. The effect of ovariectomy and oestrogen replacement on small artery biomechanics in the rat. *Br J Obstet Gynaecol.* févr 1999;106(2):148-54.
205. Siomou E, Kosmeri C, Pavlou M, Vlahos AP, Argyropoulou MI, Siamopoulou A. Arterial hypertension during treatment with triptorelin in a child with Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol.* sept 2014;29(9):1633-6.
206. De Sanctis V, Soliman AT, Di Maio S, Soliman N, Elsedfy H. Long-term effects and significant Adverse Drug Reactions (ADRs) associated with the use of Gonadotropin-Releasing Hormone analogs (GnRHa) for central precocious puberty: a brief review of literature. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis.* 6 sept 2019;90(3):345-59.
207. Robertsson C, Sävendahl L, Cardemil C. Primary chronic osteomyelitis of the jaw: Rapid improvement after hormonal suppression in a girl with precocious puberty. *Bone Reports.* juin 2021;14:101089.
208. Eugster EA. Aromatase Inhibitors in Precocious Puberty: Rationale and Experience to Date. *Treatments in Endocrinology.* 2004;3(3):141-51.
209. Lampit M, Golander A, Guttman H, Hochberg Z. Estrogen Mini-Dose Replacement during GnRH Agonist Therapy in Central Precocious Puberty: A Pilot Study. :4.
210. Vottero A, Pedori S, Verna M, Pagano B, Cappa M, Loche S, et al. Final Height in Girls with Central Idiopathic Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analog and Oxandrolone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* avr 2006;91(4):1284-7.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

211. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerrone F. Adult Height in Girls with Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues and Growth Hormone. 1999;84(2):4.
212. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. *J Pediatr Endocrinol Metab.* sept 2003;16(7):1005-10.
213. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, et al. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* août 1999;141(2):140-4.
214. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2005;90(3):1371-6.
215. Cassio A, Bal MO, Orsini LF, Balsamo A, Sansavini S, Gennari M, et al. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr.* oct 2006;149(4):532-6.
216. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, et al. Bone Mass at Final Height in Precocious Puberty after Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist with and without Calcium Supplementation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* mars 2003;88(3):1096-101.
217. Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr.* mai 1998;157(5):363-7.
218. Escobar ME, Ropelato MG, Ballerini MG, Gryngarten MG, García Rudaz MC, Veldhuis JD, et al. Acceleration of Luteinizing Hormone Pulse Frequency in Adolescent Girls with a History of Central Precocious Puberty with versus without Hyperandrogenism. *Horm Res Paediatr.* 2007;68(6):278-85.
219. Cisternino M, Pasquino AM, Bozzola M, Balducci R, Lorini R, Pucarelli I, et al. Final height attainment and gonadal function in girls with precocious puberty treated with cyproterone acetate. *Hormone research.* 1992;37(3):86-90.
220. Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Müller J. Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr.* janv 1998;132(1):105-8.
221. Rosenfield RL. Identifying Children at Risk for Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* mars 2007;92(3):787-96.
222. Feuillan P, Calis K, Hill S, Shawker T, Robey PG, Collins MT. Letrozole Treatment of Precocious Puberty in Girls with the McCune-Albright Syndrome: A Pilot Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 juin 2007;92(6):2100-6.
223. Adolescent Development | Annual Review of Psychology [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.psych.52.1.83>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

224. Blakemore S, Burnett S, Dahl RE. The role of puberty in the developing adolescent brain. *Hum Brain Mapp.* 3 mai 2010;31(6):926-33.
225. Sisk CL, Zehr JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Front Neuroendocrinol.* déc 2005;26(3-4):163-74.
226. Luo X, Liang Y, Hou L, Wu W, Ying Y, Ye F. Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol.* mai 2021;94(5):786-96.
227. Wojniusz S, Callens N, Sütterlin S, Andersson S, De Schepper J, Gies I, et al. Cognitive, Emotional, and Psychosocial Functioning of Girls Treated with Pharmacological Puberty Blockage for Idiopathic Central Precocious Puberty. *Front Psychol [Internet].* 12 juill 2016 [cité 24 janv 2022];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpsyg.2016.01053/abstract>
228. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* mars 2016;174(3):R79-87.
229. Gu Q, Luo Y, Ye J, Shen X. Comparative Efficacy and Safety of Three Current Clinical Treatments for Girls with Central Precocious Puberty: A Network Meta-Analysis. *Endocrine Practice.* juill 2019;25(7):717-28.
230. Sonis WA, Comite F, Blue J, Pescovitz OH, Rahn CW, Hench KD, et al. Behavior problems and social competence in girls with true precocious puberty. *J Pediatr.* janv 1985;106(1):156-60.
231. Mendle J, Harden KP, Brooks-Gunn J, Graber JA. Development's tortoise and hare: pubertal timing, pubertal tempo, and depressive symptoms in boys and girls. *Dev Psychol.* sept 2010;46(5):1341-53.
232. Graber JA, Lewinsohn PM, Seeley JR, Brooks-Gunn J. Is psychopathology associated with the timing of pubertal development? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* déc 1997;36(12):1768-76.
233. Williams VSL, Soliman AM, Barrett AM, Klein KO. Review and evaluation of patient-centered psychosocial assessments for children with central precocious puberty or early puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 24 mai 2018;31(5):485-95.
234. Rigou A, Le Moal J, Léger J, Le Tertre A, Carel JC. A new efficient method to monitor precocious puberty nationwide in France. *Eur J Pediatr.* févr 2018;177(2):251-5.
235. Mrug S, Elliott MN, Davies S, Tortolero SR, Cuccaro P, Schuster MA. Early puberty, negative peer influence, and problem behaviors in adolescent girls. *Pediatrics.* janv 2014;133(1):7-14.
236. Chi X, Liu X, Huang Q, Huang L, Zhang P, Chen X. Depressive Symptoms among Junior High School Students in Southern China: Prevalence, Changes, and Psychosocial Correlates. *J Affect Disord.* 1 sept 2020;274:1191-200.
237. Hussein A, Ma`ala E. Body satisfaction and Depression Symptoms among Children with Precocious Puberty in Baghdad City. *Iraqi National Journal of Nursing Specialties.* 7 août 2019;32(1):39-46.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

238. Yang JH, Han SW, Yeom CW, Park YJ, Choi WS, Seo JY, et al. Depression and self-concept in girls with perception of pubertal onset. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* sept 2013;18(3):135-40.
239. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2010;95(9):4305-13.
240. Kim SH, Huh K, Won S, Lee KW, Park MJ. A Significant Increase in the Incidence of Central Precocious Puberty among Korean Girls from 2004 to 2010. *Gonzalez-Bulnes A, éditeur. PLoS ONE.* 5 nov 2015;10(11):e0141844.
241. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update.* juin 2001;7(3):292-302.
242. Elilie Mawa Ongoth F, Youssef Y, Latrech H. Puberté précoce et variantes physiologiques au CHU Mohammed VI Oujda: quel profil diagnostique et thérapeutique? *Annales d'Endocrinologie.* sept 2018;79(4):446.
243. Rifai K, El Khayat Y, Gaouzi A. Puberté précoce: expérience de l'unité d'endocrinologie pédiatrique à l'hôpital d'enfant de Rabat. *Pan Afr Med J [Internet].* 2022 [cité 30 nov 2022];42. Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/42/149/full>
244. Alilech S, Hasni Y, Kbeili R, Kahloun N, Marzouk H, Tej A, et al. Puberté précoce centrale : profils cliniques et thérapeutiques. *Annales d'Endocrinologie.* sept 2018;79(4):289-90.
245. Osman HA, Al-Jurayyan NAM, Babiker AMI, Al-Otaibi HMN, AlKhalifah DH. Precocious puberty: An experience from a major teaching hospital in Central Saudi Arabia. *17(1):6.*
246. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Archives of Disease in Childhood.* 1 févr 1994;70(2):116-8.
247. Jaruratanasirikul S, Thaiwong M. Etiologies of Precocious Puberty: 15-Year Experience in a Tertiary Hospital in Southern Thailand. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet].* janv 2010 [cité 29 août 2021];23(12). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem.2010.200/html>
248. Rohani F. Etiology of precocious puberty, 10 years study in Endocrine Reserch Centre (Firouzgar), Tehran. . pp. 2012;6.
249. Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 Consecutive Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Single-Center Study. *Wolfe A, éditeur. PLoS ONE.* 30 juill 2013;8(7):e70931.
250. Sun Y, Mensah FK, Azzopardi P, Patton GC, Wake M. Childhood Social Disadvantage and Pubertal Timing: A National Birth Cohort From Australia. *Pediatrics.* 1 juin 2017;139(6):e20164099.
251. Özen S, Darcan Ş. Effects of Environmental Endocrine Disruptors on Pubertal Development. *jcrpe.* 5 mars 2011;3(1):1-6.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

252. Zhang L, Zhang D, Sun Y. Adverse Childhood Experiences and Early Pubertal Timing Among Girls: A Meta-Analysis. *IJERPH*. 13 août 2019;16(16):2887.
253. Romans SE, Martin JM, Gendall K, Herbison GP. Age of menarche: the role of some psychosocial factors. *Psychol Med*. juill 2003;33(5):933-9.
254. Henrichs KL, McCauley HL, Miller E, Styne DM, Saito N, Breslau J. Early menarche and childhood adversities in a nationally representative sample. *Int J Pediatr Endocrinol*. déc 2014;2014(1):14.
255. Chen L hui, Shi J rong, Fang Y lan, Liang L, Chen W qin, Chen X zhen. Serum Bisphenol A Concentration and Premature Thelarche in Female Infants Aged 4-month to 2-year. *Indian J Pediatr*. mars 2015;82(3):221-4.
256. Almache ON, Águila-Villar CMD, Lama LRL de, Chávez-Tejada EM, Espinoza-Robles OA, Pinto-Ibárcena PM, et al. A Case of Familial Male-Limited Precocious Puberty with Mutation of (LHCGR) Gene, Peru Experience. :10.
257. D'Aloisio AA, DeRoo LA, Baird DD, Weinberg CR, Sandler DP. Prenatal and Infant Exposures and Age at Menarche: *Epidemiology*. mars 2013;24(2):277-84.
258. Yang B, Ostbye T, Huang X, Li Y, Fang B, Wang H, et al. Maternal Age at Menarche and Pubertal Timing in Boys and Girls: A Cohort Study From Chongqing, China. *Journal of Adolescent Health*. mars 2021;68(3):508-16.
259. Wohlfahrt-Veje C, Mouritsen A, Hagen CP, Tinggaard J, Mieritz MG, Boas M, et al. Pubertal Onset in Boys and Girls Is Influenced by Pubertal Timing of Both Parents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juill 2016;101(7):2667-74.
260. Ernst A, Lauridsen LLB, Brix N, Arah OA, Olsen J, Olsen LH, et al. Parental time to pregnancy, medically assisted reproduction and pubertal development in boys and girls. *Human Reproduction*. 1 avr 2019;34(4):724-32.
261. Juul F, Chang VW, Brar P, Parekh N. Birth weight, early life weight gain and age at menarche: a systematic review of longitudinal studies: Birth weight early life weight gain and age at menarche. *Obesity Reviews*. nov 2017;18(11):1272-88.
262. Behie AM, O'Donnell MH. Prenatal smoking and age at menarche: influence of the prenatal environment on the timing of puberty. *Human Reproduction*. 1 avr 2015;30(4):957-62.
263. James E, Wood CL, Nair H, Williams TC. Preterm birth and the timing of puberty: a systematic review. *BMC Pediatr*. déc 2018;18(1):3.
264. Deng X, Li W, Luo Y, Liu S, Wen Y, Liu Q. Association between Small Fetuses and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJERPH*. 13 nov 2017;14(11):1377.
265. Aghaee S, Deardorff J, Greenspan LC, Quesenberry CP, Kushi LH, Kubo A. Breastfeeding and timing of pubertal onset in girls: a multiethnic population-based prospective cohort study. *BMC Pediatr*. déc 2019;19(1):277.
266. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr*. oct 2021;180(10):3073-87.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

267. Messahel A, Benmohamed K, Khensal S, Lezzar A. Puberté précoce centrale, un accent sur la lavande. *Annales d'Endocrinologie*. sept 2017;78(4):283.
268. Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment*: *Adult height in precocious puberty*. *Clinical Endocrinology*. mars 2002;56(3):297-302.
269. Catli G, Erdem P, Anik A, Abaci A, Bober E. Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche. *Turk Arch Ped*. 10 avr 2015;50(1):20-6.
270. Atta I, Iaghari TM, Khan YN, Lone SW, Ibrahim M, Raza J. Precocious puberty in children. *Int J Pediatr Endocrinol*. oct 2013;2013(S1):P65, 1687-9856-2013-S1-P65.
271. Suh J, Choi MH, Kwon AR, Kim YJ, Jeong JW, Ahn JM, et al. Factors that predict a positive response on gonadotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;18(4):202.
272. Faienza MF, Brunetti G, Acquafredda A, Delvecchio M, Lonerio A, Gaeta A, et al. Metabolic Outcomes, Bone Health, and Risk of Polycystic Ovary Syndrome in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues. *Horm Res Paediatr*. 2017;87(3):162-9.
273. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent Body Fat at Age 5 Predicts Earlier Pubertal Development Among Girls at Age 9. *Pediatrics*. 1 avr 2003;111(4):815-21.
274. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Diagnostic Work-Up of 449 Consecutive Girls Who Were Referred to be Evaluated for Precocious Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mai 2011;96(5):1393-401.
275. Kim SW, Kim YB, Lee JE, Kim NR, Lee WK, Ku JK, et al. The influence of gonadotropin releasing hormone agonist treatment on the body weight and body mass index in girls with idiopathic precocious puberty and early puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(2):95.
276. Fujita LGA, Palhares HM da C, da Silva AP, Tomé JM, Borges M de F. Clinical and Laboratory Parameters of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment Effectiveness in Children with Precocious Puberty. *Clinics*. 2019;74:e1205.
277. Heo S, Lee YS, Yu J. Basal serum luteinizing hormone value as the screening biomarker in female central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 30 sept 2019;24(3):164-71.
278. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, Hershkovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *European Journal of Endocrinology*. févr 2012;166(2):295-9.
279. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a Single Unstimulated Luteinizing Hormone Level to Diagnose Central Precocious Puberty in Girls. *PEDIATRICS*. 1 juin 2009;123(6):e1059-63.
280. Yazdani P, Lin Y, Raman V, Haymond M. A single sample GnRHa stimulation test in the diagnosis of precocious puberty. *Int J Pediatr Endocrinol*. déc 2012;2012(1):23.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

281. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB. Gonadotropin Secretory Dynamics During Puberty in Normal Girls and Boys. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. nov 1990;71(5):1251-8.
282. Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Andersson AM, Juul A. Serum IGF1 and insulin levels in girls with normal and precocious puberty. *European Journal of Endocrinology*. 1 mai 2012;166(5):903-10.
283. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Moretto M, Di Domenico K, Becker E, et al. Ovarian and Uterine Findings in Pelvic Sonography: Comparison Between Prepubertal Girls, Girls With Isolated Thelarche, and Girls With Central Precocious Puberty. *Journal of Ultrasound in Medicine*. nov 2002;21(11):1237-46.
284. Garel L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Van Vliet G. US of the Pediatric Female Pelvis: A Clinical Perspective. *RadioGraphics*. nov 2001;21(6):1393-407.
285. Klein KO. Precocious Puberty: Who Has It? Who Should Be Treated? 1999;84(2):4.
286. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF, Crigler JF, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 1999;84(12):4480-8.
287. Lebrethon MC, Bourguignon JP. Management of central isosexual precocity: diagnosis, treatment, outcome: *Current Opinion in Pediatrics*. août 2000;12(4):394-9.
288. Bajpai A, Sharma J, Kabra M, Kumar Gupta A, Menon PSN. Precocious Puberty: Clinical and Endocrine Profile and Factors Indicating Neurogenic Precocity in Indian Children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]*. janv 2002 [cité 29 août 2021];15(8). Disponible sur:
<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2002.15.8.1173/html>
289. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features*: Central precocious puberty. *Clinical Endocrinology*. mars 2001;54(3):289-94.
290. Atay Z, Yesilkaya E, Erdeve SS, Turan S, Akin L, Eren E, et al. The Etiology and Clinical Features of Non-CAH Gonadotropin-Independent Precocious Puberty: A Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;9.
291. Zou CC, Liang L, Dong GP, Zhao ZY. Peripheral precocious puberty: A retrospective study for six years in Hangzhou, China. *Journal of Paediatrics and Child Health*. juill 2008;44(7-8):415-8.
292. Lee CT, Tung YC, Tsai WY. Etiology and Clinical Features of Isosexual Precocious Puberty in Taiwanese Girls: Twenty-Three Years' Experience in National Taiwan University Hospital. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]*. janv 2009 [cité 29 août 2021];22(10). Disponible sur:
<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2009.22.10.947/html>
293. Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, et al. End Results in Central Precocious Puberty with GnRH Analog Treatment: The Data of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]*.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- janv 2000 [cité 20 oct 2022];13(Supplement). Disponible sur:
<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2000.13.S1.773/html>
294. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *The Journal of Pediatrics*. déc 2000;137(6):819-25.
295. Swaiss HH, Khawaja NM, Farahid OH, Batiha AM, Ajlouni KM. Effect of gonadotropin-releasing hormone analogue on final adult height among Jordanian children with precocious puberty. *SMJ*. nov 2017;38(11):1101-7.
296. Li P, Li Y, Yang CL. Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Treatment to Increase Final Stature in Children With Precocious Puberty: A Meta-Analysis. *Medicine*. déc 2014;93(27):e260.
297. Zung A, Burundukov E, Ulman M, Glaser T, Zadik Z. Monitoring gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) treatment in girls with central precocious puberty: a comparison of four methods. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]*. 1 janv 2015 [cité 1 oct 2022];28(7-8). Disponible sur:
<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2014-0478/html>
298. Eugster EA. Treatment of Central Precocious Puberty. *Journal of the Endocrine Society*. 1 mai 2019;3(5):965-72.
299. Qi R, Yang K, Li R. Deep Learning-Based Ultrasound Imaging Diagnosis for Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists Treatment of Central Precocious Puberty. Ramirez G, éditeur. *Scientific Programming*. 1 sept 2021;2021:1-8.
300. The Quality of Life of Children with Precocious Puberty and Healthy Children in Turkey - PubMed [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33402238/>
301. Yang H, Luo S, Liang X, Lin Q, Cheng T, Zeng L, et al. The association between family impact and health-related quality of life of children with idiopathic central precocious puberty in Chongqing, China. *Health Qual Life Outcomes*. déc 2021;19(1):171.
302. Mensah FK, Bayer JK, Wake M, Carlin JB, Allen NB, Patton GC. Early Puberty and Childhood Social and Behavioral Adjustment. *Journal of Adolescent Health*. juill 2013;53(1):118-24.

Annexes

Annexe I : orchidomètre de Prader

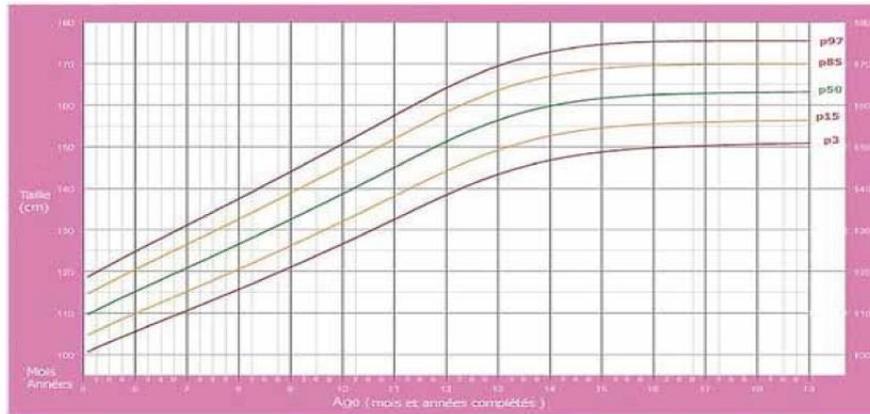
Orchidomètre de Prader



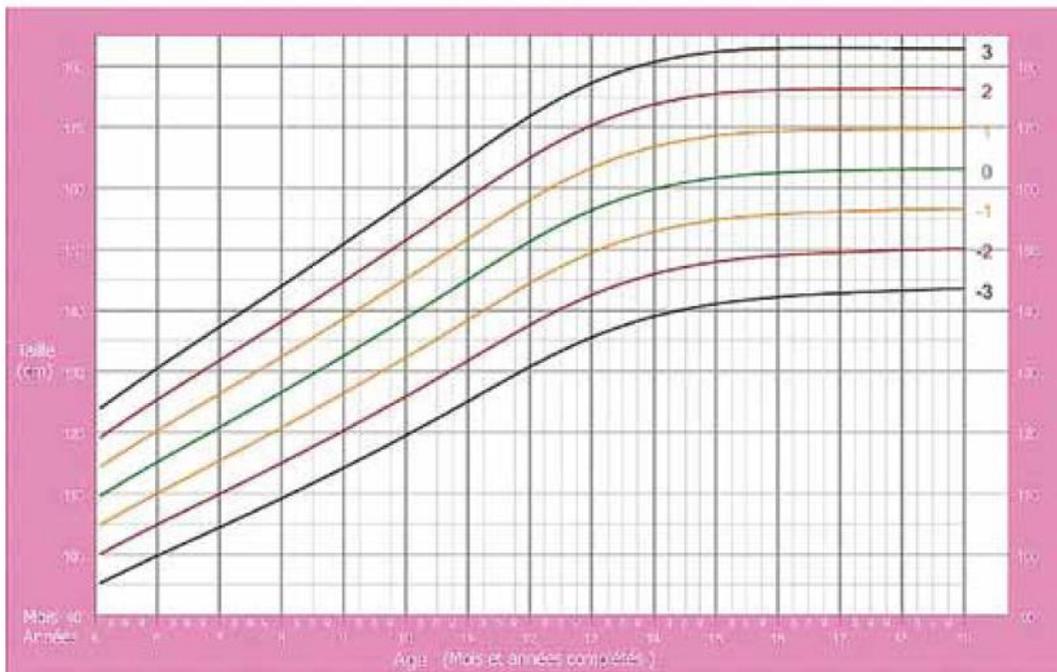
ANNEXES

Annexe II : Courbes internationales de croissance de l'OMS

Taille - Filles : De 5 à 19 ans (percentiles)



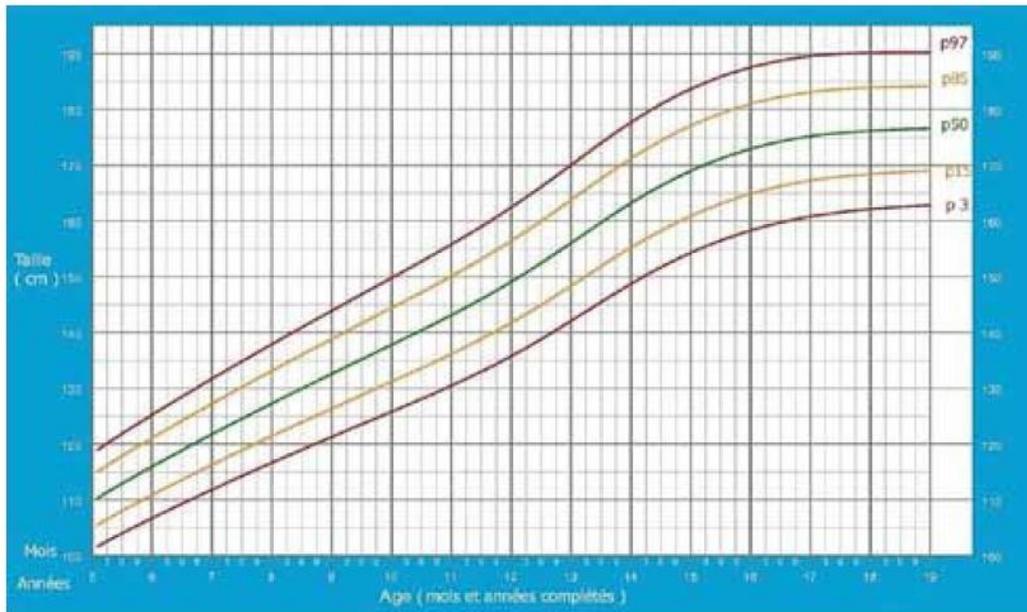
Taille - Filles : De 5 à 19 ans (Z-score)



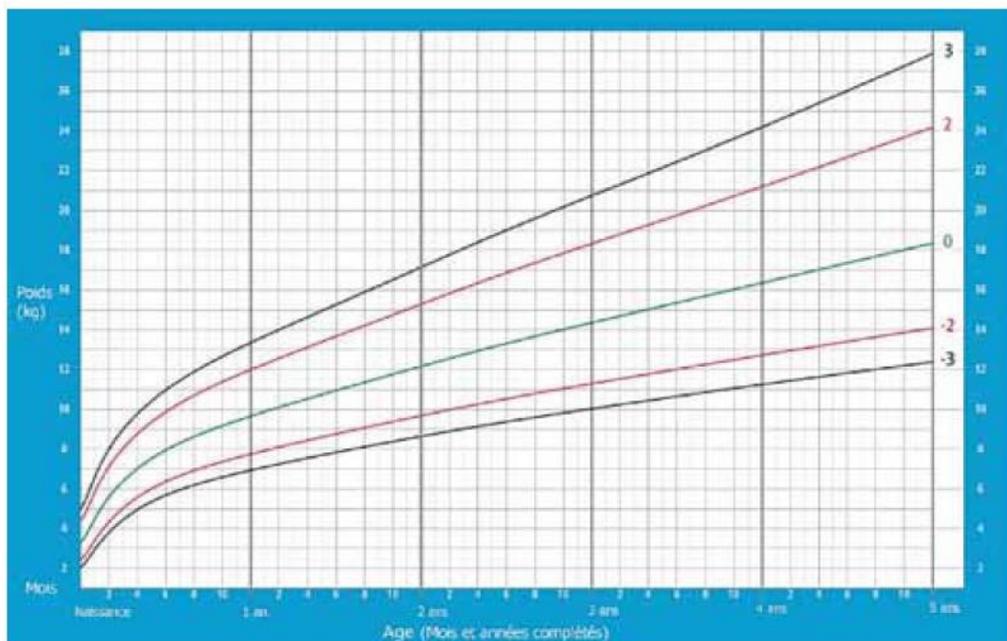
ANNEXES

Annexe II : Courbes internationales de croissance de l'OMS

Taille - Garçons : De 5 à 19 ans (percentiles)

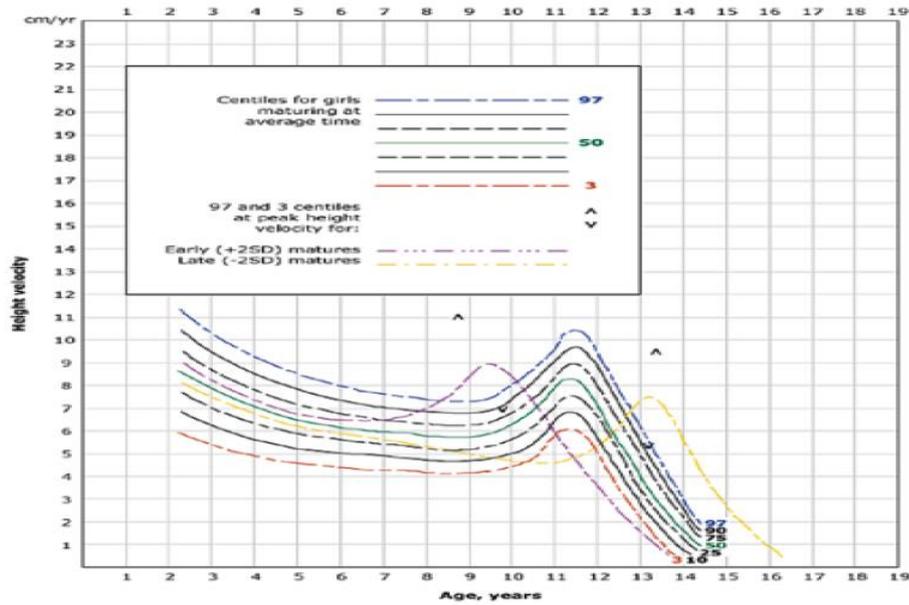


Taille - Garçons : Naissance à 5 ans (Z-score)

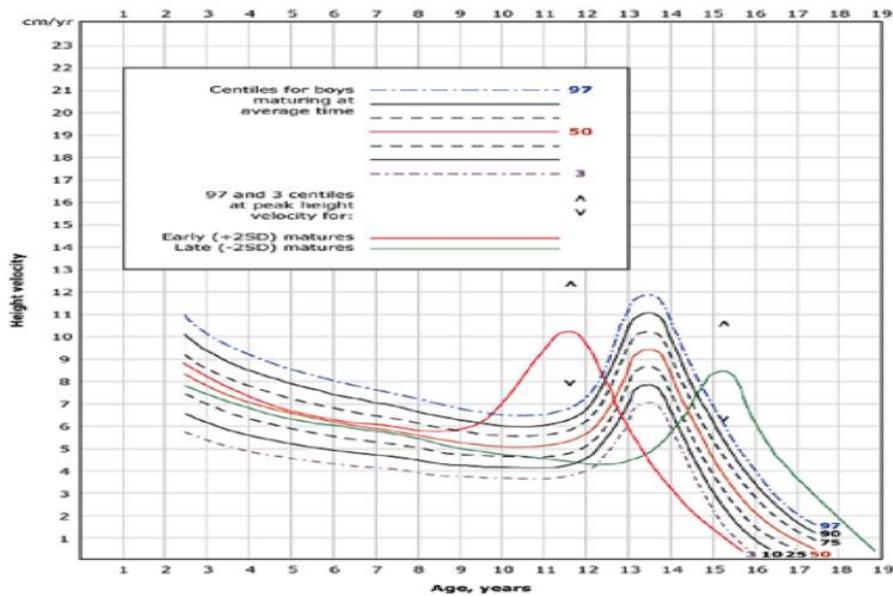


Annexe III : Courbes de vitesse de croissance

Fille



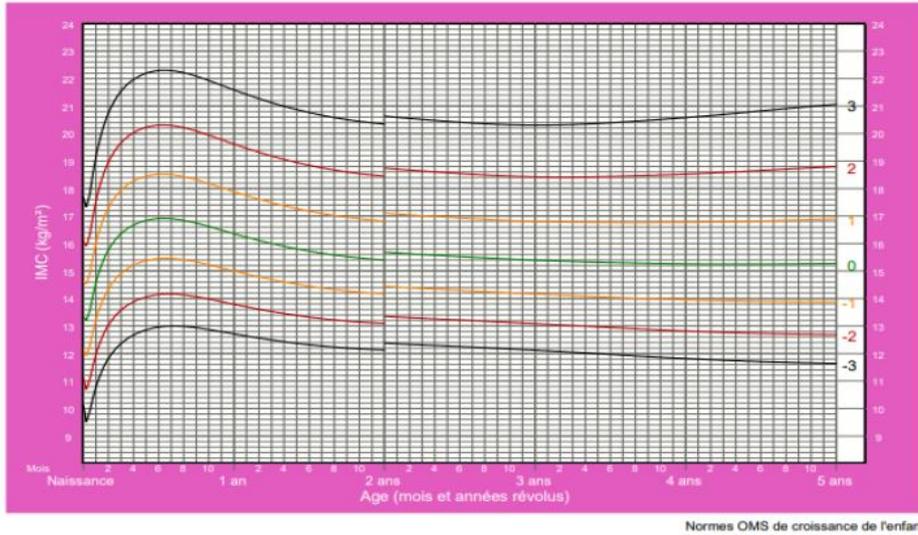
Garçon



Annexe IV : courbe de corpulence OMS

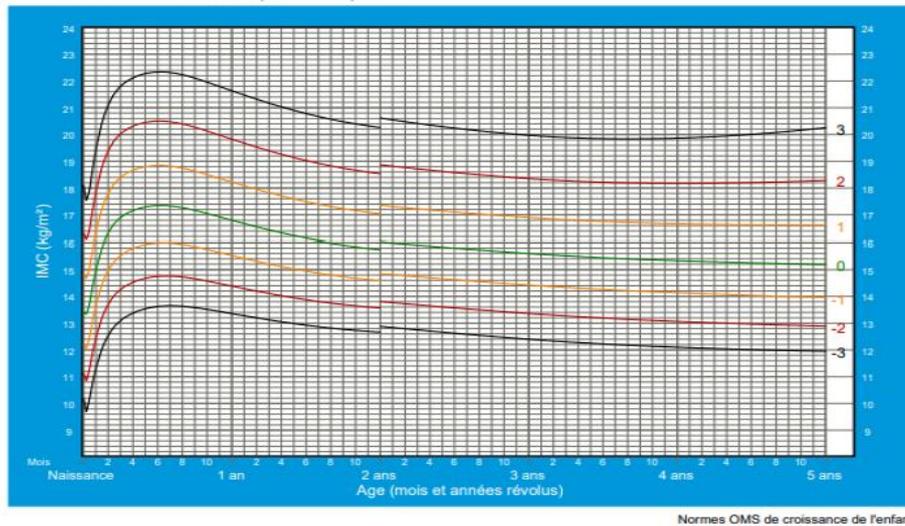
IMC-pour-l'âge FILLES

De la naissance à 5 ans (valeurs du z)

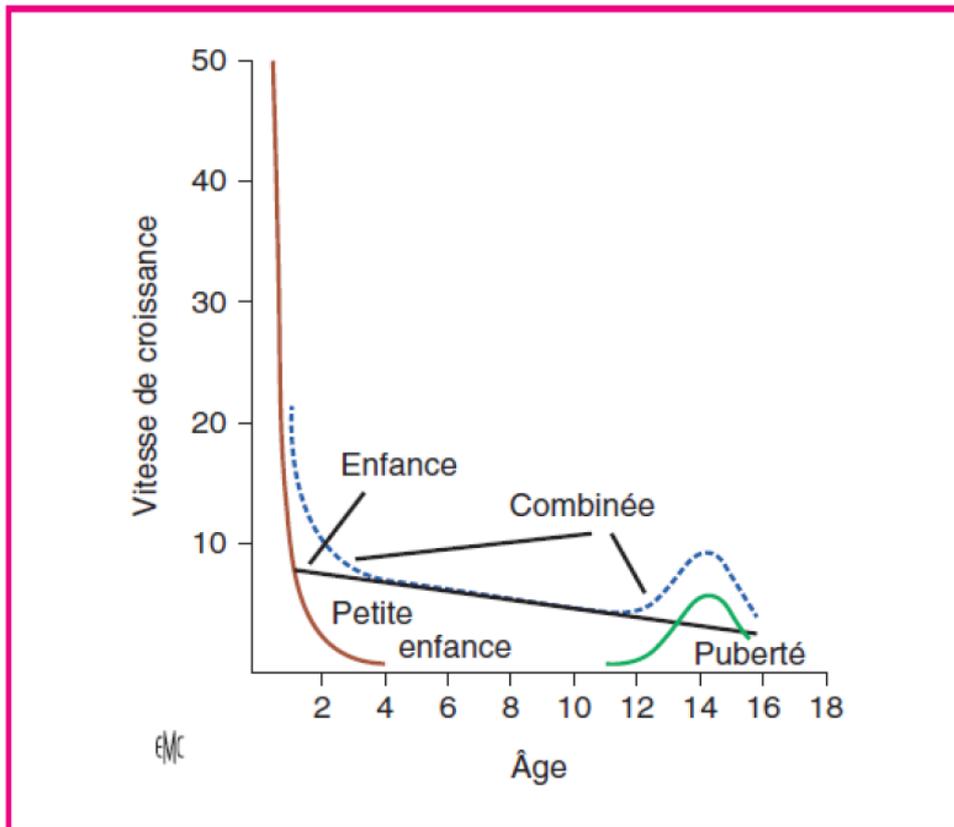


IMC-pour-l'âge GARÇONS

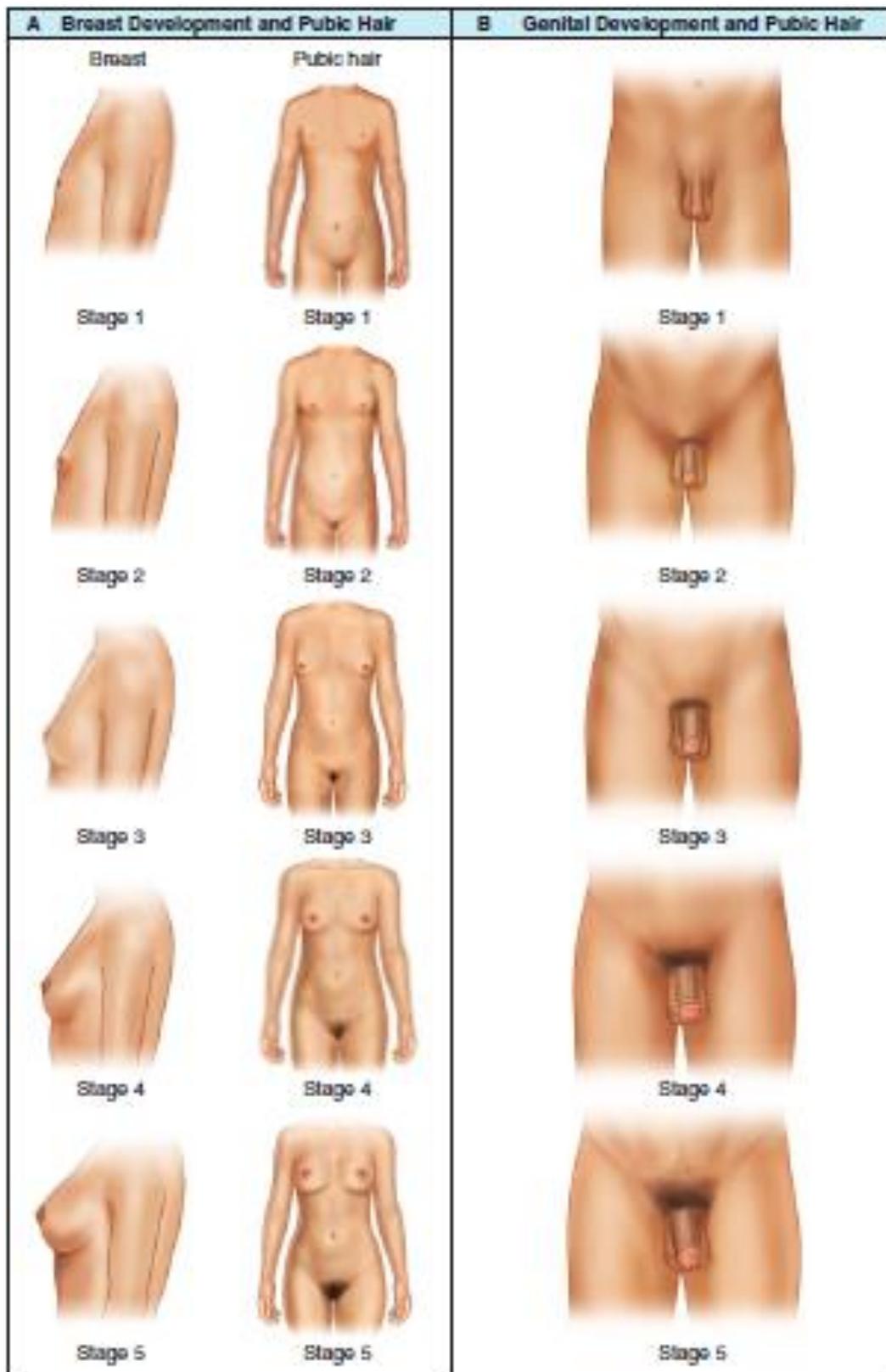
De la naissance à 5 ans (valeurs du z)



Annexe V : vitesse de croissance



Annexe VI : Stades pubertaires de Tanner



Annexe VII : évaluation du diamètre longitudinal du testicule



Calcul du diamètre longitudinal du testicule en serrant la gonade entre le pouce et l'index et avec un mètre ruban on calcule la longueur de la gonade

Annexe VIII : évaluation de l'âge osseux
selon l'atlas de Greulich et Pyle

Recueil des données: méthodes utilisées

The image shows two side-by-side radiographs of a hand. The left radiograph is labeled 'F' and 'Radiographie de l'enfant'. The right radiograph is labeled '11 ans' and 'Planche de l'atlas'. A yellow arrow points from the '11 ans' label to the right radiograph. Above the radiographs, the words 'Fille' and '11 ans' are circled in blue. To the right of the radiographs, the text 'Atlas de Greulich et Pyle' is written in green, followed by a list of methods.

Atlas de Greulich et Pyle

- Filles et garçons séparés
- Comparaison globale avec les planches de l'atlas
- Sélection de la planche la plus semblable
- Attribution de l'âge osseux associé à la planche retenue

ANNEXES

Annexe IX : Les tables de Baley et Pinneau

Age osseux	Filles			Garçons			Age osseux	Filles			Garçons		
Année-mois	Retardé	Normal*	Avancé	Retardé	Normal*	Avancé	Année-mois	Retardé	Normal*	Avancé	Retardé	Normal*	Avancé
6-0	0,733	0,720		0,680			12-6	0,949	0,941	0,924	0,860	0,853	0,828
6-3	0,742	0,729		0,690			12-9	0,957	0,950	0,935	0,869	0,863	0,839
6-6	0,751	0,738		0,700			13-0	0,964	0,958	0,945	0,880	0,876	0,850
6-9	0,763	0,751		0,709			13-3	0,971	0,967	0,955		0,890	0,863
7-0	0,770	0,757	0,712	0,718	0,695	0,670	13-6	0,977	0,974	0,963		0,902	0,875
7-3	0,779	0,765	0,722	0,728	0,702	0,676	13-9	0,981	0,978	0,968		0,914	0,890
7-6	0,788	0,772	0,732	0,738	0,709	0,683	14-0	0,983	0,980	0,972		0,927	0,905
7-9	0,797	0,782	0,742	0,747	0,716	0,689	14-3	0,986	0,983	0,977		0,938	0,918
8-0	0,804	0,790	0,750	0,756	0,723	0,696	14-6	0,989	0,986	0,980		0,948	0,930
8-3	0,813	0,801	0,760	0,765	0,731	0,703	14-9	0,992	0,988	0,983		0,958	0,943
8-6	0,823	0,810	0,771	0,773	0,739	0,709	15-0	0,994	0,990	0,986		0,968	0,958
8-9	0,836	0,821	0,784	0,779	0,746	0,715	15-3	0,995	0,991	0,988		0,973	0,967
9-0	0,841	0,827	0,790	0,786	0,752	0,720	15-6	0,996	0,993	0,990		0,976	0,971
9-3	0,851	0,836	0,800	0,794	0,761	0,728	15-9	0,997	0,994	0,992		0,980	0,976
9-6	0,858	0,844	0,809	0,800	0,769	0,734	16-0	0,998	0,996	0,993		0,982	0,980
9-9	0,866	0,853	0,819	0,807	0,777	0,741	16-3	0,999	0,996	0,994		0,985	0,983
10-0	0,874	0,862	0,828	0,812	0,784	0,747	16-6	0,999	0,997	0,995		0,987	0,985
10-3	0,884	0,874	0,841	0,816	0,791	0,753	16-9	0,9995	0,998	0,997		0,989	0,988
10-6	0,896	0,884	0,856	0,819	0,795	0,758	17-0	1,00	0,999	0,998		0,991	0,990
10-9	0,907	0,896	0,870	0,821	0,800	0,763	17-3					0,993	
11-0	0,918	0,906	0,883	0,823	0,804	0,767	17-6		0,9995	0,9995		0,994	
11-3	0,922	0,910	0,887	0,827	0,812	0,776	17-9					0,995	
11-6	0,926	0,914	0,891	0,832	0,818	0,786	18-0		1,00			0,996	
11-9	0,929	0,918	0,897	0,839	0,827	0,800	18-3					0,998	
12-0	0,932	0,922	0,901	0,845	0,834	0,809	18-6					1,00	
12-3	0,942	0,932	0,913	0,852	0,843	0,818							

La technique consiste à déterminer l'âge osseux avec la technique de Greulich et Pyle, à se placer à ce niveau sur la colonne de gauche (âge osseux), et à rechercher la valeur du facteur de calcul sur les colonnes de droite en fonction de deux éléments :

- le sexe de l'enfant ;
- l'aspect avancé, normal ou retardé de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique.

On obtient un facteur diviseur permettant de calculer la taille prédite de l'enfant. Par exemple : un garçon ayant un âge osseux de 10 ans 3/12 avec âge osseux < âge chronologique, donc facteur de calcul à 0,816 ; calcul de taille prédictive pour une taille mesurée à 133 cm : $133/0,816 = 163$ cm.

Annexe X : Le test à l'analogue GnRHa
Décapeptyl*

- Tous les tests ont été effectués le matin, au repos depuis 30 minutes, en dehors d'épisodes intercurrents infectieux ou digestifs.
- Le jeûne a été respecté depuis la veille au soir.
- Pour la réalisation des tests dynamiques ; un cathéter veineux est mis en place au niveau de la main droite, 60 minutes avant l'administration du produit utilisé et gardé tout au long du test.
- Les dosages hormonaux ont été pratiqués à partir du sang veineux total prélevé sur tubes secs ou héparinés. Le sang est décanté à + 4° C (entre +2 et +8°C), centrifugé et conservé à -20°C. Un coefficient de variation (CV) dans les dosages < 10 % est obligatoire pour que le résultat soit interprétable
- Nous avons utilisé la Triptoréline Décapeptyl* 0,1 mg .Une dose standard de 0,1 mg de Triptoréline (Ipsen Pharma, Georges Gorse, Boulogne-Billancourt, France) a été administrée par voie sous-cutanée
- un prélèvement sanguin effectué au point de temps basal (0), 30, 60 et 120 min pour la mesure de la LH et FSH.
- Tous les échantillons ont été analysés LH et FSH à l'aide d'un dosage électrochimiluminiscence (ECLIA).
- L'interprétation des taux s'est faite en fonction du résultat du dosage des stéroïdes sexuels et en fonction du stade pubertaire. Leur sensibilité analytique est de 0,1 mUI/l.

Annexe XI : Fiche d'exploitation et
questionnaire PedQI

FICHE D'EXPOILATATION

Numéro du dossier : Nom du médecin consultant :

Date de consultation :/...../.....

1. Identité du patient :

-Nom et prénom : -Date de naissance :/...../.....

-Adresse :

-Tel :

Wilaya :

-Sexe : M F Origine : Urbain Rural suburbain

- Habitat : Habitat individuel Appartement habitat collectif habitat précaire

- état civil des parents : en couple séparés autres :

- Métier du père : peintre plastique hydrocarbures tôlier autres :

Si autres : préciser :

- niveau scolaire : universitaire lycée collège primaire

- père vit au quotidien avec les enfants (plus de 3 mois) Oui Non

- métier de la mère : coiffeuse esthéticienne autre :

Si autre : préciser

- niveau scolaire : universitaire lycée collège primaire

- présence de pesticides dans la maison : Oui Non

- le type de pesticides : pour cafards pour fourmis peinture engrais

- présence d'un jardin ou d'un champ dans les environs : Oui Non

- Difficulté Scolaire : Oui Non

- type : échec redoublement

- ordre de l'enfant dans la fratrie : 1 2 3 4 5

- type d'alimentation blé et dérivés (pates) fruits et légumes légumineuses tout

ANNEXES

2. Motif de consultation :

- Développement mammaire : S1 S2 S3 S4 S5
- Développement de la pilosité pubienne : P1 P2 P3 P4 P5
- Développement de la pilosité axillaire : A1 A2
- Accélération de la vitesse de croissance staturale : oui non
- Accélération de la vitesse de croissance pondérale : oui non
- Ménarche précoce : R0 R1
- Augmentation de la taille de la verge : oui non
- Augmentation du volume testiculaire : G2 G3 G4 G5
- Autres :

Date du début des symptômes :/...../.....

Date de la consultation :/...../.....

3. Antécédents :

3.1. Personnels :

- Grossesse : Normale Pathologique, si oui préciser
- Spontanée Induite, si oui préciser le TRT inducteur
- Accouchement : voie basse césarienne terme de la grossesse :
- A terme prématuré
- Position du fœtus : Siège Céphalique Transverse
- Traitements reçus durant la grossesse : oui non
- Traitement pris durant : 1^{er} trimestre 2^{ème} trimestre 3^{ème} trimestre
- Type de TRT : hormonal vitaminique ATB autres
- Si autres : préciser
- Hyperandrogénie maternelle au cours de la grossesse : oui non
- Allaitement : Maternel Artificiel Mixte
- Date d'introduction :/...../.....
- Données à la naissance : PN SDS APGAR : <3 3-5 >5
- TN SDS
- PC SDS
- RCIU Oui Non
- Anomalies à la naissance : DSD SDR ictère IMF IPN
- Ayant reçu des ATB : oui non si oui lequel :

ANNEXES

ATCD médicaux : méningite encéphalite traumatisme crânien
 Souffrance cérébrale anoxie cérébrale aucun

ATCD chirurgicaux :

Notion de traitement agressif : chimiothérapie radiothérapie aucun

Prise ou application de l'huile de lavande : oui non

Symptômes constatés par : la mère le médecin

3.2. Familiaux :

-Consanguinité : Oui Non Degré :

-Anomalies pubertaires familiales : oui non

-Pathologies familiales pouvant retentir sur la puberté : Cardiopathie Crohn RCUH
 Cœliaque IRC Autre

- Les parents :

- Père : âge de l'accélération de la croissance :

Si méconnu, accélération de la croissance : collègue lycée université

Age de la moustache :

Taille à la puberté :

- Mère : Age de la ménarchie :

Taille à la puberté :

- Notion de kystes ovariens dans la famille : oui non

-La fratrie :

Age de survenue de la puberté :

Taille à la puberté :

4. Clinique:

- Poids/kg: SDS : taille du père :

- Taille /Cm: SDS : taille de la mère :

- BMI : SDS : taille cible des parents :

- TA :

- Date et chronologie des premiers signes :

- Pilosité pubienne :

- Développement des seins :

- Développement des testicules :

- Apparition des règles :

- Stades pubertaires de Tanner :

A (axillaire) : 1 2 3

ANNEXES

P (pilosité) : 1 2 3 4 5

G/S(testicules/sein) : 1 2 3 4 5

R (règles): 0 1

- Asymétrie testiculaire oui non

- Signes dysmorphiques : oui non

- Signes d'imprégnation ostrogénique chez la fille : sécrétions vaginales : oui non

- Signes d'hyperandrogénie : hirsutisme hypertrophie clitoridienne

- Signes cutanés : taches café au lait naevi neurofibromes cutanés aucun

- Signes abdominaux : douleur abdominale voussure abdominale aucun

- Signes neurologiques : HIC troubles du champ visuel diplopie paralysie
 Épilepsie

- Autres signes : boiterie douleurs osseuses fractures pathologiques
 Autres

- Odeur de la sueur : oui non

5-Examens complémentaires :

5-1-Age osseux : (selon l'Atlas de Greulich et Pyle) :

5-2-Biologie :

- Gonadotrophines :

- FSH : <5 >5

- LH : < 0,2 > 0,2

- Dosage des hormones sexuelles :

- Testosterone:

- E2: < 5pg/ml >5 pg. /ml

Test au LHRH : dosage de LH FSH après injection de Décapeptyl* 0,1mg en S/C

Temps en minute	T00	T15	T30	T45	T60
FSH					
LH					
E2					

ANNEXES

Bilan selon le contexte :

Date						
SDHEA						
17 hydrox progestérone						
Testostérone						
Delta4 androsténédione						
TSH us						
FT4						
PROLACTINE						
Beta HCG						
Alpha FP						
CORTISOL						
ACTH						
Ionogramme						
IgF1						

5.3. Echographie pelvienne : Oui Non

- Résultat : Taille de l'utérus supérieur ou égale à 35mm inférieur à 35mm

Forme de l'utérus : piriforme rond

Taille des ovaires OD supérieure ou égale à 25mm inférieur à 25mm

OG supérieure ou égale à 25mm inférieur à 25mm

Rapport col/corps : < 1 > 1

Ligne de vacuité : oui non

Kystes ovariens : oui non

5.4. IRM hypothalamo-hypophysaire : oui non

Hamartome : oui non

Tumeur autre : oui non

Idiopathique : oui non

IRM pelvienne : Oui Non

Tumeur ovarienne : oui non

Tumeur surrénalienne : oui non

Kystes ovariens : oui non

ANNEXES

Tumeur autre : oui non

Idiopathique : oui non

5.5. Autres examens complémentaires : Oui Non

Holo-squelette : oui non

Dysplasie fibreuse des os : oui non

Scintigraphie osseuse oui non

DMO oui non

6. Diagnostic de certitude :

Puberté précoce GnRH dépendante : oui non

Hamartome

Gliome

Tumeur cérébrale autre

NF1

Idiopathique

Puberté précoce GnRH indépendante :

Hypothyroïdie

Mac Cune Albright

Tumeur surrénalienne

Tumeur ovarienne

Tumeur sécrétant HCG

Testotoxicose

Kyste ovarien

HCS si oui préciser le bloc :

Bloc 21OH

Bloc 3bêta HSD

Bloc 11 bêta

Bloc 17 alpha

7. Traitement :

- analogues GnRH oui non

- traitement : chaque 28jours chaque 21 jours

- injections faites : EPSP Domicile Hôpital

- inhibiteurs de l'aromatase : oui non

- traitement pris : Femara* Arimidex*

- prise quotidienne donnée par : mère père autres :

- autre traitement : oui non

- type : chirurgie Zometa* autre :

ANNEXES

8. Evolution et suivi :

- décélération de la croissance : oui non
- après combien de temps :
- disparition des règles : oui non
- persistance des signes : oui non
- accélération de la croissance : oui non
- apparition d'autres signes : oui non
- la taille prédite selon l'âge osseux avant TRT :
- c'est une puberté évolutive : oui non
- arrêt du TRT : oui non
- à quel âge chronologique :
- à quel AO :
- taille à l'arrêt du TRT :
- apparition des seins après arrêt :
- apparition des règles après arrêt :

	Avant TRT	Après 1 an	Après 2 ans	Après 3 ans
AO				
Taille prédite				
VC				

	Avant TRT	Après TRT
Volume utérin		
Volume ovarien		
LH		
FSH		

ANNEXES

9. Qualité de vie : PedsQL

1- rapport jeune enfant 5-7 ans :

La capacité physique	Jamais	Quelques fois	Presque toujours
Est-ce que pour toi c'est dur de marcher	0	2	4
Est-ce que pour toi c'est dur de courir	0	2	4
Est-ce que pour toi c'est dur de faire du sport ou de l'exercice	0	2	4
Est-ce que pour toi c'est dur de soulever un objet lourd	0	2	4
Est-ce que pour toi c'est dur pour toi de prendre un bain ou une douche	0	2	4
Est-ce que pour toi c'est dur d'aider dans la maison	0	2	4
Est-ce que tu as mal quelques parts ? ou ?	0	2	4
Est ce qu'il t'arrive d'être trop fatiguée pour jouer	0	2	4

Etat émotionnel	Jamais	Quelques fois	Presque toujours
Est-ce tu as peur	0	2	4
Est-ce que tu es triste	0	2	4
Est-ce que tu es en colère ou énervée	0	2	4
Est-ce que tu as du mal à dormir ?	0	2	4
Est-ce que tu t'inquiètes de ce qui va t'arriver	0	2	4

Relation avec les autres	Jamais	Quelques fois	Presque toujours
Est-ce que tu as du mal à t'entendre avec les autres enfants ?	0	2	4
Est-ce que les autres enfants disent qu'ils ne veulent pas jouer avec toi ??	0	2	4
Est-ce que les autres enfants se moquent de toi ?	0	2	4
Est-ce que les autres enfants peuvent faire des choses que tu ne peux pas faire ?	0	2	4
Est-ce que c'est dur pour toi de suivre les autres enfants quand tu joues avec eux ?	0	2	4

ANNEXES

L'école (problème avec)	Jamais	Quelques fois	Presque toujours
Est-ce que tu as du mal à écouter en classe ?	0	2	4
Est-ce que tu oublies des choses ?	0	2	4
Est-ce que tu as du mal à faire tous tes devoirs à l'école ?	0	2	4
Est-ce que tu manques l'école parce que tu ne te sens pas bien ?	0	2	4
Est-ce que tu manques l'école parce que tu dois aller chez le docteur ou à l'hôpital ?	0	2	4

Est-ce que c'est un problème pour toi ???



2- rapport des parents des jeunes enfants :

Au cours DU DERNIER MOIS, les choses suivantes ont –elles représenté un problème pour votre enfant ?

La capacité physique	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
Marché plus loin qu'un pâté de maison (100m)	0	1	2	3	4
courir	0	1	2	3	4
Faire du sport ou de l'exercice	0	1	2	3	4
Soulever un objet lourd	0	1	2	3	4
Prendre un bain ou une douche tout seul	0	1	2	3	4
Aider à la maison comme ramasser ses jouets	0	1	2	3	4
Ressentir des douleurs	0	1	2	3	4
Manquer d'énergie	0	1	2	3	4

ANNEXES

L'état émotionnel	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
Avoir peur	0	1	2	3	4
Se sentir triste ou déprimé	0	1	2	3	4
Etre en colère ou énervé	0	1	2	3	4
Avoir du mal à dormir	0	1	2	3	4
S'inquiéter de ce qu'il lui va arriver	0	1	2	3	4

Les relations avec les autres	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
S'entendre avec les autres enfants	0	1	2	3	4
Les autres enfants ne veulent pas être son ami	0	1	2	3	4
Les autres enfants se moquent de lui/elle	0	1	2	3	4
N'est pas capable de faire des choses que d'autres enfants de son âge peuvent faire	0	1	2	3	4
Suivre le rythme des enfants quand il/elle joue avec eux	0	1	2	3	4

L'école	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
Etre attentif (ive) en classe	0	1	2	3	4
Oublier des choses	0	1	2	3	4
Réussir à faire toutes les activités à l'école	0	1	2	3	4
Manquer l'école parce qu'il/elle ne se sent pas bien	0	1	2	3	4
Manquer l'école parce que on l'emmène chez le médecin ou à l'hôpital	0	1	2	3	4

: 3- Rapport des parents des très jeunes enfants 2- 4 ans :

La capacité physique	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
marcher	0	1	2	3	4
courir	0	1	2	3	4
Participer à des jeux actifs ou faire de l'exercice	0	1	2	3	4
Soulever un objet lourd	0	1	2	3	4
Prendre un bain/une douche	0	1	2	3	4
Aider à ramasser des jouets	0	1	2	3	4
Ressentir des douleurs	0	1	2	3	4
Manquer d'énergie	0	1	2	3	4

ANNEXES

L'état émotionnel	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
Avoir peur	0	1	2	3	4
Se sentir triste ou déprimée	0	1	2	3	4
Etre en colère ou énervée	0	1	2	3	4
Avoir du mal à dormir	0	1	2	3	4
S'inquiéter	0	1	2	3	4

Les relations avec les autres	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
Jouer avec d'autres enfants	0	1	2	3	4
Les autres enfants ne veulent pas jouer avec lui/elle	0	1	2	3	4
Les autres enfants se moquent de lui/elle	0	1	2	3	4
N'est pas capable de faire des choses que d'autres enfants de son âge peuvent faire	0	1	2	3	4
Suivre le rythme des enfants quand il/elle joue avec eux	0	1	2	3	4

L'école, crèche, garderie	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
Faire les mêmes activités que les autres à la crèche/garderie	0	1	2	3	4
Ne pas aller à l'école parce qu'il/elle ne se sent pas bien	0	1	2	3	4
Manquer l'école parce que on l'emmène chez le médecin ou à l'hôpital	0	1	2	3	4

4 – rapport sur l'enfant 8-12 ans :

La capacité physique	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
J'ai des difficultés à marcher plus loin que le coin de la rue	0	1	2	3	4
J'ai des difficultés à courir	0	1	2	3	4
J'ai des difficultés à Faire du sport ou de l'exercice	0	1	2	3	4
J'ai des difficultés à Soulever un objet lourd	0	1	2	3	4
J'ai des difficultés à Prendre un bain ou une douche tout seul	0	1	2	3	4
J'ai des difficultés à Aider à la maison comme ramasser ses jouets	0	1	2	3	4
Je ressens des douleurs	0	1	2	3	4
Je manque d'énergie	0	1	2	3	4

ANNEXES

L'état émotionnel	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
J'ai peur	0	1	2	3	4
Je me sens triste ou déprimée	0	1	2	3	4
Je suis en colère ou énervée	0	1	2	3	4
J'ai du mal à dormir	0	1	2	3	4
Je m'inquiète de ce qui va m'arriver	0	1	2	3	4

Les relations avec les autres	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
J'ai du mal à m'entendre avec les autres enfants	0	1	2	3	4
Les autres enfants ne veulent pas être mes amis	0	1	2	3	4
Les autres enfants se moquent de moi	0	1	2	3	4
Je ne peux pas faire certaines choses que d'autres enfants de mon âge peuvent faire	0	1	2	3	4
J'ai du mal à suivre le rythme des enfants quand je joue avec eux	0	1	2	3	4

L'école	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
J'ai du mal à être attentif en classe	0	1	2	3	4
J'oublie des choses	0	1	2	3	4
J'ai du mal à faire tout mon travail en classe	0	1	2	3	4
Je manque l'école parce que je ne me sens pas bien	0	1	2	3	4
Je manque l'école pour aller chez le docteur ou à l'hôpital	0	1	2	3	4

5- rapport des parents des enfants 8-12 ans :

La capacité physique	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
Marché plus loin qu'un pâté de maison	0	1	2	3	4
courir	0	1	2	3	4
Faire du sport ou de l'exercice	0	1	2	3	4
Soulever un objet lourd	0	1	2	3	4
Prendre un bain ou une douche tout seul	0	1	2	3	4
Aider à la maison	0	1	2	3	4
ressentir des douleurs	0	1	2	3	4
Manquer d'énergie	0	1	2	3	4

ANNEXES

L'état émotionnel	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
Avoir peur	0	1	2	3	4
Se sentir triste ou déprimée	0	1	2	3	4
Etre en colère ou énervée	0	1	2	3	4
Avoir du mal à dormir	0	1	2	3	4
s'inquiéter de ce qui va arriver	0	1	2	3	4

Les relations avec les autres	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
s'entendre avec les autres enfants	0	1	2	3	4
Les autres enfants ne veulent pas être son ami	0	1	2	3	4
Les autres enfants se moquent de lui/elle	0	1	2	3	4
N'est pas capable de faire certaines choses que d'autres enfants de son âge peuvent faire	0	1	2	3	4
suivre le rythme des enfants quand il/elle joue avec eux	0	1	2	3	4

L'école	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
être attentif en classe	0	1	2	3	4
oublier des choses	0	1	2	3	4
Réussir à faire tous ses devoirs en classe	0	1	2	3	4
manquer l'école parce qu'il ne se sent pas bien	0	1	2	3	4
Manquer l'école pour aller chez le docteur ou à l'hôpital	0	1	2	3	4

Résultats du PedsQL :

items	Score total	Santé physique	Santé psycho-sociale
Avant TRT			
Après ou au cours du TRT			

Evolution au cours et après TRT :

date	Poids	Taille	IMC	AO	Taille Prédite	Tanner	FSH Avant	FSH Après	LH Avant	LH Après	utérus
-------------	--------------	---------------	------------	-----------	-----------------------	---------------	------------------	------------------	-----------------	-----------------	---------------

Résumé

Introduction: La puberté précoce est définie par le développement des caractères sexuels avant l'âge de 8 ans chez la fille et de 9,5 ans chez le garçon. L'objectif de notre étude était de calculer la prévalence de la puberté précoce dans une consultation spécialisée et d'en décrire le profil clinique, paraclinique, étiologique et de prise en charge de même que la qualité de vie des patients et leurs parents. **Méthodes:** il s'agit d'une étude transversale descriptive s'étalant de 2018 à 2020 à la consultation d'endocrinologie pédiatrique au pôle pédiatrique de Sétif. **Résultats:** quarante-neuf (49) enfants ont été inclus. La prévalence était de 6,68%. L'âge moyen des patients était de $6,08 \pm 2,39$ ans. Nous avons noté une prédominance féminine dans 91,8% (45 filles) avec un sex ratio F/G : 11,25. La tranche d'âge la plus touchée chez les filles est celle des 6-9 ans dans 64,4% et celle des garçons est de 3-6 ans dans 50%. Les signes révélateurs chez la fille étaient dominés par le développement mammaire (61,6%) avec présence des ménarches dans 37,8%. La moyenne de l'âge osseux était de $8,14 \pm 2,67$ ans. Sur le plan biologique, dans les pubertés précoces centrales, le taux moyen de LH de base était de 0,93 mUI/L la moyenne du pic de LH après stimulation par GnRHa était élevé à 8,99 UI/L avec un rapport moyen pic LH/ pic FSH de 1,33. Les étiologies étaient comme suit chez les filles pubertés précoces centrales 75,6% dominées par l'idiopathiques dans 79,4% et dans les causes périphériques le syndrome de McCune Albright était de 27,2%. Chez les garçons, les pubertés précoces centrales 50% et l'autre moitié était représenté par la cause périphérique. Toutes les causes centrales ont été mises sous traitement par analogue GnRH. La qualité de vie scorée avant et après le traitement, n'avait pas montré de différence significative chez les enfants avant et après le traitement, cependant chez les parents, une légère amélioration après le traitement était notée.

Conclusion: notre étude confirme une hausse des cas de puberté précoce centrale, et que cette dernière est plus fréquente chez les filles, et est dominée par la cause idiopathique ; et que la qualité de vie peut être nettement altérée aussi bien chez les patients que les parents.

Discipline : Pédiatrie

Mots clés : puberté précoce, sexe féminin, puberté précoce centrale, idiopathique, gonadotrophines, GnRHa, test dynamique au GnRHa, taille adulte prédite, Tanner.

Adresse de l'auteur : service de pédiatrie CHU de Sétif 19000 Algérie

Adresse mail : rouabahnadira@yahoo.com

Abstract

Introduction: Precocious puberty is defined as the development of sexual characteristics before the age of 8 years in girls and 9.5 years in boys. The objective of our study was to calculate the prevalence of precocious puberty in a specialized consultation and to describe the clinical, paraclinical, etiological and management profile as well as the quality of life of patients and their parents. **Methods:** This was a transversal descriptive study from 2018 to 2020 in the pediatric endocrinology unit at the Children's Hospital of Setif.

Results: forty-nine (49) children were included. The prevalence was 6.68%. The mean age of the patients was 6.08 ± 2.39 years. We noted a female predominance in 91.8% (45 girls) with a sex ratio F/G: 11.25. The age group most affected in girls was 6-9 years in 64.4% and in boys 3-6 years in 50%. The revealing signs in girls were dominated by breast development (61.6%) with the presence of menarche in 37.8%. The average bone age was 8.14 ± 2.67 years. Biologically, in central precocious puberty, the mean baseline LH level was 0.93 mIU/L, the mean peak LH level after GnRHa stimulation was 8.99 IU/L with a mean peak LH to peak FSH ratio of 1.33. The etiologies were as follows in girls: central precocious puberty 75.6% dominated by idiopathic in 79.4% and in the peripheral causes the McCune Albright syndrome was 27.2%. In boys, central early puberty 50% and the other half was represented by the peripheral causes. All central causes were treated with GnRH analogue. The quality of life scored before and after the treatment showed no significant difference in the children before and after the treatment, however, in the parents, a slight improvement after the treatment was noted.

Conclusion: Our study confirms that there is an increase in the number of cases of central precocious puberty, and that it is more frequent in girls, and is dominated by idiopathic causes; and that the quality of life can be significantly altered in both patients and parents.

Discipline: Pediatrics

Keywords: precocious puberty, female sex, central precocious puberty, idiopathic, gonadotropins, GnRHa, dynamic GnRHa test, predicted adult height, Tanner.

Author's address: Department of Pediatrics CHU of Setif 19000 Algeria

E-mail address :rouabahnadira@yahoo.com

ملخص:

يتم تعريف البلوغ المبكر من خلال تطور الخصائص الجنسية قبل سن 8 سنوات عند الفتيات و9.5 سنوات عند الأولاد. كان الهدف من دراستنا هو حساب معدل انتشار البلوغ المبكر في استشارة متخصصة ووصف ملفه الشخصي السريري، والإكلينيكي، والمسببات، والإداري بالإضافة إلى نوعية حياة المرضى وأولياء أمورهم. الطرق: هذه دراسة وصفية مقطعية تمتد من 2018 إلى 2020 في وحدة الغدد الصماء للأطفال بمستشفى سطيف للأطفال. النتائج: تم تضمين تسعة وأربعين (49) طفلاً. كان معدل الانتشار 6.68%. كان متوسط عمر المرضى 2.39 ± 6.08 سنة. لاحظنا غلبة للإناث في 91.8% (45 فتاة) مع نسبة جنسانية F / G: 11.25. الفئة العمرية الأكثر تضرراً بين الفتيات هي 6-9 سنوات في 64.4% والفتيان من 3-6 سنوات في 50%. سيطر نمو الثدي على العلامات الكاشفة عند الفتيات (61.6%) مع وجود الدورة الشهرية في 37.8%. كان متوسط عمر العظام 8.14 ± 2.67 سنة. بيولوجياً، في البلوغ المبكر المركزي، كان متوسط مستوى LH الأساسي Mui / L 0.93، وكان متوسط ذروة LH بعد تحفيز GnRHa مرتفعاً عند 8.99 وحدة دولية / لتر مع متوسط ذروة LH / ذروة FSH 1.33. كانت المسببات على النحو التالي في فتيات البلوغ المبكر المركزي 75.6% يهيمن عليهن مجهول السبب في 79.4% وفي الأسباب المحيطة كانت متلازمة ماكيون أولبرايت 27.2%. في الأولاد، كان البلوغ المبكر المركزي 50% والنصف الآخر كان يمثله السبب المحيطي. تم علاج جميع الأسباب المركزية باستخدام نظير GnRH. لم تظهر جودة الحياة المسجلة قبل وبعد العلاج أي اختلاف كبير في الأطفال قبل العلاج وبعده، ومع ذلك، لوحظ تحسن طفيف في الوالدين بعد العلاج.

الخلاصة: تؤكد دراستنا حدوث زيادة في حالات البلوغ المبكر المركزي، وأن هذا الأخير أكثر تكراراً عند الفتيات، ويهيمن عليه السبب مجهول السبب؛ ويمكن أن تتأثر جودة الحياة بشكل ملحوظ لكل من المرضى وأولياء الأمور. لخلاصة: تؤكد دراستنا حدوث زيادة في حالات البلوغ المبكر المركزي، وأن هذا الأخير أكثر تكراراً عند الفتيات، ويهيمن عليه السبب مجهول السبب؛ ويمكن أن تتأثر جودة الحياة بشكل ملحوظ لكل من المرضى وأولياء الأمور.

الانضباط: طب الأطفال

الكلمات المفتاحية: البلوغ المبكر، الجنس الأنثوي، البلوغ المبكر المركزي، مجهول السبب، الجونادوتروبين، GnRHa، اختبار GnRHa الديناميكي، الطول المتوقع للبالغين، تانر.

عنوان المؤلف: خدمة طب الأطفال CHU من سطيف 19000 الجزائر

عنوان البريد الإلكتروني: rouabahnadira@yahoo.fr