

UNIVERSITÉ D'ALGER  
INSTITUT NATIONAL D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR EN SCIENCES MÉDICALES  
DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

# Thèse

Pour le Diplôme de  
Docteur en Sciences Médicales

## **EFFETS DE L'HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET DE LA CARENCE IODÉE SUR LE DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE**

Soutenu par

**Le Docteur Dalila FOUJIL**  
MAITRE-ASSISTANTE EN ENDOCRINOLOGIE

Directeur de Thèse

**Professeur M. BENMILOUD**

*Alger le 20 Juin 1993*

## REMERCIEMENTS

Je remercie de fond du coeur le Pr M. Benmiloud d'avoir accepté de diriger mon travail. Ses mots me manquent pour lui exprimer ma gratitude. Durant toutes les années passées dans son service, il m'a beaucoup appris. Son aide a été salutaire dans les moments les plus difficiles.

Je dédie cette thèse

- A mon père
- A ma mère
- A mes frères
- A ma soeur, comme modeste gage pour toute l'affection dont ils m'entourent. Je leur dois tant.
- A mes neveux et à ma nièce
- A toute ma famille
- A la mémoire de mon oncle le Docteur M. Lacheraf, trop tôt disparu. En hommage à son immense savoir, à sa grande culture, et à ses qualités humaines exceptionnelles. Qu'il repose en paix.
- A tous mes collègues
- A mes amies Djamila et Aïcha
- A mes amis d'Aflou en particulier la famille Zaibita, la famille Menadi, le Docteur Salah Eddine et Mr Chekhiouat, en remerciement pour toute leur bonté et leur générosité à mon égard.

Je remercie le Pr C. Bouakkas pour son accueil au cours de mon internat et de son rôle dans le service, ainsi que pour la compréhension dont elle a souvent fait preuve à mon égard.

## REMERCIEMENTS

Je remercie du fond du coeur le Pr M. Benmiloud d'avoir accepté de diriger ce travail. Les mots me manquent pour lui exprimer toute ma gratitude. Durant toutes les années passées dans son service, il m'a beaucoup appris. Son aide m'a été salutaire dans les moments les plus difficiles de ma carrière. Son intelligence rare, ses capacités inépuisables de travail et sa rigueur scientifique, font de lui un modèle de chef de service et de directeur de thèse. Il demeurera toujours à mes yeux "Le Patron".

Je remercie le Pr R. Maoui pour toute l'aide technique qu'elle m'a apportée au laboratoire de chimie hormonale, et pour la bienveillance dont elle a toujours fait preuve à mon égard.

Je remercie beaucoup le Pr H. Bachtarzi pour la gentillesse et la sympathie qu'elle m'a toujours témoignées. Elle a été la pionnière des travaux sur le terrain, et de ce fait, tout mon respect lui est acquis.

Je remercie chaleureusement le Dr M.L. Chaouki non pas pour avoir été seulement un collaborateur scientifique au cours de ce travail, mais pour toute l'amitié et l'aide morale dont il m'a entourée durant toute ma carrière en Endocrinologie. Sa grande honnêteté intellectuelle, sa sincérité, et sa haute compétence tant sur le plan professionnel que scientifique ont toujours forcé mon estime et mon respect pour lui.

Je remercie le Pr F. Chitour pour m'avoir enseigné l'Endocrinologie au lit du malade et pour sa gentillesse à mon égard.

Je remercie le Pr C. Boucekkine pour son encadrement au cours de mon internat et de mon résidanat dans le service, ainsi que pour la compréhension dont elle a souvent fait preuve à mon égard.

Je remercie le Pr F. Bakiri pour la qualité et le haut niveau scientifique de son enseignement, ainsi que pour la confiance qu'il a toujours placée en moi.

Je remercie le Pr T. Kazi-Aoul pour sa contribution technique à mon travail, et pour sa très grande gentillesse à mon égard.

Je remercie le Pr R. Klioua qui par sa grande compétence, tant sur le plan médical qu'universitaire, a beaucoup contribué à me faire aimer l'Endocrinologie durant mon externat.

Je remercie vivement le Pr B. Khati qui, en me donnant libre accès à la bibliothèque de son service, m'a énormément aidée dans mes recherches bibliographiques et a ainsi grandement facilité ma tâche. J'ai toujours admiré sa bonté et sa simplicité.

Je remercie chaleureusement les Directeurs du Secteur Sanitaire d'Aflou, Mr Turki et Mr Guettaf, l'Infirmière Menadi Fatiha, les Directeurs du Secteur Sanitaire de Medjana et le Technicien Boukari Hocine, sans l'aide desquels ce travail n'aurait pu aboutir.

Je remercie vivement Mr T. Selmouni qui m'a beaucoup aidée dans la réalisation pratique de ce travail, ainsi que tout le personnel paramédical du service en particulier les Infirmières Razika et Fatima.

Je remercie profondément Mr Menouar Abderrahmane qui ne m'a pas seulement véhiculée lors de mes sorties sur le terrain, mais s'est toujours montré très paternel envers moi.

Je remercie vivement tout le personnel des laboratoires de chimie hormonale et de radio-isotopes pour leur aide si efficace.

EFFETS DE L'HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET DE LA CARENCE IODEE  
SUR LE DEVELOPPEMENT PUBERTAIRE

Je remercie beaucoup Mr A. Attallah pour tout le travail qu'il a fourni, avec une grande célérité et une grande patience, pour l'élaboration de ce document.

Je remercie également les secrétaires du service Akila et Hanina qui ont toujours bien accueilli mes malades et m'ont ainsi aidée dans mon travail.

1. INTRODUCTION	
1.1. PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTE	
1.2. HORMONES THYROIDIENNES ET PUBERTE	
2. EFFETS DE L'HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET DE LA CARENCE IODEE SUR LE DEVELOPPEMENT PUBERTAIRE	40
2.1. CARENCE IODEE ET PUBERTE	
2.2. HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET PUBERTE	
3. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	64
3.1. POPULATION ET METHODES	
3.2. RESULTATS	
3.3. DISCUSSION	
3.4. CONCLUSION	
4. HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET PUBERTE	116
4.1. POPULATION ET METHODES	
4.2. RESULTATS	
4.3. DISCUSSION	
4.4. CONCLUSION	
5. CONCLUSIONS GENERALES - PERSPECTIVES	204
6. BIBLIOGRAPHIE	287
7. ANNEXES	

EFFETS DE L'HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET DE LA CARENCE IODEE  
SUR LE DEVELOPPEMENT PUBERTAIRE

-oO P L A N Oo-

	Page
1. INTRODUCTION - OBJECTIFS	1
2. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES	3
2.1. PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTE	
2.2. HORMONES THYROIDIENNES ET PUBERTE	
3. EFFETS DE L'HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET DE LA CARENCE IODEE SUR LE DEVELOPPEMENT PUBERTAIRE	40
3.1. CARENCE IODEE ET PUBERTE	
3.2. HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET PUBERTE	
4. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	44
4.1. POPULATIONS ET METHODES	
4.2. RESULTATS	
4.3. DISCUSSION	
4.4. CONCLUSION	
5. HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET PUBERTE	116
5.1. POPULATION ET METHODES	
5.2. RESULTATS	
5.3. DISCUSSION	
5.4. CONCLUSION	
6. CONCLUSIONS GENERALES - PERSPECTIVES	204
7. BIBLIOGRAPHIE	207
8. ANNEXES	

## ABREVIATIONS

A	: Région endémique
Ac At	: Anticorps Antithyroïdiens
B	: Région témoin
DHEA	: Déhydroépiandrostérone
DHT	: Dihydrotestostérone
E2	: Oestradiol
FSH	: Gonadotrophine
FT4	: Free Thyroxine
GnRH	: Gonadotrophine-Releasing-Hormone
LH	: Gonadotrophine
LHRH	: Gonadoliberine
MCP	: Malnutrition Calorico-Proteique
PBI	: Protein Bound Iodine
PRL	: Prolactine
SDHEA	: Sulfate de Déhydroépiandrostérone
T	: Testostérone
TBG	: Thyroxine Binding Globuline
TBPA	: Thyroxine Binding PreAlbumine
Tg	: Thyroglobuline
T4	: Thyroxine
T3	: Triiodothyronine
TSH	: Hormone thyroïdienne
TT	: Traitement

## 1. INTRODUCTION - OBJECTIFS

La carence iodée affecte plusieurs centaines de millions de personnes dans le monde et les troubles qu'elle engendre sont multiples (goitre, troubles de la reproduction, retard mental, surdité, hypothyroïdie congénitale et crétinisme endémique).

Depuis une dizaine d'années un concept nouveau a remplacé la notion de goitre endémique : c'est celui des T.B.C.I. (Troubles Due à la Carence Iodée), concept qui est plus explicite que celui de goitre endémique car il tient compte d'une pathologie associée dont l'impact sur la santé des populations est beaucoup plus grave.

Aucune étude concernant l'influence de la carence iodée sur le développement pubertaire n'a encore été rapportée. Cependant Chacul (47) rapporte 44 cas de retards pubertaires dans sa série de crétinisme endémique.

La carence iodée induit aussi un état hormonal thyroïdien modifié avec souvent une hypothyroïdie comme cela a été démontré dans notre pays. Ces faits doivent être

## INTRODUCTION - OBJECTIFS

Les individus carencés en iode sont plus exposés à faire un retard pubertaire que les enfants vivants en zone à apport iodé suffisant. Ce retard pubertaire peut être responsable plus tard de troubles de la fertilité ou de la reproduction. Si une relation de cause à effet parvient à être établie, ceci constituera un argument supplémentaire en faveur de la nécessité d'une prophylaxie iodée systématique dans notre pays.

L'hypothyroïdie congénitale est l'une des complications graves de la carence iodée parmi l'ensemble des TBCI.

Les troubles de la fonction gonadotrope chez l'enfant hypothyroïdien non traité ont rarement fait l'objet d'une étude épidémiologique. Jusqu'à présent la littérature n'a pas rapporté que des cas frustes, soit de retards pubertaires, soit de pubertés précoces engendrés par l'hypothyroïdie. Ces faits n'ont pas encore trouvé d'explication physiopathologique certaine.



## 1. INTRODUCTION - OBJECTIFS

La carence iodée affecte plusieurs centaines de millions de personnes dans le Monde et les troubles qu'elle engendre sont multiples (goitre, troubles de la reproduction, retard mental, surdimutité, hypothyroïdie congénitale et crétinisme endémique).

Depuis une dizaine d'années un concept nouveau a remplacé la notion de goitre endémique : c'est celui des T.D.C.I. : Troubles Dûs à la Carence Iodée, concept qui est plus explicite que celui de goitre endémique car il tient compte d'une pathologie associée dont l'impact sur la santé des populations est beaucoup plus grave.

Aucune étude concernant l'influence de la carence iodée sur le développement pubertaire n'a encore été rapportée. Cependant Chaouki (42) rapporte 44% de cas de retards pubertaires dans sa série de crétins endémiques.

La carence iodée induit aussi un état hormonal thyroïdien modifié avec souvent une hypothyroxinémie comme cela a été démontré dans notre pays par les travaux de Bachtarzi (9) et Chaouki (42). Il est important de savoir si les individus carencés en iode sont plus exposés à faire un retard pubertaire que les enfants vivants en zone à apport iodé suffisant. Ce retard pubertaire peut être responsable plus tard de troubles de la fertilité ou de la reproduction. Si une relation de cause à effet parvient à être établie, ceci constituera un argument supplémentaire en faveur de la nécessité d'une prophylaxie iodée systématique dans notre pays.

L'hypothyroïdie congénitale est l'une des conséquences graves de la carence iodée parmi l'ensemble des TDCI.

Les troubles de la fonction gonadique chez l'enfant hypothyroïdien non traité ont rarement fait l'objet d'une étude systématique. Jusqu'à présent dans la littérature, il n'a été rapporté que des cas fragmentaires, soit de retards pubertaires, soit de pubertés précoces engendrés par l'hypothyroïdie. Ces faits n'ont pas encore trouvé d'explication physiopathologique certaine.

Les objectifs de notre travail sont :

1/ De rechercher l'influence de la carence iodée sur le développement génital et la maturation des caractères sexuels secondaires, en sachant qu'en zone carencée en iode d'autres facteurs interviennent dont il faudra tenir compte pour la compréhension de ces troubles, à savoir les facteurs nutritionnels essentiellement.

2/ Evaluer l'incidence des troubles gonadiques associés à l'hypothyroïdie primaire en période pré et parapubertaire (retards pubertaires, pubertés précoces).

3/ Tenter d'élucider les mécanismes étiopathogéniques de ces troubles en étudiant le profil hormonal de la fonction gonadique avant et en cours de traitement par les hormones thyroïdiennes.

4/ Etablir le pronostic à court et moyen terme de ces patients.

A travers les deux volets de cette étude, nous tenterons ainsi d'apporter une contribution à l'étude des mécanismes physiopathologiques de la puberté, qui comme nous le savons, est un évènement multifactoriel.

## RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

### DEFINITION DE LA PUBERTÉ

#### Étiologie de la puberté :

La puberté dérive du latin pubes = poil (202).  
Dans les tentatives pour définir la puberté, les auteurs  
du 19<sup>ème</sup> siècle avaient mis plus l'accent sur les  
caractères phénotypiques associés à la puberté que sur  
les variations morphologiques et fonctionnelles que  
présentent les gonades à cette période (203).

En 1937 Pincus définit la puberté comme étant "la phase  
évolutive à laquelle l'individu acquiert une maturité sexuelle" (11).  
Pour Pincus, la puberté chez la femelle est constituée  
de deux phases :

1<sup>ère</sup> développement prépubertaire progressif des organes  
sexuels.

2<sup>ème</sup> l'apparition brutale du premier ovule et de  
la menstruation.

## RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

La puberté possible.  
En 1945 dans un article paru en 1945 Deming et Van Der Horst  
définissent la puberté comme étant "la phase de  
développement corporel au cours de laquelle les gonades  
produisent des quantités suffisantes d'hormones pour  
permettre une accélération de la croissance des organes  
sexuels et l'apparition des caractères sexuels  
secondaires". Pour Pincus (214) la puberté marque le  
passage de l'état d'enfant à celui d'adulte. Elle est  
caractérisée par une série de changements élargis sur  
plusieurs années. Ces changements sont d'ordre physique :  
accélération de la croissance staturale et pondérale,  
transformation morphologique du corps, d'ordre sexuel :  
maturation des gonades, développement des caractères sexuels  
secondaires, achèvement de l'appareil reproducteur qui  
peut être apte à la reproduction; ils sont aussi d'ordre  
psychologique et affectif : le transformation de  
personnalité, le comportement et les capacités des  
adolescents, et doivent normalement leur permettre de  
atteindre le stade des adultes et de s'y intégrer  
complètement. Ces transformations s'échelonnent sur une  
période de temps assez longue, en moyenne six années, et se

## RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

### CONCEPTS DE LA PUBERTÉ

#### Étiologie de la puberté :

La puberté dérive du latin Pubes = poils (302).  
Pour définir la puberté, les auteurs  
ont mis plus l'accent sur les  
phénomènes physiologiques associés à la puberté que sur  
les modifications morphologiques et fonctionnelles que  
subissent les gonades à cette période (302).

En 1957 Barker définit la puberté comme étant "la phase  
de l'individu où se réalise son statut sexuel".  
Chez l'homme, la puberté est caractérisée par l'apparition  
de :

- développement prépubertaire progressif des bruyers  
sexuelles
- l'apparition brutale du premier estrus et de  
l'ovulation

## RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

la puberté possible.  
En 1955 Donovan et Van Der Harff  
définissent la puberté comme étant "la phase de  
développement corporel au cours de laquelle les gonades  
suffisamment stimulées pour assurer une sécrétion  
adéquate des caractères sexuels secondaires".  
Pour l'homme (31) la puberté marque le  
passage de l'état d'enfant à celui d'adulte. Elle est  
caractérisée par une série de changements réalisés sur  
plusieurs années. Ces changements sont d'ordre physique  
et d'ordre psychologique. Ils entraînent la  
maturation des gonades, développement des caractères sexuels  
secondaires, achèvement de l'appareil reproducteur qui  
devient apte à la reproduction, ils sont aussi d'ordre  
psychologique et affectif : ils transforment le  
personnalité, le comportement et les capacités des  
adolescents, et doivent normalement leur permettre de  
atteindre le monde des adultes et de s'y intégrer  
sereinement. Ces transformations s'accomplissent sur une  
période de temps assez longue, en moyenne six années, et se

## 2. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

### 2.1. PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTE

#### 2.1.1. Définition de la puberté :

Le terme puberté dérive du latin Pubes = poil (202). Dans leurs tentatives pour définir la puberté, les auteurs du 18<sup>e</sup> siècle avaient mis plus l'accent sur les modifications phénotypiques associées à la puberté que sur les variations morphologiques et fonctionnelles que subissent les gonades à cette période (202).

En 1929 Parkes définit la puberté comme étant "la phase dans laquelle l'individu acquiert une maturité sexuelle" (in 69). Pour Parkes, la puberté chez la femelle est constituée de deux phases :

- le développement prépubertaire progressif des organes accessoires
- et l'apparition brutale du premier oestrus et de l'ovulation.

Quelques années plus tard, Asdell (in 69) définit la puberté comme "le moment où la reproduction devient possible". Environ 20 ans plus tard en 1965 Donovan et Van Der Werfften Bosch (69) définissent la puberté comme étant "la phase du développement corporel au cours de laquelle les gonades sécrètent des quantités suffisantes d'hormones pour provoquer une accélération de la croissance des organes génitaux et l'apparition des caractères sexuels secondaires". Pour Pierson (214) la puberté marque le passage de l'état d'enfant à celui d'adulte. Elle est caractérisée par une série de changements étalés sur plusieurs années. Ces changements sont d'ordre physique : accélération de la croissance staturale et pondérale, transformation morphologique du corps; d'ordre sexuel : maturation des gonades, développement des caractères sexuels secondaires, achèvement de l'appareil reproducteur qui devient apte à la reproduction; ils sont aussi d'ordre psychologique et affectif : ils transforment la personnalité, le comportement et les capacités des adolescents, et doivent normalement leur permettre de rejoindre le monde des adultes et de s'y intégrer pleinement. Ces transformations s'échelonnent sur une période de temps assez longue, en moyenne six années, et ne

sont observées aussi bien le jour que la nuit, et peuvent être inhibées par des analogues retard du GnRH (49)

3/ des études où le GnRH pulsatile provoque la sécrétion pubertaire caractéristique prédominante de la FSH par rapport à la LH chez l'homme (Valk 1980 in 49) et l'animal (Young 1983 in 49) dont les hypophyses n'avaient jamais été exposées antérieurement à l'hormone.

\* les gonadotrophines :

La première véritable manifestation hormonale de la puberté est l'apparition d'une sécrétion pulsatile, liée au sommeil, de la LH et à un moindre degré de la FSH, en relation avec les mouvements oculaires rapides (REM) et les phases extra-REM du sommeil. L'augmentation du nombre et de l'amplitude des pics de gonadotrophines à la puberté semble être indépendante du feed-back négatif exercé par les stéroïdes gonadiques, puisqu'elle survient même en l'absence de gonades fonctionnelles comme dans la dysgénésie gonadique ou le syndrome de Turner. Les gonadotrophines ont été mesurées au cours de l'enfance et de l'adolescence par différents auteurs (8, 16, 36, 74, 118, 159, 168, 200, 233, 252, 292).

Aucune différence significative dans les taux plasmatiques de FSH n'est observée chez la fille avant la fin du processus pubertaire (stade P4 de Tanner), tandis qu'une augmentation significative de la LH est retrouvée entre les stades P2 et P4. Chez le garçon une augmentation significative à la fois de la FSH et de la LH est observée au moment du déclenchement de la puberté (stade P2 de Tanner) étroitement liée à une augmentation rapide de la taille du testicule, et une élévation encore plus significative est retrouvée en fin de puberté (stades P4 et P5) (72).

Finalement chez la fille de plus grandes fluctuations de la FSH et de la LH plasmatique sont retrouvées en interrelation avec le cycle menstruel, et une deuxième élévation concomitante de l'ovulation est observée au stade P4.

Compte tenu des variations nyctémérales significatives des taux plasmatiques de LH et de FSH, la détermination de l'excrétion urinaire des gonadotrophines semble donner un

Oerter (201) en mesurant la sécrétion spontanée de FSH et LH durant 24 heures et la réponse de la FSH et de la LH à la LHRH chez des garçons et filles, démontre qu'il n'existe pas de différences significatives entre les deux sexes, en ce qui concerne la moyenne des LH, l'amplitude des pics de LH ou leur fréquence. Cependant chez les filles le meilleur index de sécrétion pubertaire des gonadotrophines consisterait en un rapport du pic de LH au pic de FSH sous stimulation par la LHRH supérieur à 0,66, tandis que chez le garçon le meilleur index serait représenté par un taux moyen de LH spontané et nocturne de 12 UI/l ou davantage. Cet auteur conclut que les critères de détermination d'une sécrétion pubertaire de gonadotrophines doivent tenir compte du sexe.

\* l'adrénarchie :

Selon Odell (200) l'adrénarchie peut être définie comme l'augmentation de sécrétion des androgènes surrénaliens, principalement la DHEA, le sulfate de DHEA et l'androsténédione, processus qui survient indépendamment de la maturation sexuelle. Les études publiées au début des années 1940 avaient montré l'augmentation progressive vers l'âge de 6 ans des 17 cétostéroïdes, élévation qui se poursuit jusqu'à l'âge de 20 à 21 ans.

L'utilisation de dosages radioimmunologiques plasmatiques a permis de confirmer ces observations.

L'étude de très nombreux sujets a permis de documenter la chronologie des changements hormonaux, et d'établir un profil hormonal précis, même si les taux absolus rapportés dans la littérature diffèrent notablement surtout pour le sulfate de DHEA et la delta 4 androstenedione (98).

La DHEA et son sulfate augmentent significativement entre 6 à 7 ans chez la fille et 8 à 9 ans chez le garçon suivis une à deux années plus tard par la delta 4 androstenedione (72, 121, 129, 168, 193, 224, 231, 233, 254). Avant tout signe de puberté, les taux moyens de DHEA et DHEAS ont augmenté d'environ 10 et 20 fois respectivement. Le phénomène adrénarchie est donc progressif, précède d'environ 3 à 4 ans mais accompagne aussi la puberté puisque les taux de DHEA et DHEAS continuent à augmenter d'environ 3 fois entre les stades pubertaires P1 - 2 et P4 - 5.

Sur le tableau 7.1 (en annexe) sont rapportées les concentrations plasmatiques moyennes de DHEA et de delta 4 androstenedione en fonction du sexe et du stade pubertaire (selon Ducharme 72).

Le facteur ou les facteurs qui modulent ces variations de la sécrétion des androgènes surrénaliens demeurent controversés (72, 98, 200). L'ACTH est l'un des modulateurs de la sécrétion des androgènes surrénaliens mais relativement à son pouvoir régulateur sur la sécrétion du cortisol, son rôle est beaucoup moins important en ce qui concerne les androgènes. En plus de l'ACTH, plusieurs hormones ont été impliquées dans les modifications de la sécrétion des androgènes surrénaliens, à savoir les oestrogènes, la prolactine, la GH, les gonadotrophines, les lipotropines, et une hormone d'origine hypophysaire présumée et détectée par Parker et Odell en 1979, la CASH (200). Leur rôle dans l'adrénarchie reste à définir. Il est classique d'admettre que les androgènes surrénaliens sont responsables du développement de la pilosité pubienne en particulier chez la fille (71, 98, 168). Ce concept repose principalement sur l'observation de pubarches précoces en relation avec une adrénarchie précoce. Le rôle de l'adrénarchie dans l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique au moment de la puberté demeure spéculatif, suggéré par l'augmentation des androgènes surrénaliens avant celle des gonadotrophines et des stéroïdes sexuels (72, 252).

\* la gonadarchie :

Les taux plasmatiques de stéroïdes gonadiques ont été évalués par différents auteurs en particulier Winter et Faiman (292), Sizonenko et Paunier (252), Ducharme et Bertrand (71) :

- chez la fille, la concentration plasmatique d'oestradiol augmente significativement entre 10 et 12 ans, et continue à augmenter graduellement au cours de la puberté. La concentration plasmatique d'oestrone est plus faible que celle de l'oestradiol, et montre un profil sécrétoire similaire à celui de l'oestradiol, bien que ses variations en soient moins marquées. Contrairement à l'oestradiol qui est pratiquement entièrement sécrété par l'ovaire, l'oestrone dérive en grande partie du métabolisme de sa



pré-hormone, la Delta 4 androstenedione. De petites quantités de testostérone sont également sécrétées par l'ovaire et proviennent également de la conversion de l'oestradiol. Le rôle de l'oestrone au cours de la puberté demeure obscur. Bien que la progestérone soit sécrétée en petites quantités durant la phase folliculaire du cycle menstruel, la majeure partie de la progestérone plasmatique retrouvée au cours de la phase proliférative du cycle menstruel provient de la conversion périphérique de la prégnénolone et de son sulfate. Une petite augmentation de la progestérone est observée au début du pic de LH et est suivie d'une augmentation plus importante durant la phase lutéale, augmentation parallèle à celle des oestrogènes

- chez le garçon, une augmentation significative de la testostérone n'est observée qu'entre 12 et 14 ans comme l'a montré Ducharme (71) ou aux stades pubertaires P3 à P4. La dihydrotestostérone présente un profil semblable à celui de la testostérone, et le rapport DHT/T décroît progressivement jusqu'à l'âge adulte où les taux de DHT représentent environ 10% de ceux de la testostérone.

Les variations des concentrations plasmatiques des stéroïdes gonadiques en fonction du sexe et du stade pubertaire sont rapportées dans le tableau 7.2 (en annexe (d'après Ducharme 72)).

Comme pour les gonadotrophines, la sécrétion pulsatile des hormones sexuelles rend la détermination de leur excrétion urinaire plus utile dans l'appréciation de l'équilibre hormonal par rapport à un dosage plasmatique unique. Les stéroïdes sexuels, oestradiol chez la fille, et testostérone chez le garçon, exercent un rétro-contrôle négatif sur l'hypothalamo-hypophyse. L'action de l'estradiol sur la sécrétion des gonadotrophines semble être localisée :

1/ au niveau de l'hypothalamus médiobasal où elle module la libération de la GnRH

ou 2/ à l'étage hypophysaire où elle régule la réponse des gonadotrophines à la GnRH

ou 3/ au niveau des deux étages concomitamment. Des données expérimentales semblent indiquer que l'effet de feed-back positif et négatif de l'oestradiol sur la libération de FSH

et LH ainsi que sur la suppression de la sécrétion pulsatile de LH s'exerce à l'étage hypophysaire, tandis que l'action adrénergique sur la sécrétion de GnRH pourrait se faire au niveau de l'hypothalamus. Chez l'homme, la testostérone et ses métabolites peuvent exercer un rétro-contrôle négatif à la fois sur la sécrétion de FSH et de LH.

\* la prolactine :

Ehara, Yen et Siler (80) ont démontré que la concentration sérique de prolactine augmente avec l'âge chez la fille mais demeure relativement constante chez le garçon. Chez la fille les taux de prolactine doublent entre 8 et 15 ans avec une augmentation significative entre 14 et 15 ans. Ils ont montré également que l'augmentation des taux de prolactine chez la fille pourrait être en corrélation avec l'augmentation du taux des oestrogènes circulants.

Beck et Wuttke (16) ont rapporté une augmentation liée au sommeil des taux de prolactine dans les deux sexes au cours de l'enfance et de l'adolescence. Cependant des pics nocturnes significativement plus importants de prolactine sont retrouvés plus souvent en début de puberté chez le garçon (stades P2 et P3 de Tanner) que chez les garçons plus jeunes.

Dunger et Preece (73) ont montré également que les taux de prolactine les plus élevés sont observés chez la fille aux stades P4 et P5, et chez le garçon aux stades P2 et P3. De plus ils ont retrouvé comme pour la GH une sécrétion pulsatile de prolactine au cours de la puberté, généralement en phase avec les pulsations de LH.

Le rôle physiologique de la prolactine au cours de la puberté demeure méconnu. Etant donné que les oestrogènes stimulent la sécrétion de prolactine, l'augmentation de leur concentration plasmatique à la puberté peut induire une sécrétion de prolactine, qui à son tour peut jouer un rôle dans le développement mammaire.

Les variations liées au sommeil et concomitantes de la FSH, de la LH et de la prolactine suggèrent qu'un mécanisme neuro-endocrinien commun module la sécrétion de ces trois hormones (72).

\* l'hormone de croissance :

Selon Darendeliler et Brook (59) la GH jouerait un rôle important dans le développement gonadique. Soit en induisant la production locale d'IGF-I dans l'ovaire et le testicule, soit par un effet direct sur les gonades, elle serait responsable de l'augmentation de diverses fonctions gonadiques modulées par les gonadotrophines.

Chez la femelle du singe Rhésus, la GH affecte le degré de maturation pubertaire sans modifier le moment du déclenchement de la puberté. Des études préliminaires suggèrent que la GH facilite l'ovulation induite par les gonadotrophines chez l'homme.

En étudiant les résultats du traitement par la GH chez 134 enfants porteurs d'un déficit isolé en GH, Darendeliler et Brooke (59) ont montré que le traitement par la GH n'influe pas sur la fonction gonadique en phase prépubertaire quand l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique est quiescent. Cependant dès que cet axe devient fonctionnel, la GH montre une synergie d'action avec les gonadotrophines et raccourcit la durée du processus pubertaire.

Edge et Dunger (79) ont montré que l'excrétion urinaire nocturne de GH s'accroît au cours de la puberté avec un pic au stade P2 chez la fille et au stade G4 chez le garçon avant de décroître au stade V.

Wennink (288) démontre l'existence d'une libération spontanée deux à trois fois plus importante de GH chez la fille jusqu'à la ménarchie, puis sa diminution ensuite, ceci étant la résultante d'une augmentation puis d'une diminution de l'amplitude des pulsations de GH. De plus au cours de la journée il y a une augmentation des taux d'oestradiol corrélée à l'augmentation de la sécrétion de GH.

Belgoroski par ailleurs (22) démontre l'existence d'une corrélation positive significative entre le taux de testostérone et la vélocité de croissance chez l'adolescent. Dunger (73) rapporte également les taux les plus élevés de GH chez les filles aux stades 2 et 3 de Tanner et chez les garçons aux stades 4 et 5. Il confirme l'existence d'une augmentation de la concentration moyenne nocturne de GH au

cours de la puberté. Ces résultats selon lui sont compatibles avec la survenue plus précoce du pic de croissance pubertaire chez la fille.

Les modifications de la concentration de GH au cours de la puberté sont la résultante de variations dans l'amplitude des pulsations plutôt que dans leur fréquence.

En ce qui concerne le phénomène d'accélération de la croissance au cours de la puberté et ses mécanismes, Stanhope (260) souligne la différence dans le temps d'apparition du pic de croissance entre les deux sexes. Chez la fille le pic de croissance survient au moment du développement mammaire, tandis que le garçon atteint ce pic en fin de puberté, au moment où le volume testiculaire devient égal à 10 ml (entre les stades 3 et 4). Ainsi le démarrage du pic de croissance ne peut pas être entièrement lié aux stéroïdes sexuels.

Cependant Attie et Grumbach (7) soulignent que l'augmentation des concentrations de testostérone et d'oestradiol durant la puberté, est associée à une augmentation de la sécrétion pulsatile de GH. C'est probablement cette augmentation de la GH qui est responsable d'une augmentation des taux circulants d'IGF-I. Les actions de la GH, des stéroïdes sexuels et de l'IGF-I sur la croissance osseuse sont complexes et encore malconnues. Les résultats de leurs travaux révèlent qu'un pic de croissance pubertaire substantiel peut survenir chez des patients porteurs d'une puberté précoce vraie avec déficit en GH, pic dépendant des stéroïdes sexuels mais non accompagné de taux circulants de type pubertaire de la GH ou de l'IGF-I. L'arrêt de la croissance est possible par inhibition des stéroïdes sexuels. Leurs résultats suggèrent que le pic de croissance pubertaire normal est médié en partie par des effets directs des stéroïdes sexuels sur la croissance osseuse.

### 2.1.3. Les modifications morphologiques de la puberté

#### \* développement des caractères sexuels chez les filles :

Comme le rapporte Pierson (214) on peut diviser artificiellement la période pubertaire en trois phases : prépubertaire, pubertaire, et postpubertaire. Dans la première qui dure approximativement deux années, les

phénomènes maturatifs ne sont pas cliniquement apparents, d'autant plus que la gonade féminine n'est pas accessible à une évaluation clinique. La puberté proprement dite s'échelonne sur deux années en moyenne de 12 à 14 ans avec, au milieu, l'apparition des règles à 13 ans en moyenne.

Les premières manifestations se situent au niveau des glandes mammaires à partir de 10 ans 1/2 - 11 ans, qui atteindront leur plénitude vers 14 ans. Tanner (267) a décrit 5 étapes dans ce développement (tableau 7.3 en annexe). Le développement de la pilosité pubienne débute en même temps ou souvent quelques mois après celui de la glande mammaire. Une évaluation précise en cinq stades est possible (tableau 7.4 en annexe).

La pilosité axillaire apparaît en moyenne 12 à 18 mois plus tard. Elle est souvent plus discrète et évolue en deux ans. On peut lui affecter également une cotation de 1 à 5 mais l'intérêt pratique en est médiocre. La structure de la vulve change dès l'apparition de bourrelets qui bordent la fente cutanée et deviennent les grandes lèvres (12 ans).

L'apparition des petites lèvres se situe vers 12 ans et demi, saillantes et plus colorées que la muqueuse. Le clitoris subit une augmentation peu avant l'apparition des règles. La vulve devient sécrétante et humide dans le même temps (stade 3) et l'exagération du phénomène se traduit par des leucorrhées plus ou moins abondantes à la mi-puberté (fin du stade 3). La vulve qui n'était qu'une fente cutanée verticale haute de 7 à 10 cm, s'efface complètement et devient oblique. Au stade 4 de la puberté, elle s'ouvre horizontalement en bas.

Les premières règles ou ménarches ne représentent pas véritablement des règles mais les premières hémorragies de privation d'oestrogènes. C'est un repère précis et précieux dans l'évolution générale de la puberté. Leur apparition suit de 2 ans en moyenne les premiers signes de développement des seins; la vitesse de croissance est déjà réduite à ce moment, et la croissance s'arrête en moyenne 18 mois à 2 ans après la ménarchie. Ces hémorragies ne sont pas cycliques d'emblée, elles ne le deviendront en moyenne que 18 mois à 2 ans plus tard quand les cycles ovariens sont devenus ovulatoires. D'autres caractères sexuels peuvent être notés comme la morphologie corporelle, la musculature, la voix, la pilosité du corps, la chevelure, l'acné,

l'épaisseur de la peau et le tissu graisseux sous-cutané.

Marshall et Tanner (189) grâce aux résultats de leur étude longitudinale sur la puberté ont établi des standards du développement des seins et de la pilosité pubienne, et ont abouti aux conclusions suivantes :

- le premier signe de la puberté (qu'il s'agisse du développement des seins ou de la pilosité pubienne) apparaît chez 95% des filles entre les âges de 8,5 ans et 13 ans, et les seins atteignent leur maturité entre 11,8 et 18,9 ans
- la déviation standard moyenne entre chaque stade de développement est approximativement égale à 1 an
- l'âge moyen auquel se situe le pic de vélocité de croissance est de  $12,14 \pm 0,14$  ans et l'âge moyen de la ménarchie est de  $13,47 \pm 0,10$  ans
- l'intervalle de temps qui s'écoule entre le premier signe de puberté et la maturation complète varie entre 1,5 ans et 6 ans
- l'intervalle moyen entre le début du développement mammaire et la ménarchie est de  $2,3 \pm 0,1$  ans, mais les extrêmes varient entre 6 mois et 5 ans 9 mois
- l'intervalle moyen qui sépare le début du développement mammaire du pic de croissance est de  $1,01 \pm 0,12$  ans
- le pic de vélocité de croissance est atteint très tôt en début de puberté chez environ 25% des filles, et dans tous les cas il précède la ménarchie
- 90% des filles font leur ménarchie avant que leurs seins n'aient atteint un stade complet du développement
- la pilosité pubienne est observée avant que le développement mammaire ne débute chez environ 1/3 des filles.

\* développement des caractères sexuels chez le garçon :

Les premiers signes ne sont perceptibles qu'à 12 ans selon Pierson (214). En fait, dans la période prépubertaire, les gonades commencent à subir les effets de la stimulation

hormonale qui retransforme histologiquement peu à peu la glande prépubertaire en un tissu sécrétant la testostérone et produisant des spermatozoïdes.

Au niveau des testicules on note un développement mesurable en longueur et largeur ou en volume. On peut soit se référer à l'orchidomètre de Prader soit à la cotation de Tanner en 5 stades (Tableau 7.5 en annexe).

Le développement est rapide entre les stades 1 et 2, plus lent entre les stades 2 et 4. Mais après cette période les gonades continuent encore à grossir pendant 4 ou 5 ans.

La verge et le scrotum commencent à se développer à partir de 13 ans et durant une période de 18 mois à 2 ans. On peut affecter à ce développement 5 stades selon Tanner (Tableau 7.6 en annexe).

La pilosité pubienne apparaît quelques mois après le début du développement de la verge en moyenne 13 ans et demi.

Son évolution est plus lente que chez les filles : 2 à 3 ans, parfois plus. On peut aussi utiliser la cotation de Tanner en 5 stades (Tableau 7.7 en annexe). L'importance de cette pilosité varie beaucoup d'un garçon à l'autre. Elle continue à se développer durant plusieurs années, en moyenne jusqu'à 20 ans.

La pilosité corporelle est également un critère sexuel masculin. Au niveau axillaire, elle débute en moyenne 1 à 2 ans plus tard qu'au pubis, et son évolution en 5 stades reste décalée jusqu'à 16 ans.

Au niveau de la face, barbe et moustache sont de très bons indices de virilité, mais leur déterminisme est souvent génétiquement contrôlé. Il en est de même de la pilosité du thorax, de l'abdomen et des membres.

La musculature, la morphologie corporelle masculine, le développement plus important du diamètre scapulaire que celui du bassin, la morphologie de la face, le timbre grave de la voix, le tempérament "belliqueux" sont autant de caractères sexuels masculins dont l'aspect qualitatif est évident mais qu'il est difficile de quantifier. Il n'y a pas

chez le garçon d'équivalent de la ménarchie des filles comme repère de maturité.

Les éjaculations pourraient être considérées comme telles, mais il est souvent difficile et délicat d'obtenir ce renseignement précis.

La spermatogenèse ne sera efficace que 1 à 2 ans après les premières éjaculations.

Comme pour les filles, Marshall et Tanner (190) ont établi des standards du développement génital et pubien chez le garçon ce qui leur permet d'aboutir aux données suivantes :

- le développement génital commence entre 9 ans 1/2 et 15 ans chez 95% des garçons avec un âge moyen de  $11,6 \pm 0,09$ . La maturité complète est atteinte à des âges variant entre 13 et 17 ans (moyenne :  $14,9 \pm 1,10$ )
- l'âge auquel apparaît la pilosité pubienne n'est pas nettement déterminé mais celle-ci atteint une distribution équivalente à celle de la femme adulte à l'âge de  $15,2 \pm 0,01$  ans
- le stade adulte du développement génital est atteint 3 ans après le début de la puberté. Cependant il y a des variantes selon les garçons allant de 1,8 ans à 4,7 ans. Le développement génital débute avant que la pilosité pubienne ne devienne visible pratiquement chez tous les garçons
- 5% des garçons atteignent leur pic de vélocité de croissance avant le stade 4 du développement génital, et environ 20% ne présentent ce pic qu'au moment du stade adulte
- le pic de vélocité de croissance survient en moyenne 2 ans plus tard chez les garçons que chez les filles, mais le développement génital chez le garçon ne débute que 6 mois après le développement mammaire chez la fille
- la pilosité pubienne apparaît environ 1 an 1/2 plus tard chez le garçon.

Les standards du développement génital et pubien selon Tanner chez la fille et chez le garçon figurent



respectivement dans les tableaux 7.8 et 7.9 en annexe.

#### 2.1.4. Facteurs affectant l'âge de la puberté

Ces facteurs ont été bien étudiés par Tanner (266). En 1897 Boas avait conclu que les garçons et filles qui étaient de grande taille démarraient plus tôt leur puberté. Cette donnée a été largement confirmée par la suite.

\* Facteurs climatiques et raciaux : Tanner (266) rapporte les résultats des travaux de Starly réalisés en 1939, de Ellis au Nigéria en 1950, de Levine en Alaska en 1953, et de Wilson et Sutherland en 1950 et 1953 en Inde et au Nigéria, et en conclut que le facteur racial est impossible à distinguer des effets de la nutrition et des conditions socio-économiques.

Sur la base des statistiques mondiales sur les tailles et les poids des enfants, il semble qu'il existe une corrélation négative entre la température annuelle et le poids. Ces différences peuvent représenter un effet direct du climat sur le processus de croissance de l'enfant. Ainsi la distribution physique mondiale pourrait être la résultante :

- 1) d'un effet direct possible de l'environnement au cours de l'enfance provoquant des modifications du phénotype
- 2) d'une sélection naturelle des phénotypes
- 3) de la migration des populations des zones où elles étaient sélectionnées vers d'autres régions où elles pourraient être moins adaptées
- 4) d'une différence raciale probablement d'origine génétique.

\* La saison de l'année : 55 à 57% du gain annuel en taille se fait entre le début de Mars et la fin du mois d'Août, et la vitesse moyenne de croissance durant les mois de Mars, Avril, Mai est égale à deux fois à deux fois et demi celle des mois de Septembre, Octobre, Novembre. Cependant chez certains individus des fluctuations saisonnières peuvent être observées chaque année, alors que chez d'autres il existe peu ou pas d'effet de la régulation saisonnière.

Le mécanisme de l'effet saisonnier n'est pas connu ; des variations des sécrétions hormonales sont évoquées.

\* Facteurs génétiques : Selon Tanner (266) il existe une

corrélation hautement significative entre l'âge de la ménarchie chez la mère et chez la fille et entre soeurs également, corrélation qui est encore plus grande chez les jumelles. Ce fait associé à la distribution gaussienne de l'âge de la ménarchie est sous contrôle génétique, et dépend de l'action combinée de gènes sur différents loci.

\* Facteurs nutritionnels : La malnutrition au cours de l'enfance est responsable d'un retard de croissance et plus tard d'un retard pubertaire (266). Cet effet a été bien étudié lors des périodes de famine résultant des guerres. Cependant la grande capacité de récupération de l'animal et de l'homme leur permet de rattraper après amélioration de la nutrition, un ralentissement de croissance induit par une courte période de malnutrition. Le mécanisme n'est pas connu avec certitude, mais implique probablement un certain degré de suppression temporaire des sécrétions antéhypophysaires. La qualité des nutriments ingérés intervient également en plus de la diminution de la ration calorique chez les sujets malnutris. Ainsi l'âge de la ménarchie serait corrélé à la qualité des protéines de la ration alimentaire.

Comme le précise Kirkwood (152), la puberté ne peut survenir avant que l'animal ait atteint une taille et un degré de développement suffisants. Divers facteurs connus pour influencer le développement pubertaire chez l'homme sont provoqués par des perturbations de l'état nutritionnel chez l'enfant prépubère et l'adolescent. Les études expérimentales concernant les effets de la nutrition sur le développement pubertaire chez l'animal sont habituellement obtenues à partir de modifications de la consommation d'énergie et ou de protéines. Cependant des considérations d'ordre éthique empêchent la réalisation chez l'homme de telles manipulations diététiques.

Kirkwood dans sa revue de la littérature concernant les effets de la nutrition sur la puberté (152), souligne que les restrictions alimentaires conduisent à un retard dans l'âge d'apparition de la désobstruction vaginale et du premier oestrus chez la ratte. Le déclenchement de la puberté est poids-dépendant. Les effets du sevrage sur le déroulement du développement pubertaire ne deviennent évidents que lorsque la croissance au moment du sevrage a été sévèrement retardée, l'animal ne pouvant compenser son retard après réalimentation. L'appareil génital n'étant pas prioritaire pour la consommation énergétique et protéique,

corrélation hautement significative entre l'âge de la ménarchie chez la mère et chez la fille et entre soeurs également, corrélation qui est encore plus grande chez les jumelles. Ce fait associé à la distribution gaussienne de l'âge de la ménarchie est sous contrôle génétique, et dépend de l'action combinée de gènes sur différents loci.

\* Facteurs nutritionnels : La malnutrition au cours de l'enfance est responsable d'un retard de croissance et plus tard d'un retard pubertaire (266). Cet effet a été bien étudié lors des périodes de famine résultant des guerres. Cependant la grande capacité de récupération de l'animal et de l'homme leur permet de rattraper après amélioration de la nutrition, un ralentissement de croissance induit par une courte période de malnutrition. Le mécanisme n'est pas connu avec certitude, mais implique probablement un certain degré de suppression temporaire des sécrétions antéhypophysaires. La qualité des nutriments ingérés intervient également en plus de la diminution de la ration calorique chez les sujets malnutris. Ainsi l'âge de la ménarchie serait corrélé à la qualité des protéines de la ration alimentaire.

Comme le précise Kirkwood (152), la puberté ne peut survenir avant que l'animal ait atteint une taille et un degré de développement suffisants. Divers facteurs connus pour influencer le développement pubertaire chez l'homme sont provoqués par des perturbations de l'état nutritionnel chez l'enfant prépubère et l'adolescent. Les études expérimentales concernant les effets de la nutrition sur le développement pubertaire chez l'animal sont habituellement obtenues à partir de modifications de la consommation d'énergie et ou de protéines. Cependant des considérations d'ordre éthique empêchent la réalisation chez l'homme de telles manipulations diététiques.

Kirkwood dans sa revue de la littérature concernant les effets de la nutrition sur la puberté (152), souligne que les restrictions alimentaires conduisent à un retard dans l'âge d'apparition de la désobstruction vaginale et du premier oestrus chez la ratte. Le déclenchement de la puberté est poids-dépendant. Les effets du sevrage sur le déroulement du développement pubertaire ne deviennent évidents que lorsque la croissance au moment du sevrage a été sévèrement retardée, l'animal ne pouvant compenser son retard après réalimentation. L'appareil génital n'étant pas prioritaire pour la consommation énergétique et protéique,

la puberté peut donc être retardée. Un fait important réside dans le degré de développement atteint avant la restriction alimentaire. Il existerait une période critique de développement où une restriction alimentaire même modérée retarderait le développement, mais au delà de cette période seule une restriction alimentaire sévère pourrait retarder la puberté. De même une balance énergétique positive est nécessaire au déclenchement de la puberté chez la ratte. Chez la génisse, l'augmentation du rapport propionate sur acétate diminue l'âge d'installation de la puberté. Le propionate étant le précurseur primordial de la gluconéogenèse chez les ruminants, ces résultats indiquent que le statut glucosé affecte le niveau de développement génital.

L'hypoglycémie insulinique ou par administration du 2 deoxyglucose pourrait inhiber l'activité ovarienne chez les ruminants apparemment par inhibition de la GnRH. Selon Kirkwood toujours (152) des résultats contradictoires concernant le rôle de la ration protéique dans le développement de puberté ont été rapportés, et ces contradictions pourraient être expliquées en partie par des différences dans la teneur en protéines. La balance en acides aminés de la ration protéique alimentaire peut influencer le développement génital.

Ainsi une alimentation unique à base de protéines de froment interrompt le cycle de l'oestrus chez la ratte, mais cet effet est réversible après adjonction de lysine. De même une alimentation carencée en valine entraîne un retard de la maturation sexuelle chez le rat. Le déficit en valine pourrait retarder la puberté par le biais d'une altération des neuro-transmetteurs centraux (109). Il y aurait un déficit en acides aminés précurseurs de la synthèse des peptides hormonaux. Ainsi la supplémentation alimentaire avec la tyrosine précurseur de la dopamine et de la noradrénaline, augmente le nombre de truies prépubères ovulant après administration d'oestradiol exogène (selon Christopherson cité dans 152).

Par ailleurs les animaux à croissance rapide ont tendance à achever leur puberté plus tôt que les animaux croissant lentement (152). Ceci a été démontré chez le rat, le cheval, le mouton et le cochon. Cependant la relation entre la croissance et le développement génital n'est pas claire. Un poids corporel minimum bien qu'étant un prérequis

pour le déclenchement de la puberté, n'est pas en soi suffisant pour provoquer ce déclenchement (152). Un paradoxe apparent a été noté dans une étude de Price (citée dans 152) où les cochons à croissance lente achèveraient plus précocément leur puberté que les cochons à croissance rapide. Pour tenter d'expliquer cette situation, Kirkwood (152) suggère que les truies à croissance plus lente peuvent avoir une maturation staturale plus faible et/ou une plus grande propension à l'obésité. Ceci implique que la croissance exerce ses effets via une influence sur la composition corporelle. Si la puberté est en relation avec un point fixe de la courbe de croissance des adipocytes, et si cette courbe est modifiée par des variations nutritionnelles, alors le déclenchement de la puberté peut également être modifié. Des priorités existent chez l'animal concernant le développement des tissus et des organes. Si une restriction alimentaire est imposée, les nutriments disponibles sont utilisés par les organes et les tissus à haute priorité comme le tissu nerveux. L'appareil génital ayant une faible priorité dans ces conditions de carence nutritionnelle sévère, la puberté sera par conséquent retardée.

Chez l'homme, les études de Tanner (266) soulignent le rôle de l'amélioration des conditions nutritionnelles sur l'avance séculaire de la ménarchie.

Weir (284) rapporte que le facteur primordial qui détermine l'âge de la ménarchie est le facteur nutritionnel par rapport aux facteurs raciaux ou géographiques, les filles issues de classes socio-économiques défavorisées faisant leur ménarchie plus tardivement. De même Kirkwood (152) montre que les différences dans les régimes alimentaires peuvent être également responsables de différences dans l'âge de la ménarchie entre filles vivant en zone rurale et celles vivant en zone urbaine. Par contre dans les pays développés, la cause majeure de carence nutritionnelle en période péripubertaire est auto-induite dans les situations d'anorexie mentale (31, 279) ou d'exercice physique intense (246,281).

On a mis en évidence également une différence en fonction du sexe dans l'aptitude à répondre à la malnutrition ou aux maladies. Chez les filles la résistance est plus grande. En effet le retard de croissance et pubertaire en période de famine est moindre chez les filles

que chez les garçons. Ceci a été démontré par les travaux de Greulich, Widdowson, Mac Cance, Acheson et Hewit cités par Tanner (266).

Il semble probable que le degré de réactivité de l'hypophyse et des autres glandes endocrines soit le premier facteur concerné.

Les études biologiques menées chez l'animal ont permis de mettre en évidence des perturbations de l'axe gonadotrope en situation de restriction alimentaire. Ainsi Foster (100) démontre l'existence d'une réduction de la fréquence des pulsations de LH chez l'agneau femelle en carence nutritionnelle sévère et ceci serait la résultante d'une inhibition de la sécrétion de GnRH.

Dans une autre étude (101) Foster confirme l'hypothèse d'un hypogonadotropisme chez l'agneau femelle dénutri, en rapport avec un défaut de libération de la GnRH endogène plutôt qu'avec une incapacité de l'hypophyse à sécréter des gonadotrophines en réponse à la stimulation hypothalamique. Il montre de plus que les autres sécrétions hypophysaires comme la GH ou la Prolactine ne sont pas touchées par ce phénomène.

Landefeld (164) montre qu'une réalimentation chez ces mêmes animaux, entraîne une augmentation de la fréquence de la libération épisodique de LH. Une augmentation parallèle des concentrations de FSH est obtenue. La réalimentation s'accompagne de modifications des concentrations des sous unités de mRNA des gonadotrophines. Donc l'élévation du niveau nutritionnel chez l'agneau femelle produit de profondes modifications de la synthèse, du stockage et de la sécrétion de LH et de FSH.

Chez l'homme, Kulin (161) rapporte des taux significativement plus bas de gonadotrophines chez les enfants dénutris.

Par ailleurs Foster (100) démontre l'existence d'un feed-back négatif des oestrogènes, plus sensible chez l'animal mal nourri. Cette augmentation de la sensibilité pourrait selon lui entraîner une diminution de la stimulation des ovaires par les gonadotrophines et ainsi retarder ou prévenir l'apparition de l'ovulation.

De même Vigerski (279) rapporte des taux bas de stéroïdes gonadiques et de gonadotrophines chez la femelle dénutrie. Et Boyar (31) démontre la diminution de la pulsativité des gonadotrophines à la GnRH avec une amélioration de ces 2 facteurs après retour à la normale du poids.

\* Avance séculaire de l'âge de la puberté :

Depuis le début du siècle, l'âge moyen des premières règles survient 3 à 4 mois plus tôt à chaque décennie comme le soulignent Ducharme et Forest (in 219). Plusieurs éléments contribuent sans doute à ce phénomène qui est lié en partie à l'amélioration graduelle des conditions socio-économiques et nutritionnelles. Frisch et Revelle en 1971 (104) avaient postulé que les premières règles surviennent lorsqu'un poids critique moyen de  $47,8 \pm 0,5$  kg est atteint. Ceci n'a pas été confirmé par d'autres auteurs tels que Johnston et Wattenhall (140) qui refutent ce concept d'un poids critique étant donné la grande variabilité des poids individuels au moment de la ménarchie. Mais selon eux, cette variabilité se réduit lorsque l'on se réfère à la composition corporelle totale en eau plutôt qu'au poids corporel. De même Crawford (57) montre que la ménarchie n'est pas nécessairement déclenchée par l'achèvement d'un poids corporel critique. Cependant il est vrai que pour une même taille, les règles apparaissent plus tôt chez les filles obèses comme l'a montré Johnston (140), et une fille de grande taille a un poids supérieur au poids critique lorsque surviennent ses premières règles selon Crawford (57).

\* Maturation osseuse :

L'existence d'une relation étroite entre l'évolution de l'âge osseux et la taille définitive a voulu que l'on fasse de l'âge osseux un meilleur indicateur du degré de maturation générale de l'organisme que le simple âge chronologique, donc un bon indice permettant de prévoir et de suivre la puberté : il serait en moyenne de 12 ans lorsque la puberté se déclenche chez le garçon, et se situerait entre 10 ans et demi et 11 ans chez la fille. La première menstruation survient à un âge osseux de 12 ans et demi à 13 ans (219). Cependant Marshall et Tanner au cours de leur étude longitudinale sur la puberté (189, 190) ont

montré qu'il existerait une faible corrélation entre les diverses phases pubertaires, l'âge osseux et l'âge chronologique. Chez le garçon ces deux derniers indicateurs sont très variables à chaque stade pubertaire, alors que chez la fille, l'âge osseux semble être un indicateur moins variable que l'âge chronologique. L'apparition du sésamoïde du pouce considérée comme un bon indicateur du début de puberté paraît moins précise que l'évaluation globale de l'âge osseux de la main gauche.

#### 2.1.5. Hypothèses concernant les facteurs qui déclenchent la puberté (figures 1, 2 et 3)

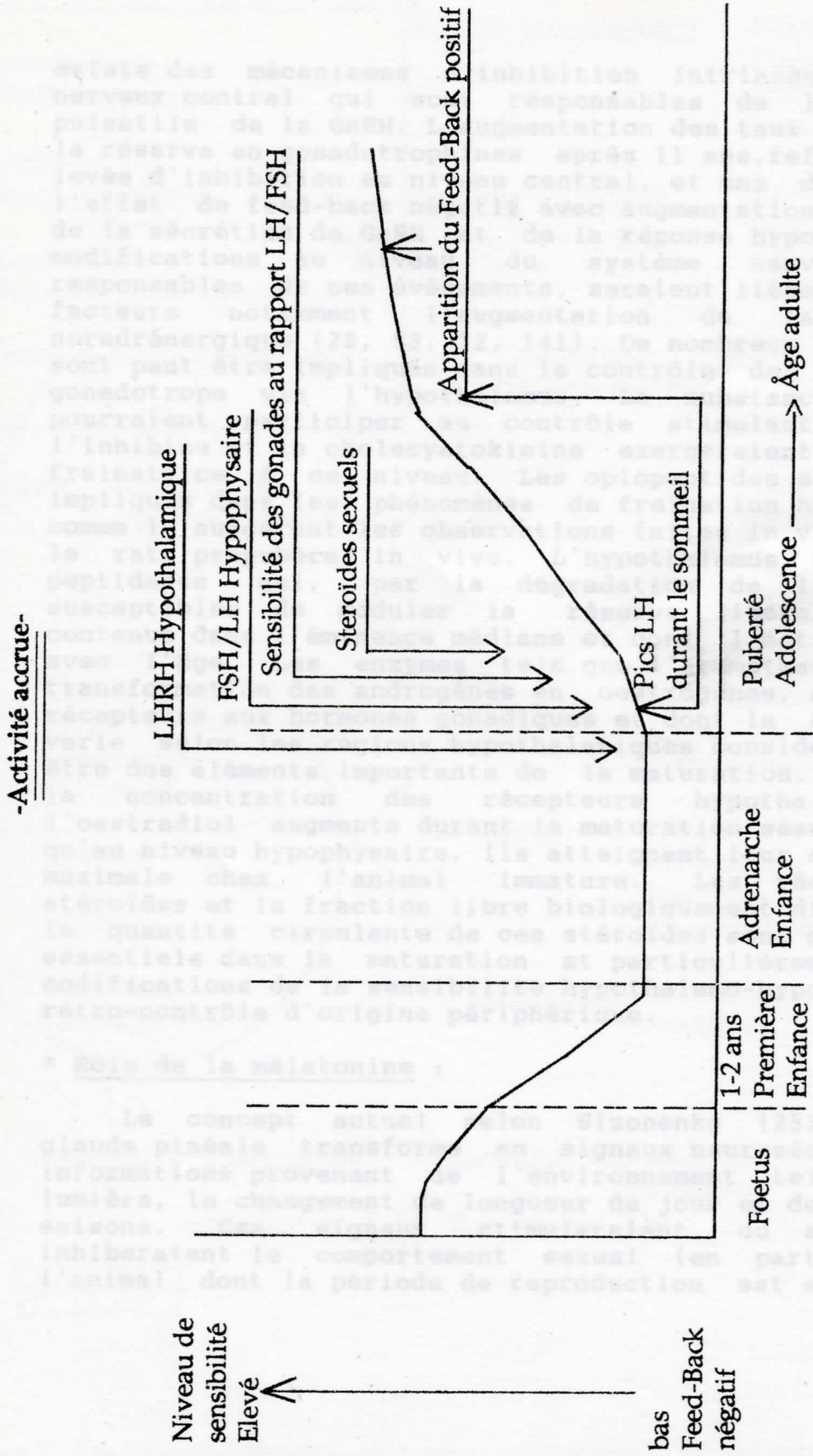
Les investigations menées dans le but de préciser les mécanismes de la maturation sexuelle ont porté sur deux centres d'intérêt principaux : l'hypothalamus et l'hypophyse d'une part, et les gonades d'autre part. Comme le souligne Bourguignon (28), si le rôle de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le déclenchement de la puberté apparaît clair, les mécanismes de la maturation hypothalamo-hypophysaire restent discutés. L'axe hypothalamo-hypophysogonadique connaît une première activation transitoire durant la vie intra-utérine, une seconde activation post-natale, puis une diminution de son niveau d'activité entre l'âge de 6 mois et la puberté.

Chez l'homme, Kaplan et Grumbach (141) suggèrent que ce profil de sécrétion des gonadotrophines reflète le développement d'un système de feed-back négatif sur l'hypothalamus régulant la libération des gonadotrophines durant la vie foetale. Ce système présente une sensibilité accrue aux stéroïdes sexuels en période prépubertaire. Plusieurs données sont en faveur de ce mécanisme de feed-back négatif hautement sensible chez l'enfant prépubère :

- 1) L'administration de faibles doses d'oestrogènes inhibe la sécrétion de gonadotrophines chez l'enfant prépubère. En début et en mi-puberté, une dose d'oestrogènes 3 fois plus importante est nécessaire pour induire cette inhibition.
- 2) Les enfants prépubères sécrètent de faibles quantités de FSH et LH. Ces taux bas sont retrouvés aussi bien chez les enfants normaux qu'agonadiques entre 4 et 11 ans. Ceci a fait suggérer à Kaplan et Grumbach (141) qu'entre les âges de 4 et 11 ans chez les enfants normaux et agonadiques, il



# Maturation du gonadostat au cours du développement chez l'homme



**Figure 1 :** Représentation schématique des événements biologiques caractérisant l'activité de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-gonadique chez l'Homme au cours du développement d'après DUCHARME (72)

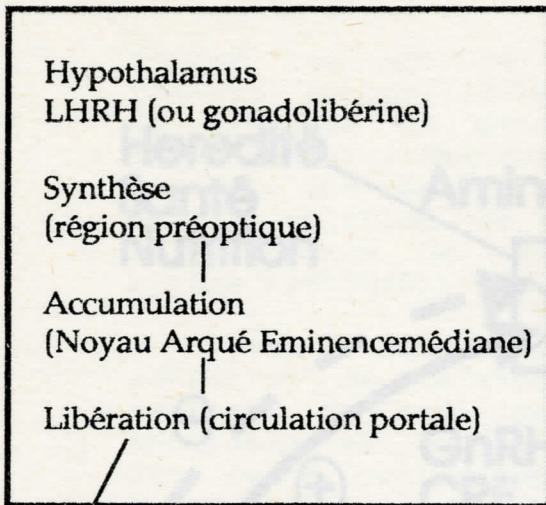
existe des mécanismes d'inhibition intrinsèque du système nerveux central qui sont responsables de la libération pulsatile de la GnRH. L'augmentation des taux de base et de la réserve en gonadotrophines après 11 ans, reflète donc une levée d'inhibition au niveau central, et une diminution de l'effet de feed-back négatif avec augmentation concomitante de la sécrétion de GnRH et de la réponse hypophysaire. Les modifications au niveau du système nerveux central responsables de ces événements, seraient liées à différents facteurs notamment l'augmentation de la stimulation noradrénergique (28, 53, 72, 141). De nombreux neuropeptides sont peut être impliqués dans le contrôle de la sécrétion gonadotrope via l'hypothalamus. La substance P et le VIP pourraient participer au contrôle stimulant, tandis que l'inhibine et la cholecystokinine exerceraient une action freinatrice à ce niveau. Les opiopeptides sont peut être impliqués dans les phénomènes de freination hypothalamique comme le suggèrent les observations faites in vitro et chez le rat prépubère in vivo. L'hypothalamus contient des peptidases qui, par la dégradation de la GnRH sont susceptibles de moduler la réserve libérable de GnRH contenue dans l'éminence médiane et dont l'activité change avec l'âge. Les enzymes tels que l'aromatase assurant la transformation des androgènes en oestrogènes, ainsi que des récepteurs aux hormones gonadiques et dont la concentration varie selon les régions hypothalamiques considérées peuvent être des éléments importants de la maturation. Chez le rat, la concentration des récepteurs hypothalamiques à l'oestradiol augmente durant la maturation sexuelle, tandis qu'au niveau hypophysaire, ils atteignent leur concentration maximale chez l'animal immature. Les récepteurs des stéroïdes et la fraction libre biologiquement disponible de la quantité circulante de ces stéroïdes sont des substrats essentiels dans la maturation et particulièrement dans les modifications de la sensibilité hypothalamo-hypophysaire au rétro-contrôle d'origine périphérique.

\* Rôle de la mélatonine :

Le concept actuel selon Sizonenko (253) est que la glande pinéale transforme en signaux neurosécrétoires les informations provenant de l'environnement telles que la lumière, le changement de longueur de jour et de nuit et les saisons. Ces signaux stimuleraient ou au contraire inhiberaient le comportement sexuel (en particulier chez l'animal dont la période de reproduction est saisonnière).

**L'axe Hypothalamo - Hypophysaire gonadotrope**

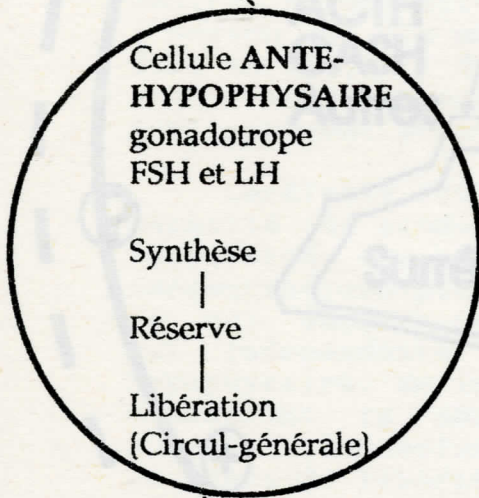
**Les facteurs modulant son activité**



- Suprahypothalamiques :
- Neurologique
  - Pinéale (Mélatonine)
  - Photo récepteurs (lumière)
- Locaux :
- Catécholamines
  - Neuropeptides
  - Peptidases enzymes
  - Récepteurs
- Périphériques  
(rétro-contrôles)
- Long (stéroïdes gonadiques, inhibine)
  - Court (Prolactine gonadotrophines)

Variations

- quantitatives
- qualitatives "périodiques"



- Supra-hypophysaires :
- Gonadolibérine
  - Autres neuropeptides
  - Catécholamines
- Locaux :
- Récepteurs à LHRH aux stéroïdes
  - Peptidases LHRH
  - Autres enzymes
- Périphériques
- Stéroïdes gonadiques
  - Inhibine

Variations

- quantitatives
- qualitatives
- périodiques ultradiennes circadiennes
- Rapport FSH/LH

**GONADE**

**Figure 2 : Axe Hypothalamo-hypophysaire gonadotrope et les facteurs modulant son activité - Modifications au cours de la maturation d'après Bourguignon (28)**

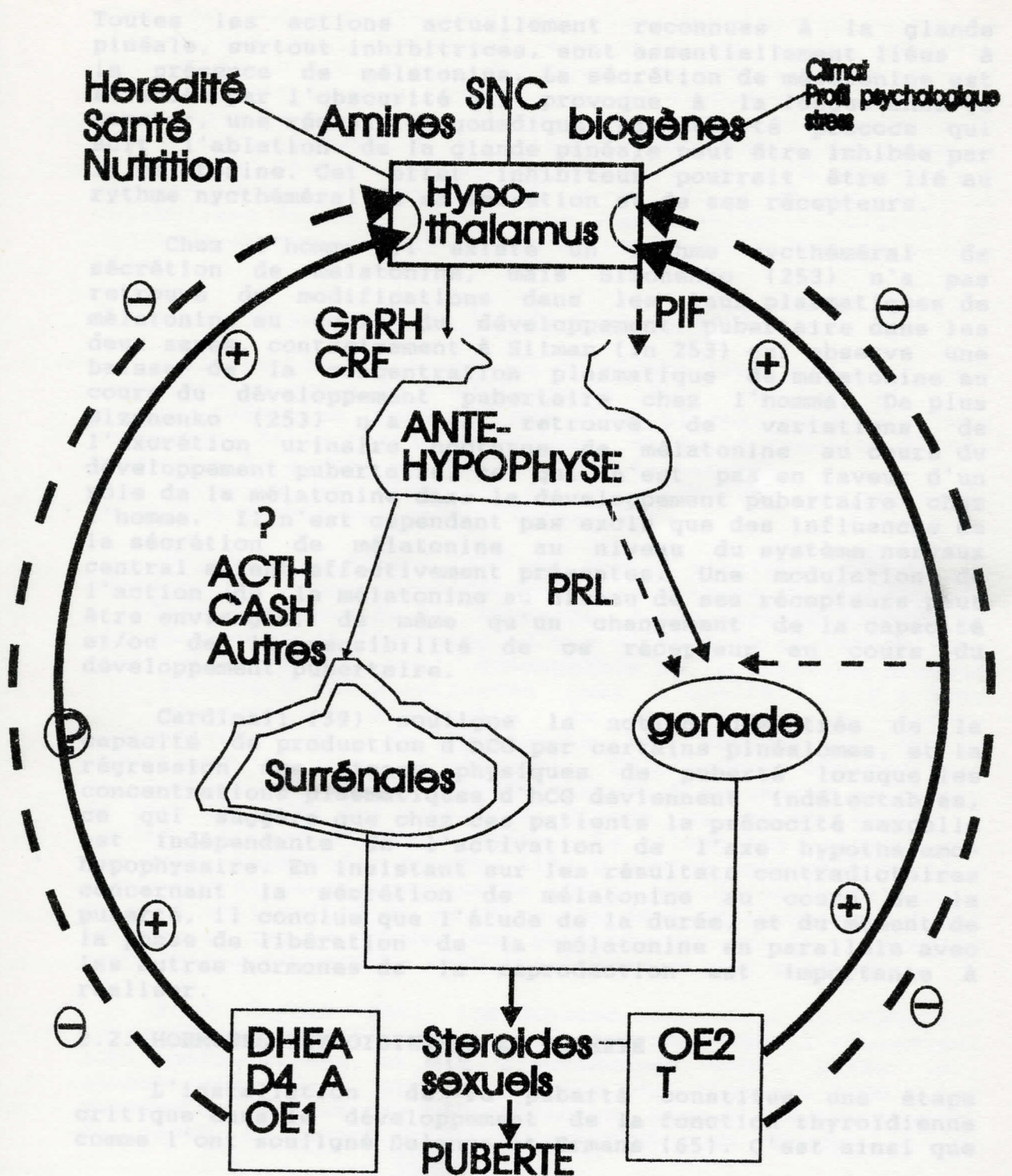


Figure 3 : Facteurs régulant le déclenchement et la progression du développement pubertaire d'après DUCHARME(72)

Toutes les actions actuellement reconnues à la glande pinéale, surtout inhibitrices, sont essentiellement liées à la présence de mélatonine. La sécrétion de mélatonine est stimulée par l'obscurité qui provoque à la longue chez le hamster, une régression gonadique. La puberté précoce qui suit l'ablation de la glande pinéale peut être inhibée par la mélatonine. Cet effet inhibiteur pourrait être lié au rythme nycthémeral de sa sécrétion et de ses récepteurs.

Chez l'homme il existe un rythme nycthémeral de sécrétion de mélatonine, mais Sizonenko (253) n'a pas retrouvé de modifications dans les taux plasmatiques de mélatonine au cours du développement pubertaire dans les deux sexes, contrairement à Silman (in 253) qui observe une baisse de la concentration plasmatique de mélatonine au cours du développement pubertaire chez l'homme. De plus Sizonenko (253) n'a pas retrouvé de variations de l'excrétion urinaire nocturne de mélatonine au cours du développement pubertaire, ce qui n'est pas en faveur d'un rôle de la mélatonine dans le développement pubertaire chez l'homme. Il n'est cependant pas exclu que des influences de la sécrétion de mélatonine au niveau du système nerveux central soient effectivement présentes. Une modulation de l'action de la mélatonine au niveau de ses récepteurs peut être envisagée, de même qu'un changement de la capacité et/ou de la sensibilité de ce récepteur au cours du développement pubertaire.

Cardinali (39) souligne la notion démontrée de la capacité de production d'hCG par certains pinéalomes, et la régression des signes physiques de puberté lorsque les concentrations plasmatiques d'hCG deviennent indétectables, ce qui suggère que chez ces patients la précocité sexuelle est indépendante de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En insistant sur les résultats contradictoires concernant la sécrétion de mélatonine au cours de la puberté, il conclue que l'étude de la durée, et du moment de la phase de libération de la mélatonine en parallèle avec les autres hormones de la reproduction est importante à réaliser.

## 2.2. HORMONES THYROIDIENNES ET PUBERTE

L'installation de la puberté constitue une étape critique dans le développement de la fonction thyroïdienne comme l'ont souligné Delange et Ermans (65). C'est ainsi que

Toutes les actions actuellement reconnues à la glande pinéale, surtout inhibitrices, sont essentiellement liées à la présence de mélatonine. La sécrétion de mélatonine est stimulée par l'obscurité qui provoque à la longue chez le hamster, une régression gonadique. La puberté précoce qui suit l'ablation de la glande pinéale peut être inhibée par la mélatonine. Cet effet inhibiteur pourrait être lié au rythme nycthéméral de sa sécrétion et de ses récepteurs.

Chez l'homme il existe un rythme nycthéméral de sécrétion de mélatonine, mais Sizonenko (253) n'a pas retrouvé de modifications dans les taux plasmatiques de mélatonine au cours du développement pubertaire dans les deux sexes, contrairement à Silman (in 253) qui observe une baisse de la concentration plasmatique de mélatonine au cours du développement pubertaire chez l'homme. De plus Sizonenko (253) n'a pas retrouvé de variations de l'excrétion urinaire nocturne de mélatonine au cours du développement pubertaire, ce qui n'est pas en faveur d'un rôle de la mélatonine dans le développement pubertaire chez l'homme. Il n'est cependant pas exclu que des influences de la sécrétion de mélatonine au niveau du système nerveux central soient effectivement présentes. Une modulation de l'action de la mélatonine au niveau de ses récepteurs peut être envisagée, de même qu'un changement de la capacité et/ou de la sensibilité de ce récepteur au cours du développement pubertaire.

Cardinali (39) souligne la notion démontrée de la capacité de production d'hCG par certains pinéalomes, et la régression des signes physiques de puberté lorsque les concentrations plasmatiques d'hCG deviennent indétectables, ce qui suggère que chez ces patients la précocité sexuelle est indépendante de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En insistant sur les résultats contradictoires concernant la sécrétion de mélatonine au cours de la puberté, il conclue que l'étude de la durée, et du moment de la phase de libération de la mélatonine en parallèle avec les autres hormones de la reproduction est importante à réaliser.

## 2.2. HORMONES THYROIDIENNES ET PUBERTE

L'installation de la puberté constitue une étape critique dans le développement de la fonction thyroïdienne comme l'ont souligné Delange et Ermans (65). C'est ainsi que

chez des enfants athyréotiques les besoins en extraits thyroïdiens sont nettement augmentés au cours de cette période de la vie. C'est également au moment de la puberté qu'on assiste le plus souvent au développement du goitre sporadique ou endémique. La croissance de la glande thyroïde évolue parallèlement à la croissance corporelle. Le poids de la glande thyroïde augmente de 1,5 g à la naissance à environ 10 g à 10 ans et 20 g à 18 et 20 ans (91). Le métabolisme de base présente une augmentation transitoire au cours de la période pubertaire en particulier chez le garçon (254).

### 2.2.1. Le métabolisme de l'iode à la puberté

Différentes modifications du métabolisme iodé ont été signalées au cours de l'adolescence (65) : (Tableau 1)

- une réduction modérée des taux plasmatiques de l'iode protéique, de la thyroxine libre, et de la fraction d'iode organique du plasma extractible par le butanol
- la capacité de fixation de la globuline porteuse de thyroxine semble par contre inchangée.

Delange et Ermans (65) ont montré l'existence chez les adolescents, d'une augmentation de la vitesse de fixation de l'iodure au niveau de la thyroïde, d'une accélération de la dégradation de la thyroxine, d'une vitesse de sécrétion par jour et pour le pool échangeable de la thyroïde presque superposable à celle retrouvée chez l'adulte. Il y a donc une augmentation d'activité de la pompe à iodure thyroïdienne et du processus de dégradation de la radiothyroxine chez l'adolescent. La clearance thyroïdienne est doublée, et permet aux adolescents d'accumuler au niveau de leur thyroïde des quantités d'iode au moins égales à celles fixées par l'adulte. La clearance rénale est également augmentée. Beckers (17) a montré également qu'il y a une décroissance progressive de la sécrétion thyroïdienne et de l'utilisation de la thyroxine de l'adolescence à l'âge adulte, et que le métabolisme périphérique de la thyroxine marquée est comparable chez les filles et les garçons.

Pour Fisher (90) les données concernant la captation thyroïdienne du radioiode et la clearance chez l'adolescent sont controversées, et ces discordances sont, selon lui, probablement dues aux variations de l'apport iodé : les données rapportant une décroissance avec l'âge proviennent de zones à apport iodé insuffisant en Europe et en

Iode organique plasmatique	µg/100 ml	6,30 ± 1,50	5,48 ± 1,18
Contenu en iode organique du plasma	µg	411 ± 53	
Dégradation périphérique de l'iode	µg/100 ml	31 ± 7	37 ± 4
normal	µg/100 ml	40,1 ± 1,2	39,3 ± 1,6
	µg/100 ml	1,25 ± 0,09	0,75 ± 0,04

**Tableau 1.**  
**Le métabolisme de l'iode à la puberté d'après Delange et Ermans (65)**

MESURE	UNITE	RESULTATS	
		Adolescents	Adultes
Captation thyroïd. de I à la 24 h	% dose totale	6,05 ± 4*	49,4 ± 2,3*
Clearance thyroïdienne d'iode	cc/mm/1,73 m2	59,1 ± 5,8	===
Clearance rénale d'iode	cc/mm/1,73 m2	40,8 ± 3,0	===
Captation absolue d'iode	ug/24h	100,9 ± 26,9	72,2 ± 10,8
Iode plasmatique inorganique	ug/p.100	0,102,0 ± 0,14	===
Excrétion urinaire d'iode	ug/24h	43,9 ± 5,7	58,8 ± 6,1
Contenu de la glande (iode organ.)	mg	16,3 ± 3,5	15,8 ± 1,2
Pool extrathyroïdien de l'iode organique	mg	44 ± 0,4	===
Coefficient de sécrétion de l'iode hormonal par la thyroïde	p.100/j	87 ± 38	32 ± 0,6
Vitesse de sécrétion d'iode hormonal	ug/j	64,0 ± 12,8	73,6 ± 5,2
Coefficient de dégradation périphérique de l'iode hormonal	p.100/j	13,1 ± 3,0	===
Iode organique plasmatique stable	ug/100	6,1 ± 0,3	6,0 ± 0,3
Iode organique plasmatique marqué à l'équilibre	p.100 DT/j	34 ± 0,8	20 ± 0,5
Demi-vie plasmatique de la radiothyroxine	/jour	5,60 ± 0,37*	6,70 ± 0,3
Vitesse de dégradation périphérique de l'iode hormonal	p.100/j	12,50 ± 0,70	10,50 ± 0,4
Espace de distribution de l'iode hormonal	litres	6,70 ± 0,90	===
Iode organique plasmatique	ug/100	6,30 ± 3,50	548 ± 38
Contenu en iode organique du plasma	ug	418 ± 63	
Dégradation périphérique de l'iode hormonal	ug/j ug/m2/j ug/kg/j	51 ± 7 40,1 ± 3,2 1,25 ± 0,09	57 ± 4 29,5 ± 1,6 0,75 ± 0,04

\* : écart à la moyenne



Australie, tandis qu'une augmentation relativement importante de l'apport iodé tendrait à masquer les différences de captation avec l'âge. Quelque soit le cas cependant, la clearance thyroïdienne de l'iode (par gramme de tissu thyroïdien) décroît progressivement avec l'âge suggérant une décroissance de l'activité thyroïdienne avec l'âge. Ceci est en accord avec la diminution du turn-over de la T4 qui survient avec l'âge (Tableau 2).

### 2.2.2. Fonction thyroïdienne et puberté

Fisher (90) a étudié les variations de la concentration des hormones thyroïdiennes ainsi que des taux de TBG et de TSH durant les vingt premières années de la vie et chez l'adulte jeune. Ces variations sont rapportées dans le tableau 3. Fisher a montré qu'il existe une diminution significative des concentrations de T4 et de T3 avec l'âge, qui serait due en partie à la décroissance des concentrations de TBG qui est progressive depuis la première enfance jusqu'à l'âge de 15-16 ans où elles avoisinent celles de l'adulte.

Les taux de TBPA subissent des variations inverses. Le mécanisme de diminution des concentrations de TBG et d'accroissement des concentrations de TBPA n'est pas clair selon Fisher (90). Les stéroïdes gonadiques pourraient jouer un rôle mais les modifications des protéines de transport deviennent évidentes, avant même que la sécrétion pubertaire des stéroïdes gonadiques soit achevée.

Dans une autre étude (89), Fisher montre que les concentrations de reverse T3 (rT3) demeurent inchangées ou augmentent légèrement au cours de l'enfance et de l'adolescence. L'index de rT3 libre reste également inchangé ou augmente légèrement. Il y a donc une diminution progressive de la conversion de T4 en T3 avec l'âge durant les 15 premières années de la vie.

Dans le tableau 4 sont rapportées les variations des paramètres de la fonction thyroïdienne en fonction de l'âge selon Hung (126). Pour Hung (126) il y a une décroissance progressive de la concentration du PBI au moment du démarrage de la puberté. Les concentrations de PBI atteignent un nadir entre 12 et 14 ans pour ensuite rejoindre les taux adultes entre 16 et 18 ans. Les concentrations de PBI sont plus basses chez l'adolescent de

**Tableau 1**  
 Variations des concentrations d'hormones thyroïdiennes de la T3G  
 et de la TSH avec l'âge d'après Fisher (90)

**Tableau 2**

**Variations du métabolisme périphérique de la thyroxine avec l'âge  
 d'après Fisher (90)**

<b>Cinétique de la thyroxine</b>	<b>Enfant 3-9 ans</b>	<b>Adolescents 10-16 ans</b>	<b>Adultes 23-26 ans</b>
<b>Demi-vie (jours)</b>	5,0 (0,13)	6,0 (0,35)	6,7 (0,30)
<b>Clearance fractionnée</b>	0,14 (0,0015)	0,12 (0,008)	0,11 (0,004)
<b>Volume de distribution (litres/kg)</b>	0,16 (0,008)	0,16 (0,014)	0,12 (0,005)
<b>Turn-over de la thyroxine (ug/kg/jour)</b>	1,9 (0,09)	1,5 (0,07)	1,1 (0,06)

**Tableau 3**  
**Variations des concentrations d'hormones thyroïdiennes, de la TBG**  
**et de la TSH avec l'âge d'après Fisher (90)**

Age	T4 (µg/dl)	T3 (ng/l)	rT3 (ng/dl)	TBG (mg/dl)	TSH (uU/ml)
naissance (sang du cor- don)	12,7 (3,4)	50 (18)	150 (50)	5,4 (2,0)	10,0 (1 - 20)
24 = 48 heures	16,5 (2,4)	419 (160)	165 (58)	5,0 (1,4)	12,0- (1 = 20)
7 jours	14,1 (3,0)	====	55 (26)	4,8 (1,3)	====
1 = 12 mois	10,8 (2,3)	163 (28)	40 (10)	4,6 (0,9)	2,3 (0,5=6,5)
1 = 6 ans	9,3 (2,0)	162 (31)	33 (8)	3,9 (0,5)	2,0 (0,6 = 6,3)
7 = 12 ans	8,6 (1,9)	147 (32)	36 (10)	3,6 (0,6)	1,9 (0,6=6,3)
13 = 17 ans	8,0 (1,9)	135 (35)	41 (11)	3,4 (0,6)	1,9 (0,6=6,3)
18 = 30 ans	8,1 (1,7)	130 (40)	41 (10)	3,4 (0,7)	1,5 (0,5=6,0)

TABLEAU 4: Variations des paramètres de la fonction thyroïdienne avec l'âge selon HUNG (126)

Age	PBI µg./100 ml Mean ± SEM	T4 (D) µg/100 ml Mean Range	T3 (RIA) ng./100 ml Mean ± SEM	TBC µg./100 ml Mean Range	TSII (RIA) µU/ml Mean ± SEM	Resin T3 Uppake % standard or % Normal Pool Mean Range
Maternal	7.4 ± 0.4	9.8 7.5-11.6	161 ± 11	39.6 31.2 ± 48.3	3.9 ± 0.36	81 61-104
Cord	6.8 ± 0.4	10.3 7.1-12.8	51 ± 4	26.9 21.2-39.7	9.5 ± 1.00	
24 hours	Mean ± S.D. 10.1 ± 1.4			262 ± 41	17.1 ± 3.0	
48 hours				191 ± 37	128 ± 1.9	
1-3 days	12.0 ± 2.4	15.5 10.1-20.9				94 71-111
1-2 weeks	7.1 ± 1.8	9.8 9.8-16.6				90 66-111
2-4 weeks	7.1 ± 1.8	12.4 8.2-16.6				90 75.105
1-4 months	6.9 ± 1.08	11.4 7.1-15.0				86 65-107
4-12 months	6.3 ± 1.0	9.6 5.5-13.5				
1.0-2 years	6.15 ± 0.22					
2.1-4 "	6.02 ± 0.19	5.6 - 12.6				88 63-113
4.1-6 "	6.04 ± 0.18					69 69-105
6.1-8 "	5.64 ± 0.22			27.3		
8.1-10 "	5.38 ± 0.12	4.9-11.7				101.8 86.8-116.8
10.1-12 "	5.00 ± 0.09		134.3 ± 22	92-170		
12.1-14 "	4.89 ± 0.08	3.8-10.6				
14.1-16 "	1.80 ± 0.08					
16.1-18 "	5.00 ± 0.10	4.1-10.9				
18.1-20 "	5.04 ± 0.11					100.8 86.8-114.8

Tableau 5

sexe masculin à âge comparable. Les concentrations de T3 sont similaires à celles observées chez l'adulte. Il existe également selon lui une diminution de l'index de thyroxine libre en début de puberté, cet index atteignant un nadir au moment de la progression du développement sexuel et de la survenue du pic de croissance pubertaire.

Le tableau 5 résume les variations du taux de thyroxine plasmatique dosée par radiocompétition chez l'enfant d'après les travaux de Roger (230). Il note dans les deux sexes une décroissance significative du taux de thyroxine plasmatique entre la période néonatale et l'âge adulte.

Dans le tableau 6 sont résumés les résultats des travaux de Lucas (176) concernant l'évolution du taux d'hormones thyroïdiennes libres chez l'enfant âgé de 1 à 16 ans. Il note l'existence d'une diminution des taux de FT3 et FT4 en cours de puberté (stades P2 à P4) chez les enfants âgés de 10 à 16 ans, les taux de T3 et T4 suivant une évolution parallèle.

Bachtarzi (9), dans son étude de la fonction thyroïdienne dans 2 zones d'endémie chez des sujets des 2 sexes âgés de 2 à 60 ans, montre que la concentration moyenne du PBI ne subit pas de variation significative avec l'âge et est comparable dans les 2 sexes; la concentration moyenne de T4 est significativement plus élevée à l'âge adulte à partir de 30 ans qu'entre 15 et 19 ans, tandis que le taux moyen de T3 est globalement plus élevé dans les tranches d'âge les plus jeunes.

Comme le résume Fisher (90, 91), le métabolisme des hormones thyroïdiennes durant l'adolescence est caractérisé par une décroissance progressive des concentrations de T4 et T3 avec des taux stables de rT3. Le T3 test demeure également constant, d'où il résulte une décroissance progressive des index de FT4 et FT3, alors que l'index de rT3 libre reste stable. Les concentrations de TBG chutent avec l'âge pour atteindre un nadir à l'adolescence, alors que les taux de TBPA subissent des variations inverses. Ces modifications sont médiées en partie par les androgènes, mais une diminution avec l'âge de la TBG est observée avant le déclenchement de la puberté.

**Tableau 5**  
**Variations du taux de T4 plasmatique chez l'enfant**  
**d'après Roger (230)**

Classes d'âge	Taux de T4 plasmatique ( $\mu\text{g} / \text{dl}$ )			
	Garçons	Filles	Différence G/F (p)	G + F Ensem. moyennes 5-95 percentiles
2s = 8 s 3,9s	n=5	n=8		11,9 (7,8-14,8) n=13
2m-22 m 9 m	10,4 n=17	9,4 n=9	> 0,30	10,0 (6,4-14,5) n=26
2a-6a 5,2a	9,0 n=27	8,5 n=17	> 0,40	8,8 (6,2-12,3) n=44
7a-11a 9,8a	7,6 n=37	8,0 n=36	> 0,10	7,8 (5,4+10,2) n=73
12a - 16a 14,1a	7,5 n=37	7,3 n=38	> 0,60	7,4 (5,0 - 11,0) n=75
17a-21a 19,6a	6,8 n=23	6,8 n=25	>0,90	6,8 (4,2 -9,4) n=48

Tableau : 6

Concentrations de FT3, FT4, T3, T4, TBG, T3U, TSH chez l'enfant impubère, chez l'adolescent en cours de puberté et chez l'adulte d'après LUCAS (1976)

Age (an)	FT3 pg/ml	FT4 pg/ml	T3 ng/ml	T4 ng/ml	TBG mg/l	T3U %	TSH uUI/ml
Enfant impubère							
1-10	4.94 a ±1.04 (90)c	11.43 ±1.98 (90)	1.81 ±0.58 (88)	9.90 ±1.07 (81)	23.41 ±4.09 (76)	31.50 ±2.92 (81)	2.10 ±0.65 (88)
10-12	4.83 ± 0.80 (10)	11.92 ± 1.14 (10)	1.86 ± 0.45 (7)	10.68 ± 0.83 (5)	24.30 ±4.17 (5)	31.00 ± 2.44 (5) (7)	2.25 ±0.54
Adolescent en cours de puberté							
12-14	4.40 ± 0.86 (10)	10.31 ± 0.66 (10)	1.52 ±0.52 (7)	3.47 ±0.72 (7)	22.90 ± 2.70 (5)	30.28 ±22.43 (7) (7)	2.72 ±0.78
14 -16	3.79 ±0.84 (10)	10.25 ±1.10 (10)	1.40 ±0.32 (7)	8.56 ±1.27 (6)	24.30 ±3.27 (5)	30.33 ±2.33 (6) (7)	2.94 ±0.57
Adulte							
18.45	3.65 ±0.63 (57)	10.26 ±3.13 (57)	1.06 ±0.26 (57)	0.27 ±2.04 (57)	21.00 ±3.92 (57)	28.59 ±3.53 (57) (57)	3.18 ±0.88

a : moyenne - b : ±DS - c : nombre de cas

En ce qui concerne les variations des concentrations de TSH, les premières études (89, 90, 126, 176) montraient que les taux de TSH demeuraient relativement constants au cours de l'adolescence. Donc pour Fisher (90) la décroissance progressive des taux de T4 et des index de FT4 et FT3 ne serait pas due à une diminution des taux de TSH, mais à une réduction de la réponse de la glande thyroïde avec l'âge, via une diminution progressive des récepteurs à la TSH, ou à une diminution de la réponse des cellules folliculaires thyroïdiennes à la TSH et/ou à l'AMP cyclique. Cependant plus récemment Fisher (91) souligne que les concentrations de TSH diminuent probablement avec l'âge au cours des deux premières décennies, mais que la sensibilité des méthodes de dosage de la TSH n'étant pas suffisamment grande dans les premières études, il n'avait pas été possible de mettre en évidence des variations significatives dans la fourchette des valeurs basses. Ainsi Penny (211) montre chez des enfants et adolescents des deux sexes, l'existence d'une corrélation négative des taux de TSH et de thyroglobuline avec l'âge. Cette décroissance des taux de TSH avec l'âge ne s'accompagne pas de variations des index de FT4, ce qui lui fait soulever l'hypothèse d'une augmentation progressive de la réponse de la glande thyroïde à la TSH avec l'âge, contredisant ainsi les premières hypothèses de Fisher (90).

L'augmentation de la libération de T4 avec l'âge entraînerait une diminution des taux de TSH via le mécanisme de rétro-contrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire de TSH. L'autre hypothèse évoquée selon Penny est celle d'une réduction de la clearance métabolique de la T4 avec l'âge, responsable d'une diminution des taux de TSH.

Rose (234) n'a pas retrouvé quant à elle de diminution des concentrations de TSH avec l'âge, mais elle montre l'existence d'une variation circadienne de la concentration de TSH chez les enfants et adolescents des deux sexes, caractérisée par un pic nocturne de TSH. Ce pic de TSH n'est pas corrélé avec le stade pubertaire et est en corrélation inverse avec le taux de FT4.

Bachtarzi (9) note des taux de TSH significativement plus élevés en zone d'endémie entre 2 et 19 ans, taux qui diminuent progressivement avec l'âge. Elle n'a pas retrouvé de différence dans les taux de TSH en fonction du sexe.



Enfin Michaud en 1991 (196) montre l'existence d'un pic significatif de TSH entre les âges de 9 ans et 9 ans et demi, précédant le déclenchement de la puberté, tandis que les pics de T3 et T4 sont contemporains de ce déclenchement, ce qui rejoint les résultats des travaux de Bachtarzi (9). Les taux de TSH selon lui chutent significativement au moment où le développement pubertaire débute. Il conclue que durant la période qui précède le développement pubertaire, il y a une augmentation transitoire de la sécrétion de TSH suivie d'une augmentation similaire de la T3 et de la T4, traduisant l'existence de modifications évidentes de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien. Durant l'initiation de la période prépubertaire, ces phénomènes conduisent à une augmentation concomitante de l'activité sécrétoire de la glande thyroïde et de l'activité de l'enzyme de conversion de la T4 en T3, ce qui pourrait refléter un mécanisme adaptatif à une période de demande énergétique accrue. Pour Michaud ces variations pourraient être dénommées "Thyroïdarche", par analogie avec la gonadarche et l'adrénarche. Les hormones thyroïdiennes pourraient ainsi jouer un rôle dans le déclenchement et l'évolution de la puberté, rôle que des problèmes de méthodologie avaient méconnu jusque là.

BUR LE  
DEVELOPPEMENT PUBERTAIRE

### 3. EFFETS DE L'HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET DE LA CARENCE IODEE SUR LE DEVELOPPEMENT PUBERTAIRE

#### 3.1. CARENCE IODEE ET PUBERTE

Le rôle de la carence iodée sur le développement pubertaire n'a pas fait l'objet d'études systématiques. Koutras (1954) dans son étude comparative du développement des enfants goitreux et non goitreux vivant en zone d'endémie, souligne l'existence d'un retard de croissance et de la maturation osseuse chez ces enfants par rapport aux enfants vivant dans une zone à apport iodé suffisant, mais ne fait pas mention du développement génital. De même Haberly (1979) étudie les caractéristiques anthropométriques d'adolescents vivant dans 3 zones d'endémie goitreuses à Sarawak, sans préciser l'état du développement des caractères sexuels secondaires. Koutras (1954) insiste sur le rôle de la protéine thyroïdienne en zone d'endémie, et

## EFFETS DE L'HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET DE LA CARENCE IODEE SUR LE DEVELOPPEMENT PUBERTAIRE

Il semble de plus en plus probable que la carence iodée sur le développement pubertaire n'a pas été appréhendée en tant que facteur génétique, et que le point d'impact sur le développement en zone d'endémie goitreuse a été plus à déceler (S. 47).

#### 3.2. HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET PUBERTE

Selon David (1907) chez la plupart des vertébrés, la castration expérimentale d'un déficitaire sécrétoire thyroïdien ne leur permet pas d'atteindre leur forme et leurs dimensions normales d'adulte, interrompt l'activité reproductrice, et abaisse le taux des gonadotrophines. Pour David, l'importance du retard dans le déroulement de la puberté est d'intensité variable, allant de l'hypogonadisme complet à des situations proches de la normale. Le survenue de pubertés précoces au cours de l'hypothyroïdie congénitale reste un fait très rare. De même Barnes (11) souligne que le retard du développement somatique et sexuel est généralement considéré comme un trait caractéristique de l'hypothyroïdie juvénile, mais des cas de précocité sexuelle ont été

### 3. EFFETS DE L'HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET DE LA CARENCE IODEE SUR LE DEVELOPPEMENT PUBERTAIRE

#### 3.1. CARENCE IODEE ET PUBERTE

Le rôle de la carence iodée sur le développement pubertaire n'a pas fait l'objet d'études systématiques. Koutras (154) dans son étude comparative du développement des enfants goitreux et non goitreux vivant en zone d'endémie, souligne l'existence d'un retard de croissance et de la maturation osseuse chez ces enfants par rapport aux enfants vivant dans une zone à apport iodé suffisant, mais ne fait pas mention du développement génital. De même Maberly (179) étudie les caractéristiques anthropométriques d'adolescents vivant dans 3 zones d'endémie goitreuse à Sarawak, sans préciser l'état du développement des caractères sexuels secondaires. Koutras (154) insiste sur le rôle de la malnutrition calorico-protéique en zone d'endémie, et évoque le rôle possible de la carence en certains éléments comme le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium et le zinc dans la survenue d'un retard de croissance.

Il semble donc que le rôle précis de la carence iodée sur le développement pubertaire n'a pas été appréhendé jusqu'à ce jour, vu le biais créé par les facteurs nutritionnels, les facteurs infectieux et les facteurs génétiques, et dont le point d'impact sur le développement en zone d'endémie goitreuse n'est plus à démontrer (9, 42).

#### 3.2. HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET PUBERTE

Selon David (60) chez la plupart des vertébrés, la création expérimentale d'un déficit sécrétoire thyroïdien ne leur permet pas d'atteindre leur forme et leurs dimensions normales d'adulte, interrompt l'activité reproductrice, et abaisse le taux des gonadotrophines. Pour David, l'importance du retard dans le déroulement de la puberté est d'intensité variable, allant de l'hypogonadisme complet à des situations proches de la normale. La survenue de pubertés précoces au cours de l'hypothyroïdie congénitale reste un fait très rare. De même Barnes (11) souligne que le retard du développement somatique et sexuel est généralement considéré comme un trait caractéristique de l'hypothyroïdie juvénile, mais des cas de précocité sexuelle ont été

paradoxalement retrouvés. Les mécanismes par lesquels l'hypothyroïdie peut provoquer ces anomalies opposées du développement sexuel restent méconnus (158).

C'est Kendle qui le premier, en 1905 (150) rapporte le cas d'une fillette hypothyroïdienne âgée de 9 ans qui présentait des signes de précocité sexuelle en l'absence de traitement, signes qui régressaient après mise en route de l'opothérapie thyroïdienne. Ce n'est que plus de 50 ans plus tard que l'attention s'est de nouveau portée vers cette association.

Costin (55) dans sa revue de la littérature concernant la puberté précoce retrouvée au cours de l'hypothyroïdie, et en rapportant ses cas personnels, souligne que l'association d'une puberté précoce et d'une hypothyroïdie juvénile est caractérisée par l'apparition d'un développement sexuel précoce chez des enfants hypothyroïdiens, et par la régression de tous les signes après traitement par les hormones thyroïdiennes. Ce syndrome a été plus souvent décrit chez la fille. L'hypothyroïdie était d'origine acquise dans la majorité des cas, et dans 5 cas, les patients étaient porteurs d'un syndrome de Down. La survenue fréquente de puberté précoce et d'une hypothyroïdie au cours du syndrome de Down pourrait être due à la prédisposition de ces patients à développer une affection thyroïdienne auto-immune.

Dans la majorité des cas rapportés il y avait des hémorragies génitales. La galactorrhée était moins fréquemment retrouvée. Des cas d'ovaires polykystiques documentés ont été également notés par Costin (55), Wood (293) et plus récemment Lindsay (172). Les cas les plus anciens avaient été diagnostiqués lors de laparotomies exploratrices, et dans certains cas un geste chirurgical avait été effectué. Le traitement substitutif par les hormones thyroïdiennes a permis la disparition rapide de ces kystes.

Chez le garçon hypothyroïdien, divers auteurs comme Laron (165), Hemady (114), Cordero (56), Hopwood (122), Castro-Magaña (40), Pringle (218) et en 1991 Hoffman (119) ont tous rapporté l'existence de testicules augmentés de taille, augmentation qui était inappropriée pour le stade pubertaire. Pour Barnes (11) dans l'hypothyroïdie juvénile le développement somatique est constamment retardé. Il n'est

donc pas justifié de corrélérer le développement sexuel avec l'âge chronologique chez l'enfant hypothyroïdien.

En mettant en corrélation l'âge osseux et le développement sexuel des patients, on note une précocité sexuelle dans la majorité des cas. Il y a probablement plusieurs raisons qui font que la fréquence de cette association n'a pas été vraiment évaluée. Les manifestations cliniques de précocité sexuelle sont masquées par le tableau clinique sévère d'hypothyroïdie. En effet dans ces cas l'hypothyroïdie est sévère et de longue durée. Chez les garçons, c'est l'augmentation de volume des testicules qui prédomine, les modifications du scrotum et du pénis étant négligeables, de même que le développement de la pilosité pubienne. Chez la fille, le développement mammaire est généralement la première manifestation et s'associe à des signes témoignant d'une imprégnation oestrogénique de la muqueuse vaginale. La pilosité pubienne est également peu fournie.

Diverses hypothèses pour expliquer cette précocité sexuelle au cours de l'hypothyroïdie juvénile ont été avancées. Van Wyke et Grumbach en 1960 (278) ont proposé la théorie de "l'overlap hypophysaire". Ils considèrent que l'hypothyroïdie est responsable de l'augmentation de la production hypophysaire non seulement d'hormone thyroïdienne, mais également des gonadotrophines et de l'hormone lactotrope. L'augmentation de volume de la selle turcique retrouvée dans certains cas corrobore cette hypothèse d'une surproduction non spécifique des hormones hypophysaires. Mais comme le souligne Hemady (114) le fait que certaines stimules hypophysaires comme la GH et l'ACTH ne sont pas produites en excès, n'est pas en accord avec cette hypothèse. Une perturbation du métabolisme des stéroïdes gonadiques secondaire au déficit en thyroxine a également été évoquée (293). Cependant l'influence exacte de l'hypothyroïdie sur les stéroïdes sexuels et particulièrement le métabolisme des oestrogènes n'est pas bien définie.

Barnes (11) avance un certain nombre d'hypothèses pathogéniques. Selon lui, une hypothyroïdie primaire de longue durée stimule la sécrétion de TSH aussi bien de façon directe à l'étage hypophysaire qu'indirectement via l'augmentation de la sécrétion hypothalamique de TRH. L'augmentation de sécrétion de la prolactine induite par la

TRH stimule la libération des gonadotrophines et particulièrement de FSH. Les gonades, selon lui, seraient anormalement sensibles à la stimulation gonadotrophinique, ce qui provoque une stimulation de la maturation des tubes séminifères chez le garçon avec augmentation de la taille des testicules, et chez les filles, une augmentation de la taille des ovaires avec formation de kystes folliculaires et une imprégnation oestrogénique. L'adrénarchie par contre ne se produit pas, ce qui explique la raréfaction de la pilosité pubienne. L'administration de thyroxine entraîne la régression de ces manifestations. Pour Hemady également (114) la précocité sexuelle au cours de l'hypothyroïdie juvénile serait la résultante de l'hypersécrétion de prolactine. Plus récemment Castro-Magaña (40) conclut que la macrogénitosomie retrouvée chez certains garçons atteints d'hypothyroïdie primaire sévère est la résultante d'une stimulation permanente par la FSH, et que le terme de puberté précoce est inapproprié dans ces cas vu que l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique n'est pas mature.

A l'opposé d'autres auteurs ont rapporté un retard du développement sexuel au cours de l'hypothyroïdie juvénile (10, 213, 263, 272). Reindollar (223) souligne que l'hypothyroïdie primaire est une cause relativement rare d'hypogonadisme hypogonadotrophique. Par contre Boyages (30) note un pourcentage important d'hypogonadismes dans une série de crétins myxoédémateux. De même Chaouki (42) note 44% de cas de retards pubertaires parmi les 52 cas de crétinisme endémique recensés dans son étude, et aucun cas de puberté précoce.

Sur le plan biologique il y a peu de données concernant le profil des gonadotrophines chez l'enfant hypothyroïdien. Cependant la plupart des auteurs notent une augmentation de l'une ou des deux gonadotrophines plasmatiques (11, 20, 34, 40, 114, 119, 122, 158, 165, 167, 175). Cette augmentation du taux des gonadotrophines a été observée aussi bien dans un tableau de maturation sexuelle avancée, que chez des hypothyroïdiens prépubères, et est réversible après traitement.

Par ailleurs les concentrations des stéroïdes sexuels ont été rarement déterminées chez l'enfant hypothyroïdien.

La plupart des auteurs rapportent des taux bas de testostérone chez l'hypothyroïdien de sexe masculin.

## 4. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

### 4.1. POPULATIONS ET METHODES

Dans ce rapport sont présentés les résultats d'une étude comparative menée conjointement dans une zone endémique (Nadja) et une zone non endémique (Aïou).

Les profils épidémiologiques, nutritionnels et nutritionnels de ces 2 régions ont été établis par Choukri (42) (Tableau 4.1.1.1).

Depuis l'étude de Choukri le niveau de l'apport alimentaire a un peu augmenté et ceci est dû à l'introduction irrégulière de sel iodé (10-20 mg/l) et l'utilisation sporadique d'huile iodée dans certaines écoles.

L'étude a porté sur 2189 enfants et adolescents des 2 sexes âgés de 10 à 11 ans vivant en zone de carence iodée (zone A) et 2238 enfants et adolescents de même âge vivant en zone non carencée en Inde ou zone témoin (B). Il s'agit de la population scolarisée dans les différentes écoles. Les

## ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

Les sujets ont toujours été examinés par le même examinateur.

L'évaluation clinique a consisté en la détermination :

- du poids (kg)
- de la taille (cm)
- du statut thyroïdien et de la présence ou non d'un goitre. Le goitre lorsqu'il était présent a été classé en type I, II et III selon la classification de l'OMS.
- du développement pubertaire selon les critères de Tanner (1967, 1968).

Les investigations paracliniques ont consisté en :

- radiographies de la main et du poignet gauche de face pour

#### 4. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

##### 4.1. POPULATIONS ET METHODES

Nous rapportons les résultats d'une étude comparative menée conjointement dans une zone d'endémie sévère (Medjana - B.B.A) et une zone à apport iodé suffisant (Aflou).

Les profils épidémiologiques, hormonaux et nutritionnels de ces 2 régions ont été établis par Chaouki (42) (Tableau 4.1.1.).

Depuis l'étude de Chaouki le niveau de l'iode alimentaire a un peu augmenté et ceci est dû à l'introduction irrégulière de sel iodé (10-20 ppm) et l'utilisation sporadique d'huile iodée dans certaines écoles.

L'étude a porté sur 2189 enfants et adolescents des 2 sexes âgés de 10 à 21 ans vivant en zone de carence iodée (zone A) et 2238 enfants et adolescents de même âge vivant en zone non carencée en iode ou zone témoin (B). Il s'agit de la population scolarisée dans les différentes écoles, les CEM, les lycées et les centres professionnels pour les adolescents plus âgés.

Les sujets ont toujours été examinés par le même examinateur.

L'évaluation clinique a consisté en la détermination :

- du poids (kg)
- de la taille (cm)
- du statut thyroïdien et de la présence ou non d'un goitre. Le goitre lorsqu'il était présent a été classé en types I, II et III selon la classification de l'OMS.
- du développement pubertaire selon les critères de Tanner (189, 190).

Les investigations paracliniques ont consisté en :

- radiographies de la main et du poignet gauche de face pour



**Tableau 4.1.1.****Profils métaboliques, hormonaux et nutritionnels des deux régions étudiées (X + SD)  
(résultats de Chaouki 42)**

	B B A (A)	AFLOU (B)
<b>Teneur en Iode (eau de boisson)</b>	5,43 µg/l ***	17,6 µg/l
<b>M.C.P.</b>	+++	++
<b>Ioduries µg/g créat</b>	16,2 ± 4,8 **** (n=186)	73,9 ± 29,7 (n=226)
<b>µg/L</b>	16,9 ± 6,3 **** (n=2066)	71,0 ± 26,1 (n=1755)
<b>Thiocyanates sériques</b>	0,325 ± 0,27 **** (n=257)	0,119 ± 0,14 (n=186)
<b>urinaires (mg/dl)</b>	0,938 ± 0,22 **** (n=372)	0,350 ± 0,127 (n=219)
<b>mg/g créat</b>	8,76 ± 0,37 **** (n=58)	2,94 ± 0,159 (n=42)
<b>TSH (uU/ml)</b>	7,9 ± 2,7 **** (n=2310)	3,4 ± 1,5 (n=2015)
<b>T4 (µg/dl)</b>	9,1 ± 1,9 **** (n=2302)	12,3 ± 2,2 (n=1996)
<b>T3 (ng/dl)</b>	192 ± 41 **** (n=2018)	146 ± 17 (n=1974)
<b>Tg (ng/ml)</b>	24,6 ± 14,8 **** (n=79)	13,2 ± 10,1 (n=72)
<b>Protidémies (g/l)</b>	64 ± 4 ****	75 ± 6
<b>Albuminémies (g/l)</b>	37,9 ± 4,5 ***	39,7 ± 5,0

n = nombre de dosages effectués / \*\*\*\* : p &lt; 0,0001 / \*\*\* : p &lt; 0,01

l'évaluation de la maturation osseuse suivant les critères de Greulich et Pyle (115)

- dosage sériques sur prélèvement unique :
  - . des gonadotrophines FSH-LH à l'aide de kits du CIS
  - . du SDHEA (kits bioMérieux)
  - . en plus des déterminations des FSH-LH et SDHEA réalisées dans les populations des 2 sexes, il a été effectué chez les garçons des dosages de testostérone sérique (kits du CIS) et chez les filles des dosages d'oestradiol (kits du CIS). Chez les adolescentes la phase du cycle n'a pas été prise en considération dans l'interprétation du taux d'oestradiol.

Les cas de retards pubertaires détectés (et qui sont tous de sexe masculin) ont bénéficié d'une exploration statique et dynamique des fonctions thyroïdienne et gonadique à savoir dosages de base de FT4 (kits Amersham), test à la TRH sur TSH à la dose de 200 µg en IV (TSH dosée par kit Amerlex), dosage de testostérone (kits du CIS) et test au LHRH sur FSH-LH à la dose de 50 µg en IV (FSH-LH dosées par kit du CIS). Ont été classés comme retard pubertaire, les individus n'ayant pas du tout amorcé leur puberté à l'âge de 15 ans (stade I) et/ou présentant un stade II à l'âge de 16 ans et/ou un stade III à un âge supérieur ou égal à 17 ans selon les critères de Marshall, Root et Tanner (219)

- calculs statistiques :
  - . calculs des moyennes arithmétiques et de la déviation standard de la moyenne ( $X \pm SD$ ).
  - Les comparaisons des moyennes ont été faites selon l'écart-réduit.
  - Les degrés de significativité sont:  $p < 0.05$ ;  $p < 0.01$ ;  $p < 0.001$
  - . calcul du coefficient de corrélation  $r$  pour rechercher une corrélation entre certains paramètres étudiés.

#### 4.2. RESULTATS

Dans les 2 régions étudiées, le recrutement des garçons est prédominant quelle que soit la tranche d'âge considérée. Cependant le recrutement des filles est plus important en zone B qu'en zone A.

Tous les sujets examinés en A et B sont cliniquement euthyroïdiens.

La répartition selon l'âge et le sexe, de la population scolarisée dans les 2 régions, est représentée dans le Tableau 4.2.1.

\* Etude de la croissance staturo-pondérale

Le poids et la taille ont été évalués en fonction de l'âge et du sexe.

Les moyennes  $\pm$  SD des poids et des tailles selon l'âge et le sexe en A et B sont rapportées sur les tableaux 4.2.2 et 4.2.3 et les figures 1, 2, 3 et 4.

Dans les 2 régions, il existe des différences entre garçons et filles dans les moyennes des poids et tailles dans certaines tranches d'âge.

Ainsi en zone A les filles âgées de 13 à 15 ans ont un poids significativement plus élevé que les garçons du même âge ( $p < 0.0005$ ) tandis que les garçons âgés de 19 à 21 ans ont un poids significativement plus important que les filles du même âge ( $p < 0.0025$ ).

Ce même profil est retrouvé pour les tailles qui sont significativement plus élevées chez les filles âgées de 13 à 15 ans ( $p < 0.0005$ ) alors qu'elles sont plus importantes chez les garçons âgés de 19 à 21 ans ( $p < 0.0025$ ).

En zone B les moyennes des poids des garçons sont significativement plus élevées que celles des filles entre 19 et 21 ans ( $p < 0.0025$ ). Les tailles des garçons âgés de 13 à 21 ans sont significativement plus élevées que celles des filles de même âge ( $p < 0.0005$ ).

L'étude comparative des moyennes des poids et des tailles en A et B révèle que les moyennes des poids sont comparables en A et B dans les 2 sexes et quelle que soit la tranche d'âge considérée.

Les tailles des garçons de la zone A âgés de 10 à 15 ans sont significativement plus petites que celles des garçons de même âge en B ( $p < 0.025$  entre 10 et 12 ans),  $p < 0.0005$  entre 13 et 15 ans.

**Tableau 4.2.1**

**Répartition de la population scolarisée en fonction de l'âge et du sexe en A et B**

Tranche d'âge (an)	A		B	
	M	F	M	F
10 = 12	408	327	345	324
13 = 15	521	149	485	255
16 = 18	463	221	390	245
19 = 21	81	19	129	64
Total	1473	716	1349	889

**Tableau 4.2.3**

**Comparaison des moyennes des tailles (X cm ± SD) entre A et B**

Tranche d'âge (an)	A		B	
	M	F	M	F
10 = 12	134,03 ± 7,3 (n=408)	133,17 ± 6,7 (n=327)	135,3 ± 10,4 (n=345)	134,9 ± 10,6 (n=324)
13 = 15	146,8 ± 8,2 (n=521)	150,8 ± 7,02 (n=149)	151,28 ± 7,1 (n=485)	149,7 ± 7,4 (n=255)
16 = 18	163,6 ± 7,71 (n=463)	156,3 ± 4,9 (n=221)	163,5 ± 8,04 (n=390)	155,9 ± 6,8 (n=245)
19 = 21	167,4 ± 5,8 (n=81)	154,3 ± 5,7 (n=19)	167 ± 5,9 (n=129)	155,7 ± 5,2 (n=64)

NS = non significatif / \* : p (0,025) / \*\* : p (0,01) / \*\*\* : p (0,0005)

**Tableau 4.2.2**  
**Comparaison des moyennes des poids (X kg ± SD) entre A et B**

Tranche d'âge (an)	A		B	
	M	F	M	F
10 = 12	NS 30,8 ± 5,1 (n=408)	NS 30,4 ± 5,3 (n=327)	NS 30,5 ± 5,4 (n=345)	NS 30,4 ± 6,6 (n=324)
13 = 15	NS 40,8 ± 7,8 (n=521)	NS 44,7 ± 7,9 (n=149)	NS 43,1 ± 2,4 (n=485)	NS 43,8 ± 7,9 (n=255)
16 = 18	NS 53,7 ± 7,7 (n=463)	NS 53,6 ± 7,1 (n=221)	NS 52,8 ± 8,1 (n=390)	NS 52,5 ± 6,7 (n=246)
19 = 21	NS 58,7 ± 7,1 (n=81)	NS 52,2 ± 6,9 (n=19)	NS 57,4 ± 6,2 (n=129)	NS 53,6 ± 8,5 (n=64)

NS : non significatif

**Tableau 4.2.3**  
**Comparaison des moyennes des tailles (X cm ± SD) entre A et B)**

Tranche d'âge (an)	A		B	
	M	F	M	F
10 = 12	* 134,03 ± 7,3 (n=408)	** 133,17 ± 6,7 (n=327)	135,3 ± 10,4 (n=345)	134,9 ± 10,6 (n=324)
13 = 15	*** 148,8 ± 8,2 (n=521)	NS 150,8 ± 7,02 (n=149)	151,08 ± 1,1 (n=485)	149,7 ± 7,4 (n=255)
16 = 18	NS 163,6 ± 7,7 (n=463)	*** 156,5 ± 4,9 (n=221)	163,5 ± 8,04 (n=390)	153,9 ± 8,8 (n=246)
19 = 21	NS 167,4 ± 5,8 (n=81)	NS 154,3 ± 5,7 (n=19)	167 ± 5,9 (n=129)	155,7 ± 5,2 (n=64)

NS = non significatif / \* : p (0,025) / \*\* : p (0.01) / \*\*\* : p (0.0005)

Figure 1: Poids des garçons de la zone endémique (A) et de la zone Témoin (B)

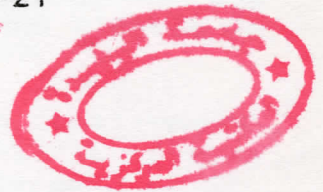
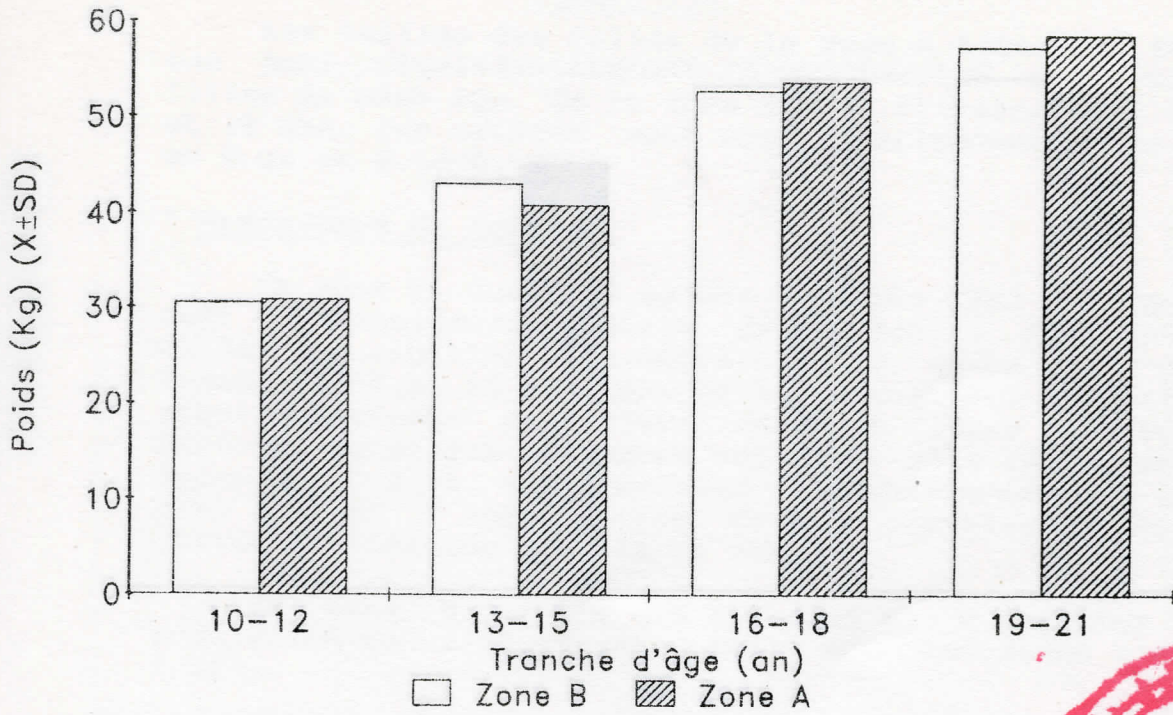
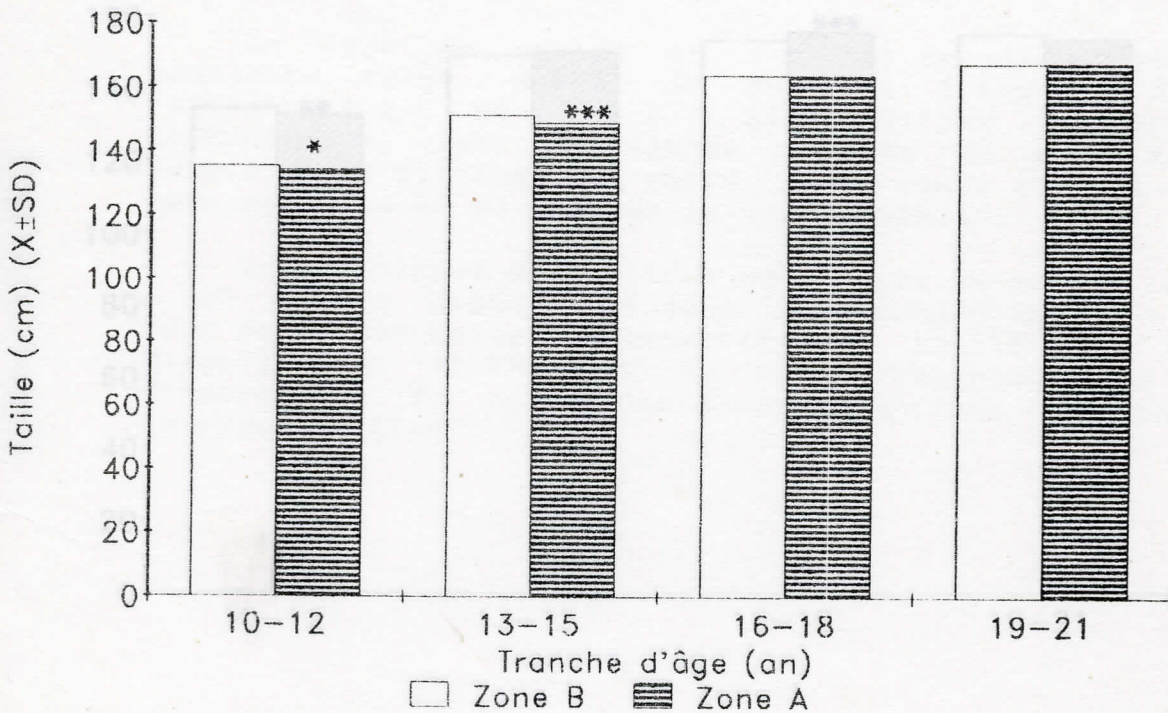


Figure 2: Tailles des garçons de la zone endémique (A) et de la zone Témoin (B)



Les tailles des filles de la zone A âgées de 10 à 12 ans sont significativement plus petites que celles des filles de même âge de la zone B ( $p < 0.01$ ) alors qu'entre 16 et 18 ans, les tailles sont significativement plus élevées en A qu'en B ( $p < 0.0005$ ).

\* Prévalence du goitre

En zone A, sur 2189 sujets examinés, 487 sont goitreux, soit une incidence globale de 22.24%. Il n'existe de différence significative entre les 2 sexes que dans la tranche d'âge 16 - 18 ans où le pourcentage de goitres est significativement plus élevé chez les filles ( $p < 0.001$ ). Il faut souligner que le nombre nettement plus faible de filles âgées de 13 à 21 ans examinées comparativement aux garçons, peut biaiser l'appréciation de la prévalence exacte du goitre en fonction du sexe en zone A.

En zone B, il n'a été retrouvé que 6 goitreux sur une population de 2238 sujets soit une incidence globale de 0.26%.

Les pourcentages des goitres diffèrent significativement entre A et B dans les 2 sexes et quelle que soit la tranche d'âge considérée ( $p < 0.001$ ) (Tableau 4.2.4 et figures 5 et 6).

La prévalence globale du goitre est significativement plus élevée en A qu'en B (22.24% en A vs 0.26% en B ;  $p < 0.001$ ).

Le type de goitre et l'aspect du goitre (diffus ou nodulaire) selon l'âge et le sexe en A figurent dans les tableaux 4.2.5 et 4.2.6. Les goitres diffus sont prédominants, leur prévalence globale en zone A est de 92.81% et ne diffère pas entre les 2 sexes (92.96% dans le sexe masculin et 92.5% dans le sexe féminin).

La prévalence des goitres nodulaires en zone A est de 7.18%. Ils prédominent dans la tranche d'âge 13 - 15 ans avec des pourcentages respectifs de 10.71% dans le sexe masculin, et 12.5% dans le sexe féminin, qui sont comparables. En zone B les 6 cas de goitres retrouvés sont de type I diffus.

Tableau 4.2.5

Type de goitre selon l'âge et le sexe en A

**Tableau 4.2.4**

**Comparaison des pourcentages de goitres entre A et B**

Tranche d'âge (an)	A			B		
	I	II	III	I	II	III
10 = 12	43	2	0	36	1	0
13 = 15	151	17	0	43	3	0
Tranche d'âge (an)	A		B			
	M	F	M	F		
10 = 12	NS 11,02 %	NS 11,92 %	*** 0,57 %	*** 0,30 %		
13 = 15	NS 32,24 %	NS 32,21 %	*** 0,20 %	*** 0 %		
16 = 18	*** 20,30 %	31,22 %	*** 0 %	*** 0 %		
19 = 21	NS 24,69 %	NS 21,05	*** 0 %	*** 3,12 %		

NS : non significatif / \*\*\* :  $p < 0,001$

Tranche d'âge (an)	M				F			
	Ia	Ib	IIa	IIb	Ia	Ib	IIa	IIb
10 = 12	43	2	0	0	37	1	1	0
13 = 15	138	12	13	3	40	2	5	1
16 = 18	86	3	2	3	58	6	3	2
19 = 21	19	1	0	0	4	0	0	0
Total	286	18	15	6	139	9	9	3

d = différent a = non différent



**Tableau 4.2.5****Type de goitre selon l'âge et le sexe en A**

Tranche d'âge (an)	M type			F type		
	I	II	III	I	II	III
10 = 12	43	2	0	38	1	0
13 = 15	151	17	0	45	3	0
16 = 18	88	6	0	61	8	0
19 = 21	19	1	0	4	0	0
Total	301	26	0	148	12	0

**Tableau 4.2.6****Aspect du goitre selon l'âge et le sexe en A**

Tranche d'âge (an)	M				F			
	Id	IId	In	IIn	Id	IId	In	IIn
10 = 12	43	2	0	0	37	1	1	0
13 = 15	138	12	13	5	40	2	5	1
16 = 18	86	3	2	3	58	6	3	2
19 = 21	19	1	0	0	4	0	0	0
Total	286	18	15	8	139	9	9	3

d = diffus    n : nodulaire

Figure 5:Prévalence du goître en Zone endémique (A) et en Zone Témoin (B) dans le sexe masculin

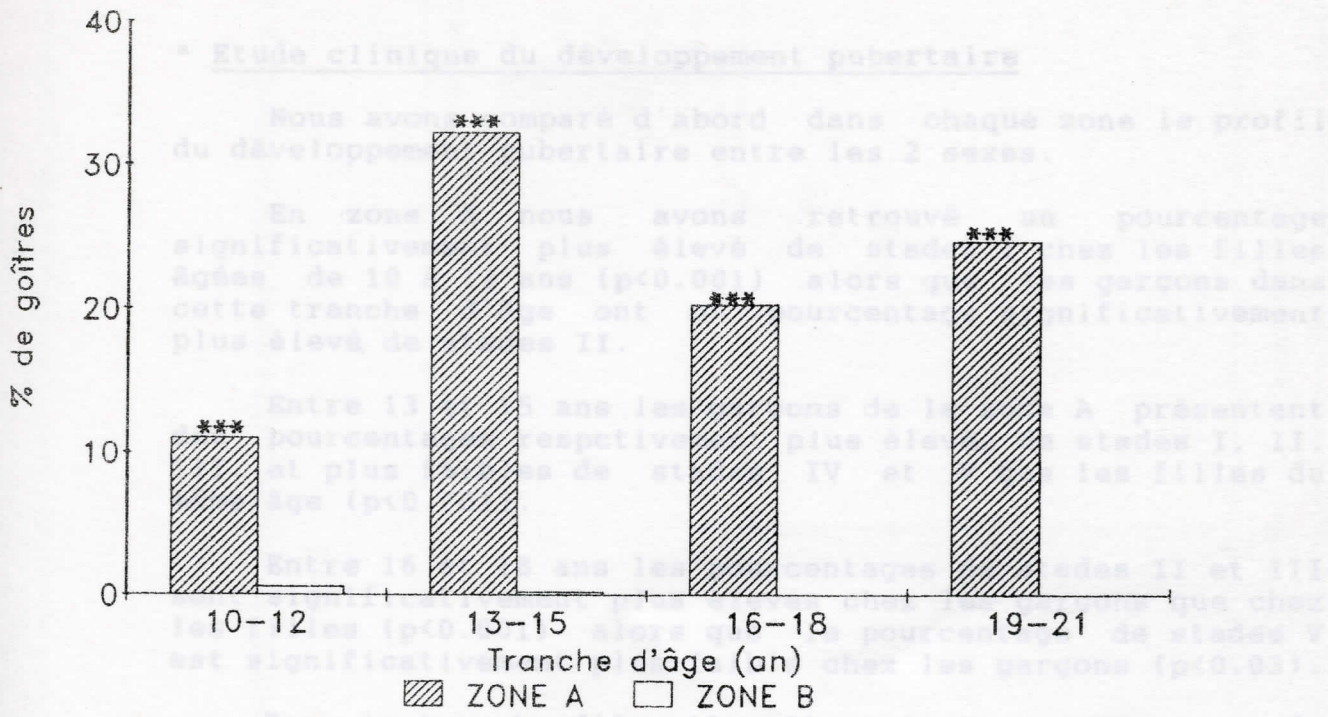
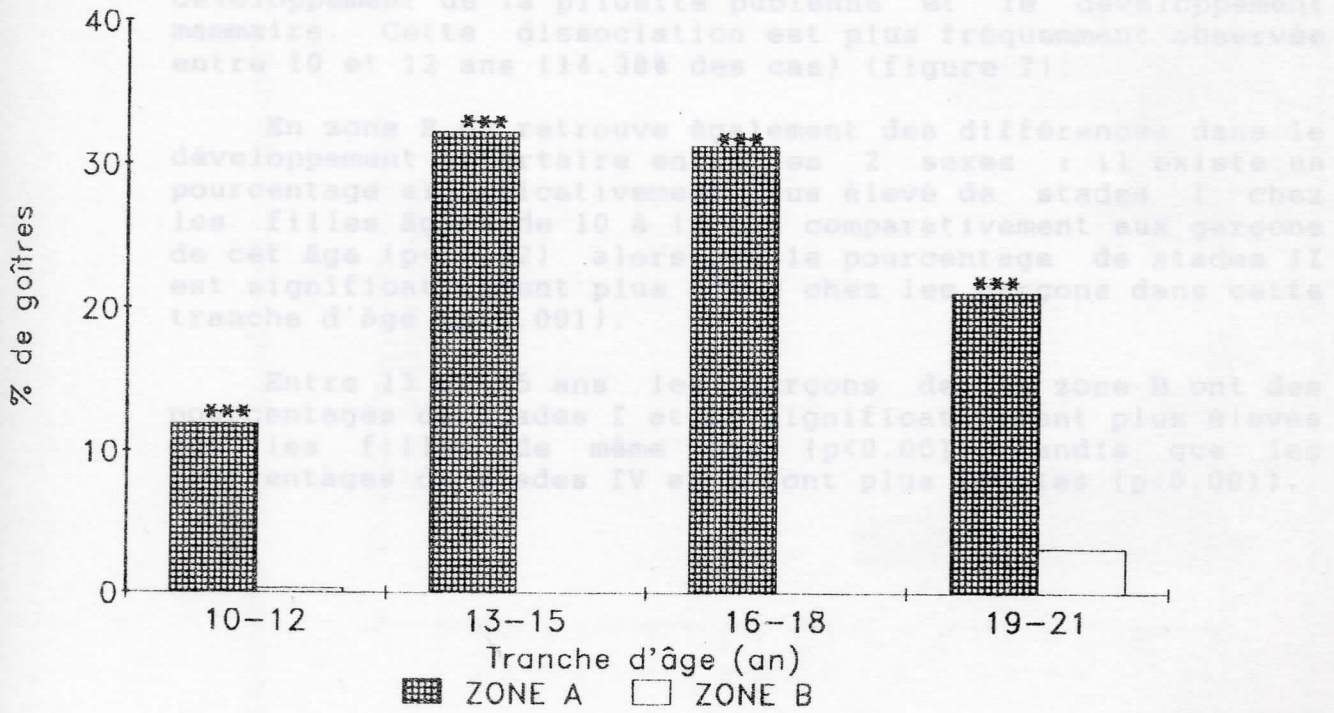


Figure 6:Prévalence du goître en Zone endémique (A) et en Zone Témoin (B) dans le sexe féminin



### \* Etude clinique du développement pubertaire

Nous avons comparé d'abord dans chaque zone le profil du développement pubertaire entre les 2 sexes.

En zone A nous avons retrouvé un pourcentage significativement plus élevé de stades I chez les filles âgées de 10 à 12 ans ( $p < 0.001$ ) alors que les garçons dans cette tranche d'âge ont un pourcentage significativement plus élevé de stades II.

Entre 13 et 15 ans les garçons de la zone A présentent des pourcentages respectivement plus élevés de stades I, II, III, et plus faibles de stades IV et V que les filles du même âge ( $p < 0.001$ ).

Entre 16 et 18 ans les pourcentages de stades II et III sont significativement plus élevés chez les garçons que chez les filles ( $p < 0.001$ ) alors que le pourcentage de stades V est significativement plus faible chez les garçons ( $p < 0.03$ ).

Dans la tranche d'âge 19 - 21 ans le pourcentage de stades IV est significativement plus faible chez les garçons que chez les filles ( $p < 0.001$ ) alors que le pourcentage de stade V est plus élevé chez les garçons ( $p < 0.001$ ) mais le faible recrutement des filles dans cette tranche d'âge peut biaiser les résultats. Chez les 716 filles examinées en zone A on note dans 29.60% des cas une dissociation entre le développement de la pilosité pubienne et le développement mammaire. Cette dissociation est plus fréquemment observée entre 10 et 12 ans (14.38% des cas) (figure 7).

En zone B on retrouve également des différences dans le développement pubertaire entre les 2 sexes : il existe un pourcentage significativement plus élevé de stades I chez les filles âgées de 10 à 12 ans comparativement aux garçons de cet âge ( $p < 0.02$ ) alors que le pourcentage de stades II est significativement plus élevé chez les garçons dans cette tranche d'âge ( $p < 0.001$ ).

Entre 13 et 15 ans les garçons de la zone B ont des pourcentages de stades I et II significativement plus élevés que les filles de même âge ( $p < 0.001$ ) tandis que les pourcentages de stades IV et V sont plus faibles ( $p < 0.001$ ).

\* Etude clinique du développement pubertaire

Nous avons comparé d'abord dans chaque zone le profil du développement pubertaire entre les 2 sexes.

En zone A nous avons retrouvé un pourcentage significativement plus élevé de stades I chez les filles âgées de 10 à 12 ans ( $p < 0.001$ ) alors que les garçons dans cette tranche d'âge ont un pourcentage significativement plus élevé de stades II.

Entre 13 et 15 ans les garçons de la zone A présentent des pourcentages respectivement plus élevés de stades I, II, III, et plus faibles de stades IV et V que les filles du même âge ( $p < 0.001$ ).

Entre 16 et 18 ans les pourcentages de stades II et III sont significativement plus élevés chez les garçons que chez les filles ( $p < 0.001$ ) alors que le pourcentage de stades V est significativement plus faible chez les garçons ( $p < 0.03$ ).

Dans la tranche d'âge 19 - 21 ans le pourcentage de stades IV est significativement plus faible chez les garçons que chez les filles ( $p < 0.001$ ) alors que le pourcentage de stade V est plus élevé chez les garçons ( $p < 0.001$ ) mais le faible recrutement des filles dans cette tranche d'âge peut biaiser les résultats. Chez les 716 filles examinées en zone A on note dans 29.60% des cas une dissociation entre le développement de la pilosité pubienne et le développement mammaire. Cette dissociation est plus fréquemment observée entre 10 et 12 ans (14.38% des cas) (figure 7).

En zone B on retrouve également des différences dans le développement pubertaire entre les 2 sexes : il existe un pourcentage significativement plus élevé de stades I chez les filles âgées de 10 à 12 ans comparativement aux garçons de cet âge ( $p < 0.02$ ) alors que le pourcentage de stades II est significativement plus élevé chez les garçons dans cette tranche d'âge ( $p < 0.001$ ).

Entre 13 et 15 ans les garçons de la zone B ont des pourcentages de stades I et II significativement plus élevés que les filles de même âge ( $p < 0.001$ ) tandis que les pourcentages de stades IV et V sont plus faibles ( $p < 0.001$ ).



Entre 16 et 18 ans le pourcentage de stades II et III est significativement plus élevé chez les garçons que chez les filles ( $p < 0.001$ ) alors que le pourcentage de stades V est significativement plus faible chez les garçons ( $p < 0.02$ ).

Les filles âgées de 19 à 21 ans ont un pourcentage significativement plus élevé de stades IV que les garçons de même âge ( $p < 0.001$ ) et un pourcentage plus faible de stades V ( $p < 0.001$ ).

Les filles de la zone B présentent également une dissociation entre le développement mammaire et le développement de la pilosité pubienne dans 37.90% des cas (soit 337 filles sur le total de 889). Cette dissociation est plus fréquente entre 10 et 12 ans (13.83%) (figure 8).

La répartition en pourcentages des stades pubertaires en fonction du sexe dans chaque zone est représentée dans les tableaux 4.2.7. et 4.2.8.

L'étude comparative de la répartition en pourcentage des stades pubertaires entre A et B dans le sexe masculin ne montre de différence significative qu'entre 13 et 15 ans, les garçons de la zone A ayant un pourcentage significativement plus faible de stades V comparativement à B dans cette tranche (3.07% en A vs 11.75% en B,  $p < 0.001$ ) (Tableau 4.2.9 et figure 9).

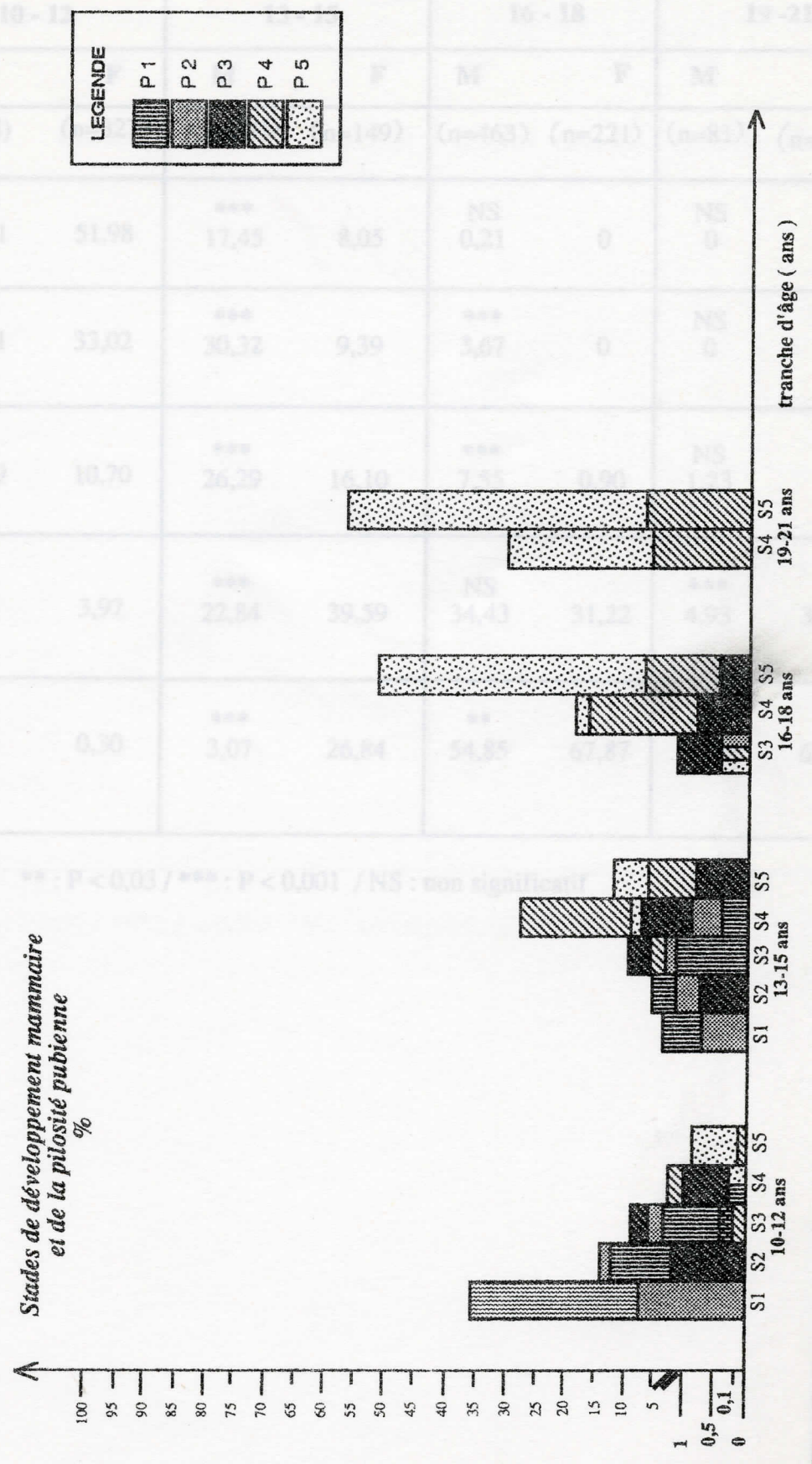
chez les filles le développement pubertaire est comparable en A et B (Tableau 4.2.10 et figure 10) de même que le pourcentage de dissociation entre le développement de la pilosité pubienne et le développement mammaire (29.60% en A vs 37.90% en B).

L'âge moyen de déclenchement de la puberté (stade II) est comparable chez les garçons des 2 régions ( $12.35 \pm 1.71$  ans en A vs  $12.23 \pm 1.71$  ans en B). Il n'existe pas non plus de différence statistiquement significative en ce qui concerne l'âge moyen d'achèvement de la puberté (stade V) chez les garçons des 2 zones ( $17.45 \pm 1.28$  ans en A vs  $17.64 \pm 1.55$  ans en B).

Les filles des 2 régions démarrent également leur puberté à un âge moyen comparable ( $11.23 \pm 1.05$  ans en A vs  $11.43 \pm 1.18$  ans en B). L'âge moyen d'achèvement de la puberté est comparable également chez les filles des 2

FIGURE 8

Dissociation entre le développement mammaire et le développement de la pilosité pubienne en zone témoin ( B )



**Tableau 4.2.7.**

**Répartition en pourcentage des stades pubertaires dans les 2 sexes en zone A**

Tranche d'âge (an)	10 - 12		13 - 15		16 - 18		19 - 21	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Stade pubertaire	(n=408)	(n=327)	(n=521)	(n=149)	(n=463)	(n=221)	(n=81)	(n=19)
I	*** 31,61	51,98	*** 17,45	8,05	NS 0,21	0	NS 0	0
II	*** 54,41	33,02	*** 30,32	9,39	*** 3,67	0	NS 0	0
III	NS 12,99	10,70	*** 26,29	16,10	*** 7,55	0,90	NS 1,23	0
IV	NS 0,98	3,97	*** 22,84	39,59	NS 34,43	31,22	*** 4,93	36,84
V	NS 0	0,30	*** 3,07	26,84	** 54,85	67,87	*** 93,82	63,15

\*\* : P < 0,03 / \*\*\* : P < 0,001 / NS : non significatif

p < 0,02 / \*\*\* : p < 0,001 / NS : non significatif



**Tableau 4.2.8**  
Répartition en pourcentage des stades pubertaires dans les 2 sexes en zone B

Tranche d'âge (an)	10 -12		13 - 15		16 -18		19 -21	
	M	F	M	F	M	F	M	F
	(n=345)	(n=324)	(n=485)	(n=255)	(n=390)	(n=245)	(n=129)	(n=64)
Stade pubertaire								
I	*		***		NS		NS	
	27,24	42,59	11,34	4,70	0	0	0	0
II	***		***		***		NS	
	53,91	32,71	26,59	6,27	3,07	0	0	0
III	NS		NS		***		NS	
	16,52	18,82	20,61	20,39	10	3,25	0	0
IV	NS		***		NS		***	
	2,31	4,62	29,69	45,09	39,48	34,55	9,30	35,93
V	NS		***		*		***	
	0	1,23	11,75	21,56	47,43	62,19	90,69	64,06

\*: p < 0,02 / \*\*\* : p < 0,001 / NS : non significatif

**Tableau 4.2.9****Comparaison de la répartition en pourcentage des stades pubertaires en A et B dans le sexe masculin**

Tranche d'âge (an)	10 - 12		13 - 15		16 - 18		19 - 21	
Zone	A	B	A	B	A	B	A	B
Stade pubertaire	(n=408)	(n=345)	(n=521)	(n=485)	(n=463)	(n=390)	(n=81)	(n=129)
I	NS 31,61	27,24	NS 17,46	11,34	NS 0,21	0	NS 0	0
II	NS 54,41	53,91	NS 30,32	26,59	NS 3,67	3,07	NS 0	0
III	NS 12,99	16,52	NS 26,29	20,61	NS 7,55	10	NS 1,23	0
IV	NS 0,98	2,31	NS 22,84	29,69	NS 34,43	39,48	NS 4,93	9,30
V	NS 0	0	*** 3,07	11,75	NS 54,85	47,43	93,82	90,69

\*\*\* :  $P < 0,001$ 

NS : non significatif

**Tableau 4.2.10.**

**Comparaison des pourcentages des stades pubertaires en A et B dans le sexe féminin.**

Tranche d'âge (an)	10 - 12		13 - 15		16 - 18		19 - 21	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Stade pubertaire	(n=327)	(n=324)	(n=149)	(n=255)	(n=221)	(n=245)	(n=19)	(n=64)
I	NS 51,98	42,59	NS 8,05	4,70	NS 0	0	NS 0	0
II	NS 33,02	32,71	NS 9,39	6,27	NS 0	0	NS 0	0
III	NS 10,70	18,82	NS 16,10	20,39	NS 0,90	3,25	NS 0	0
IV	NS 3,97	4,62	NS 39,59	45,09	NS 31,22	34,55	NS 36,84	35,93
V	NS 0,30	1,23	NS 26,84	21,56	NS 67,87	62,19	NS 63,15	64,06

NS : non significatif

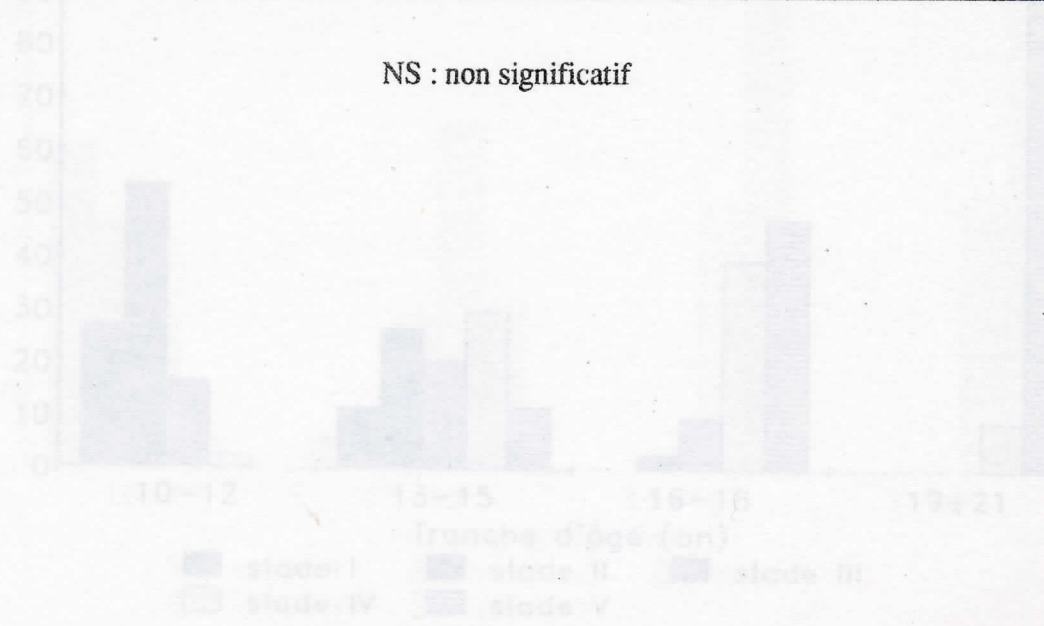
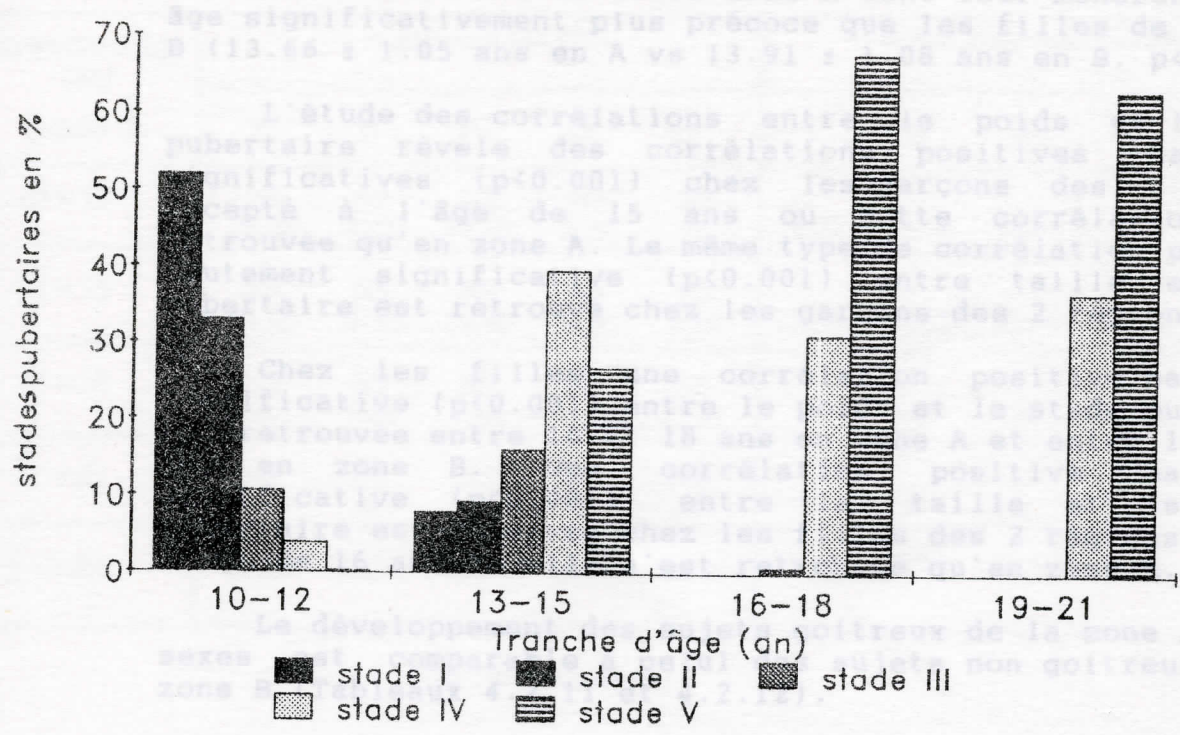
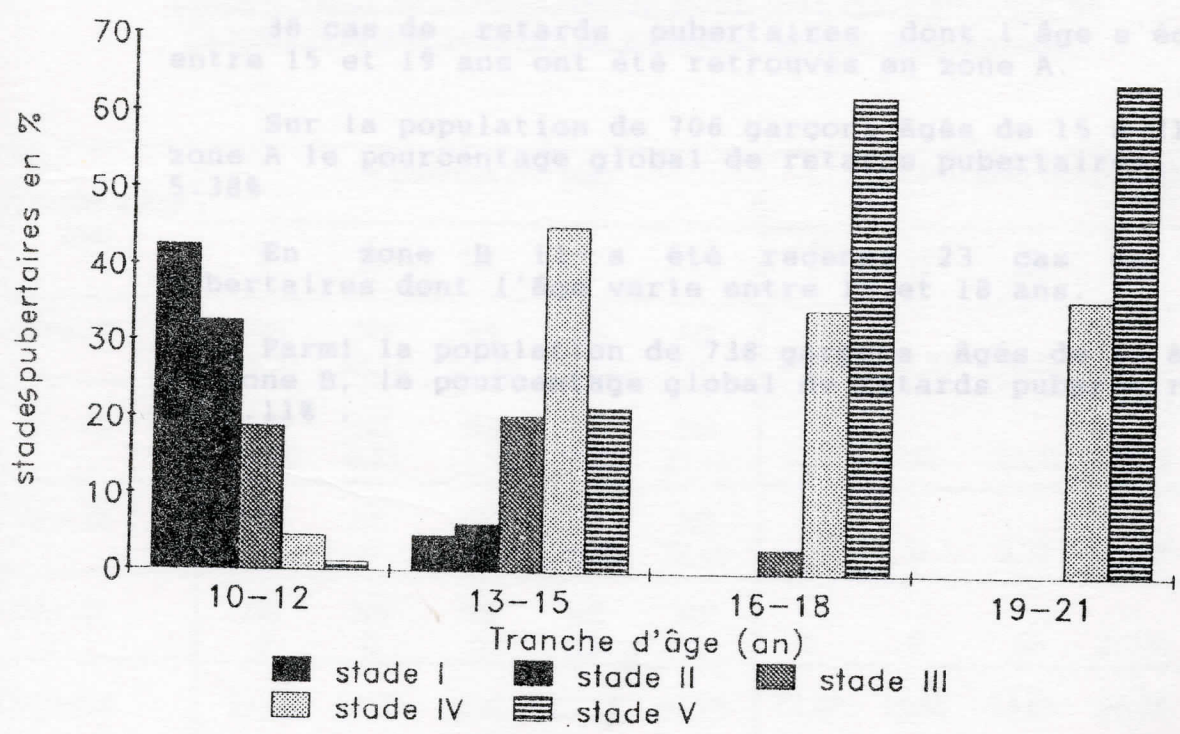


Figure 10: Répartition des stades pubertaires chez les filles de la Zone endémique (A)



chez les filles de la Zone Témoin: (B)



régions ( $16.62 \pm 1.29$  ans en A vs  $16.77 \pm 1.71$  ans en B). Cependant les filles de la zone A font leur ménarchie à un âge significativement plus précoce que les filles de la zone B ( $13.66 \pm 1.05$  ans en A vs  $13.91 \pm 1.08$  ans en B,  $p < 0.0005$ ).

L'étude des corrélations entre le poids et le stade pubertaire révèle des corrélations positives hautement significatives ( $p < 0.001$ ) chez les garçons des 2 régions excepté à l'âge de 15 ans où cette corrélation n'est retrouvée qu'en zone A. Le même type de corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre taille et stade pubertaire est retrouvé chez les garçons des 2 régions.

Chez les filles une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre le poids et le stade pubertaire est retrouvée entre 10 et 18 ans en zone A et entre 10 et 19 ans en zone B. Une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre la taille et le stade pubertaire est observée chez les filles des 2 régions sauf à l'âge de 16 ans où elle n'est retrouvée qu'en zone A.

Le développement des sujets goitreux de la zone A des 2 sexes est comparable à celui des sujets non goitreux de la zone B (Tableaux 4.2.11 et 4.2.12).

\* Etude comparative des anomalies du développement pubertaire en A et B

Des cas de retards pubertaire tous de sexe masculin ont été recensés dans les 2 régions.

38 cas de retards pubertaires dont l'âge s'échelonne entre 15 et 19 ans ont été retrouvés en zone A.

Sur la population de 706 garçons âgés de 15 à 21 ans en zone A le pourcentage global de retards pubertaires est de 5.38%

En zone B il a été recensé 23 cas de retards pubertaires dont l'âge varie entre 15 et 18 ans.

Parmi la population de 738 garçons âgés de 15 à 21 ans en zone B, le pourcentage global de retards pubertaires est de 3.11% .

Tranche d'âge (ans)	Zone A	Zone B	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
10-12	12.20	8.33	14.38	15.41	20.16	1.28	3.15	20.39	41.08	21.56
13-15	NS	NS	NS	NS	NS	0	0	3.23	14.55	52.19
16-18	NS	NS	NS	NS	NS	0	0	0	35.45	64.31
19-21	NS	NS	NS	NS	NS	0	0	0	35.45	64.31
% Global	11.87	14.37	8.32	23.75	41.37	17.26	11.88	13.45	26.74	28.44

**Tableau 4.2.11.**  
**Comparaison du développement pubertaire entre goitreux de la zone A et non goitreux de la zone B dans le sexe masculin.**

Tranche d'âge (an)	A goitreux (n=327)					B non goitreux (n=1346)				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
10 = 12	NS 28,88	NS 40,00	NS 28,88	NS 2,22	NS 0	28,27	52,76	16,61	2,33	0
13 = 15	NS 11,90	NS 30,95	NS 24,40	NS 28,57	NS 4,16	11,36	26,65	20,66	29,54	11,77
16 = 18	NS 0	NS 7,44	NS 7,44	NS 41,48	NS 43,61	0	3,07	10	39,48	47,43
19 = 21	NS 0	NS 0	NS 5	NS 0	NS 95	0	0	0	9,30	90,69
% Global	10,09	23,54	18,96	26,91	20,48	11,29	23,92	14,56	23,55	26,67

NS : non significatif

**Tableau 4.2.12.**  
**Comparaison du développement pubertaire entre goitreux de la zone A et non goitreux de la zone B dans le sexe féminin.**

Tranche d'âge (an)	A goitreux (n= 160)					B non goitreux (n=886)				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
10 = 12	NS 33,33	NS 48,71	NS 12,82	NS 5,12	NS 0	42,72	32,50	18,88	4,64	1,23
13 = 15	NS 12,50	NS 8,33	NS 14,58	NS 35,41	NS 29,16	5,88	7,05	20,39	45,09	21,56
16 = 18	NS 0	NS 0	NS 1,44	NS 26,08	NS 72,46	0	0	3,25	34,55	62,19
19 = 21	NS 0	NS 0	NS 0	NS 25	NS 75	0	0	0	35,48	64,51
% Global	11,87	14,37	8,12	23,75	41,87	17,26	13,88	13,65	26,74	28,44

NS : non significatif

Tableau 4.2.13

Bien que le pourcentage global de retards pubertaires recensés chez les garçons de la zone A soit plus élevé qu'en zone B (5.38% en A vs 3.11% en B), la différence n'est statistiquement pas significative. Cependant si l'on compare le pourcentage de retards pubertaires en fonction de l'âge dans les 2 régions, on constate que le pourcentage de retards pubertaires à l'âge de 15 ans est significativement plus élevé en A qu'en B (4.93% en A vs 1.36% en B,  $p < 0.01$ ) ainsi qu'à l'âge de 17 ans (9.27% en A vs 4.57% en B,  $p < 0.05$ ) (Tableau 4.2.13).

Les principales caractéristiques cliniques et radiologiques (âge osseux) des retards pubertaires sont comparables en A et B (Tableau 4.2.14). Cependant le degré de sévérité du retard de développement pubertaire est plus important en A qu'en B. En effet dans 23.68% des cas soit 9 cas sur 38, le développement pubertaire est au stade I en zone A contre 13.04% soit 3 cas sur 23, en zone B, et la différence est hautement significative ( $p < 0.001$ ).

\* Etude comparative des anomalies du développement génital en A et B

Un pourcentage significativement plus élevé d'ectopies testiculaires a été retrouvé en zone A comparativement à la zone B (7.33% en A vs 2.92% en B,  $p < 0.001$ ).

Le pourcentage de micropénis est comparable dans les 2 régions (0.13% en A vs 0.007% en B).

\* Investigations paracliniques

- Etude comparative de la maturation osseuse en A et B :

L'évaluation de la maturation osseuse n'a pu être réalisée dans toutes les tranches d'âge.

En zone A l'évaluation de l'âge osseux a intéressé les garçons âgés de 13 à 18 ans et les filles âgées de 13 à 15 ans.

En zone B l'appréciation de l'âge osseux a été effectuée chez les garçons et filles âgés de 13 à 18 ans.

Total  
786

38

NS

5.38

Total  
738

23

3.11

n = population globale

NS = non significatif

\*  $p < 0.01$

\*  $p < 0.05$

**Tableau 4. 2. 13****Etude comparative du pourcentage de retards pubertaires dans le sexe masculin entre A et B**

Age (an)	A Nombre de retards pubertaires	(%)	Age (an)	B Nombre de retards pubertaires	(%)
15 (n=162)	8	4,93**	15 (n=219)	3	1,36
16 (n=187)	14	7,48	16 (n=108)	12	11,11
17 (n=151)	14	9,27*	17 (n=153)	7	4,57
18 (n=125)	1	0,8	18 (n=129)	1	0,77
19 (n=68)	1	1,47	19 (n=91)	0	0
20 (n=13)	0	0	20 (n=38)	0	0
Total 706	38	NS 5,38	Total 738	23	3,11

n = population globale

NS : non significatif

\*\* : p &lt; 0,01

\* : p &lt; 0,05



**Tableau 4. 2. 14.****Etude comparative des principales caractéristiques cliniques  
et radiologiques ( $\bar{X} \pm SD$ ) des retards pubertaires en A et B**

	A	B	Comparaison
Age (an)	$16,30 \pm 0,9$	$16,26 \pm 0,7$	NS
Poids (kg)	$40,86 \pm 5,2$	$39,87 \pm 6,2$	NS
Taille (cm)	$147,84 \pm 5,5$	$149,43 \pm 6,9$	NS
Stade pubertaire	$2,08 \pm 0,7$ (extr I - III)	$2,22 \pm 0,6$	NS
Age osseux (an)	$12,63 \pm 0,6$ (n=13)	$13,26 \pm 1,1$ (n=7)	NS

N : nombre d'âges osseux effectués  
NS : non significatif

En zone A les moyennes des âges osseux des garçons et filles âgés de 13 à 15 ans sont comparables. En zone B les moyennes des âges osseux des filles âgées de 13 à 15 ans sont significativement plus élevées que celles des garçons du même âge ( $p < 0.001$ ) mais elles sont comparables entre 16 et 18 ans.

L'étude comparative de la maturation osseuse en A et B concerne les garçons âgés de 13 à 18 ans et les filles âgées de 13 à 15 ans. Les moyennes des âges osseux sont comparables dans les 2 régions et dans les 2 sexes (Tableau 4.2.15).

En zone A des corrélations positives significatives entre âge osseux et stade pubertaire ont été retrouvées chez les garçons âgés de 13 à 15 ans (avec  $p$  respectivement  $< 0.05$  à 13 et 14 ans et  $p < 0.001$  à 15 ans). Les filles de la zone A présentent une corrélation positive significative ( $p < 0.05$ ) entre âge osseux et stade pubertaire uniquement à l'âge de 13 ans. En zone B on note des corrélations positives hautement significatives entre âge osseux et stade pubertaire chez les garçons âgés de 13 à 16 ans (avec  $p$  respectivement  $< 0.001$  à 13 ans,  $< 0.01$  à 14 ans et  $< 0.05$  à 15 ans et 16 ans). Chez les filles cette corrélation positive n'est retrouvée qu'à l'âge de 14 ans ( $p < 0.001$ ).

- Etude comparative du profil biologique de la fonction gonadique et de l'adrénarchie dans les 2 régions (retards pubertaires exclus)

Les résultats comparatifs de l'exploration biologique de la fonction gonadique et de l'adrénarchie en A et B en fonction de l'âge d'une part, et du stade de développement pubertaire d'autre part, dans les 2 sexes, sont rapportés dans les tableaux 4.2.16 à 4.2.21 et sur les figures 11 à 26.

L'évaluation en fonction de l'âge en zone A n'a pu se faire chez les filles âgées de 19 à 21 ans.

Cette exploration nous a permis tout d'abord d'apprécier les variations des stéroïdes gonadiques et surrénaliens (testostérone, oestradiol, SDHEA) et des gonadotrophines sériques dans chaque région.

**Tableau 4.2.15.**

**Etude comparative de la maturation osseuse  
(retards pubertaires exclus)  
( $\bar{X} \pm SD$ ) en A et B**

Tranche d'âge (an)	M Age osseux (an)		F Age osseux (an)	
	A	B	A	B
13 = 15	NS $12,68 \pm 1,2$ (N:45)	$12,57 \pm 1,2$ (n=42)	NS $12,97 \pm 1,6$ (n=14)	$13,38 \pm 1,3$ (n=38)
16 = 18	NS $15,42 \pm 1,09$ (n=18)	$14,92 \pm 1,9$ (n=10)	=	$15,13 \pm 1,3$ (n=15)

n : nombre d'âges osseux effectués  
NS : non significatif

**Tableau 4.2.16**  
**Etude comparative de la fonction gonadotrope en fonction de l'âge**  
**entre A et B dans le sexe masculin**

En zone A : chez les garçons la concentration moyenne de FSH s'élève significativement entre les stades I et IV. Par contre bien qu'il existe une élévation progressive de la LH du stade I au stade V, la concentration moyenne de LH est comparable au cours des différents stades pubertaires. La concentration moyenne de SDHEA s'élève significativement à partir du stade III jusqu'au stade V ( $p < 0.001$ ). La concentration de testostérone subit les mêmes variations du stade III au stade V.

Chez les filles de la zone A, la concentration moyenne de FSH n'est significativement plus élevée qu'au stade V pubertaire ( $p < 0.01$ ) tandis que l'élévation de la concentration de LH est significative au stade IV ( $p < 0.001$ ). La concentration moyenne de SDHEA bien qu'augmentant de façon progressive, ne diffère pas statistiquement au cours des différents stades pubertaires. La concentration moyenne d'oestradiol augmente significativement à partir du stade II ( $p < 0.02$ ).

L'étude comparative entre les 2 sexes en zone A, des moyennes de FSH-LH, SDHEA suivant l'âge révèle des taux significativement plus élevés de FSH chez les filles :

$p < 0.01$  entre 10 et 12 ans

$p < 0.001$  entre 13 et 15 ans

$p < 0.05$  entre 16 et 18 ans

tandis que les moyennes de LH et de SDHEA sont similaires. Si l'on compare les concentrations moyennes de FSH-LH, SDHEA en fonction du sexe et du stade pubertaire en zone A, on note un taux moyen de FSH significativement plus élevé chez les filles respectivement au stade III ( $p < 0.001$ ) et au stade V ( $p < 0.01$ ).

Le taux moyen de LH est significativement plus élevé chez les garçons que chez les filles au stade III, et le taux moyen de SDHEA au stade V ( $p < 0.05$ ).

En zone B : chez les garçons la concentration moyenne de FSH s'élève significativement au stade III ( $p < 0.05$ ) et reste comparable aux autres stades.

La concentration moyenne de LH ne s'élève significativement qu'au stade V ( $p < 0.01$ ). La concentration moyenne de SDHEA reste comparable entre les différents stades pubertaires, tandis que le taux moyen de testostérone s'élève significativement du stade II au stade IV ( $p < 0.001$ ).

Tranche d'âge	A		B	
	NS		NS	
10-12				
16-18	NS 161,92 ± 99,7 (n=37)	143,27 ± 79,8 (n=33)	NS 4,57 ± 1,4 (n=37)	NS 3,88 ± 1,4 (n=31)
19-21	NS 179,83 ± 84,2 (n=18)	131,4 ± 53,6 (n=9)	NS 5,09 ± 1,7 (n=18)	NS 3,68 ± 0,5 (n=8)

**Tableau 4.2.16**  
**Etude comparative de la fonction gonadique en fonction de l'âge**  
**entre A et B dans le sexe masculin**

Tranche d'âge (an)	FSH (mUI/MI)		LH (mUI/ml)	
	A	B	A	B
10 = 12	NS 1,96 ± 0,2 (n=19)	2,06 ± 0,1 (n=19)	** 4,37 ± 2,3 (n = 19)	2,48 ± 0,2 (n=19)
13 = 15	NS 2,02 ± 0,2 (n=20)	2,17 ± 0,4 (n= 26)	** 6,27 ± 3,1 (n=19)	3,34 ± 1,9 (n=33)
16 = 18	NS 2,61 ± 0,7 (n=37)	2,73 ± 1,1 (n=33)	* 8,04 ± 3,7 (n=37)	6,07 ± 3,8 (n=33)
19 = 21	NS 3,84 ± 2,2 (n=18)	3,27 ± 1,7 (n=9)	NS 5,61 ± 4,8) (n=18)	4,15 ± 3,7 (n=9)

\*\* : p (0,001) \* : p (0,03) NS: non significatif  
n : nombre de dosages effectués

**Tableau 4.2.17**  
**Etude comparative en fonction de l'âge de la fonction androgénique**  
**entre A et B dans le sexe masculin**

Tranche d'âge (an)	SDHEA (µg/dl)		Testostérone (ng/ml)	
	A	B	A	B
10 - 12	NS 38,28 ± 28,06 (n=19)	39,28 ± 49,2 (n=19)	NS 0,29 ± 0,09 (n=20)	0,41 ± 0,3 (n=19)
13 - 15	NS 58,57 ± 30,6 (n=20)	67,38 ± 40,8 (n=26)	NS 1,16 ± 1,1 (n=20)	1,45 ± 1,3 (n=26)
16 - 18	NS 161,92 ± 99,7 (n= 37)	143,27 ± 79,8 (n=33)	NS 4,57 ± 1,4 (n=37)	3,88 ± 1,4 (n=31)
19 - 21	NS 179,83 ± 84,2 (n=18)	131,4 ± 53,6 (n=9)	NS 5,09 ± 1,7 (n=18)	3,68 ± 0,8 (n=8)

NS : non significatif n : nombre de dosages effectués

Figure 11: Concentration de LH en fonction de l'âge en Zone endémique (A) et en Zone Témoin (B) dans le sexe masculin

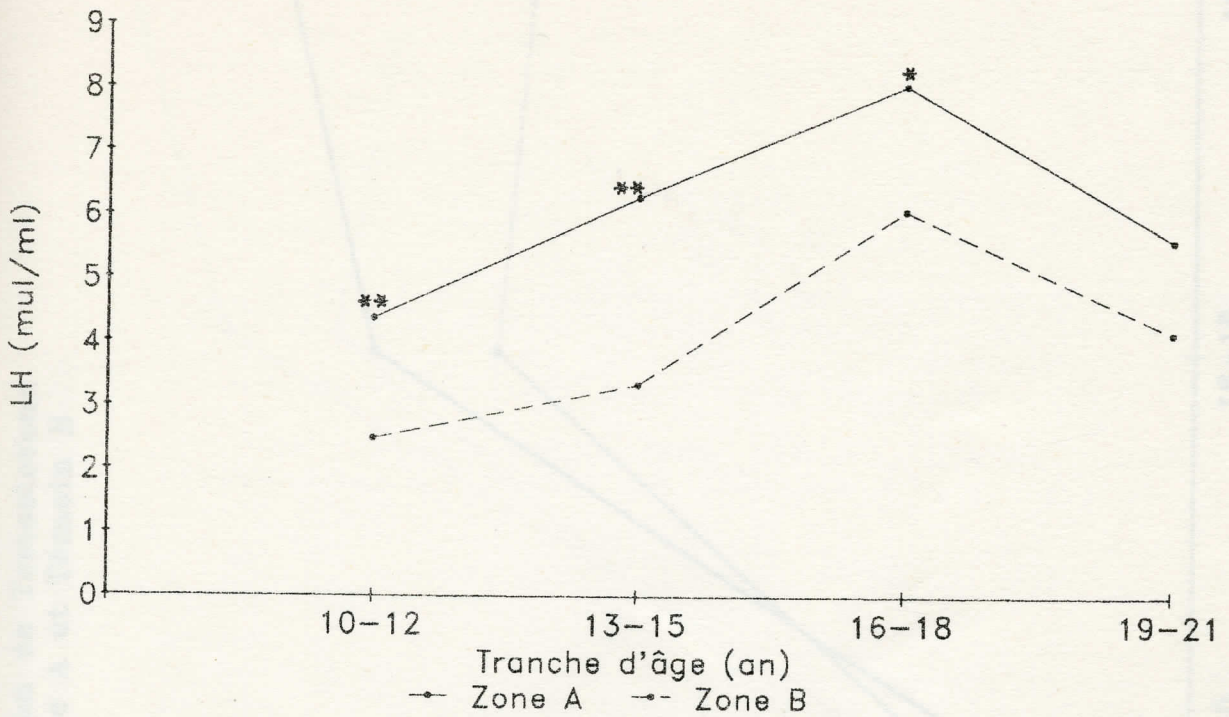


Figure 12: Concentration de FSH en fonction de l'âge en Zone endémique (A) et en Zone Témoin (B) dans le sexe masculin

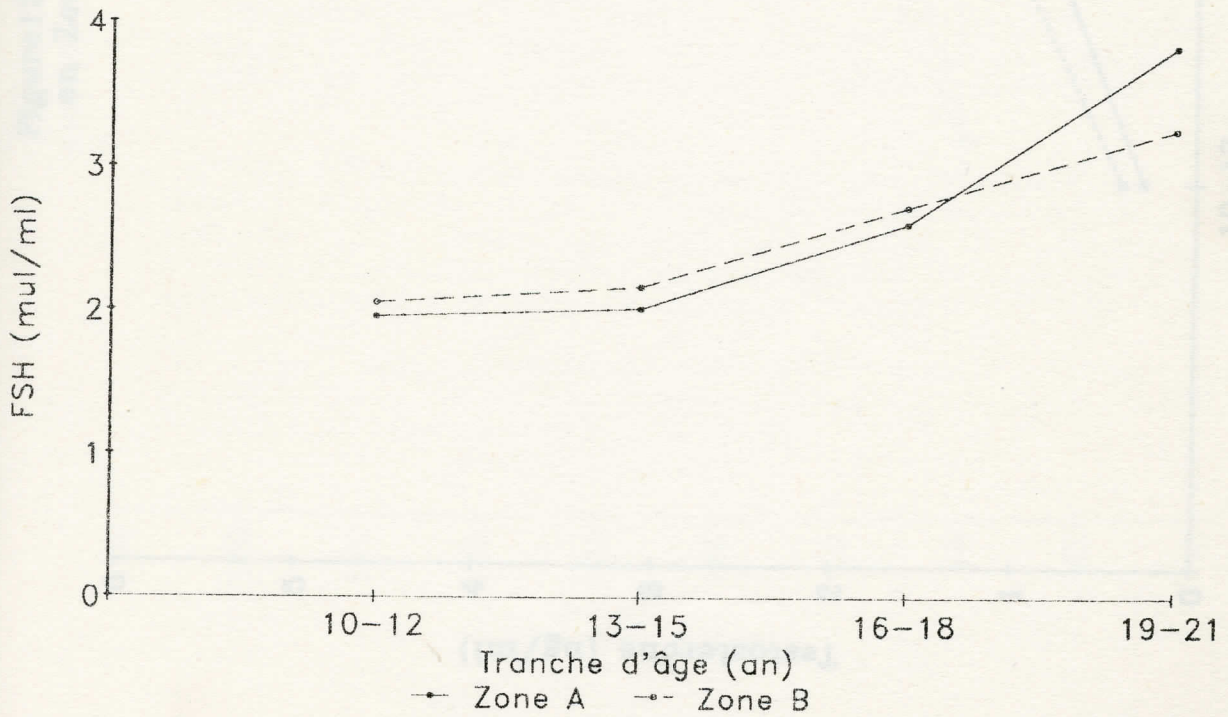


Figure 13: Concentration de Testosterone en Zone endémique A et Témoin B

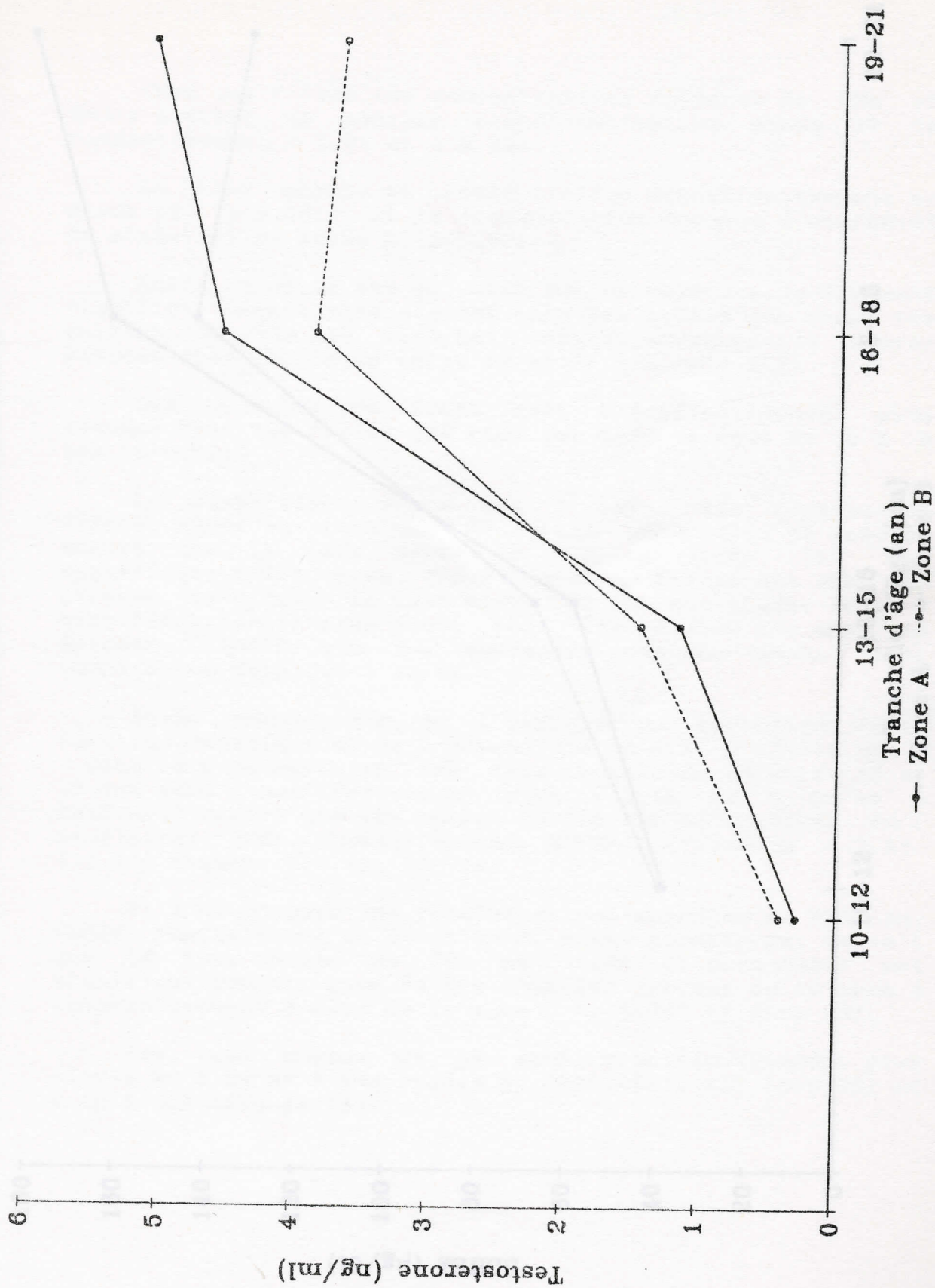
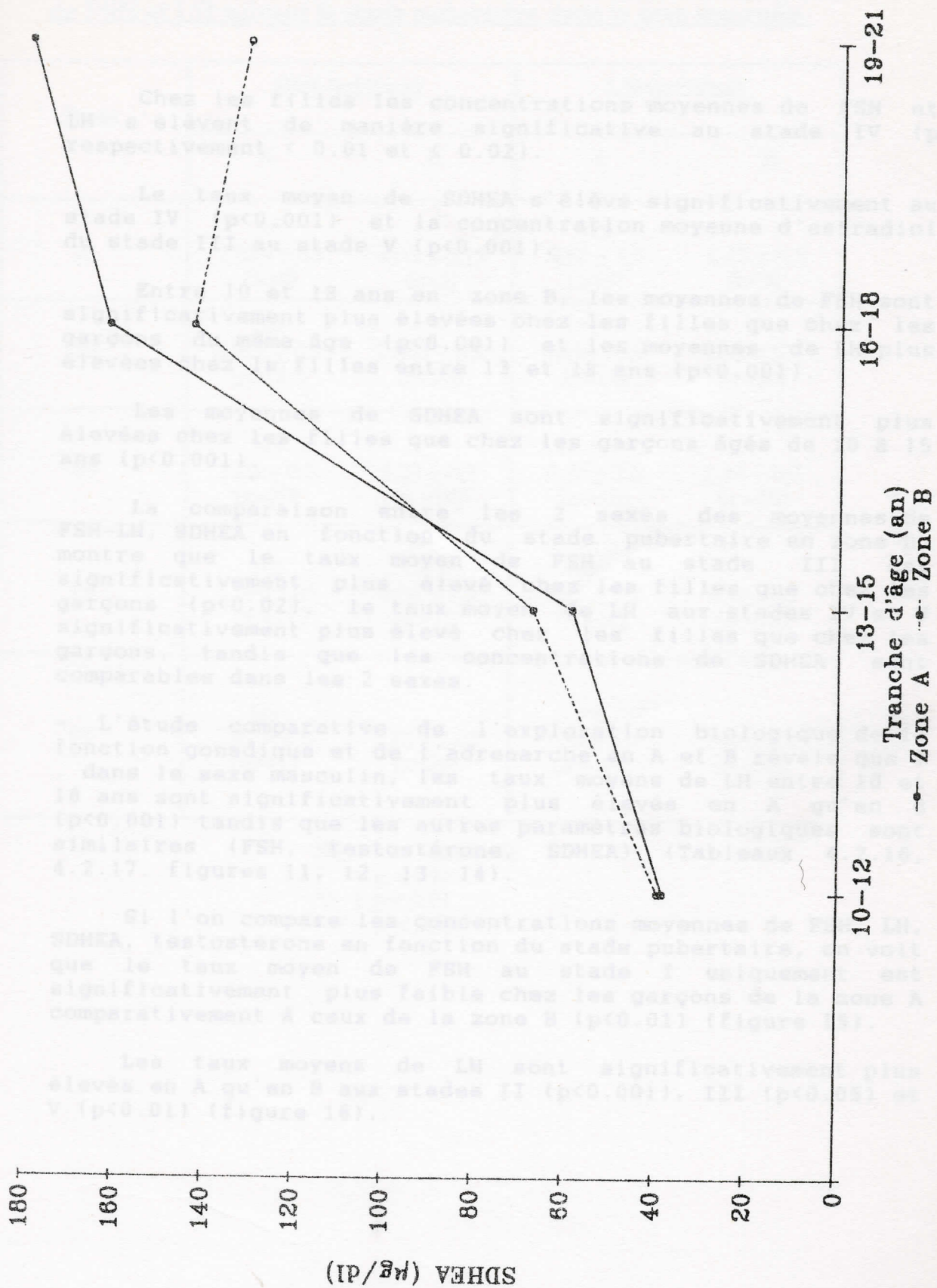


Fig14:Concentration de SDHEA en Zone  
endémique A et Témoin B sexe masculin





Chez les filles les concentrations moyennes de FSH et LH s'élèvent de manière significative au stade IV (p respectivement  $< 0.01$  et  $< 0.02$ ).

Le taux moyen de SDHEA s'élève significativement au stade IV ( $p < 0.001$ ) et la concentration moyenne d'estradiol du stade III au stade V ( $p < 0.001$ ).

Entre 10 et 18 ans en zone B, les moyennes de FSH sont significativement plus élevées chez les filles que chez les garçons du même âge ( $p < 0.001$ ) et les moyennes de LH plus élevées chez les filles entre 13 et 18 ans ( $p < 0.001$ ).

Les moyennes de SDHEA sont significativement plus élevées chez les filles que chez les garçons âgés de 10 à 15 ans ( $p < 0.001$ ).

La comparaison entre les 2 sexes des moyennes de FSH-LH, SDHEA en fonction du stade pubertaire en zone B, montre que le taux moyen de FSH au stade III est significativement plus élevé chez les filles que chez les garçons ( $p < 0.02$ ), le taux moyen de LH aux stades IV et V significativement plus élevé chez les filles que chez les garçons, tandis que les concentrations de SDHEA sont comparables dans les 2 sexes.

- L'étude comparative de l'exploration biologique de la fonction gonadique et de l'adrenarche en A et B révèle que : dans le sexe masculin, les taux moyens de LH entre 10 et 18 ans sont significativement plus élevés en A qu'en B ( $p < 0.001$ ) tandis que les autres paramètres biologiques sont similaires (FSH, testostérone, SDHEA) (Tableaux 4.2.16, 4.2.17, figures 11, 12, 13, 14).

Si l'on compare les concentrations moyennes de FSH, LH, SDHEA, testostérone en fonction du stade pubertaire, on voit que le taux moyen de FSH au stade I uniquement est significativement plus faible chez les garçons de la zone A comparativement à ceux de la zone B ( $p < 0.01$ ) (figure 15).

Les taux moyens de LH sont significativement plus élevés en A qu'en B aux stades II ( $p < 0.001$ ), III ( $p < 0.05$ ) et V ( $p < 0.01$ ) (figure 16).

**Tableau 4.2.18.1**

**Etude comparative entre A et B des concentrations moyennes ( $X \pm SD$ ) de FSH et LH suivant le stade pubertaire dans le sexe masculin**

Stade	FSH (mUI/ml)		LH (mUI/ml)	
	A	B	A	B
P1	** $1,81 \pm 0,05$ (n=4)	$2,05 \pm 0,13$ (n=5)	NS $3,52 \pm 1,7$ (n=4)	$2,43 \pm 0,1$ (n=5)
P2	NS $2,002 \pm 0,2$ (n=18)	$2,005 \pm 0,2$ (n=20)	*** $4,61 \pm 2,08$ (n=18)	$2,55 \pm 0,4$ (n=20)
P3	NS $2,06 \pm 0,2$ (n=10)	$2,23 \pm 0,3$ (n=14)	* $4,38 \pm 2,6$ (n=10)	$2,84 \pm 0,8$ (n=10)
P4	NS $2,54 \pm 1,05$ (n=17)	$2,68 \pm 1,5$ (n=12)	NS $7,47 \pm 3,7$ (n=16)	$6,17 \pm 3,6$ (n=12)
P5	NS $2,82 \pm 0,8$ (n=45)	$2,80 \pm 1,03$ (n=36)	** $7,56 \pm 4,1$ (n=46)	$5,40 \pm 3,6$ (n=36)

NS : non significatif

\* :  $p < 0,05$

\*\* :  $p < 0,01$

\*\*\* :  $p < 0,001$

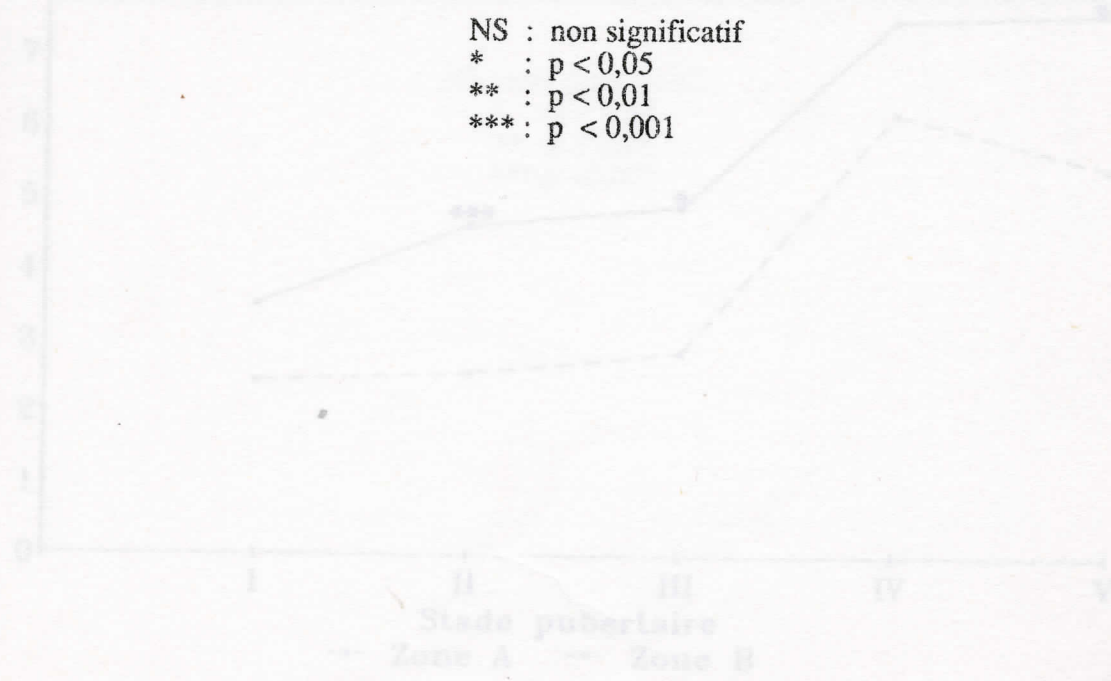


Figure 15: Concentration de FSH en fonction du stade pubertaire en Zone endémique (A) et en Zone Témoin (B) dans le sexe masculin

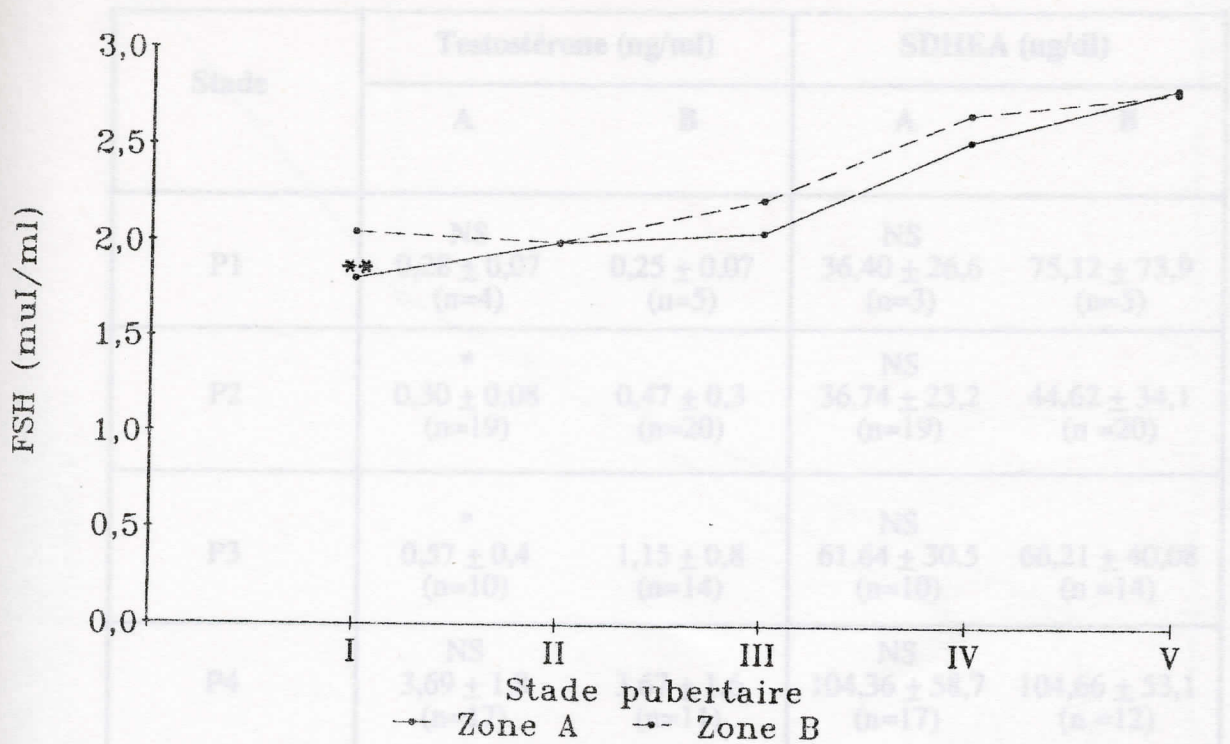
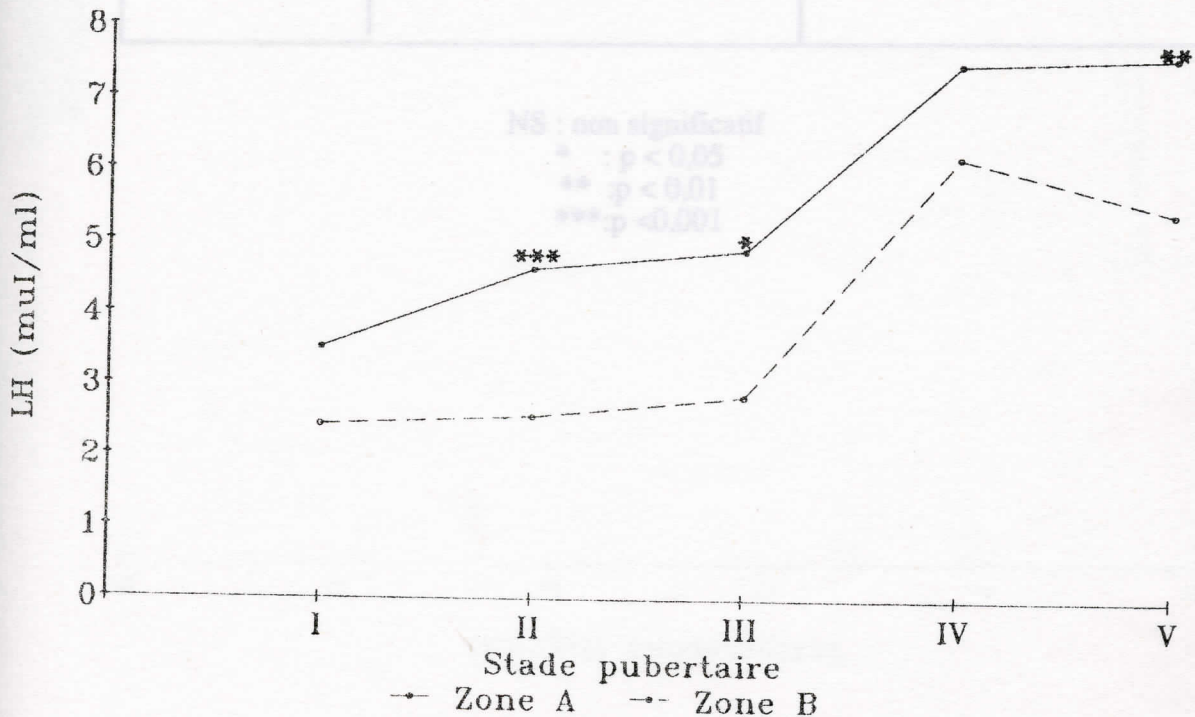


Figure 16: Concentration de LH en fonction du stade pubertaire en Zone endémique (A) et en Zone Témoin (B) dans le sexe masculin



**Tableau 4.2.18.2**

**Etude comparative entre A et B des concentrations moyennes ( $\bar{X} \pm SD$ ) de Testostérone et de SDHEA suivant le stade pubertaire dans le sexe masculin.**

Stade	Testostérone (ng/ml)		SDHEA (ug/dl)	
	A	B	A	B
P1	NS $0,28 \pm 0,07$ (n=4)	$0,25 \pm 0,07$ (n=5)	NS $36,40 \pm 26,6$ (n=3)	$75,12 \pm 73,9$ (n=5)
P2	* $0,30 \pm 0,08$ (n=19)	$0,47 \pm 0,3$ (n=20)	NS $36,74 \pm 23,2$ (n=19)	$44,62 \pm 34,1$ (n=20)
P3	* $0,57 \pm 0,4$ (n=10)	$1,15 \pm 0,8$ (n=14)	NS $61,64 \pm 30,5$ (n=10)	$66,21 \pm 40,08$ (n=14)
P4	NS $3,69 \pm 1,8$ (n=17)	$3,67 \pm 1,6$ (n=11)	NS $104,36 \pm 58,7$ (n=17)	$104,66 \pm 53,1$ (n=12)
P5	*** $4,89 \pm 1,03$ (n=45)	$3,75 \pm 1,2$ (n=34)	NS $176,86 \pm 96,9$ (n=45)	$140,13 \pm 79,1$ (n=36)

NS : non significatif

\* : p < 0,05

\*\* : p < 0,01

\*\*\*: p < 0,001

Figure 17: Concentration de Testosterone en Zone endémique A et Temoin B

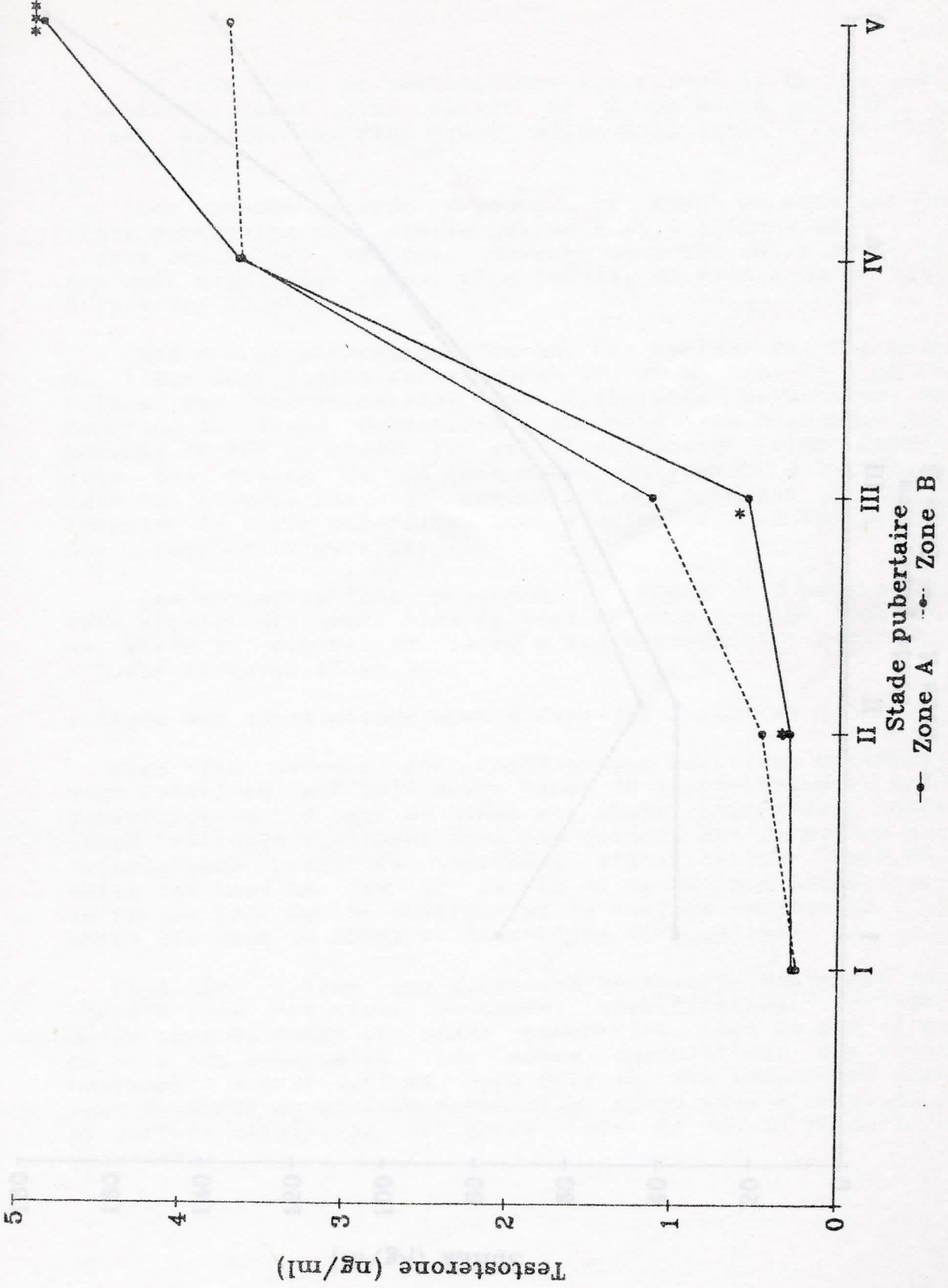
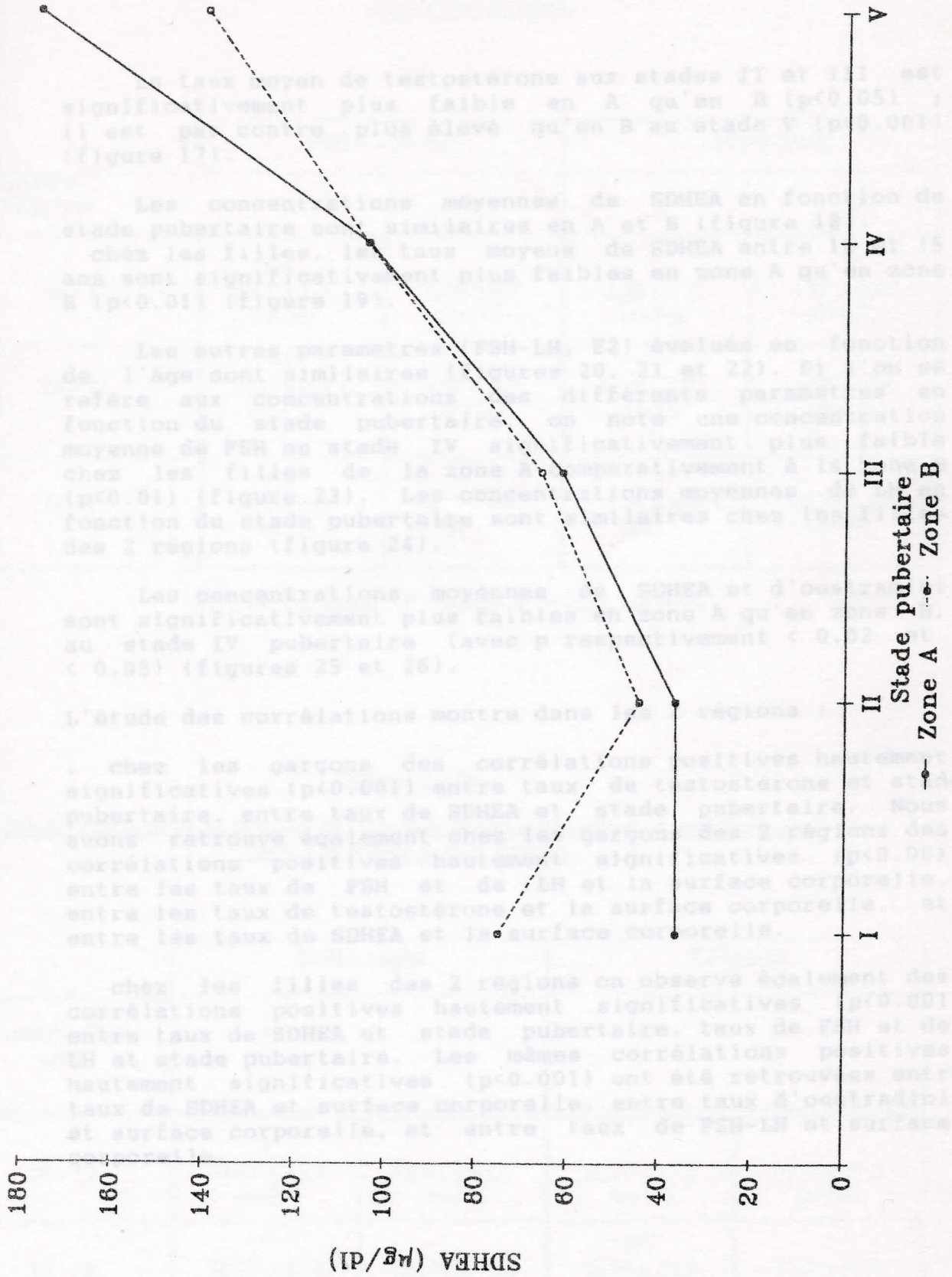


Fig 18: Concentration de SDHEA en Zone endémique A et Témoin B sexe masculin



Le taux moyen de testostérone aux stades II et III est significativement plus faible en A qu'en B ( $p < 0.05$ ) ; il est par contre plus élevé qu'en B au stade V ( $p < 0.001$ ) (figure 17).

Les concentrations moyennes de SDHEA en fonction du stade pubertaire sont similaires en A et B (figure 18). chez les filles, les taux moyens de SDHEA entre 10 et 15 ans sont significativement plus faibles en zone A qu'en zone B ( $p < 0.01$ ) (figure 19).

Les autres paramètres (FSH-LH, E2) évalués en fonction de l'âge sont similaires (figures 20, 21 et 22). Si l'on se réfère aux concentrations des différents paramètres en fonction du stade pubertaire, on note une concentration moyenne de FSH au stade IV significativement plus faible chez les filles de la zone A comparativement à la zone B ( $p < 0.01$ ) (figure 23). Les concentrations moyennes de LH en fonction du stade pubertaire sont similaires chez les filles des 2 régions (figure 24).

Les concentrations moyennes de SDHEA et d'oestradiol sont significativement plus faibles en zone A qu'en zone B, au stade IV pubertaire (avec  $p$  respectivement  $< 0.02$  et  $< 0.05$ ) (figures 25 et 26).

L'étude des corrélations montre dans les 2 régions :

. chez les garçons des corrélations positives hautement significatives ( $p < 0.001$ ) entre taux de testostérone et stade pubertaire, entre taux de SDHEA et stade pubertaire. Nous avons retrouvé également chez les garçons des 2 régions des corrélations positives hautement significatives ( $p < 0.001$ ) entre les taux de FSH et de LH et la surface corporelle, entre les taux de testostérone et la surface corporelle, et entre les taux de SDHEA et la surface corporelle.

. chez les filles des 2 régions on observe également des corrélations positives hautement significatives ( $p < 0.001$ ) entre taux de SDHEA et stade pubertaire, taux de FSH et de LH et stade pubertaire. Les mêmes corrélations positives hautement significatives ( $p < 0.001$ ) ont été retrouvées entre taux de SDHEA et surface corporelle, entre taux d'oestradiol et surface corporelle, et entre taux de FSH-LH et surface corporelle.

10-15	100 ± 81.3 (n=17)	89.6 ± 41.3 (n=17)	22.0 ± 13.2 (n=17)	77.7 ± 21.1 (n=17)
11-15	92.0 ± 47.8 (n=13)	110.0 ± 75.6 (n=13)	NS 12.9 ± 21.5 (n=13)	57.7 ± 45.7 (n=13)
16-18	NS 150.20 ± 71.1 (n=11)	168.48 ± 36.3 (n=11)	NS 49.0 ± 23.7 (n=11)	66.77 ± 45.4 (n=11)

Fig 19: Concentration de SDHEA en Zone endémique A et Témoin B sexe féminin

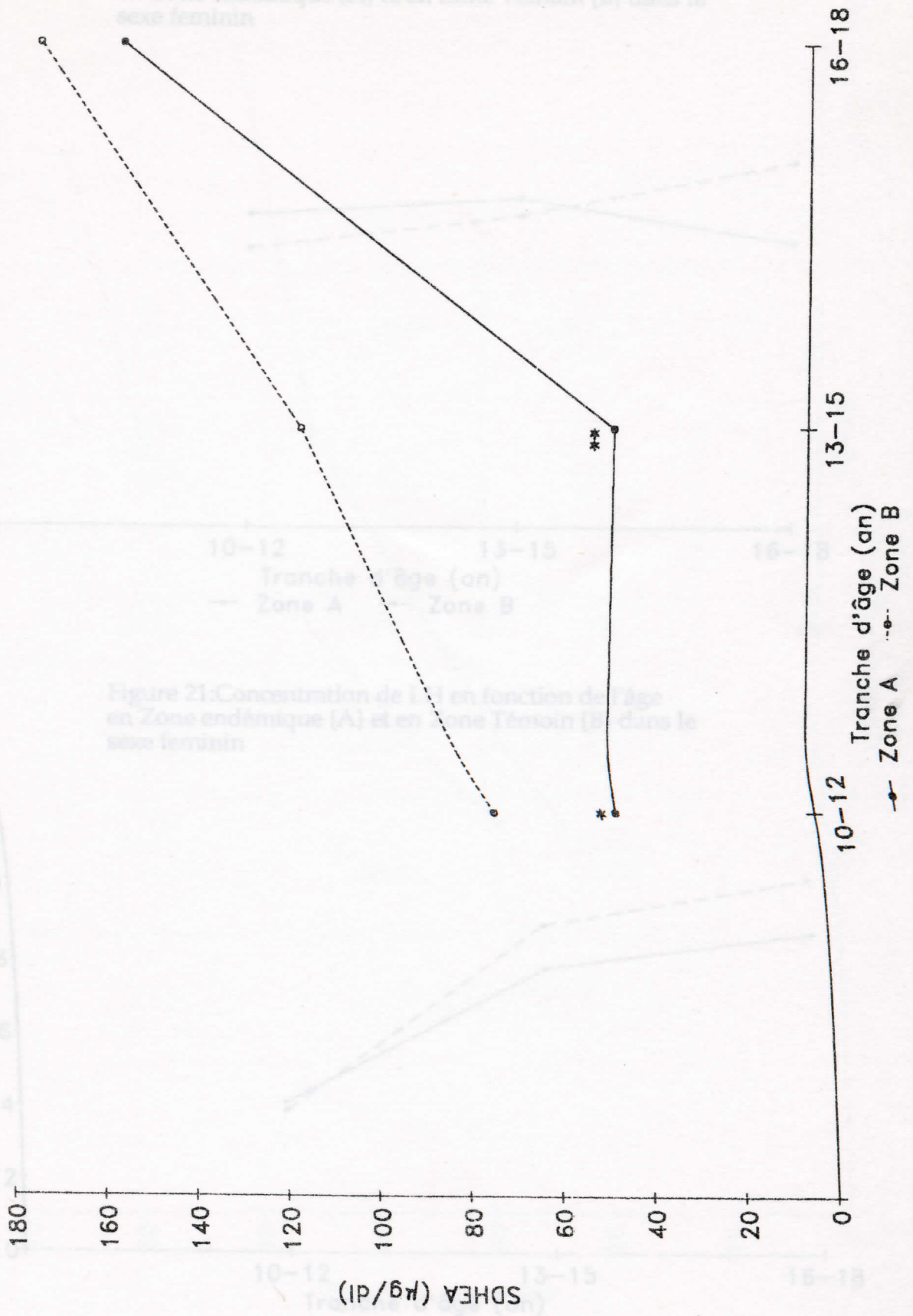


Figure 21: Concentration de PSH en fonction de l'âge en Zone endémique (A) et en Zone Témoin (B) dans le sexe féminin

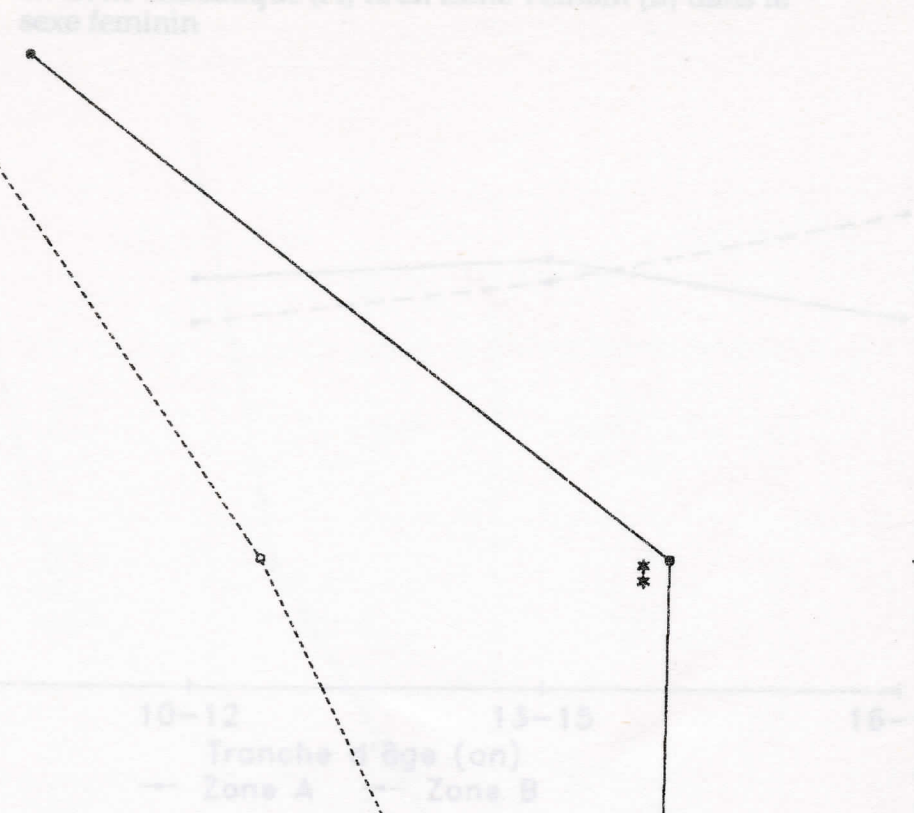




Figure 20: Concentration de FSH en fonction de l'âge en Zone endémique (A) et en Zone Témoin (B) dans le sexe féminin

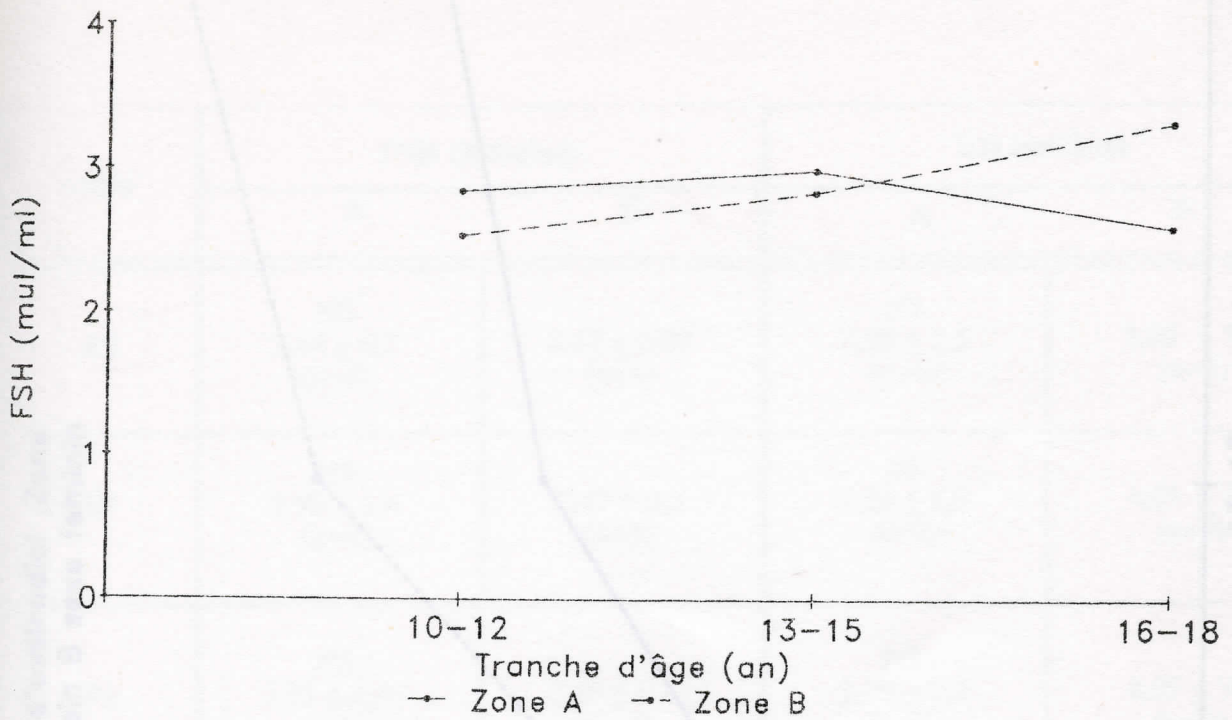


Figure 21: Concentration de LH en fonction de l'âge en Zone endémique (A) et en Zone Témoin (B) dans le sexe féminin

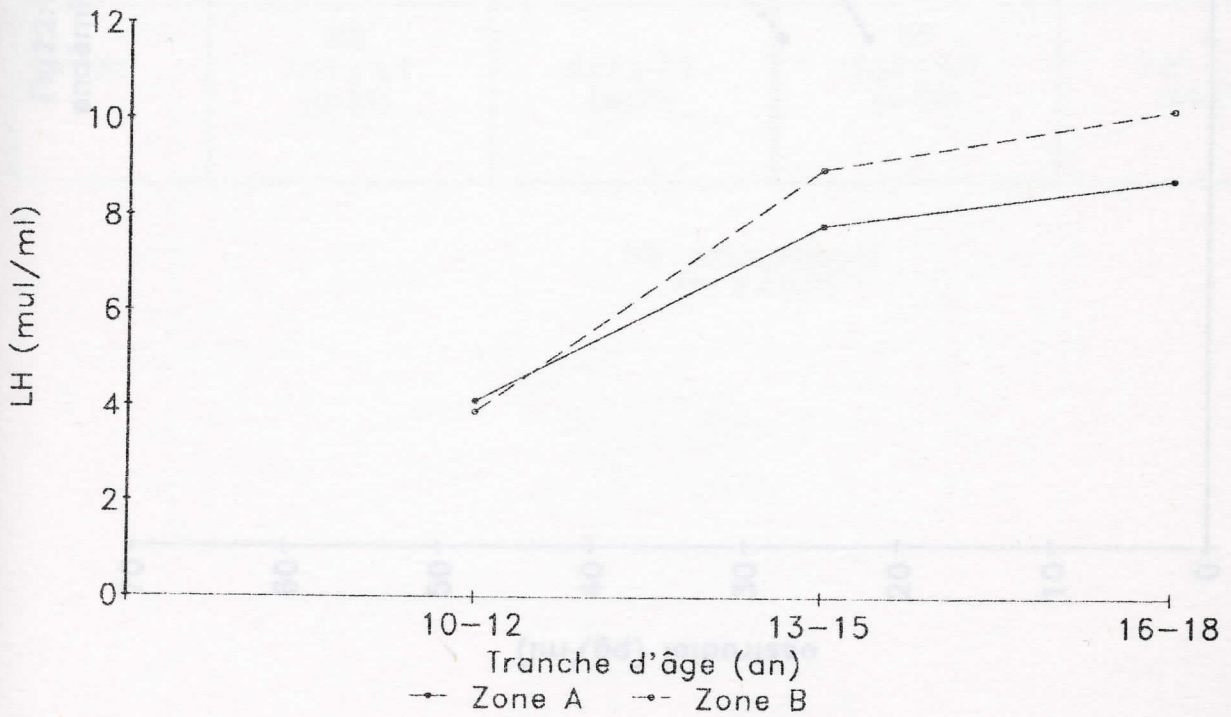
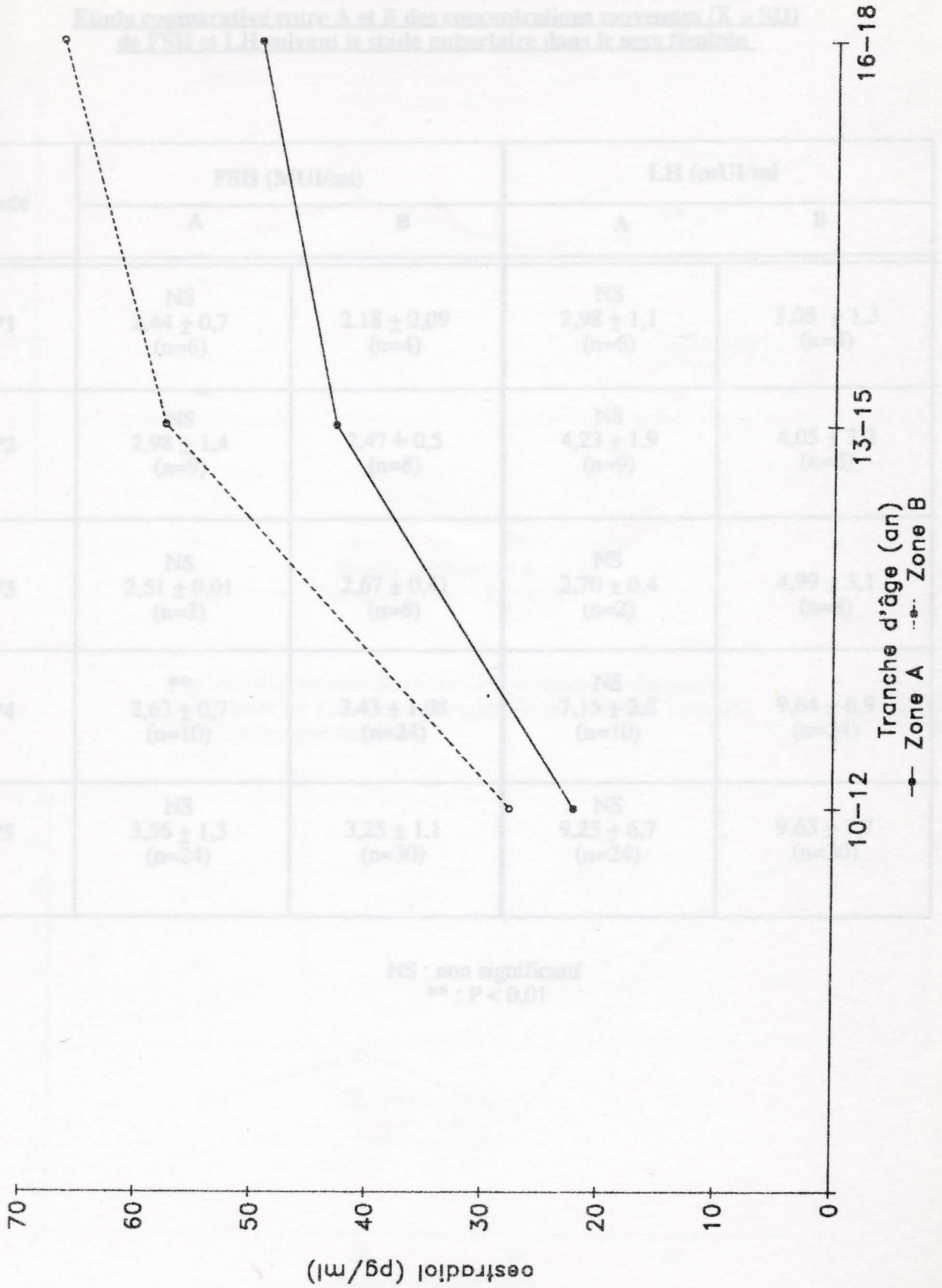


Tableau A.2.11.1

Etude comparative entre A et B des concentrations moyennes (X ± SD) de FSH et LH suivant la tranche d'âge dans le sexe féminin.

Fig22: Concentration d'oestradiol, Zone endémique A et Témoin B sexe féminin



**Tableau 4.2.21.1**

**Etude comparative entre A et B des concentrations moyennes ( $\bar{X} \pm SD$ ) de FSH et LH suivant le stade pubertaire dans le sexe féminin.**

Stade	FSH (MUI/ml)		LH (mUI/ml)	
	A	B	A	B
P1	NS $2,44 \pm 0,7$ (n=6)	$2,18 \pm 0,09$ (n=4)	NS $2,98 \pm 1,1$ (n=6)	$3,08 \pm 1,3$ (n=4)
P2	NS $2,98 \pm 1,4$ (n=9)	$2,47 \pm 0,5$ (n=8)	NS $4,23 \pm 1,9$ (n=9)	$4,05 \pm 3,2$ (n=8)
P3	NS $2,51 \pm 0,01$ (n=2)	$2,67 \pm 0,4$ (n=8)	NS $2,70 \pm 0,4$ (n=2)	$4,99 \pm 3,1$ (n=8)
P4	** $2,63 \pm 0,7$ (n=10)	$3,43 \pm 1,08$ (n=24)	NS $7,15 \pm 2,8$ (n=10)	$9,64 \pm 6,9$ (n=24)
P5	NS $3,56 \pm 1,3$ (n=24)	$3,25 \pm 1,1$ (n=30)	NS $9,25 \pm 6,7$ (n=24)	$9,63 \pm 7,7$ (n=30)

NS : non significatif

\*\* :  $P < 0,01$

Figure 23: Concentration de FSH en fonction du stade pubertaire en Zone endémique (A) et en Zone Témoin (B) dans le sexe féminin

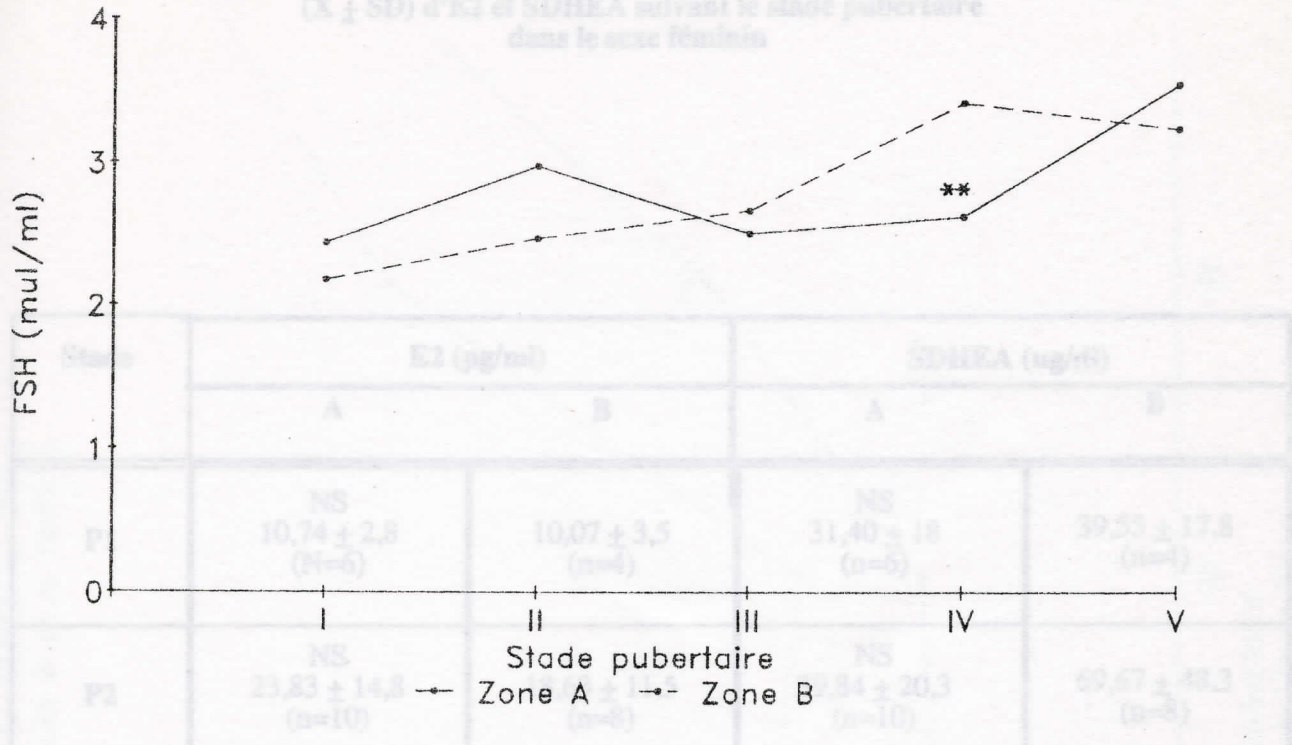
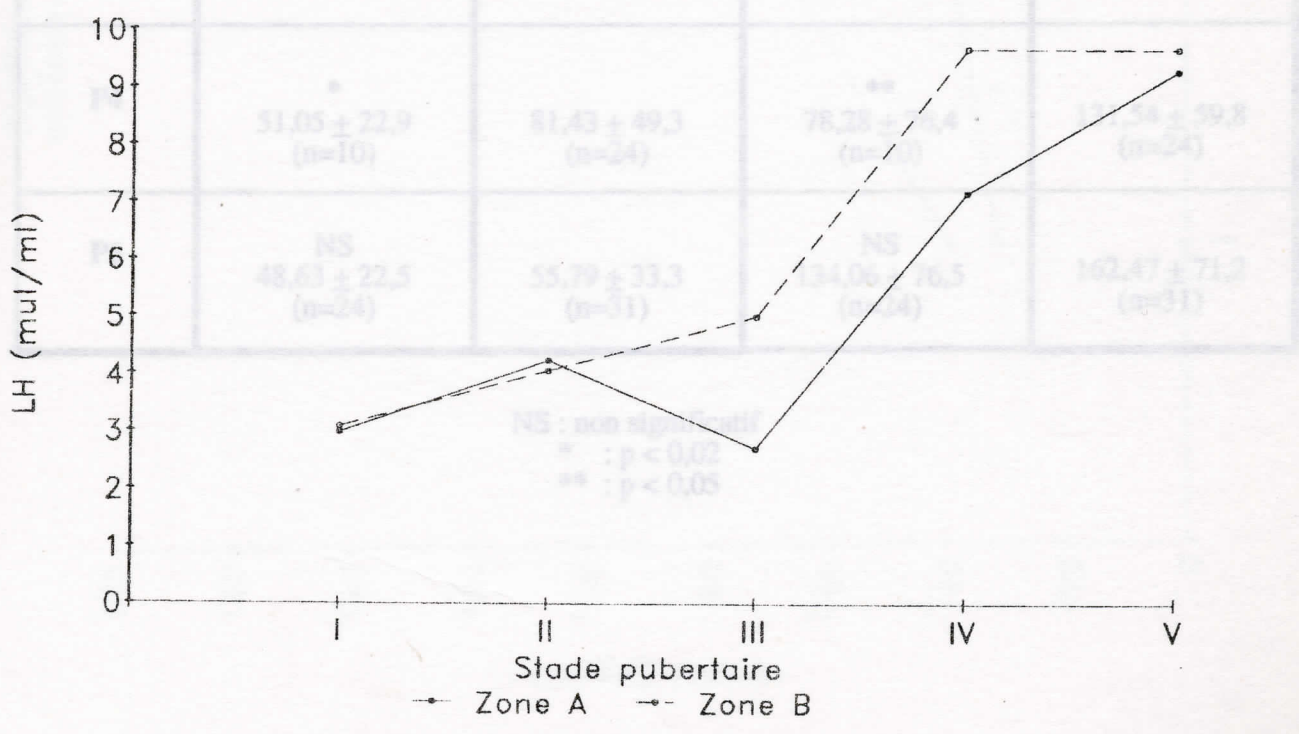


Figure 24: Concentration de LH en fonction du stade pubertaire en Zone endémique (A) et en Zone Témoin (B) dans le sexe féminin



**Tableau 4.2.21.2**

Etude comparative entre A et B des concentrations moyennes  
(X ± SD) d'E2 et SDHEA suivant le stade pubertaire  
dans le sexe féminin

Stade	E2 (pg/ml)		SDHEA (ug/dl)	
	A	B	A	B
P1	NS 10,74 ± 2,8 (N=6)	10,07 ± 3,5 (n=4)	NS 31,40 ± 18 (n=6)	39,55 ± 17,8 (n=4)
P2	NS 23,83 ± 14,8 (n=10)	18,63 ± 11,5 (n=8)	NS 39,84 ± 20,3 (n=10)	69,67 ± 48,3 (n=8)
P3	NS 29,55 ± 12,4 (n=2)	36,95 ± 18,4 (n=8)	NS 42,60 ± 27,4 (n=2)	62,64 ± 40,7 (n=8)
P4	* 51,05 ± 22,9 (n=10)	81,43 ± 49,3 (n=24)	** 78,28 ± 76,4 (n=10)	131,54 ± 59,8 (n=24)
P5	NS 48,63 ± 22,5 (n=24)	55,79 ± 33,3 (n=31)	NS 134,06 ± 76,5 (n=24)	162,47 ± 71,2 (n=31)

NS : non significatif

\* : p < 0,02

\*\* : p < 0,05

Fig25:Concentration de SDHEA en Zone endémique A et Témoin B sexe féminin

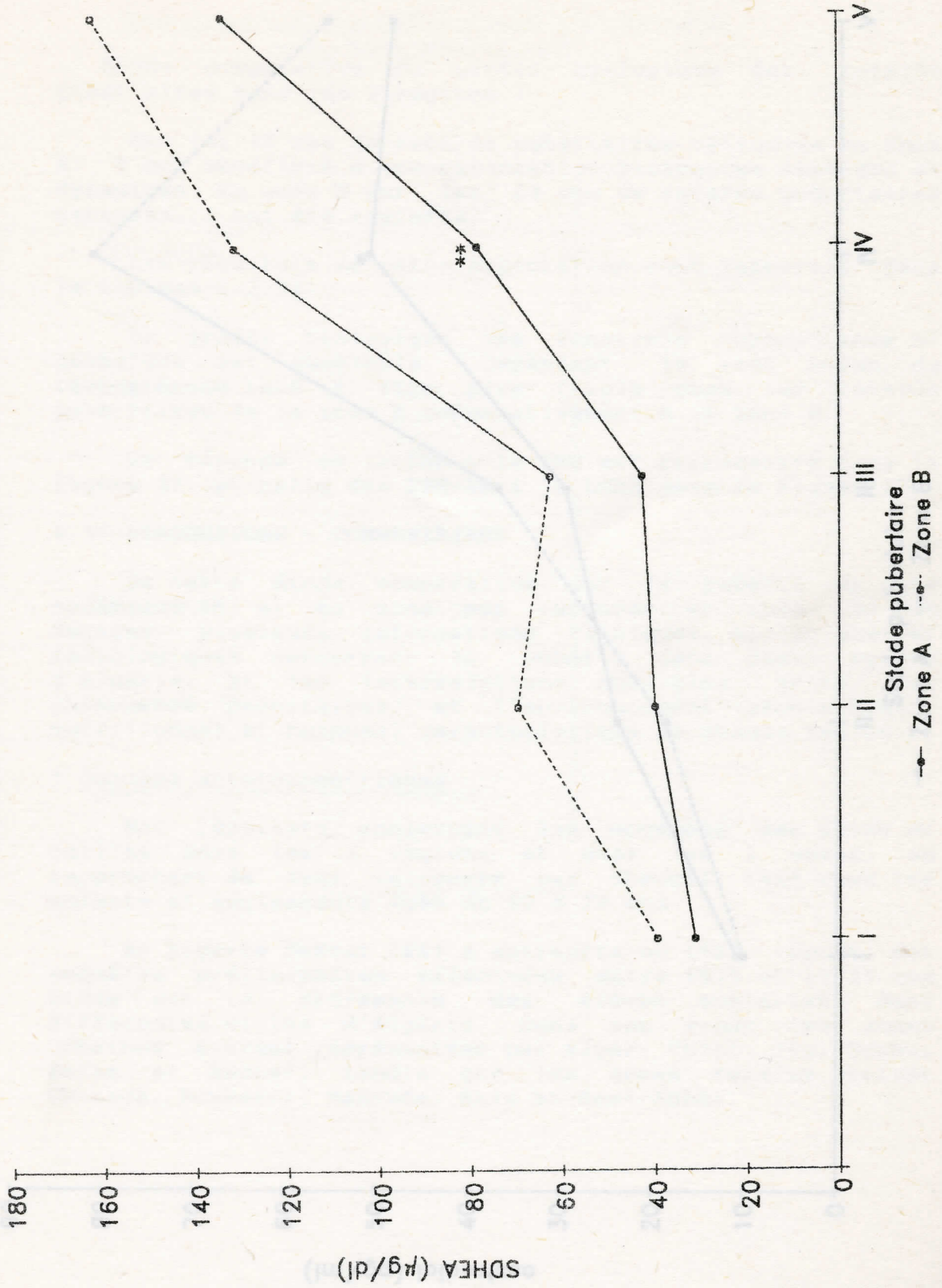
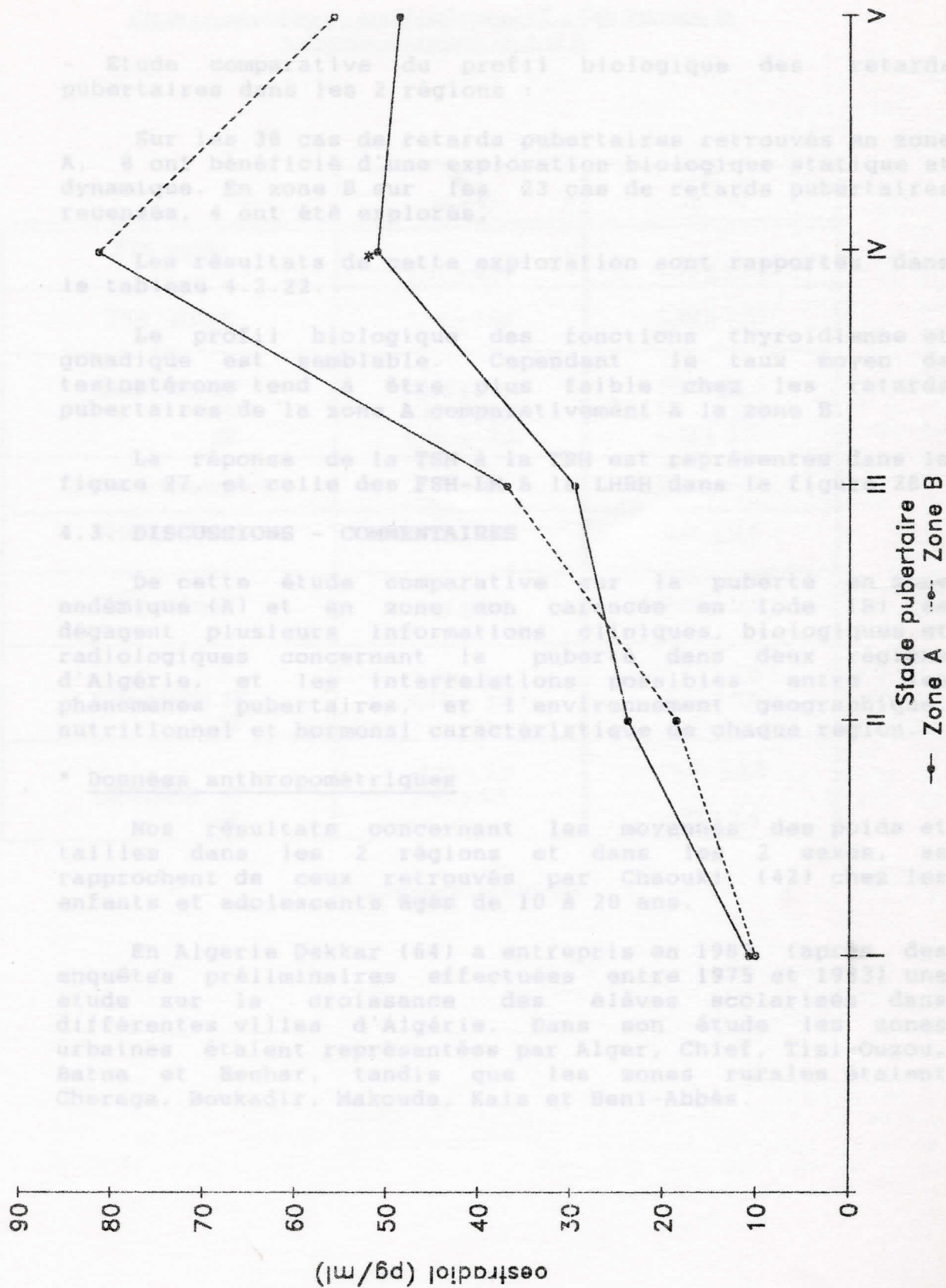


Fig26:Concentration d'oestradiol, Zone endémique A et Témoin B sexe féminin



### Tableau 4.2.22.

Etude comparative du profil biologique des retardés pubertaires dans les 2 régions :

- Etude comparative du profil biologique des retardés pubertaires dans les 2 régions :

Sur les 38 cas de retards pubertaires retrouvés en zone A, 8 ont bénéficié d'une exploration biologique statique et dynamique. En zone B sur les 23 cas de retards pubertaires recensés, 4 ont été explorés.

Les résultats de cette exploration sont rapportés dans le tableau 4.2.22.

Le profil biologique des fonctions thyroïdienne et gonadique est semblable. Cependant le taux moyen de testostérone tend à être plus faible chez les retardés pubertaires de la zone A comparativement à la zone B.

La réponse de la TSH à la TRH est représentée dans la figure 27, et celle des FSH-LH à la LHRH dans la figure 28.

#### 4.3. DISCUSSIONS - COMMENTAIRES

De cette étude comparative sur la puberté en zone endémique (A) et en zone non carencée en iode (B) se dégagent plusieurs informations cliniques, biologiques et radiologiques concernant la puberté dans deux régions d'Algérie, et les interrelations possibles entre les phénomènes pubertaires, et l'environnement géographique, nutritionnel et hormonal caractéristique de chaque région.

##### \* Données anthropométriques

Nos résultats concernant les moyennes des poids et tailles dans les 2 régions et dans les 2 sexes, se rapprochent de ceux retrouvés par Chaouki (42) chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 20 ans.

En Algérie Dekkar (64) a entrepris en 1983 (après des enquêtes préliminaires effectuées entre 1975 et 1983) une étude sur la croissance des élèves scolarisés dans différentes villes d'Algérie. Dans son étude les zones urbaines étaient représentées par Alger, Chlef, Tizi-Ouzou, Batna et Bechar, tandis que les zones rurales étaient Cheraga, Boukadir, Makouda, Kais et Beni-Abbès.

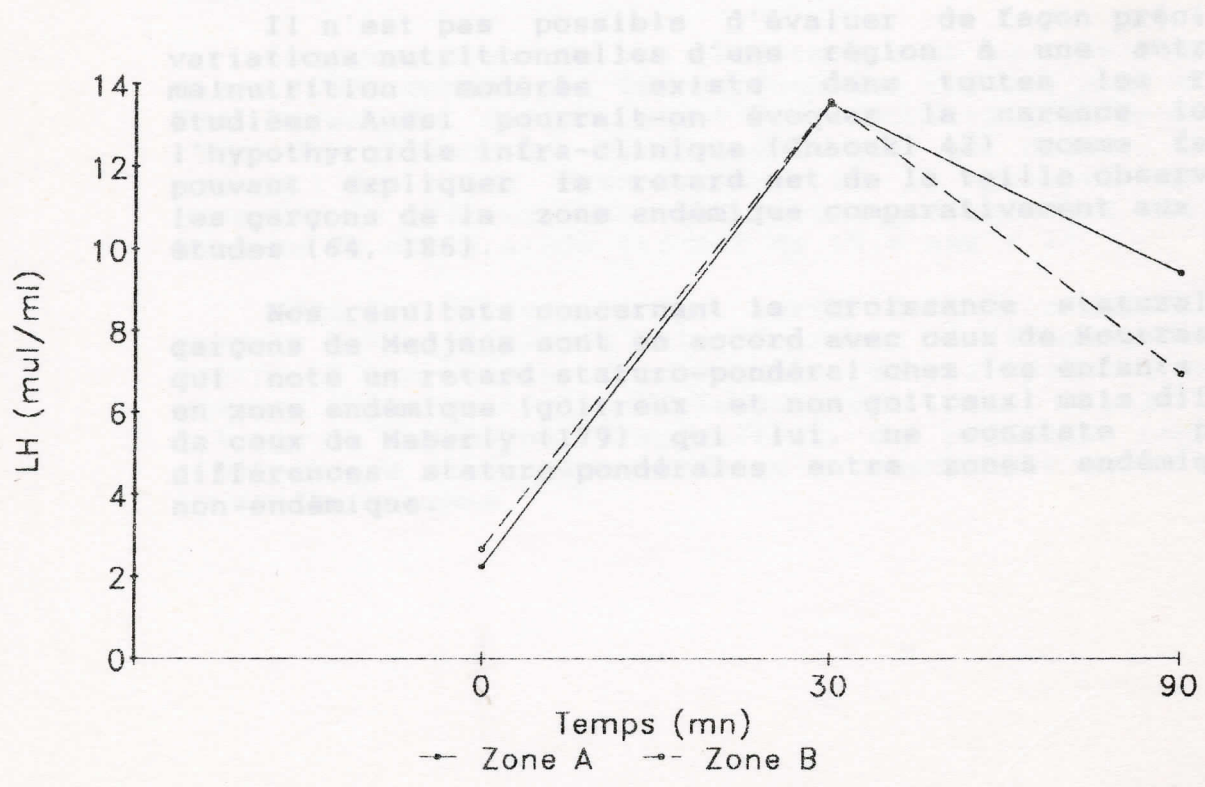
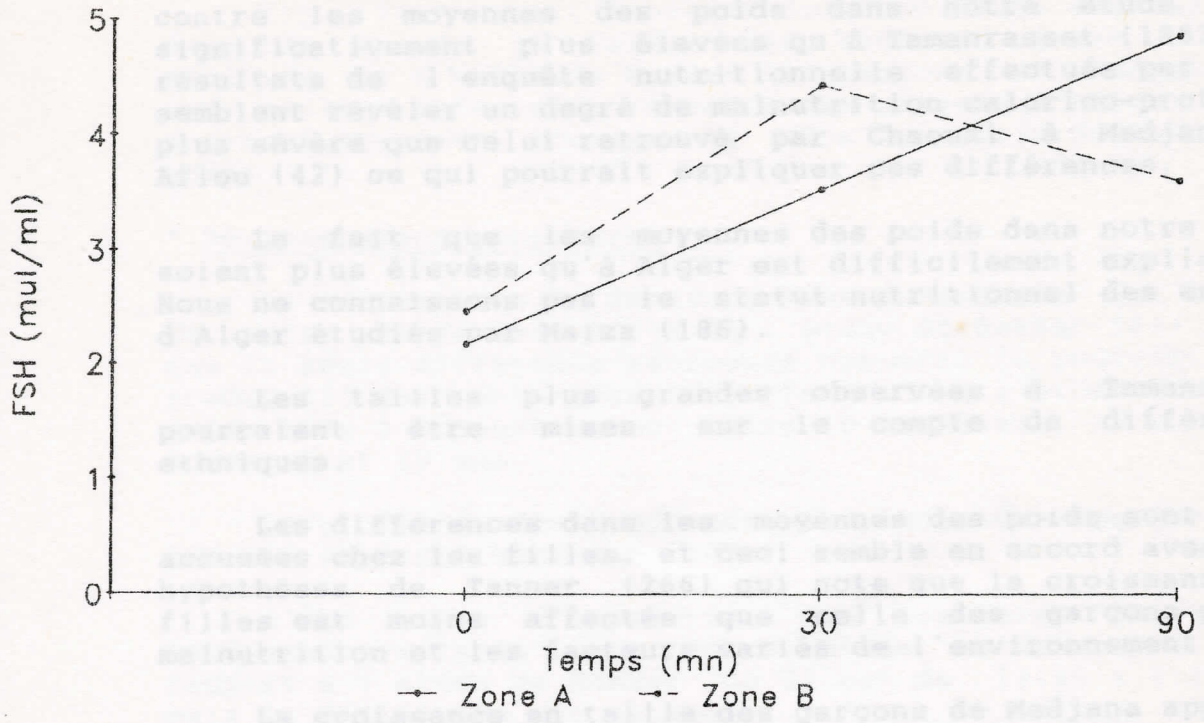


**Tableau 4.2.22.****Etude comparative du profil biologique (X ± SD) des retards  
pubertaires explorés en A et B**

	A (n = 8)	B (n = 4)
FT4 (ng/dl)	1,31 ± 0,17	1,10 ± 0,07
TSH (uU/ml)	2,99 ± 2,98	2,39 ± 1,35
TSH/TRH 30'	10,46 ± 10,4	10,11 ± 2,5
60'	9,61 ± 10,8	5,9 ± 3,08
90'	6,86 ± 7,2	6,00 ± 2,07
Testostérone (ng/ml)	0,83 ± 07	1,89 ± 0,48
FSH (mUI/ml)	2,14 ± 1,4	2,46 ± 0,5
LH (mUI/ml)	2,24 ± 0,4	2,69 ± 0,4
FSH/LHRH 30'	3,54 ± 2,6	4,44 ± 1,8
90'	4,87 ± 3,4	3,62 ± 0,6
LH/LHRH 30'	13,53 ± 7,5	13,59 ± 3,8
90'	9,42 ± 5,5	6,93 ± 2,6

n : nombre de cas explorés

Figure 28: Courbe de réponse des FSH-LH à la LHRH dans les retards pubertaires en Zone endémique (A) et en Zone Témoin (B)



de l'étude de Dekkar dans plusieurs villes d'Algérie. Par contre les moyennes des poids dans notre étude sont significativement plus élevées qu'à Tamanrasset (186). Les résultats de l'enquête nutritionnelle effectuée par Maïza semblent révéler un degré de malnutrition calorico-protéique plus sévère que celui retrouvé par Chaouki à Medjana et Aflou (42) ce qui pourrait expliquer ces différences.

Le fait que les moyennes des poids dans notre étude soient plus élevées qu'à Alger est difficilement explicable. Nous ne connaissons pas le statut nutritionnel des enfants d'Alger étudiés par Maïza (186).

Les tailles plus grandes observées à Tamanrasset pourraient être mises sur le compte de différences ethniques.

Les différences dans les moyennes des poids sont moins accusées chez les filles, et ceci semble en accord avec les hypothèses de Tanner (266) qui note que la croissance des filles est moins affectée que celle des garçons par la malnutrition et les facteurs variés de l'environnement.

La croissance en taille des garçons de Medjana apparaît toujours retardée par rapport à la croissance des autres enfants, qu'il s'agisse des résultats de Dekkar (64) ou de Maïza (186).

Il n'est pas possible d'évaluer de façon précise des variations nutritionnelles d'une région à une autre. La malnutrition modérée existe dans toutes les régions étudiées. Aussi pourrait-on évoquer la carence iodée et l'hypothyroïdie infra-clinique (Chaouki 42) comme facteurs pouvant expliquer le retard net de la taille observé chez les garçons de la zone endémique comparativement aux autres études (64, 186).

Nos résultats concernant la croissance staturale des garçons de Medjana sont en accord avec ceux de Koutras (154) qui note un retard staturo-pondéral chez les enfants vivant en zone endémique (goitreux et non goitreux) mais différent de ceux de Maberly (179) qui lui, ne constate pas de différences staturo-pondérales entre zones endémique et non-endémique.



Yip (301) avait constaté dans son étude une réduction du poids et de la taille des enfants vivant en haute altitude. Or à altitude égale, les garçons de Medjana ont une taille inférieure à celle des garçons d'Aflou, ce qui pourrait également soulever le rôle possible de la carence iodée.

#### \* Développement pubertaire

La comparaison du développement pubertaire des filles de notre étude avec celle de l'étude de Dekkar (64) montre que la seule différence retrouvée concerne le pourcentage de stades III qui est plus important dans l'étude de Dekkar qu'en zone A respectivement entre 10 et 15 ans, et en zone B entre 16 et 20 ans.

Le profil du développement pubertaire des garçons n'a pas été rapporté dans son étude.

L'âge moyen d'apparition des premières règles est légèrement retardé dans notre étude en zones A et B par rapport à l'étude de Dekkar où il est de  $13.45 \pm 1.19$  ans, mais la différence est minime.

Dans son étude aucune différence dans l'âge de la ménarchie entre zones urbaines et zones rurales n'a été observée.

La comparaison de nos résultats avec ceux de l'étude de Maiza (186) montre que les garçons des régions A et B ont un âge moyen de déclenchement de la puberté plus précoce que celui des garçons de Tamanrasset qui est de 13.2 ans. Par contre l'âge moyen d'achèvement de la puberté chez les garçons de Tamanrasset est plus précoce que celui des garçons de notre étude (il est de  $15.4 \text{ ans} \pm 1$ ).

chez les filles, l'âge moyen de déclenchement de la puberté est similaire à celui retrouvé à Tamanrasset, par contre l'âge moyen d'achèvement de la puberté est plus précoce chez les filles de Tamanrasset où il est de  $15.10 \pm 1.4$  ans. L'âge moyen d'apparition des premières règles est plus précoce dans notre étude qu'à Tamanrasset où il est de 15 ans en moyenne.

Lorsque l'on compare les résultats de notre étude à ceux retrouvés par Maïza à Alger, nous constatons que l'âge moyen de déclenchement de la puberté chez les garçons des zones A et B est semblable à celui des garçons d'Alger qui est de 12.2 ans. Par contre les garçons d'Alger achèvent leur puberté à un âge moyen plus précoce que dans notre étude ( $15.7 \pm 1.1$  ans).

Chez les filles on note un âge moyen de déclenchement de la puberté plus précoce en zones A et B qu'à Alger où il est de  $11.9 \pm 1.4$  contre  $11.23 \pm 1.06$  en A et  $11.43 \pm 1.18$  en B, tandis que l'âge moyen d'achèvement de la puberté est plus retardé dans notre étude que chez les filles d'Alger où il est de  $15.10 \pm 1.4$ .

L'âge moyen de la ménarchie est plus précoce en A qu'Alger ( $13.66 \pm 1.05$  en A vs 13.8 à Alger) mais plus retardé en B qu'à Alger ( $13.91 \pm 1.08$  en B vs 13.8 à Alger).

Les garçons dans notre étude démarrent et achèvent leur puberté à un âge moyen plus retardé que celui des garçons étudiés par Marshall et Tanner (190).

Chez les filles l'âge moyen de déclenchement de la puberté en zones A et B est similaire à celui des filles étudiées par Marshall et Tanner (189) mais l'âge moyen d'achèvement de la puberté est plus retardé dans notre étude que dans celle de Marshall et Tanner.

L'âge moyen d'apparition des premières règles est également plus retardé dans notre étude comparativement à celle de Marshall et Tanner où il est de  $13.47 \pm 0.10$ . Il est par contre semblable à celui retrouvé par Roy (237). Les différences retrouvées dans notre étude comparativement à celle de Maïza (186) peuvent être expliquées par des différences de statut nutritionnel et socio-économique, mais également par le fait qu'il s'agit comme dans notre cas d'une étude transversale sur la puberté. Or comme le soulignent Marshall et Tanner (189) seules des études longitudinales où les mêmes individus sont examinés à des périodes de temps répétées, peuvent permettre d'obtenir des informations précises sur la progression d'un stade pubertaire à un autre.

Cette étude transversale sur la puberté nous donne un instantané du développement pubertaire au moment de l'examen, mais ne nous permet pas de dater avec exactitude la survenue d'un évènement pubertaire donné. Ceci peut expliquer en partie les différences que nous retrouvons dans notre étude entre les deux régions et par rapport aux autres études algériennes et internationales.

Ainsi Marshall et Tanner (190) dans leur étude longitudinale sur la puberté chez le garçon, soulignent qu'entre l'âge de 13 et 14 ans, des garçons normaux peuvent se situer à n'importe quel stade de développement génital. Certains peuvent ne pas avoir atteint le stade II tandis que d'autres sont déjà au stade V. De plus pour chaque garçon, l'intervalle de temps mis pour progresser d'un stade pubertaire à un autre est variable. La même variabilité de progression du développement pubertaire est retrouvée chez les filles (189) et selon Marshall et Tanner les filles ne se situent pas toutes à un même stade de développement mammaire lorsqu'elles atteignent un stade donné du développement de la pilosité pubienne et réciproquement (dissociation retrouvée également dans notre étude).

Pour Marshall et Tanner également, la ménarchie peut survenir à des stades variés du développement mammaire et de la pilosité pubienne ce qui peut expliquer les différences de résultats concernant l'âge moyen de la ménarchie dans différentes études. Néanmoins l'influence des conditions socio-économiques et nutritionnelles reste déterminante dans l'âge d'apparition de la ménarchie comme le soulignent Rappaport (219) et Weir (284).

Roy (237) au cours de son étude longitudinale sur la puberté chez la fille, souligne également la grande variabilité dans la chronologie de développement des caractères sexuels secondaires.

Contrairement à Frisch (105) nous n'avons pas recherché dans notre étude le poids moyen atteint au moment de la ménarchie, car comme l'ont montré de nombreux auteurs (57, 140, 237), la dispersion des poids est très grande.

L'avance de l'âge de la ménarchie en zone endémique par rapport à la zone témoin dans notre étude, pourrait s'expliquer par le fait que "la ménarchie n'est qu'un

évènement isolé parmi l'ensemble des modifications somatiques qui constituent la puberté" (189).

#### \* Maturation osseuse

Nous avons noté une maturation osseuse comparable dans les 2 régions. Néanmoins il est possible que le nombre limité d'examen radiologiques pratiqués n'ait pas permis la mise en évidence de différences entre les 2 régions. Cependant, comme le précisent Marshall et Tanner (189, 190) il n'existe pas toujours de corrélation entre les diverses phases du développement pubertaire, l'âge osseux et l'âge chronologique.

Dans son étude, Maïza (186) retrouve également un décalage en général modéré de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique et aux évènements pubertaires.

Ainsi dans notre étude des corrélations positives significatives entre âge osseux et stade pubertaire n'ont été observées que pour certains âges, et apparaissent variables suivant le sexe.

Pour Roy (237) l'évaluation de la maturation osseuse au cours de la puberté nécessite une étude systématique de tous les indicateurs possibles : os longs et os du carpe, et seules des enquêtes longitudinales peuvent apporter une réponse à ce problème.

#### \* Explorations biologiques

Les investigations biologiques statiques nous ont permis d'appréhender les profils de l'adrénarche et de la gonadarche dans les populations des deux régions.

##### - L'adrénarche :

L'évaluation du SDHEA plasmatique est le meilleur reflet de la fonction androgénique surrénalienne comme l'ont souligné différents auteurs (121, 129, 224, 229).

Comme tous les auteurs, nous avons retrouvé une augmentation du taux de SDHEA avec l'âge et avec le développement pubertaire dans les 2 sexes. Un facteur très important intervient également dans l'appréciation du taux de SDHEA : c'est la surface corporelle. Comme l'ont montré

les travaux d'Ilondo et Eeckels (129), quand les taux d'androgènes sont rapportés à la surface corporelle, une augmentation première significative est observée au dessus de 1 m<sup>2</sup> de surface corporelle aussi bien chez le garçon que chez la fille. Pour Ilondo (129) la surface corporelle apparait comme un facteur discriminatif aussi important que l'âge chronologique au moins chez le jeune enfant. Tout comme Ilondo (129), nous avons retrouvé dans notre étude une corrélation positive très significative ( $p < 0.001$ ) entre le taux moyen de SDHEA et la surface corporelle dans les 2 sexes. Dans notre étude la chronologie de la progression du taux de SDHEA diffère suivant le sexe et suivant la région. Ainsi en zone endémique, les concentrations moyennes de SDHEA en fonction de l'âge sont comparables dans les 2 sexes. Par contre le taux de SDHEA est significativement plus élevé chez les garçons que chez les filles au stade V pubertaire ( $p < 0.05$ ), ce qui pourrait être expliqué par la surface corporelle plus importante chez les garçons à ce stade. En zone témoin par contre les concentrations moyennes de SDHEA rapportées à l'âge sont plus élevées entre 10 et 15 ans chez les filles que chez les garçons ( $p < 0.001$ ). Cependant lorsqu'elles sont rapportées au stade pubertaire, les concentrations de SDHEA sont comparables entre les 2 sexes en zone B.

Dans notre étude, en zone endémique on note que les taux moyens de SDHEA s'élèvent significativement d'un stade pubertaire à un autre chez les garçons, alors qu'en zone témoin, les variations des concentrations moyennes d'un stade pubertaire à un autre chez les garçons étudiés ne sont pas significatives.

A l'inverse chez les filles de la zone endémique, l'élévation du taux de SDHEA ne subit pas de variation significative d'un stade pubertaire à un autre, alors qu'en zone témoin, l'élévation de la concentration moyenne de SDHEA chez les filles étudiées est significative entre les stades III et IV.

La variabilité des techniques du dosage de SDHEA d'une étude à l'autre, et l'inégalité de taille des échantillons rendent difficiles la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature.

Quoi qu'il en soit, en Algérie, Maïza (186) note une première ascension du taux de SDHEA chez le garçon entre 7



et 9 ans à Alger et 8 - 10 ans à Tamanrasset. Le 2<sup>e</sup> pic se situe de 11 à 13 ans à Alger et 12 - 13 ans à Tamanrasset. Le taux de SDHEA subit selon lui un 3<sup>e</sup> pic entre 13 et 15 ans chez les garçons d'Alger alors qu'il n'augmente plus de 13 à 17 ans chez les garçons de Tamanrasset. Dans notre étude nous avons retrouvé une ascension progressive du taux de SDHEA d'une tranche d'âge à une autre. Cependant le taux moyen de SDHEA semble rester en plateau à partir de 16 - 18 ans chez les garçons de la zone B, alors qu'il augmente encore au delà de 18 ans chez les garçons de la zone A.

Chez les filles, Maïza (186) retrouve un début d'élévation du SDHEA à l'âge de 9 ans à Alger et 10 ans à Tamanrasset. De 11 à 17 ans il ne constate pas d'augmentation significative du taux de SDHEA à Alger contrairement aux résultats retrouvés à Tamanrasset. Dans notre étude, l'élévation du taux de SDHEA est plus marquée chez les filles de la zone B comparativement à la zone A à partir de 12 ans et l'augmentation progressive du taux de SDHEA avec l'âge demeure plus importante en zone B qu'en zone A.

Dans notre étude, la concentration moyenne de SDHEA chez les garçons de la zone A s'élève significativement à partir du stade III jusqu'au stade V pubertaire, tandis que chez les filles elle ne diffère pas statistiquement d'un stade à un autre.

En zone B l'augmentation du taux de SDHEA est progressive au cours des différents stades pubertaires chez les garçons, et chez les filles, cette augmentation est significative au stade IV.

Maïza (186) retrouve une élévation du taux de SDHEA chez le garçon de Tamanrasset entre les stades I et II et II et III. Chez la fille de Tamanrasset cette élévation se produirait entre les stades I et II et III et IV, résultats qui diffèrent des nôtres.

La tendance à l'élévation progressive du taux de SDHEA dans les tranches d'âges de notre étude se rapproche des résultats de l'étude de Reiter et Root (224) qui notent une augmentation significative du taux de SDHEA entre 8 et 10 ans, 10 et 12 ans et 14 et 16 ans. Ces auteurs ne constatent pas de différences entre les 2 sexes.

Le profil évolutif du taux de SDHEA chez les filles de notre étude diffère de celui observé par Lee (168) qui rapporte une augmentation marquée de la concentration de SDHEA chez les filles en première phase de puberté soit entre 10 et 13 ans. Cependant il précise que cette élévation des concentrations de SDHEA se poursuit jusqu'à l'apparition des premières règles ce qui rejoint les résultats de notre étude.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Hopper (121) qui rapporte une augmentation progressive des concentrations de SDHEA avec l'âge dans les 2 sexes, ainsi qu'avec ceux de Roger (229) qui note une élévation progressive et parallèle des taux de DHEA et de SDHEA entre 5 et 16 ans, et une augmentation significative du taux de SDHEA chez les garçons aux stades III et IV identique à celle des garçons de la zone A.

En ce qui concerne les différences en fonction du sexe dans l'évolution du taux de SDHEA, les résultats dans la littérature sont divergents. Ilondo (129) retrouve des taux plus élevés de SDHEA chez la fille que chez le garçon dès que la surface corporelle excède  $1.20 \text{ m}^2$ , et pour un âge supérieur à 12 ans. Mais au cours du développement pubertaire il observe des taux similaires de SDHEA dans les 2 sexes.

Dans notre étude le profil évolutif du SDHEA chez les filles diffère de celui des garçons surtout en zone témoin, et à un degré moindre en zone endémique. Cette divergence des résultats des taux d'androgènes surrénaliens au cours du processus pubertaire met en exergue la complexité déjà connue du phénomène de l'adrénarchie qui explique son rôle controversé dans le développement pubertaire.

Les résultats de notre étude sont en faveur d'un retard de l'adrénarchie chez les filles de la zone endémique comparativement à la zone témoin. Ceci n'a pas influé sur le développement pubertaire final puisque ce dernier est comparable chez les filles des 2 régions.

A travers nos résultats et ceux de la littérature, nous sommes tentés comme Forest (98) de "douter de tout effet déterminant (propre ou permissif) des androgènes surrénaliens dans la maturation pubertaire".

- La gonadarche :

Dans notre étude nous avons apprécié chez le garçon l'évolution de la concentration moyenne de testostérone en fonction de l'âge d'une part, et du stade de développement pubertaire d'autre part :

Le taux de testostérone augmente de façon progressive avec l'âge dans les 2 régions.

En zone endémique, l'augmentation de la concentration moyenne de testostérone ne devient significative qu'à partir du stade III pubertaire jusqu'au stade V.

En zone témoin par contre le taux moyen de testostérone s'élève de manière significative dès le stade II pubertaire.

Nous avons retrouvé tout comme Ilondo (129) une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre le taux de testostérone et la surface corporelle.

Ilondo (129) souligne l'importance égale de la corrélation entre surface corporelle et taux d'androgènes, et entre taux d'androgènes et âge chronologique chez l'enfant prépubère.

Pour Parra (207) il existerait une relation entre un niveau critique de la composition corporelle et les modifications hormonales chez le garçon. Quand la masse maigre du corps atteint selon lui un seuil critique de 32 à 33 kg, il s'ensuit une augmentation marquée de la testostérone plasmatique. Puis la production de testostérone va s'accroître progressivement permettant le développement des caractères sexuels secondaires et la maturation de la spermatogenèse.

Nous avons tenté de comparer nos résultats à ceux de Maiza (186) avec les mêmes réserves concernant les différences de technique de dosage et de taille des échantillons. L'augmentation significative du taux de testostérone entre les stades II et V retrouvée dans notre étude diffère des résultats de Maiza qui note une augmentation de la testostérone chez les garçons du Hoggar surtout entre les stades I et III. Nos résultats se rapprochent de ceux de Sizonenko (252) qui retrouve une

augmentation significative du taux de testostérone à partir du stade II pubertaire, augmentation qui se poursuit graduellement au cours du développement testiculaire.

Cette même élévation progressive et significative de la concentration de testostérone du stade I au stade V, en accord avec nos résultats, est retrouvée par August (8). Nos résultats diffèrent un peu de ceux de Ilondo (129) et Rappaport (219) qui constatent que l'élévation de la testostérone chez le garçon n'est significative qu'après le stade III, mais rejoignent leurs résultats concernant les valeurs adultes qui ne sont atteintes qu'au stade V.

La comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature nous a révélé des différences dans les valeurs de testostérone (soit dans le sens de taux plus bas ou de taux plus élevés) bien que le profil évolutif de la testostérone dans notre étude soit semblable à celui des principales études citées. Ces différences peuvent s'expliquer en partie par les différences dans les méthodes de dosages utilisées, et également par le recrutement des sujets étudiés. Mais comme le souligne Roger (229), l'ascension du taux de testostérone en corrélation avec l'accroissement du volume testiculaire se fait sur plusieurs années, de telle sorte que les taux adultes ne sont atteints qu'au delà de 16 ans. Selon lui, l'amplitude des valeurs normales est large, et ce fait tient à la fois aux différences entre individus, et au caractère pulsatile de la sécrétion testiculaire.

Comme Frasier (103) nous pensons qu'il est préférable de corréler le taux d'androgènes avec le stade de développement sexuel plutôt qu'avec l'âge, car comme lui, nous constatons l'existence d'une élévation modérée du taux de testostérone en début de puberté (stade II) qui s'accroît à chaque stade de développement, et d'un chevauchement des concentrations de testostérone chez les sujets aux stades I, II et même III du développement pubertaire.

Frasier souligne de plus qu'un nombre significatif d'individus avec puberté avancée (stade IV) ont des concentrations de testostérone plasmatique inférieures aux normes de l'adulte, ce qui rejoint nos résultats.

- chez la fille l'appréciation de la gonadarche s'est faite sur la détermination du taux d'oestradiol plasmatique. La

concentration moyenne d'oestradiol s'élève progressivement en fonction de l'âge et du stade pubertaire dans les 2 régions ce qui est en accord avec les résultats rapportés dans la littérature (25, 71, 168, 233).

L'augmentation significative du taux d'oestradiol à partir du stade II pubertaire dans notre étude est en accord avec les résultats rapportés par Rappaport (219).

Nos résultats rejoignent aussi ceux de Maiza (186) qui note une progression des taux plasmatiques d'oestradiol à partir de l'âge de 11 ans et tout au long de la puberté.

Les concentrations d'oestradiol retrouvées dans notre étude diffèrent parfois de celles des auteurs cités, bien que le profil évolutif soit comparable, et ceci est dû comme le souligne Bidlingmaier (25), à la difficulté d'interpréter un taux unique d'oestradiol compte tenu des variations importantes des taux d'oestrogènes avec la progression de la maturation.

Pour Apter et Vihko (5), le taux d'oestradiol est d'autant plus élevé que la ménarchie est plus précoce à développement mammaire et de la pilosité pubienne égal.

Dans notre étude, nous avons noté également une corrélation positive hautement significative entre le taux d'oestradiol et la surface corporelle. Ceci rejoint les conclusions de Parra (206) qui retrouve une corrélation entre la masse maigre et l'évolution de la puberté chez la fille, bien qu'il n'y ait pas forcément de lien causal entre un seuil critique de la composition corporelle et les modifications hormonales.

Pour essayer de mieux appréhender les manifestations hormonales qui accompagnent la puberté, nous avons évalué le taux des gonadotrophines plasmatiques sur un prélèvement unique chez les enfants des 2 régions, ce qui nous a permis de déterminer les variations des concentrations de FSH et LH en fonction de l'âge et du stade pubertaire dans les 2 sexes et dans les 2 régions.

Nos résultats permettent de confirmer l'augmentation du taux des gonadotrophines avec le déclenchement de la puberté dans les 2 sexes (118). Dans notre étude nous avons retrouvé des taux de FSH en moyenne plus élevés chez les filles que

chez les garçons comme cela a été rapporté par de nombreux auteurs (19, 296).

L'élévation de la concentration de LH en particulier est le signe avant-coureur du démarrage de la puberté chez l'enfant.

Dans notre étude le profil de sécrétion de la LH diffère entre les 2 régions et dans une même région suivant le sexe. Ainsi les filles de la zone A ont des concentrations moyennes de LH significativement plus faibles que celles des garçons, tandis qu'en zone B les filles ont des taux de LH plus élevés que ceux des garçons.

Ces résultats diffèrent de ceux de Hertog (118) et Wu (296) qui ne retrouvent pas de différence significative dans les concentrations de LH entre les 2 sexes.

Par ailleurs dans notre étude comme dans celles de Parra (206, 207) nous avons noté des corrélations positives hautement significatives ( $p < 0.001$ ) entre les taux de gonadotrophines plasmatiques et la surface corporelle dans les 2 régions et dans les 2 sexes, suggérant l'existence d'une interrelation entre un niveau critique de composition corporelle et les modifications hormonales au cours de la puberté.

Le profil évolutif des concentrations de FSH et LH de notre étude se rapproche de celui retrouvé par Maïza (186), Burr (36), Lee (168), August (8) et Sizonenko (252).

Cependant bien que les variations des taux de gonadotrophines plasmatiques en fonction de l'âge et/ou du stade pubertaire dans notre étude sont similaires à celles retrouvées dans la littérature, des différences dans les valeurs absolues sont observées. Ces différences dans les valeurs basales des taux de gonadotrophines au cours de la maturation pubertaire soulèvent le problème, comme le souligne Hutchinson (127) de l'interprétation du dosage des gonadotrophines. Des modifications de l'action des gonadotrophines surviennent au cours de la puberté. Cependant ces variations ne peuvent être détectées que par certaines méthodes de dosages. Les stéroïdes gonadiques peuvent affecter aussi bien la qualité que la quantité des gonadotrophines, soit par l'intermédiaire du GnRH, soit directement à l'étage hypophysaire. Ces formes de

gonadotrophines pourraient être détectées différemment suivant la méthode de dosage utilisée (biologique ou immunologique).

Hertog (118) met en relief dans son étude la supériorité des méthodes de dosages immunoradiométriques sur les dosages radioimmunologiques classiques, dans l'évaluation des fluctuations des gonadotrophines en périodes prépubère et pubère. Lucky (177) insiste sur le caractère plus discriminatif de la LH bioactive par rapport à la LH immunoréactive dans le processus de maturation pubertaire. Le manque de sensibilité des méthodes conventionnelles de dosage des gonadotrophines utilisés dans notre étude et dans celles des différents auteurs cités (8, 36, 168, 186, 252) pourraient rendre compte des disparités dans les résultats observés. De plus des dosages faits sur prélèvement unique ne permettent pas de refléter le profil réel de sécrétion des gonadotrophines. Seuls des prélèvements répétés au cours du nycthémère comme l'ont souligné différents auteurs (74, 107, 286, 287, 296, 297), peuvent donner une idée exacte de ce profil de sécrétion et de la significativité des variations éventuellement observées.

Ce qui ressort de l'étude comparative entre les 2 régions du taux des gonadotrophines, c'est l'augmentation plus importante, quel que soit l'âge et le stade pubertaire, du taux moyen de LH chez les garçons de la zone endémique comparativement à ceux de la zone témoin. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude du profil biologique de la fonction gonadique en zone de carence iodée, et il est donc difficile de savoir si les différences dans les concentrations de LH observées chez les garçons de la zone endémique comparativement à la zone témoin, sont directement imputables à la carence iodée.

Il est donc nécessaire d'attendre des résultats confirmatifs de ces différences venant d'autres zones d'endémie, avant d'affirmer le rôle de la carence iodée sur la sécrétion de LH.

#### \* Les retards pubertaires

Nous avons recensé dans les 2 régions des cas de retards pubertaire exclusivement dans le sexe masculin. Cette prédominance du retard pubertaire chez le garçon

rejoint les données classiques (135, 219).

L'âge osseux (111) était retardé par rapport à l'âge chronologique et en accord avec le stade de développement pubertaire chez nos patients. Le taux de testostérone était de type prépubère dans tous les cas. La réponse en FSH et LH à la stimulation par la LHRH était en accord avec le stade pubertaire moyen qui était de II selon les critères de Plauchu (217).

L'existence d'une réserve même peu importante en FSH et LH après administration de LHRH dans nos cas de retards pubertaires, rejoint les résultats de l'étude de Job (138) qui met en relief l'importance de l'étude de la réserve gonadotrope dans les pubertés retardées. Cette réserve est selon lui normale dans les retards pubertaires simples, et diminuée dans les cas d'hypogonadisme. Pour Rolland (232) on obtient une réponse de LH et de FSH significativement plus élevée dans les retards pubertaires que dans les insuffisances gonadotropes, mais avec un chevauchement important des valeurs individuelles n'autorisant pas un diagnostic certain dans au moins un tiers des cas.

Chez nos patients il existe une réponse de la LH à la LHRH qui même si elle est peu ample, nous permet de penser qu'il s'agit de retards pubertaires, et non d'hypogonadismes hypogonadotrophiques. Mais en fait seul le suivi à long terme de ces patients avec réévaluation clinique et biologique et nouvelle appréciation de la réserve gonadotrope permettra un diagnostic définitif. Selon Rosenfield (235), l'utilisation d'un agoniste du GnRH entraînant une stimulation plus soutenue, permettrait d'améliorer la discrimination entre retard pubertaire simple et hypogonadisme. Ceci serait lié au fait que le pool nouvellement synthétisé est un meilleur index de la réponse des cellules gonadotropes que le pool rapidement libérable des gonadotrophines.

Par ailleurs la fonction thyroïdienne était normale dans tous les cas de retards pubertaires explorés, ce qui nous a permis d'éliminer une participation de la fonction thyroïdienne.

#### 4.4. CONCLUSION

Cette étude transversale sur la puberté nous a permis de déterminer le profil clinique et biologique de la



fonction gonadique des enfants et adolescents des 2 sexes vivant dans 2 régions d'Algérie, l'une carencée en iode (zone A), l'autre à apport iodé suffisant (zone B) et d'aboutir à certaines conclusions :

\* La prévalence globale du goitre est significativement plus élevée ( $p < 0.001$ ) en zone A qu'en zone B.

\* La croissance staturale des garçons et filles âgés respectivement de 10 à 15 ans, et de 10 à 12 ans, en zone endémique est retardée par rapport à celle des sujets de même âge de la zone témoin.

\* Les poids sont comparables dans les 2 régions et dans les 2 sexes.

\* Les âges moyens de déclenchement et d'achèvement de la puberté sont similaires dans les 2 régions et dans les 2 sexes. Cependant le développement pubertaire des garçons âgés de 13 à 15 ans en zone A est retardé par rapport à celui des garçons de même âge de la zone B.

Chez les filles par contre le développement pubertaire est comparable, mais l'âge moyen de la ménarchie est plus précoce en zone A qu'en zone B.

\* Le développement pubertaire des sujets goitreux et non goitreux ne diffère pas dans les 2 sexes et dans les 2 régions.

\* Un pourcentage plus élevé de retards pubertaires (tous de sexe masculin) a été recensé en zone endémique comparativement à la zone témoin bien que la différence ne soit pas significative. Le degré de sévérité du retard pubertaire semble plus important en zone endémique qu'en zone témoin.

\* Des anomalies du développement génital à savoir les ectopies testiculaires ont été observées avec une fréquence plus élevée en zone endémique qu'en zone témoin, témoignant d'une atteinte précoce de la fonction gonadique en zone de carence iodée.

\* La maturation osseuse évaluée de façon limitée est semblable dans les 2 régions et dans les 2 sexes.

\* L'adrénarchie appréciée sur les taux de SDHEA est comparable chez les garçons des 2 régions, tandis que chez les filles les concentrations moyennes de SDHEA sont significativement plus faibles entre 10 et 15 ans en zone A qu'en zone B, traduisant un retard de l'adrénarchie chez les filles de la zone endémique.

\* Il existe un déficit relatif de la fonction gonadique en zone A comparativement à la zone B, puisque la concentration moyenne de testostérone aux stades II et III est significativement plus faible chez les garçons de la zone A par rapport à la zone B, tandis que les taux de LH sont constamment plus élevés chez les garçons de la zone endémique comparativement à la zone témoin. De même la concentration moyenne d'oestradiol au stade IV est significativement plus faible chez les filles de la zone A comparativement à la zone B. Il en est de même pour le taux moyen de FSH au stade IV.

\* Les retards pubertaires explorés dans les 2 régions ont le même profil biologique excepté pour le taux de testostérone qui est plus faible en zone A qu'en zone B.

\* La carence iodée semble donc affecter le développement statural et génital des garçons avant le déclenchement de la puberté et en début de puberté c'est-à-dire entre 10 et 15 ans. Les différences observées chez les garçons au début de la puberté sont réversibles, puisque le développement pubertaire devient ensuite comparable dans les 2 régions au delà de l'âge de 15 ans.

Chez les filles la carence iodée semble affecter le développement statural en début de puberté c'est-à-dire entre 10 et 12 ans mais le développement pubertaire final n'en est pas affecté puisqu'il est comparable dans les 2 régions.

\* Les taux plus bas de testostérone associés à des taux plus élevés de LH chez les garçons de la zone endémique pourraient être le reflet d'une atteinte plutôt testiculaire, tandis que les taux plus bas d'E2 et de FSH à certains stades de développement pubertaire chez les filles de la zone endémique, témoigneraient d'une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

\* Les facteurs nutritionnels doivent être pris en considération également dans l'interprétation de ces résultats cliniques et biologiques. En effet la malnutrition (plus sévère en zone de carence iodée) est connue pour déprimer la sécrétion endogène de GnRH conduisant à un état d'hypogonadisme (101).

HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE  
ET PUBERTE

## 5. HYPOTHYROIDIE ET PUBERTE

### 5.1. POPULATIONS ET METHODES

L'étude a porté sur 33 patients : 17 garçons, 16 filles dont l'âge s'échelonne entre 8 et 24 ans. Le recrutement des malades a débuté en Décembre 1985. Une consultation spécialisée hebdomadaire a été ouverte dans ce but.

Les patients sont originaires de diverses régions d'Algérie y compris de l'Algérois, mais la majorité d'entre eux soit 72%, sont originaires de zones carénées en Inde.

Chez tous les patients, l'évaluation clinique au moment du diagnostic a consisté en :

- la détermination du poids, de la taille
- l'appréciation des signes d'hypothyroïdie et de leur degré de sévérité
- l'examen du corps thyroïde
- l'appréciation du développement pubertaire selon les stades de Tanner
- l'appréciation de la présence d'une gynécomastie chez le garçon, et d'une galactorrhée dans les 2 sexes.

### HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE ET PUBERTE

Sur le plan paraclinique, tous les patients ont bénéficié au moment du diagnostic :

- d'une évaluation de la maturation osseuse à savoir radiographie de la main gauche et du poignet de face en se basant sur les critères de Greulich et Pyle
- d'une radiographie du crâne centrée sur la selle turcique
- d'une radiographie du bassin et des genoux à la recherche d'une dysgénésie épiphysaire.

L'exploration de la fonction thyroïdienne a consisté en :

- dosage de base de T4 (kits du CIS)
- FT4 (kits Amersham)
- TSH (kits Amersham)
- Anticorps antimicrosomaux et antithyroglobuline (Prowak)
- Thyrak - kits Boehringer
- Scintigraphie thyroïdienne au Tc 99m ou à l'I 131 avec étude de la courbe des fixations à l'I 131 en cas de goitre, complétée par un test au thiocyanate ou au perchlorate

## 5. HYPOTHYROIDIE ET PUBERTE

### 5.1. POPULATIONS ET METHODES

L'étude a porté sur 33 patients : 17 garçons, 16 filles dont l'âge s'échelonne entre 8 et 24 ans. Le recrutement des malades a débuté en Décembre 1985. Une consultation spécialisée hebdomadaire a été ouverte dans ce but.

Les patients sont originaires de diverses régions d'Algérie y compris de l'Algérois, mais la majorité d'entre eux soit 72%, sont originaires de zones carencées en iode.

Chez tous les patients, l'évaluation clinique au moment du diagnostic a consisté en :

- la détermination du poids, de la taille
- l'appréciation des signes d'hypothyroïdie et de leur degré de sévérité
- l'examen du corps thyroïde
- l'appréciation du développement pubertaire selon les stades de Tanner avec recherche systématique d'une gynécomastie chez le garçon, et d'une galactorrhée dans les 2 sexes.

Sur le plan paraclinique, tous les patients ont bénéficié au moment du diagnostic :

- d'une évaluation de la maturation osseuse à savoir radiographie de la main gauche et du poignet de face en se basant sur les critères de Greulich et Pyle
- d'une radiographie du crâne centrée sur la selle turcique
- d'une radiographie du bassin et des genoux à la recherche d'une dysgénésie épiphysaire.

L'exploration de la fonction thyroïdienne a consisté en :

- dosage de base de T4 (kits du CIS)
- FT4 (kits Amersham)
- TSH (kits Amerlex)
- Anticorps antimicrosomiaux et antithyroglobuline (Promak - Thyrak - kits Boehringer)
- Scintigraphie thyroïdienne au Tc 99 ou à l'I 131 avec étude de la courbe des fixations à l'I 131 en cas de goitre, complétée par un test au thiocyanate ou au perchlorate

suivant le cas.

L'exploration de la fonction gonadique a fait appel dans les 2 sexes aux dosages statiques de FSH-LH (kits du CIS) et à un test de stimulation des FSH-LH par la LHRH à la dose de 50 µg en IV.

Dans le sexe masculin : dosages de testostérone de base (kits du CIS).

Dans le sexe féminin : dosages d'oestradiol et de progestérone (kits du CIS).

La fonction lactotrope a été évaluée par les dosages de base de prolactine (kits du CIS) et sous stimulation par la TRH à la dose de 200 µg en IV.

L'appréciation de l'adrénarchie s'est faite sur les dosages de SDHEA (kits Amersham).

Une fois cette exploration achevée le malade est mis sous traitement à base de lévothyroxine à la dose optimale de 100 µg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

La même évaluation clinique et biologique a été réalisée au 3<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois de traitement. Le contrôle de l'âge osseux s'est fait à partir du 6<sup>e</sup> mois de traitement. Au delà d'une année de traitement, le suivi longitudinal s'est poursuivi avec réévaluation clinique, radiologique (âge osseux). Sur le plan biologique, seuls des dosages statiques (FT4, TSH, FSH-LH, Prolactine, Testostérone, SDHEA, Oestradiol, Progestérone) ont été pratiqués à long terme.

Nos patients ont été comparés à un groupe témoin de 33 sujets recrutés à Aflou (16 garçons, 17 filles) âgés de 8 à 18 ans. Ce groupe contrôle a bénéficié de la même évaluation clinique, radiologique (âge osseux et radiographie du crâne centrée sur la selle turcique) et biologique des fonctions thyroïdienne, surrénalienne et gonadique, que nos patients.

\* Les statistiques :

- Calcul des moyennes arithmétiques ( $\bar{X} \pm SD$ ). La comparaison entre 2 moyennes est basée sur le test t de student.

Les taux de significativité sont:  $p < 0.05$  ;  $p < 0.01$  ;  $p < 0.001$ .

- Calcul du coefficient de corrélation  $r$  à la recherche d'une relation entre les différents paramètres étudiés.

## 5.2. RESULTATS

Nous avons étudié 33 patients (17 garçons, 16 filles) dont l'âge s'échelonne entre 8 et 24 ans au moment où le diagnostic est posé. La date d'apparition des premiers symptômes d'hypothyroïdie n'a pu être estimée avec certitude vu le manque de renseignements précis recueillis auprès des parents dans la plupart des cas. Quoiqu'il en soit, le délai entre le début supposé de la maladie et la première consultation est assez long.

Sur les 24 malades chez qui l'interrogatoire des parents a permis de dater approximativement le début des troubles, l'intervalle écoulé jusqu'au moment du diagnostic est en moyenne de  $7.87 \pm 4.60$  ans, signant le retard au diagnostic.

### 5.2.1. Données cliniques

#### \* Dans le sexe masculin

Le nombre de patients étudiés est de 17. L'âge chronologique moyen au moment de l'étude est de  $13.44 \pm 4.61$  ans avec des extrêmes allant de 8 à 24 ans. Un nanisme sévère est constaté dans tous les cas avec un poids moyen de  $25.93 \pm 7.71$  kg et une taille moyenne de  $116.53 \pm 16.20$  cm.

Le tableau clinique d'hypothyroïdie était sévère 15 fois sur 17 soit dans 88.23% des cas, modéré 2 fois sur 17, soit dans 11.76% des cas.

L'examen clinique de la glande thyroïde révélait :

- une absence de glande thyroïde palpable dans 8 cas sur 17 soit dans 47% des cas
- une thyroïde palpable dans 1 cas sur 17 soit dans 5.8% des cas
- un goitre dans 8 cas soit dans 47% des cas.

Le goitre était de type I dans 2 cas, il s'agissait d'un

goitre récidivant après chirurgie 1 fois.

Le goitre était de type II dans 4 cas.

Le goitre était de type III dans 2 cas dont 1 goitre récidivant après chirurgie.

Il y avait 2 cas de goitre diffus, tous deux de type I. Tous les autres goitres étaient nodulaires (taille II ou III).

Le caractère familial du goitre est retrouvé 7 fois sur 17 soit dans 41.17% des cas.

Le stade pubertaire moyen était de  $2.47 \pm 0.87$  avec des extrêmes allant de I à IV selon les critères de Tanner.

La pilosité pubienne était absente dans 13 cas soit un pourcentage de 76.47% et présente dans 4 cas (stade P2 de Tanner) soit dans 23.52% des cas.

Une gynécomastie bilatérale modérée a été retrouvée 1 fois soit 5.88% des cas.

Aucun des patients n'avait de galactorrhée.

Aucun cas de puberté précoce n'a été noté. Mais il a été retrouvé 5 cas de retards pubertaires soit un pourcentage de 29.41%. Le retard pubertaire a été défini selon les critères de Marshall, Root et Tanner (226).

L'âge moyen des 5 patients ayant un retard pubertaire est de  $18.12 \pm 3.31$  ans avec des extrêmes allant de 16 ans et 5 mois à 24 ans. Le poids moyen était de  $25.80 \pm 6.90$  kg et la taille moyenne de  $118.10 \pm 17.72$  cm. Dans 3 cas sur 5 la glande thyroïde n'était pas palpable cliniquement et dans 2 cas il existait un goitre de type II et III nodulaire.

L'hypothyroïdie était cliniquement patente. Le stade pubertaire moyen était de  $2.40 \pm 0.89$  avec des extrêmes allant de I à III. La pilosité pubienne était retrouvée une seule fois (stade P2).

Dans aucun cas de retard pubertaire il n'a été retrouvé de gynécomastie ou de galactorrhée. Les données cliniques des 5 cas de retard pubertaire sont rapportées dans le Tableau 7.10 en annexe.



\* Dans le sexe féminin

Les patientes étudiées sont au nombre de 16. L'âge moyen au moment du diagnostic est de  $11.93 \pm 2.93$  ans avec des extrêmes allant de 8 à 22 ans.

Un nanisme est retrouvé dans tous les cas avec un poids moyen de  $25.38 \pm 6.37$  kg et une taille moyenne de  $116.09 \pm 2.33$  cm.

L'hypothyroïdie était sévère dans 50% des cas soit 8 fois sur 16, et modérée également dans 50% des cas. La glande thyroïde n'était pas palpable dans 7 cas sur 16 soit un pourcentage de 43.75%. Elle était palpable dans 2 cas sur 16 soit un pourcentage de 12.5% des cas.

Un goitre était noté dans 7 cas sur 16.

Le goitre était de type I diffus dans 1 cas, et de type II nodulaire dans les 6 autres cas.

La notion de goitre familial était retrouvée chez toutes les patientes porteuses de goitre.

Le stade pubertaire moyen chez nos 16 patientes était de  $1.63 \pm 0.96$  avec des extrêmes allant de I à IV.

La pilosité pubienne était absente dans 12 cas sur 16, soit un pourcentage de 75%, et présente au stade P2 dans 3 cas, et au stade P4 dans 1 cas.

La galactorrhée était absente dans tous les cas. Il n'a pas été retrouvé de cas de puberté précoce.

2 cas de retard pubertaire ont été recensés, soit un pourcentage de 12.5%, et 1 cas d'aménorrhée primaire chez une patiente âgée de 22 ans mais qui avait un développement normal des caractères sexuels secondaires (S4 P4).

Les 2 patientes atteintes d'un retard pubertaire étaient âgées respectivement de 15 ans et demi et de 17 ans. Elles étaient toutes deux au stade II du développement pubertaire. La pilosité pubienne était absente. Elles n'avaient pas de galactorrhée. L'hypothyroïdie était sévère cliniquement et leur glande thyroïde n'était pas palpable. Les données cliniques de ces 2 cas de retard pubertaire figurent dans le

tableau 7.11 en annexe.

En ce qui concerne la patiente âgée de 22 ans présentant une aménorrhée primaire, le diagnostic d'hypothyroïdie primaire avait été posé antérieurement à notre étude, à l'âge de 15 ans. Son poids était alors de 32 kg et sa taille de 117 cm. Elle présentait un impubérisme et un traitement substitutif par les hormones thyroïdiennes avait été institué mais irrégulièrement suivi. Au moment du démarrage de notre travail, elle était âgée de 22 ans, elle pesait 41 kg 500 pour une taille de 1 m 31. Elle était au stade IV de Tanner mais en aménorrhée primaire.

Les données cliniques concernant cette patiente figurent dans le Tableau 7.12 en annexe.

\* L'étude comparative des données cliniques des hypothyroïdiens des 2 sexes (Tableau 5.2.1.1) révèle :

- des moyennes d'âge, de poids et de taille comparables
- le degré de sévérité de l'hypothyroïdie est significativement plus important dans le sexe masculin ( $p < 0.001$ )
- le stade pubertaire moyen est significativement plus élevé chez les garçons que chez les filles ( $2.47 \pm 0.8$  vs  $1.63 \pm 0.96$  ;  $p < 0.01$ )
- le développement de la pilosité pubienne est significativement plus important dans le sexe féminin ( $p < 0.001$ )
- les pourcentages de thyroïdes non palpables, de thyroïdes palpables et de goitres sont comparables dans les 2 sexes
- le pourcentage de retards pubertaires est significativement plus élevé chez les garçons comparativement aux filles ( $29.41\%$  vs  $12.5\%$  ;  $p < 0.001$ )
- le pourcentage de goitres familiaux est significativement plus élevé chez les filles que chez les garçons ( $100\%$  vs  $41.17\%$  ;  $p < 0.001$ ).

\* Etude comparative des données cliniques des hypothyroïdiens avec et sans retard pubertaire

Chez les garçons atteints d'un retard pubertaire, l'âge moyen au moment du diagnostic est significativement plus élevé que chez les hypothyroïdiens sans retard pubertaire ( $p < 0.001$ ).

**Tableau 5.2.1.1.****Etude comparative des données cliniques des hypothyroïdiens des 2 sexes**

	M (n = 17)	F (n = 16)	Comparaison
Age (ans)	13,44 ± 4,6	11,93 ± 2,9	NS
Poids (kg)	25,93 ± 7,7	25,38 ± 6,3	NS
Taille (cm)	116,53 ± 16,2	116,09 ± 12,3	NS
Thyroïde (%)			
- non palpable	47,05 (8/17)	43,75 (7/16)	NS
- palpable	5,8 (1/17)	12,5 (2/16)	NS
- goitre	47,05 (8/17)	43,75 (7/16)	NS
Degré de sévérité de l'hypothyroïdie	++++	++	p < 0,001
Stade pubertaire moyen	** 2,47 ± 0,8	1,63 ± 0,9	p < 0,01
Pilosité pubienne moyenne	*** 1,47 ± 0,7	2,50 ± 0,8	p < 0,001
retard (%) pubertaire	*** 29,41 (5/17)	12,5 (2/16)	p < 0,001

Les moyennes des poids et tailles sont comparables.

Le degré de sévérité de l'hypothyroïdie semble plus important chez les hypothyroïdiens ayant un retard pubertaire. Le pourcentage de goitres est plus élevé chez les hypothyroïdiens sans retard pubertaire ( $p < 0.02$ ).

Le stade pubertaire moyen est comparable chez les hypothyroïdiens avec et sans retard pubertaire de même que le développement de la pilosité pubienne.

Chez les filles, l'âge moyen des hypothyroïdiennes atteintes d'un retard pubertaire est également significativement plus élevé que celui des hypothyroïdiennes sans retard pubertaire ( $p < 0.001$ ).

Les moyennes des poids et tailles sont comparables de même que le stade pubertaire moyen et le développement de la pilosité pubienne.

L'hypothyroïdie semble cliniquement plus sévère chez les hypothyroïdiennes ayant un retard pubertaire. Dans les 2 cas de retard pubertaire de sexe féminin, la glande thyroïde n'est pas palpable.

#### 5.2.2. Données radiologiques

##### \* Dans le sexe masculin

- La moyenne de l'âge osseux évalué selon les critères de Greulich et Pyle est de  $5.98 \pm 3.87$  ans.
- La dysgénésie épiphysaire recherchée au niveau des radiographies du bassin et des genoux a été retrouvée d'intensité importante 7 fois sur 17 soit dans 41.17% des cas et d'intensité modérée 9 fois sur 17 soit dans 52.94% des cas. Elle n'a pu être appréciée dans 1 cas.
- La radiographie standard du crâne centrée sur la selle turcique de profil a révélé une selle turcique de volume normal 6 fois sur 17 soit dans 35.29% des cas, une selle turcique modérément augmentée de volume dans 7 cas soit dans 41.17% des cas, une selle turcique ballonnée 3 fois sur 17 soit dans 17.64% des cas. Elle n'a pu être effectuée 1 fois.

##### \* Dans le sexe féminin

- La scintigraphie thyroïdienne au  $^{131}\text{I}$  dans 1 cas et 3

\* Dans le sexe féminin

- L'âge osseux moyen est de  $5.39 \pm 2.64$  ans.
- La dysgénésie épiphysaire appréciée sur les radiographies du bassin et des genoux est de degré important 11 fois sur 16 soit dans 68.75% des cas, et modérée 5 fois sur 16 soit dans 31.25% des cas.
- La selle turcique sur la radiographie standard du crâne apparaît :
  - . de volume normal 5 fois sur 16 soit dans 31.25% des cas
  - . modérément augmentée de volume 6 fois sur 16 soit dans 37.5% des cas
  - . ballonnée 3 fois sur 16 soit dans 18.75% des cas
  - . ininterprétable 2 fois sur 16 soit dans 12.5% des cas.

Les données radiologiques des hypothyroïdiens des 2 sexes figurent dans le tableau 5.2.2.1. La moyenne de l'âge osseux est comparable dans les 2 sexes de même que l'aspect de la selle turcique. Par contre le degré de dysgénésie épiphysaire semble plus sévère dans le sexe féminin ( $p < 0.001$ ).

Si l'on compare le bilan radiologique des hypothyroïdiens sans retard pubertaire à celui des hypothyroïdiens porteurs d'un retard pubertaire, on note dans les 2 sexes, des moyennes d'âge osseux comparables, mais des pourcentages de sévérité de la dysgénésie épiphysaire, et d'augmentation du volume de la selle turcique significativement plus élevés chez les hypothyroïdiens ayant un retard pubertaire ( $p < 0.001$ ). Les données radiologiques des hypothyroïdiens ayant un retard pubertaire sont résumées dans les Tableaux 7.10 et 7.11 en annexe.

L'étude des corrélations entre l'âge osseux et le stade pubertaire révèle une corrélation positive hautement significative entre âge osseux et stade pubertaire dans le sexe masculin ( $p < 0.01$ ). Cette corrélation positive n'est pas significative dans le sexe féminin.

5.2.3. Bilan isotopique

\* Dans le sexe masculin

- La scintigraphie thyroïdienne au  $Tc^{99}$  dans 1 cas et à

**Tableau 5.2.2.1****Etude comparative des données radiologiques des hypothyroïdiens des 2 sexes**

	M	F
<b>Age osseux (ans)</b>	NS 5,98 ± 3,87 (n=16)	5,39 ± 2,64 (n=16)
<b>Dysgénésie épiphysaire (Rx du bassin + genou)</b>		
<b>Importante</b>	41,17 % ***	68,75 %
<b>Modérée</b>	52,94 % ***	31,25 %
<b>Absente</b>	0 %	0 %
<b>Selle turcique</b>		
<b>Normale</b>	35,29 % NS	31,25 %
<b>Modérément augmentée de volume</b>	41,17 % NS	37,50 %
<b>Ballonnée</b>	17,64 % NS	18,75 %
<b>Non faite</b>	5,80 %	0 %
<b>Ininterprétable</b>	0 %	12,5 %

NS : non significatif

\*\*\* : p &lt; 0,001

I 131 dans 2 cas a permis de mettre en évidence 3 cas d'ectopies linguales, soit un pourcentage global d'ectopies de 17.64% .

- Sur 6 cas de thyroïdes non palpables cliniquement, la scintigraphie thyroïdienne à l'I 131 a révélé une glande thyroïde en place d'imprégnation homogène. Parmi ces 6 patients les moyennes des fixations à l'I 131 à la 6<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> h sont normales respectivement à  $24.5 \pm 7.6\%$  et  $25 \pm 12.09\%$  avec des extrêmes entre 15 et 35% à la 6<sup>e</sup>h, et 10 et 45% à la 24<sup>e</sup> h. Le test au perchlorate effectué 2 fois est revenu négatif (les fixations à l'I 131 de ces 2 patients étaient respectivement à 28 et 16% à la 6<sup>e</sup> h et 10 et 30% à la 24<sup>e</sup>). L'un de ces 2 hypothyroïdiens a 1 frère et 1 soeur hypothyroïdiens non goitreux avec test au perchlorate négatif.

L'étiologie exacte de ces 6 cas d'hypothyroïdie avec glande en place n'a pu être déterminée.

- Chez les 8 patients porteurs d'un goitre, la scintigraphie à l'I 131 a révélé une thyroïde d'imprégnation hétérogène. La moyenne des fixations à l'I 131 de ces 8 patients est de  $37 \pm 15.52\%$  à la 6<sup>e</sup> h, et  $21.75 \pm 12.9\%$  à la 24<sup>e</sup> h ( avec des extrêmes de 7 à 58% à la 6<sup>e</sup> h et de 4 à 46% à la 24<sup>e</sup> h ) réalisant un angle de fuite à la 24<sup>e</sup> h. Le test au perchlorate effectué 7 fois sur 8 est revenu positif 2 fois en faveur d'un trouble de l'organification, et négatif les 5 autres fois.

Le pourcentage de troubles de l'organification sur l'ensemble des goitreux est donc de 25% .

Les 2 patients chez qui le test au perchlorate est revenu positif ont respectivement 2 frères et 2 soeurs hypothyroïdiens porteurs de goitre. Les 2 frères du 1<sup>er</sup> patient ont un test au perchlorate négatif. Les 2 soeurs du 2<sup>e</sup> patient ont un test au perchlorate positif.

Parmi les 5 patients ayant un test au perchlorate négatif, 2 d'entre eux ont 1 frère hypothyroïdien ayant un test au perchlorate positif, l'un d'entre eux a 1 soeur hypothyroïdienne porteuse de goitre déjà traitée et n'ayant pas bénéficié d'un test au perchlorate, un a un frère hypothyroïdien avec thyroïde de volume normal (test au perchlorate non fait).

Le dernier n'a pas de notion familiale de goitre ou d'hypothyroïdie.

\* Dans le sexe féminin

- La scintigraphie thyroïdienne au Tc 99 et /ou à l'I 131 a permis d'objectiver 5 cas d'ectopie linguale, soit un pourcentage global d'ectopies de 31.25% .

- Sur les 2 cas de thyroïde palpable cliniquement mais non hypertrophiée, la scintigraphie thyroïdienne à l'I 131 (complétée par la gamma camera) a révélé une glande thyroïde en place de volume normal. les fixations à l'I 131 de ces 2 patientes étaient respectivement à 0% et 3% à la 6<sup>e</sup> h, et 4% à la 24<sup>e</sup> h. L'épreuve de stimulation à la TSH exogène était négative.

- Sur 2 cas de thyroïdes non palpables cliniquement, la scintigraphie à l'I 131 a révélé une thyroïde en place d'imprégnation homogène dans 1 cas avec des fixations basses à 3% à la 6<sup>e</sup> h et 4% à la 24<sup>e</sup> h, et une cartographie blanche dans le 2<sup>e</sup> cas.

- Sur les 7 cas de patientes porteuses d'un goitre il a été retrouvé :

. une cartographie blanche avant et après stimulation par la TSH exogène 1 fois

. un test au perchlorate positif 2 fois soit un pourcentage sur l'ensemble des goitreuses, de troubles de l'organification de 28.57%. Il s'agit de 2 soeurs ayant un frère également porteur d'un trouble de l'organification

. un test au perchlorate négatif 4 fois. Ces patients ont dans 3 cas 1 soeur hypothyroïdienne, dans 1 cas 1 frère et 1 soeur hypothyroïdiens, et dans 1 cas 1 frère hypothyroïdien. Le test au perchlorate chez les frères et soeurs hypothyroïdiens n'a pas été réalisé dans 3 cas.

L'étude comparative entre les 2 sexes des données des explorations isotopiques révèle un pourcentage significativement plus élevé d'ectopies dans le sexe féminin comparativement au sexe masculin ( $p < 0.02$ ).

Le pourcentage de troubles de l'organification est comparable dans les 2 sexes.



**Tableau 5.2.3.1**

**Résultats des explorations isotopiques chez les hypothyroïdiens des 2 sexes**

	M (n=17)	F (n=16)
Ectopies thyroïdiennes (%)	* 17,64	31,25
Thyroïde en place d'aspect scintigraphique normal (%)	35,29	18,75
- moyenne des fixations à l'iode 131		
. 6" h	24,5 ± 7,6	2 ± 1.4
24" h	25 ± 12	4 ± 0
- test au perchlorate (n=2)	négatif	
Cartographie blanche sur thyroïde non palpable (%)	0	6,25
Goitre (%)	47,05	43,75
- moyenne des fixations à l'iode 131		
. 6" h	37 ± 15,5	47,33 ± 19,2
. 24 h	21,75 ± 12	40,83 ± 20,8
- test au perchlorate (%) (n=7)	positif 28,57 négatif 71,42	positif 28,57 négatif 57,14
- pourcentage de troubles de l'organisation sur l'ensemble des goitreux	25 % NS	28.57 % N.S
Cartographie blanche avant et après test de Quérido	0 %	6,25 %

NS : non significatif

\* : p < 0,02

**Tableau 5.2.4.1**  
**Données biologiques des hypothyroïdiens de sexe masculin avant**  
**traitement et au cours de la 1ère année de traitement.**  
**Comparaison avec les témoins (X ± SD)**

	Hypothyroïdiens (n=17)				Témoins (n=16)
	Avant TTT	3 M de TTT	6 M de TTT	12 M de TTT	
<b>T4</b> (ug/dl)	1,20 ± 1,02	7,14 ± 0,7	===	==	===
<b>FT4</b> (ng/dl)	0,17 ± 0,1	1,57 ± 0,4	1,3 1 ± 0,8	1,14 ± 0,1	1,29 ± 0,2
<b>TSH</b> (uU/ml)	76,64 ± 38,7	2,53 ± 2,07	2,19 ± 0,8	1,93 ± 0,7	3,11 ± 1,3
<b>SDHEA</b> (ng/ml)	292,19 ± 368,3	423,46 ± 459,6	359,51 ± 372,2	5 7 6 ± 509,5	416,67 ± 372,3
<b>Testo</b> (ng/ml)	1,62 ± 1,9	1,34 ± 1,6	1,41 ± 1,7	1,79 ± 2,7	0,63 ± 0,7
<b>FSH</b> (mUI/ml)	2,21 ± 1,09	1,54 ± 1,1	2,5 ± 1,6	2,06 ± 0,3	2,13 ± 0,6
<b>LH</b> (mUI/ml)	5,98 ± 4,2	4,50 ± 2,4	2,71 ± 3,3	3,75 ± 1,1	2,42 ± 0,2
<b>Delta FSH</b>	1,44 ± 1,6	0,69 ± 0,5	1,27 ± 1,4	0,78 ± 0,7	1,81 ± 1,5
<b>Delta LH</b>	7,15 ± 6,3	10,85 ± 10	8,37 ± 8	6,52 ± 10	5,73 ± 7,5
<b>PRL</b> (ng/ml)	38,83 ± 47,9	4,99 ± 2,5	4,56 ± 2,7	6,26 ± 0,8	12,69 ± 5
<b>Delta PRL</b>	66,53 ± 33,8	9,64 ± 6,8	8,06 ± 4,7	8,46 ± 5,5	9,98 ± 8,9

de retard pubertaire comparativement aux autres hypothyroïdiennes.

Cependant les delta FSH, delta LH et delta PRL sont similaires.

Dans le Tableau 7.12 en annexe sont rapportés les résultats de l'exploration biologique de l'hypothyroïdienne âgée de 22 ans ayant une aménorrhée primaire.

A noter qu'une échographie pelvienne pratiquée pour compléter son bilan d'aménorrhée primaire et apprécier surtout la taille des ovaires, s'est avérée en faveur d'une dystrophie ovarienne. L'utérus était de volume normal avec une longueur de 85 mm, une largeur de 47 mm et une épaisseur de 58 mm.

L'ovaire gauche mesurait 41 mm (grand diamètre) et renfermait 3 follicules mesurant en moyenne 12 à 15 mm. L'ovaire droit était long de 43 mm et porteur de 4 follicules.

\* L'étude comparative entre les 2 sexes des données biologiques de nos patients révèle l'absence de différences dans les concentrations moyennes de T4, FT4, TSH. Les concentrations moyennes de SDHEA et de FSH-LH, PRL de base sont semblables. Seule diffère la réponse moyenne de la FSH à la LHRH aux temps 30, 60 et 90' qui est significativement plus importante chez les filles que chez les garçons ( $p < 0.001$ ).

Le delta FSH est significativement plus élevé chez les filles que chez les garçons ( $p < 0.001$ ) tandis que les delta LH et delta PRL sont similaires entre les 2 sexes.

\* L'étude des corrélations entre les différents paramètres biologiques étudiés et le stade de développement pubertaire montre chez les garçons une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre le taux de testostérone et le stade pubertaire, des corrélations positives peu significatives ( $p < 0.05$ ) entre respectivement le taux de FSH et le stade pubertaire, et le taux de LH et le stade pubertaire.

Il n'existe pas de corrélations significatives entre T4, FT4, PRL et TSH et le stade pubertaire.

Chez les filles on retrouve une corrélation positive hautement significative entre le taux de FT4 et le stade pubertaire ( $p < 0.01$ ), des corrélations positives peu significatives ( $p < 0.05$ ) entre taux de FSH-LH et stade pubertaire. Il n'existe pas de corrélation significative entre taux de TSH, T4, SDHEA, E2, Progesterone, PRL et le stade pubertaire.

Par ailleurs l'étude des corrélations entre les paramètres de la fonction thyroïdienne (T4, FT4, TSH) et les paramètres des fonctions gonadique et surrénalienne révèle l'existence d'une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre le taux de FT4 et le taux de SDHEA, entre les taux de FT4 et de T4 et le taux de Testostérone.

Il existe une corrélation négative hautement significative entre le taux de FT4 et respectivement les taux de LH et de PRL ( $p < 0.001$ ). Il n'y a pas de corrélations significatives pour les autres paramètres étudiés.

\* L'étude des corrélations entre l'âge osseux et les différents paramètres biologiques révèle :

- chez les garçons : une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) uniquement entre âge osseux et respectivement taux de FT4 et taux de Testostérone.

- chez les filles : la seule corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) observée concerne la corrélation âge osseux - taux de progesterone.

#### 5.2.5. Etude du groupe témoin

Le groupe témoin recruté à Aflou est composé de 33 sujets (16 garçons, 17 filles) dont l'âge varie entre 8 et 18 ans. Ils sont tous euthyroïdiens et aucun n'est porteur de goitre.

L'étude comparative des données cliniques et radiologiques des hypothyroïdiens des deux sexes avec le groupe témoin figure dans le tableau 5.2.5.1.

Les moyennes des âges des hypothyroïdiens et des témoins sont comparables. Les moyennes des poids, des tailles et des âges osseux diffèrent significativement.

**Tableau 5.2.4.2**  
**Données biologiques des hypothyroïdiens de sexe féminin avant**  
**traitement et au cours de la 1ère année de traitement.**  
**Comparaison avec les témoins (X ± SD)**

	Hypothyroïdiens (n=16)				Témoins (n=17)
	Avant TTT	3 M de TTT	6 M de TTT	12 M de TT	
<b>T4</b> (ug/dl)	0,69 ± 0,4	11,45 ± 1,5	===	===	===
<b>FT4</b> (ng/dl)	0,19 ± 0,05	1,63 ± 0,6	1,47 ± 0,2	1,64 ± 0,5	1,28 ± 0,3
<b>TSH</b> (uU/ml)	82,32 ± 26,7	1,87 ± 1,4	2,27 ± 1,3	1,07 ± 0,7	2,35 ± 1,5
<b>SDHEA</b> (ng/ml)	183,41 ± 141,7	295,09 ± 174,41	404,25 ± 219,3	428,17 ± 230,3	864,62 ± 511,3
<b>E2</b> (pg/ml)	9,21 ± 12,5	18,19 ± 19,2	14,32 ± 19,3	9,06 ± 7,9	19,39 ± 20,9
<b>Pg</b> (ng/ml)	0,18 ± 0,2	0,34 ± 0,1	0,45 ± 0,2	0,32 ± 0,2	0,85 ± 0,9
<b>FSH</b> (mUI/ml)	2,85 ± 1,7	2,44 ± 0,8	3,81 ± 3,2	3,81 ± 3,2	3,37 ± 1,3
<b>LH</b> (mUI/ml)	4,68 ± 3,3	3,44 ± 2,3	5,54 ± 4,8	4,23 ± 2,1	3,02 ± 0,7
<b>Delta FSH</b>	4,29 ± 2,4	2,76 ± 2,3	2,39 ± 0,9	3,92 ± 2,2	8,93 ± 9,1
<b>Delta LH</b>	5,57 ± 9,3	11,13 ± 15,4	6,75 ± 9,4	5,10 ± 3,7	22,14 ± 19,2
<b>PRL</b> (ng/ml)	17,76 ± 14	6,19 ± 6,2	5,92 ± 2,6	3,95 ± 1	11,24 ± 5,7
<b>Delta PRL</b>	51,12 ± 23,8	13,15 ± 6,3	13,6 ± 8,5	12,20 ± 5,5	14,5 ± 9,1

**Tableau 5.2.5.1**  
**Etude comparative des données et cliniques et radiologiques des**  
**hypothyroïdiens des 2 sexes et des témoins**

	Hypothyroïdiens		Témoins	
	M (n= 17)	F (n=16)	M (n= 16)	F (n=17)
Age (ans)	NS 13,78±4,5	NS 11,93±2,9	12,88±3	13,05±2,8
Poids (kg)	** 26,99± 8,3	*** 25,38±6,3	35,29±9,8	38,19±10
Taille (cm)	*** 116,53±16,2	*** 115,47±11	142,06±11,3	145,47±14
Stade pubertaire	NS 2,47±0,80	*** 1,63±0,9	2,81±1	3,12±1,3
Pilosité pubienne	*** 1,35±0,7	*** 1,38±0,8	2,81±1	3,06±1,2
Gynécomastie (%)	* 5,88	==	0	==
Goitre (%)	*** 47,05	*** 43,75	0	0
Age osseux (ans)	*** 5,98±3,8	*** 5,78±2,3	12,20±2,7	12,39±2,6
Rx de la selle turcique (%)				
- normale	35,29	31,25	100	100
- augmentée de volume	58,82	56,25	0	0

NS : non significatif

\* : p < 0,02

\*\* : p < 0,01

\*\*\* : p < 0,001

Figure 1: Poids des Hypothyroïdiens de sexe masculin non traités et des Témoins

- des concentrations moyennes de FSH et LH de base similaires
- une réponse moyenne de la FSH au temps 30' après LHRH significativement plus faible chez les hypothyroïdiennes ( $p < 0.05$ ) tandis que les réponses de la FSH aux temps 60' et 90' ne diffèrent pas entre les deux groupes
- une réponse moyenne de la LH 30' après LHRH significativement plus faible chez les hypothyroïdiennes ( $p < 0.02$ ), les réponses de la LH aux autres temps du test étant similaires
- des concentrations moyennes de prolactine de base comparables tandis que la réponse de la prolactine aux temps 30, 60 et 90' après TRH est significativement plus ample chez les hypothyroïdiennes ( $p < 0.001$ ).

Les delta FSH et delta LH ne diffèrent pas tandis que le delta PRL est significativement plus élevé chez les hypothyroïdiennes ( $p < 0.001$ ).

#### 5.2.6. Etude des hypothyroïdiens sous traitement

##### 5.2.6.1. Au 3<sup>e</sup> mois du traitement

###### \* Dans le sexe masculin

13 patients sur les 17 traités sont en euthyroïdie clinique et biologique; 3 sont encore hypothyroïdiens, 1 patient ne s'est pas présenté à son contrôle.

Le poids moyen des 13 patients en euthyroïdie est de  $26.4 \pm 9.35$  kg. Il est à noter que 10 patients sur 13 ont perdu du poids (effet de la désinfiltration). La perte moyenne de poids est de 2.11 kg.

La taille moyenne des 13 patients euthyroïdiens est de  $121.65 \pm 17.05$  cm. Le gain statural de chacun de ces patients au 3<sup>e</sup> mois de traitement varie de 1 à 8 cm.

Le stade pubertaire moyen est de  $2.69 \pm 0.72$ . En fait le stade pubertaire est resté identique 12 fois sur 13. Dans 1 cas il y a progression d'un stade I à un stade II. Le développement de la pilosité pubienne demeure identique au 3<sup>e</sup> mois de traitement. Il est en moyenne de  $1.53 \pm 0.92$  avec des extrêmes allant de I à IV. Parmi ces 13 patients en euthyroïdie au 3<sup>e</sup> mois de traitement, 6 sont porteurs de

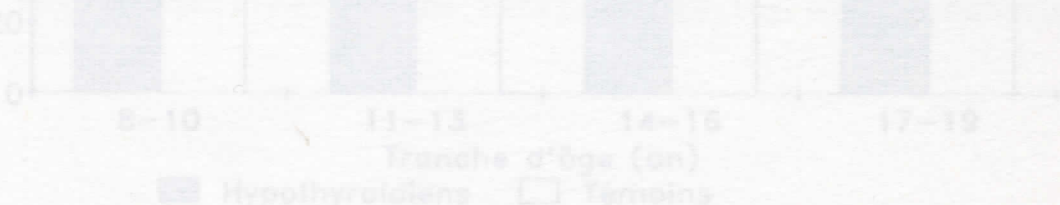


Figure 1: Poids des Hypothyroïdiens de sexe masculin non traités et des Témoins

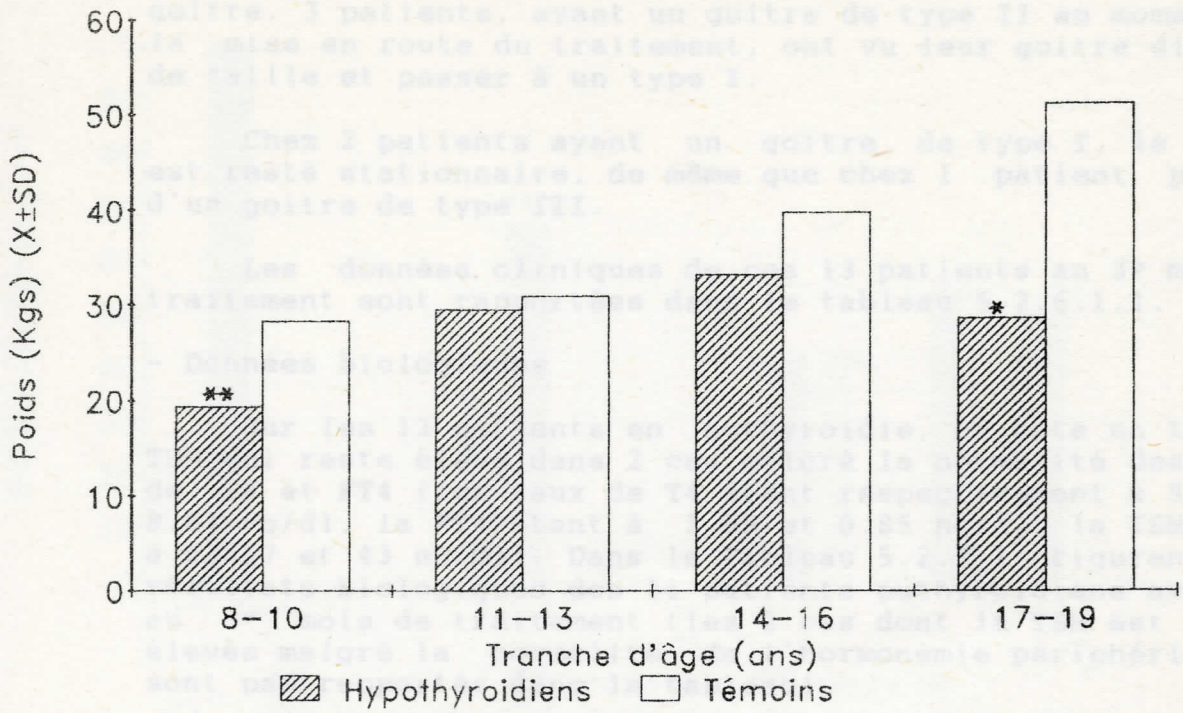


Figure 2: Tailles des Hypothyroïdiens de sexe masculin non traités et des Témoins

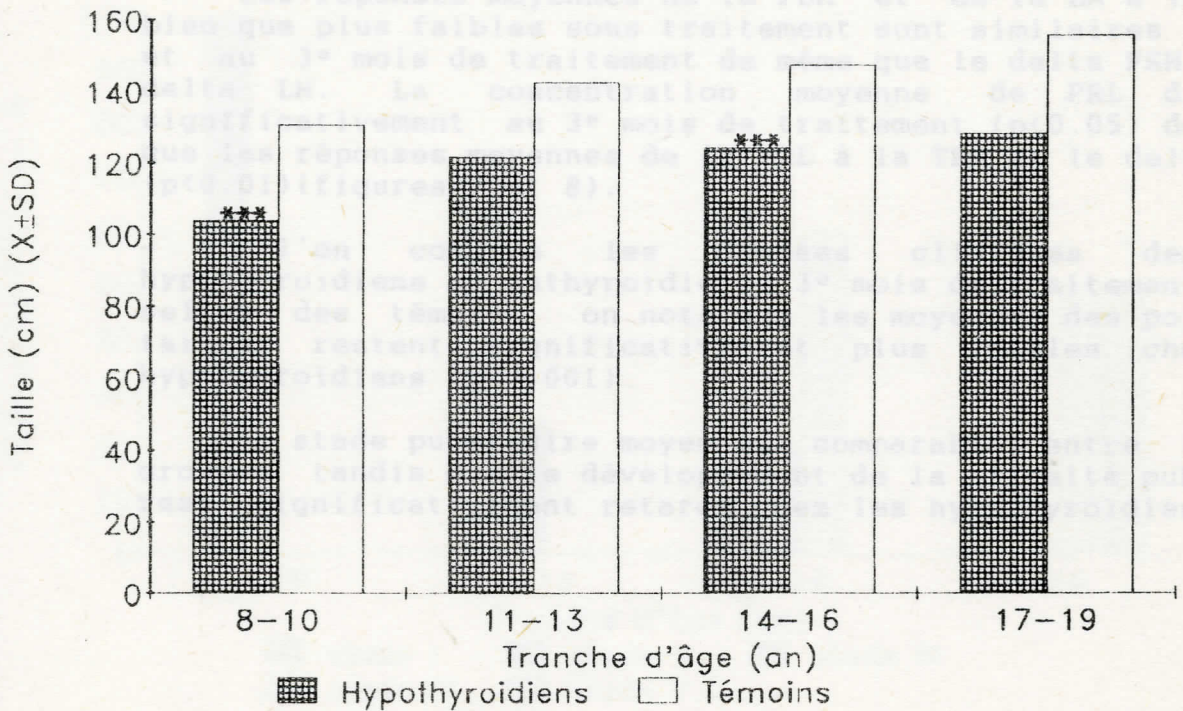




Figure 7: Stades Pubertaires en %  
des Hypothyroïdiens non traités sexe masculin

goitre. 3 patients, ayant un goitre de type II au moment de la mise en route du traitement, ont vu leur goitre diminuer de taille et passer à un type I.

Chez 2 patients ayant un goitre de type I, le goitre est resté stationnaire, de même que chez 1 patient porteur d'un goitre de type III.

Les données cliniques de ces 13 patients au 3<sup>e</sup> mois de traitement sont rapportées dans le tableau 5.2.6.1.1.

#### - Données biologiques

Sur les 13 patients en euthyroïdie, on note un taux de TSH qui reste élevé dans 2 cas malgré la normalité des taux de T4 et FT4 (les taux de T4 étant respectivement à 9.82 et 8.67 µg/dl, la FT4 étant à 1.09 et 0.85 ng/dl, la TSH étant à 63.57 et 43 µU/ml). Dans le Tableau 5.2.4.1 figurent les résultats biologiques des 11 patients euthyroïdiens avant et au 3<sup>e</sup> mois de traitement (les 2 cas dont la TSH est restée élevée malgré la normalité de l'hormonémie périphérique ne sont pas rapportés dans le tableau).

Les concentrations moyennes de T4 et FT4 sont significativement plus élevées au 3<sup>e</sup> mois de traitement, tandis que la concentration moyenne de TSH est significativement plus faible ( $p < 0.001$ ). Les taux moyens de FSH, LH, SDHEA, Testostérone de base sont similaires.

Les réponses moyennes de la FSH et de la LH à la LHRH bien que plus faibles sous traitement sont similaires avant et au 3<sup>e</sup> mois de traitement de même que le delta FSH et le delta LH. La concentration moyenne de PRL diminue significativement au 3<sup>e</sup> mois de traitement ( $p < 0.05$ ) de même que les réponses moyennes de la PRL à la TRH et le delta PRL ( $p < 0.01$ ) (figures 7 et 8).

- Si l'on compare les données cliniques des 13 hypothyroïdiens en euthyroïdie au 3<sup>e</sup> mois de traitement avec celles des témoins, on note que les moyennes des poids et tailles restent significativement plus faibles chez les hypothyroïdiens ( $p < 0.001$ ).

Le stade pubertaire moyen est comparable entre les 2 groupes tandis que le développement de la pilosité pubienne reste significativement retardé chez les hypothyroïdiens par

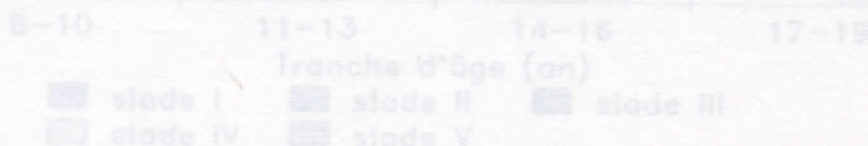
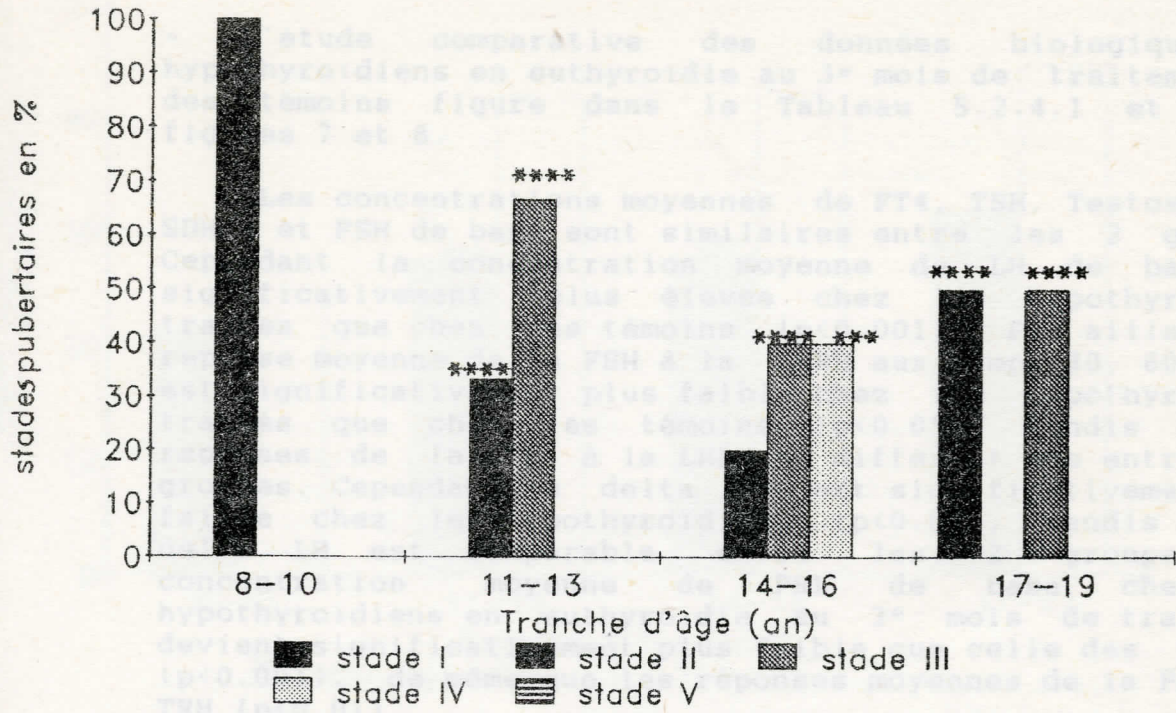


Figure 3: stades Pubertaires en %  
des Hypothyroïdiens non traités sexe masculin



des Témoins sexe masculin

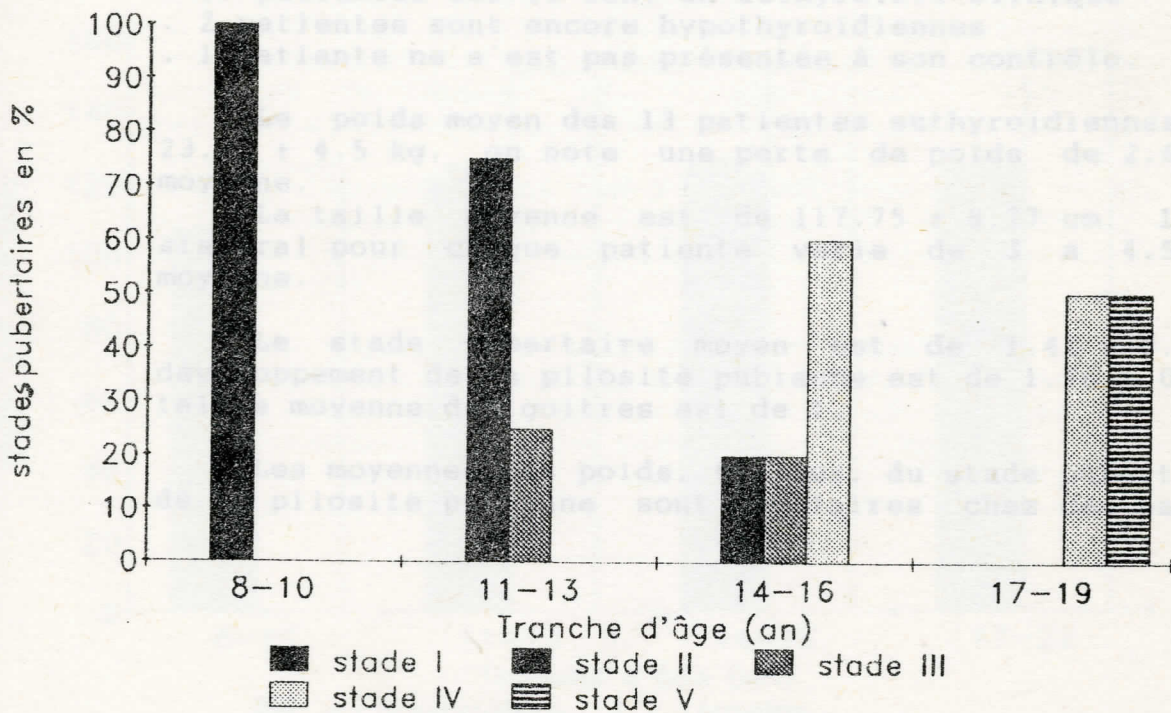


Figure 4 Poids des Hypothyroïdiens de  
sexe féminin non traités et des Témoins

rapport aux témoins ( $p < 0.001$ ) (Tableau 5.2.6.1.1).

- L'étude comparative des données biologiques des hypothyroïdiens en euthyroïdie au 3<sup>e</sup> mois de traitement et des témoins figure dans le Tableau 5.2.4.1 et sur les figures 7 et 8.

Les concentrations moyennes de FT4, TSH, Testostérone, SDHEA et FSH de base sont similaires entre les 2 groupes. Cependant la concentration moyenne de LH de base est significativement plus élevée chez les hypothyroïdiens traités que chez les témoins ( $p < 0.001$ ). Par ailleurs la réponse moyenne de la FSH à la LHRH aux temps 30, 60 et 90' est significativement plus faible chez les hypothyroïdiens traités que chez les témoins ( $p < 0.05$ ), tandis que les réponses de la LH à la LHRH ne diffèrent pas entre les 2 groupes. Cependant le delta FSH est significativement plus faible chez les hypothyroïdiens ( $p < 0.02$ ), tandis que le delta LH est comparable entre les 2 groupes. La concentration moyenne de PRL de base chez les hypothyroïdiens en euthyroïdie au 3<sup>e</sup> mois de traitement devient significativement plus faible que celle des témoins ( $p < 0.001$ ), de même que les réponses moyennes de la PRL à la TRH ( $p < 0.01$ ).

- Dans le sexe féminin

Au 3<sup>e</sup> mois de traitement :

- . 13 patientes sur 16 sont en euthyroïdie clinique
- . 2 patientes sont encore hypothyroïdiennes
- . 1 patiente ne s'est pas présentée à son contrôle.

Le poids moyen des 13 patientes euthyroïdiennes est de  $23.25 \pm 4.5$  kg. on note une perte de poids de 2.67 kg en moyenne.

La taille moyenne est de  $117.75 \pm 8.77$  cm. Le gain statural pour chaque patiente varie de 3 à 4.5 cm en moyenne.

Le stade pubertaire moyen est de  $1.41 \pm 0.75$ . Le développement de la pilosité pubienne est de  $1.16 \pm 0.37$ . La taille moyenne des goitres est de 1.

Les moyennes des poids, tailles, du stade pubertaire et de la pilosité pubienne sont similaires chez ces patientes

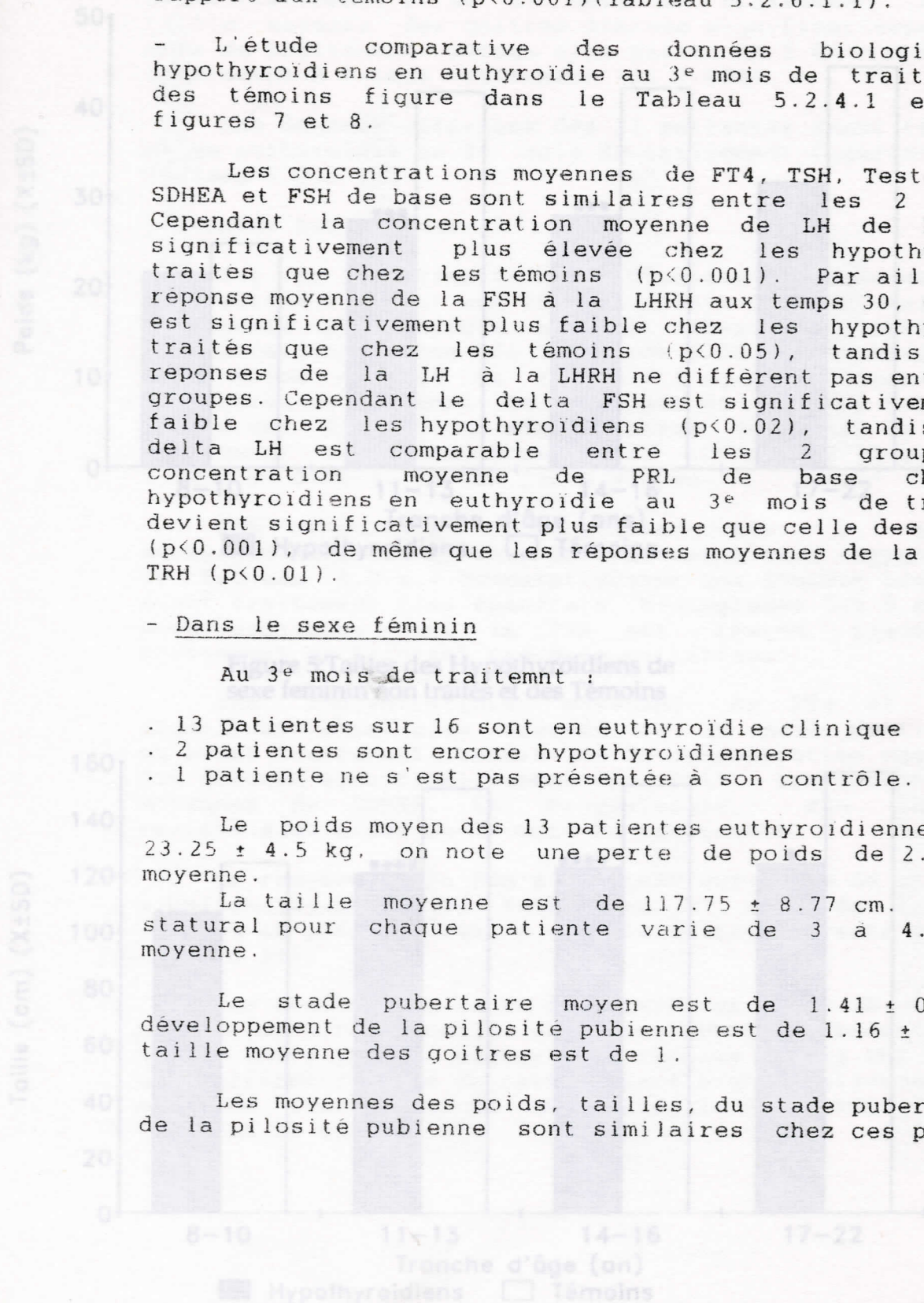


Figure 4: Poids des Hypothyroïdiens de sexe féminin non traités et des Témoin

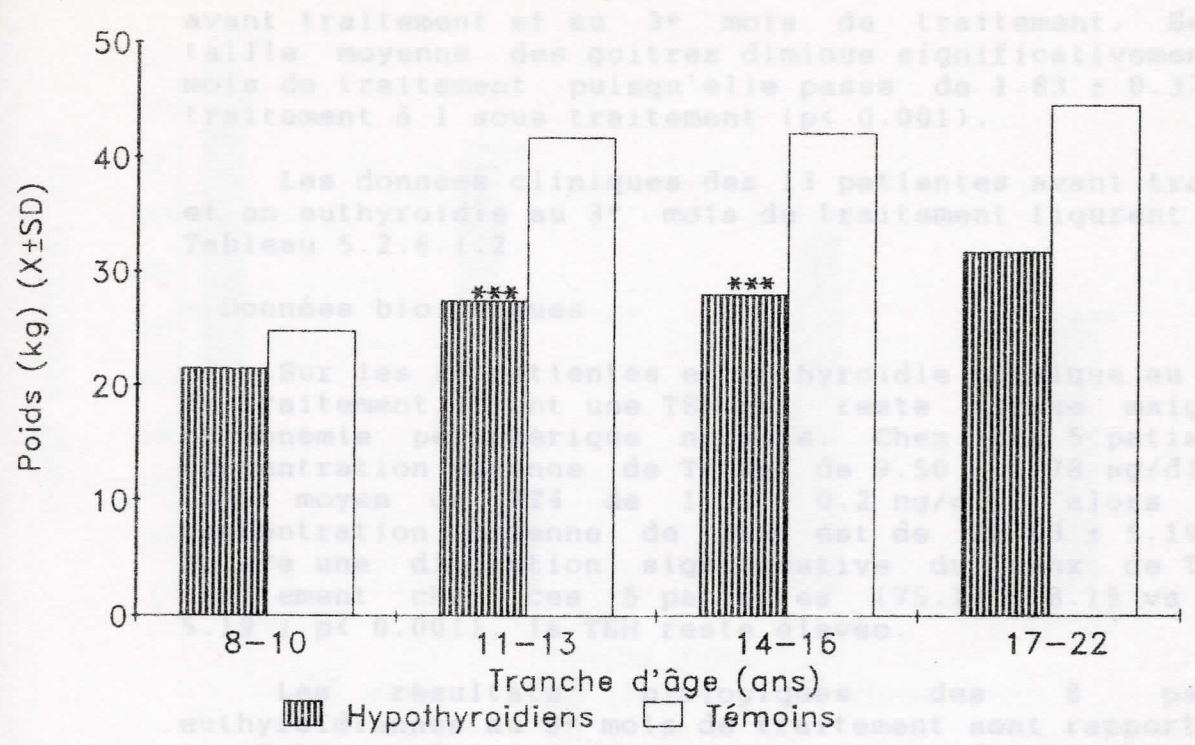


Figure 5: Tailles des Hypothyroïdiens de sexe féminin non traités et des Témoin

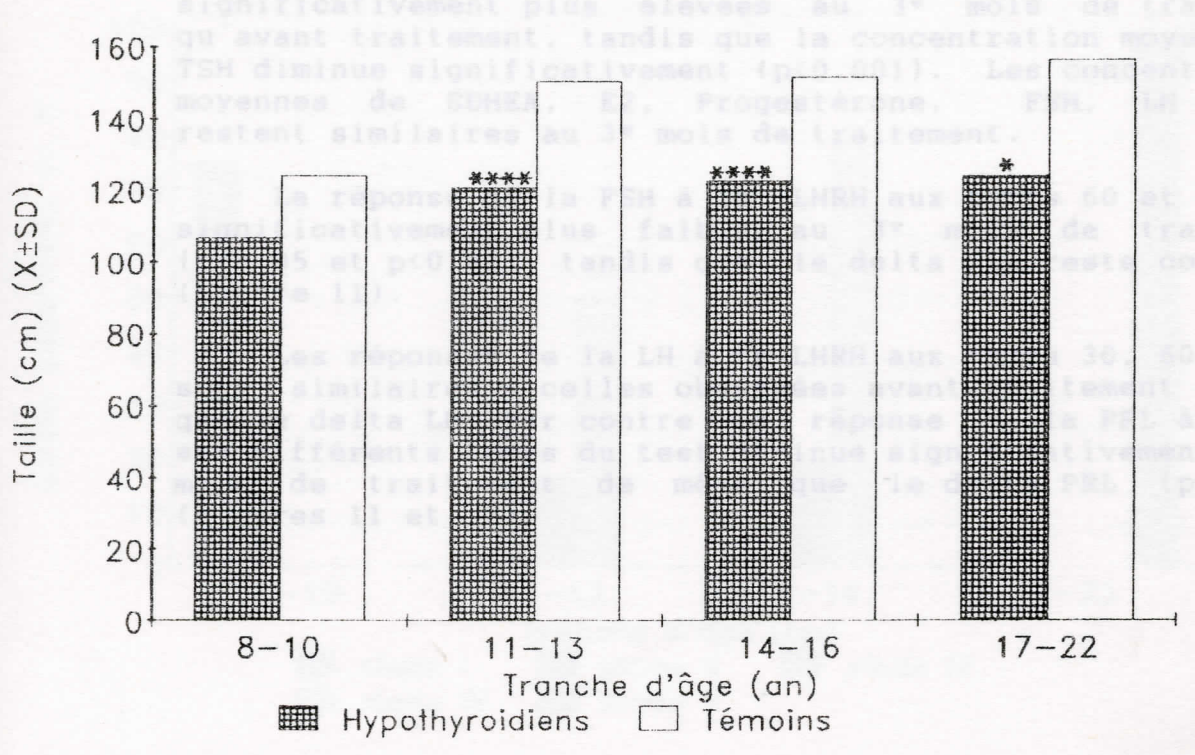


Figure études pubertaires en 8 des  
Hypothyroïdiens non traités de sexe féminin

avant traitement et au 3<sup>e</sup> mois de traitement. Seule la taille moyenne des goitres diminue significativement au 3<sup>e</sup> mois de traitement puisqu'elle passe de  $1.83 \pm 0.37$  avant traitement à 1 sous traitement ( $p < 0.001$ ).

Les données cliniques des 13 patientes avant traitement et en euthyroïdie au 3<sup>e</sup> mois de traitement figurent dans le Tableau 5.2.6.1.2.

- Données biologiques

Sur les 13 patientes en euthyroïdie clinique au 3<sup>e</sup> mois de traitement, 5 ont une TSH qui reste élevée malgré une hormonémie périphérique normale. Chez ces 5 patientes la concentration moyenne de T4 est de  $9.50 \pm 2.78$   $\mu\text{g/dl}$  et le taux moyen de FT4 de  $1.31 \pm 0.2$   $\text{ng/dl}$ , alors que la concentration moyenne de TSH est de  $20.63 \pm 5.19$   $\mu\text{U/ml}$ . Malgré une diminution significative du taux de TSH sous traitement chez ces 5 patientes ( $75.13 \pm 8.15$  vs  $20.63 \pm 5.19$  ;  $p < 0.001$ ), la TSH reste élevée.

Les résultats biologiques des 8 patientes euthyroïdiennes au 3<sup>e</sup> mois de traitement sont rapportés dans le Tableau 5.2.4.2 comparativement aux données biologiques avant traitement (les résultats biologiques des 5 patientes euthyroïdiennes dont la TSH est restée élevée sous traitement ne figurent pas dans ce tableau).

Les concentrations moyennes de FT4 et T4 sont significativement plus élevées au 3<sup>e</sup> mois de traitement qu'avant traitement, tandis que la concentration moyenne de TSH diminue significativement ( $p < 0.001$ ). Les concentrations moyennes de SDHEA, E2, Progesterone, FSH, LH de base restent similaires au 3<sup>e</sup> mois de traitement.

La réponse de la FSH à la LHRH aux temps 60 et 90' est significativement plus faible au 3<sup>e</sup> mois de traitement ( $p < 0.05$  et  $p < 0.02$ ) tandis que le delta FSH reste comparable (figure 11).

Les réponses de la LH à la LHRH aux temps 30, 60 et 90' sont similaires à celles observées avant traitement de même que le delta LH. Par contre la réponse de la PRL à la TRH aux différents temps du test diminue significativement au 3<sup>e</sup> mois de traitement de même que le delta PRL ( $p < 0.001$ ) (figures 11 et 12).

8-10

11-13

14-15

17-22

Tranche d'âge (en)

slide I

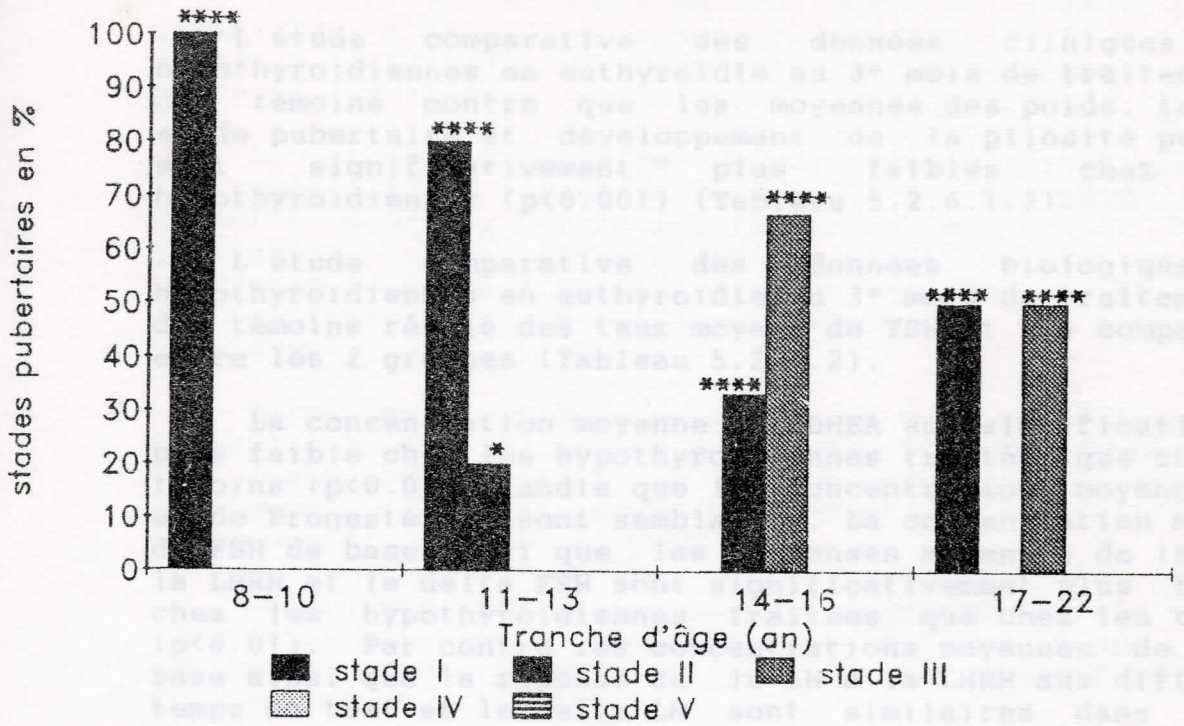
slide II

slide III

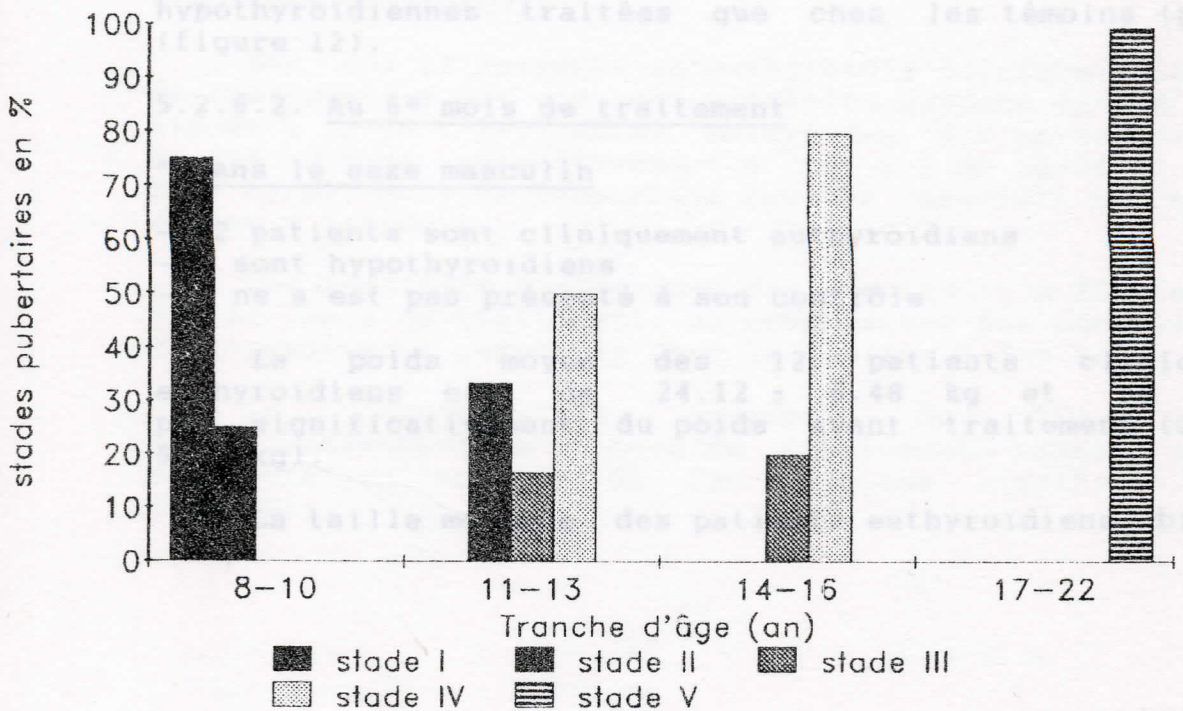
slide IV

slide V

Figure 6: Stades pubertaires en % des Hypothyroïdiens non traités de sexe féminin



Des Témoins de sexe féminin



- L'étude comparative des données cliniques des hypothyroïdiennes en euthyroïdie au 3<sup>e</sup> mois de traitement et des témoins montre que les moyennes des poids, tailles, stade pubertaire et développement de la pilosité pubienne sont significativement plus faibles chez les hypothyroïdiennes ( $p < 0.001$ ) (Tableau 5.2.6.1.2).

- L'étude comparative des données biologiques des hypothyroïdiennes en euthyroïdie au 3<sup>e</sup> mois de traitement et des témoins révèle des taux moyens de TSH et FT4 comparables entre les 2 groupes (Tableau 5.2.4.2).

La concentration moyenne de SDHEA est significativement plus faible chez les hypothyroïdiennes traitées que chez les témoins ( $p < 0.01$ ), tandis que les concentrations moyennes d'E2 et de Progesterone sont semblables. La concentration moyenne de FSH de base ainsi que les réponses moyennes de la FSH à la LHRH et le delta FSH sont significativement plus faibles chez les hypothyroïdiennes traitées que chez les témoins ( $p < 0.01$ ). Par contre les concentrations moyennes de LH de base ainsi que la réponse de la LH à la LHRH aux différents temps du test et le delta LH sont similaires dans les 2 groupes (figure 11).

Le taux moyen de PRL de base ainsi que la réponse de la PRL à la TRH aux temps 30, 60 et 90' deviennent comparables chez les hypothyroïdiennes traitées et les témoins. Par contre le delta PRL devient plus faible chez les hypothyroïdiennes traitées que chez les témoins ( $p < 0.02$ ) (figure 12).

#### 5.2.6.2. Au 6<sup>e</sup> mois de traitement

##### \* Dans le sexe masculin

- 12 patients sont cliniquement euthyroïdiens
- 4 sont hypothyroïdiens
- 1 ne s'est pas présenté à son contrôle.

Le poids moyen des 12 patients cliniquement euthyroïdiens est de  $24.12 \pm 6.48$  kg et ne diffère pas significativement du poids avant traitement ( $24.85 \pm 6.45$  kg).

La taille moyenne des patients euthyroïdiens bien que

plus élevée au 6<sup>e</sup> mois de traitement est statistiquement comparable à la taille avant traitement ( $119.87 \pm 13.95$  vs  $113.41 \pm 13.93$  cm). Le gain statural pour chaque patient varie de 2 à 12 cm.

Le stade pubertaire moyen reste similaire sous traitement ( $2.41 \pm 0.49$  vs  $2.33 \pm 0.62$ ) de même que la pilosité pubienne ( $1.16 \pm 0.37$  avant et au 6<sup>e</sup> mois de traitement). Le seul patient dont le stade pubertaire avait progressé du stade I avant traitement au stade II au 3<sup>e</sup> mois de traitement est demeuré au stade II au 6<sup>e</sup> mois de traitement.

Parmi les 6 patients goitreux on note une réduction de la taille moyenne du goitre au 6<sup>e</sup> mois de traitement mais qui reste semblable à la taille moyenne du goitre avant traitement ( $2 \pm 0.57$  avant traitement vs  $1.33 \pm 0.74$  sous traitement).

La moyenne des âges osseux augmente au 6<sup>e</sup> mois de traitement mais reste similaire à la moyenne d'âge osseux avant traitement ( $7.51 \pm 3.39$  ans sous traitement vs  $4.84 \pm 2.53$  ans avant traitement).

L'étude comparative des données cliniques et radiologiques (âge osseux) des 12 patients en euthyroïdie clinique au 6<sup>e</sup> mois de traitement avec les données avant traitement figure dans le Tableau 5.2.6.1.1.

#### - Données biologiques

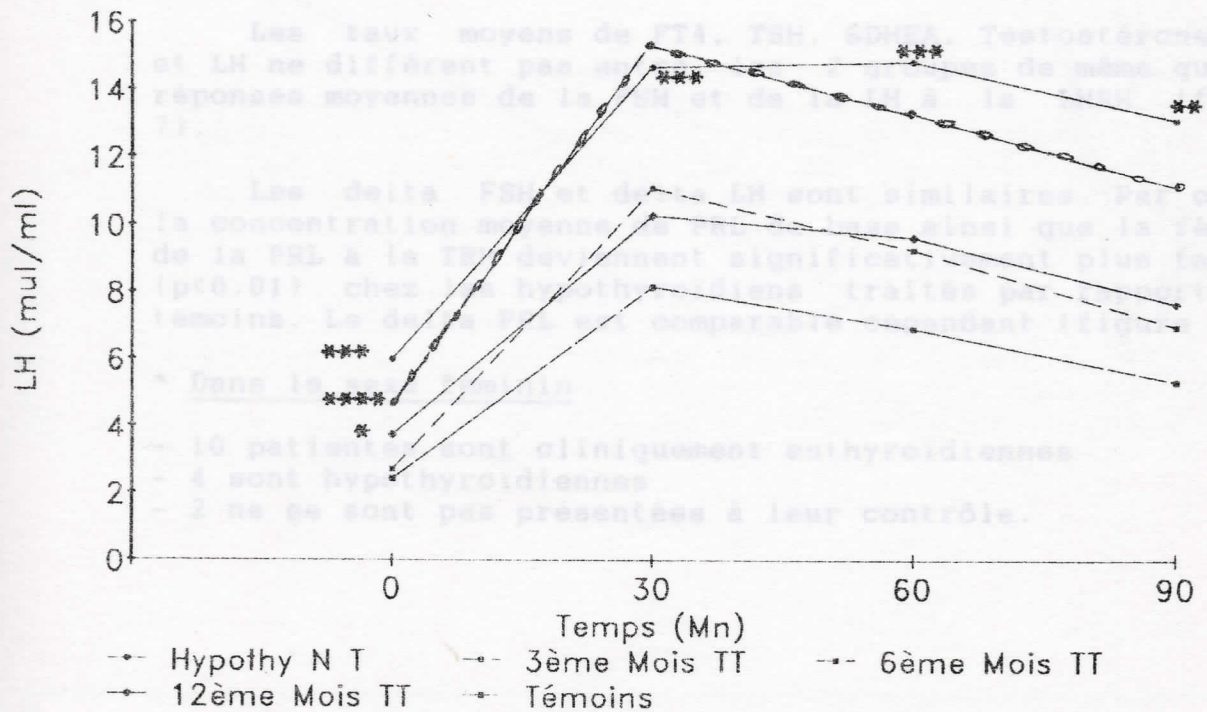
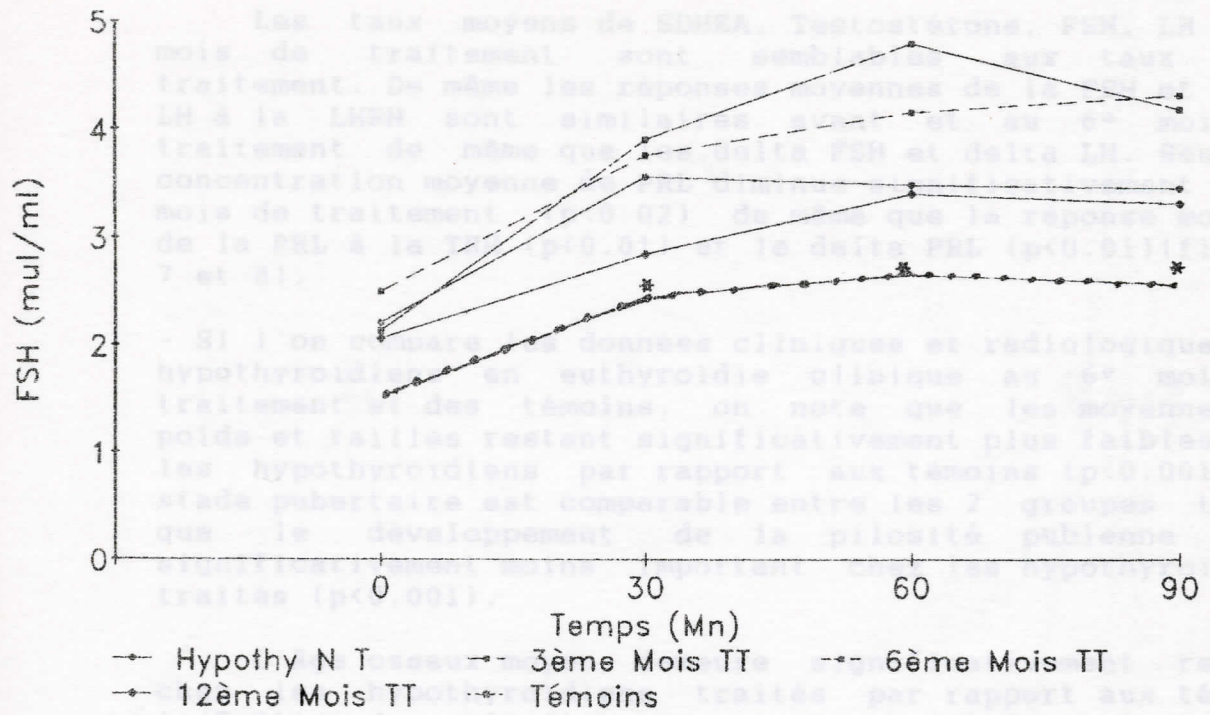
Sur ces 12 patients en euthyroïdie clinique au 6<sup>e</sup> mois de traitement 4 ont une concentration moyenne de TSH encore élevée à  $19.78 \pm 21.7$   $\mu$ U/ml malgré des taux moyens de T4 et de FT4 normaux respectivement à  $7.85 \pm 2.08$   $\mu$ g/dl et  $1.43 \pm 0.29$  ng/dl. Nous ne rapportons pas les résultats biologiques de ces 4 patients.

Les résultats biologiques des 8 patients à TSH normale au 6<sup>e</sup> mois de traitement, en comparaison aux données avant traitement sont rapportés dans le Tableau 5.2.4.1.

La concentration moyenne de FT4 s'élève significativement au 6<sup>e</sup> mois de traitement tandis que la concentration moyenne de TSH diminue significativement ( $p < 0.001$ ).



Figure 7: Courbe de réponse des FSH-LH à la LHRH sexe masculin



Les taux moyens de SDHEA, Testostérone, FSH, LH au 6<sup>e</sup> mois de traitement sont semblables aux taux avant traitement. De même les réponses moyennes de la FSH et de la LH à la LHRH sont similaires avant et au 6<sup>e</sup> mois de traitement de même que les delta FSH et delta LH. Seule la concentration moyenne de PRL diminue significativement au 6<sup>e</sup> mois de traitement ( $p < 0.02$ ) de même que la réponse moyenne de la PRL à la TRH ( $p < 0.01$ ) et le delta PRL ( $p < 0.01$ ) (figures 7 et 8).

- Si l'on compare les données cliniques et radiologiques des hypothyroïdiens en euthyroïdie clinique au 6<sup>e</sup> mois de traitement et des témoins, on note que les moyennes des poids et tailles restent significativement plus faibles chez les hypothyroïdiens par rapport aux témoins ( $p < 0.001$ ). Le stade pubertaire est comparable entre les 2 groupes tandis que le développement de la pilosité pubienne reste significativement moins important chez les hypothyroïdiens traités ( $p < 0.001$ ).

L'âge osseux moyen demeure significativement retardé chez les hypothyroïdiens traités par rapport aux témoins ( $p < 0.01$ ). Ces résultats sont rapportés dans le Tableau 5.2.6.1.1.

- L'étude comparative des données biologiques des hypothyroïdiens en euthyroïdie au 6<sup>e</sup> mois de traitement et des témoins figure dans le Tableau 5.2.4.1.

Les taux moyens de FT4, TSH, SDHEA, Testostérone, FSH et LH ne diffèrent pas entre les 2 groupes de même que les réponses moyennes de la FSH et de la LH à la LHRH (figure 7).

Les delta FSH et delta LH sont similaires. Par contre la concentration moyenne de PRL de base ainsi que la réponse de la PRL à la TRH deviennent significativement plus faibles ( $p < 0.01$ ) chez les hypothyroïdiens traités par rapport aux témoins. Le delta PRL est comparable cependant (figure 8).

\* Dans le sexe féminin

- 10 patientes sont cliniquement euthyroïdiennes
- 4 sont hypothyroïdiennes
- 2 ne se sont pas présentées à leur contrôle.

Figure 8: Courbe de réponse de la PRL à la TRH dans le sexe masculin

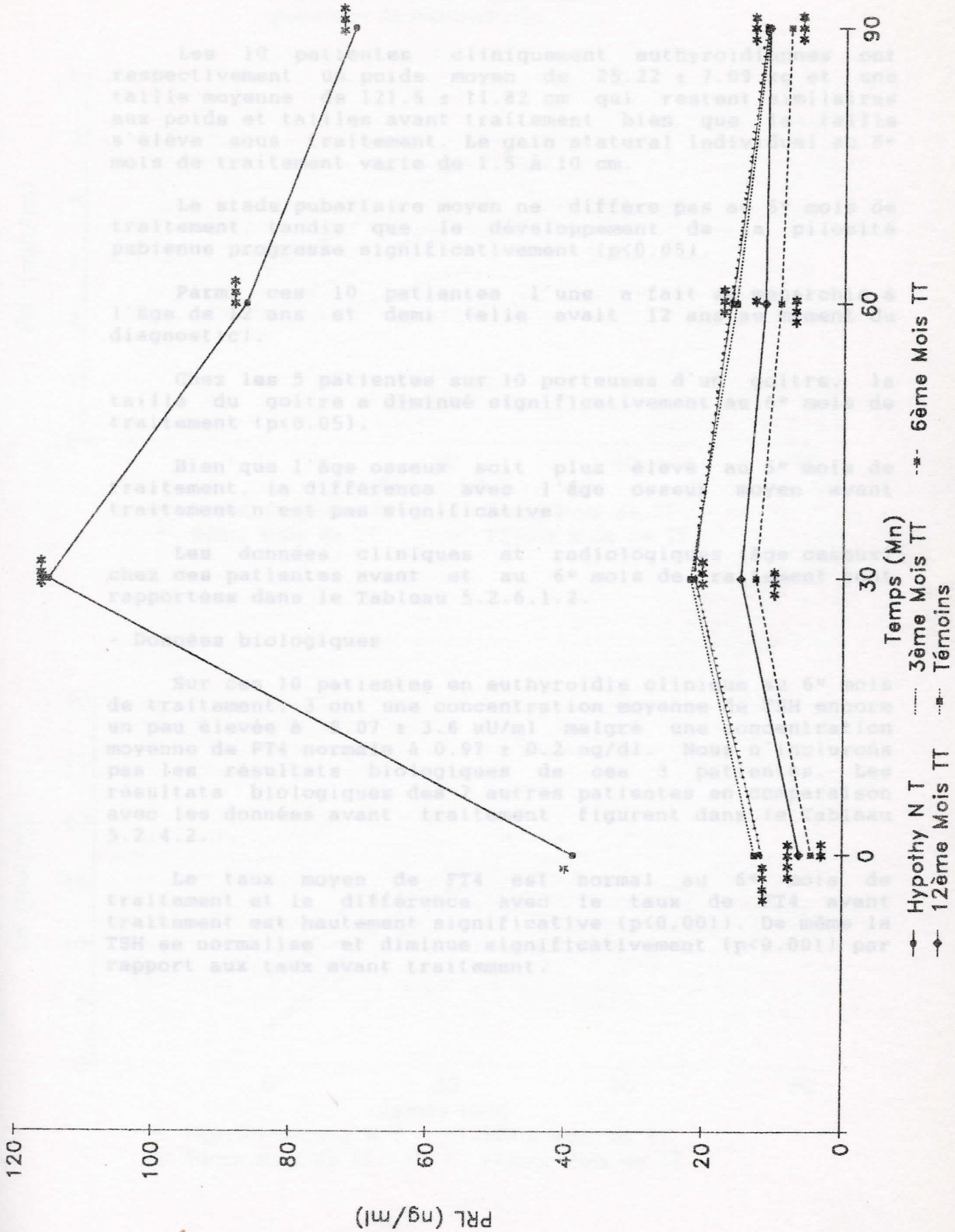


Figure 9: Courbe de réponse des FSH-LH à la LHRH chez les 5 cas de retard pubertaire de sexe masculin

Les 10 patientes cliniquement euthyroïdiennes ont respectivement un poids moyen de  $25.22 \pm 7.09$  kg et une taille moyenne de  $121.5 \pm 11.82$  cm qui restent similaires aux poids et tailles avant traitement bien que la taille s'élève sous traitement. Le gain statural individuel au 6<sup>e</sup> mois de traitement varie de 1.5 à 10 cm.

Le stade pubertaire moyen ne diffère pas au 6<sup>e</sup> mois de traitement, tandis que le développement de la pilosité pubienne progresse significativement ( $p < 0.05$ ).

Parmi ces 10 patientes l'une a fait sa ménarchie à l'âge de 12 ans et demi (elle avait 12 ans au moment du diagnostic).

Chez les 5 patientes sur 10 porteuses d'un goitre, la taille du goitre a diminué significativement au 6<sup>e</sup> mois de traitement ( $p < 0.05$ ).

Bien que l'âge osseux soit plus élevé au 6<sup>e</sup> mois de traitement, la différence avec l'âge osseux moyen avant traitement n'est pas significative.

Les données cliniques et radiologiques (âge osseux) chez ces patientes avant et au 6<sup>e</sup> mois de traitement sont rapportées dans le Tableau 5.2.6.1.2.

- Données biologiques

Sur ces 10 patientes en euthyroïdie clinique au 6<sup>e</sup> mois de traitement, 3 ont une concentration moyenne de TSH encore un peu élevée à  $8.07 \pm 3.6$   $\mu$ U/ml malgré une concentration moyenne de FT4 normale à  $0.97 \pm 0.2$  ng/dl. Nous n'incluons pas les résultats biologiques de ces 3 patientes. Les résultats biologiques des 7 autres patientes en comparaison avec les données avant traitement figurent dans le Tableau 5.2.4.2.

Le taux moyen de FT4 est normal au 6<sup>e</sup> mois de traitement et la différence avec le taux de FT4 avant traitement est hautement significative ( $p < 0.001$ ). De même la TSH se normalise et diminue significativement ( $p < 0.001$ ) par rapport aux taux avant traitement.

FSH (mU/ml)

LH (mU/ml)

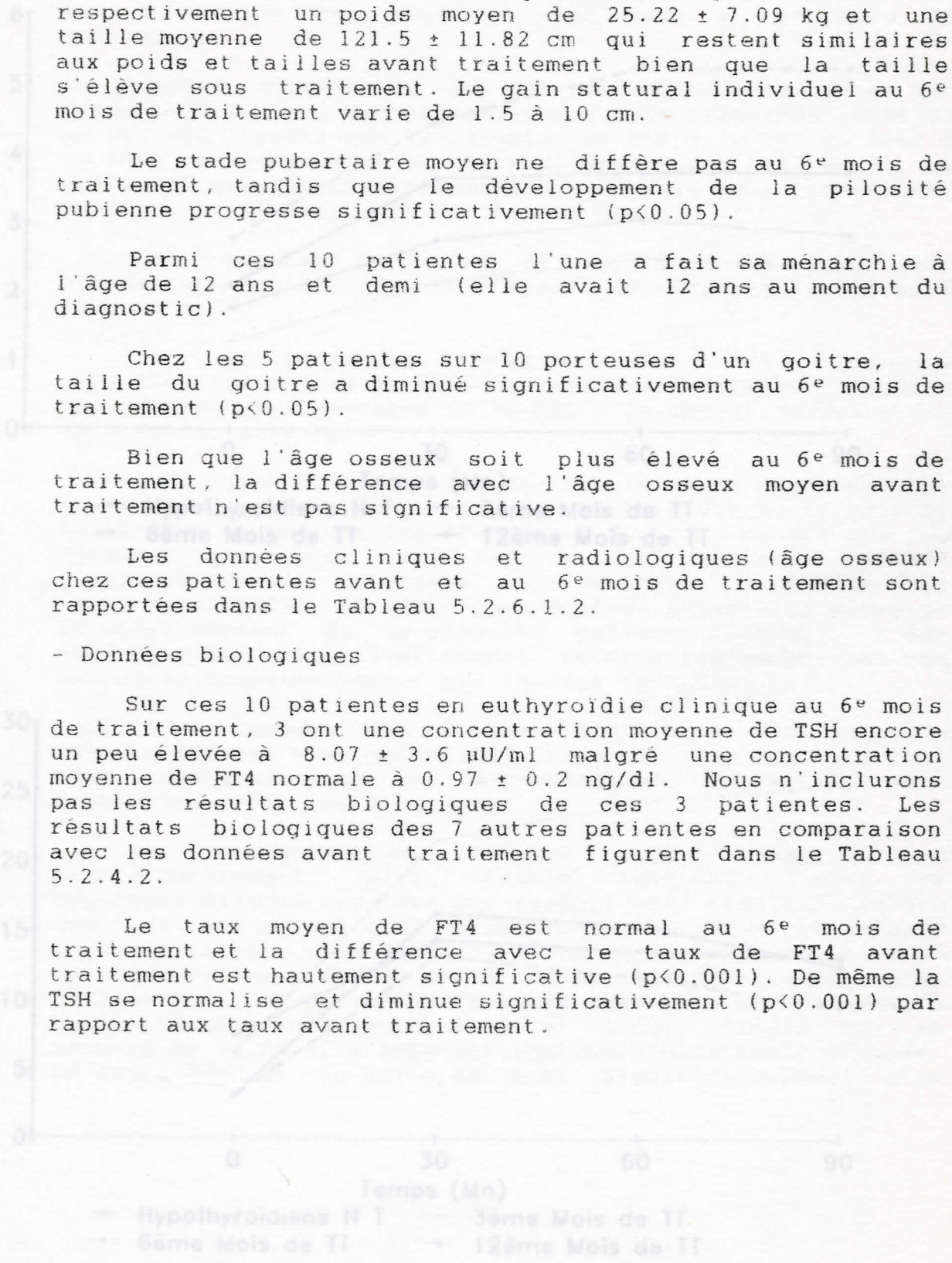
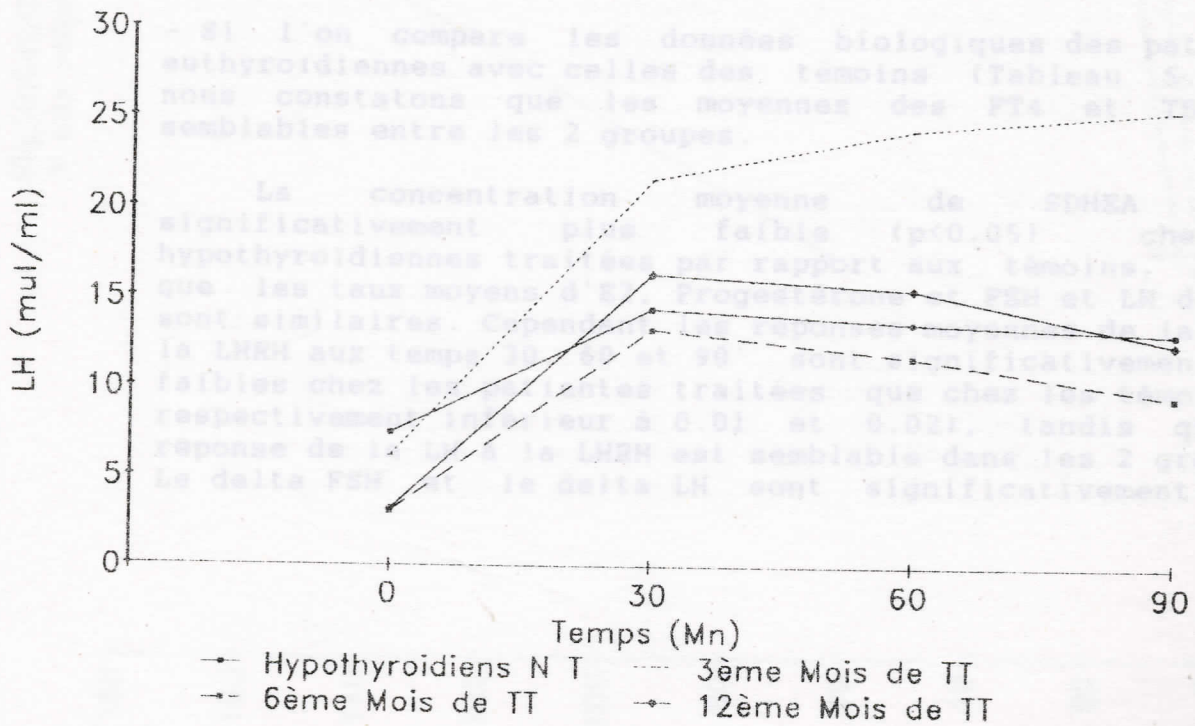
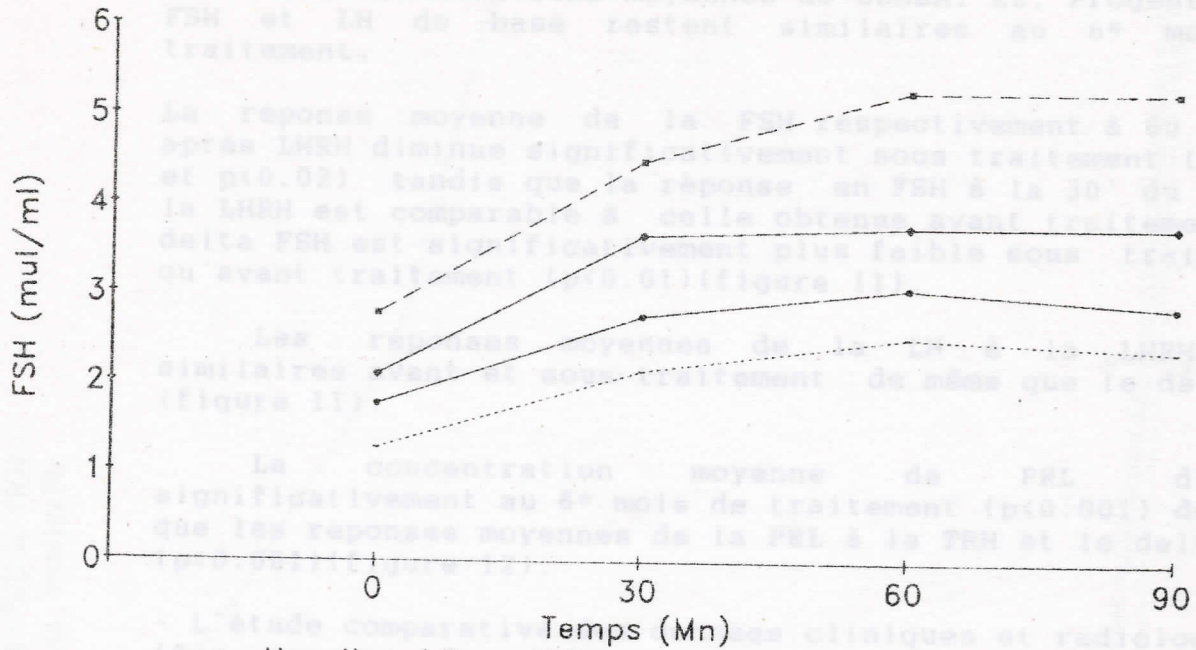


Figure 9: Courbe de réponse des FSH-LH à la LHRH chez les 5 cas de retard pubertaire de sexe masculin



Les concentrations moyennes de SDHEA, E2, Progestérone, FSH et LH de base restent similaires au 6<sup>e</sup> mois de traitement.

La réponse moyenne de la FSH respectivement à 60 et 90' après LHRH diminue significativement sous traitement ( $p < 0.01$  et  $p < 0.02$ ) tandis que la réponse en FSH à la 30' du test à la LHRH est comparable à celle obtenue avant traitement. Le delta FSH est significativement plus faible sous traitement qu'avant traitement ( $p < 0.01$ )(figure 11).

Les réponses moyennes de la LH à la LHRH sont similaires avant et sous traitement de même que le delta LH (figure 11).

La concentration moyenne de PRL diminue significativement au 6<sup>e</sup> mois de traitement ( $p < 0.001$ ) de même que les réponses moyennes de la PRL à la TRH et le delta PRL ( $p < 0.001$ )(figure 12).

- L'étude comparative des données cliniques et radiologiques (âge osseux) des patientes en euthyroïdie au 6<sup>e</sup> mois de traitement et des témoins (Tableau 5.2.6.1.2) montre que les moyennes des poids et tailles des patientes restent significativement retardées par rapport à celles des témoins ( $p < 0.001$ ) de même que le stade pubertaire moyen et le développement de la pilosité pubienne ( $p < 0.01$ ). L'âge osseux reste significativement retardé également chez nos patientes comparativement aux témoins ( $p < 0.01$ ).

- Si l'on compare les données biologiques des patientes euthyroïdiennes avec celles des témoins (Tableau 5.2.4.2) nous constatons que les moyennes des FT4 et TSH sont semblables entre les 2 groupes.

La concentration moyenne de SDHEA reste significativement plus faible ( $p < 0.05$ ) chez les hypothyroïdiennes traitées par rapport aux témoins, tandis que les taux moyens d'E2, Progestérone et FSH et LH de base sont similaires. Cependant les réponses moyennes de la FSH à la LHRH aux temps 30, 60 et 90' sont significativement plus faibles chez les patientes traitées que chez les témoins ( $p$  respectivement inférieur à 0.01 et 0.02), tandis que la réponse de la LH à la LHRH est semblable dans les 2 groupes. Le delta FSH et le delta LH sont significativement plus

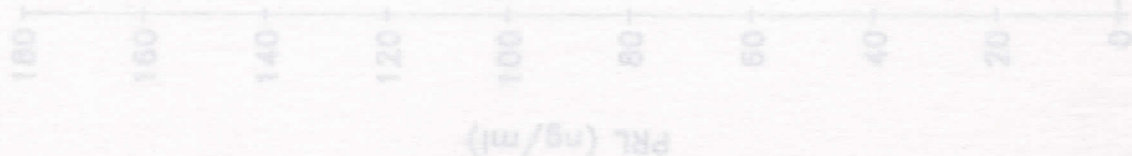


Fig10: Courbe réponse de la PRL à TRH  
5 cas retard pubertaire sexe masculin

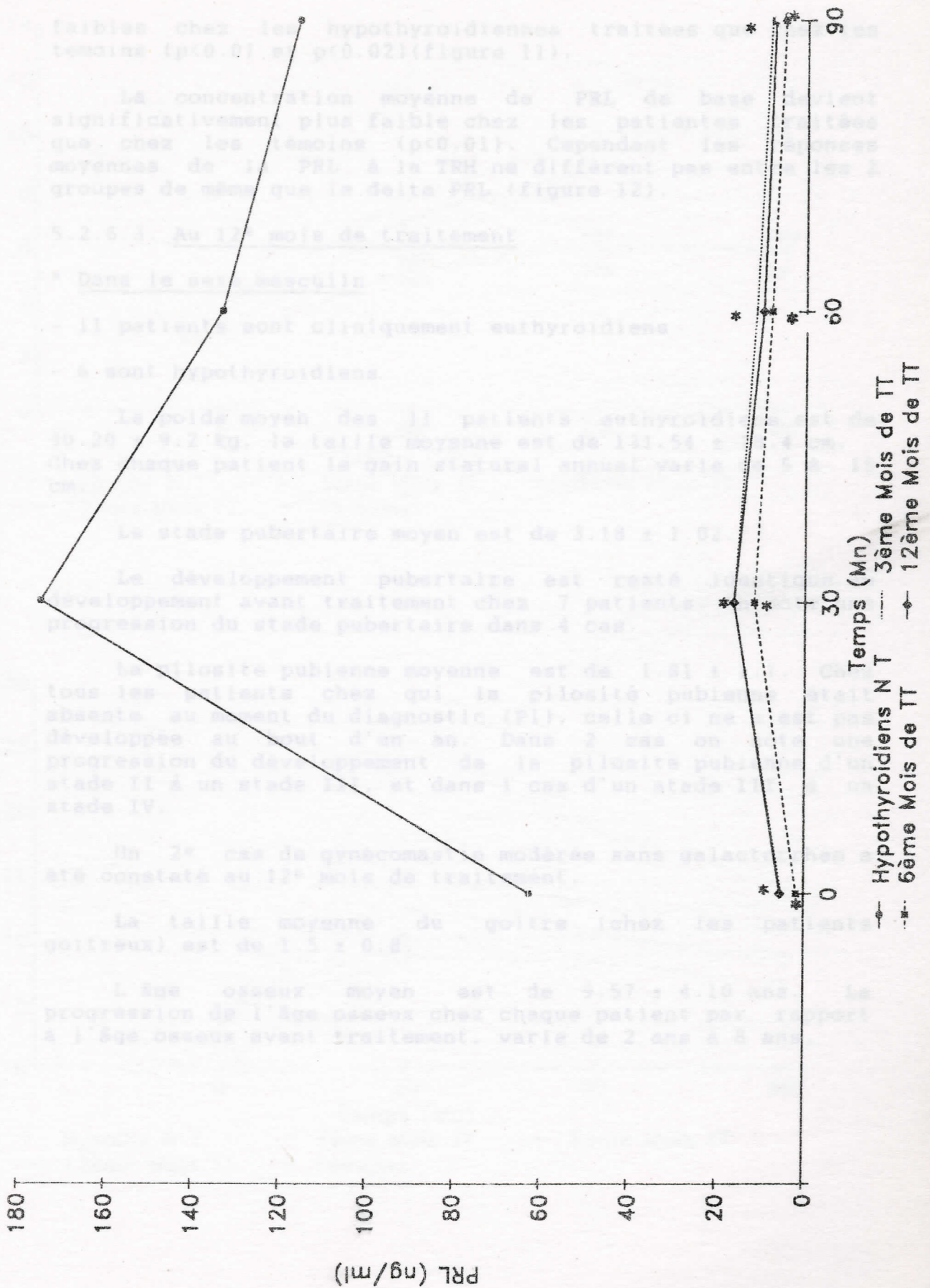


Fig10: Courbe réponse de la PRL à TRH  
5 cas retard pubertaire sexe masculin

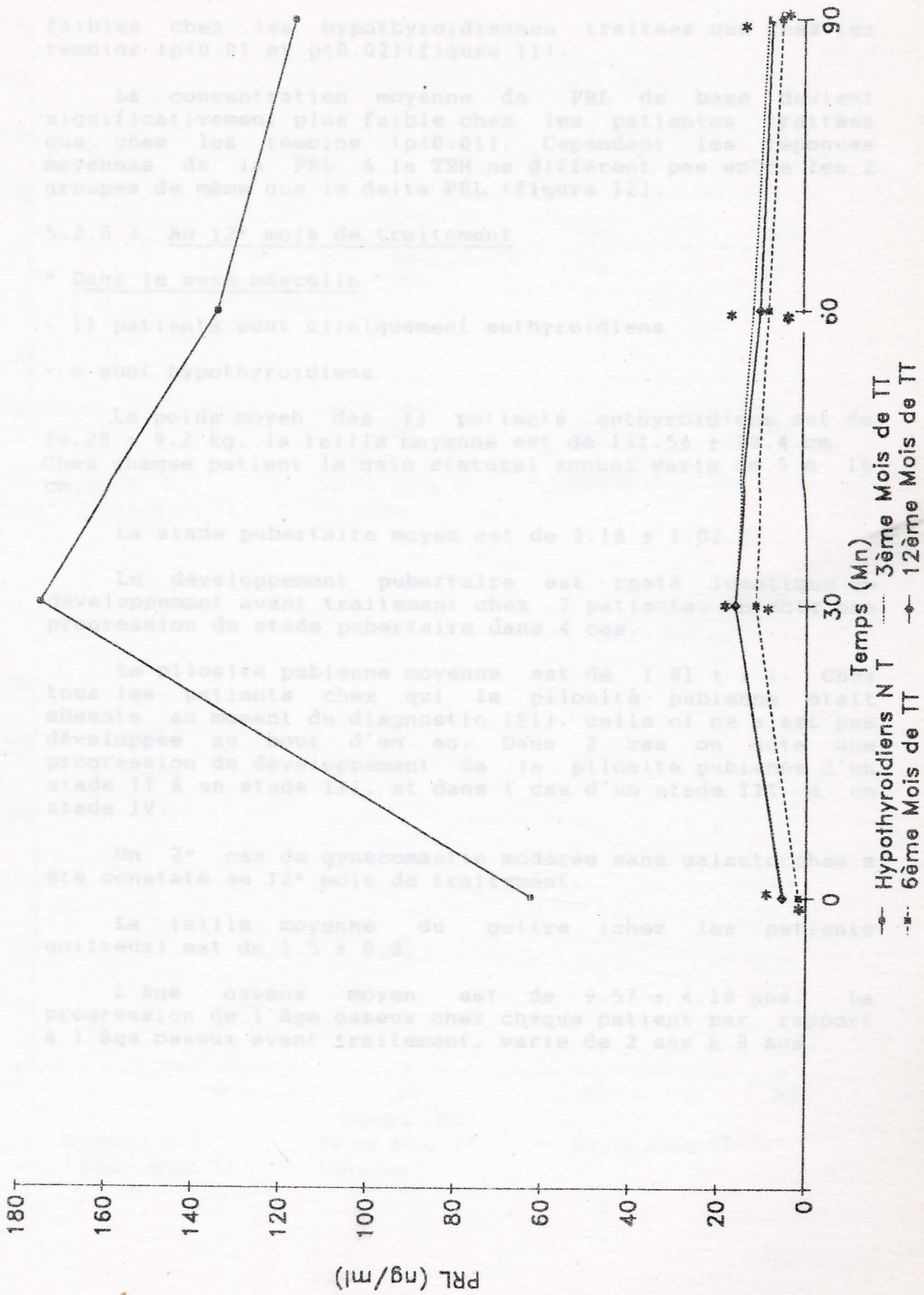




Figure 11 Courbe de réponse des PRL-LH  
à la LHRH sexe féminin

faibles chez les hypothyroïdiennes traitées que chez les témoins ( $p < 0.01$  et  $p < 0.02$ ) (figure 11).

La concentration moyenne de PRL de base devient significativement plus faible chez les patientes traitées que chez les témoins ( $p < 0.01$ ). Cependant les réponses moyennes de la PRL à la TRH ne diffèrent pas entre les 2 groupes de même que le delta PRL (figure 12).

#### 5.2.6.3. Au 12<sup>e</sup> mois de traitement

##### \* Dans le sexe masculin

- 11 patients sont cliniquement euthyroïdiens
- 6 sont hypothyroïdiens

Le poids moyen des 11 patients euthyroïdiens est de  $30.20 \pm 9.2$  kg, la taille moyenne est de  $131.54 \pm 18.4$  cm. Chez chaque patient le gain statural annuel varie de 5 à 15 cm.

Le stade pubertaire moyen est de  $3.18 \pm 1.02$ .

Le développement pubertaire est resté identique au développement avant traitement chez 7 patients. On note une progression du stade pubertaire dans 4 cas.

La pilosité pubienne moyenne est de  $1.81 \pm 1.1$ . Chez tous les patients chez qui la pilosité pubienne était absente au moment du diagnostic (P1), celle-ci ne s'est pas développée au bout d'un an. Dans 2 cas on note une progression du développement de la pilosité pubienne d'un stade II à un stade III, et dans 1 cas d'un stade III à un stade IV.

Un 2<sup>e</sup> cas de gynécomastie modérée sans galactorrhée a été constaté au 12<sup>e</sup> mois de traitement.

La taille moyenne du goitre (chez les patients goitreux) est de  $1.5 \pm 0.8$ .

L'âge osseux moyen est de  $9.57 \pm 4.10$  ans. La progression de l'âge osseux chez chaque patient par rapport à l'âge osseux avant traitement, varie de 2 ans à 8 ans.

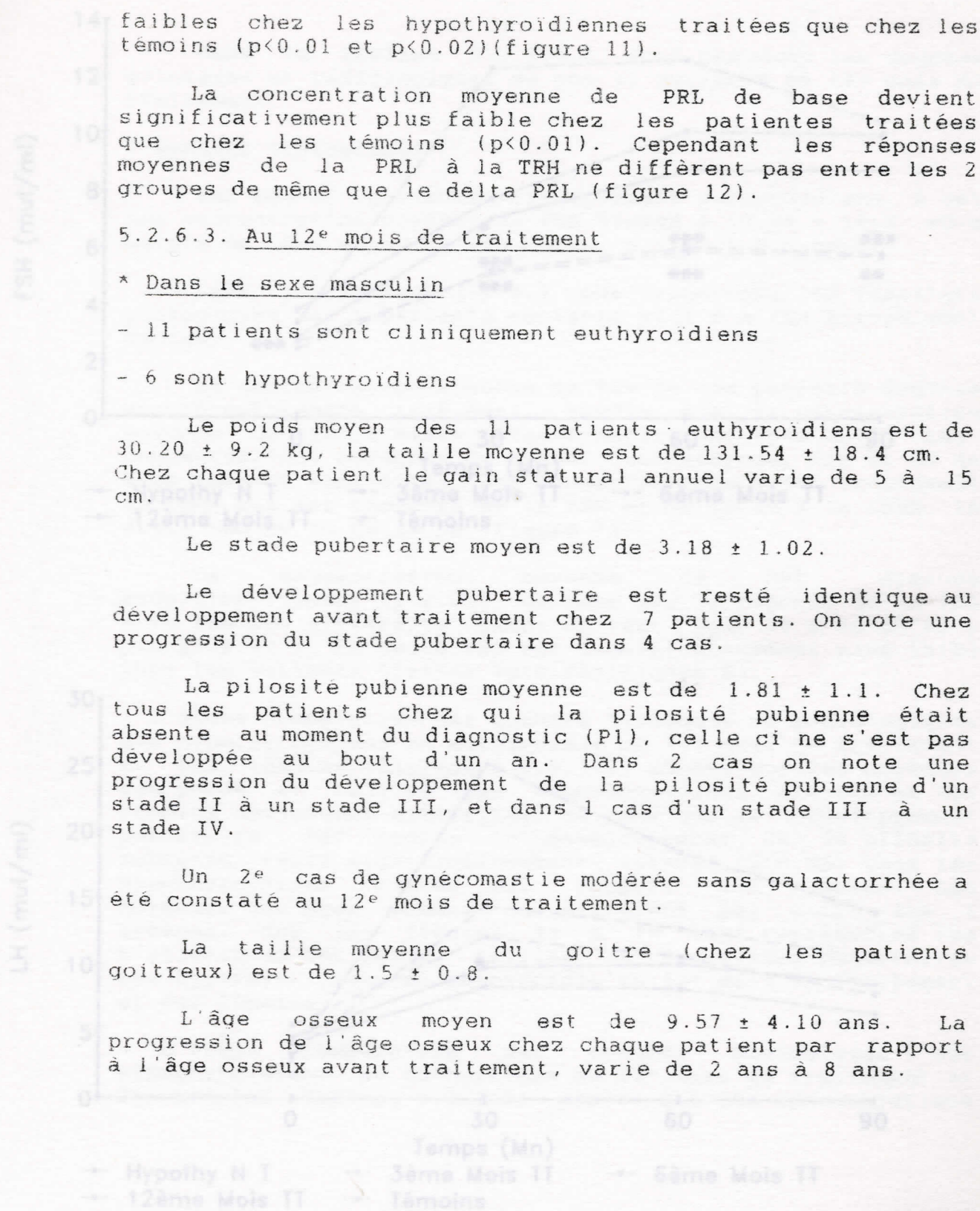
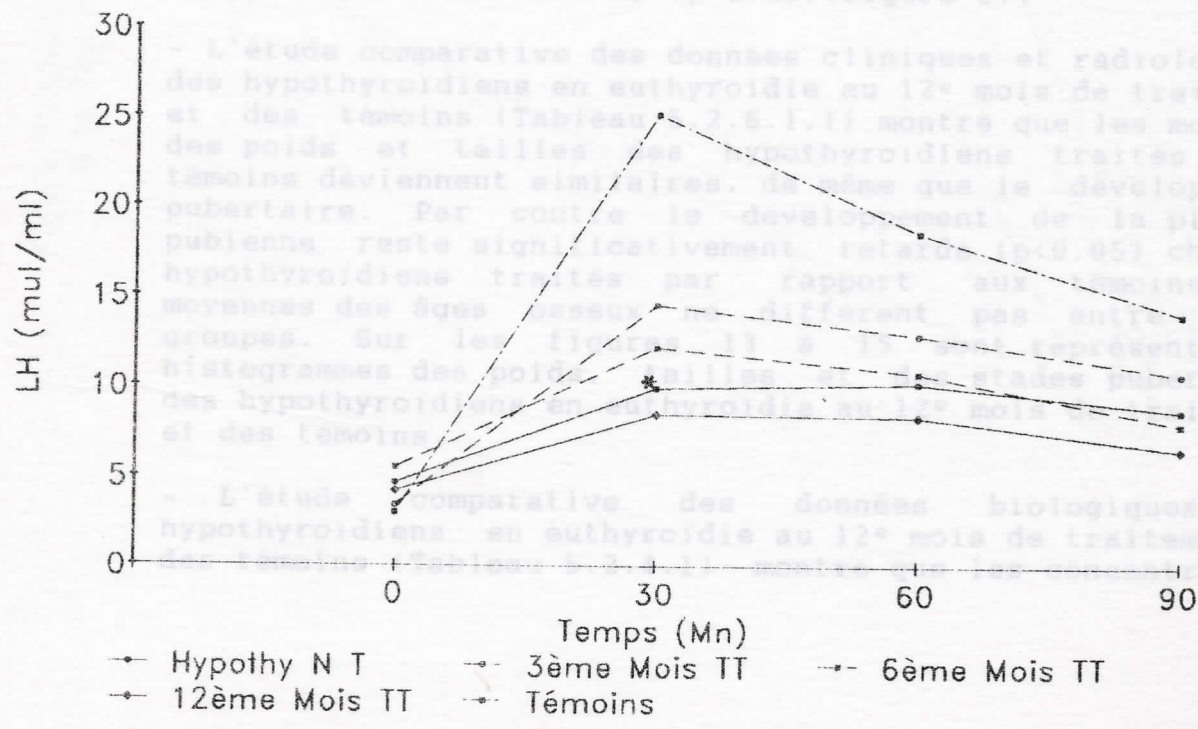
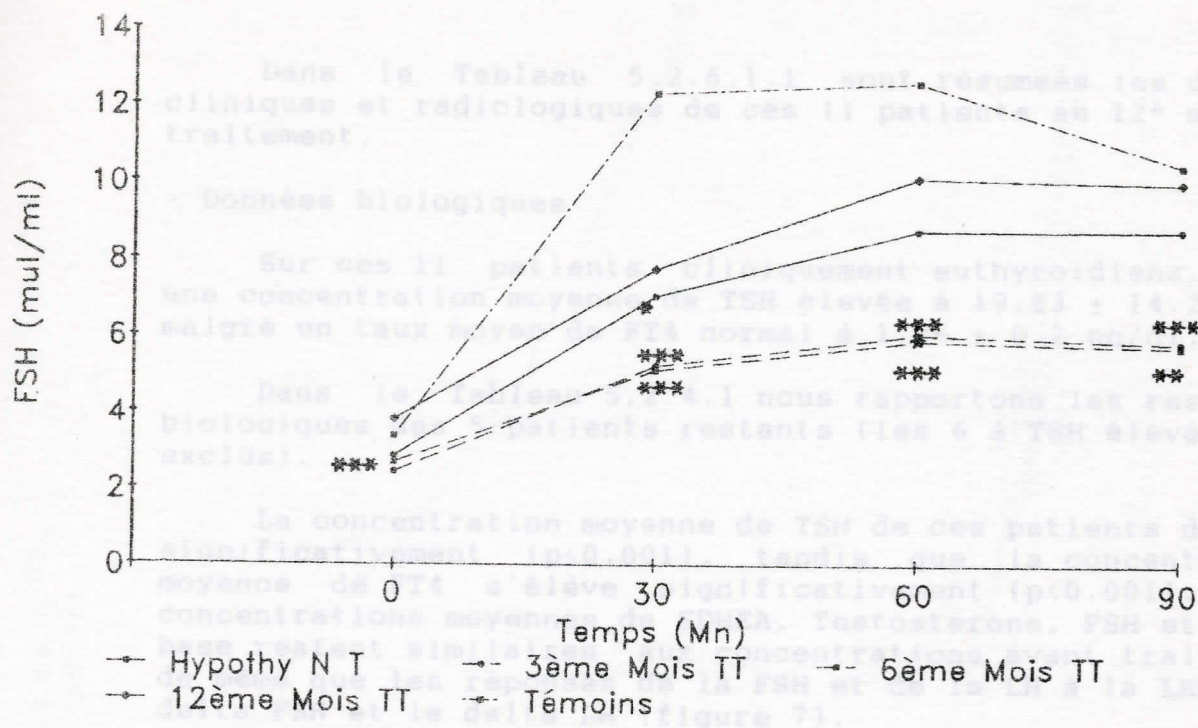


Figure 11: Courbe de réponse des FSH-LH à la LHRH sexe féminin



Dans le Tableau 5.2.6.1.1 sont résumées les données cliniques et radiologiques de ces 11 patients au 12<sup>e</sup> mois de traitement.

- Données biologiques

Sur ces 11 patients cliniquement euthyroïdiens, 6 ont une concentration moyenne de TSH élevée à  $19.83 \pm 14.2$   $\mu$ U/ml malgré un taux moyen de FT4 normal à  $1.06 \pm 0.2$  ng/dl.

Dans le Tableau 5.2.4.1 nous rapportons les résultats biologiques des 5 patients restants (les 6 à TSH élevée sont exclus).

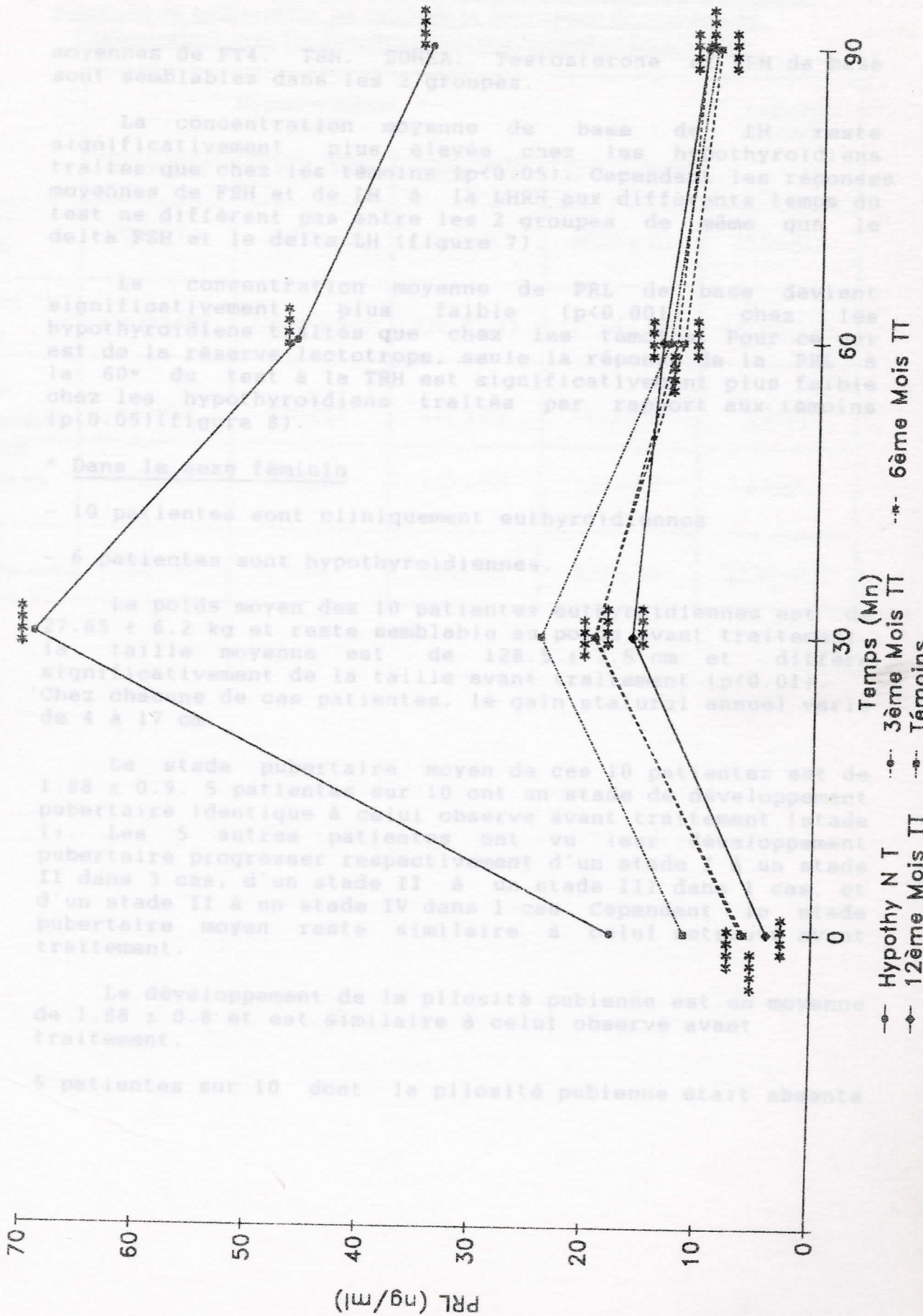
La concentration moyenne de TSH de ces patients diminue significativement ( $p < 0.001$ ), tandis que la concentration moyenne de FT4 s'élève significativement ( $p < 0.001$ ). Les concentrations moyennes de SDHEA, Testostérone, FSH et LH de base restent similaires aux concentrations avant traitement de même que les réponses de la FSH et de la LH à la LHRH, le delta FSH et le delta LH (figure 7).

La concentration moyenne de PRL diminue significativement ( $p < 0.02$ ) de même que la réponse de la PRL à la TRH aux différents temps du test ( $p < 0.01$  à 30 et 60',  $p < 0.05$  à 90'). Le delta PRL est significativement plus faible chez les patients traités ( $p < 0.05$ ) (figure 8).

- L'étude comparative des données cliniques et radiologiques des hypothyroïdiens en euthyroïdie au 12<sup>e</sup> mois de traitement et des témoins (Tableau 5.2.6.1.1) montre que les moyennes des poids et tailles des hypothyroïdiens traités et des témoins deviennent similaires, de même que le développement pubertaire. Par contre le développement de la pilosité pubienne reste significativement retardé ( $p < 0.05$ ) chez les hypothyroïdiens traités par rapport aux témoins. Les moyennes des âges osseux ne diffèrent pas entre les 2 groupes. Sur les figures 13 à 15 sont représentés les histogrammes des poids, tailles et des stades pubertaires des hypothyroïdiens en euthyroïdie au 12<sup>e</sup> mois de traitement et des témoins.

- L'étude comparative des données biologiques des hypothyroïdiens en euthyroïdie au 12<sup>e</sup> mois de traitement et des témoins (Tableau 5.2.4.1) montre que les concentrations

Figure 12: Courbe de réponse de la PRL à la TRH dans le sexe féminin



moyennes de FT4, TSH, SDHEA, Testostérone et FSH de base sont semblables dans les 2 groupes.

La concentration moyenne de base de LH reste significativement plus élevée chez les hypothyroïdiens traités que chez les témoins ( $p < 0.05$ ). Cependant les réponses moyennes de FSH et de LH à la LHRH aux différents temps du test ne diffèrent pas entre les 2 groupes de même que le delta FSH et le delta LH (figure 7).

La concentration moyenne de PRL de base devient significativement plus faible ( $p < 0.001$ ) chez les hypothyroïdiens traités que chez les témoins. Pour ce qui est de la réserve lactotrope, seule la réponse de la PRL à la 60<sup>e</sup> du test à la TRH est significativement plus faible chez les hypothyroïdiens traités par rapport aux témoins ( $p < 0.05$ ) (figure 8).

\* Dans le sexe féminin

- 10 patientes sont cliniquement euthyroïdiennes

- 6 patientes sont hypothyroïdiennes.

Le poids moyen des 10 patientes euthyroïdiennes est de  $27.65 \pm 6.2$  kg et reste semblable au poids avant traitement, la taille moyenne est de  $128.5 \pm 7.5$  cm et diffère significativement de la taille avant traitement ( $p < 0.01$ ). Chez chacune de ces patientes, le gain statural annuel varie de 4 à 17 cm.

Le stade pubertaire moyen de ces 10 patientes est de  $1.88 \pm 0.9$ . 5 patientes sur 10 ont un stade de développement pubertaire identique à celui observé avant traitement (stade I). Les 5 autres patientes ont vu leur développement pubertaire progresser respectivement d'un stade I à un stade II dans 3 cas, d'un stade II à un stade III dans 1 cas, et d'un stade II à un stade IV dans 1 cas. Cependant le stade pubertaire moyen reste similaire à celui retrouvé avant traitement.

Le développement de la pilosité pubienne est en moyenne de  $1.88 \pm 0.8$  et est similaire à celui observé avant traitement.

5 patientes sur 10 dont la pilosité pubienne était absente

**Tableau 5.2.6.1.1.**  
**Données cliniques et radiologiques (x + SD) des hypothyroïdiens de sexe masculin en euthyroïdie au cours de la 1ère année de traitement. Comparaison avec les données avant traitement et les témoins**

	Hypothyroïdiens (n=17)				Témoins (n=16)
	Avant TTT	3 M de TTT	6 M de TTT	12 M de TTT	
Poids (kg)	25,93±7,7	24,12 ± 6,4	26,4 ± 9,3	30,20 ± 9,2	35,29±9,8
Taille (cm)	116,53±16,2	119,87 ± 13,9	121,65 ± 17	131,54 ± 18,4	142,06±11,3
Stade pubertaire	2,47±0,8	2,47±0,8	2,61 ± 0,8	3,18 ± 1	2,81±1
Pilosité Pubienne	1,47± 0,7	1,47±0,7	1,53 ± 0,9	1,81 ± 1,1	2,81±1
Age osseux (ans)	5,98±3,87	===	7,51± 3,3	9,57 ± 4,1	12,20 ±2,7

Dans le Tableau 5.2.6.1.2 sont rapportés les résultats biologiques au 12<sup>e</sup> mois de traitement des 4 autres patientes.

La concentration moyenne de FT4 augmente significativement (p<0.001) tandis que la concentration moyenne de TSH diminue significativement (p<0.001).

Le taux moyen de SDHEA s'élève significativement, par rapport au taux avant traitement (p<0.05).

Les concentrations moyennes d'E2, Progéstérone, FSH et LH de base restent similaires, de même que les réponses moyennes de la FSH et de la LH à la LHRH (figure 11).

Le delta FSH ne diffère pas mais le delta LH s'élève significativement au 12<sup>e</sup> mois de traitement (p<0.05).

La concentration moyenne de PRL de base reste semblable mais les réponses moyennes de la PRL à la TRH restent

## Tableau 5.2.6.1.2

Données cliniques et radiologiques (X, SD) des euthyroïdiennes de sexe féminin au 12<sup>e</sup> mois de traitement.

avant traitement (P1) sont restées au stade P1. Parmi les 5 autres patientes, 2 sont passées d'un stade P1 à un stade P2. 1 patiente est passée d'un stade P1 à un stade P3, les 2 dernières patientes ont progressé du stade P2 au stade P3.

Chez les 5 patientes goitreuses de ce groupe, la taille moyenne du goitre a diminué significativement ( $p < 0.01$ ), elle est de 1.

L'âge osseux moyen bien qu'il ait progressé sous traitement est resté semblable à la moyenne d'âge osseux avant traitement : il est de  $7.06 \pm 0.9$  ans. chez chaque patiente la progression de l'âge osseux varie entre 1 an et 5 ans.

Les données cliniques et radiologiques de ces 10 patientes au 12<sup>e</sup> mois de traitement sont résumées dans le Tableau 5.2.6.1.2.

- Données biologiques

Parmi ces 10 patientes cliniquement euthyroïdiennes, 4 ont une concentration moyenne de TSH un peu élevée à  $8.48 \pm 2.9$   $\mu$ U/ml malgré un taux moyen de FT4 normal à  $1.22 \pm 0.02$  ng/dl.

Dans le Tableau 5.2.4.2 sont rapportés les résultats biologiques au 12<sup>e</sup> mois de traitement des 6 autres patientes.

La concentration moyenne de FT4 augmente significativement ( $p < 0.001$ ) tandis que la concentration moyenne de TSH diminue significativement ( $p < 0.001$ ).

Le taux moyen de SDHEA s'élève significativement par rapport au taux avant traitement ( $p < 0.05$ ).

Les concentrations moyennes d'E2, Progestérone, FSH et LH de base restent similaires, de même que les réponses moyennes de la FSH et de la LH à la LHRH (figure 11).

Le delta FSH ne diffère pas mais le delta LH s'élève significativement au 12<sup>e</sup> mois de traitement ( $p < 0.05$ ).

La concentration moyenne de PRL de base reste semblable mais les réponses moyennes de la PRL à la TRH chutent

**Tableau 5.2.6.1.2.**

**Données cliniques et radiologiques (X ± SD) des hypothyroïdiens de sexe féminin en euthyroïdie au cours de la 1<sup>ère</sup> année de traitement, comparaison avec les données avant traitement et les témoins**

	Hypothyroïdiens (n=16)				Témoins (n=17)
	Avant TTT	3 M de TTT	6 M de TTT	12 M de TTT	
Poids (kg)	25,38±6,3	23,25±4,5	25,22±7	27,65±6,2	38,19±10
Taille (cm)	115,17±11	117,75±8,7	121,50±11,8	120,50±7,5	145,47±14
Stade pubertaire	1,63±0,9	1,63±0,9	1,77±1,1	1,88±0,8	3,12±1,3
Pilosité Pubienne	1,38±0,8	1,38±0,8	1,88±0,8	1,88±0,8	3,06±1,2
Age osseux (ans)	5,78±2,3	===	7,06±0,9	7,24±2,9	12,39 ± 2,6



significativement ( $p < 0.001$ ) de même que le delta PRL ( $p < 0.01$ )(figure 12).

- L'étude comparative des données cliniques et radiologiques des patientes en euthyroïdie au 12<sup>e</sup> mois de traitement et des témoins (Tableau 5.2.6.1.2) montre que les moyennes des poids et des tailles des hypothyroïdiennes traitées restent significativement retardées par rapport à celles des témoins ( $p < 0.01$ ).

Il en est de même pour le stade pubertaire moyen et le développement de la pilosité pubienne ( $p < 0.01$ ). Sur les figures 16 à 18 sont représentés les histogrammes des poids, tailles et des stades pubertaires des hypothyroïdiennes en euthyroïdie au 12<sup>e</sup> mois de traitement et des témoins. L'âge osseux moyen est également significativement retardé chez les patientes traitées par rapport aux témoins ( $p < 0.001$ ).

- L'étude comparative des données biologiques des hypothyroïdiennes en euthyroïdie au 12<sup>e</sup> mois de traitement et des témoins (Tableau 5.2.4.2) montre que les concentrations moyennes de FT4 et TSH sont semblables dans les 2 groupes.

Le taux moyen de SDHEA reste significativement plus faible chez les hypothyroïdiennes traitées que chez les témoins ( $p < 0.05$ ). Les concentrations moyennes d'E2, Progesterone, FSH et LH de base sont similaires, de même que les réponses moyennes de la FSH à la LHRH. Cependant le delta FSH est significativement plus faible chez les hypothyroïdiennes traitées par rapport aux témoins ( $p < 0.05$ )(figure 11).

Les réponses moyennes de la LH à la LHRH sont significativement plus faibles chez les hypothyroïdiennes traitées comparativement aux témoins ( $p < 0.01$ ) de même que le delta LH ( $p < 0.01$ )(figure 11).

La concentration moyenne de PRL de base est significativement plus faible chez les hypothyroïdiennes traitées comparativement aux témoins ( $p < 0.001$ ). Seule la réponse de la PRL 30' après TRH est significativement plus faible chez les hypothyroïdiennes traitées ( $p < 0.02$ ), les réponses de la PRL à 60' et 90' après TRH étant comparables entre les 2 groupes, de même que le delta PRL (figure 12).

#### 5.2.6.4. Evolution des retards pubertaires au cours de la 1<sup>ère</sup> année de traitement

##### \* Dans le sexe masculin

- Données cliniques et radiologiques (Tableau 7.13 en annexe)

##### . Au 3<sup>e</sup> mois de traitement

Sur les 5 cas de retard pubertaire, 4 sont en euthyroïdie, 1 est en hypothyroïdie.

Chez les 4 patients euthyroïdiens, on note dans 1 cas un gain pondéral de 1.5 kg, dans 2 cas un perte pondérale variant de 500 g à 2 kg et dans 1 cas le poids est resté stationnaire.

Le gain statural varie de 2.5 à 8 cm suivant le cas. Globalement les moyennes des poids et tailles de ces patients restent comparables aux moyennes avant traitement.

Dans 3 cas sur 4, le stade pubertaire reste identique à celui observé avant traitement, dans 1 cas, on note une progression d'un stade I à un stade II. La pilosité pubienne reste identique. Chez les 2 patients porteurs d'un goitre respectivement de taille III et de taille II au moment du diagnostic, la taille du goitre est restée de type III dans le premier cas, et a diminué à un type I dans le 2<sup>e</sup> cas.

##### . Au 6<sup>e</sup> mois de traitement

4 patients sur 5 sont euthyroïdiens. Dans 2 cas, on note un gain pondéral (par rapport au poids avant traitement) qui varie de 1.3 à 2.5 kg. Le gain statural (par rapport à la taille avant traitement) varie de 3 à 12 cm. Les moyennes des poids et tailles restent semblables à celles notées avant traitement.

Le développement pubertaire est similaire à celui retrouvé avant traitement et au 3<sup>e</sup> mois de traitement. Le patient dont le développement pubertaire est passé d'un stade I à un stade II au 3<sup>e</sup> mois de traitement, demeure au stade II au 6<sup>e</sup> mois de traitement.

Aucune modification de la pilosité pubienne n'est observée. Une gynécomastie unilatérale droite sans galactorrhée est retrouvée dans 1 cas.

Chez les 2 patients goitreux, la taille du goitre reste identique à ce qu'elle était au 3<sup>e</sup> mois de traitement.

On note une progression de la maturation osseuse qui varie de 1.8 à 7 ans selon le cas, mais l'âge osseux moyen reste semblable à ce qu'il était avant traitement.

Au 12<sup>e</sup> mois de traitement

Seuls 3 patients sur 5 sont euthyroïdiens. Chez ces 3 patients le gain pondéral (par rapport au poids avant traitement) varie de 4 à 6.5 kg. Dans 1 cas on note une perte pondérale de 1 kg. Le gain statural comparativement à la taille avant traitement varie de 6.5 à 15 cm suivant le cas.

2 patients sur 3 qui étaient tous 2 à un stade III pubertaire avant traitement, atteignent un stade IV. 1 patient reste au même stade (II).

La pilosité pubienne reste absente chez 2 patients sur 3. Dans 1 cas où elle était au stade 2 avant traitement, elle progresse à un stade 3.

La gynécomastie unilatérale droite constatée chez 1 patient au 6<sup>e</sup> mois de traitement reste identique.

La progression de l'âge osseux (par rapport à l'âge osseux avant traitement) varie de 3.2 ans à 8 ans suivant le cas.

- Données biologiques (Tableau 7.13 en annexe)

L'étude des différents paramètres biologiques sous traitement révèle une augmentation significative du taux de FT4 et une diminution significative du taux de TSH ( $p < 0.01$ ).

Les taux de Testostérone et la réserve gonadotrope restent similaires sous traitement. Cependant on note une tendance à l'augmentation de la réponse en LH à la LHRH au 3<sup>e</sup> mois de traitement comparativement à la réponse observée avant traitement. La réponse en LH à la LHRH semble diminuer

au 6<sup>e</sup> et au 12<sup>e</sup> mois de traitement. La réserve en FSH semble plus importante au 6<sup>e</sup> mois de traitement. Les concentrations moyennes de PRL diminuent sous traitement de même que la réponse de la PRL à la TRH ( $p < 0.05$ ) (figures 9 et 10).

\* Dans le sexe féminin

- Données cliniques et radiologiques (Tableau 7.14 en annexe)

. Au 3<sup>e</sup> mois de traitement

Sur les 2 patientes ayant d'un retard pubertaire, une seule est en euthyroïdie. On note chez elle un gain pondéral de 2.5 kg, et un gain statural de 5 cm. Son développement pubertaire a progressé d'un stade II à un stade III et la pilosité pubienne d'un stade 1 à un stade 2.

. Au 6<sup>e</sup> mois de traitement

Les 2 patientes ayant un retard pubertaire sont en euthyroïdie. Le gain pondéral par rapport au poids avant traitement varie de 3 à 3.5 kg. Le gain statural comparativement à la taille avant traitement varie de 1 à 6 cm.

La patiente dont le développement pubertaire était passé d'un stade II avant traitement à un stade III au 3<sup>e</sup> mois de traitement, demeure au stade III. La 2<sup>e</sup> patiente a progressé d'un stade II à un stade III.

La pilosité pubienne a progressé vers un stade 3 et un stade 2 respectivement chez les 2 patientes. La maturation de l'âge osseux varie de 1.9 à 3.1 ans par rapport à l'âge osseux avant traitement.

. Au 12<sup>e</sup> mois de traitement

1 patiente ne s'est pas présentée à son contrôle et la 2<sup>e</sup> est en hypothyroïdie.

- Données biologiques (Tableau 7.14 en annexe)

Au 3<sup>e</sup> mois de traitement les données biologiques concernent une seule patiente euthyroïdienne. Au 6<sup>e</sup> mois

de traitement 1 patiente sur 2 n'a pu bénéficier d'exploration dynamique des fonctions gonadotrope et lactotrope.

L'étude du profil de la fonction gonadotrope chez la patiente en euthyroïdie au 3<sup>e</sup> mois de traitement montre l'existence d'une augmentation de la réserve en FSH et LH sous stimulation par la LHRH, et une diminution de la réserve lactotrope. Le taux d'E2 bien que bas a augmenté sous traitement. Il est à noter que cette patiente conserve un taux de TSH élevé malgré une euthyroïdie périphérique (FT4).

Au 6<sup>e</sup> mois de traitement on note également une augmentation du taux d'E2 chez les 2 patientes, et une augmentation de la réponse de la LH à la LHRH comparativement à la réponse obtenue avant traitement chez 1 patiente. Il y a également une diminution de la réponse de la PRL à la TRH.

L'étude des corrélations sous traitement révèle :

- Chez les garçons hypothyroïdiens :

- . une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre la taille et le stade pubertaire,
- . une corrélation positive peu significative ( $p < 0.05$ ) entre la taille et l'âge osseux,
- . une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre le stade pubertaire et l'âge osseux au 12<sup>e</sup> mois de traitement,
- . une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre la FT4 et le stade pubertaire, et entre la FT4 et l'âge osseux,
- . une corrélation positive peu significative ( $p < 0.05$ ) entre la FSH et le stade pubertaire,
- . une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.01$ ) entre la LH et le stade pubertaire,
- . une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre Testostérone et stade pubertaire au 12<sup>e</sup> mois de traitement.

Nous avons recherché également des corrélations sous traitement entre les paramètres de la fonction thyroïdienne et les paramètres des fonctions surrénalienne et gonadique.

On note :

- . une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.01$ ) au 3<sup>e</sup> et au 12<sup>e</sup> mois de traitement entre taux de FT4 et taux de Testostérone,
- . une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.01$ ) entre taux de FT4 et taux de SDHEA,
- . une corrélation négative hautement significative ( $p < 0.01$ ) entre taux de FT4 et taux de LH au 12<sup>e</sup> mois de traitement,
- . une corrélation négative hautement significative ( $p < 0.01$ ) entre taux de FT4 et taux de PRL au 12<sup>e</sup> mois de traitement,
- . une corrélation positive faiblement significative ( $p < 0.05$ ) entre taux de TSH et taux de PRL au 3<sup>e</sup> mois de traitement,

- Chez les filles hypothyroïdiennes :

- . une corrélation positive peu significative ( $p < 0.05$ ) entre la taille et le stade pubertaire d'une part et entre la taille et l'âge osseux d'autre part,
- . une corrélation positive non significative entre le stade pubertaire et l'âge osseux,
- . une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre la FT4 et le stade pubertaire, et positive peu significative ( $p < 0.05$ ) entre le taux de FT4 et l'âge osseux,
- . une corrélation positive peu significative ( $p < 0.05$ ) entre taux de FSH et stade pubertaire et positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre taux de LH et stade pubertaire,
- . une corrélation positive peu significative ( $p < 0.05$ ) entre taux de PRL et stade pubertaire,
- . une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre taux d'E2 et stade pubertaire,
- . il existe des corrélations positives non significatives entre les différents paramètres étudiés (TSH, SDHEA, E2, Progestérone, FSH, LH et PRL) et l'âge osseux.

On note de plus :

- . une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.01$ ) entre taux de FT4 et taux d'E2
- . une corrélation négative hautement significative ( $p < 0.01$ ) :
  - . entre taux de FT4 et taux de FSH
  - . entre taux de FT4 et taux de LH
  - . entre taux de FT4 et taux de PRL
- . une corrélation positive hautement significative entre taux de TSH et taux d'E2 ( $p < 0.01$ ) uniquement au 12<sup>e</sup> mois de traitement,

. une corrélation positive hautement significative ( $p < 0.01$ ) entre taux de TSH et taux de Progesterone dès le 3<sup>e</sup> mois de traitement.

#### 5.2.7. Evolution à long terme des hypothyroïdiens sous traitement

##### 5.2.7.1. Dans le sexe masculin

Le recul moyen sous traitement est de  $53.29 \pm 14.8$  mois soit plus de 4 ans et demi avec des extrêmes allant de 24 mois à 73 mois.

L'étude comparative des données cliniques et radiologiques des hypothyroïdiens avant traitement et sous traitement au long cours figure dans le Tableau 5.2.7.1.1).

Le gain pondéral moyen par rapport au poids avant traitement est de  $15.39 \pm 7.2$  kg avec des extrêmes allant de 2.8 à 31.6 kg. Le gain statural moyen par rapport à la taille avant traitement est de  $29.52 \pm 10.01$  cm.

10 patients sur 17 ont achevé leur puberté (stade V) en moyenne à  $30.7 \pm 13.1$  mois de traitement avec des extrêmes variant de 6 mois à 59 mois. 2 patients sur 17 sont au stade IV après  $65 \pm 8$  mois de traitement en moyenne. Les autres patients sont encore au stade II ou III. Le développement de la pilosité pubienne est retardé par rapport au développement génital 12 fois sur 17, soit dans 70.58% des cas, et en accord avec le développement génital 5 fois sur 17 soit dans 29.41% des cas.

Le gain moyen d'âge osseux sur une période de  $43.38 \pm 15.36$  mois (les malades n'ayant pas tous effectué leur radiographie du poignet en fin d'étude) est de  $6.63 \pm 3.01$  ans avec des extrêmes allant de 2 ans et 3 mois à 12 ans et 2 mois.

Les données cliniques et radiologiques des hypothyroïdiens traités diffèrent significativement des données avant traitement ( $p < 0.001$ ).

Sur le plan biologique l'étude des concentrations de base de FSH, LH, SDHEA, Testostérone et PRL révèle (Tableau 5.2.7.1.1) que la concentration moyenne de FSH sous traitement devient significativement plus élevée qu'avant traitement ( $p < 0.05$ ). Par contre la concentration de LH des

PRL  
(ng/ml)

$38.83 \pm 9.9$

$12.99 \pm 11.2$

**Tableau 5.2.7.1.1.**

**Etude comparative des données cliniques, biologiques et radiologiques (X ± SD) des hypothyroïdiens de sexe masculin avant traitement et sous traitement au long cours**

	Avant Traitement (n=17)	Sous Traitement (n=17)
Poids (kg)	**** 25,38 ± 7,7	42,16 ± 11,6
Taille (cm)	**** 116,53 ± 16,2	150,12 ± 14,8
Stade pubertaire	**** 2,47 ± 0,8	4,17 ± 1,09
Pilosité pubienne	**** 1,47 ± 0,7	3,64 ± 1,4
Age osseux (an)	**** 5,98 ± 3,8	11,64 ± 4,2
FSH (mUI/ml)	* 2,21 ± 1,09	3,13 ± 1,5
LH (mUI/ml)	* 5,98 ± 4,2	3,67 ± 2,1
SDHEA (ng/ml)	* 292,19 ± 368,3	583,48 ± 479,2
Testostérone (ng/ml)	NS 1,62 ± 1,9	2,13 ± 2,4
PRL (ng/ml)	* 38,83 ± 47,9	12,99 ± 11,2

NS : non significatif / \* : p < 0,05 / \*\*\*\*: p < 0,001



hypothyroïdiens traités est significativement plus faible qu'avant traitement ( $p < 0.05$ ) de même que la concentration de PRL ( $p < 0.05$ ). La concentration de SDHEA, s'élève significativement sous traitement ( $p < 0.05$ ) tandis que la concentration de Testostérone reste semblable.

En ce qui concerne le suivi longitudinal des 5 cas de retard pubertaire, les données cliniques et radiologiques avant et sous traitement rapportées dans le Tableau 7.13 en annexe diffèrent significativement. Le gain pondéral moyen par rapport au poids avant traitement est de  $13.22 \pm 3.13$  kg avec des extrêmes allant de 7.5 à 15.7 kg. Le gain statural moyen par rapport à la taille avant traitement est de  $29.7 \pm 8.77$  cm avec des extrêmes variant entre 14 et 37.5 cm.

4 patients sur 5 ont achevé leur puberté (stade V) en l'espace de  $39 \pm 12.7$  mois de traitement en moyenne, avec des extrêmes allant de 28 à 59 mois.

Chez 1 patient dont le recul sous traitement est de 2 ans, le développement pubertaire s'est fait du stade I au stade III.

Le développement de la pilosité pubienne est retardé par rapport au développement génital 4 fois sur 5.

Sur une période de traitement de  $45 \pm 21.03$  mois en moyenne (avec des extrêmes de 18 mois à 71 mois) le gain moyen d'âge osseux par rapport à l'âge osseux avant traitement est de  $7.7 \pm 2.09$  ans chez ces 5 patients.

Sur le plan biologique la concentration de base de FSH devient significativement plus élevée sous traitement ( $p < 0.02$ ) comparativement à la concentration avant traitement. La concentration de LH diminue par contre sous traitement tout en ne différant pas significativement de la concentration avant traitement. Il en est de même pour la concentration de PRL. Les taux moyens de SDHEA et de Testostérone bien que plus élevés sous traitement ne diffèrent pas significativement des taux avant traitement. Ces données biologiques figurent dans le Tableau 7.13 en annexe.

#### 5.2.7.2. Dans le sexe féminin

Le recul sous traitement est en moyenne de  $48.93 \pm 12.23$

mois avec des extrêmes allant de 18 mois à 78 mois.

Les données cliniques et radiologiques des hypothyroïdiennes sous traitement au long cours diffèrent significativement des données avant traitement (Tableau 5.2.7.2.2). Le gain pondéral moyen par rapport au poids avant traitement est de  $15.29 \pm 6.95$  kg avec des extrêmes variant entre 6 et 27.7 kg. Le gain statural moyen par rapport à la taille avant traitement est de  $24.37 \pm 10.29$  cm.

Sur les 16 patientes, 5 ont achevé leur puberté (stade V) en moyenne au  $33.2 \pm 11.9^e$  mois de traitement avec des extrêmes variant de 19 mois à 53 mois.

6 patientes ont atteint le stade IV pubertaire en moyenne au  $39.33 \pm 16.96^e$  mois de traitement avec des extrêmes allant de 12 à 58 mois.

La jeune fille âgée de 22 ans ayant une aménorrhée primaire au début de l'étude a fait sa ménarchie 2 ans et 4 mois après la mise en route du traitement soit à l'âge de 24 ans. Il est à noter que le traitement substitutif a été très irrégulièrement suivi chez cette patiente durant les 18 premiers mois de traitement.

Le développement de la pilosité pubienne s'est fait de façon retardée par rapport au développement génital 11 fois sur 16 soit dans 68.79% des cas, en accord avec le développement génital 2 fois sur 16 soit dans 12.5% des cas, en avance sur le développement génital 3 fois sur 16 soit dans 18.75% des cas.

Au cours de ce suivi longitudinal, 11 patientes sur 16 dont l'âge au moment du diagnostic variait entre 8 et 22 ans, ont fait leur ménarchie. L'âge moyen d'apparition des premières règles est de  $15.76 \pm 3.26$  ans. Le gain moyen d'âge osseux par rapport à l'âge osseux avant traitement sur une période moyenne de  $46.30 \pm 7.75$  mois est de  $5.94 \pm 2.76$  ans avec des extrêmes de 1 ans et 9 mois à 11 ans.

L'âge moyen de la ménarchie est retardé chez les hypothyroïdiennes traitées comparativement aux témoins bien que la différence ne soit pas statistiquement significative.

La comparaison des paramètres biologiques statiques gonadiques et surrénaliens des hypothyroïdiennes sous

NS) non significatif  
 \* p < 0.05  
 \*\* p < 0.01  
 \*\*\* p < 0.001

Figure 13 Poids des Hypothyroïdiens de sexe masculin à 1 an de traitement et des Témoin

traitement par rapport aux données avant traitement (Tableau 5.2.7.2.2) révèle que la concentration moyenne de FSH devient significativement plus élevée ( $p < 0.05$ ) chez les hypothyroïdiennes traitées, tandis que la concentration de LH reste similaire. Le taux moyen de SDHEA bien que plus élevé sous traitement ne diffère pas significativement du taux avant traitement. Les concentrations d'E2 et de Progestérone sont significativement plus élevées sous traitement ( $p < 0.01$  et  $p < 0.05$ ). La concentration moyenne de PRL de base ne diminue pas significativement sous traitement.

En ce qui concerne les 2 cas de retard pubertaire dont l'âge au moment du diagnostic était respectivement de 15 ans et demi et 17 ans, le recul sous traitement est respectivement de 27 et de 53 mois. Sur le Tableau 7.14 en annexe figurent les données cliniques et radiologiques de ces 2 patientes avant et sous traitement (les différences sont hautement significatives :  $p < 0.01$ ).

Le stade V pubertaire a été atteint au 35<sup>e</sup> mois de traitement dans 1 cas, et dans 1 cas la patiente a atteint le stade IV au bout de 1 an de traitement.

Le développement de la pilosité pubienne s'est fait de façon retardée par rapport au développement génital dans 1 cas sur 2. L'âge d'apparition des lères règles est respectivement de 17 ans et 18 ans. Nous ne disposons de contrôle récent de l'âge osseux que chez 1 patiente (il est de 14 ans).

Sur le plan biologique, les concentrations d'E2 et de Progestérone bien que plus élevées sous traitement restent similaires aux taux avant traitement. La concentration de PRL de base reste semblable également (Tableau 7.14 en annexe).

### 5.3. DISCUSSION

A travers cette étude longitudinale sur la puberté chez l'enfant hypothyroïdien, nous avons tenté de dégager les profils cliniques, étiologiques et biologiques des fonctions thyroïdienne et gonadique de l'hypothyroïdie juvénile dans notre pays et d'aboutir à un pronostic.

Le premier élément important qui ressort de cette étude c'est la fréquence et la sévérité des cas d'hypothyroïdie

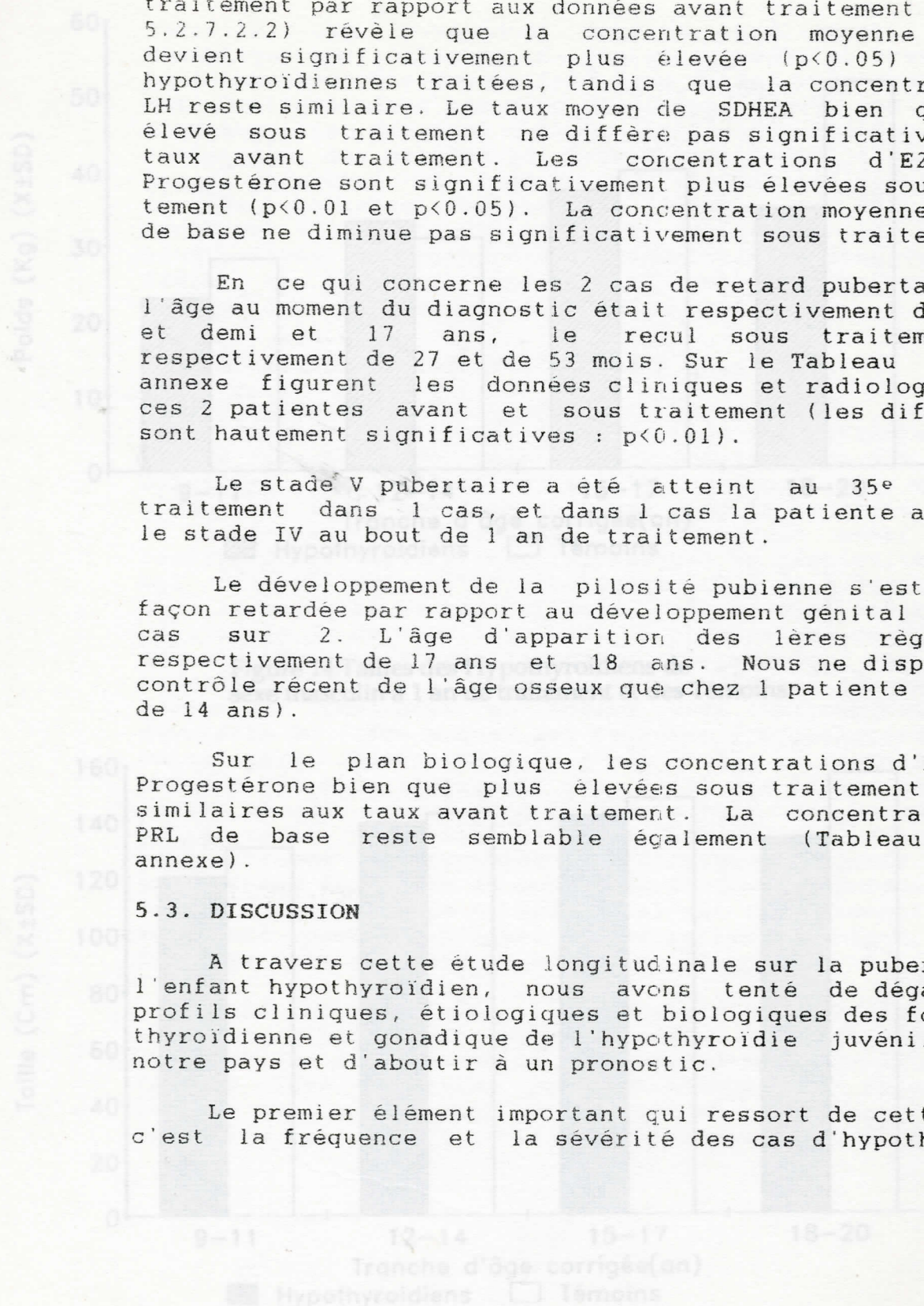


Figure 13: Poids des Hypothyroïdiens de sexe masculin à 1 an de traitement et des Témoins

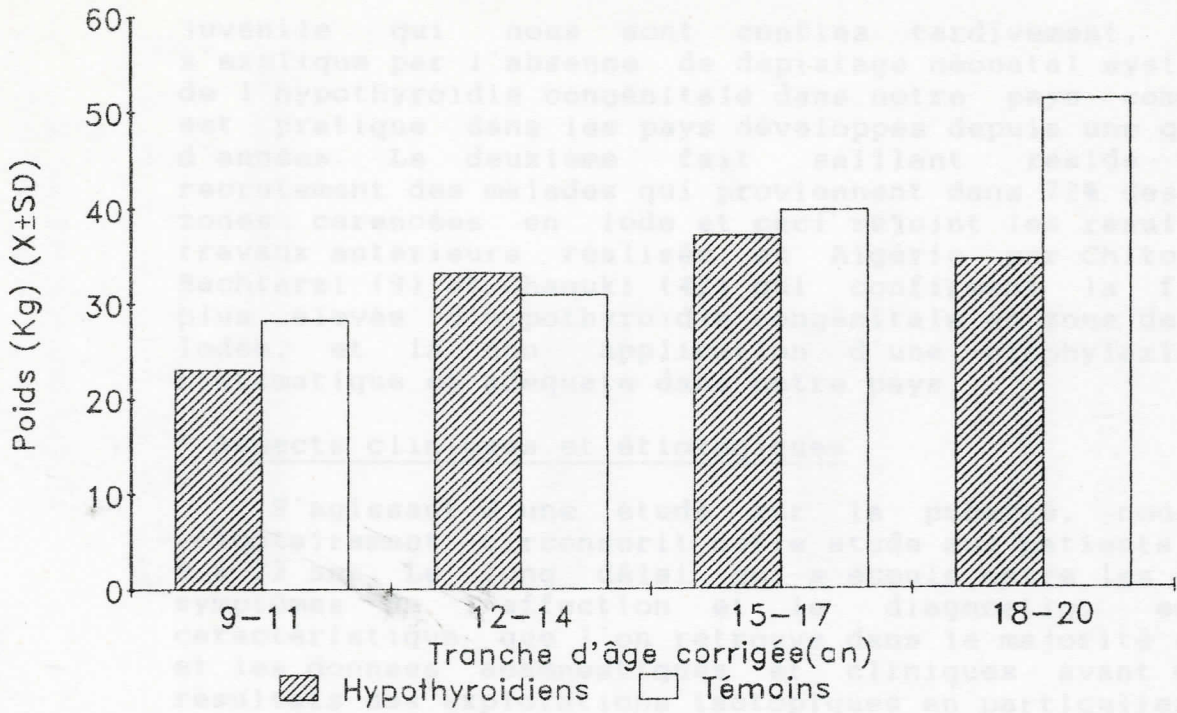


Figure 14: Tailles des Hypothyroïdiens de sexe masculin à 1 an de traitement et des Témoins

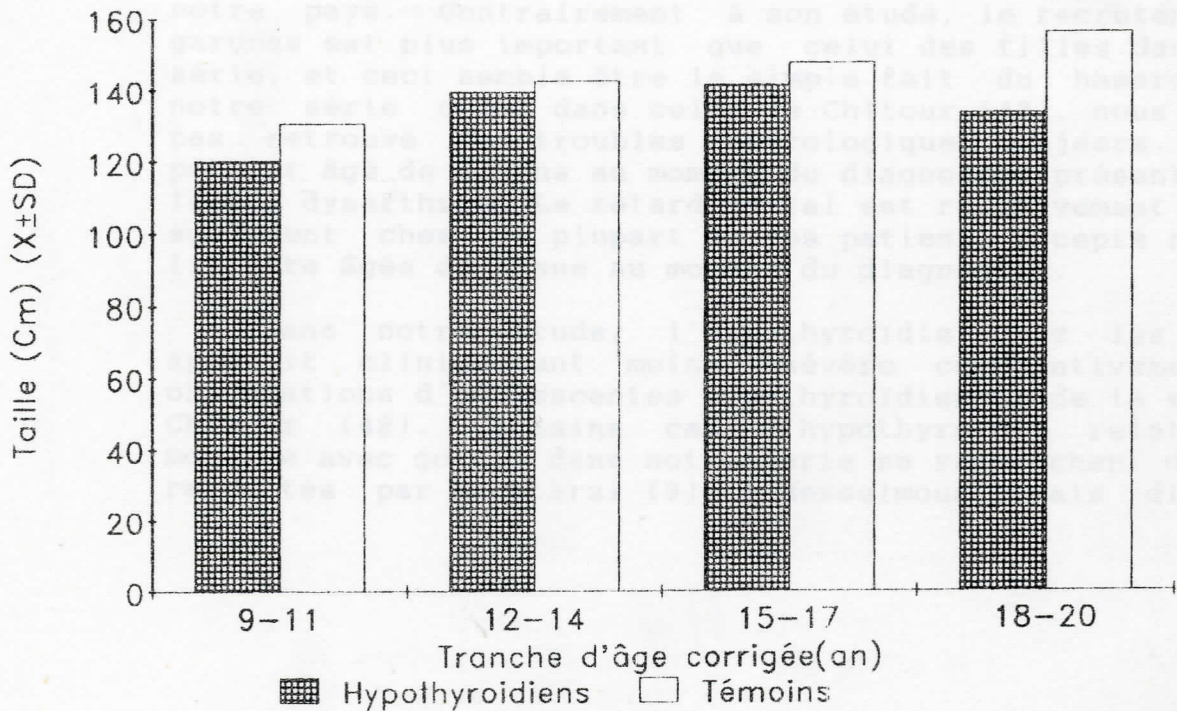


Figure 15 Stades pubertaires en % des  
Hypothyroïdiens à 1 an de traitement  
de sexe masculin

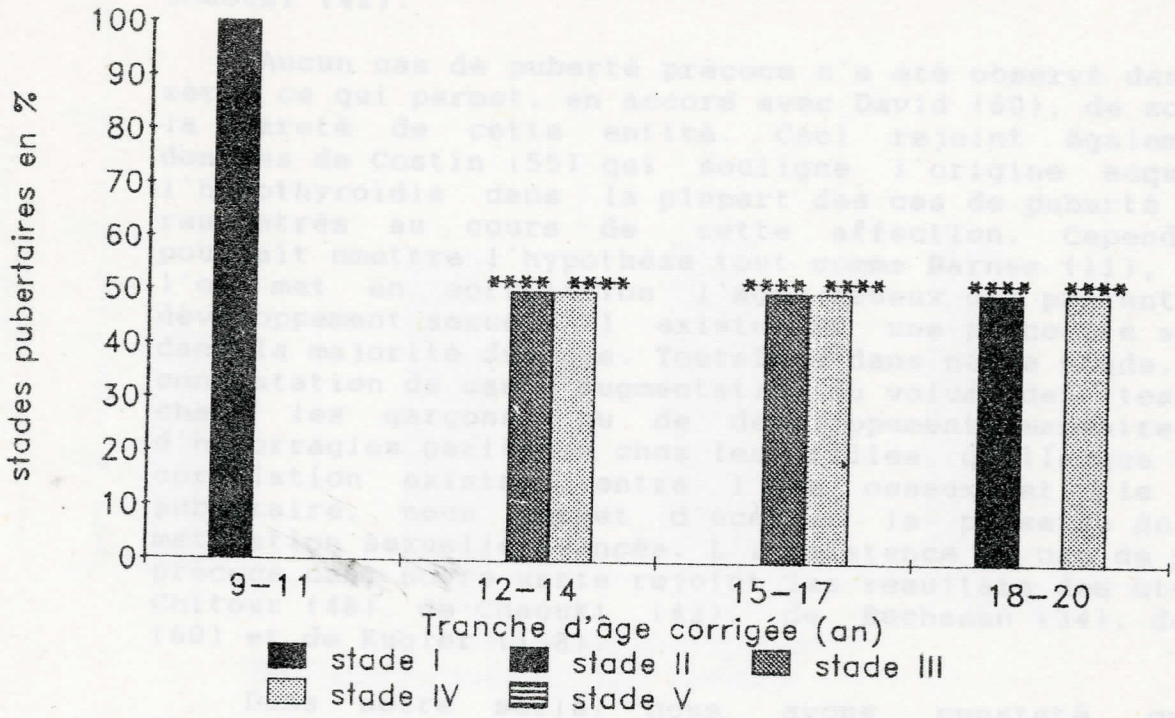
juvénile qui nous sont confiés tardivement, et ceci s'explique par l'absence de dépistage néonatal systématique de l'hypothyroïdie congénitale dans notre pays comme cela est pratiqué dans les pays développés depuis une quinzaine d'années. Le deuxième fait saillant réside dans le recrutement des malades qui proviennent dans 72% des cas de zones carencées en iode et ceci rejoint les résultats des travaux antérieurs réalisés en Algérie par Chitour (48), Bachtarzi (9) et Chaouki (42) qui confirment la fréquence plus élevée d'hypothyroïdie congénitale en zone de carence iodée, et la non application d'une prophylaxie iodée systématique et adéquate dans notre pays.

#### \* Aspects cliniques et étiologiques

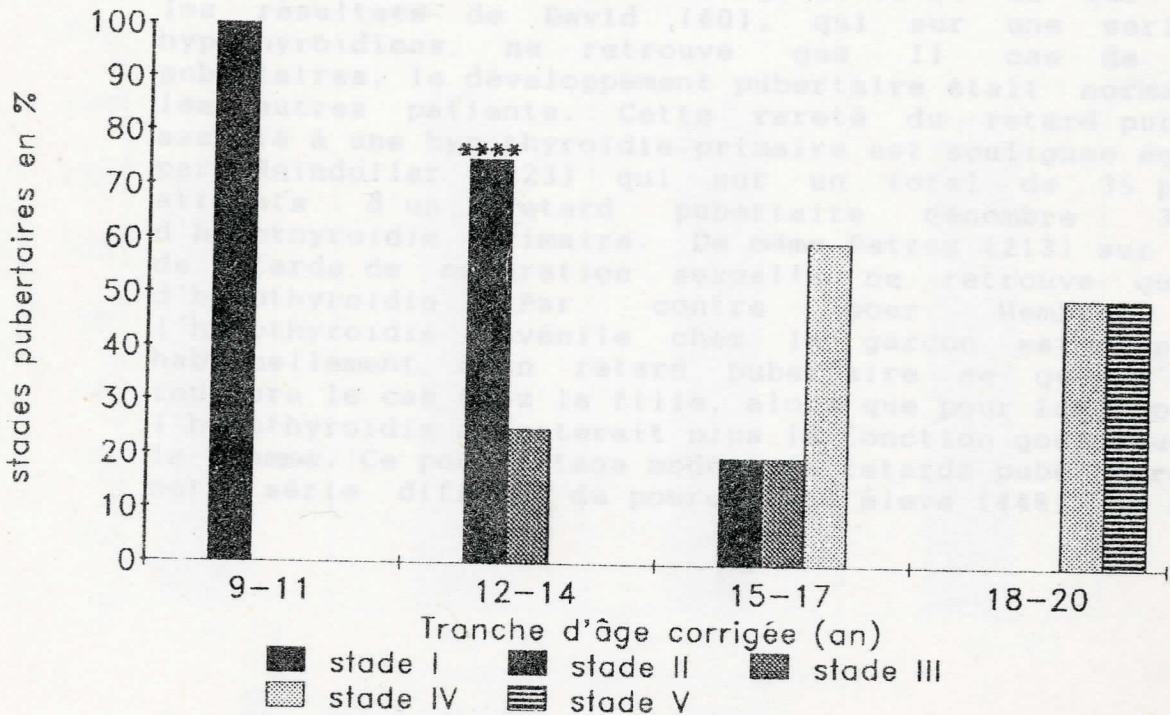
S'agissant d'une étude sur la puberté, nous avons volontairement circonscrit notre étude aux patients âgés de 8 à 22 ans. Le long délai qui s'écoule entre les premiers symptômes de l'affection et le diagnostic, est une caractéristique que l'on retrouve dans la majorité des cas, et les données anamnestiques et cliniques avant même les résultats des explorations isotopiques en particulier, nous ont orienté vers l'origine congénitale de l'hypothyroïdie chez la majorité de nos patients. Ceci rejoint les résultats de l'étude de Chitour (48) qui a observé également dans sa série d'hypothyroïdiens congénitaux primaires, des cas de myxoedème chez des adolescents et des adultes jeunes, ce qui permet de souligner en accord avec Chitour (48), "la diversité de l'âge auquel est reconnue l'hypothyroïdie" dans notre pays. Contrairement à son étude, le recrutement des garçons est plus important que celui des filles dans notre série, et ceci semble être le simple fait du hasard. Dans notre série comme dans celle de Chitour (48), nous n'avons pas retrouvé de troubles neurologiques majeurs. Seul 1 patient âgé de 12 ans au moment du diagnostic présentait une légère dysarthrie. Le retard mental est relativement modéré également chez la plupart de nos patients excepté chez une fillette âgée de 8 ans au moment du diagnostic.

Dans notre étude, l'hypothyroïdie chez les filles apparaît cliniquement moins sévère comparativement aux observations d'adolescentes hypothyroïdiennes de la série de Chitour (48). Certains cas d'hypothyroïdie relativement modérée avec goitre dans notre série se rapprochent de ceux rapportés par Bachtarzi (9) à Messelmoun, mais différent

Figure 15: Stades pubertaires en % des Hypothyroïdiens à 1 an de traitement de sexe masculin



Des Témoins de sexe masculin



cliniquement des cas de crétins myxoedémateux étudiés par Chaouki (42).

Aucun cas de puberté précoce n'a été observé dans notre série ce qui permet, en accord avec David (60), de souligner la rareté de cette entité. Ceci rejoint également les données de Costin (55) qui souligne l'origine acquise de l'hypothyroïdie dans la plupart des cas de puberté précoce rencontrés au cours de cette affection. Cependant on pourrait émettre l'hypothèse tout comme Barnes (11), que si l'on met en corrélation l'âge osseux des patients et le développement sexuel, il existerait une précocité sexuelle dans la majorité des cas. Toutefois dans notre étude, la non constatation de cas d'augmentation du volume des testicules chez les garçons, ou de développement mammaire et/ou d'hémorragies génitales chez les filles, quelle que soit la corrélation existant entre l'âge osseux et le stade pubertaire, nous permet d'écarter la présence de cas de maturation sexuelle avancée. L'inexistence de cas de puberté précoce dans notre série rejoint les résultats des études de Chitour (48), de Chaouki (42), de Buchanan (34), de David (60) et de Kugler (158).

Dans notre série, nous avons constaté que le développement pubertaire de nos patients est dans la majorité des cas normal au moment du diagnostic, puisque nous n'avons recensé que 5 cas de retard pubertaire sur 17 patients dans le sexe masculin soit un pourcentage de 29.41%, et 2 cas de retard pubertaire sur 16 patientes de sexe féminin, soit un pourcentage de 12.5% ce qui rejoint les résultats de David (60), qui sur une série de 95 hypothyroïdiens, ne retrouve que 11 cas de retards pubertaires, le développement pubertaire était normal chez les autres patients. Cette rareté du retard pubertaire associé à une hypothyroïdie primaire est soulignée également par Reindollar (223) qui sur un total de 35 patients atteints d'un retard pubertaire dénombre 3 cas d'hypothyroïdie primaire. De même Petrus (213) sur 107 cas de retards de maturation sexuelle ne retrouve que 2 cas d'hypothyroïdie. Par contre pour Hembree (115) l'hypothyroïdie juvénile chez le garçon est responsable habituellement d'un retard pubertaire ce qui n'est pas toujours le cas chez la fille, alors que pour Longcope (174) l'hypothyroïdie affecterait plus la fonction gonadique chez la femme. Ce pourcentage modéré de retards pubertaires dans notre série diffère du pourcentage élevé (44%) de retards

Figure 16: Poids des Hypothyroïdiens de sexe féminin à 1 an de traitement et des Témoins

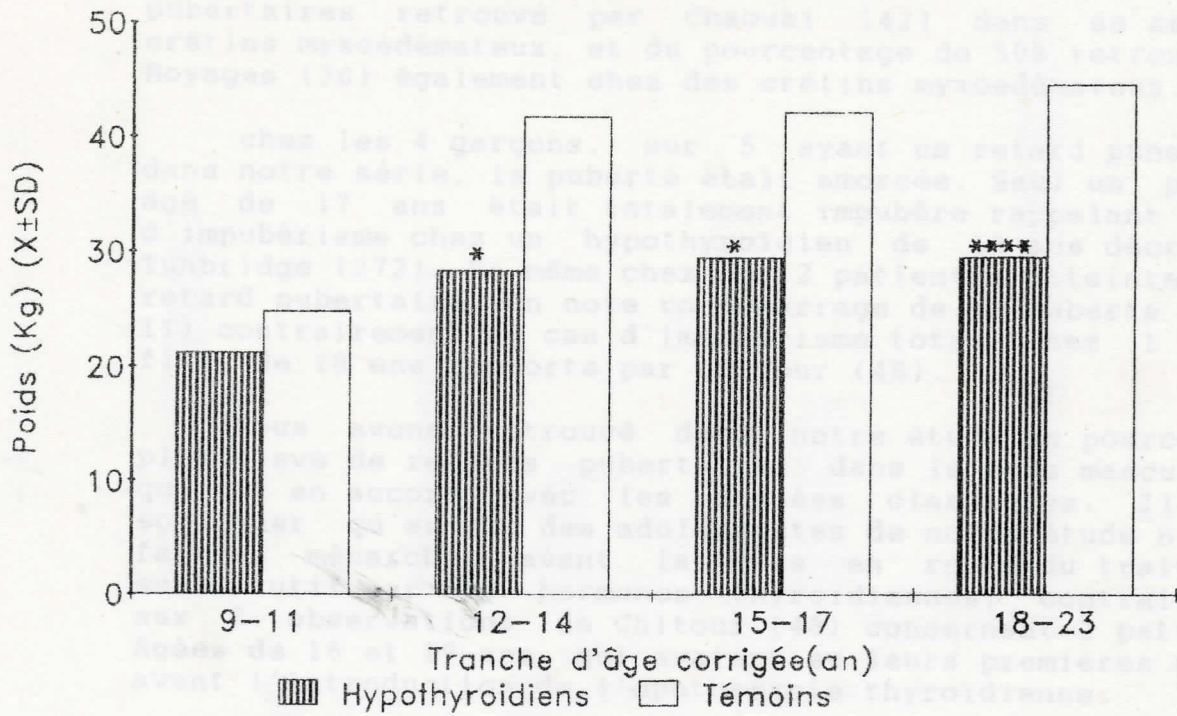


Figure 17: Tailles des Hypothyroïdiens de sexe féminin à 1 an de traitement et des Témoins

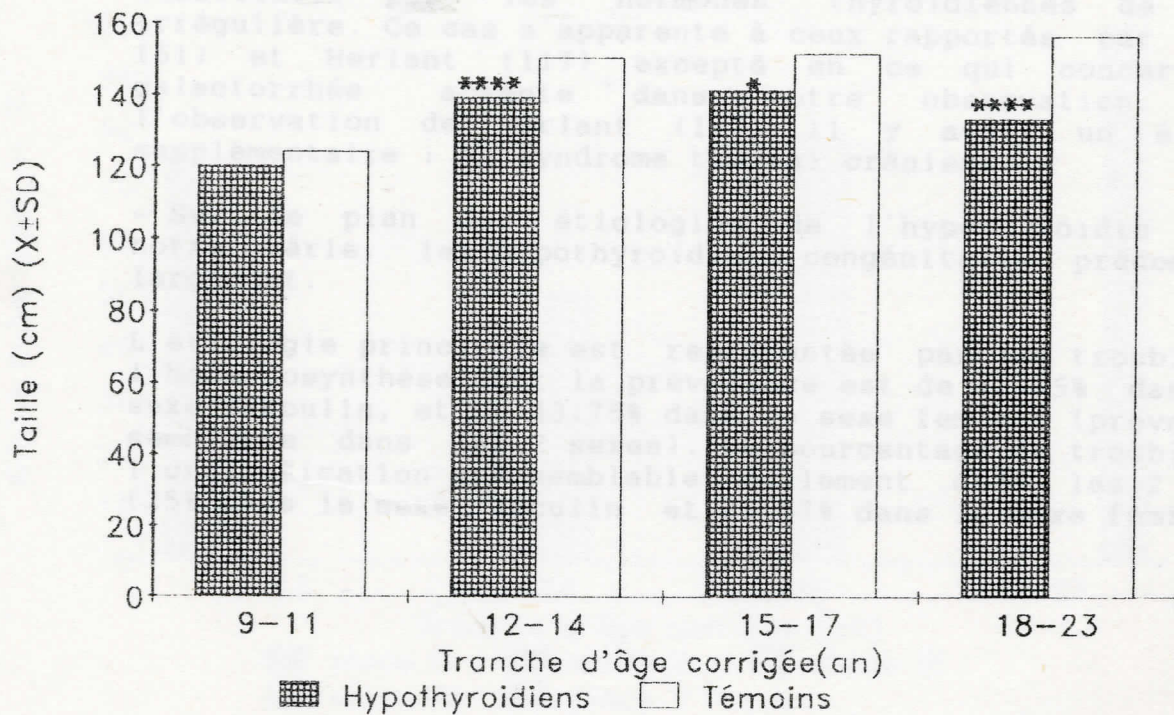




Figure 18 Stades pubertaires en % des  
Hypothyroïdiens à l'an de traitement  
de leur leurren

pubertaires retrouvé par Chaouki (42) dans sa série de crétins myxoédémateux, et du pourcentage de 50% retrouvé par Boyages (30) également chez des crétins myxoédémateux.

chez les 4 garçons, sur 5 ayant un retard pubertaire dans notre série, la puberté était amorcée. Seul un patient âgé de 17 ans était totalement impubère rappelant le cas d'impubérisme chez un hypothyroïdien de 18 ans décrit par Tunbridge (272). De même chez nos 2 patientes atteintes d'un retard pubertaire, on note un démarrage de la puberté (stade II) contrairement au cas d'impubérisme total chez 1 jeune fille de 18 ans rapporté par Chitour (48).

Nous avons retrouvé dans notre étude un pourcentage plus élevé de retards pubertaires dans le sexe masculin ce qui est en accord avec les données classiques. Il faut souligner qu'aucune des adolescentes de notre étude n'avait fait sa ménarchie avant la mise en route du traitement substitutif par les hormones thyroïdiennes, contrairement aux 2 observations de Chitour (48) concernant 2 patientes âgées de 16 et 19 ans qui avaient eu leurs premières règles avant l'introduction de l'opothérapie thyroïdienne.

Nous avons recensé dans notre série 1 cas particulier d'aménorrhée primaire chez 1 jeune fille de 22 ans au moment de l'étude. Elle avait un développement génital adéquat puisqu'elle était au stade IV de Tanner. Cette aménorrhée ne s'accompagnait pas de galactorrhée. Il est à noter que cette patiente avait reçu quelques années auparavant un traitement substitutif par les hormones thyroïdiennes de façon irrégulière. Ce cas s'apparente à ceux rapportés par David (61) et Herlant (117) excepté en ce qui concerne la galactorrhée absente dans notre observation. Dans l'observation de Herlant (117) il y avait un élément supplémentaire : un syndrome tumoral crânien.

- Sur le plan des étiologies de l'hypothyroïdie dans notre série, les hypothyroïdies congénitales prédominent largement.

L'étiologie principale est représentée par les troubles de l'hormonosynthèse dont la prévalence est de 47.05% dans le sexe masculin, et de 43.75% dans le sexe féminin (prévalence semblable dans les 2 sexes). Le pourcentage de troubles de l'organification est semblable également dans les 2 sexes (25% dans le sexe masculin et 28.57% dans le sexe féminin).

9-11

12-14

15-17

18-23

Tranche d'âge corrigée (an)

■

stade I

■

stade II

■

stade III

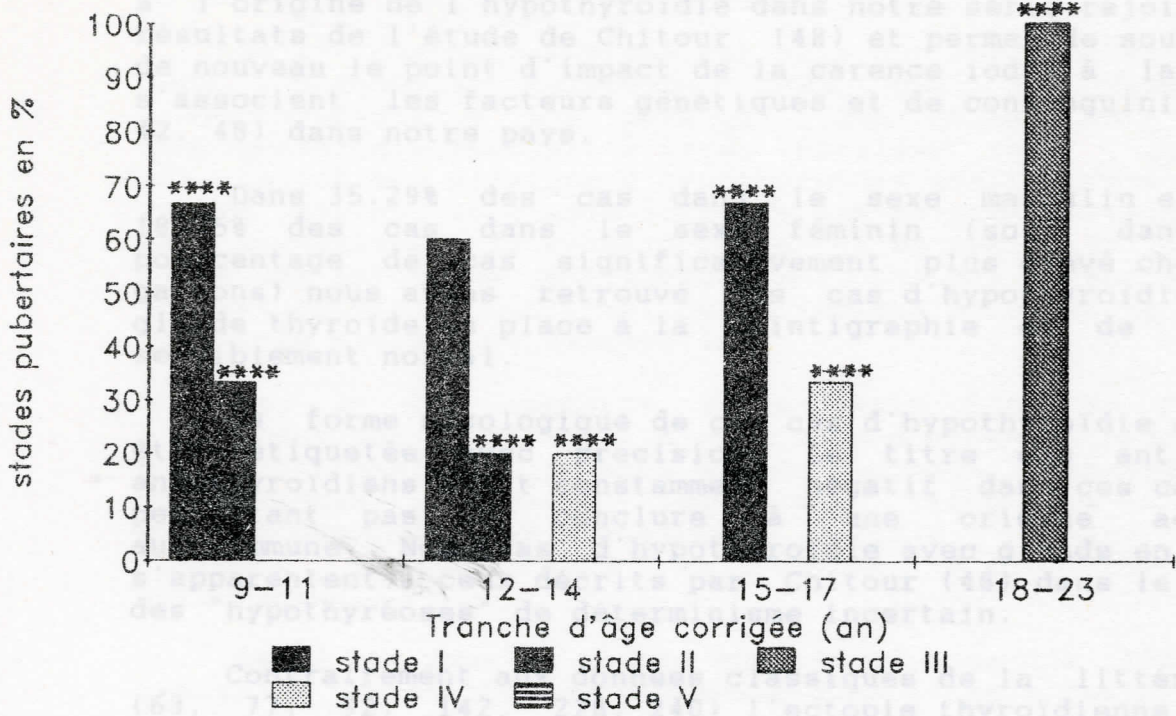
■

stade IV

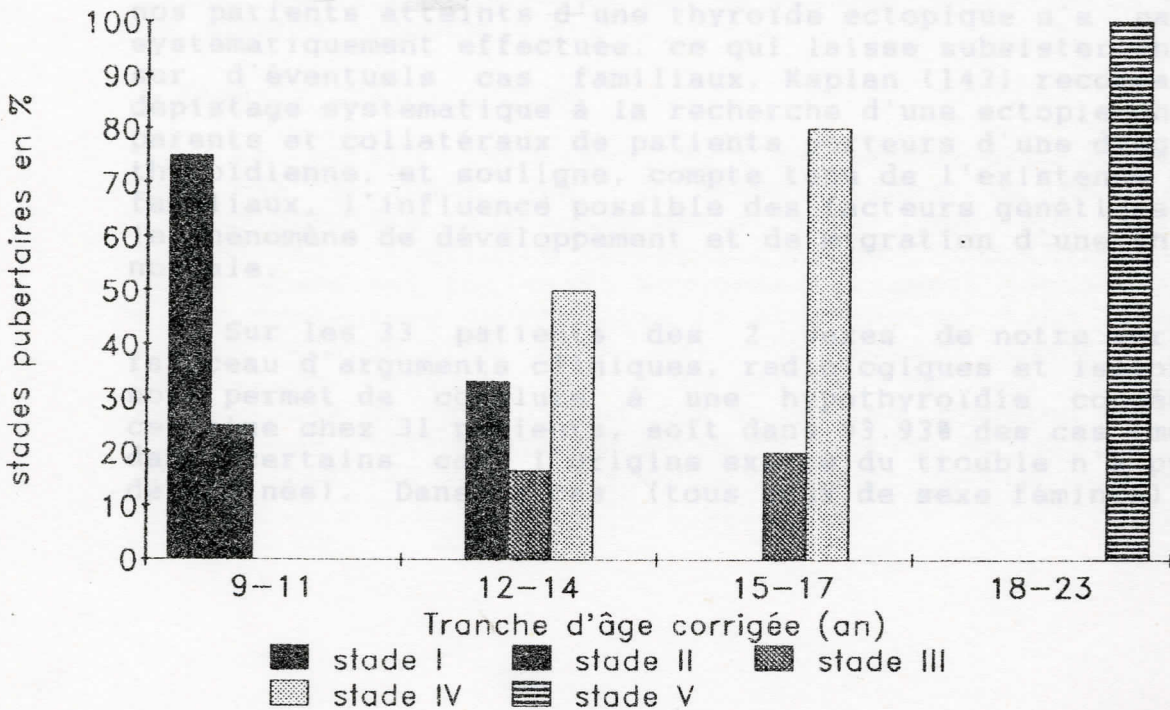
■

stade V

Figure 18: Stades pubertaires en % des Hypothyroïdiens à 1 an de traitement de sexe féminin



Des Témoins de sexe féminin



Cette plus grande fréquence de troubles de l'hormonosynthèse à l'origine de l'hypothyroïdie dans notre série rejoint les résultats de l'étude de Chitour (48) et permet de souligner de nouveau le point d'impact de la carence iodée à laquelle s'associent les facteurs génétiques et de consanguinité (9, 42, 48) dans notre pays.

Dans 35.29% des cas dans le sexe masculin et dans 18.75% des cas dans le sexe féminin (soit dans un pourcentage de cas significativement plus élevé chez les garçons) nous avons retrouvé des cas d'hypothyroïdie avec glande thyroïde en place à la scintigraphie et de volume sensiblement normal.

La forme nosologique de ces cas d'hypothyroïdie n'a pu être étiquetée avec précision. Le titre des anticorps antithyroïdiens était constamment négatif dans ces cas, ne permettant pas de conclure à une origine acquise auto-immune. Nos cas d'hypothyroïdie avec glande en place s'apparentent à ceux décrits par Chitour (48) dans le cadre des "hypothyroïdoses" de déterminisme incertain.

Contrairement aux données classiques de la littérature (63, 77, 92, 142, 228, 240) l'ectopie thyroïdienne n'est donc pas la principale cause d'hypothyroïdie juvénile dans notre série, mais comme tous les auteurs, nous l'avons observé avec une fréquence plus grande dans le sexe féminin. Contrairement à Defoer (63), Kaplan (143) et Safar (240) nous n'avons pas retrouvé dans notre série de cas familiaux d'ectopies thyroïdiennes. Cependant l'enquête familiale chez nos patients atteints d'une thyroïde ectopique n'a pas été systématiquement effectuée, ce qui laisse subsister un doute sur d'éventuels cas familiaux. Kaplan (143) recommande le dépistage systématique à la recherche d'une ectopie chez les parents et collatéraux de patients porteurs d'une dysgénésie thyroïdienne, et souligne, compte tenu de l'existence de cas familiaux, l'influence possible des facteurs génétiques dans le phénomène de développement et de migration d'une thyroïde normale.

Sur les 33 patients des 2 sexes de notre série, un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et isotopiques nous permet de conclure à une hypothyroïdie congénitale certaine chez 31 patients, soit dans 93.93% des cas (même si dans certains cas l'origine exacte du trouble n'a pu être déterminée). Dans 2 cas (tous deux de sexe féminin) nous

suspectons fortement une origine acquise de l'hypothyroïdie à savoir une thyroïdite auto-immune.

Le 1<sup>er</sup> cas concerne une patiente non originaire d'une zone d'endémie goitreuse chez qui le diagnostic d'hypothyroïdie a été posé à l'âge de 10 ans et la symptomatologie semblait s'être installée vers l'âge de 6 ans. Le tableau clinique d'hypothyroïdie était modéré, sans retard mental, la glande thyroïde non palpable cliniquement mais visualisée à la scintigraphie (et de petite taille). Le titre des anticorps antithyroïdiens qui est revenu négatif n'a pas permis de confirmer notre impression clinique, sans toutefois exclure ce diagnostic.

Le 2<sup>e</sup> cas concerne la patiente âgée de 22 ans (également non originaire d'une zone d'endémie) présentant une aménorrhée primaire sans glande thyroïde palpable, une cartographie blanche et un titre d'anticorps antimicrosomiaux très faiblement positif, ce qui est un argument supplémentaire en faveur d'une thyroïdite auto-immune.

Ces 2 cas sont en accord avec la plus grande fréquence connue de thyroïdites auto-immunes dans le sexe féminin.

Il est à noter que nous n'avons pas constaté de profil clinique de développement génital spécifique d'une étiologie dans notre série. De plus aucun cas de galactorrhée n'a été retrouvé au moment du diagnostic ce qui est en accord avec les conclusions de Barnes (11) sur la présence d'une galactorrhée retrouvée en cas de maturation sexuelle avancée ou puberté précoce.

#### \* Aspects radiologiques

Le retard important de l'âge osseux dans la majorité des cas et dans les 2 sexes, signe la sévérité de l'hypothyroïdie dans notre série, ainsi que son caractère congénital. L'origine congénitale de l'hypothyroïdie dans notre étude est fortement suggérée également par l'existence d'une dysgénésie épiphysaire le plus souvent très importante (selon Delange cité dans 42). Ce retard important de la maturation osseuse, et l'intensité de la dysgénésie épiphysaire se rapprochent des anomalies osseuses retrouvées par Chaouki (42) dans sa série de crétins myxodémateux, et par Chitour (48) dans sa série d'hypothyroïdiens primaires.

La dysgénésie épiphysaire dans notre étude est plus marquée chez les hypothyroïdiens ayant un retard pubertaire, ce qui permet de souligner la corrélation entre l'intensité des anomalies osseuses et la longue évolution de l'insuffisance thyroïdienne chez les patients les plus âgés au moment du diagnostic.

Par ailleurs sur le plan radiologique nous avons retrouvé dans un pourcentage important de cas (soit 58.82% des cas chez les garçons et 56.25% des cas chez les filles) une augmentation du volume de la selle turcique et/ou une ballonnisation de la selle turcique. Ce pourcentage de modifications du volume de la selle turcique dans notre série est plus important que celui retrouvé par Chaouki (42) qui n'a noté que 2 cas de ballonnisation de la selle turcique sur 17 crétins myxoédémateux. Cette augmentation du volume de la selle turcique est retrouvée avec un pourcentage plus élevé (respectivement de 80% et de 100% dans les sexes masculin et féminin) dans notre étude, chez les hypothyroïdiens atteints d'un retard pubertaire donc plus âgés au moment du diagnostic. Ceci rejoint les résultats de Chaouki (42) dont les 2 cas de crétins myxoédémateux présentant une augmentation du volume de la selle turcique étaient âgés.

Cette augmentation du volume de la selle turcique retrouvée dans notre étude est connue depuis les travaux princeps de Niepce en 1851 et de Bonse et Beadles en 1892 (cités dans 147). De nombreux auteurs ont rapporté des cas documentés d'augmentation du volume de la selle turcique au cours de l'hypothyroïdie primaire non traitée, ou au cours du crétinisme myxoédémateux (2, 26, 30, 61, 117, 147, 148, 178, 194, 242, 298). En 1966 Herlant (117) avait décrit un cas d'adénome thyroïdienne prouvé histologiquement chez 1 malade âgée de 35 ans porteuse d'un myxoédème congénital par ectopie thyroïdienne. En 1973, Luton (178) rapporte également 1 cas d'adénome hypophysaire lié à une hypothyroïdie congénitale par ectopie thyroïdienne. Durant ces dernières années les examens tomodynamométriques ont permis de confirmer l'augmentation de taille de l'hypophyse au cours du myxoédème et la présence d'adénomes thyroïdiques réactionnels (2, 30, 112, 147, 148, 298). Pour Katevuo (147) l'augmentation de densité de l'hypophyse décelée lors d'un examen tomodynamométrique chez les hypothyroïdiens est corrélée de façon significative avec le taux de TSH. Tous les auteurs cités insistent sur le caractère réversible de

cette augmentation de taille de la selle turcique sous traitement par les hormones thyroïdiennes. Contrairement à Yanamoto (299) et en accord avec Hallengren (112) nous n'avons pas noté de troubles visuels chez les hypothyroïdiens dont la selle turcique était augmentée de volume.

Pour Silva (250) cette augmentation du volume de la selle turcique est particulièrement évidente au cours de l'hypothyroïdie congénitale juvénile non traitée; ce qui est en accord avec nos résultats.

Chez nos patients il n'a pas été possible de faire pratiquer un examen tomодensitométrique hypophysaire.

Pour des raisons socioéconomiques et d'éthique également, les radiographies du crâne centrée sur la selle turcique n'ont pu être recontrôlées sous traitement dans notre étude.

#### \* Aspects biologiques

La sévérité de l'hypothyroïdie chez les patients de notre série est reflétée par l'effondrement du taux de FT4 et l'élévation marquée du taux de TSH sérique dans tous les cas.

#### - L'adrénarchie :

Par le biais du dosage sérique du SDHEA nous avons tenté d'évaluer le profil de l'adrénarchie chez nos patients. Cliniquement, déjà, nous avons constaté l'existence d'un décalage du développement de la pilosité pubienne par rapport au développement génital dans la majorité des cas, ce qui suggérerait un retard de l'adrénarchie chez l'enfant hypothyroïdien, comme l'avait postulé Barnes (11). Nous avons noté une grande dispersion des valeurs individuelles de SDHEA chez nos patients, mais dans l'ensemble les taux sont bas, inférieurs aux normes pour un stade pubertaire donné. Ce déficit en androgènes surrénaliens chez nos patients est confirmé par la présence d'un taux moyen de SDHEA plus élevé dans le groupe témoin, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative. Dans la littérature, peu d'auteurs ont dosé les androgènes surrénaliens au cours de l'hypothyroïdie juvénile. Dans la série de Chitour (48), les 17 cétostéroïdes n'avaient pas été évalués.

Hubble (125) avait décrit 1 cas de crétinisme avec macrogénitosomie, absence de pilosité pubienne, et diminution de la production des androgènes surrénaliens. Jenkins (134) en rapportant 1 cas de précocité sexuelle associée à une hypothyroïdie, souligne l'absence de pilosité pubienne chez sa patiente, et la présence de taux bas de 17 cétostéroïdes urinaires malgré l'évidence d'une imprégnation oestrogénique. De même Laron (165) note un taux bas de 17 cétostéroïdes urinaires chez 1 patient porteur d'une hypothyroïdie juvénile avec puberté précoce. Hemady (114) rapporte des taux bas d'androsténédione chez 3 enfants porteurs d'une hypothyroïdie avec puberté précoce et insiste sur la discordance entre le tableau clinique de précocité sexuelle et l'absence de manifestations périphériques de stimulation androgénique. Wood (293) note également des taux bas de 17 cétostéroïdes chez des hypothyroïdiennes avec puberté précoce et kystes ovariens. Van Gelderen (275) a abouti aux mêmes résultats dans 1 cas d'hypothyroïdie avec puberté précoce. Wood (293) et Van Gelderen (275) dans leur revue de la littérature concernant l'excrétion des 17 cétostéroïdes urinaires au cours de l'hypothyroïdie juvénile avec puberté précoce, mettent en relief la présence de taux bas de 17 cétostéroïdes dans les études plus anciennes de Silver, de Van Wyk et Grumbach (278) et de Franks et Stempfel.

Dans le cas de Pabst également (205) associant un syndrome de Down, une hypothyroïdie juvénile et une puberté précoce, les 17 cétostéroïdes étaient bas.

Lindsay (172) rapporte également des taux bas de 17 cétostéroïdes urinaires chez des filles hypothyroïdiennes ayant une précocité sexuelle, de même que Cordero (56) dans 1 cas d'hypothyroïdie avec puberté précoce.

Ces études anciennes qui sont les seules à avoir évalué la fonction androgénique surrénalienne chez l'enfant hypothyroïdien mettent bien en relief l'insuffisance de sécrétion des androgènes surrénaliens au cours de l'hypothyroïdie juvénile, alors même qu'il existe une puberté précoce associée.

Un seul auteur à savoir Bergstrand en 1955 cité dans (275) avait retrouvé un taux normal de 17 cétostéroïdes dans 1 cas d'hypothyroïdie avec puberté précoce.

Aucune étude récente concernant le taux de SDHEA chez l'enfant hypothyroïdien n'a encore été rapportée.

Le mécanisme physiopathologique de ce retard d'adrénarche au cours de l'hypothyroïdie juvénile n'est pas connu.

#### - La fonction lactotrope :

Dans notre série une hyperprolactinémie a été retrouvée dans tous les cas. Même si les taux de base individuels sont variables et parfois peu élevés, la réponse de la PRL à la stimulation par la TRH dans notre étude est très ample avec des taux dépassant souvent 100 ng/ml, et elle diffère significativement de la réserve lactotrope des témoins. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature. Ainsi Van Groenendael (276) souligne que la réponse de la PRL à la TRH est augmentée au cours de l'hypothyroïdie et revient à la normale sous traitement. De nombreux auteurs avaient rapporté une hyperprolactinémie dans des cas d'hypothyroïdie avec puberté précoce associée (40, 55, 114, 119) et ont incriminé l'hyperprolactinémie dans le déterminisme de cette précocité sexuelle.

Cependant l'hyperprolactinémie tout comme dans notre série, a été retrouvée indépendamment de l'existence d'une précocité sexuelle dans l'hypothyroïdie juvénile et chez l'adulte également (2, 147, 175, 265).

De même Chaouki (42) rapporte une hyperprolactinémie de base et sous stimulation par la TRH chez 14 crétins myxoédémateux. Cette hyperprolactinémie chez les crétins myxoédémateux uniquement et non les crétins neurologiques, est notée également par Boyages (30).

Cette hyperprolactinémie au cours de l'hypothyroïdie primaire peut réaliser le tableau d'un pseudo-prolactinome comme dans les observations rapportées par Thomas P. (270) et Thomas D.J.B. (268). Pour Thomas D.J.B. (268) les taux élevés de PRL chez les hypothyroïdiens ne reviennent pas toujours à la normale sous traitement substitutif.

Par ailleurs Mitchell (197) a démontré l'existence de taux significativement plus élevés de PRL chez des nouveaux-nés hypothyroïdiens non traités, comparativement à



des nouveaux-nés d'âge comparable, indépendamment des concentrations de T4. Pour Mac Cormick (181), bien que les taux de PRL peuvent être modérément élevés chez l'hypothyroïdien adulte, l'hypothyroïdie congénitale quant à elle, est responsable d'une hyperprolactinémie marquée et probablement uniforme. La signification physiologique de cette hyperprolactinémie foetale ou néonatale est incertaine.

Silva (250) en étudiant les interrelations entre la fonction lactotrope et l'hypothyroïdie, rappelle que les cellules lactotropes sont des cellules cibles connues des hormones thyroïdiennes. Ces cellules possèdent également des récepteurs à la TRH, et la T3 régule leur nombre. Les hormones thyroïdiennes diminuent la sécrétion de PRL et atténuent la réponse des cellules lactotropes à la TRH. Cet effet sur la synthèse de PRL se fait à un niveau prétraductionnel. La déficience chronique en hormones thyroïdiennes chez l'animal conduit à une hyperplasie aussi bien des cellules lactotropes que thyrotropes. Cependant bien que les taux de PRL sont fréquemment élevés en cas d'hypothyroïdie primaire, il n'est pas certain que les hormones thyroïdiennes jouent un rôle physiologique sur la régulation de la sécrétion de PRL. De même bien que la TRH augmente la sécrétion de PRL chez l'animal et chez l'homme, elle n'a probablement pas de rôle majeur dans la régulation fine de la sécrétion de PRL. Le mécanisme régulateur dominant de la sécrétion de PRL semble être un mécanisme inhibiteur et médié par la Dopamine qui joue également un rôle sur la sécrétion de TSH. Selon Silva les facteurs à l'origine d'une augmentation de la fréquence et/ou de l'amplitude de l'hyperprolactinémie sont la durée et la sévérité de l'insuffisance thyroïdienne, et le jeune âge, facteurs qui s'accordent bien avec nos données. Enfin des travaux de biologie moléculaire rapportés par Franklyn (102) montrent que la T3 diminue le contenu cytoplasmique en mRNA codant pour la PRL sur des cultures de cellules antéhypophysaires et sur des cellules tumorales hypophysaires.

#### - La fonction gonadotrope :

. L'évaluation des stéroïdes gonadiques dans notre étude (Testostérone chez le garçon, E2 et Progestérone chez la fille) montre des taux bas de type prépubère dans la majorité des cas. Cependant chez les hypothyroïdiens les

plus âgés, le taux de Testostérone a été retrouvé dans certains cas proche de la limite inférieure de la normale de l'adulte, ce qui explique que la concentration moyenne de Testostérone de l'ensemble des patients est plus élevée que celle des témoins ( $p < 0.05$ ). Chez les filles hypothyroïdiennes les concentrations d'E2 sont statistiquement comparables à celles des témoins tout en étant plus basses. Par contre la concentration moyenne de Progestérone est significativement plus faible chez les hypothyroïdiennes comparativement aux témoins ( $p < 0.05$ ).

Peu de travaux ont été consacrés à la sécrétion et au métabolisme des stéroïdes sexuels au cours de l'hypothyroïdie en particulier chez l'enfant.

Chez l'adulte hypothyroïdien Wortsman (295) rapporte des taux bas de Testostérone dans la plupart des cas, ainsi qu'une diminution du rapport Testostérone/SHBG.

Gilberg (108) souligne que le taux de Testostérone au cours de l'insuffisance thyroïdienne est soit normal, soit bas, ce qui est en accord avec nos résultats, mais que le taux de production plasmatique de la Testostérone reste dans les limites normales. Selon lui la SHBG diminue au cours de l'hypothyroïdie et la clearance métabolique de la Testostérone augmente avec une voie préférentielle vers la conversion d'androsténédione en Testostérone. Pour Utiger (273) la concentration de Testostérone chez l'hypothyroïdien peut être réduite, avec diminution de la production de SHBG, mais le taux de Testostérone libre est habituellement normal.

Kumar (162) rapporte également des taux bas de Testostérone et de SHBG chez des adultes hypothyroïdiens, taux qui reviennent à la normale sous traitement substitutif.

Hembree (115) note également des taux bas de Testostérone et de SHBG chez l'hypothyroïdien, tout comme Longcope (174) mais ce dernier souligne que le taux de SHBG peut être augmenté chez l'hypothyroïdien qui n'a pas de surpoids, ou qu'il peut être normal.

Certains auteurs (40, 114, 119) ont évalué le taux de Testostérone chez des enfants hypothyroïdiens ayant une précocité sexuelle. L'existence d'une maturation sexuelle

avancées chez leurs patients ne nous permet pas de comparer leurs résultats avec les nôtres, mais il faut souligner un fait important, c'est que dans ces études, le taux de Testostérone était bas, de type prépubère malgré la présence d'une puberté précoce. Pour Castro-Morales (40) et Hoffman (119) c'est l'hyperprolactinémie qui serait responsable de ces taux bas de Testostérone.

Leger (169) a démontré l'existence de taux bas de SHBG au cours de l'hypothyroïdie congénitale néonatale, taux qui seraient plus bas en cas d'athyréose qu'en cas d'éclopie ou de glande thyroïde en place, ce qui souligne le rôle des hormones thyroïdiennes sur le taux de SHBG.

Les taux de Testostérone de nos patients se rapprochent de ceux rapportés par Kugler (158).

Chez la femme hypothyroïdienne Longcope (173,174) note l'existence d'une diminution de la clearance métabolique de l'androsténédione et de l'œstrone, et dans la plupart des cas une augmentation de l'aromatase périphérique de l'androsténédione en œstrone. Il rapporte également une augmentation de l'excrétion des œstrogènes 2 oxygénés. Il n'y a pas de données concernant le métabolisme des œstrogènes chez la fillette hypothyroïdienne.

Les taux d'œstrogènes urinaires et d'E2 ont été évalués par certains auteurs (114, 239) mais il s'agissait de cas de précocité sexuelle chez des fillettes hypothyroïdiennes, ce qui ne nous permet pas une comparaison avec nos résultats.

Les taux bas de type prépubère d'E2 chez nos patientes sont similaires à ceux retrouvés par Kugler (158) dans sa série.

En étudiant les interrelations entre hormones thyroïdiennes et œstrogènes, Altschuler (3) a démontré l'existence d'une diminution importante des récepteurs hypophysaires et hypothalamiques aux œstrogènes chez des rats hypothyroïdiens, et le retour à la normale du nombre de ces récepteurs sous traitement par la thyroxine. La cause de cette diminution des récepteurs aux œstrogènes au cours de l'hypothyroïdie n'est pas connue.

L'appréciation du taux des gonadotrophines plasmatiques

dans notre étude comparativement au groupe témoin, montre un profil de sécrétion variable suivant le sexe. En effet les garçons hypothyroïdiens ont des concentrations de base de LH et sous stimulation par la LHRH significativement plus élevées que celles des témoins, tandis que chez les filles hypothyroïdiennes, les réponses de la FSH et de la LH à la LHRH sont significativement plus faibles que celles des témoins.

L'augmentation de la concentration de LH et de la réserve en LH chez les garçons de notre série se rapproche des résultats rapportés par Kugler (158). Cependant dans son étude il y avait une élévation à la fois de la FSH et de la LH ce qui n'est pas en accord avec nos résultats concernant la FSH. Nos résultats sont en accord avec ceux de Luca (175) qui note une élévation de la LH de base et de la réponse de LH à la LHRH dans des cas d'hypothyroïdie congénitale, alors que les concentrations de FSH sont sans particularités, et également avec ceux de Buchanan (34) qui retrouve une augmentation des concentrations et de la pulsativité de la LH.

La plupart des auteurs ont dosé les gonadotrophines chez des hypothyroïdiens porteurs d'une précocité sexuelle, ce qui ne permet pas la comparaison avec nos résultats (11, 34, 40, 114, 119, 165, 218).

Il faut noter cependant une élévation soit de la FSH soit de la LH soit des 2 gonadotrophines dans leurs études. Paradoxalement Castro-Magaña (40) et Hoffman (119) rapportent une inhibition de la réponse des gonadotrophines à la LHRH dans leurs cas d'hypothyroïdie masculine avec puberté précoce, ce qui diffère de nos résultats qui montrent, en l'absence de maturation sexuelle avancée, une augmentation de la réserve en LH chez nos patients. De plus dans notre étude la réserve gonadotrope des hypothyroïdiens ayant un retard pubertaire est similaire à celle des patients sans retard pubertaire, ce qui diffère du cas rapporté par Tunbridge (272) où le retard pubertaire s'associait à des taux bas de gonadotrophines non stimulables par la LHRH. Par contre nos résultats chez les retards pubertaires s'apparentent à ceux de Boyages (30) qui note une réponse positive de la LH à la LHRH, en plus de taux de base élevés dans sa série de crétins myxoédémateux. Cette même réponse normale de la LH à la LHRH en présence d'un retard pubertaire a été retrouvée par Ste Marie (263)

dans un cas d'hypothyroïdie congénitale.

Cette élévation du taux des gonadotrophines plasmatiques a été décrite également chez l'adulte hypothyroïdien par Kumar (162) et Wortsman (295), tandis que De la Balze (10) rapporte une diminution de l'excrétion urinaire des gonadotrophines chez des hypothyroïdiens adultes porteurs d'une hypothyroïdie congénitale.

La diminution de la réserve gonadotrope chez les filles hypothyroïdiennes de notre série diffère des résultats rapportés par Kugler (158) et Luca (175) qui notent une élévation des taux de base et stimulés de LH dans leurs séries, mais est en accord avec les données de Lee (167) qui conclut à l'absence d'élévation des gonadotrophines chez les hypothyroïdiennes sans précocité sexuelle.

Nos résultats diffèrent également de ceux de Lindsay (172) qui note une élévation des taux de base de LH chez des filles hypothyroïdiennes. Cependant certaines d'entre-elles ne présentent pas d'augmentation de la réponse de la LH à la LHRH. Nos résultats ne sont pas en accord également avec ceux de Buchanan (34) et de Pringle (218) qui retrouvent une augmentation des concentrations de FSH chez les patientes de leurs séries.

L'absence d'élévation des taux de gonadotrophines des patientes de notre série comparativement aux témoins, rejoint les résultats de Boyages (30) mais en diffère par le fait que dans notre étude, les taux de gonadotrophines sont significativement plus faibles chez les hypothyroïdiennes que chez les témoins, alors que dans l'étude de Boyages, les concentrations des gonadotrophines des patientes atteintes d'un crétinisme myxoédémateux et celles des témoins sont similaires.

Chez nos 2 patientes ayant un retard pubertaire, nous avons retrouvé une diminution significative de la concentration de LH par rapport aux autres patientes, ainsi qu'une réserve en FSH plus faible.

L'existence d'une réserve gonadotrope diminuée chez nos patientes se rapproche des résultats retrouvés par Distiller (68) chez l'hypothyroïdienne adulte post-ménopausée.

gonadotrophines. La thyroxine entrainerait une augmentation du rapport de l'activité biologique sur l'activité immunologique des gonadotrophines.

Les concentrations anormalement élevées de LH chez les garçons de notre série dont l'hypothyroïdie est dans la majorité des cas plus sévère que chez les filles, vont dans le même sens que les conclusions de Kugler (158) sur la corrélation existant entre le degré de sévérité de l'hypothyroïdie et les perturbations de la sécrétion des gonadotrophines. Ceci pourrait expliquer l'absence d'élévation des gonadotrophines chez les filles de notre série.

Pour Luca (175) l'augmentation des concentrations de LH se produit rapidement en réponse au déficit en hormones thyroïdiennes. Elle n'est pas le reflet d'une augmentation de la sensibilité hypophysaire à la LHRH. Elle pourrait résulter d'une augmentation de la production, par le biais d'une réactivité anormale de la LH à la TRH.

Pringle (218), quant à lui, insiste sur l'existence d'une hypersécrétion continue de FSH chez les enfants hypothyroïdiens, hypersécrétion s'accompagnant d'un déficit relatif en LH. Ceci expliquerait selon lui la présence d'un développement mammaire ou de kystes ovariens chez la fille, et l'augmentation de taille des testicules sans autres signes de virilisation chez le garçon.

Buchanan (34) souligne également l'importance de l'hypersécrétion de FSH en corrélation avec la sévérité de l'hypothyroïdie, alors que la sécrétion de LH est normale. Selon lui, cette hypersécrétion de FSH ne s'accompagne pas toujours d'une maturation sexuelle avancée.

Pour Barnes (12) la TRH entrainerait une libération accrue de FSH au cours de l'hypothyroïdie juvénile.

Pour Boyages (30) l'hyperprolactinémie pourrait jouer un rôle sur la sécrétion centrale ou pulsatile de gonadotrophines, ou aurait un effet direct sur la fonction gonadique. Cependant un effet inhibiteur central ne peut être seul en cause étant donné l'existence de cas d'hypergonadotropismes. Cet hypergonadotropisme selon Boyages (30) pourrait résulter d'une hyperproduction de sous unités de TSH, FSH et LH.

Selon Silva (250) peu de choses sont connues concernant les cellules gonadotropes en tant que cellules cibles des hormones thyroïdiennes. Il n'y a pas d'évidence de l'existence de récepteurs nucléaires à la T3 au niveau de ces cellules, mais il existe des données indirectes sur l'effet des hormones thyroïdiennes sur les cellules gonadotropes. Il rappelle que les résultats concernant les taux de FSH et LH et la réponse des gonadotrophines à la LHRH au cours de l'hypothyroïdie sont variables. Des études ont montré cependant la diminution des taux de gonadotrophines après retour à l'euthyroïdie. Il semble que les hormones thyroïdiennes aient une action inhibitrice sur la sécrétion des gonadotrophines, action qui n'a probablement pas un rôle physiologique important, cependant ce tonus inhibiteur peut devenir évident quand les taux plasmatiques d'hormones thyroïdiennes sont très bas. Les oestrogènes et à un moindre degré les androgènes, semblent avoir également un rôle important. Le taux de prolactine doit être considéré également comme un facteur important, soit par lui même, soit par le biais des mécanismes qui conduisent à son élévation au cours de l'hypothyroïdie.

#### - Evolution sous traitement :

L'étude longitudinale sous traitement de nos patients n'a pas toujours été aisée en raison du niveau socio-économique très bas de la plupart de nos malades, qui était à l'origine soit d'un manque de compliance au traitement dans certains cas, soit de difficultés à se présenter régulièrement aux contrôles programmés. Ceci explique que tous les patients mis sous traitement au départ, ne sont pas tous en euthyroïdie parfaite au moment de la consultation de contrôle, d'où il en résulte des répercussions sur la qualité et l'interprétation des résultats dans certains cas.

#### . Aspects cliniques et radiologiques

Chez les garçons de notre série, le suivi à long terme montre un gain staturo-pondéral croissant et marqué, avec cependant des variations individuelles, fonction sans doute du degré de sévérité du nanisme au départ. Dès la première année de traitement, les poids et tailles des patients euthyroïdiens deviennent comparables à ceux des témoins et en fin d'étude 70.58% des patients sont au stade IV - V du

développement pubertaire donc ont achevé leur puberté. Seuls les patients les plus jeunes sont au stade II ou III. Fait important à souligner, le développement de la pilosité pubienne reste toujours retardé par rapport au développement génital. Chez les filles malgré le gain staturo-pondéral net noté au cours de la première année de traitement, les poids et tailles des filles traitées restent significativement retardés par rapport à ceux des témoins. 68.75% des patientes traitées ont atteint les stades IV et V de Tanner en fin d'étude et ont fait leur ménarchie. La dissociation entre le développement de la pilosité pubienne et le développement génital est retrouvée également chez les filles traitées. L'étude comparative des moyennes des poids et tailles se rapportant au stade IV pubertaire des hypothyroïdiens en fin d'étude avec celles des témoins d'Aflou d'âge et de stade pubertaire similaires, (résultats de l'étude épidémiologique) montre que la moyenne des poids des hypothyroïdiens de sexe masculin est semblable à celle des témoins, tandis que la taille des hypothyroïdiens traités est significativement plus faible que celle des témoins ( $150.12 \pm 14.8$  cm vs  $159.90 \pm 7.3$ ,  $p < 0.02$ ). Chez les hypothyroïdiens de sexe féminin en fin d'étude les moyennes des poids et tailles sont significativement plus faibles que celles des témoins :

$41.37 \pm 10.2$  kg vs  $47.40 \pm 4.8$  :  $p < 0.05$   
 $140.71 \pm 14.3$  cm vs  $153.45 \pm 5.6$  :  $p < 0.001$ .

Dans la littérature, il y a peu d'études longitudinales sur la puberté chez l'hypothyroïdien traité. Nos résultats se rapprochent de ceux de David (60) qui note un étalement dans l'âge de survenue des différents événements pubertaires qui se déroulent de façon retardée, avec cependant un rattrapage progressif sous traitement, et une taille inférieure à la normale chez ses patients traités. Nos données sont en accord avec celles de Pierson (215) qui conclue à la persistance d'un déficit statural chez les patients diagnostiqués et traités tardivement en phase prépubertaire. Comme dans notre étude Pierson (215) note un développement pubertaire qui évolue de façon pratiquement normale.

L'âge moyen d'apparition des premières règles est retardé dans notre série comparativement à celles de David (60) et Pierson (215).



Nos résultats concernant la taille moyenne atteinte par nos patients en fin d'étude rejoignent ceux de Riskees (227) qui aboutit aussi à la conclusion qu'en dépit du traitement, l'hypothyroïdie juvénile est responsable d'un déficit statural permanent, lié à la durée d'évolution du déficit hormonal thyroïdien avant la mise en route du traitement, ce qui est tout à fait en accord avec nos données.

Nous n'avons pas pour notre part exploré la fonction somatotrope de nos patients. Mais plusieurs auteurs se sont intéressés à la sécrétion d'hormone de croissance chez l'hypothyroïdien, de manière à approfondir le déterminisme du retard de croissance au cours de l'hypothyroïdie (34, 62, 70, 132, 136, 182, 218).

Ces auteurs ont montré que la sécrétion d'hormone de croissance basale et surtout stimulée est souvent diminuée au cours de l'hypothyroïdie, et cette diminution semble corrélée au degré d'hypothyroïdie. Cette sécrétion se normalise après traitement. Chernausek (47) note une diminution des concentrations de somatomedine C au cours de l'hypothyroïdie, qui se relèvent sous traitement. Draznin (70) retrouve une réduction nette des taux d'IGF et de sa protéine de transport chez l'enfant hypothyroïdien, corrigée en partie par un traitement substitutif adéquat. Valcavi (274) a montré que le traitement substitutif par les hormones thyroïdiennes augmentait la réponse des cellules somatotropes à l'administration du GRF1-29 chez les hypothyroïdiens primaires. Pour Westermarck (285) les effets promoteurs de la croissance des hormones thyroïdiennes impliquent une stimulation de la synthèse ou de la libération des facteurs de croissance.

Wood (294) souligne le rôle important des hormones thyroïdiennes en tant que régulateurs de la synthèse et de la sécrétion de GH, en démontrant l'existence d'une réduction des taux de mRNA de la GH hypophysaire au cours de l'hypothyroïdie, réduction qui s'accompagne d'une chute de la GH sérique et du contenu hypophysaire en GH, qui est restaurée partiellement par l'administration de T3.

Franklyn (102) a prouvé l'existence simultanée d'une augmentation des taux de TSH bêta cytoplasmique et de mRNA alpha, et d'une chute du mRNA de la GH chez l'hypothyroïdien.

Enfin Silva (250) stipule que la réponse anormale des cellules cibles est un mécanisme important responsable de l'inhibition de la croissance dans l'hypothyroïdie primaire.

Sur le plan radiologique, la maturation osseuse était très retardée chez la majorité de nos patients au moment du diagnostic, ce qui explique que l'âge osseux est resté retardé par rapport au développement somatique en cours de traitement. Nos résultats se rapprochent de ceux de David (60) qui retrouve également un décalage de la maturation osseuse par rapport au développement statural et pubertaire, cependant ce décalage dans son étude, semble moins important que dans notre série où l'âge osseux moyen au moment du diagnostic était nettement plus retardé. Nos résultats diffèrent de ceux de Pierson (215) qui note une maturation osseuse normale dans les 2 ans qui suivent l'installation du traitement, avec dans un certain pourcentage de cas une avance osseuse par rapport au développement somatique. Nos résultats ne sont pas non plus en accord avec ceux de Rivkees (227) qui retrouve une accélération de la maturation osseuse excédant la croissance staturale au cours des 18 premiers mois de traitement.

#### . Aspects biologiques :

. Dans notre étude au cours du suivi sous traitement, nous avons noté chez certains patients la persistance d'une élévation du taux sérique de TSH malgré une euthyroïdie périphérique (FT4 normale). Cette élévation persistante des taux de TSH au cours du traitement de l'hypothyroïdie congénitale a déjà été rapportée par plusieurs auteurs dont Cavaliere (41). Selon lui le taux de TSH peut rester élevé jusqu'à 2 ans après la mise en route du traitement substitutif. Cavaliere (41) a montré que les hypothyroïdiens congénitaux présentaient un phénomène de résistance hypophysaire mais non périphérique, à l'action des hormones thyroïdiennes, ce qui est en accord avec nos résultats. Selon lui, il reste à élucider si cette résistance hypophysaire aux hormones thyroïdiennes est la résultante de l'hypothyroïdie précoce, ou relève d'un trouble génétique associé.

Il se pose donc le problème du meilleur choix des paramètres biologiques de surveillance de la fonction thyroïdienne sous traitement. Dans notre étude, cette

surveillance s'est basée à la fois sur les taux de FT4 et de TSH. Si le taux de TSH restait trop élevé malgré un taux de FT4 normal, la dose de L Thyroxine était augmentée, mais nous ne nous sommes jamais basés sur le taux de TSH seul, pour le réajustement du traitement. En effet comme le souligne Mac Vie (183), la surveillance sur le taux de TSH seul peut conduire à l'hyperthyroxinémie.

Contrairement à Mac Vie (183) et à Van Dop cité dans (183), nous n'avons pas observé de cas de pseudotumor cerebri sous traitement, cette complication étant la conséquence d'une hyperthyroxinémie. Nous n'avons pas observé non plus de cas de craniosténose contrairement à Penfold (210), cette complication étant liée à une hyperthyroïdie iatrogène. Pour Penfold (210) la dose de L Thyroxine doit être réajustée périodiquement de manière à maintenir les taux de T4 et de TSH dans les limites normales et il semblerait que les besoins physiologiques ne représentent que 50% des doses usuelles. Pour Abusrewill (1) par contre, le retard de maturation de l'axe hypothalamo - hypophyso - thyroïdien impliqué dans la persistance de concentrations élevées de TSH au cours du traitement de l'hypothyroïdie congénitale est un phénomène rare, et selon lui, un taux de TSH élevé est synonyme d'un traitement insuffisant.

Il existe toujours une controverse quant aux conditions optimales de l'équilibre thérapeutique chez les enfants hypothyroïdiens. Faut-il normaliser le taux de TSH ou donner priorité au maintien de taux normaux d'hormones thyroïdiennes ? Pour Raux Demay (221) la TSH Us traduit l'action des hormones thyroïdiennes sur les cellules thyroïdiques et constitue un index précis de détection des déficits ou des surdosages thérapeutiques, ce qui rejoint les conclusions de Bernasconi (23) et Volta (280). Cependant pour Volta (280) le taux de FT3 en plus du taux de TSH doit être pris en considération dans l'évaluation d'un surdosage thérapeutique.

Par ailleurs Sturgess (264) montre que les taux de TSH présentent une variation diurne chez les hypothyroïdiens traités, ce qui doit être pris en considération dans l'interprétation des résultats.

Sous traitement, nous avons constaté une élévation progressive du taux de SDHEA, reflet de l'adrénarchie, avec

cependant de grandes variations individuelles pouvant expliquer l'absence de corrélation significative entre taux de SDHEA et stade pubertaire. Les hormones thyroïdiennes auraient une influence possible sur le déroulement de l'adrénarchie. Cependant, si l'on compare les concentrations de SDHEA retrouvées en fin d'étude chez les hypothyroïdiens des deux sexes à celles des témoins d'Aflou pour un même stade pubertaire (stade IV) (résultats de l'étude épidémiologique), on note chez les hypothyroïdiens une concentration de SDHEA significativement plus faible que celle des témoins (avec  $p < 0.05$  dans le sexe masculin et  $p < 0.001$  dans le sexe féminin).

Il n'existe pas dans la littérature d'étude longitudinale sur les variations du SDHEA au cours du traitement de l'hypothyroïdie juvénile, ce qui ne nous permet pas de comparaison avec nos résultats. Seul Hoffman (119) rapporte une augmentation du taux de SDHEA après 22 mois de traitement chez un hypothyroïdien âgé de 16 ans ayant une macrogénitosomie.

Les variations des stéroïdes gonadiques (Testostérone chez le garçon, E2 et Progestérone chez la fille) ne sont pas significatives durant les premiers mois de traitement, les taux restant bas dans l'ensemble. Cependant en fin d'étude les taux d'E2 et de Progestérone chez les filles traitées sont significativement plus élevés qu'avant traitement, tandis que le taux de Testostérone chez les garçons n'augmente pas significativement. De même les concentrations de testostérone chez les hypothyroïdiens traités au long cours et les concentrations d'E2 chez les hypothyroïdiennes en fin d'étude (concentrations rapportées au stade IV pubertaire) sont significativement plus faibles que celles des témoins d'Aflou (résultats de l'étude épidémiologique) (avec  $p$  respectivement  $< 0.05$  chez les garçons et  $< 0.001$  chez les filles).

Nos résultats se rapprochent de ceux de Kugler (158) qui note une élévation des taux d'E2 dès la première année de traitement, tandis que les taux de Testostérone restent de type prépubère. En dehors de l'étude de Kugler (158) il n'y a pas d'autre étude dans la littérature concernant l'évolution longitudinale des stéroïdes gonadiques au cours du traitement de l'hypothyroïdie juvénile. Hoffman (119) rapporte une élévation du taux de Testostérone sous

traitement dans 1 cas d'hypothyroïdie chez un adolescent. Chez l'adulte hypothyroïdien, Kumar (162) a montré que le taux de Testostérone, initialement bas, et que la réponse de la Testostérone à l'hCG, augmentaient sous traitement substitutif, entraînant une amélioration du spermogramme.

. Dès le 3<sup>e</sup> mois de traitement, nous avons observé une diminution nette et significative de la concentration basale de PRL ainsi que de la réponse de la PRL à la stimulation par la TRH, à tel point qu'au cours de la première année de traitement, la réserve lactotrope des hypothyroïdiens traités devient significativement plus faible que celle des témoins.

Cette réversibilité de l'hyperprolactinémie sous traitement substitutif est une donnée classique rapportée par de nombreux auteurs (40, 114, 158, 172, 175, 250).

Refetoff (222) a montré que chez les patients recevant des doses physiologiques d'hormones thyroïdiennes, la réponse de la PRL à la TRH diminue de façon spectaculaire, ce qui est en accord avec nos résultats. Refetoff (222) souligne qu'étant donné que l'administration de L-Dopa et de TRH entraîne une inhibition de la réponse de la PRL à la TRH, la TRH ne semble pas jouer un rôle physiologique important dans le contrôle de la sécrétion de PRL. Selon lui l'influence des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion du PIF et le feed-back de la PRL est méconnue.

Nos résultats sont en accord également avec ceux de Snyder (258) qui note une chute significative du delta PRL sous traitement par les hormones thyroïdiennes. Selon lui il n'existe pas de corrélation entre les taux de T3 et T4 avant traitement et le delta PRL avant traitement. Il souligne que la similarité de régulation entre la sécrétion de TSH et celle de la PRL concerne non seulement la stimulation de ces 2 hormones par la TRH, mais également l'inhibition de leur stimulation TRH induite, par les hormones thyroïdiennes. Les mécanismes par le biais desquels la TRH stimule la libération de PRL, et les hormones thyroïdiennes inhibent cet effet, restent non élucidés.

Nos résultats diffèrent de ceux de Van Groenendael (276) qui lui retrouve une élévation transitoire de la PRL de base durant les premières semaines du traitement, élévation qui ne peut pas être expliquée selon lui par des



modifications de la clearance métabolique de la PRL, ou par une augmentation du tonus dopaminergique. Cette augmentation temporaire reflèterait une augmentation de la production liée à un effet non spécifique de promotion de la synthèse protéique ou à une autre action plus spécifique.

. L'évaluation du taux des gonadotrophines plasmatiques sous traitement révèle chez les garçons une diminution des taux de FSH-LH et en particulier de la LH dès le 3<sup>e</sup> mois de traitement. La réponse de la LH à la LHRH diminue également sous traitement. Cependant ces variations du taux des gonadotrophines de base et stimulées, au cours de la 1<sup>ère</sup> année de traitement, ne sont pas statistiquement significatives par rapport aux concentrations observées avant traitement. Toutefois les concentrations de base de LH et sous stimulation par la LHRH qui étaient significativement plus élevées que celles des témoins avant traitement, deviennent semblables à celles des témoins au bout d'un an de traitement. Il est à noter que la concentration de FSH des hypothyroïdiens traités au long cours (rapportée au stade IV pubertaire) est similaire à celle des témoins d'Aflou (résultats de l'étude épidémiologique), tandis que la concentration de LH pour le même stade pubertaire est significativement plus faible chez les hypothyroïdiens en fin d'étude que chez les témoins ( $p < 0.05$ ). Nos résultats concernant la réponse de la LH à la LHRH chez nos patients avant et sous traitement sont en accord avec ceux de Luca (175). La réduction des taux de base de FSH et LH sous traitement dans notre étude est en accord avec les données de Hemady (114), Hoffman (119) et Pringle (218).

Chez les filles les variations des taux de gonadotrophines diffèrent de celles des garçons, puisque avant traitement on notait une réserve gonadotrope en particulier en FSH significativement plus faible chez les hypothyroïdiennes que chez les témoins. Sous traitement, la réponse de la FSH à la LHRH chez nos patientes augmente progressivement. Au bout d'un an de traitement les concentrations de base de gonadotrophines et les réponses de la FSH et de la LH à la LHRH sont similaires à celles des témoins. Nos résultats chez les filles diffèrent de ceux de Kugler (158) et de Luca (175) qui eux observent une réduction des taux de base de LH et de la réponse de la LH à la LHRH sous traitement. Cependant les concentrations de FSH et de LH rapportées au stade IV pubertaire chez les

hypothyroïdiennes en fin d'étude sont significativement plus faibles que celles des filles témoins d'Aflou (résultats de l'étude épidémiologique (avec  $p$  respectivement  $< 0.05$  et  $< 0.01$ )).

Comme Kugler (158) nous n'avons pas retrouvé au bout d'un an de traitement l'augmentation attendue de la réponse de la LH à la LHRH synonyme de maturation pubertaire. Selon Kugler (158) la pathogénie de cette absence d'augmentation de la sécrétion de LH chez les hypothyroïdiennes pubères au bout d'un an de traitement n'est pas claire. Beitins (20) a montré qu'il existait une augmentation significative de la concentration de LH et des sous unités alpha de LH dosées in vitro chez des hypothyroïdiens comparativement à des témoins. Après administration de T4, il y a une réduction significative de la LH et des sous unités alpha, tandis que l'activité biologique in vitro de la LH basale et stimulée augmente.

#### 5.4. CONCLUSION

Cette étude longitudinale sur la puberté chez l'hypothyroïdien avant et en cours de traitement par les hormones thyroïdiennes, nous a permis de découvrir des aspects méconnus de la fonction gonadique dans l'hypothyroïdie juvénile et de dégager certaines conclusions :

- L'hypothyroïdie de l'enfant revêt un aspect sévère dans notre pays en raison de la méconnaissance du diagnostic en l'absence de dépistage néonatal systématique.
- L'hypothyroïdie congénitale est une affection fréquente dans notre pays, sous tendue par la gravité de la carence iodée, ce qui rejoint les résultats des travaux antérieurs réalisés dans notre pays.
- l'étiologie la plus fréquente est représentée par les troubles de l'hormonosynthèse thyroïdienne dans le déterminisme desquels la carence iodée et les facteurs génétiques sont associés, ce qui est en accord également avec les études antérieures effectuées en Algérie.
- Le développement pubertaire chez nos patients est dans la majorité des cas normal, puisque le pourcentage de retards pubertaires est respectivement de 29.41% des cas dans le sexe masculin et de 12.5% dans le sexe féminin. Nous

confirmons ainsi la prédominance du retard pubertaire chez les garçons.

- Aucun cas de puberté précoce n'a été observé.
  - Les anomalies osseuses (retard important de l'âge osseux, aspect dysgénésique des points d'ossification, ballonnisation de la selle turcique) sont retrouvées dans la majorité des cas, et signent la gravité de l'hypothyroïdie.
  - Cette gravité de l'hypothyroïdie a été établie dans tous les cas par une hypothyroxinémie majeure et une hyperTSHémie importante. Les facteurs auto-immuns (à savoir anticorps antithyroïdiens) sont pratiquement inexistants dans notre étude hormis 2 cas ce qui est en accord également avec les résultats des travaux antérieurs réalisés dans notre pays.
  - En dépit d'un développement pubertaire normal dans la plupart des cas, nous avons retrouvé des anomalies biologiques de la fonction gonadotrope, en particulier élévation du taux de LH chez les garçons, réversibles sous traitement substitutif au long cours, anomalies rejoignant les données de la littérature.
  - Nous avons confirmé également l'existence d'un retard de l'adrénarche au cours de l'hypothyroïdie juvénile, réversible tardivement sous traitement substitutif.
  - L'hyperprolactinémie de base et sous stimulation par la TRH est une donnée constante en phase d'hypothyroïdie et a regressé totalement sous opothérapie thyroïdienne.
  - Un rattrapage net de la croissance a été observé sous traitement dans la majorité des cas, mais chez les patients les plus sévèrement atteints au départ, un déficit statural persiste.
- Cependant les facteurs génétiques n'ont pas été évalués en ce qui concerne la taille définitive.
- A long terme, la majorité des patients ont achevé leur puberté.
  - L'insuffisance thyroïdienne primaire congénitale est donc responsable d'anomalies du développement somatique (nanisme,



retard pubertaire) dont l'intensité est fonction du début et de la durée de l'hypothyroïdie.

Cependant en dépit d'anomalies biologiques nettes des fonctions surrénalienne, gonadique et lactotrope, le développement pubertaire global - hormis les cas de retard pubertaire - n'a pas été très affecté par l'insuffisance thyroïdienne. Toutes ces anomalies ont regressé à plus ou moins long terme sous traitement substitutif.

- Les hormones thyroïdiennes semblent donc influencer sur le déroulement de l'adrénarchie et sur les mécanismes de régulation des fonctions gonadotrope et lactotrope. Le primum movens de leur point d'impact exact demeure méconnu.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

PERSPECTIVES

#### 6. CONCLUSIONS GÉNÉRALES - PERSPECTIVES

A travers ces 2 études sur la puberté, l'une en zone de carence iodée, l'autre chez l'hypothyroïdien primaire, nous avons tenté d'évaluer l'influence de la carence iodée d'une part, et de l'insuffisance thyroïdienne d'autre part, sur le développement pubertaire.

Ceci nous a permis de retrouver en zone de carence iodée :

- Un retard statural en phase précoce du développement pubertaire dans les 2 sexes, comparativement aux sujets de la zone témoin.
- Un retard de l'adrénarchie chez les filles comparativement aux filles de la zone témoin.
- Un pourcentage plus élevé de retards pubertaires chez les garçons, comparativement à ceux de la zone témoin.

- Un **CONCLUSIONS GÉNÉRALES** développement génital type cryptorchidie comparativement aux garçons de la zone témoin.

- Une insuffisance **PERSPECTIVES** testostérone et en LH chez les garçons et filles à certains stades du développement pubertaire.

Cependant malgré ces différences, le développement pubertaire final n'est pas affecté et est semblable dans les 2 sexes à celui des sujets de la zone témoin.

- Au cours de l'hypothyroïdie congénitale qui peut être le stade ultime des perturbations liées à la carence iodée, nous avons noté également un certain pourcentage de retards pubertaires prédominant dans le sexe masculin, ce qui se rapproche du profil retrouvé en zone de carence iodée. Cependant chez les hypothyroïdiens dont la majorité proviennent de zones carencées en iode, le déficit statur pondéral est bien sûr plus accusé.

Le développement pubertaire s'est achevé normalement chez les hypothyroïdiens traités.

## 6. CONCLUSIONS GENERALES - PERSPECTIVES

A travers ces 2 études sur la puberté, l'une en zone de carence iodée, l'autre chez l'hypothyroïdien primaire, nous avons tenté d'évaluer l'influence de la carence iodée d'une part, et de l'insuffisance thyroïdienne d'autre part, sur le développement pubertaire.

Ceci nous a permis de retrouver en zone de carence iodée :

- Un retard statural en phase précoce du développement pubertaire dans les 2 sexes, comparativement aux sujets de la zone témoin.
- Un retard de l'adrénarchie chez les filles comparativement aux filles de la zone témoin.
- Un pourcentage plus élevé de retards pubertaires chez les garçons, comparativement à ceux de la zone témoin.
- Un pourcentage plus élevé d'anomalies du développement génital type cryptorchidie comparativement aux garçons de la zone témoin.
- Une insuffisance de sécrétion en Testostérone et en E2 chez les garçons et filles à certains stades du développement pubertaire.

Cependant malgré ces différences, le développement pubertaire final n'est pas affecté et est semblable dans les 2 sexes à celui des sujets de la zone témoin.

- Au cours de l'hypothyroïdie congénitale qui peut être le stade ultime des perturbations liées à la carence iodée, nous avons noté également un certain pourcentage de retards pubertaires prédominant dans le sexe masculin, ce qui se rapproche du profil retrouvé en zone de carence iodée. Cependant chez les hypothyroïdiens dont la majorité proviennent de zones carencées en iode, le déficit staturo-pondéral est bien sûr plus accusé.

Le développement pubertaire s'est achevé normalement chez les hypothyroïdiens traités.

Par analogie avec les garçons vivant en zone de carence iodée, nous avons retrouvé également chez les hypothyroïdiens non traités, une élévation du taux de LH réversible sous traitement substitutif.

Toutefois en zone de carence iodée nous n'avons pas retrouvé de retard important de la maturation osseuse contrairement à ce qui a été observé chez l'hypothyroïdien.

Une insuffisance de sécrétion des stéroïdes gonadiques et du SDHEA a été retrouvée également chez les hypothyroïdiens, ce qui se rapproche des données retrouvées en zone de carence iodée.

Au terme des résultats de ce travail, il nous semble peut être licite de regrouper toutes les anomalies clinico-biologiques observées dans les 2 volets de ce travail sous un dénominateur commun qui est celui de troubles liés à la carence iodée. La seule façon de prévenir ces anomalies du développement staturo-pondéral et pubertaire observées en zone de carence iodée, est d'instituer une prophylaxie iodée systématique et adéquate à l'échelle nationale, projet qui est en application actuellement depuis environ 2 ans. La prophylaxie iodée systématique permettra également de réduire l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale et de ses complications. Cependant en attendant l'effet favorable à long terme de la prophylaxie iodée sur la fonction thyroïdienne foeto-maternelle en particulier, seul un dépistage néonatal systématique de l'hypothyroïdie congénitale particulièrement en zone de carence iodée, permettra un diagnostic et un traitement précoces de manière à supprimer le spectre du myxoedème caricatural.

Les cas de cryptorchidies dont le pourcentage est important en zone de carence iodée, mériteraient d'être explorés de manière complète sur les plans gonadique et thyroïdien à la recherche d'une cause précise. Ils nécessitent également une prise en charge médico-chirurgicale pour prévenir si possible les troubles de la fertilité ultérieurs, et surtout la dégénérescence maligne des testicules intraabdominaux.

- Il serait souhaitable de réévaluer cliniquement et biologiquement la population d'enfants et d'adolescents vivant en zone de carence iodée, après application de la prophylaxie iodée, pour s'assurer de la diminution ou de la

disparition des troubles observés. Cependant l'amélioration des conditions socio-économiques et du statut nutritionnel, doit être prise en considération également, en plus de la supplémentation iodée.

- Pour les hypothyroïdiens dont la puberté n'est pas encore achevée, le suivi du point de vue génital doit se poursuivre.

Il serait intéressant d'étudier plus tard le devenir de la fonction gonadique de nos patients à l'âge adulte à la recherche de troubles de la fertilité ou de la reproduction, séquelles éventuelles de l'hypothyroïdie congénitale. Ce même souci est valable pour les adolescents vivant en zone de carence iodée.

## BIBLIOGRAPHIE

## 7. BIBLIOGRAPHIE

1. Abusrewill S.S.A., Tyfield L., Savage D.C.L.: Serum thyroxine and thyroid stimulating hormone concentrations after treatment of congenital hypothyroidism: Archives of disease in childhood, 63, 1265 (1988).
2. Ahmed M., Banna M., Sakati M., Woodhouse N.: Pituitary gland enlargement in primary hypothyroidism - A report of cases with follow-up data: Hormone Research, 23, 182 (1989).
3. Altschuler L.R., Cappi J.A., Ritta-M.N., Colandrea R.S., Zaglavitch A.A.: Effects of thyroxine on oestrogen receptor concentrations in anterior pituitary and hypothalamus of hypothyroid rats: Journal of Endocr., 119, 283 (1988).
4. Angeletti G., Brunetti P.: Growth failure and delayed puberty - Neuroendocrine correlation: Journal of Endocr. Investigation, 10, suppl. 1, 50 (1987).
5. Apter D., Vihko R.: Premenarcheal endocrine changes in relation to age at menarche: Clinic. Endocr., 22, 752 (1985).

**BIBLIOGRAPHIE**

6. Arnold M.B., Sapat Y., Baumgartner Y., Waistren S., Klein S.Z.: Congenital concomitants of infantile hypothyroidism - New England congenital hypothyroidism collaboration from the department of maternal and child health, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire: The Journal of Pediatrics, 112, 2, 244 (1988).
7. Attie K.M., Ramirez W.R., Conte A.F., Kaplan L.S., Grumbach M.M.: The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency. Evidence for a direct role of sex steroids: Journal of Clinic. Endocr. and Metab. 71, 4, 975 (1990).
8. August G.P., Grumbach M.M., Kaplan S.L.: Hormonal changes in puberty - III - Correlation of plasma testosterone, LH, FSH, testicular size and bone age with male pubertal development: J. Clinic. Endocr., 34, 119 (1972).
9. Bachtarzi H.: Physiopathologie du goitre endémique en Algérie. Thèse DESM, Université d'Alger (1979).

## 7. BIBLIOGRAPHIE

1. Abusrewill S.S.A., Tyfield L., Savage D.C.L.: Serum thyroxine and thyroid stimulating hormone concentrations after treatment of congenital hypothyroidism: Archives of disease in childhood, 63, 1368 (1988).
2. Ahmed M., Banna M., Sakati N., Woodhouse N.: Pituitary gland enlargement in primary hypothyroidism - A report of cases with follow-up data: Hormone Research, 32, 188 (1989).
3. Altschuler L.R., Cappi J.A., Ritta M.N., Colandra R.S., Zaninovitch A.A.: Effects of thyroxine on oestrogen receptor concentrations in anterior pituitary and hypothalamus of hypothyroid rats: Journal of Endocr., 119, 383 (1988).
4. Angeletti G., Brunetti P.: Growth failure and delayed puberty - Neuroendocrine correlation: Journal of Endocr. Investigation, 10, suppl. 1, 50 (1987).
5. Apter D., Vihko R.: Premenarcheal endocrine changes in relation to age at menarche: Clinic. Endocr., 22, 753 (1985).
6. Arnold M.B., Bapat Y., Baumgartner Y., Waistren S., Klein R.Z.: Congenital concomitants of infantile hypothyroidism - New England congenital hypothyroidism collaboration from the department of maternal and child health, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire: The Journal of Pediatrics, 112, 2, 244 (1988).
7. Attie K.M., Ramirez W.R., Conte A.F., Kaplan L.S., Grumbach M.M.: The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency, Evidence for a direct role of sex steroids: Journal of Clinic. Endocr. and Metab, 71, 4, 975 (1990).
8. August G.P., Grumbach M.M., Kaplan S.L.: Hormonal changes in puberty - III - Correlation of plasma testosterone, LH, FSH, testicular size and bone age with male pubertal development: J. Clinic. Endocr., 34, 319 (1972).
9. Bachtarzi H.: Physiopathologie du goitre endémique en Algérie. Thèse DESM, Université d'Alger (1979).

10. Balze F.A., Arrillaga F., Mancini E.R., Janches M., Davidson W.O., Gurtman I.A.: Male hypogonadism in hypothyroidism: A study of six cases: J. Clinic. Endocr. and Metab., 22, 212 (1962).
11. Barnes N.D., Hayles B.A., Ryan R.J.: Sexual maturation in juvenile hypothyroidism: Mayo. Clinic. Proc, 48, 849 (1973).
12. Barnes N.D., Jones J., Grant D.B.; TRH releases FSH in children, an explanation for the elevated FSH levels in juvenile hypothyroidism, Abstract n° 39: Pediatric Research, 12, 2, 155 (1978).
13. Barsano C.P., De groot L.J.: Dyshormonogenetic goitre: Clinics in Endocr. and Metab., Chap 10, 8, n° 1, p. 145-165 (1979).
14. Bartsch K., Horst H.J., Derwatal K.M.: Interrelations between sex hormone binding globulin and 17 beta oestradiol, testosterone, 5 alpha dihydrotestosterone, thyroxine and triiodothyroxine in prepubertal and pubertal girls: J. Clinic. Endocr. and Metab, 50, 1053 (1980).
15. Bauman R.A., Bode H.H., Hayek A., Crawford J.D.: Technetium 99m pertechnetate scans in congenital hypothyroidism: The Journal of Pediatrics, 89, 2, 268 (1976).
16. Beck W., Wuttke W.: Diurnal variations of plasma luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and prolactin in boys and girls from birth to puberty: J. Clinic. Endocr. and Metab., 50, 635 (1980).
17. Beckers C., Malvaux P., De vischer M.: Quantitative aspects of the secretion and degradation of thyroid hormones during adolescence: J. Clinic. Endocr., 26, 202 (1966).
18. Beck-Peccoz P., Medri G.: Congenital thyroid disease in Baillères: Clinic. Endocr. and Metab., 2, 3, p. 737-759 (1988).



10. Balze F.A., Arrillaga F., Mancini E.R., Janches M., Davidson W.O., Gurtman I.A.: Male hypogonadism in hypothyroidism: A study of six cases: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 22, 212 (1962).
11. Barnes N.D., Hayles B.A., Ryan R.J.: Sexual maturation in juvenile hypothyroidism: *Mayo. Clinic. Proc*, 48, 849 (1973).
12. Barnes N.D., Jones J., Grant D.B.; TRH releases FSH in children, an explanation for the elevated FSH levels in juvenile hypothyroidism, Abstract n° 39: *Pediatric Research*, 12, 2, 155 (1978).
13. Barsano C.P., De groot L.J.: Dyshormonogenetic goitre: *Clinics in Endocr. and Metab.*, Chap 10, 8, n° 1, p. 145-165 (1979).
14. Bartsch K., Horst H.J., Derwatal K.M.: Interrelations between sex hormone binding globulin and 17 beta oestradiol, testosterone, 5 alpha dihydrotestosterone, thyroxine and triiodothyroxine in prepubertal and pubertal girls: *J. Clinic. Endocr. and Metab*, 50, 1053 (1980).
15. Bauman R.A., Bode H.H., Hayek A., Crawford J.D.: Technetium 99m pertechnetate scans in congenital hypothyroidism: *The Journal of Pediatrics*, 89, 2, 268 (1976).
16. Beck W., Wuttke W.: Diurnal variations of plasma luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and prolactin in boys and girls from birth to puberty: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 50, 635 (1980).
17. Beckers C., Malvaux P., De vischer M.: Quantitative aspects of the secretion and degradation of thyroid hormones during adolescence: *J. Clinic. Endocr.*, 26, 202 (1966).
18. Beck-Peccoz P., Medri G.: Congenital thyroid disease in Baillères: *Clinic. Endocr. and Metab.*, 2, 3, p. 737-759 (1988).

19. Beitins I.Z., Padmanabhan V., Kasa-Vubo J., Kletter G.B., Sizonenko P.C.: Serum bioactive follicle stimulating hormone concentrations from prepuberty to adulthood: A cross sectional study: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 71, 1022 (1990).
20. Beitins I.Z., Bode H.H.: Hypothyroidism with elevated gonadotropin secretion: *Pediatric Research*, 14, 4, Part 2 of 2 parts, p. 475 (1980).
21. Bellastella A., Fraggiano M.: Circannual rhythms of plasma GH, TSH and thyroid hormones in prepuberty: *Clinic. Endocr.*, 20, 5, p. 531 (1984).
22. Belgoroski A., Martinez A., Hermich J.J., Rivarola M.A.: Lack of correlation of serum oestradiol with growth velocity during male pubertal growth: *Acta Endocrinologica*, 120, 579 (1989).
23. Bernasconi S., Giovanelli G.: Irma TSH, The best monitoring index of LT4 treatment in children with congenital hypothyroidism, Abstracts of communications, Pisa, Palazzo Dei Congressi 3-4 Apr 1987: *J. of Endocr. Investigation*, 10, suppl 1, p. 118 (1987).
24. Bertrand J., Morel Y., Forest M.G.: Les mécanismes hormonaux de la puberté: *Revue du Praticien*, T.36, n° 15, p. 825-831 (1986).
25. Bidlingmaier F., Wagner-Barnack M., Butenandt O., Knorr D.: Plasma oestrogens in childhood and puberty under physiologic and pathologic conditions: *Pediatric Research*, 7, 901 (1973).
26. Bigos Th., Ridgway E.C., Kourides A.I., Faratie M.: Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 46, 317 (1978).
27. Boesgaard S., Hagen C., Andersen A.N., Eldrup E., Lange P.: Effect of fenoldopam, adopamine D1 receptor agonist, on pituitary, gonadal and thyroid hormone secretion: *Clinic. Endocr.*, 30, 231 (1989).

37. Butler G.E., Walker R.F., Walker R.V., Teague P., Riad-Fahmy D., Ratcliff S.G.: Salivary testosterone levels and the progress of puberty in the normal boys: *Clinic. Endocr.*, 30, 587 (1989).
38. Büyükgebiz A., Aydal N., Yordam N., Knik E.: The importance of prolactin response to thyrotropin releasing hormone in differentiating hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delayed puberty in male adolescents, 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocr.: *Hormone Research*, 33, suppl. 3, Abstract n° 154, p. 40 (1990).
39. Cardinali D.P., Vacas M.I.: Pineal gland, photoperiodic responses and puberty: *J. Endocr. Investig.*, 7, 157 (1984).
40. Castro-Magaña M., Angulo M., Canas A., Sharp A., Firentes B.: Hypothalamic-pituitary gonadalaxis in boys with primary hypothyroidism and macroorchidism: *The Journal of Pediatrics*, 112, 3, 397 (1988).
41. Cavaliere H., Medeiros-Neto G.A., Rosner W., Kourides I.A.: Persistent pituitary resistance to thyroid hormone in congenital versus later onset hypothyroidism: *J. Endocr. Investig.*, 8, 527 (1985).
42. Chaouki M.L.: Crétinisme endémique en Algérie, Fréquence, Physiopathologie, Prévention et Traitement, Thèse de DESM, Université d'Alger (1986).
43. Chaouki M.L., Delange F., Maoui R., Ermans A.M., Benmiloud M.: Endemic cretinism and congenital hypothyroidism in endemic goiter in Algeria, *From Frontiers in thyroidology*, vol 2, Edited by Geraldo Medeiros-Neto and E. Gaitan, Plenum Publishing Corporation (1986).
44. Chapman A.J.: Delayed puberty-clinical algorithms: *British Medical Journal*, 290, 1493 (1985).
45. Chaussain J.L., Binet E., Vassal J., Job J.C.: Exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien chez l'enfant: *Archives Françaises de Pédiatrie*, 31, 575 (1974).

46. Chaussain J.L., Canlorbe P., Job J.C.: The hypothalamo-pituitary gonadal axis in children with precocious puberty, Abstract: *Pediatric Research*, 10, 878 (1976).
47. Chernausek S.D., Underwood L.E., Utiger R.D., Van Wyk J.J.: Growth hormone secretion and plasma somatomedin C in primary hypothyroidism: *Clinic. Endocr.*, 19, 337 (1983).
48. Chitour F.: Hypothyroïdie congénitale primaire en Algérie, Thèse de Médecine, Université d'Alger (1969).
49. Clayton R.N.: Gonadotrophin releasing hormone from physiology to pathology, Review: *Clinic. Endocr.*, 26, 36, 1384 (1987).
50. Clayton P.E., Shalet S.M., Price D.A.: Endocrine manipulation of constitutional delay in growth and puberty: *J. of Endocrinology*, 116, 321 (1988).
51. Cohen H.N., Beastall G.H., Wallace A.M., Fogelman I.: Clinical value of adrenal androgen measurement in the diagnosis of delayed puberty: *The Lancet*, March 28, 689 (1981).
52. Collu R., Leboeuf G., Letarte J., Ducharme J.R.: Increase in plasma growth hormone levels following thyrotropin releasing hormone injection in children with primary hypothyroidism: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 44, 743 (1977).
53. Collu R.: Role of central cholinergic and aminergic neurotransmitters in the control of anterior pituitary hormone secretion: *Clinic. Neuro. Endocrinology*, Martini Besser, Academic Press, p. 43-61 (1977).
54. Copland K.C., Paunier L., Sizonenko P.C.: The secretion of adrenal androgens and growth patterns of patients with hypogonadotropic hypogonadism and idiopathic delayed puberty: *The Journal of Pediatrics*, vol 91, n° 6, 985 (1977).
55. Costin G., Kershner A.K., Kogut M.D., Turkington R.W.: Prolactin activity in juvenile hypothyroidism and precocious puberty: *Pediatrics*, 50, 6, 881 (1972).

56. Cordero G.L., Gracia R., Nistal M., Vedo G., Peralta Y.A.: Hipotiroidismo y maduración testicular precoz: Revista Clínica Española, T.128, n° 1, 83 (1973).
57. Crawford J.D., Osler D.C.: Body composition at menarche, The frisch-revelle hypothesis revisited: Pediatrics, vol 56, n° 3, p. 449 (1975).
58. Czernichow P.: Acquired hypothyroidism: Pediatr. Adolesc. Endocr., vol 14, p. 199-209 (1985).
59. Darendeliler F., Hindmark P.C., Preece M.A., Cox L., Brook C.G.D.: Growth hormone increases rate of pubertal maturation: Acta Endocr., 122, 3, 414 (1990).
60. David M., Jeune M.: Description de la puberté dans les hypothyroïdies congénitales, A propos de 95 observations: Pédiatrie, T.34, 5, 403 (1979).
61. David M., Floret D., Ladreyt P., Jeune M.: Syndrome aménorrhée-galactorrhée au cours du myxoedème congénital, A propos d'une observation chez une adolescente: Annales de Pédiatrie, Suppl. Sem. Hôp. de Paris, 22, n° 11, 825 (1975).
62. David M., Haour F., Schedeine H.: Hormone de croissance plasmatique et hypothyroïdie chez l'enfant, Influence du traitement sur la réponse à la stimulation: Annales de Pédiatrie, vol 17, n° 2, 100 (1970).
63. Defoer F.Y., Mahler C., Lingual thyroid in two natural brothers: J. Endocr. Investig., 13, 65 (1990).
64. Dekkar N.: Croissance et développement de l'élève algérien, Thèse de DESM, Université d'Alger (1986).
65. Delange F.M., Ermans A.M.: Le métabolisme de l'Iode à la puberté: Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques, 12, 815 (1967).
66. Delange F.: Neonatal hypothyroidism, recent developments, in Baillères: Clinic. Endocr. and Metab., Chap 6, vol 2, n° 3, p. 637-657 (1988).

Suppl. 2, Abstracts of the 29th Annual Meeting of the European Society for Pediatr. Endocr. (1990).

67. Dieguez C., Peters J.R., Page M.D., John R., Hall R., Scanlon F.: Thyroid function in patients with hyperprolactinemia, relationship to dopaminergic inhibition of TSH release: *Clinic. Endocr.*, 25, 435 (1986).
68. Distiller L.A., Sagel J., Morley J.: Assessment of pituitary gonadotropin reserve using LHRH in states of altered thyroid function: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 40, 512 (1975).
69. Donovan B.T., Van Der Werfftenbosch J.J.: *Physiology of puberty*, Williams and Wilkins Co., Baltimore (1965).
70. Draznin B., Burstein P.J., Hamich U.E., Johnson C.B., Emler C.A., Schalch S.: Insulin-like growth factor and its carrier protein in hypopituitary and hypothyroid children and adults: *Clinic. Endocr.*, 12, 137 (1980).
71. Ducharme J.R., Forest M.G., De Peretti E., Sempe M., Collu R., Bertrand J.: Plasma adrenal and gonadal sex steroids in human pubertal development: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 42, 468 (1976).
72. Ducharme J.R., Collu R.: Pubertal development, normal, precocious and delayed, in: *Clinics in Endocr. and Metab.*, vol 11, n° 1, chap. 4, p. 57-87 (1982).
73. Dunger D.B., Mathews D.R., Edge J.A., Johnes J., Preece M.A.: Evidence for temporal coupling of growth hormone, PRL, LH and FSH pulsatility overnight during normal puberty: *J. of Endocr.* 130, 141 (1991).
74. Dunkel L., Alfthan H., Stenman U.H., Perheentupa J.: Gonadal control of pulsatile secretion of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in prepubertal boy evaluated by ultra-sensitive time resolved immuno-fluorometric assays: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 70, 107 (1990).
75. Dunkel L., Albertsson-Wikland K.: Developmental changes in 24 hours secretory profiles of LH and FSH from prepuberty to late stages of puberty in boys: *Horm. Research*, 33, suppl. 3, Abstract n° 139, p. 36, 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Pediatr. Endocr. (1990).

76. Dutau G., Augier D., Bayard F., Rochiccioli P.: Le test au TRH avec dosage de la triiodothyronine (T3) et de la thyrostimuline (TSH) plasmatiques. Résultats chez l'enfant normal et dans différentes circonstances pathologiques: *Annales de Pédiatrie*, 22, n° 4, 309 (1975).
77. Dutau G., Rochiccioli P.: Les dysgénésies thyroïdiennes, A propos de 63 observations: *Annales de Pédiatrie*, 22, n° 4, 315 (1975).
78. Ebling J.P.F., Schwartz L.M., Foster D.L.: Endogenous opioid regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion during sexual maturation in the female sheep: *Endocrinology*, 125, n° 1, 369 (1989).
79. Edge J.A., Hourd P., Edwards R., Dunger D.B.: Urinary growth hormone during puberty in normal and diabetic children: *Clinic. Endocr.*, 30, 413 (1989).
80. Ehara Y., Yen S.S.C, Siler T.M.: Serum prolactin levels during puberty: *Amer. J. Obst. Gynec.*, 121, 995 (1975).
81. Elsaesser F., Stickney K., Foxcroft G.: A comparison of metabolic clearance rates of oestradiol 17 beta in immature and peripubertal female pigs and possible implications of the onset of puberty: *Acta Endocr.*, 100, 606 (1982).
82. Emerson C.H.: Hypothyroidism and the female reproductive system, *From Gynecologic Endocrinology*, Edited by J.J. Gold and B. Josmovich, 4<sup>th</sup> Edition, chap. 7, Thyroid function and disease in the female, p. 119-120 (1987).
83. Eskildsen P.C., Kirkegaard C.B.: The influence of thyroid disorders on the dopaminergic regulation of prolactin, thyrotropin and growth hormone: *J. Endocr. Investig.*, 8, 427 (1985).
84. Escobar M.E., Rivarola M.A., Bergada C.: Plasma concentration of oestradiol 17 beta in premature thelarche and in different types of sexual precocity: *Acta Endocr.*, 81, 351 (1976).

85. Faggiano M., Cuscrisnolo T., Graziani M., Iorio S., Pisano G., Sinisi A.A., Sinisi A.M., Bellastella A.: Persistent TRH induced growth hormone release after short term and long term L.Thyroxine replacement therapy in primary congenital hypothyroidism: *Clinic. Endocr.*, 23, 61 (1985).
86. Fehlig P., Baxter J.D., Broadus A.E., Frohman L.A.: Hypothyroidism in newborn infants and children in *Endocr. and Metab.*, 2<sup>nd</sup> Edition., chap 10, Part III, Thyroid disease, 460 (1987).
87. Fenzi G.F., Gusti L.F., Aghini-Lombardi F., Bartalena L., Marcocci C., Santim F., Bargagna S., Brizzolara D., Feretti G., Falcighia G., Monteleone M., Marchesschi M., Pinchera A.: Neuropsychological assessment in schoolchildren from an area of moderate iodine deficiency: *J. Endocr. Investig.*, 13, 427 (1990).
88. Ferrari C., Paracchi A., Parisio E., Codecosa F., Mucci M., Boghen M., Gerevini G., Rampini P.: Serum free thyroid hormones in different degrees of hypothyroidism and in euthyroid autoimmune thyroiditis: *Acta Endocr.*, 114, 559 (1987).
89. Fisher D.A., Sack J., Oddie T.H., Pekary A.E., Hershman J.M., Lam N., Parslow M.E.: Serum T4, TBG, T3 uptake, T3, reverse T3 and TSH concentrations in children 1 to 15 years of age: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 45, 191 (1977).
90. Fisher D.A.: Thyroid function during infancy and childhood, Thyroid physiology and function tests in infancy and childhood, From the thyroid, a fundamental and clinical text, Sydney C. Werner, Sydney H. Ingbar, 4<sup>th</sup> Edition, chap. 20, p. 379-382 (1978).
91. Fisher D.A.: Thyroid function in childhood, From thyroid disease in the neonate and childhood in De groot, 2<sup>nd</sup> Edition, vol 1, p. 735-737 (1989).
92. Fisher D.A.: Diseases of the thyroid, in the thyroid, a fundamental and clinical text, Sydney C. Werner, Sydney H. Ingbar, 4<sup>th</sup> Edition, Pédiatric Aspects, chap. 48, p. 947-964 (1978).



93. Fisher D.A.: Metabolism of thyroglobulin in thyroid hormone and thyroglobulin synthesis and secretion, From: *Pediatr. Adolesc. Endocr.*, vol 14, p. 51-53 (1985).
94. Fisher D.A.: Thyroid hormone effects on growth and development, postnatal growth, in: *Pediatr. Adolesc. Endocr.*, vol 14, p. 79-81 (1985).
95. Fisher D.A., Van Der Schueren-Lodeweyckx.: Laboratory tests for thyroid diagnosis in infants and children, From: *Pediatr. Adolesc. Endocr.*, vol 14, p. 127-142 (1985).
96. Foley T.P. Jr.: Familial thyroid dysmorphogenesis, From *Pediatr. Adolesc. Endocr.*, vol 14, p. 174-188 (1985).
97. Forest M.G., Saez J.M., Sann L., Bertrand J.: La fonction gonadique chez le nourrisson et l'enfant, Notions physiopathologiques et exploration: *Arch. Françaises de Pédiatrie*, 31, 587 (1974).
98. Forest M.G., De Peretti E., David M; Sempe M.: L'adrénarchie joue-t-elle vraiment un rôle déterminant dans le développement pubertaire? Etude des dissociations entre adrénarchie et gonadarchie. Echec du traitement par la dehydroepiandrosterone sulfate dans les retards d'adrénarchie: *Ann. d'Endocr.*, 43, 465 (1982).
99. Forest M.G., Hassing M.J., Mendes M.T., Hales M.P., Padmamabhan V., Hopwood N.J., Beitins I.Z., Marshall J.C., Kelch R.: Testosterone infusion reduces nocturnal luteinizing hormone pulse frequency in pubertal boys: *J. of Clinic. Endocr. and Metab.*, 69, n° 6, 1213 (1989).
100. Foster D.L., Oster D.H.: Effect of restricted nutrition on puberty in the lamb, Patterns of tonic luteinizing hormone (LH) secretion and competency of the LH surge system: *Endocr.*, 116, n° 1, 375 (1985).
101. Foster D.L., Ebling T.P.F., Micka A.F., Vannerson L.A., Buchaltz C.D., Wood R.I., Sutties J.M., Fenner D.E.: Metabolic interfaces between growth and reproduction-I-Nutritional modulation of gonadotropin, prolactin and growth hormone secretion in the growth-limited femal lamb: *Endocr.*, 125, n° 1, 342 (1989).

102. Franklyn J.A., Lynam T., Docherky K., Ramsden D.B., Sheppard M.C.: Effect of hypothyroidism on pituitary cytoplasmic concentrations of messenger RNA encoding thyrotropin beta and alpha subunits, prolactin and growth hormone: *J. of Endocr.*, 108, 43 (1986).
103. Frasier S.D., Gafford F., Horton R.: Plasma androgens in childhood and adolescence: *J. Clinic. Endocr.*, 29, 1404 (1969).
104. Frisch R.E., Revelle R.: Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche: *Archives of disease in childhood*, 46, 695 (1971).
105. Frisch R.E.: A method of prediction of age at menarche from height and weight at ages 9 through 13 years: *Pediatrics*, 53, n° 3, 384 (1974).
106. Frisch R.E.: Weight at menarche similarity for well-nourished and undernourished girls at differing ages and evidence for historical constancy: *Pediatrics*, 50, n° 3, 445 (1972).
107. Garibaldi L.R., Picco P., Magier S., Chevli R., Aceto J.R.T.: Serum luteinizing hormone concentrations as measured by a sensitive immunoradiometric assay in children with normal precocious or delayed pubertal development: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 72, n° 1, 888 (1991).
108. Gilberg K., Walfish P.G.: Thyroid function and male reproduction in *Diagnosis in andrology*, J. Bain and E.S.E. Hafez Ed., Chap 4, p. 53-60 (1980).
109. Glass A.R., Harrison R., Swerdloff R.S.: Effect of undernutrition and aminoacid deficiency on the timing of puberty in rats: *Pediatric. Research*, 10, 951 (1976).
110. Gordon D., Gray C.E., Beastall G.H., Thomson J.A.: The effects of pulsatile GnRH infusion upon the diurnal variations in serum LH and testosterone in prepubertal and pubertal boys: *Acta Endocr.*, 121, 241 (1989).

111. Greulich W.W. and Pyle S.I.: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and the wrist, 2<sup>nd</sup> Edition. Stanford University Press (1959).
112. Hallengren B., Manhem P., Brammert M., Rodlund-Johnell I., Heyl A.: Normal visual fields as assessed by computerized static threshold perimetry in patients with untreated primary hypothyroidism: Acta Endocr., 121, 495 (1989).
113. Hassing J.M., Padmanabhan U., Kelch R.P., Brown B.M., Olton P.R., Soustern S.J., Foster C.M., Beitins I.Z.: Differential regulation of serum immunoreactive luteinizing hormone and bioactive follicle stimulating hormone by testosterone in early pubertal boys: J. Clinic. Endocr. and Metab., 70, vol n° 4, 1082 (1990).
114. Hemady Z.S., Siler-Khodr T.M., Najjar S.: Precocious puberty in juvenile hypothyroidism: The J. of Pediatrics, 92, n° 1, 55 (1978).
115. Hembree W.C.: Male reproductive system from the thyroid, fundamental and clinical text, Sydney C. Werner, Sydney H. Ingbar, 4<sup>th</sup> Edition, Section D, Hypothyroidism, Chap 47, p. 919-922 (1978).
116. Hembree W.C., Van de Wiele R.L.: Female reproductive system in the thyroid, A fundamental and clinical text, Sydney C. Werner, Sydney H. Ingbar, 4<sup>th</sup> Edition, Section D, Hypothyroidism, chap 47, p. 914-917 (1978).
117. *Herlant M., Linquette M., Larne E., Fossati P., May J.P., Lefebvre J.*: Adénome hypophysaire à cellules thyrotropes avec syndrome aménorrhée-galactorrhée chez une malade porteuse d'un myxoedème congénital par ectopie thyroïdienne: Annales d'Endocr., T.27, n° 3, p. 181 (1966).
118. Hertogh R.D., Walker R., Van Vliet G., Van Kriekin L.: Serum gonadotropin levels in childhood, critical comparison between immunoradiometric assays and radioimmunoassays: Acta Endocr., 121, 141 (1989).

119. Hoffman W.H., Kovacs K.T., Gala R.R., Keel B.A., Jarrell J.S., Ellegood J.O., Burek C.L.: Macrorchidism and testicular fibrosis associated with autoimmune thyroiditis: *J. Endocr. Invest.*, 14, 609-616 (1991).
120. Holly J.M.P., Smith C.P., Dunger D.B., Howell R.J.S., Chard T., Perry L.A., Savage M.O., Cianfarani S., Rees L.H., Wass J.A.H.: Relationship between the pubertal fall in sex-hormone binding globulin and insulin-like growth factor binding protein-I, A synchronized approach to pubertal development? : *Clinic. Endocr.*, 31, 277 (1989).
121. Hopper B.R., Yen S.S.C.: Circulating Concentrations of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate during puberty: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 40, 458 (1975).
122. Hopwood N.J., Lockhar L.H., Bryan T.G.: Acquired hypothyroidism with muscular hypertrophy and precocious testicular enlargement: *The J. of Pediatrics*, 85, n° 2, 233 (1974).
123. Hotchkiss J.: The metabolite clearance rate and the production rate of estradiol in sexually immature and adult female rhesus monkeys: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 56, 979 (1983).
124. Hubble D.: Puberty in Pediatric endocrinology, chap 6, p. 329-358 (1969).
125. Hubble D.: Involvement of other endocrine glands in hypothyroidism from Pediatric endocrinology, Diseases of the Thyroid gland, chap 3, 127 (1969).
126. Hung W.: Physiologic changes in the thyroid during childhood and adolescence, From Endocrine and genetic diseases of childhood and adolescence, Gardner 2<sup>nd</sup> Edition, chap 3, Thyroid disorders, p. 226-234 (1975).
127. Hutchinson J.S.M.: The interpretation of pituitary gonadotrophin assays, a continuing challenge commentary: *J. of Endocr.*, 118, 169 (1988).

137. Job J.C.: The neuroendocrine system and puberty: *Clinic. NeuroEndocr.*, Martini Besser, chap 20, p. 487-501 (1977).
138. Job J.C., Garnier P.E., Chaussain J.L. Milhaud G.: Elevation of serum gonadotropins (LH and FSH) after releasing hormone (LHRH) injection in normal children and in patients with disorders of puberty: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 35, 473 (1972).
139. Job J.C., Chaussain J.L., Toublanc J.E.: Exploration des retards pubertaires: *Annales d'Endocr.*, 43, 435 (1982).
140. Johnston F.E., Roche A.F., Shell L.M., Norman H., Wettenhall B.: Critical weight at menarche - critique of a hypothesis: *Amer. J. Dis. of child.*, 129, 19 (1975).
141. Kaplan S.L., Grumbach M.M.: Physiology of puberty: *Endocrinology*, p. 43-48 (1980).
142. Kaplan M., Kauli R., Lubin E., Grunebaum M., Laron Z.: Ectopic thyroid gland, A clinical study of 30 children and review: *The J. of Pediatrics*, 92, n° 2, p. 205 (1978).
143. Kaplan M., Kauli R., Raviv U., Lubin E., Laron Z.: Hypothyroidism due to ectopy in siblings: *Amer. J. Dis. of Child.*, 131, 1264 (1977).
144. Kaplan S.L., Grumbach M.M.: Pathophysiology and treatment of sexual precocity, Clinical review 14 in: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 71, 4, 785 (1990).
145. Kastin A.J., Schally A.V., Schalch D.S., Korenman S.G., Millerclinton M., Guol C., Perez-Pasten E.: Characterization of the hormonal responses to luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in prepubertal and adult subjects: *Pediatr. Research*, 6, 481 (1972).
146. Katakami H., Downs T.R., Frohman L.A.: Decreased hypothalamic growth hormone releasing hormone content and pituitary responsiveness in hypothyroidism: *J. Clinc. Invest.*, 77, 1704 (1986).

147. Katevuo K., Välimäki M., Ketonen L., Lamberg B.A., Pelkonen R.: Computed tomography of the pituitary fossa in primary hypothyroidism, Effect of thyroxine treatment: *Clinic. Endocr.*, 22, 617 (1985).
148. Katz M.S., Gregerman R.I., Horwath E., Kovacs K., Ezrin C.: Thyrotroph cell adenoma of the human pituitary gland associated with primary hypothyroidism, Clinical and morphological features: *Acta Endocr.*, 95, 41 (1980).
149. Keller E., Rohde W., Docke F., Hapffmer W., Stack B., Willgerodt H.: Response of LH and FSH to testosterone in boys with constitutional delay of puberty: *Horm. Research*, 33, suppl 3, Abstract n° 153, p. 40 (1990).
150. Kendle F.N.: Case of precocious puberty in a female cretin: *British Med. J.*, 1, 246 (1905).
151. King R.A., Smith M., Meller D.J., Dahlenburg G.W., Lincham J.D.: Effect of growth hormone on growth and myelination in the neonatal hypothyroid rat: *J. of Endocr.*, 119, 117 (1988).
152. Kirkwood R.N., Cumming D.C., Aherne F.X.: Nutrition and puberty in the female: *Proceedings of the nutrition society* 46, 177-192 (1987).
153. Klibanski A., Beitins I.Z., Badger T., Little R., McArthur J.W.: Reproductive function during fasting in men: *J. of Clinic. Endocr. and Metab.*, 53, 258 (1981).
154. Koutras D.A., Christakis G., Trichopoulos D., Dakou-Voutetaki A., Kyriakopoulos V., Fontanares P., Livadores D.P., Gatsios D., Malanos B.: Endemic goiter in Greece, Nutritional status, growth and skeletal development of goitrous and non goitrous populations: *The Amer. J. of Clinic. Nutrition*, p. 1360-1368 (1973).
155. Kramer M.S., Kauschansky A., Genel M.: Adolescent secondary amenorrhea, association with hypothalamic hypothyroidism: *The J. of Pediatrics*, 94, 2, 300 (1979).

156. Kreitzer P.M., Blethen S.L., Festa R.S., Chasalow F.: Dehydroepandrosterone sulfate levels are not suppressible by glucocorticoids before adrenarche: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 69, 1309 (1989).

157. Krulich L.: Neurotransmitter control of the thyrotropin secretion: *NeuroEndocrinology*, 35, 139 (1982).

158. Kugler J.A., Huseman C.A.: Primary hypothyroidism of childhood - Evaluation of the hypothalamic pituitary gonadal axis before and during L.Thyroxine replacement: *Clinic. Endocr.*, 19, 213 (1983).

159. Kulin H.E., Reiter E.O.: Gonadotropins during childhood and adolescence - A review: *Pediatrics*, 51, 2, 260 (1973).

160. Kulin H.E., Sautner S.J.: Timed urinary gonadotropin measurements in normal infants, children and adults and in patients with disorders of sexual maturation: *The J. of Pediatrics*, 90, n° 5, 760 (1977).

161. Kulin H.E., Bwibo N., Muhie D., Scantner J.: Gonadotropin excretion during puberty in malnourished children: *The J. of Pediatrics*, 105, 325 (1984).

162. Kumar B.J., Khurana M.L., Ammini A.C., Karmakar M.G., Ahiya M.M.S.: Reproductive endocrine functions in men with primary hypothyroidism, Effect of thyroxine replacement: *Horm. Research*, 34, 215 (1990).

163. Kuhn J.M., Saltiel H.: Rôle des peptides opioïdes endogènes dans la régulation des sécrétion hypophysaires: *Ann. d'Endocr.*, 47, 97 (1986).

164. Landefeld T.D., Ebling F.J.P., Suttie J.M., Vannerson L.A., Padmanabhan V., Beitins I.Z., Foster L.D.: Metabolic interfaces between growth and reproduction-II. Characterization of changes in messenger ribonucleic acid concentrations of gonadotropin subunits, growth hormone and prolactin in nutritionally growth limited lambs, and the differential effects of increased nutrition: *Endocrinology*, 125, 351 (1989).

165. Laron Z., Karp M., Dolberg L.: Juvenile hypothyroidism with testicular enlargement: *Acta Paediatrica Scand.*, 59, 317 (1970).
166. Laurent M.F., Peillon F., Gilbert-Dreyfus: Hypothyroïdie primaire de l'adulte et syndrome aménorrhée-galactorrhée non tumoral: A propos d'une observation, *Sem. Hôp. Paris*, 49, n° 43, 2839 (1973).
167. Lee P.A., Blizzard R.M.: Serum gonadotropins in hypothyroid girls with and without sexual precocity: *Hopkins Med. J.*, 135, 55 (1974).
168. Lee P.A., Xenakis Th., Winer J., Matsenbaugh S.: Puberty in girls, Correlation of serum levels of gonadotropins, prolactin, androgens, estrogens and progestins with physical changes: *J. Clinic. Endocr.*, 43, 775 (1976).
169. Leger J., Forest M.G., Czernichow P.: Thyroid hormones influences sex steroid binding protein levels in infancy, Study in congenital hypothyroidism: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 71, 1147 (1990).
170. Lephart E.D., Ojeda S.R.: Hypothalamic aromatase activity in male and female rats during juvenile peripubertal development: *NeuroEndocrinology*, 51, 385 (1990).
171. Leslie P.J., Toft A.D.: The replacement therapy problem in hypothyroidism, From Baillères: *Clinic. Endocr. and Metab.*, vol 2, n° 3, chap 7, p. 653-669 (1988).
172. Lindsay A.N., Voorhess M.L., Mac Gillivray M.H.: Multicystic ovaries detected by sonography in children with hypothyroidism: *Amer. J. Dis. Child.*, 134, 588 (1980).
173. Longcope C., Abend S., Braverman L.E., Emerson C.H.: Androstenedione and estrone dynamics in hypothyroid women: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 70, 903 (1990).



174. Longcope C.: The male and female reproductive systems in Hypothyroidism, From Werner and Ingbar's: The thyroid: A fundamental and clinical text, 6<sup>th</sup> Edition, chap 74, p. 1052-1055 (1991).
175. Luca F.D., Siracusano M.F., Polimeni A., Maiolino M.G., Mani C., Arrigo T.: Changes in LH and FSH serum pattern following LT4 withdrawal in LT4 substituted hypothyroids: Hormone Metab. Research, 19, 230 (1987).
176. Lucas C., Carayon P., Bellilchi J., Giraud F.: Evolution du taux d'hormones thyroïdiennes libres chez l'enfant de 1 à 16 ans, Comparaison avec les autres paramètres thyroïdiens: Pédiatrie, 35, n° 3, 197 (1980).
177. Lucky A.W., Rich B.H., Rosenfield R.L., Fang V.S., Roche-Bender N.: LH bioactivity increases more than immunoreactivity during puberty: The Journal of Pediatrics, 97, 2, 205 (1980).
178. Luton J.P., Seiffer J., Bellanger C.L., Strauch G., Mahoudeau J., Bricaire H.: Etude statique et dynamique de la fonction thyrotrope au cours d'une observation de myxoedème primaire avec ectopie linguale et suspicion d'adénome hypophysaire: Ann. d'Endocr., 34, 232 (1973).
179. Maberly G.F., Eastman C.J.: Endemic goiter in Sarawak, Malaysia, I Somatic growth and aetiology: Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Health, vol 7, n° 3, p. 434-442 (1976).
180. Mac Caron C.: Galactorrhea and neonatal hypothyroidism: The J. of Pediatrics, 101, 4, 576 (1982).
181. Mac Cormick K.L.: Hyperprolactinaemia in congenital hypothyroidism: Clinic. Endocr., 24, 285 (1986).
182. Mac Gillivray M.H., Acetoth Jr., Frohman L.A.: Plasma growth hormone responses and growth retardation of hypothyroidism: Amer. J. Dis. Child., 115, 273 (1968).

183. Mac Vie R.: Abnormal TSH regulation, pseudo-tumor cerebri and empty sella after replacement therapy in juvenile hypothyroidism: *The Journal of Pediatrics*, 105, n° 5, 768 (1984).
184. Mäenpää J.: Congenital hypothyroidism, Aetiological and clinical aspects: *Archives of disease in childhood*, 47, 914 (1972).
185. Mäenpää J.: Lautenschlager I., Nyterg M., Koshimes S., Kontvainen S.: Thyroid infiltrating lymphocytes, thyroid function and HLA-DR in juvenile auto-immune thyroiditis: *Acta Endocr.*, 121, 573 (1989).
186. Maïza E.H.: Puberté de l'enfant en zone aride, Hoggar (Daïra de Tamanrasset), Résultats d'une enquête transversale, Thèse de DESM, Université d'Alger (1985).
187. Malvaux P., De Nayer Ph., Beckers C., Van den Schrieck H.G., Devisscher M.: Serum free thyroxine and thyroxine binding proteins in male adolescents, *J. Clinic. Endocr.*, 26, 459 (1966).
188. Marder H.K., Srivastava L.S., Burstein S.: Hypergonadotropism in peripubertal boys with chronic renal failure: *Pediatrics*, 72, 3, 384 (1984).
189. Marshall W.A., Tanner J.M.: Variations in pattern of pubertal changes in girls: *Arch. Dis. Child.*, 44, 291 (1969).
190. Marshall W.A., Tanner J.M.: Variations in the pattern of pubertal changes in boys: *Arch. Dis. Childhood*, 45, 13, (1970).
191. Mathre P.M., Rogol A.D., Veldhuis J.D., Kerrigan J.R., Goodman D.N., Blizzard R.M.: Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 69, 563 (1989).

192. Mauri R., Lissoni P., Resentini M., De Media C., Morabito F., Djemal S., Bellal D.: Effects of melatonin on PRL secretion during different photoperiods of the days in prepubertal and pubertal healthy subjects: *J. Endocr. Invest.*, 8, 337 (1985).
193. Maruyama Y., Aoki N., Suzuki Y., Dino Y., Imamura M., Toyohiko S., Sinohara H., Yamamoto T.: Sex-steroid binding plasma protein (SBP), testosterone, estradiol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in prepuberty and puberty: *Acta Endocr.*, 114, 60 (1987).
194. Melnyk C.S., Greer M.A.: Functional pituitary tumor in an adult possibly secondary to long standing myxoedema: *J. Clinic. Endocr.*, 25, 761 (1965).
195. Merimee T.J., Russel B., Quinn S., Riley W.: Hormone and receptor studies, relationship to linear growth in childhood and puberty: *J. Clinic. Endocr. and Metab.* 73, 1031-1037 (1991).
196. Michaud P., Foradori A., Rodriguez-Portales J.A., Arteaga E., Lopez J.M., Tellez R.: A prepubertal surge of thyrotropin precedes an increase in thyroxine and 3, 5, 3'-Triiodothyronine in normal children: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 72, 976 (1991).
197. Mitchell M.L., Hermos R.J., Beune H.A.J.E., Mac Kenna J.J., Mitchell E.L.: Prolactin levels in hypothyroid and euthyroid infants during the first week of life: *Clinic. Endocr.*, 24, 49 (1986).
198. Nicoloff J.T., Spencer C.A.: The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays, Clinical review 12: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 71, 3, 553 (1990).
199. Oddie T.H., Fisher D.A.: Protein-Bound Iodine level during childhood and adolescence: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 27, 89 (1967).
200. Odell W.D.: Puberty, From Endocrinology, vol 3, 2<sup>nd</sup> Edition, Edited by L.J. Degroot, p. 1860-1872 (1989).

201. Oerter K.E., Uriarte M.M., Rose S.R., Barnes K.M., Cutler G.B. Jr.: Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 71, 1251 (1990).
202. Ojeda S.R., Andrew W.W., Advis J.P., Smith White S.: Recent advances in the endocrinology of puberty: *Endocrine Reviews*, vol 1, n° 3, p. 228-257 (1980).
203. Olatunji-Olambiwonnu N., Penny R., Frasier S.D.: Sexual maturation in subjects with sickle cell anemia, studies of serum gonadotropin concentration height, weight and skeletal age: *The Journal of Pediatrics*, 87, 3, 459 (1975).
204. Osler D.C., Crawford J.D.: Examination of the hypothesis of a critical weight at menarche in ambulatory and bedridden mentally retarded girls: *Pediatrics*, 51, 4, 675 (1973).
205. Pabst H.F., Hilliman D.A.: Etiologic interrelationship in down's syndrome, hypothyroidism and precocious sexual development: *Pediatrics*, 40, n° 4, part 1, 590 (1967).
206. Parra A., Cervantes C., Sanchez M., Fletes L., Guarcia-Bulnes G., Argote R.M., Sojo I., Carranco A., Arias R., Cortes-Gallegos U.: The relationship of plasma gonadotrophins and steroid concentrations to body growth in girls: *Acta Endocr.*, 98, 161 (1981).
207. Parra A., Cervantes C., Sanchez M., Fletes L., Guarcia-Bulnes G., Argote R.M., Carranco A., Sojo I., Arias R., Cortes-Gallego U.: The relationship of plasma gonadotrophins and androgen concentrations to body growth in boys: *Acta Endocr.*, 98, 137 (1981).
208. Pearce C.J., Himsforth R.L.: Serum Iodothyronine concentrations during introduction of thyroxine replacement therapy in hypothyroidism: *Clinic. Endocr.*, 25, 303 (1986).
209. Pekary A.E., Knoble M., Garcia N.H., Bhasin S., Hershman J.M.: Testosterone regulates the secretion of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and TRH precursor in the rat hypothalamic pituitary axis: *J. of Endocr.*, 125, 263 (1990).

210. Penfold J.L., Simpson D.A.: Premature craniosynostosis, a complication of thyroid replacement therapy: *The Journal of pediatrics*, 86, 3, 360 (1975).
211. Penny R., Spencer A., Frasier S.D., Nicolof J.T.: Thyroid stimulating hormone and thyroglobulin levels decrease with chronological age in children and adolescents: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 56, 177 (1983).
212. Peter F., Muzsnar A.: La SHBG chez les enfants porteurs d'une hypothyroïdie congénitale (CH) avant et après opothérapie thyroïdienne, Abstract n° 184, p 47, 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology: *Hormone Research* (1990).
213. Petrus M., Sans A., Gallegos S.D., Enjarime C., Dutau G., Rochiccioli P.: Etude clinique et biologique de 153 cas de retards pubertaires: *Ann. de Pédiatrie*, 27, 8, 481 (1980).
214. Pierson M.: La maturation pubertaire, croissance et développement sexuel, Aspects cliniques: *Revue du Praticien*, 36, 15, 811 (1986).
215. Pierson M.: L'avenir éloigné des enfants hypothyroïdiens: *Archives Françaises de Pédiatrie*, 27, 4, 337 (1970).
216. Pirke K.M., Spyra B.: Influence of starvation on testosterone-luteinizing hormone feed-back in the rat: *Acta Endocr.*, 96, 413 (1981).
217. Plauchu H., Claustrat B., Betend B., David M., François R.: Le test à l'hormone hypothalamique synthétique LHRH chez l'enfant normal de la naissance à l'âge adulte - valeurs de référence: *Pédiatrie*, 35, 2, 119 (1980).
218. Pringle P.J., Stanhope R., Hindmark P., Brook C.G.D.: Abnormal pubertal development in primary hypothyroidism: *Clinic. Endocr.*, 28, 479 (1988).

219. Rappaport R., Bertrand J., Sizonenko P.C.: Hormones gonadiques et puberté, chap 4.3.2. et 4.3.3., p. 315-360, From: Endocrinologie Pédiatrique, Physiologie, Physiopathologie, Clinique (1982).

220. Rasmussen D.D.: New concepts in the regulation of hypothalamic GnRH secretion: J. Endocr. Invest., 9, 427 (1986).

221. Raux-Demay M.C., Silvain A., Girard F.: Intérêt du dosage ultra-sensible de la TSH plasmatique pour la surveillance du traitement substitutif des enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale: Arch. Françaises de Pédiatrie, 45, 549 (1988).

222. Refetoff S., Fang V.S., Rapoport B., Friesien H.G.: Interrelationships in the regulation of TSH and prolactin secretion in man - Effects of L-Dopa, TRH and thyroid hormone in various combinations: J. Clinic. Endocr. and Metab., 38, 450 (1974).

223. Reindollar R.H., Mc Donough P.G.: Etiology and evaluation of delayed sexual development, Pediatrics Clinic of North America, Symposium on Paediatric and Adolescent Gynecology, vol 28, 2, p. 267-286 (1981).

224. Reiter E.O., Firdauer V.G., Root A.W.: Secretion of the adrenal androgen, dehydroepiandrosterone sulfate during normal infancy, childhood and adolescence in sick infants and in children with endocrinologic abnormalities: The Journal of Pediatrics, vol 90, n° 5, 766 (1977).

225. Reiter E.O., Kulin H.E., Hamwood S.M.: The absence of positive feed-back between estrogen and luteinizing hormone in sexually immature girls: Pediatr. Research, 8, 740 (1974).

226. Ridder C.M., Bruning P.F., Zonderland M.C., Thyssen J.H.H., Bonfier J.M.G., Blaukenstein M.A., Hinsweld I.A., Erich W.B.M.: Body fatmass, body fat distribution and plasma hormones in early puberty in females: J. Clinic. Endocr. and Metab., 70, 888 (1990).

227. Rivkees S.A., Bode H.H., Crawford J.D.: Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism - The failure to achieve normal adult stature: *The New England J. Med.*, 318, 10, 599 (1988).
228. Rochiccioli P.: Thyroid dysgenesis in: *Pediatric Adolescent Endocrinology*, 14, p. 154-173 (1985).
229. Roger M., Naboul K., Toublanc J.E., Castamer M., Canlorbe P., Job J.C.: Les androgènes plasmatiques chez le garçon de la naissance à l'adolescence: *Ann. de Pédiatrie*, 26, 4, 239 (1979).
230. Roger M., Soldat M.C., Laffi E., Darnault J., Canlorbe P., Scholler R.: La thyroxine plasmatique chez l'enfant, variations du taux avec l'âge et applications au diagnostic des dysthyroïdies: *Ann. de Pédiatrie*, 22, 1, 27 (1975).
231. Rolland A., Roger M., Naboul K., Canlorbe P., Job J.C.: La dehydroepiandrosterone plasmatique chez les garçons normaux et dans les retards staturaux et pubertaires, l'obésité et le nanisme hypophysaire des garçons: *Archives Franç. de Pédiatrie*, 34, 133 (1977).
232. Rolland A., Garnier R.E., Donnadiou M., Chaussain J.L., Roger M., Job J.C.: Critères d'interprétation de l'épreuve à la LHRH dans les retards pubertaires et les insuffisances gonadotropes: *Ann. de Pédiatrie*, 26, 4, 233 (1979).
233. Root A.W.: Endocrinology of puberty I normal sexual maturation: *The Journal of Pediatrics*, 83, 11 (1973).
234. Rose S.R., Nisula B.C.: Circadian variation of thyrotropin in childhood: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 68, 1086 (1989).
235. Rosenfield R.L.: Diagnosis and management of delayed puberty, *Clinical Review 6: J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 70, 3, 559 (1990).
236. Rothwell N.J.: Hypothalamic control of food intake and body weight, 10<sup>th</sup> Joint Meeting of British Endocrine Societies in: *J. Endocr. Clinical Service, Session 2, Nutrition and Endocrine Function, Abstract n° 25* (1991).

237. Roy M.P., Sempe M., Orssand E., Pedron G.: Evolution clinique de la puberté chez la fille - Etude longitudinale somatique de 80 adolescentes: Archives Franç. de Pédiatrie, 29, 155 (1972).
238. Rudd B.T.: Precocious and delayed sexual development in children: Acta Endoc, chap 8, 288, p. 66-78 (1988).
239. Sadeghi-Nejad A., Semor B.: Sexual precocity, an unusual complication of propylthiouraciltherapy: The Journal of Pediatrics, 79, n° 5, 833 (1971).
240. Safar A., Bacri J.L., Got D., Job J.C.: Dysgénésie thyroïdienne chez une mère et sa fille: Archives Franç. de Pédiatrie, 34, 649 (1977).
241. Saltiel H., Thomopoulos P.: Dopamine et hormones antéhypophysaires - Physiologie et pathologie: Ann. d'Endocr., 42, 497 (1981).
242. Samaan N.A., Osborne B.M., Mackay B., Leavens M.E., Duello T.M., Halmi N.S.: Endocrine and morphologic studies of pituitary adenomas secondary to primary hypothyroidism: J. Clinic. Endocr. and Metab., 45, 903 (1977).
243. Santana J.A.M., Gardner L.I.: Congenital non goitrous hypothyroidism with menorrhagia as a primary complication of adolescence, Communications in brief: Amer. J. Obst. Gyneco, vol 121, n° 2, 289 (1975).
244. Schaefer F., Stanhope R., Scheil H., Schönberg D., Preece M.A., Schärer K.: Pulsatile gonadotropin secretion in pubertal children with chronic renal failure: Acta Endocr., 124, 14 (1989).
245. Scanlon M.F., Weightman D.R., Shale D.J., Mora B., Heath M., Snow M.H., Lewis M., Hall R.: Dopamine is a physiological regulator of thyrotropin (TSH) secretion in normal man: Clinic. Endocr., 10, 7 (1979).
246. Schwartz B., Cumming D.C., Riordan E., Seleje M., Yen S.S.C., Rebar R.W.: Exercise associated amenorrhea, a distinct entity?: Amer. J. Obst. Gyneco., 141, 662 (1981).



247. Sempe M.: Méthodes d'évaluation de la croissance staturale et de la maturation osseuse ou squelettique: Revue Franç. d'Endocr. Clinique, 29, 339-353 (1988).
248. Sharp P.J., Fraser H.M.: Control of the onset of puberty from The Endocrine Hypothalamus, Edited by Jeffcoate S.L. and Hutchinson J.S.M., chap 8, p. 304-308 (1978).
249. Shulman D.I., Shih Huching, Root W.A., Bercu B.B.: Pooled prolactin measurements in the evaluation of short children: J. Clinic. Endocr. and Metab., 69, 1261 (1989).
250. Silva J.E.: Pituitary-thyroid relationships in hypothyroidism from Ballières Clinic. Endocr. and Metab., vol 2, n° 3, p. 541-552 et 555-557 (1988).
251. Sinnecker G., Willig R.P.: Ontogeny of plasma SHBG, testosterone, free testosterone, T/SHBG ratio and estradiol in the male, Evidence for testosterone independent SHBG, regulation during childhood and adolescence: Acta Endocr., suppl. 1, 122, 126 (1990).
252. Sizonenko P.C., Paunier L.: Hormonal changes in puberty-III-Correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism, or with premature or late adrenarche: J. Clinic. Endocr. and Metab., 41, 894 (1975).
253. Sizonenko P.C., Lang U., Aubert M.L., Neuroendocrinologie de la puberté, Rôle de la mélatonine chez l'homme: Ann. d'Endocr., 43, 453 (1982).
254. Sizonenko P.C., Lewin M., Burr I.M.: Problèmes physiologiques de la puberté II les sécrétions endocrines périphériques: Archives Franç. de Pédiatrie, 29, 185 (1972).
255. Smallridge R.C., Col M.C.: Thyrotropin secreting pituitary tumors from Pituitary tumors - Diagnosis and management in Endocr. and Metabolism Clinic, vol 16, n° 3, p. 765-772 (1987).

Croft D.N.: Diurnal variation in TSH and free thyroid hormones patients on thyroxine replacement: Acta Endocr., 121, 674 (1989).

256. Smith S.R., Chtetri M., Johanson A.J., Radfait W., Migeon C.J.: The pituitary-gonadal axis in men with protein caloric malnutrition: *J. Clinic Endocr. and Metab.*, 41, 60 (1975).
257. Smitz J., Vanderpas J., Yunga Y., Bourdoux P., Gerlo E., Sevens C., Thilly C.H.: The respective effects of serum thyroxine and triiodothyronine on serum thyrotropin and lipid parameters in endemic juvenile hypothyroidism: *Acta Endocr.*, 121, 691 (1989).
258. Snyder R.J., Jacobs L.S., Utiger R.D., Daughaday W.H.: Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin, Releasing hormone: *The Journal of Clinic. Investig.*, 52, 2324 (1973).
259. Stanhope R., Adams J., Jacobs H.S., Brooks C.G.D.: Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty and during low dose pulsatile gonadotrophin, releasing hormone treatment of hypogonadotropic hypothyroidism: *Archives of diseases in childhood*, 60, 116 (1985).
260. Stanhope R., Preece M.A.: Management of constitutional delay of growth and puberty: *Archives of diseases in childhood*, 63, 1104 (1988).
261. Stanhope R., Brook C.G.D.: An evaluation of hormonal changes at puberty in man - Review: *Journal of Endocr.*, 116, 301 (1988).
262. Stanhope R., Pringle P.J., Brook C.G.D.: The mechanism of the adolescent growth spurt induced by low dose pulsatile GnRH treatment: *Clinic. Endocr.*, 28, 83 (1988).
263. Ste Marie L.G., Lacroix A., D'Amour P., Milette P., Pesant P., Matte R.: Myxoedème, hypogonadisme hypogonadotrope et selle turcique vide: *l'Union Médicale du Canada*, T 106, 706 (1977).
264. Sturgess I., Thomas S.H., Pennell D.J., Mitchell D., Croft D.N.: Diurnal variation in TSH and free thyroid hormones patients on thyroxine replacement: *Acta Endocr.*, 121, 674 (1989).

265. Suter S.N., Kaplan S.L., Aubert M.L., Grumbach M.M.: Plasma prolactin and thyrotropin and the response to thyrotropin, Releasing factor in children with primary and hypothalamic hypothyroidism: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 47, 1015 (1978).

266. Tanner J.M.: Factors affecting the rate of growth and the age at puberty in Gardner L.I.: *Endocrine and genetic diseases of childhood*, chap V, p. 94-200 (1969).

267. Tanner J.M.: Growth and endocrinology of the adolescent in Gardner L.I.: *Endocrine and genetic diseases of childhood*, p. 14-64 (1969).

268. Thomas D.J.B., Touzel R. Charles Worth M., Wass J.A.H., Besser G.M.: Hyperprolactinaemia and microadenomas in primary hypothyroidism: *Clinic. Endocr. Metab.*, 27, 289 (1989).

269. Tindal J.S.: Control of prolactin secretion, from *The Endocrine Hypothalamus*, Edited by Jeffcoate S.L. and Hutchinson J.S.M., chap 9, p. 348-360 (1978).

270. Thomas P., Dewailly D., Wemeau J.L., Racadot A., Fossati P.: Pseudoprolactinome et hypothyroïdie périphérique, Abstract, 6<sup>e</sup> Congrès Français d'Endocrinologie: *Ann. d'Endocr.*, 47, n° 4, p. 250, 2-4 Octobre (1986).

271. Toft A.D.: Thyroxine replacement therapy commentary: *Clinic. Endocr.*, 34, 103 (1991).

272. Tunbridge W.M.G., Marshall J.C., Burke C.W.: Primary hypothyroidism presenting as pituitary failure: *British Medical Journal*, 1, 153 (1973).

273. Utiger R.D., Gonadal function in hypothyroidism, from: *Endocrinology*, vol 1, Edited by De groot L.J., chap 45, p. 712 (1989).

281. Warren M.P.: The effects of exercise on pubertal progression and reproductive function in girls. *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 51, 1150 (1980).

274. Valcavi R., Jordan U., Dieguez C., John R., Manicardi E., Porholi I., Rodriguez-Arao M.D., Gomez-Pan A., Hall R., Scanlon M.F.: Growth hormone responses to GRF 1-29 in patients with primary hypothyroidism before and during replacement therapy with thyroxine: *Clinic. Endocr.*, 24, 693 (1986).
275. Van Gelderen H.H.: Precocious menstruation in hypothyroidism: *Archives of diseases in childhood*, 57, 193, 337 (1962).
276. Van Groenendaal J.H.L.M., Fischer H.R.A., Hackeng W.H.L., Schopman W., Silberbush J.: Diminution of prolactin and increase of thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone occurring independently of changes in basal level of these hormones during treatment of hypothyroidism: *Clinic. Endocr.*, 19, 207 (1983).
277. Van trotsenburg P., Vulsma Th., Bloot A.M., Van der Gaag R.D., Leus J.W., Drexhage H.A., De vijlder J.J.: Antibodies to second colloid antigen, A study on the prevalence in sporadic forms of congenital hypothyroidism: *Acta Endocr.*, 121, 659 (1989).
278. Van Wyk J.J., Grumbach M.M.: Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism, an example of hormonal overlap in pituitary feed-back: *J. Pediatr.*, 57, 416 (1960).
279. Vigerski R.A., Lynnloriaux D., Andersen A.L., Mecklenburg R.S., Vartukartis J.L.: Delayed pituitary hormone response to LRF and TRF in patients with anorexia nervosa and with secondary amenorrhea associated with simple weight loss: *J. Clinic. Endocr.*, 43, 893 (1976).
280. Volta C., Ghizzoni L., Danoli A., D'Amato L., Panza C., Bernasconi S.: Thyroid function tests in children with congenital hypothyroidism on L.Thyroxine treatment: *Horm. Research*, 32, 109 (1989).
281. Warren M.P.: The effects of exercise on pubertal progression and reproductive function in girls, *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 51, 1150 (1980).

282. Watanabe G., Terasawa E.: In vivo release of luteinizing hormone releasing hormone increases with puberty in the female rhesus monkey: *Endocrinology*, 125, 92 (1989).
283. Webster J.R., Moenter S.M., Barell G.K., Lehman N.N., Karsch F.J.: Role of the thyroid gland in seasonal reproduction-III-Thyroidectomy blocks seasonal suppression of gonadotropin - Releasing hormone secretion in sheep: *Endocrinology*, 129, 1635-1643 (1991).
284. Weir J., Dunn J.E., Jones E.G.: Race and age at menarche: *Amer. J. of Obstetrics and Gynecol.*, vol 111, n° 4, 594 (1971).
285. Westermak K., Alm J., Skottner A., Karlsson A.: Growth factors and the thyroid: effects of treatment for hyper and hypothyroidism on serum IGF-I and urinary epidermal growth factor concentrations: *Acta Endocr.*, 118, 415 (1988).
286. Wennink J.M.B., Delemarre-Van Dewaal H.A., Schoemaker R., Schoemaker H., Schoemaker J.: Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion patterns in girls throughout puberty measured using highly sensitive immunoradiometric assays: *Clinic. Endocr.*, 33, 333 (1990).
287. Wennink M.B.J., Delemarre-Van Dewaal H.A., Schoemaker R., Schoemaker H., Schoemaker J.: Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion patterns in boys throughout puberty measured using highly sensitive immunoradiometric assays: *Clinic. Endocr.*, 31, 551 (1989).
288. Wennink J.M.B., Delemarre-Van Dewaal H.A., Schoemaker R., Blaauw G., Van Den Braken C., Schoemaker J.: Growth hormone secretion patterns in relation to LH and estradiol secretion throughout normal female puberty: *Acta Endocr.*, 124, 129 (1989).
289. Wiener R., Utiger R.D., Lew R., Emerson C.H.: Age, sex and serum thyrotropin concentrations in primary hypothyroidism: *Acta Endocr.*, 124, 364 (1991).

290. Wilen R., Naftolin F.: Pubertal food intake and body length, weight and composition in the feed-restricted female rat, Comparison with well fed animals: *Pediatr. Research*, 12, 263 (1978).
291. Wide L.: Follicle-stimulating hormones in anterior pituitary glands for children and adults differ in relation to sex and age: *J. of Endocr.*, 123, 519 (1989).
292. Winter J.S.D., Faiman C.: Pituitary gonadal relations in male children and adolescents: *Pediatr. Research*, 6, 126 (1972).
293. Wood L.C., Olichney M., Locke H., Cuspell K.R., Thornton W.N., Kitary J.I.: Syndrome of juvenile hypothyroidism associated with advanced sexual development: Report of two new cases and comment on the management of an associated ovarian mass: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 25, 1289 (1965).
294. Wood D.F., Franklyn J.A., Docherty K., Ramsden D.B., Sheppard M.C.: The effects of thyroid hormones on growth hormone gene expression in vivo in rats: *J. of Endocr.*, 112, 459 (1987).
295. Wortsman J., Rosner W., Dufau M.L.: Abnormal testicular function in men with primary hypothyroidism: *The Amer. J. of Med.*, vol 82, 207 (1987).
296. Wu F.C.W., Butler G.E., Kelnar C.J.H., Stuling H.F., Huhtamäki I.: Pattern of pulsatile luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in prepubertal (midchildhood) boys and girls and patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann's Ede): A study using an ultra-sensitive time resolved immunofluorometric assay: *J. Clinic. Endocr.*, 72, 1229 (1991).
297. Wu F.C.W., Butler G.E., Kelnar C.J.H., Sellar R.E.: Patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion before and during the onset of puberty in boys: A study using an immunoradiometric assays: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 70, 629 (1990).

298. Yamada K., Tsukiu T., Kejni K., Yukimura Y., Kotani M.: Volume of sella turcica in normal subjects and in patients with primary hypothyroidism and hyperthyroidism: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 42, 817 (1976).
299. Yamamoto K., Saito K., Takai T., Naito M., Yoshida S.: Visual field defects and pituitary enlargement in primary hypothyroidism: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 57, 283 (1983).
300. Yamanchi K., Takasu N., Ichikawa K., Yamada T., Aizawa T.: Effects of long term treatment with thyroxine on pituitary TSH secretion and heart action in patients with hypothyroidism: *Acta Endocr.*, 107, 218 (1984).
301. Yip R., Binkin N.J., Trowbridge F.L.: Altitude and childhood growth: *J. Pediatr.*, 113, 486 (1988).
302. Zachmann M., Prader A.: Anabolic androgenic effect of testosterone in sexually immature boys and its dependency on growth hormone: *J. Clinic. Endocr.*, 30, 85 (1970).
303. Zachmann M.: The evaluation of testicular endocrine function before and in puberty: Effect of a single dose of hCG on urinary steroid excretion under normal and pathological conditions: *Acta Endocr.*, suppl. 164, 6, 88 (1972).
- \* Netzel S.E., Fetter S.J., Dulberg E.M.: The Indian deficiency disorders. Nature, pathogenesis and epidemiology from World Rev. Nutr. Diet, Edited by Burns G.W., vol 47, pp 59-119 (1982).
- \* Itahai L., Virdis E., Pota F., Zappoli N., Ghizzoni L., Albini N.A., Carrascosa A., Bernasconi S., Vicini-Calvet E.: Natural history of premature pubarche, an oxicological study: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 74, 254 (1992).
- \* Irenkianah A., Lizarralde G., Veitchina J.D.: Substrate of the male isotropic axis to the hyperproliferative stimulus of primary thyroidal failure: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 74, 559 (1992).

## ADDITIF

Ces articles ont également été consultés :

- \* Balen A.H., Jacobs H.S.: Gonadotrophin surge attenuating Factor: A missing link in the control of LH secretion, Commentary: *Clinic. Endocr.*, 35, 399 (1991).
- \* Cooke S.P., Meisami E.: Early hypothyroidism in rats causes increased adult testis and reproductive organ size but does not change testosterone levels: *Endocrinology*, 129, 237 (1991).
- \* Cooke S.P., Hess R.A., Porcelli J., Meisami E.: Increased sperm production in adult rats after transient neonatal hypothyroidism: *Endocrinology*, 129, 244 (1991).
- \* Dunger D.B., Villa A.K., Matthews D.R., Edge J.A., Jones J., Rothwell C., Preece M.A., Robertson W.R.: Pattern of secretion of bioactive and immunoreactive gonadotrophins in normal pubertal children: *Clinic. Endocr.*, 35, 267 (1991).
- \* Dunkel L., Alfthan H., Stenman V.H., Selstam G., Rosberg S., Albertsson-Wikland K.: Development changes in 24 hour profiles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone from prepuberty to midstages of puberty in boys: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 74, 890 (1992).
- \* Hetzel B.S., Potter B.J., Dulberg E.M.: The Iodine Deficiency Disorders, Nature, pathogenesis and epidemiology from *World Rev. Nutr. Diet*, Edited by Burne G.H., vol 62, p. 59-119 (1990).
- \* Ibañez L., Viridis R., Potan N., Zampolli M., Ghizzoni L., Albisu M.A., Carrascosa A., Bernasconi S., Vicens-Calvet E.: Natural history of premature pubarche, an auxological study: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 74, 254 (1992).
- \* Iranmanesh A., Lizarralde G., Veldhins J.D.: Robustness of the male lactotropic axis to the hyperprolactinemic stimulus of primary thyroidal failure: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 74, 559 (1992).



- \* Mantagos S., Koulouris A., Makri M., Vagenakis A.G.: Development of thyrotropin circadian rhythm in infancy: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 74, 71 (1992).
- \* Matinetti M., Maghenie M., Salvaneschi L., Di Ninno N., Darelli C., Palladini G., Cuccia M.: Immunogenetic and hormonal study of cryptorchidism: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 74, 39 (1992).
- \* Messinis I.E., Hirsch P., Templeton A.A.: Follicle stimulating hormone stimulates the production of gonadotrophin surge attenuating factor (GnSAF) in vivo: *Clinic. Endocr.*, 35, 403 (1991).
- \* Rajfer J., Handelsman D.J., Swerdloff R.S., Hurwitz R., Kaplan H., Vandergast Th., Ehlich R.M.: Hormonal therapy of cryptorchidism, A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin, releasing hormone: *The New England J. of Med.*, 314, 466 (1986).
- \* Ryan J., Mantle T., Costingan D.C.: A normal population study of human salivary insulin-like growth factor 1 (IGF 1) concentrations from birth through puberty: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 74, 774 (1992).
- \* Rose S.R., Municchi G., Barnes K.M., Kamp G.A., Uriarte M.M., Ross J.L., Cassorla F., Cutler G.B. Jr.: Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 73, 428 (1991).
- \* Saenger P., Einstein A., Reiter E.O.: Premature pubarche, A normal variant of puberty? Editorial in: *J. Clinic. Endocr. and Metab.*, 74, 2, 236-238 (1992).
- \* Tsatsoulis A., Shalet S.M., Robertson W.R.: Bioactive gonadotrophin secretion in man, Review: *Clinic. Endocr.*, 35, 193 (1991).

\* Wang C., Swerdloff R.S.: Evaluation of testicular function from Baillères Clinic. *Endocr. and Metab., The testes*, chap 8, vol 6, n° 2, p. 405-434 (1992).

\* Wu F.C.W.: Testicular steroidogenesis and androgen use and abuse, from Baillères Clinic. *Endocr. and Metab., The testes*, chap 7, vol 6, n° 2, p. 373-403 (1992).

ANNEXES

Tableau 7.1.

Concentrations plasmatiques mesurées de DHEA et D 4 A  
 dans les deux sexes au cours de la puberté (Données 71).

	DHEA (ng/dl)		D 4 A (ng/dl)	
	M	F	M	F
P1	152 ± 134	133 ± 8	54 ± 25	35 ± 22
P2	300 ± 154	320 ± 131	49 ± 32	72 ± 34
P3	396 ± 135	427 ± 161	85 ± 37	103 ± 43
P4	196 ± 149	488 ± 90	60 ± 29	176 ± 44
P5	450 ± 168	741 ± 352	90 ± 34	141 ± 63

**ANNEXES**

Tableau 7.2.

Concentrations plasmatiques de Testostérone (T), Dihydrotestostérone  
 (DHT), Oestrone (OE1) et Oestrone (OE2) en fonction du sexe et de l'âge  
 pubertaire. (Données 72)

	T (ng/dl)		DHT (ng/dl)		OE1 (ng/dl)		OE2 (ng/dl)	
	M	F	M	F	M	F	M	F
P1	10 ± 7	11 ± 7	3 ± 1		2 ± 1	4 ± 4	2 ± 1	2 ± 1
P2	18 ± 16	19 ± 5	4 ± 2		3 ± 3	5 ± 4	1 ± 1	3 ± 3
P3	33 ± 25	28 ± 9	13 ± 7		3 ± 3	7 ± 4	2 ± 1	13 ± 14
P4	170 ± 32	48 ± 12	26 ± 19		4 ± 1	12 ± 7	4 ± 2	16 ± 14
P5	390 ± 130	38 ± 3	15 ± 13		3 ± 2	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1

**Tableau 7.1.**

Concentrations plasmatiques moyennes de DHEA et de D 4 androsténédione dans les deux sexes au cours de la puberté ( Ducharme 72).

	DHEA ( ng/dl )		D 4 A (ng/dl)	
	M	F	M	F
P1	192 ± 134	133 ± 8	54 ± 25	35 ± 22
P2	300 ± 154	326 ± 151	49 ± 32	72 ± 34
P3	396 ± 135	427 ± 161	85 ± 37	103 ± 43
P4	396 ± 149	498 ± 90	69 ± 29	176 ± 44
P5	450 ± 168	741 ± 352	90 ± 24	141 ± 83

**Tableau 7.2.**

Concentrations plasmatiques de Testostérone ( T ), Dihydrotestostérone (DHT), Oestradiol (OE 2) et Oestrone (OE 1) en fonction du sexe et du stade pubertaire (d'après Ducharme '72).

	T (ng/dl)		DHT (ng/dl)		OE1 (ng/dl)		OE2 (ng/dl)	
	M	F	M	F	M	F	M	F
P1	10 ± 7	11 ± 7	3 ± 1		2 ± 1	4 ± 4	2 ± 1	2 ± 1
P2	18 ± 16	19 ± 5	4 ± 2		3 ± 3	5 ± 4	1 ± 1	3 ± 3
P3	52 ± 25	28 ± 9	13 ± 7		3 ± 3	7 ± 4	2 ± 1	13 ± 14
P4	170 ± 78	48 ± 12	26 ± 19		4 ± 1	12 ± 7	4 ± 2	16 ± 14
P5	350 ± 150	38 ± 3	13 ± 13		3 ± 2	3 ± 1	3 ± 1	8 ± 6

**Tableau 7.3.**

**Les cinq stades du développement mammaire chez la fille selon Tanner ( 267 )**

Stade 1	Aspect anatomique infantile, mamelon et zone pigmentée de l'aérole sur le même plan que la peau qui les entoure
Stade 2	Turgescence du mamelon et de l'aréole pigmentée dont la surface a augmenté
Stade 3	Saillie de la glande qui soulève les téguments mais sa surface ne dépasse pas la projection de la surface pigmentée
Stade 4	La glande mammaire déborde largement la zone de l'aréole, fait saillir l'ensemble de l'organe en avant de plusieurs cm
Stade 5	Seins bien développés avec variations individuelles de forme et de volume

**Tableau 7.4.**

**Les cinq stades du développement de la pilosité pubienne chez la fille selon Tanner ( 267 )**

Stade 1	Etat infantile, région glabre ou duvet comme sur le reste du corps
Stade 2	Duvet visible sur le mont de Vénus : poils fins, soyeux, couchés sur la peau, plus pigmentés que les poils corporels
Stade 3	Plusieurs poils pubiens plus épais, plus gros, plus longs et dressés perpendiculairement à la peau, ne recouvrent pas le tégument sous-jacent
Stade 4	Poils nombreux et drus formant une touffe qui ne laisse plus apparaître la peau mais la surface n'occupe pas la totalité du mont de Vénus
Stade 5	Toute la partie pubienne est occupée par les poils sur une surface triangulaire à base horizontale

Tableau 7.4

**Tableau 7.5**  
Les cinq stades du développement testiculaire selon  
Tanner ( 267)

Stade 1	Testicules infantiles de 15 mm x 10 mm en moyenne, volume = 1 ml
Stade 2	20 mm x 15 mm ; volume = 2 ml
Stade 3	30 mm x 20 mm à 40 mm x 25 mm ; volume = 7 à 12 ml
Stade 4	35 mm x 24 mm à 45 mm x 27 mm ; volume = 12 à 17 ml
Stade 5	45 mm x 30 mm ; volume 20 ml

Tableau 7.7

Les cinq stades de développement de la pilosité pubienne  
pubienne selon Tanner ( 267)

Stade 1	Infantile, région de la base de la verge sur le pubis glabre ou présentant un duvet identique au reste des vêtements
Stade 2	Duvet visible sur le pubis : poils fins, rayeux, légèrement ondulés et colorés
Stade 3	Poils véritablement épais, croisés verticalement sur la peau du pubis ou la racine de la verge, bien séparés les uns des autres
Stade 4	Poils ondulés et très fournis, une touffe, la peau n'est pas visible
Stade 5	Surface recouverte de poils, importante, couvrant tout le pubis, et formant un triangle à pointes supérieures ou un losange, les poils recouvrent une partie des cuisses et se prolongent des fesses vers la région anale

**Tableau 7.6**

**Développement en 5 stades du pénis selon la cotation de Tanner ( 267 )**

Stade 1	Etat infantile, longueur maximum 5 cm ; circonférence 4 cm
Stade 2	Longueur 7 à 8 cm ; circonférence 5 cm
Stade 3	Longueur 9 à 10 cm ; circonférence 6 cm
Stade 4	Longueur 10 à 11 cm ; circonférence 7 cm
Stade 5	Longueur 12 à 13 cm ; circonférence 8 cm

**Tableau 7.7.**

**Les cinq stades du développement de la pilosité pubienne masculine selon Tanner ( 267 )**

Stade 1	Infantile, région de la base de la verge sur le pubis glabre ou présentant un duvet identique au reste des téguments
Stade 2	Duvet visible sur le pubis : poils fins, soyeux, légèrement ondulés et colorés
Stade 3	Poils véritables épais, dressés verticalement sur la peau du pubis ou la racine de la verge, bien séparés les uns des autres
Stade 4	Poils nombreux et drus formant une touffe, la peau n'est pas visible
Stade 5	Surface recouverte de poils, importante, couvrant tout le pubis, et formant un triangle à pointe supérieure ou un losange, les poils recouvrent une partie des bourses et se prolongent des fesses vers la région anale

**Tableau 7.8**  
**Standards du développement génital et pubien chez la fille**  
**selon Tanner (189)**

Stade	Moyenne d'âge (année)	S.D.	S.E.M.
B2	11,15	1,10	0,10
PH2	11,69	1,21	0,11
PHV ins	12,14	0,88	0,14
B3	12,15	1,09	0,10
PH3	12,36	1,10	0,10
PH4	12,95	1,06	0,10
B4	13,11	1,15	0,11
Ménarchie	13,47	1,02	0,10
PH5	14,41	1,12	0,11
B5	15,33	1,74	0,19

B : développement mammaire  
 PH : développement de la pilosité pubienne  
 PHV: pic de vélocité de croissance



**Tableau 7.10**  
**Données cliniques, biologiques et radiologiques des 5 cas de retard**  
**pubertaire de sexe masculin avant traitement**

Patient	1	2	3	4	5
Age (an)	15 ans 6 mois	17 ans	17 ans	16 ans 5 mois	24
Poids (kg)	33,5	26	31	16	22,5
Taille (cm)	125	121	136	88,5	120
Stade pub.	III	I	III	II	III
Pilosité Pubienne	P1	P1	P1	P1	P2
Age osseux (an)	7 ans	6 ans	9 ans	2 ans 8 mois	6 ans
Sette turcique	ballonnisée	normale	augmentée de volume	augmentée de volume	augmentée de volume
Dy sgnésie épiphysaire	discrète	importante	importante	importante	importante
T4 (ug/dl)	==	3,82	1,18	1,50	==
FT4 (ng/dl)	0,01	==	==	==	0,13
TSH (μU/ml)	86,7	50,97	69	48	7,93
FSH (mUI/ml)	2,09	0,76	1,57	1,86	2,44
LH (mUI/ml)	4,93	3,01	11,15	12,47	5,58
SDHEA (ng/ml)	111	754	247	470	270
Testo (ng/ml)	1,55	0,42	2,9	0,49	4
Delta FSH	0,67	0,87	1,12	1,97	0,36
Delta LH	6,19	129	11,7	2,02	13,58
PRL (ng/ml)	37,80	33,93	23,68	205,50	11,20
Delta PRL	43,73	62,97	97,32	244,50	20,26

**Tableau 7.11.****Données cliniques, biologiques et radiologiques des 2 cas de retard pubertaire de sexe féminin avant traitement**

Avant Traitement		
Patiente	1	2
Age (an)	15 ans 6 mois	17 ans
Poids (kg)	26	22
Taille (cm)	121	117
Stade pubertaire	S2P1	S2P1
Selle turcique	augmentée de volume	ballonnée
Dysgénésie épiphysaire	importante	importante
T4 (ug/dl)	---	0,48
FT4 (ng/dl)	0,30	0,25
TSH (μU/ml)	74,31	87,40
FSH (mUI/ml)	2,17	2,02
LH (mUI/ml)	1,78	2,16
SDHEA (ng/ml)	---	152
E2 (pg/ml)	9	indélectable
Pg (ng/ml)	0,38	indélectable
Delta FSH	6,32	0,28
Delta LH	8,21	0,42
PRL (ng/ml)	16,97	9,88
Delta PRL	94,03	34,34

**Tableau 7.12.****Profil clinique, biologique et radiologique  
du cas d'hypothyroïdie avec aménorrhée primaire**

Age (an)	22
Poids (kg)	41,5
Taille (cm)	131
Stade pubertaire	S4 P4
Galactorrhée	absente
Age osseux	13 ans
Selle turcique	augmentée de volume
Dysgénésie épiphysaire	discrète
Echographie pelvienne	aspect de dystrophie ovarienne
T4 (ug/dl)	0,60
FT4 (ng/dl)	0,20
TSH (uU/ml)	112,39
FSH (mUI/ml)	3,06
LH (mUI/ml)	6,62
AC AT	faiblement positifs
E2 (pg/ml)	indéetectable
Pg(ng/ml)	indéetectable
Delta FSH	0,57
Delta LH	5,65
PRL (ng/ml)	6,05
Delta PRL	38,95

**Tableau 7.13.****Données cliniques biologiques et radiologiques des 5 cas de retard pubertaire de sexe masculin sous traitement.**

Patient	12ème mois de traitement					TTT au long cours				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Poids (kg)	37	31	35	14,9	29	46,6	3,53	46,7	29,4	38,9
Taille (cm)	140	130	149,5	95	135	162	135	137,5	122	146,5
Stade pub.	IV	II	IV	II	IV	V	III	V	V	V
Pilosité Pubienne	P1	P1	P1	P1	P3	P5	P2	P4	P4	P4
Age osseux (an)	13 ans	==	----	6 ans	14 ans	14 ans	11 ans	17 ans	13a 6m	----
T4 (ug/dl)	5,72	4,07	2,66	10,25	----	----	----	7,57	6,23	9,87
FT4 (ng/dl)	==	==	0,36	1,35	0,82	----	2,73	1,13	1,32	---
TSH (μU/ml)	1,24	5,5	56,61	21,34	33,70	----	1,66	4,52	34,20	0,25
FSH (mUI/ml)	2,27	1,68	2,03	1,5	2,5	4,68	1,89	3,57	2,09	4,31
LH (mUI/ml)	5,28	2,83	3,03	1,73	2,49	4,03	1,38	2,27	2,22	6,60
SDHEA (ng/ml)	==	==	----	----	783	188,8	242	324	775	840
Testo (ng/ml)	6,58	0,16	4,08	0,38	----	3,44	0,23	4,39	2,22	4,82
Delta FSH	0,61	0,23	0,32	0,36	3,69	----	----	----	----	----
Delta LH	24,96	0,44	9,39	0,39	0,33	14,07	----	----	----	----
PRL (ng/ml)	6,61	7,62	9,70	5,74	3,87	47,27	6,12	5,07	4	4,07
Delta PRL	4,88	5,99	22,1	15,48	12,11	----	----	----	----	----

**Tableau 7.14.****Données cliniques, biologiques et radiologiques des 2 cas de retard pubertaire de sexe féminin sous traitement.**

Patiente	3° M TTT		6° M TTT		12° M TTT		TTT au long cours	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Poids (kg)	30,5	24,5	29,6	25,5	33	==	43	45,5
Taille (cm)	122	120	124	123	127	==	135	139
Stade pub.	S3P2	S3P2	S3P2	S3P2	S4P3	==	S4P4	S5P5
Age osseux (an)	==	==	10 a	6a10 mois	10 a	==	==	15 a
T4 (µg/dl)	==	7,32	==	==	==	==	==	7,42
FT4 (ng/dl)	0,42	0,83	1,58	0,82	0,28	==	1,43	==
TSH (µU/ml)	80,29	19,92	3,25	5,29	87,52	==	0,66	8,94
FSH (mUI/ml)	11,85	2,22	2,40	2,98	5,23	==	==	4,62
LH (mUI/ml)	6,22	2,52	7,50	12,35	44,09	==	==	7,23
SDHEA (ng/ml)	==	==	==	146	==	==	==	298
E2 (pg/ml)	==	13,11	53,06	41,36	25,91	==	29,23	162
Prog (ng/ml)	==	0,11	0,50	0,24	0,48	==	0,37	2,22
Delta FS H	20,54	4,38	3,06	==	5,27	==	==	==
Delta LH	109,78	52,53	19,05	==	15,14	==	==	==
PRL (ng/ml)	41,83	4,50	5,04	6,61	37,59	==	3,35	9
Delta PRL	76,17	26,27	10,33	==	83,41	==	==	==

## Resume

Plus de 10% de la population mondiale est touché par la carence iodée dont l'existence a été démontrée en Algérie.

L'influence de la déficience en iode sur le développement de l'appareil génital et de la reproduction est peu documentée.

Notre étude a établie une fréquence plus élevée de retards de croissance, de retards pubertaires et de cryptorchidies en zone de carence iodée.

L'hypothyroïdie qui est dans la majorité des cas congénitale dans notre étude, et dont l'incidence est plus élevée en zone de carence iodée, est responsable d'un retard staturo-pondéral et de la maturation osseuse sévère. L'incidence globale des retards pubertaires chez les hypothyroïdiens est de 21,21 %.

Ces faits mettent en exergue la nécessité d'une prophylaxie iodée systématique à l'échelle nationale.

---

Discipline: ENDOCRINOLOGIE

---

Mots clés:

- Adrénarche
- Carence iodée
- Cryptorchidie
- Hypothyroïdie Congénitale
- Prophylaxie iodée
- Puberté
- Retard de croissance
- Retard pubertaire
- T.D.C.I. en Algérie

---

Directeur de Thèse:

Professeur M. BENMILOUD  
Service d'Endocrinologie  
C.P.M.C. - Alger

---

Adresse de l'Auteur:

51, Rue Larbi Ben M'hidi  
ALGER

Adresse du Service Hospitalo-Universitaire:

Service d'endocrinologie - C.P.M.C.  
ALGER

---