

Année 2023

N° : MS085/23

## *Mémoire de fin d'études*

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité*  
*en PEDIATRIE*

*Intitulé*

***LA PUBERTE PRECOCE D'ORIGINE PERIPHERIQUE  
A PROPOS DE 34 CAS***

*Présenté par :*

**Docteur Ahmed Meyah OULD MOHAMEDEN**

*Sous la direction du :*

**Professeur Ahmed GAOUZI**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّبْحَانَكَ أَيُّهَا الْمَوْلَى  
أَنْتَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

*A notre maitre le professeur GAOUZI*

*Nous vous remercions d'avoir accepté d'encadrer ce travail avec beaucoup de  
disponibilité  
vous en sommes très reconnaissants. Croyez cher maitre à notre sincère  
reconnaissance pour votre disponibilité*

*A notre maitre et directeur d'UPR Madame le professeur  
THIMO IZGUA*

*Nous sommes très reconnaissants pour les efforts fournis pour notre formation.  
Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression  
de notre profonde gratitude et de notre sincère reconnaissance.*

*Au DR, EL ARGOUBI Fatima Zahra  
Médecin spécialiste en P IIHMVI-Rabat*

*Merci chère amie pour ton aide dans l'élaboration de ce travail.  
Je te prie de bien accepter le témoignage de mes salutations.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AC</b>	: Age Chronologique
<b>ADS</b>	: Anomalie de développement sexuelle
<b>AO</b>	: Age osseux
<b>DS</b>	:Dérivation standard
<b>E2</b>	: Œstradiol
<b>FSH</b>	: Follicule stimulating hormone
<b>GH</b>	: Growth hormone
<b>GnRH</b>	: Gonadolibérine (gonadotrophin releasing hormone)
<b>HPG</b>	:Hypothalamo-hypophysio-gonadique
<b>IGF-I</b>	: Insulin-like growth factor
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>LH</b>	: Luteinizing hormone
<b>LHRH</b>	: Luteinizing hormone-releasing hormone
<b>OPK</b>	: Ovairepolykystique
<b>PP</b>	: Puberté précoce
<b>PPP</b>	: Puberté précoce périphérique
<b>SNC</b>	: Système nerveux central
<b>TC</b>	: Taille cible
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>VC</b>	: Vitesse de croissance

## LISTE DES FIGURES :

<b>Figure 1:</b> le contrôle de l'activité de l'appareil génital masculine .....	7
<b>Figure 2:</b> les différentes phases du cycle menstruelchezlafemme .....	8
<b>Figure 3:</b> Les différents stades de TANNER chez la fille .....	11
<b>Figure 4:</b> étiologie de la puberté précoce périphériques.....	17

## LISTE DES TABLEAUX :

<b>Tableau 1:</b> Les stades de pilosité pubienne selon Tanner .....	10
<b>Tableau 2:</b> Le différents stade du développement mammaire selon Tanner .....	11
<b>Tableau 3:</b> Les différents stades du développement des organes génitaux externes chez le garçon .....	11

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>GENERALITES</b> .....	4
1. DEFINITION ET GENERALITE : .....	5
2. PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTE : .....	5
3. LE DEVELOPPEMENT DES CARACTERES SEXUELS .....	9
<b>MATERIELETMETHODES</b> .....	13
<b>RESULTATS</b> .....	15
<b>DISCUSSION</b> .....	18
1-LA PUBERTE PRECOCE PERIPHERIQUE : .....	19
1-1 Le syndrome de McCune-Albright (SMAB) : .....	19
1-2 L'hyperplasie surrénale congénitale (HAC) : .....	21
1-3 Kyste de l'ovaire : .....	22
1-4. La testotoxicose ou puberté précoce familiale masculine : .....	23
1-5. Les Tumeurs sécrétâtes de l'ovaire : .....	25
1-6. Le corticosurrénalome : .....	25
<b>CONCLUSION</b> .....	28
<b>RESUMES</b> .....	31
<b>REFERENCES</b> .....	35



# *Introduction*

La puberté est définie comme étant l'ensemble des phénomènes physiques et psychiques qui conditionnent le passage de l'enfance à l'état d'adulte, elle est marquée par une accélération de la croissance qui va permettre l'aboutissement à la taille définitive ainsi que la fonction de reproduction. Elle dure environ 4 ans, débute généralement vers l'âge de 10,5 chez la fille et à 12,5 chez le garçon. [1] Les stades de la puberté sont classés de 1 (stade pré pubère) à 5 (stade adulte), selon l'échelle de Tanner. Le passage de l'enfance à l'état adulte est contrôlé par des différents facteurs neuroendocriniens et endocriniens. C'est un phénomène multifactoriel qui engage plusieurs composantes environnementales, métaboliques, génétiques, géographiques, ethniques, et économiques. La puberté est définie comme étant précoce quand elle commence avant l'âge de 8 ans chez les filles et avant l'âge de 10 ans chez le garçon. Elle constitue un motif très fréquent de consultation. Elle affecte environ 29 pour 100 000 filles par an. Elle est d'origine centrale quand elle est en rapport avec une activation précoce de l'hypothalamus par stimulation de la sécrétion des gonadotrophines. Elle est d'origine périphérique quand son origine est indépendante de la sécrétion des gonadotrophines [2]. La puberté précoce peut être à l'origine de plusieurs problèmes, une accélération précoce de la vitesse de croissance avec une maturation osseuse importante aboutissant à une baisse de la taille finale comparée à la taille cible génétique [3]. L'apparition de la libido chez les garçons, le développement des seins et l'apparition des menstruations chez les filles peut être à l'origine d'une détresse émotionnelle chez certains enfants, d'où l'utilisation des agonistes de la gonadolibérine (GnRH) endogène, qui permet d'empêcher la sécrétion des gonadotrophines, et de ce fait la sécrétion des stéroïdes sexuels, responsables de la maturation pubertaire. Ce qui va permettre un ralentissement des signes de la puberté ainsi que une amélioration de la taille finale adulte.

L'âge habituel de développement des sains chez les filles de race blanche et de 10 ans, elle entre 8 et 9 ans pour les filles d'origine afro-américaines. L'âge pour les ménarches est la même pour les filles de race blanche et celle de race afro-américaine.

Lors des dernières années une avance importante d'âge d'apparition des premières ménarches a été retrouvée dans la plupart des pays industrialisés. Les données de l'histoire d'Europe et des Etats-Unis confirment que l'âge des ménarches était passé d'environ 17ans au milieu de XIXe siècle à 13ans au milieu du XXe siècle [6]. Ceci est lié à l'amélioration des conditions d'économie d'hygiène et de nutrition. Dans ce travail nous allons étudier les différents aspects de la puberté précoce d'origine périphérique nous allons décrire ces différents aspects épidémiologiques et rechercher les différents facteurs associés, nous allons décrire les différents signes cliniques et paracliniques qui ont permis de retenir le diagnostic de puberté précoce d'origine périphérique. [7].



# *Généralités*

## **1. DEFINITION ET GENERALITE :**

La puberté c'est l'ensemble des phénomènes de maturation neurologique et endocriniens qui conduisent un individu à un stade de développement qui va lui permettre la reproduction. C'est une période de transition qui dure environ 4 ans, durant cette période plusieurs structures de l'organisme vont se modifier de l'enfance vers l'âge adulte.

Elle s'exprime par les modifications suivantes:

- les modifications gonadiques : l'apparition des caractères sexuels secondaires avec une accélération de la croissance staturale qui débute en moyenne à 10,5 ans chez la fille et à 12,5 ans chez le garçon. L'âge de début de la puberté est très variable, allant de 9 à 13 chez la fille, et de 10 à 14 ans chez le garçon [8].

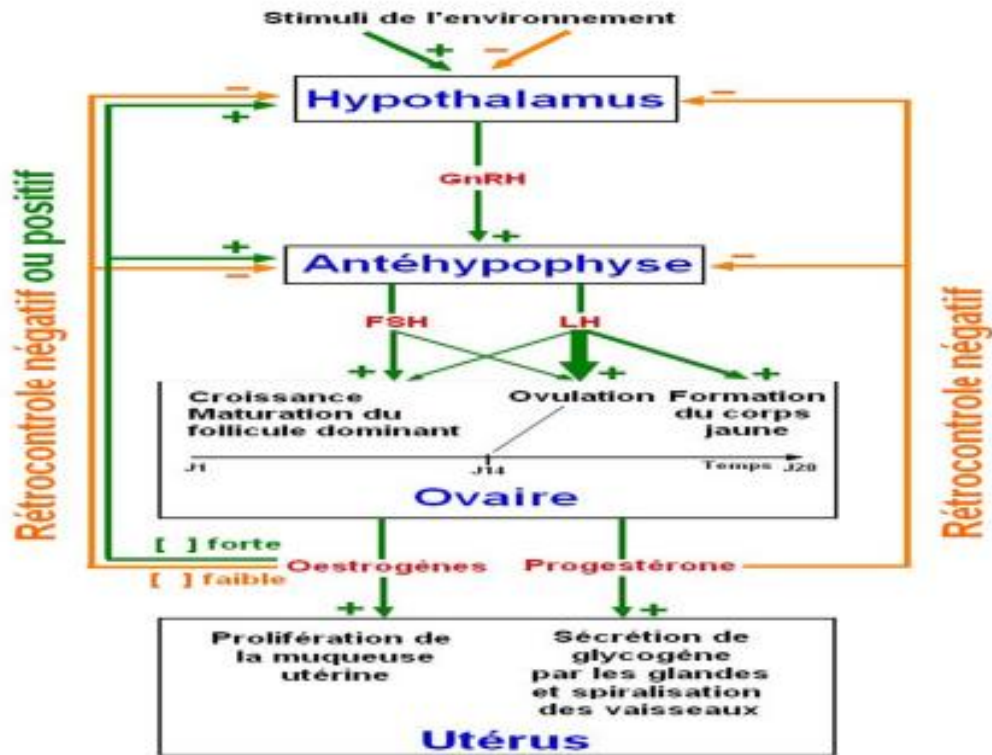
## **2. PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTE :**

Le début de la puberté est conditionnée par la sécrétion hypothalamique pulsatile de GnRH stimulant avec une sécrétion de Gonadotrophines par l'hypophyse antérieure (LH = l'hormone lutéinisante et FSH = folliculostimuline Hormone). Les gonadotrophines stimulent les gonades et exercent un effet de rétroaction négative sur l'hypothalamus, tandis que les stéroïdes gonadiques (T = testostérone, produite par les testiculaire et E2 = œstradiol produit par les ovaires) inhibent à la fois hypothalamus et l'hypophyse antérieure. Ce processus est appelé gonadarche [8][10].

C'est un axe qui est actif pendant la vie fœtale ainsi que les premiers mois de la vie, qui devient inactif pendant l'enfance et qui se réactive à la puberté. Les origines de cette réactivation ne sont pas encore connues. Plusieurs hypothèses sont évoquées.

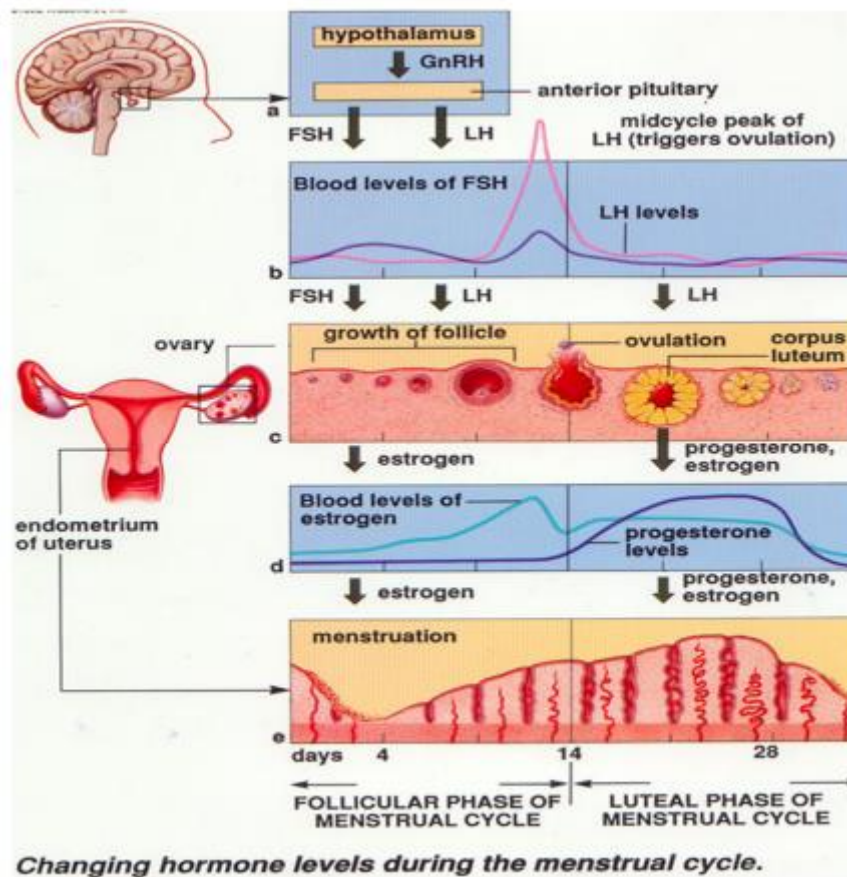
- La diminution de l'action inhibitrice de l'acide gamma amino-butyrrique (GABA) qui a des récepteurs au niveau des neurones à GnRH.

- L'augmentation de l'activité des récepteurs du glutamate (neuromédiateur exciteur) situés sur les neurones à GnRH.
- L'influence des facteurs nutritionnels agissant sur : La levée du rôle inhibiteur du neuropeptide Y.
- Des neurones à POMC (pro-opiomelanocortine) (activateurs de la Puberté).
- Inhibe ou active la puberté. - le rôle activateur de l'inhibine B. - le rôle des signaux environnementaux (stress, polluants).
- Des gènes régulant la synthèse ou la sécrétion de GnRH ont été identifiés : GPR54, IAP, TTF1, Nell-2 et FGF-Rc. Ils agissent soit directement, soit par la régulation glutaminergique. La sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus entraîne une augmentation de la sécrétion des Gonadotrophines par l'antéhypophyse: la luteinizing hormone (LH) et la follicule stimulating Hormone (FSH).
- La puberté débute par une amplification du rythme circadien des gonadotrophines. La sécrétion de la LH est le reflet de la sécrétion de GnRH alors que la sécrétion de la FSH est moins dépendante de la GnRH. La LH et la FSH stimulent à leurs tours les gonades qui vont sécréter les stéroïdes sexuels (estrogènes, progestérone, testostérone) qui agiront sur divers organes et tissus cibles (organes génitaux, squelette et tissu musculaire). -Chez la fille, la FSH induit le développement des follicules ovariens, l'aromatase et la sécrétion d'œstradiol par les cellules de la granulosa et la sécrétion d'inhibine B. La LH stimule la sécrétion d'androgènes (par les cellules de la thèque) et de la progestérone. Les androgènes sécrétés seront ensuite transformés en estradiol grâce aux aromatasés (figure2).



**Figure 1: le contrôle de l'activité de l'appareil génital masculine**

• Chez le garçon, la FSH stimule les cellules de Sertoli entraînant ainsi le développement des tubes séminifères, la croissance des testicules, la spermatogenèse, la sécrétion d'inhibine B et l'aromatisation de la testostérone en œstradiol par les aromatasés. La LH stimule la différenciation des cellules de Leydig, elle est responsable de la sécrétion de la testostérone par ces dernières (figure 3). Les stéroïdes sexuels exercent à la fois un rétrocontrôle positif mais aussi négatif sur l'antéhypophyse : - chez la fille, durant la première partie du cycle menstruel (figure 4), l'œstradiol exerce un rétrocontrôle positif sur la LH et la FSH, la progestérone exerce un rétrocontrôle négatif durant la deuxième partie du cycle.



**Figure 2: les différentes phases du cycle menstruel chez la femme**

• chez le garçon la testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la LH et la FSH, et l'inhibine B exerce un rétrocontrôle négatif sur la FSH. Les gonadotrophines exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus. L'hormone de croissance, growth hormone (GH) et l'IGF-1 (Insuline growth factor-1) jouent un rôle dans le développement pubertaire. En effet, l'antéhypophyse augmente sa sécrétion pulsatile de GH sous l'effet de l'augmentation de la concentration des stéroïdes sexuels (figure 5). -Chez la fille, l'IGF-1 augmente l'effet de la LH et la FSH sur les cellules de la granulosa et la GH agit en facilitant la maturation ovarienne après la ménarches. L'accumulation de ces deux hormones exerce un contrôle paracrine intra ovarien sur la stéroïdogénèse.

### 3. LE DEVELOPPEMENT DES CARACTERES SEXUELS

Le développement des glandes mammaires commence à partir de 10,5 et 11 ans pour la fille en moyenne pour attendre le stade adulte vers 15 ans. Ce phénomène est physiologique lorsqu'il commence vers 8 et 13 ans.

La pilosité pubienne commence le plus souvent plusieurs mois après l'apparition des glandes mammaires. Parfois elle peut apparaître avant celle-ci dans un tiers des cas, ou au moment du développement mammaire.

La pilosité pubienne prend son aspect d'adulte en forme de triangle en deux ans à base supérieure horizontale, tandis que la pilosité axillaire apparaît vers 12 à 18 mois plus tard, son évolution prends environ deux ans. [7]

\*Le développement des petites lèvres avec l'accentuation des grandes lèvres avec une discrète augmentation du volume du clitoris. Une apparition des sécrétions de la vulve qui débutent des sécrétions humide avec apparition des leucorrhées. Tandis que les ménarches débutent vers 13 ans, soit 2 à 2,5 ans après le début des premiers signes de la puberté. La date physiologique de leur apparition est entre 10 et 15 ans. Elles apparaissent généralement après le pic de croissance pubertaire, durant la phase de décélération de la vitesse de croissance. Dans certains cas, les ménarches apparaîtront depuis le début de la puberté parfois exceptionnellement avant l'apparition de la pilosité pubienne. Les règles ne sont pas cycliques d'emblée, mais elles deviennent au bout de 18 - 24 mois, au moment où le cycle devient ovulatoire. La puberté chez la fille, se situe pour un âge osseux de 11 ans (10 à 12 ans) correspondant à l'apparition du sésamoïde du pouce. [9][11]

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

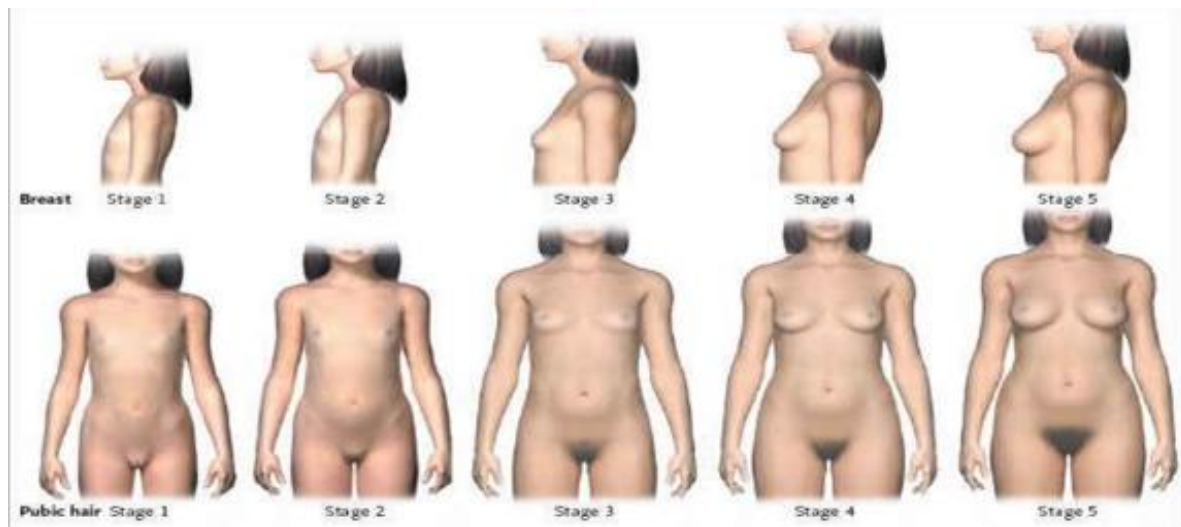
cm. L'apparition de la pilosité pubienne survient en moyenne 6 mois après le développement du testicule soit vers l'âge de 12 ans, ce qui marque le commencement de la puberté chez le garçon. Le stade 4 de Tanner est atteint au moment du pic de la croissance pubertaire vers 14 ans. Le développement de la verge débute vers l'âge de 12.5 ans elle prend environ 5\_6 cm. C'est une augmentation qui est contemporaine avec le début du pic pubertaire. Chez la fille la pilosité axillaire commence, plus tardive vers le stade 4 de la pilosité pubienne. Le début de la pilosité faciale est généralement plus tardif, ainsi que la pilosité corporelle qui est inconstante et variable, ce qui est le cas du changement de la voix. Une gynécomastie apparaît chez 30 à 65 % des garçons, au milieu de la puberté, elle est le plus souvent unilatérale, mais elle peut être symétrique. En général, elle se produit au cours des étapes génitales 3 et 4 et régresse dans une moyenne de 12-18 mois à compter de son aspect initial. Sa persistance nécessite la réalisation d'une intervention chirurgicale. Au moment du développement pubertaire, les niveaux de testostérone augmentent d'une façon progressive pendant tous les stades du développement de la puberté, (la figure 3). Cependant, la FSH est sécrétée jusqu'à mi puberté cette sécrétion peut être corrélée avec le développement tubulaire.

**Tableau 1: Les stades de pilosité pubienne selon Tanner**

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

**Tableau 2: Le différents stade du développement mammaire selon Tanner**

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



**Figure 3:Les différents stades de TANNER chez la fille**

**Tableau 3: Les différents stades du développement des organes génitaux externes chez le garçon**

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

Les différents stades du développement des organes génitaux :

-Chez la fille : L'augmentation du volume et de la longueur du vagin débute avant l'apparition des caractères sexuels secondaires et elle persiste jusqu'au ménarches. Il s'accompagne de changements cytologiques impliquant l'épithélium vaginal. Elle est accompagnée d'une multiplication des cellules superficielles par rapport aux cellules basales et cellules intermédiaires, ceci permet une stimulation des œstrogènes. Par la suite le pH du vagin devient acide 1 an avant l'apparition des ménarches, d'où la présence de certains lactobacilles [12]. L'apparition des leucorrhées physiologiques est généralement indicative d'une apparition des ménarches [13]. A cela s'ajoute une augmentation du tour de la taille, avec un dépôt de graisse et un élargissement des grandes lèvres [12]. Par la suite les lèvres vont être ridées, apparition d'une hypertrophie du clitoris et de l'orifice de l'uretère qui devient plus proéminent. [22]

L'utérus est l'organe le plus susceptible pour subir plusieurs modifications anatomiques. A la naissance, il est grand avec des proportions qui sont celles d'un utérus adulte (2/3 pour son corps et 1/3 pour son col ; ceci a cause de l'effet des hormones maternelles sur le fœtus avant la naissance. Après la naissance, l'utérus retrouve ses proportions et ses dimensions infantiles : le corps et le col retrouvent la même longueur rapport corps/col = 1 et le col occupe le diamètre le plus grand. Pendant l'enfance l'utérus reste un organe abdominal, son col reste volumineux durant toute la période de l'enfance il occupe environ 50 % de l'organe. A la puberté le corps de l'utérus s'accroît rapidement pour retrouver ses proportions adultes. Les autres étapes de la puberté intéressent principalement le myomètre, qui est le reflet de la réponse à la stimulation hormonale des ovaires [17].

Les ovaires : Les œstrogènes et L'HCG ont un rôle important dans la croissance ainsi que la taille de l'ovaire, a noté que le syndrome des ovaires polykystose rénale de l'enfance à l'adolescence. Dans une étude rétrospective, avec évaluation des patients normale, le taux été de 6% à l'âge de 6 ans et 26% à l'âge de 15 ans la plupart des femmes atteintes de SOPK ont développé le problème pendant l'enfance et la puberté [26].



## *Matériel et méthodes*

C'est une étude rétrospective réalisée chez des enfants qui présentant une puberté précoce d'origine périphérique qui sont suivie dans le service d'endocrinologie pédiatrique « P2 » à l'hôpital d'enfant Rabat entre l'année 2009 et 2022. Les données cliniques, paracliniques, épidémiologiques et thérapeutiques de chaque patient ont été analysées en se basant sur une fiche d'exploitation (voir annexe).

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

Les critères d'inclusion :

- Toute puberté d'origine périphérique ayant débutée avant l'âge de 8ans pour les filles et avant l'âge de 10 ans pour les garçons.

Les critères d'exclusion :

- - Une puberté apparue après l'âge de 8ans chez les filles et après 10ans chez les garçons. - Les dossiers incomplets (3 dossiers)

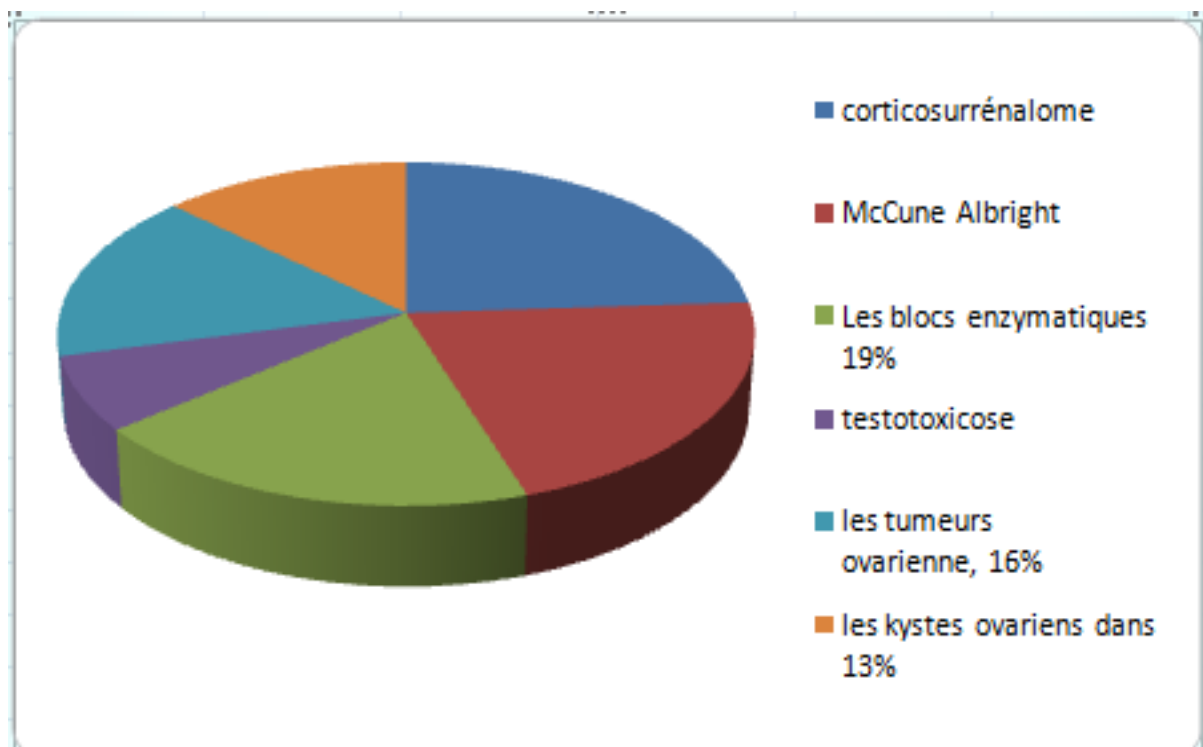


# *Résultats*

Notre étude comprend 34 patients, les filles représentent 79,4% soit 27 filles, les garçons étaient au nombre de 7 garçon soit 20.5% de notre série. Le moyen d'âge chez les filles était de 5 ans tandis que chez les garçon le moyen d'âge était de 3 ans,

Dans cette série le motif le plus fréquent de consultation chez les filles était représenté par le développement mammaire était présents chez 15 patientes soit (58%) le deuxième motif de consultation était pilosité pubienne observée chez 7 filles soit (26%), cependant chez les garçons, une pilosité pubienne chez 4 garçons soit 55%. Une augmentation de la taille de la verge était rencontrée chez 3 garçons soit 45% soit le même résultat de l'augmentation de la taille des testicules observé chez 3 patients de notre série .

Dans notre série les étiologies de la puberté étaient représentées par les corticosurrénales chez 4 patients soit 10 %, une hyperplasie congénitale des surrénales dans 14% des cas ,un syndrome de McCune Albright dans 21 %, les blocs enzymatiques en 21 et 11 hydroxylases ,19 %, les tumeurs ovariennes, 15% , les kystes ovariens dans 13% , les testotoxicoses 7 % des cas dans notre série .



**Figure 4:étiologie de la puberté précoce périphérique**



## *Discussion*

## 1-LA PUBERTE PRECOCE PERIPHERIQUE :

La puberté précoce périphérique (PPP) encore appelée puberté précoce indépendante de la GnRH, La sécrétion par le testicule des androgènes ou par la glande surrénalienne est responsable du développement des caractères sexuels secondaires chez les garçons, la stimulation des cellules de Leydig par la LH et la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) peut induire une sécrétion de testostérone [17] [18] [20] [31].

Chez la fille, la cause la plus fréquente de puberté précoce est la tumeur ovarienne. Actuellement elle touche environ 11% de l'ensemble des filles atteintes de la puberté précoce le type le plus retrouvé de la granulosa qui est responsable des saignements vaginaux par une production importante des œstrogènes [19]. [25].

### 1-1 Le syndrome de McCune-Albright (SMAB) :

Les signes cliniques sont marquée par des métrorragies avec des kystes de l'ovaire récidivent et un développement des seins. C'est un syndrome qui est liée à une mutation du gène GNAS1 20q13.2. C'est une mutation qui est responsable de l'activation de l'adénylcyclase membranaire qui entraîne une sécrétion excessive d'AMPc ce qui est à l'origine d'une production des stéroïdes sexuels très importante. [17]. [19].

Chez le garçon, La fonction testiculaire est autonome on observe une hyperplasie des cellules de Leydig ou de Sertoli. Les signes clinique sont une hyperpigmentation avec présence des taches cutanées de type café au lait leur apparition est en rapport avec une activation des récepteurs de la MSH des mélanocytes par les protéines G. Ceci peut être à l'origine des fractures pathologiques, des algies osseuses et parfois des sarcomes malins.

Cette activation de la protéine G est responsable d'une dysplasie fibreuse d'un défaut de maturation osseuse par déminéralisation et d'une prolifération des ostéoblastes a cela s'ajoute d'autres pathologies endocriniennes a type de goitre hyperthyroïdiens, un hypercorticisme et des adénomes hypophysaires dans notre série

ce syndrome à été retrouvés chez 21 % comparée a 3% dans certains série et 0 % dans d'autres série.[12] [14]

## **1-2 L'hyperplasie surrénale congénitale (HAC) :**

C'est une maladie endocrinienne et génétique de transmission autosomique récessive, qui entraîne un déficit d'une enzyme de la stéroïdogénèse qui est responsable de la synthèse du cortisol. C'est une maladie qui se présente sous plusieurs formes cliniques, biologiques et génétiques, les stades de sévérité et corrélés au degré d'atteinte de l'activité enzymatique, le déficit en 21-hydroxylés représente environ (95%), dans des formes rares le déficit peut porter sur la 11 $\beta$ -hydroxylés, dans notre série les HAC représentent 14 %. [4. 5]. [15] [16]

Le diagnostic de ces formes se fait à la période néonatale, chez les filles l'ambiguïté sexuelle domine les formes cliniques dans le cadre des formes virilisantes pures. Normalement ce tableau clinique amène le plus souvent au diagnostic néonatal, dans notre série 5 cas ont été considérés à la naissance comme garçon [37].

Les formes les plus courantes des hyperplasies congénitales des surrénaux sont représentées par les déficits en 21-hydroxylase. Plusieurs études retrouvent une prévalence des hyperplasies congénitales des surrénales d'environ un cas pour 15000 naissances, dont 67% des hyperplasies congénitales avec perte de sel et 33 % des formes virilisantes [16] [30]. Dans la population générale la prévalence des formes hétérozygotes est d'environ 1 pour 60 individus [32][33].

Le tableau clinique d'ambiguïté sexuelle regroupe un tableau de déshydratation, une hypoglycémie néonatale, une insuffisance surrénale, un tableau d'hyperandrogénie avec une accélération de la vitesse de croissance, un âge osseux avancé, une puberté précoce dans l'enfance, des troubles métaboliques, une acné, une infertilité, un hirsutisme, des troubles menstruels [36].

Le déficit en 11-bêta-hydroxylés : C'est une mutation localisée sur le chromosome 8q21 précisément du gène CYP11B1. Elle représente une cause très rare environ 7% des hyperplasies congénitales des surrénales. Sa prévalence est d'environ 1 cas pour

200 000 personnes. Dans les populations juives d'origine marocaines cette prévalence est d'environ 1 cas pour 6000 naissances. Ce déficit provoque une accumulation très importante des minéral corticoïdes et des glucocorticoïdes ceci est provoqué une hypertension chez la fille dans deux tiers des cas en période néonatale et durant les premières années de vie, des douleurs musculaires, une hypokaliémie, il se manifeste aussi en période néonatale par une virilisation importante à un stade avancé de Pradar [24] [39]

### **1-3Kyste de l'ovaire :**

Il sont observés à tout âge il n'ont pas assez d'intérêt clinique il peuvent apparaître à tout âge, la majorité des filles 89,2% âgées de 2 à 9 ans qui présentent des kystes ovariens sont guéris d'une façon spontanée comme le rapporte une série publiée en Jordanie [26] [28]

L'ensemble des auteurs confirme que les kystes n'ont pas de signification clinique ils se résolvent généralement dans les 6 mois [34].

Certains kystes vont poursuivre leur production des œstrogènes, ce qui est à l'origine d'une précocité sexuelle, avec un développement mammaire important, une augmentation de la taille des petites lèvres et un saignement vaginal. Il faut toujours faire un examen clinique minutieux chez toutes les filles prépubères qui présentent des kystes pour éliminer une augmentation de la production hormonale souvent associée à la puberté précoce d'origine centrale [35].

Le diagnostic est souvent fait par l'échographie qui objective un ou plusieurs kystes, la localisation peut être bilatérale ou unilatérale dans notre série 13% patientes, d'autres études ont rapporté des petits kystes unilatéraux de moins de 1 cm de diamètre qui n'ont pas de signification clinique chez les filles prépubères tandis que les kystes observés dans les cas de la puberté précoce périphérique ont des diamètres de plus de 2 cm [28] [36].

Fakhry et al. Confirme l'existence des kystes ovariens qui mesurent 2,2 à 5,5 cm chez 3 filles chez qui le diagnostic d'une puberté précoce a été retenu. Chez les filles la principale cause de puberté précoce périphérique indépendante de la sécrétion de la gonadotrophine est les kystes folliculaires ovariens fonctionnels [126]. En outre 20 à 30% des agrandissements ovariens observés chez les jeunes filles sont liés à des kystes folliculaires, cependant ils ne sont pas tous associés à une puberté précoce [21][24][39].

Dans le cadre des kystes ovariens autonomes il n'y a pas d'indication de traitement médical, le traitement chirurgical est indiqué seulement en cas de torsion ou en cas d'anomalie du développement des caractères sexuels secondaires [28][38][40].

#### **1-4. La testotoxicose ou puberté précoce familiale masculine :**

C'est une pathologie masculine en rapport avec une mutation activatrice du récepteur du LH avec une autonomie des cellules de Leydig.

Elle n'implique pas une activation de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique et à l'exclusion est indépendante de toute pathologie surrénalienne et gonadique. Les manifestations cliniques sont marquées par l'apparition d'une puberté précoce, avant l'âge de 4 ans. Qui est marquée par une pilosité pubienne une augmentation du volume de la verge, un âge osseux avancé et une augmentation de la taille. Il existe une augmentation de la taille des testicules contrairement à l'autre étiologie de la puberté précoce périphérique avec un retentissement psychologique important. Le traitement est basé sur la stéroïdogénèse ciblée. Beaucoup des effets secondaires ont été associés à ces médicaments. Une association à base de spironolactone d'un anti-androgène et d'un inhibiteur de l'aromatase ont permis de diminuer l'accélération de la vitesse de croissance et l'amélioration de la taille finale. Nous avons rapporté un cas isolé de testotoxicose dans notre série [35].



### **1-5. Les Tumeurs sécrétâtes de l'ovaire :**

Ils sont généralement diagnostiqués vers l'âge de 7 ans avec des manifestations cliniques de type d'hyperoestrogénies, troubles du cycle menstruel, masse abdominale, les métrorragies précoces le chef de file sont les tumeurs de la granulosa. Les investigations de la puberté précoce d'origine périphérique doivent prendre en charge tous les troubles de la différenciation sexuelle surtout dans le cadre des tumeurs ovariennes et des gonadoblastomes, c'est le cas d'une prématurité thélarche chez un enfant âgé de 4 ans qui présente un phénotype féminin avec un caryotype (46 XY) , une dysgénésie gonadique complète et une mutation dans l'exon 1 du gène SRY dans notre série 15 % des patientes [13].

### **1-6. Le corticosurrénalome :**

L'âge médian du diagnostic est de 3 ans, il est plus fréquent chez les filles que chez les garçons, l'étiologie de cette prévalence est encore mal comprise, chez l'enfant supérieur à 13 ans au moment du diagnostic le taux des corticosurrénalomes est de 10%. Dans notre série les corticosurrénalomes représentent 24 %.

Le syndrome de Cushing, la féminisation, la virilisation sont des syndromes endocriniens les plus courants dans ce groupe d'âge, leurs manifestations cliniques peuvent prédominer, l'ACTH est responsable de la sécrétion de plusieurs hormones. Les tumeurs non fonctionnelles sont les types les plus rencontrés chez les adultes, cependant ils représentent environ 10% chez les enfants et les adolescents. Dans notre série 78% des patients qui ont présenté un corticosurrénalome, le syndrome virilisant était le plus fréquent pour ce groupe d'âge. [12].

L'augmentation de la sécrétion d'endogène pourrait expliquer les symptômes, chez plus de la moitié des patients. Les autres patients présentent également des signes relatifs à un excès de sécrétions d'autres hormones surrénaliennes.

Le développement de la masse musculaire, les acnés, l'hirsutisme, la raucité de la voix, l'hirsutisme son des manifestations de virilisation ont été notés dans notre série.

La présence des poils au niveau du visage avec une hypertrophie clitoridienne ont été retrouvés chez deux de nos patients. Tandis que l'agrandissement du pénis à été retrouvé chez 3 garçons dans notre étude [39].

-Le syndrome de Cushing : Les manifestations cliniques son liées a un excès des glucocorticoïdes, c'est une maladie très grave rare qui peut engagé le pronostic vitale des patients ,les étiologie de la maladie de cushing sont multiple , les manifestation clinique son variée marquée par un visage bouffi avec un érythrose de pommette, une prise pondérale, la redistribution de la graisse au niveau dorsale supérieur et abdominale , une atrophie musculaire , un hirsutisme et une atrophie cutanée et musculaire . [12] [35].

mécanisme étiologique de la puberté précoce qui peut être d'origine central ou périphérique.

Ces explorations permettre d'affirmer le diagnostic clinique, la recherche étiologique il permettre également d'assurer les parents. Ces explorations coutent très cher ce qui constitue un véritable obstacle devant la prise en charge de ces patients.

L'étiopathogénie de la puberté précoce reste très mal connue, des études récentes de neuroimagerie ont fourni des informations très utiles pour la compréhension de cette entité pathologique [10].

Le traitement par les analogues de LHRH reste le traitement le plus classique des pubertés précoces, mais les résultats restent encore très limités en termes de taille finale. La surveillance des signes cliniques tel que le poids, la taille, des signes biologique et radiologique est indispensable pour permettre une évaluation de l'efficacité du traitement, elle permet également de guetter les éventuelles

complications. L'intégration des études génétiques dans les explorations paracliniques va jouer un grand rôle diagnostique. [40].



# *Conclusion*

En conclusion,

Les étapes de la puberté normale nécessitent un développement harmonieux. N'importe quelle altération d'une des étapes de la puberté est capable d'induire une puberté précoce. Chez l'enfant les étiologies du déclenchement précoce de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique sont très nombreuses. La symptomatologie clinique est très varié d'où l'intérêt d'une reconnaissance rapide des signes cliniques de la puberté précoce pour pouvoir débiter un traitement précoce est efficace pour permettre le freinage de la puberté précoce. Ceci permet d'éviter le retentissement clinique marquée la taille finale qui reste souvent critique mais aussi le retentissement psychologique sur l'enfant ainsi que sur son entourage familial.

Les explorations de la puberté précoce restent encore très difficiles, il demande le recours à un nombre d'examens complémentaires biologique (la testostérone, l'œstradiol, la FSH, la LH), mai aussi des explorations radiologiques, échographiques et neuroradiologique qui vont permettre d'objectiver des anomalies globales du fonctionnement de l'axe gonadotrope, il permet de déterminer le les explorations endocrinologiques, neuroradiologique et génétique ont permis une avancé importante dans la compréhension de l'étiopathogénie de la puberté précoce mail reste beaucoup des efforts à fournir en matière de diagnostic, pour garantir une meilleure prise en charge de ces malades.





## RESUME

**Titre : Puberté précoce périphérique a propos de 23 cas**

**Auteur : Ahmed Meyah OULD MOHAMEDEN**

**Mots clé : Puberté précoce périphérique, caractère sexuels secondaires, cout du traitement**

### **Introduction :**

La puberté précoce périphérique se définit comme l'apparition des caractères sexuels avant l'âge de 8 ans chez la fille et avant 10 ans chez le garçon.

### **Matériels et méthodes :**

C'est une étude rétrospective, réalisée au service de P2 à l'hôpital d'enfant de Rabat sur une durée de 18 ans, à propos de 23 cas de puberté précoce périphérique.

### **Résultats :**

Notre étude comprend 34 patients, les filles représentent 79,4% soit 27 filles, les garçons étaient au nombre de 7 garçon soit 20.5% de notre série. La moyenne d'âge chez les filles était de 5 ans tandis que chez les garçons la moyenne d'âge était de 3 ans.

Dans notre série les étiologies de la puberté étaient représentées par les corticosurrénales chez 4 patients soit 10 %, une hyperplasie congénitale des surrénales dans 14% des cas, un syndrome de McCune Albright dans 21 %, les blocs enzymatiques en 21 et 11 hydroxylases, 19 %, les tumeurs ovariennes, 15% , les kystes ovariens dans 13% , les testotoxicoses 7 % des cas dans notre série

### **Conclusion :**

Le diagnostic d'une puberté précoce nécessite le recours à des explorations complémentaires pour confirmer le diagnostic clinique, préciser le diagnostic étiologique pour proposer un traitement et rassurer l'inquiétude des parents.

## ABSTRACT

**Title: Peripheral precocious puberty about 34 cases**

**Title: Peripheral precocious puberty about 23 cases**

**Author: Ahmed Meyah OULD MOHAMEDEN**

**Keywords: Peripheral precocious puberty, secondary sex characteristics, cost of treatment**

**Introduction :**

Peripheral precocious puberty is defined as the appearance of sexual characteristics before the age of 8 in girls and before the age of 10 in boys.

Materials and methods :

This is a retrospective study, carried out in the P2 department at the children's hospital in Rabat over a period of 18 years, about 23 cases of peripheral precocious puberty.

Results :

Our study includes 34 patients, girls represent 79.4% or 27 girls, boys were 7 boys or 20.5% of our series. The average age for girls was 5 years old while for boys the average age was 3 years old.

In our series, the etiologies of puberty were represented by adrenal cortex in 4 patients, i.e. 10%, congenital adrenal hyperplasia in 14% of cases, McCune Albright syndrome in 21%, enzymatic blocks in 21 and 11 hydroxylases, 19 %, ovarian tumors, 15%, ovarian cysts in 13%, testotoxicosis 7% of cases in our series

**Conclusion :**

The diagnosis of precocious puberty requires the use of additional explorations to confirm the clinical diagnosis, specify the etiological diagnosis in order to propose a treatment and reassure the parents' concerns.

## المخلص

العنوان: البلوغ المبكر المحيطي حوالي 23 حالة

تأليف: أحمدوميح ولد محمد

الكلمات المفتاحية: البلوغ المبكر المحيطي ، الخصائص الجنسية الثانوية ،

مقدمة :

يُعرّف البلوغ المبكر المحيطي بأنه ظهور الخصائص الجنسية قبل سن الثامنة عند الفتيات وقبل سن العاشرة عند الأ

ولاد.

المواد والأساليب :

هذه دراسة بأثر رجعي أجريت في قسم P2 في مستشفى الأطفال بالرباط على مدى 18 سنة ، حوالي 23 حالة من حالات



## *Références*

- [1] Gilbert S Puberté normale et pathologique Unité d'Endocrinologie Pédiatrique  
CHU TIMONE ENFANTS 13385 MARSEILLE CEDEX 5 février 2000
- [2] Rachid G .la puberté précoce et les variantes physiologies de la puberté chez  
l'enfant (à propos de 15 cas Université Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculté  
de Médecine et de Pharmacie de Fès (2014) Puberté précoce étiologies et  
traitement (à propos de 96cas) 151
- [3] Carel J.C. & Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl Med.  
2008; 358(22):2366–77
- [4] New MI ,Tong YK ,Yeun T, et Al Noninvasive prenatal diagnosis of  
congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma .J  
clin endocrinal metab .2014 99(6) :E 1022-E1030.
- Mul D, Oostdijk W, Drop SLS. Early puberty in adopted children. Hor Res  
2002 ;57 :1-9
- [5] David M, Bretones P, Zhu M, Forest M, Morel Y, Nicolino M, Chatelain P.  
Hyperplasie congénitale des surrénales et puberté premature. Medecine  
Clinique endocrinologie & diabète, 5ème journée d'Endocrinologie Sexuelle  
Alfred Jost. mars 2007
- [6] Kaoutar Rifai, Youssra El Khayat, AhmedGaouzi Puberté précoce: expérience  
de l'unité d'endocrinologie pédiatrique à l'Hôpital d'Enfant de Rabat.PAMJ -  
42(149). 23 Jun 2022
- [7] Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital  
adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. Best  
Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019 Jun;33(3):  
101273.

- [8] Puberty in the female and Its disorders in the male 661  
Marks R. Palmert, Yee-mingchan, Lea dinkel.
- [9] Sultan C, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S, Ecochard A, Kalfa N. Expression clinique des précocités pubertaires chez la fille. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2005 Apr;33(4): 197- 207.
- [10] Abodo JR, Laurette Agbré-Yacé, Adélaïde Hué, Ténédia Soro-Coulibaly, Micondo Kouamé, Mamadou Sanogo et al. Typology and Etiology of Precocious Puberty in Sub-Saharan Africa: Report of 8 Cases in Abidjan, Ivory Coast a. *ASM*. 2017;07(04): p. 161-166.
- [11] Lingart A, Lahlou N, Adamsbaum C, Roger M, Carel JC. Pubertés précoces. In : *Encyclopédie MédicoChirurgicale*, 10-033-C-10, Elsevier Masson SAS, Paris, 2012
- [12] Turan S, Hughes C, Atay Z, Guran T, Haliloglu B, Clark AJ, et al. An atypical case of familial glucocorticoid deficiency without pigmentation caused by coexistent homozygous mutations in MC2R (T152K) and MC1R (R160W). *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97(5) :E771-E 774.
- [13] Parent AS, Rasier G, Gerard A, Heger S, Roth C, Mastronardi C, Jung H, Ojeda SR, Bourguignon JP. Early Onset of Puberty: Tracking Genetic and Environmental Factors. *Horm Res Paediatr* 2005; 64 (suppl 2): 41-47.
- [14] Wess J. G-protein –coupled receptor :Molecular mechanisms involved in receptor activation and selectivity of G-protein *J Mol bio* . 1997 ;11 (5) :346-354
- [15] Nimkarn S, New MI. Steroid 11beta- hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(3):96–9..

- [16] Bhango A, Wilson R, New MI, Ten S. Donorsplice mutation in the 11 beta-hydroxylase (CYP11B1) gene resulting in sex reversal : a case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(10):1267
- [17] M.I. Stamou *et al.*  
Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism *Metabolism* (2018)
- [18] Precocious puberty *Pediatrics in Review* Vol.27 No.10 October 2006 .
- [19] Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics* 2005;116:1323-8.
- [20] Fuqua JS. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (6): 2198-2207.
- [21] Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, et al Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 1):695-701.
- [22] Kaplowitz P, Bloch C Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and referral of children with signs of early puberty [PubMed]. *Pediatrics* 2016;137. 10.1542/peds.2015-3732..
- [23] Gluckman P.D. & Hanson M.A. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2006; 17:7–12.
- [24] Carel J-C, Eugster EA, Rogol A, et al. ; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123:e752-62

- [25] Chalumeau M., Chemaitilly W., Trivin C., Adan L., Breart G., Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002; 109(1):61–7
- [26] Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, et al . Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *FertilSteril*2010;93:1185-91.
- [27] Edouard T ,Pienkowski C, Tauber MT, Puberté normal chez la fille traité d'endocrinologie 2017 714-18)
- [28] Saxton DW, Farquhar CM, Rae T: Accuracy of ultrasound measurements of female pelvic organs. *Br J ObstetGynaecol* 97:695, 1990.
- [29] Parent AS, Teilmann G, Juul A, The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration, *Endocr Rev* 24(5): 668-93(2003)
- [30] Huet F. *et al.* Do we need congenital adrenal hyperplasia screening for premature infants? *ArchPediatrOrgane Off Soc FrancaisePediatr*(2014 Feb)
- [31] Carel JC, Eugster E, Rogol A. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Paediatrics*2009;123:752-62.
- [32] Bougnères P. Que proposer pour améliorer de taille de certains patients atteints de bloc de la 21- hydroxylase? *Medecine Clinique endocrinologie & diabète, 5ème journée d'Endocrinologie Sexuelle Alfred Jost.* 2007:14–17.
- [33] Samara- Boustani D, Bachelot A, Pinto G, Thibaud E, Polack M, Touraine Ph. Blocs enzymatiques précoces de la surrénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10- 015-B-20, 2008.

- [34] Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3644-50.
- [35] P. Mason *et al.* Long-term growth and puberty concerns in international adoptees *Pediatr Clin North Am* (2005)
- [36] Meduri G, Touriane P, Beau I, Lahuna O, Desroche A, Vacher Lavenu MC *et al.*, delayed puberty and primary amenorrhea associated with a novel mutation of the human follicle-stimulating hormone receptor clinical histological and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(8) :3491-3498 .
- [37] Wilhelm D, Paller S, Koopman P. Sex determination and gonadal development in mammals *physio rev.* 2007, 87 :1.
- [38] Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:411-4.
- [39] Bashamboo A, Eozenou C, Rojo S, McElreavey K, Anomalies in human sex determination provide unique insights into the complex genetic interactions of early gonad development. *Clin Genet* 2017, 91(2) :43-156.
- [40] Bouvattier C., Maione L., Bouligand J., Dodé C., Guiochon-Mantel A., Young J. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(3):172–82