# Échographie pelvienne dans l'exploration de la puberté précoce : comment simplifier l'examen ?

Adèle Courboulay

▶ **To cite this version:**

Adèle Courboulay. Échographie pelvienne dans l'exploration de la puberté précoce : comment simplifier l'examen ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. dumas-01371881

**HAL Id: dumas-01371881**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01371881**

Submitted on 26 Oct 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

*UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE*

# Faculté de Médecine

*****

**Année 2014-2015** **N°**

THESE DE

DOCTORAT en MEDECINE

## DIPLOME D'ETAT

Par

**Adèle COURBOULAY épouse PENNANÉACH**

Née le 24 Février 1986 à Rennes (35)

Présentée et soutenue publiquement le **Vendredi 3 avril 2015.**

# Echographie pelvienne dans l'exploration de la puberté précoce : comment simplifier l'examen ?

| | |
|---|---|
| Président du Jury | Monsieur le Professeur BEN SALEM |
| Membres du Jury | Monsieur le Professeur BRESSOLLETTE |
| | Monsieur le Professeur de PARSCAU |
| | Madame le Docteur LESOEUR |
| | Madame le Docteur RIVOAL |
| | Monsieur le Docteur TEISSIER |

*UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE*

# Faculté de Médecine

*****

**Année 2014-2015** **N°**

THESE DE

DOCTORAT en MEDECINE

## DIPLOME D'ETAT

Par

**Adèle COURBOULAY épouse PENNANÉACH**

Née le 24 Février 1986 à Rennes (35)

Présentée et soutenue publiquement le **Vendredi 3 avril 2015.**

# Echographie pelvienne dans l'exploration de la puberté précoce : comment simplifier l'examen ?

| | |
|---|---|
| Président du Jury | Monsieur le Professeur BEN SALEM |
| Membres du Jury | Monsieur le Professeur BRESSOLLETTE |
| | Monsieur le Professeur de PARSCAU |
| | Madame le Docteur LESOEUR |
| | Madame le Docteur RIVOAL |
| | Monsieur le Docteur TEISSIER |

# UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

---

# FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

| | |
|---|---|
| **DOYENS HONORAIRES** : | Professeur H. FLOCH |
| | Professeur G. LE MENN (†) |
| | Professeur B. SENECAIL |
| | Professeur J. M. BOLES |
| | Professeur Y. BIZAIS (†) |
| | Professeur M. DE BRAEKELEER |
| **DOYEN** | Professeur C. BERTHOU |

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

| | |
|---|---|
| **CENAC** Arnaud | Médecine interne |
| **LEHN** Pierre | Biologie Cellulaire |
| **YOUINOU** Pierre | Immunologie |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS EN SURNOMBRE

| | |
|---|---|
| **SENECAIL** Bernard | Anatomie |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

| | |
|---|---|
| **BOLES** Jean-Michel | Réanimation Médicale |
| **FEREC** Claude | Génétique |
| **JOUQUAN** Jean | Médecine Interne |
| **LEFEVRE** Christian | Anatomie |
| **MOTTIER** Dominique | Thérapeutique |
| **OZIER** Yves | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ÈRE CLASSE

| | |
|---|---|
| **BAIL** Jean-Pierre | Chirurgie Digestive |
| **BERTHOU** Christian | Hématologie – Transfusion |
| **BRESSOLLETTE** Luc | Médecine Vasculaire |

| | |
|---|---|
| **COCHENER - LAMARD** Béatrice | Ophtalmologie |
| **COLLET** Michel | Gynécologie - Obstétrique |
| **DE PARSCAU DU PLESSIX** Loïc | Pédiatrie |
| **DE BRAEKELEER** Marc | Génétique |
| **DEWITTE** Jean-Dominique | Médecine & Santé au Travail |
| **DUBRANA** Frédéric | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| **FENOLL** Bertrand | Chirurgie Infantile |
| **FOURNIER** Georges | Urologie |
| **GILARD** Martine | Cardiologie |
| **GOUNY** Pierre | Chirurgie Vasculaire |
| **KERLAN** Véronique | Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques |
| **LEROYER** Christophe | Pneumologie |
| **LE MEUR** Yannick | Néphrologie |
| **LE NEN** Dominique | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| **LOZAC'H** Patrick | Chirurgie Digestive |
| **MANSOURATI** Jacques | Cardiologie |
| **MARIANOWSKI** Rémi | Oto. Rhino. Laryngologie |
| **MISERY** Laurent | Dermatologie - Vénérologie |
| **NONENT** Michel | Radiologie & Imagerie médicale |
| **PAYAN** Christopher | Bactériologie – Virologie; Hygiène |
| **REMY-NERIS** Olivier | Médecine Physique et Réadaptation |
| **ROBASZKIEWICZ** Michel | Gastroentérologie - Hépatologie |
| **SALAUN** Pierre-Yves | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| **SARAUX** Alain | Rhumatologie |
| **SIZUN** Jacques | Pédiatrie |
| **TILLY - GENTRIC** Armelle | Gériatrie & biologie du vieillissement |
| **TIMSIT** Serge | Neurologie |
| **WALTER** Michel | Psychiatrie d'Adultes |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2ÈME CLASSE

| | |
|---|---|
| **ANSART** Séverine | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| **BEN SALEM** Douraied | Radiologie & Imagerie médicale |
| **BERNARD-MARCORELLES** Pascale | Anatomie et cytologie pathologiques |
| **BEZON** Eric | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| **BLONDEL** Marc | Biologie cellulaire |

| | |
|---|---|
| **BOTBOL** Michel | Psychiatrie Infantile |
| **CARRE** Jean-Luc | Biochimie et Biologie moléculaire |
| **COUTURAUD** Francis | Pneumologie |
| **DAM HIEU** Phong | Neurochirurgie |
| **DEHNI** Nidal | Chirurgie Générale |
| **DELARUE** Jacques | Nutrition |
| **DEVAUCHELLE-PENSEC** Valérie | Rhumatologie |
| **GIROUX-METGES** Marie-Agnès | Physiologie |
| **HU** Weigo | Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique ; brûlologie |
| **HUET** Olivier | Anesthésiologie - Réanimation Chirurgicale/Médecine d'urgences |
| **LACUT** Karine | Thérapeutique |
| **LE GAL** Grégoire | Médecine interne |
| **LE MARECHAL** Cédric | Génétique |
| **L'HER** Erwan | Réanimation Médicale |
| **MONTIER** Tristan | Biologie Cellulaire |
| **NEVEZ** Gilles | Parasitologie et Mycologie |
| **NOUSBAUM** Jean-Baptiste | Gastroentérologie - Hépatologie |
| **PRADIER** Olivier | Cancérologie - Radiothérapie |
| **RENAUDINEAU** Yves | Immunologie |
| **RICHE** Christian | Pharmacologie fondamentale |
| **STINDEL** Éric | Biostatistiques, Informatique Médicale & technologies de communication |
| **UGO** Valérie | Hématologie, transfusion |
| **VALERI** Antoine | Urologie |

## PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - PRATICIEN LIBÉRAL

| | |
|---|---|
| **LE RESTE** Jean Yves | Médecine Générale |

## PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS ASSOCIÉS À MI-TEMPS

| | |
|---|---|
| **LE FLOC'H** Bernard | Médecine Générale |

## PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - LRU

| | |
|---|---|
| **BORDRON** Anne | Biochimie et Biologie moléculaire |

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE HORS CLASSE

| | |
|---|---|
| **AMET** Yolande | Biochimie et Biologie moléculaire |
| **LE MEVEL** Jean Claude | Physiologie |

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ÈRE CLASSE

| | |
|---|---|
| **ABGRAL** Ronan | Biophysique et Médecine nucléaire |
| **DELLUC** Aurélien | Médecine interne |
| **DE VRIES** Philine | Chirurgie infantile |
| **DOUET-GUILBERT** Nathalie | Génétique |
| **HILLION** Sophie | Immunologie |
| **JAMIN** Christophe | Immunologie |
| **LE GAC** Gérald | Génétique |
| **LODDE** Brice | Médecine et santé au travail |
| **MIALON** Philippe | Physiologie |
| **MOREL** Frédéric | Médecine & biologie du développement & de la reproduction |
| **PERSON** Hervé | Anatomie |
| **PLEE-GAUTIER** Emmanuelle | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| **QUERELLOU** Solène | Biophysique et Médecine nucléaire |
| **SEIZEUR** Romuald | Anatomie-Neurochirurgie |
| **VALLET** Sophie | Bactériologie – Virologie ; Hygiène |

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2ÈME CLASSE

| | |
|---|---|
| **BROCHARD** Sylvain | Médecine Physique et Réadaptation |
| **HERY-ARNAUD** Geneviève | Bactériologie – Virologie; Hygiène |
| **LE BERRE** Rozenn | Maladies infectieuses-Maladies tropicales |
| **LE ROUX** Pierre-Yves | Biophysique et Médecine nucléaire |
| **PERRIN** Aurore | Biologie et médecine du développement & de la reproduction |
| **TALAGAS** Matthieu | Cytologie et histologie |

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES

| | |
|---|---|
| **CORNEC** Divi | Rhumatologie |
| **LE GAL** Solène | Parasitologie et Mycologie |

## MAITRE DE CONFÉRENCES - CHAIRE INSERM

| | |
|---|---|
| **MIGNEN** Olivier | Physiologie |

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉ ASSOCIÉS MI-TEMPS

| | |
|---|---|
| **BARRAINE** Pierre | Médecine Générale |
| **BARAIS** Marie | Médecine Générale |
| **CHIRON** Benoît | Médecine Générale |
| **NABBE** Patrice | Médecine Générale |

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

| | |
|---|---|
| **BERNARD** Delphine | Biochimie et biologie moléculaire |
| **FAYAD** Hadi | Génie informatique, automatique et traitement du signal |
| **HAXAIRE** Claudie | Sociologie - Démographie |
| **LANCIEN** Frédéric | Physiologie |
| **LE CORRE** Rozenn | Biologie cellulaire |
| **MORIN** Vincent | Électronique et Informatique |

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - LRU

| | |
|---|---|
| **BALEZ** Ralph | Psychologie sociale |

## AGRÉGÉS DU SECOND DEGRÉ

| | |
|---|---|
| **MONOT** Alain | Français |
| **RIOU** Morgan | Anglais |

A la date du 01/10/2014 – v.01

# REMERCIEMENTS

**Aux membres du jury,**

A Monsieur le Professeur Douraied Ben Salem, qui me fait l'honneur de présider mon jury. Merci d'avoir accepté de co-diriger ce travail. Merci pour ces cinq années d'internat, pour les cas cliniques distillés au fil des années, vivants ou non, version pattes de mouche sur des petits morceaux de papier, pour les histoires sur Dijon et le B en hygiène.

A Monsieur le Professeur de Parscau, qui me fait l'honneur de faire partie de mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Luc Bressollette, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour ce semestre inoubliable dans le service du Général K.

A Madame le Docteur Mélanie Lesoeur, merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse dans laquelle tu as toujours cru quand il m'arrivait de douter. Merci pour ta présence et ton franc parler.

A Madame le Docteur Edith Rivoal, qui me fait l'honneur de juger ce travail. Merci d'avoir éveillé en moi la passion de la radiopédiatrie.

A Monsieur le Docteur Raphaël Teissier, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir répondu sans relâche à toutes mes questions.

**Aux services de radiologie de Brest et tous les services qui m'ont accueillie,**

A tous les médecins radiologues croisés au CHU de Brest, Michel Nonent (merci de m'avoir permis de faire cette belle spécialité) Isabelle Kergastel et Marie-Jacques Lefèvre (présentes du début à la fin de mon internat, et un peu au milieu aussi), Pierre Forlodou, Bernard Sénécail, Danielle Colin, Sylvain Breton (moi, maniaque ?), Ernest Pearson (aïe aïe aïe ça pisse), Pascal Larroche (l'avant-gardiste de Syngovia), Philippe Meriot (ctrl X, ctrl V, ctrl V, easy les rochers), Thomas Hebert (pique assiette en chef), Marc Garetier (publicator, merci pour tout), Sandra Chinellato, JC Gentric (tu rates la thèse de ta blonde à bouclettes… damn it), Valentin Tissot (l'ubiquité faite homme) et Ronan Bouttier (TTYS).

Aux secrétaires et plus particulièrement celles de Morvan sans qui cette thèse ne serait pas là. Merci pour les textos, les mails, les messages sur mon répondeur…

Aux manips, de jour, de nuit, de bon matin (enfin pas trop quand même), du midi ou tard le soir. Merci d'avoir égayé ces cinq années, d'avoir épaulé les premières (euh ben, on va faire le même protocole que d'habitude) et éclairci les dernières, spécialement Elisabeth, Jeff et Vincent (jolies chaussures) pour le propeller, l'EPI, la phase, la fréquence, le train d'échos… au secours. Solenn, joie de vivre incarnée.

Au service de Néonatologie de Quimper pour m'avoir chouchoutée pendant ces 6 mois.

Au service de Doppler, pour cette parenthèse au milieu de l'internat, les journées à thème, les montages improbables sous le bureau de Mumu, les pots (y a pas un truc à fêter d'ailleurs ?) et tout le brancardage pendant que je devenais un bibendum.

Au service de radiologie de Keraudren, merci pour tout ce que vous m'avez appris en sénologie et pas que (ah le BBS…).

Au service de radiologie de Quimper pour m'avoir confortée dans mon choix de la radiologie dès le premier semestre et m'avoir donné envie de revenir.

**A ma famille,**

A mes parents, toujours présents, onze ans de tchouk tchouk nougat ça finit par filer des crampes aux doigts. Elie et Clothilde (éloigne-toi de mon front). Marie et Michel pour soutenir encore et toujours activement ma formation en radiologie (je reviens en mai au fait) sur fond de restaurant italien.
Yvon et Irène, beaux parents de première classe, pour me supporter avec mes humeurs toujours avec le sourire.
Et à tout le reste de la famille trop grande pour la citer sinon la thèse serait trop lourde…

A mon grand-père Roland, qui, s'il avait été là, aurait apprécié ce moment (« ça c'est bien ») et surtout ce qui va suivre (« ça c'est bon »).

**A mes co-internes et amis,**

Julien, le FIDéLEStAR2CPOB, grand prêtre des statistiques, l'ombre de la cavale, toujours à rôder à des heures improbables, merci infiniment.
Camille, première blonde de la série (y a le droit de prendre combien de desserts à Rennes ?).
Céline, topissime, dinguissime, tu nous manquissimes.
Hugo Pozzo (procrastinator, merci pour tous les doigts de pieds ponctionnés et pour ce semestre ô combien inoubliable) et Amandine, toujours la banane.
Nico (capuccino noisette) et Olivier (les p'tites pattes d'ours, ramasse tes pompes !), co-galériens de mémoire.
Antoine, non, non, je suis toujours pas enceinte.
Ali, amateur de version française à mon grand désarroi.
Romain, le che(velu), next time dans ton jardin.
François, la redingote, mon Stéphane Guillon perso, toujours prêt pour casser.
Jawad l'insaisissable, mon successeur en shoes addiction, un p'tit resto ?
Lucile discrète et efficace, découvreuse de la queue de cerise.
Anaïs, toujours prête pour un cache-cache avec Pocus, Mélanie sors de ce corps.
Marine la consanguine, les autres « jeunes » (arf le coup de vieux) et tous ceux que j'ai trop peu croisés (Jérôme l'organisation, Fabien -un plot-, Idris initiateur de Guérrisol…).
Sofiane, toujours le mot pour rire, le café ou le babyfoot à la main, passionné et passionnant, prépare toi on arrive au printemps 2016.
Slim, oui, oui, tu fais 27 ans…

A ceux croisés le temps d'un semestre, Anne, Klervie, Francis (le cordon bleu), Osman (amateur de variantes anatomiques et de noms propres en tous genres) et Joëlle (fervente amatrice de radio standard)… mais au fait, ça fait quoi un radiothérapeute ?

Les happy few,
Nathalie, non ce n'est pas ma sœur, mais ça pourrait, presque six ans et toutes nos dents (euh…). Pour tous ces après-midis à textoter frénétiquement sur des sujets toujours plus improbables. Merci pour ta présence toujours bienveillante.

Florent, merci pour dans le désordre, les sessions bouton de manchette, tiny wings, musique et j'en passe, ton écoute, ta présence (…), les beurrages en arthro, les cinoches, les DoMac, les visites avec M. Bretagne… tu verras Quimper c'est pas loin, surtout en grosse allemande.
Florence (la seule fille au monde à nettoyer sa voiture au dentifrice) et Marc (alors heureux ? tu vois j'ai pas critiqué cette fois).
Anne et Serge, le couple princier, un coup à complexer quand on reste trop longtemps à côté.
Morgan et Divad, adeptes du fromage sans modération et des jeux de société.
Anne et Quentin, les rois de la positive attitude, qui se dorent la pilule au soleil.
Seb et Estelle, Fly'on represent, toujours prêts pour un ptit chili maison, une virée dans un bar à cocktail ou un tour chez un antiquaire à la recherche de Charlie.
Marine et Laurent, toute une histoire entre sourcils et arpentage de parkings. The show must go on, on arrive dans 3 semaines !
The Magic Five (ou la famille Koc'h pour les non initiés), toujours plus loin, toujours plus fort, un brin chauvin, à quand la prochaine balle dans le pied ?
Sandra, ma cop's de bouclette (tu devrais peut-être les attacher d'ailleurs, non ?) et son sourire communicatif.
La clique des Nantais, Claire, Geo, Thomas, Cécile, Estelle et Séamus (mon initiateur à l'aïkido mental, récemment reconverti dans l'UV).
Fred et Sophie, qui ont pris soin de mon homme pendant son année guingampaise.
Florence et Tanguy, les parents tous-terrains.
La bande des JB, bière et saucisson, les vrais plaisirs de la vie.
Max et Marianne, les barbecues, les combats de bébé, et cette dernière soirée brestoise. PS : on voit ta culotte Marianne.
Pierre-Antoine et Sophie, pour les allers-retours Nantes-Brest en moins de 2h et les moultes hébergements nantais.
Les Malaucéniens, l'asso.
Les vieux de la vieille, Charlotte (je préfère pas compter), Mélanie (réserve le resto), Martin (c'est des fausses ?) et Célénie (toujours dispo, toujours souriante, toujours motivée, toujours la patate… quand est-ce qu'elle s'arrête ?).

**Aux hommes de ma vie,**

Brendan mon homard, Mathurin le marcassin et Edgar le calamar, ma raison de vivre.
« J'ai pas les mots pour vous dire tout mon amour »…

# TABLE DES MATIERES

Article original

ECHOGRAPHIE PELVIENNE DANS L'EXPLORATION DE LA PUBERTE PRECOCE : COMMENT SIMPLIFIER L'EXAMEN ?


**Résumé** **13**
**Introduction** **14**
**Patients et méthodes** **15**
Patients 15
Echographie pelvienne 16
Analyse statistique 18
**Résultats** **19**
**Discussion** **25**
Index des tableaux 29
Index des figures 30
**Références** **31**


Original article

PELVIC ULTRASOUND IN THE ASSESSMENT OF VARIOUS FORMS OF PRECOCIOUS PUBERTY : HOW TO SIMPLIFY THE EVALUATION ?


**Abstract** **34**
**Introduction** **35**
**Patients and methods** **36**
Patients 36
Pelvic ultrasound 37
Statistical analysis 38
**Results** **39**
**Discussion** **45**
Tables 48
Figures 49
**References** **50**

# ECHOGRAPHIE PELVIENNE DANS L'EXPLORATION DE LA PUBERTE PRECOCE : COMMENT SIMPLIFIER L'EXAMEN ?


## *Résumé*

***Introduction*** L'intérêt de l'échographie pelvienne dans l'évaluation de la puberté précoce (PP), problème clinique de plus en plus fréquent, est admis depuis longtemps mais de nombreuses mesures échographiques peuvent être réalisées parmi lesquelles les plus discriminantes sont mal connues, tout comme leurs valeurs seuils.

***Objectif*** Le but de cette étude prospective était de simplifier au maximum l'échographie en identifiant les critères échographiques les plus reproductibles et les plus discriminants permettant de différencier les filles pré-pubères et pubères.

***Patients et méthodes*** 35 échographies pelviennes ont été réalisées par un radiologue junior ou senior sur les filles adressées pour puberté précoce entre novembre 2012 et novembre 2014. En fonction des données cliniques et de la réponse au test de stimulation à la GnRH, elles étaient ensuite classées en quatre groupes: PP vraie (PPV), PP intermédiaire (PPI), prématurée thélarche (PT) et prématurée pubarche (PB). La hauteur utérine, le rapport corps/col (RCC), la visibilité d'une ligne de vacuité, l'épaisseur endométriale (EE), le volume et le grand axe ovarien, le nombre de follicules et la taille du plus grand follicule étaient notés lors de chaque échographie puis comparés entre les quatre groupes. La reproductibilité inter et intra-observateur était évaluée pour chaque critère.

***Résultats*** Lorsque la hauteur utérine était plus élevée il y avait une probabilité plus importante d'appartenir au groupe PPV ($p=0.008$). Il y avait aussi une plus grande probabilité d'appartenir au groupe pubère (PPV et PPI) par rapport au groupe pré-pubère (PT et PB) lorsque le RCC ($p<0.001$), le grand axe ($p=0.01$) ou le volume ($p=0.006$) ovariens étaient plus élevés. De plus, la ligne de vacuité était vue plus souvent chez les filles pubères ($p=0.014$). Les critères les plus reproductibles étaient la hauteur utérine, le volume et le grand axe ovarien ainsi que le RCC.

Aucun critère ne permettant à lui seul de distinguer les filles pré-pubères et pubères, nous avons évalué la performance diagnostique d'un score échographique simple basé sur la mesure de la hauteur utérine, du grand axe ovarien, la visibilité d'une ligne de vacuité et le calcul du RCC et avons trouvé une sensibilité et une spécificité respectivement de 92.6% et 93.8% avec une aire sous la courbe ROC de 0.93.

***Conclusion*** L'échographie pelvienne dans l'exploration de la puberté précoce peut être réalisée en mesurant simplement quatre critères échographiques, à partir desquels nous avons établi un score, facile et rapide à utiliser, permettant de différencier les filles pré-pubères et pubères.



***Mots-clés*** : Puberté précoce – Echographie pelvienne – Score échographique

# *Introduction*

La puberté précoce (PP) est définie par l'apparition de bourgeons mammaires (Stade de Tanner 2) avant l'âge de 8 ans et est associée à une augmentation de la vitesse de croissance et une avance d'âge osseux. Elle s'accompagne d'un développement précoce des caractères sexuels secondaires et d'une accélération de la maturation osseuse, ce qui peut mener à une diminution de la taille cible (via la fusion épiphysaire précoce) et à un stress psychologique.

Dans la plupart des cas, la PP est idiopathique, appelée PP centrale (PPC), liée à une sécrétion prématurée des pulses de GnRH (gonadotrophin releasing hormone) nécessitant un traitement par agonistes de la GnRH permettant de supprimer cette activation précoce de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

D'autres formes de pubertés existent telles que la prémature thélarche (-PT- bourgeons mammaires isolés avant l'âge de 2 ans) et la prémature pubarche (-PB- pilosité pubienne et/ou axillaire avant 8 ans) qui peuvent mimer une PP au stade initial mais ne sont pas associées à une accélération de la croissance ou à une avance d'âge osseux et de ce fait ne nécessitent pas de traitement. Enfin, l'apparition de bourgeons mammaires isolés entre 2 et 8 ans est considérée par certains comme une forme intermédiaire appelée « thélarche variant », pouvant mener à une puberté précoce vraie (1).

L'utilité de l'échographie pelvienne, indolore et non invasive, dans l'exploration de ces pubertés précoces est reconnue depuis longtemps. Elle est considérée par certains comme une méthode diagnostique fiable pour distinguer les vraies pubertés précoces des états pré-pubères (2-8) quand d'autres trouvent des mesures chevauchées entre les états pubères et pré-pubères, échouant à établir des valeurs seuils (8-12) entre ces deux groupes.

Dans la littérature, nombreuses sont les mesures qui peuvent être faites au cours de ces échographies telles que la hauteur utérine, le volume utérin, le rapport corps/col, la visibilité d'une ligne de vacuité utérine, l'épaisseur endométriale, l'aire de section utérine, le volume des ovaires, leur circonférence, leur grand axe, leur morphologie… parfois même le doppler des artères utérines. Ce grand nombre de mesures disponibles est responsable de comptes-rendus peu reproductibles d'un radiologue à l'autre et parfois également peu interprétables par les endocrino-pédiatres.

Par ailleurs, Badouraki et al (3) a prouvé que les paramètres ovariens et utérins étaient fortement et positivement corrélés entre eux, ce qui suggère que l'ensemble des mesures n'est pas indispensable et que l'on peut espérer simplifier le protocole.

Le but de cette étude prospective était d'identifier, parmi huit critères échographiques facilement mesurables, lesquels permettaient le mieux d'identifier les PP des états pré-pubères (PT et PB) en espérant arriver à une exploration échographique simplifiée, accessible à tous les radiologues, même non spécialisés en imagerie pédiatrique.

# *Patients et méthodes*

## *Patients*

Ont été incluses les filles de moins de 8 ans adressées au CHRU Morvan (Brest, France) entre Novembre 2012 et Novembre 2014 pour suspicion de puberté précoce. Les filles adressées pour ce même motif entre 8 et 10 ans étaient également incluses.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Traitement par hormone de croissance.
- Arguments biologiques pour une hyperplasie congénitale des surrénales.
- Dossier clinique incomplet.
- Echographie non contributive (utérus non vu, conditions d'examen difficiles…).
- Antécédent de chirurgie gynécologique.

Elles étaient toutes examinées avec relevé des mesures anthropométriques (poids, taille, calcul de l'indice de masse corporelle). Le stade pubertaire était évalué par un endocrino-pédiatre à l'aide des stades de Tanner. L'âge osseux était déterminé à l'aide de l'Atlas de Greulich et Pyle après radiographie de la main et du poignet gauches.

Les différents groupes pubertaires étaient, par la suite, définis comme suit :

1) le diagnostic de PP était basé sur l'apparition de bourgeons mammaires (Stade 2 de Tanner) avant l'âge de 10 ans associé à un ou plus des critères suivants : présence d'autres caractères sexuels secondaires (menstruations, pilosité pubienne et/ou axillaire), augmentation de la vitesse de croissance pendant la dernière année ou avance d'âge osseux.

Un test de stimulation à la GnRH était réalisé chez l'ensemble de ces patientes pour distinguer les formes intermédiaires (PPI), non éligibles au traitement par agonistes de la GnRH, des PP vraies (PPV), après injection intraveineuse d'un bolus de 100 µg/m² de Gonadoréline, sans dépasser la dose de 100 µg, puis les concentrations sanguines de LH et FSH étaient mesurées à 0, 30, 45, 60 et 90 minutes après injection. Les filles étaient considérées comme PPV si la réponse au test était pubère c'est-à-dire si le pic de LH était supérieur à 6 UI/L et que le ratio pic LH / pic FSH était supérieur à 0.6. Dans le cas contraire, la réponse était dite pré-pubère et les filles étaient considérées comme PPI.

2) La prémature thélarche (PT) était définie par la présence de bourgeons mammaires isolés, apparus avant l'âge de 2 ans, sans accélération de la croissance ou avance d'âge osseux. Les filles adressées pour apparition de bourgeons mammaires entre 2 et 10 ans, aussi considérées comme « thélarche variant » à risque de développer une PP, étaient incluses dans le groupe PP et avaient un test à la GnRH. Elles étaient ensuite considérées comme PPI ou PPV suivant la réponse au test.

3) Enfin, la prématurée pubarche (PB) consistait en l'apparition d'une pilosité pubienne et/ou axillaire avant l'âge de 10 ans sans autre caractère sexuel secondaire, accélération de croissance ou avance d'âge osseux.

Une information complète était donnée et le consentement était obtenu du parent accompagnant l'enfant.

## *Echographie pelvienne*

Toutes les échographies pelviennes ont été réalisées soit par un radiologue junior soit par un radiologue sénior avec un échographe Toshiba Xario XG à l'aide de sondes de 3.5 MHz et 6 MHz curvilignes ou 8 MHz linéaire en fonction de l'âge de l'enfant. L'examen était réalisé vessie pleine, utilisée comme fenêtre acoustique. Le radiologue réalisant l'échographie ne connaissait ni les données de l'examen clinique (stade de Tanner, données anthropométriques) ni les données biologiques et notamment le résultat du test à la GnRH. Aucune des patientes n'était traitée par agoniste de la GnRH au moment de l'échographie.

Les paramètres évalués pendant l'échographie étaient les suivants :

- La hauteur utérine.
- La visualisation ou non d'une ligne de vacuité.
- L'épaisseur endométriale lorsqu'elle était mesurable.
- Le rapport corps/col (RCC) obtenu sur une coupe sagittale en divisant le plus large diamètre antéropostérieur du corps sur celui du col (Figure 1).
- Les trois dimensions des ovaires (longueur – Figure 2 –, hauteur, épaisseur) et estimation du volume ovarien par la formule de l'ellipse (d1 x d2 x d3 x 0.5233).
- L'estimation du nombre de follicules par ovaires (<5, 5 à 10, >10).
- La taille du plus grand follicule sur chaque ovaire.

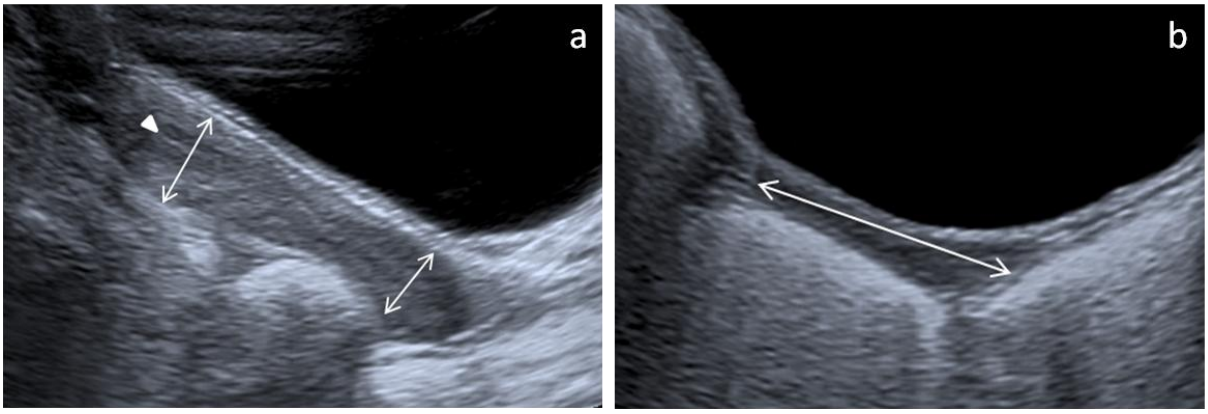



Figure 1. Aspects échographiques de l'utérus. (a) utérus pubère: le fond est plus large que le col (RCC >1) (flèches) et on peut voir une ligne de vacuité (tête de flèche). (b) utérus pré-pubère : sa forme est tubulaire, le fond est plus fin que le col (RCC <1) et on ne visualise pas de ligne de vacuité. La hauteur utérine est mesurée (flèche).

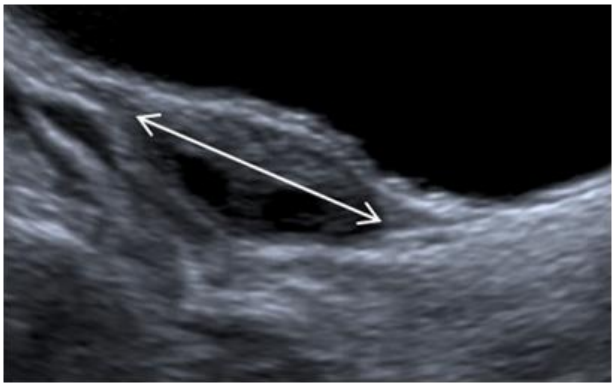


Figure 2. Mesure échographique de la longueur ovarienne (flèche).

Pour déterminer la reproductibilité inter-observateur, 23 échographies ont été relues en aveugle par l'échographiste sénior et le junior.

## *Analyse statistique*

L'analyse statistique à été réalisée à l'aide du logiciel STATA/MP 13.0 for Mac (64-bit Intel) de StataCorp USA. Les statistiques descriptives étaient réalisées en calculant pour chaque variable quantitative continue et paramètre de la population la moyenne et sa déviation standard. En ce qui concerne les variables qualitatives à plusieurs classes (groupe pubertaire, stades de Tanner) ou qualitatives binaires (ligne de vacuité, test à la GnRH), leurs distributions ont pu être étudiées par des méthodes de tabulation. Quand il le fallait, la normalité de la distribution des variables était testée selon le test descriptif de Skewness et Kurtosis. Une analyse de la variance ANOVA était réalisée sur les variables quantitatives, les paramètres de la population et entre les quatre groupes pubertaires.

Puis quand cela était possible, à partir de ces dernières données, une analyse logistique multinomiale était proposée pour cibler la différence entre certains groupes, entre lesquels un test-t de Student de comparaison entre moyennes était éventuellement réalisé, en s'assurant que les variances n'étaient pas différentes (ANOVA). Quand la distribution de ces dernières variables ne respectait pas la normalité, le test non paramétrique de Kruskal-Wallis (échelle quantitative) était réalisé. Et pour comparer entre les variables qualitatives à plusieurs classes, ce même test était réalisé dans sa version ordinale. Pour comparer entre elles les moyennes des données quantitatives obtenues sur les mêmes patientes (droite-gauche), un test-t de Student sur paires était réalisé, et en cas de distribution non normale c'est le test des rangs signés de Wilcoxon sur données appariées qui était choisi.

La recherche de valeurs seuil pour certaines variables quantitatives, et l'exploitation de ces dernières pour la détermination d'un score échographique ont donné lieu successivement à une analyse logistique multinomiale puis à une analyse ROC avec prise en compte des pré et post-estimations pour différentes valeurs. Il a donc pu être proposé finalement un score échographique (combinaison de mesures) à but diagnostique (stade pubertaire) avec détermination de ses sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative, et calcul de l'aire sous la courbe ROC. L'agrément inter-observateur (radiologue junior et sénior) et intra-observateur (radiologue junior) sur les mesures quantitatives des deux observateurs était estimé par le coefficient de corrélation de Pearson sur paires. Sur les mesures qualitatives ordinales à deux classes il était réalisé une comparaison intra et inter-observateur par estimation du coefficient Kappa de Cohen. Pour tous ces tests on retenait une erreur alpha de 0,05.

## *Résultats*

42 filles ont été incluses entre Novembre 2012 et Novembre 2014. 7 d'entre elles ont été exclues en raison d'un traitement par hormone de croissance (n=2), d'un dossier clinique incomplet (n=3), d'une échographie non contributive (utérus non vu, n=1) et d'un antécédent néonatal de torsion de l'ovaire traité par ovariectomie et salpingectomie unilatérale (n=1). Les résultats sont exprimés en moyenne +/- déviation standard (DS) sauf indication contraire.

Les données anthropométriques et les mesures échographiques sont rapportées dans le Tableau 1.

| | **PT** | **PB** | **PPI** | **PPV** | **Valeurs de p** |
|---|---|---|---|---|---|
| **n** | 2 | 6 | 10 | 17 | - |
| **Age (années)** | 5.5 +/- 3.5 | 7.8 +/- 1.1 | 7.7 +/- 0.9 | 8.4 +/- 0.9 | 0.128 |
| **Poids (kg)** | 12.2 +/- 2.6 | 31.8 +/- 4.0 | 30.9 +/- 5.8 | 31.5 +/- 8.5 | 0.008* |
| **Taille (cm)** | 87 +/- 15.6 | 133.6 +/- 5.6 | 134.1 +/- 6.7 | 133.6 +/- 6.5 | P<0.001* |
| **Indice de masse corporelle ($kg.m^{-2}$)** | 16.3 +/- 2.3 | 17.8 +/- 1.2 | 17.0 +/- 2.0 | 17.4 +/- 3.4 | 0.883 |
| **Hauteur utérine (mm)** | 33 +/- 0 | 34.2 +/- 7.3 | 37.2 +/- 6.2 | 43.8 +/- 7.6 | 0.012* |
| **RCC** | 1.0 +/- 0.27 | 0.9 +/- 0.2 | 1.3 +/- 0.3 | 1.3 +/- 0.2 | 0.005* |
| **Ligne de vacuité visible** | n=1/2 | n=1/6 | n=7/10 | n=15/17 | 0.002* |
| **Épaisseur endométriale (mm)** | 2.6 | 0 | 2.86 +/- 1.2 | 3.7 +/- 2.5 | 0.755 |
| **Volume ovarien ($cm^3$)** | 0.9 +/- 0.6 | 1.7 +/- 1.5 | 2.6 +/- 0.9 | 2.7 +/- 1.5 | 0.015* |
| **Longueur ovarienne (mm)** | 18.8 +/- 8.8 | 21.9 +/- 6.7 | 25.9 +/- 6.0 | 26.0 +/- 5.5 | 0.04* |
| **Taille du plus grand follicule (mm)** | 4.4 +/- 2.5 | 5.0 +/- 3.1 | 7.0 +/- 1.4 | 6.8 +/- 2.4 | 0.026* |

Tableau 1. Données anthropométriques et mesures échographiques en fonction du groupe pubertaire. Les résultats sont présentés en moyenne +/- déviation standard (DS). Les valeurs de p (* significatif) reflètent la comparaison entre les quatre groupes.

Tous les follicules mesuraient 10 mm ou moins et aucun kyste ovarien (taille > 20 mm) n'a été retrouvé dans notre population.

Seule une fille était adressée pour le développement isolé de bourgeons mammaires à l'âge de 8 ans et 8 mois. La réponse de son test à la GnRH était pré-pubère et elle a donc été incluse dans le groupe PPI.

Concernant les mesures utérines, l'analyse logistique mettait en évidence un lien significatif ($p<0.001$) entre la PPV et la hauteur utérine avec une probabilité plus élevée d'appartenir au groupe PPV avec une hauteur utérine augmentée (coefficient 0.185 DS 0.070, model $p=0.008$). Le test-t de Student a confirmé que la moyenne des hauteurs utérines était statistiquement plus élevée dans le groupe PPV que dans les groupes PPI ($p=0.014$) et PB ($p=0.007$) alors qu'il ne trouvait pas de différence entre PPI et PB ($p=0.81$) ou PPI et PT ($p=0.81$) (Figure 3).

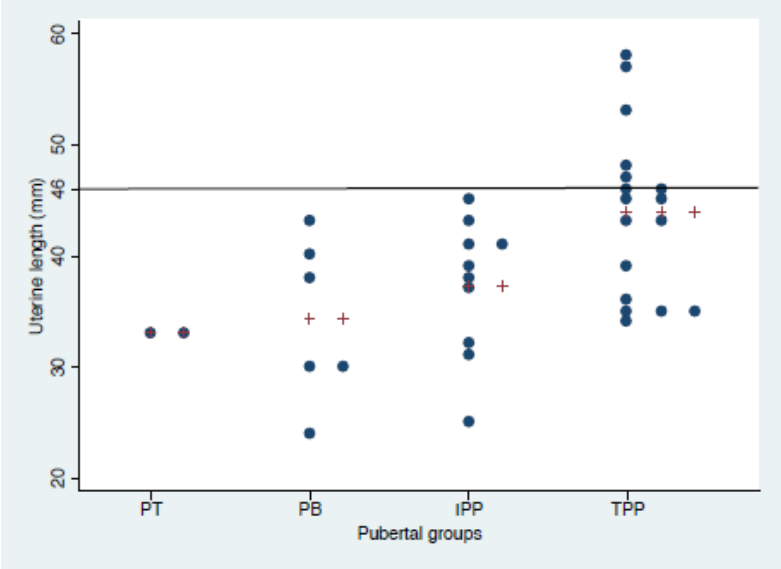



Figure 3. Hauteurs utérines (•) (et leurs moyennes +) en fonction du groupe pubertaire.

L'analyse par courbes ROC a défini la valeur seuil de 46 mm pour la hauteur utérine comme étant la meilleure valeur pour diagnostiquer la PPV avec les résultats suivants : spécificité (Sp) 100%, sensibilité (Se) 41%, valeur prédictive positive (VPP) 100%, valeur prédictive négative (VPN) 64.2% et aire sous la courbe ROC de 0.79. Nous avons également trouvé une corrélation significative entre la hauteur utérine et les stades de Tanner S3 ($p=0.05$) et S4 ($p=0.024$).

Lorsque le RCC était plus élevé, il y avait également une probabilité plus élevée ($p<0.001$) d'appartenir au groupe PP (PPV et PPI) par rapport aux groupes pré-pubères (PT et PB) (coefficient

7.79 SD 2.96, model p<0.001). Il n'y avait en revanche pas de différence significative de RCC entre les groupes PPV et PPI (p=0.08).

La ligne de vacuité était vue chez 16.7% des PB, 70% des PPI et 88% des PPV. Elle était significativement vue plus souvent chez les PPI et PPV que chez les pré-pubères (p=0.014). Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative d'épaisseur endométriale entre les PPI et les PPV (p=0.52) et aucune corrélation n'a été mise en évidence entre l'épaisseur endométriale et le stade de Tanner (p=0.64).

Concernant les ovaires, il n'y avait pas de différence significative de volume, longueur ou morphologie entre les côtés droit et gauche, et nous avons donc considéré les deux ovaires séparément pour chaque patiente.
Il y avait une probabilité plus élevée d'appartenir au groupe PP en comparaison aux pré-pubères lorsque le volume ovarien augmentait (coefficient 1.0008 DS 0.36, p=0.006) de même que la longueur (coefficient 0.14 DS 0.05, p=0.01) avec des valeurs de p pour le modèle de régression logistique respectivement <0.001 pour le volume et de 0.005 pour la longueur (Figure 4).

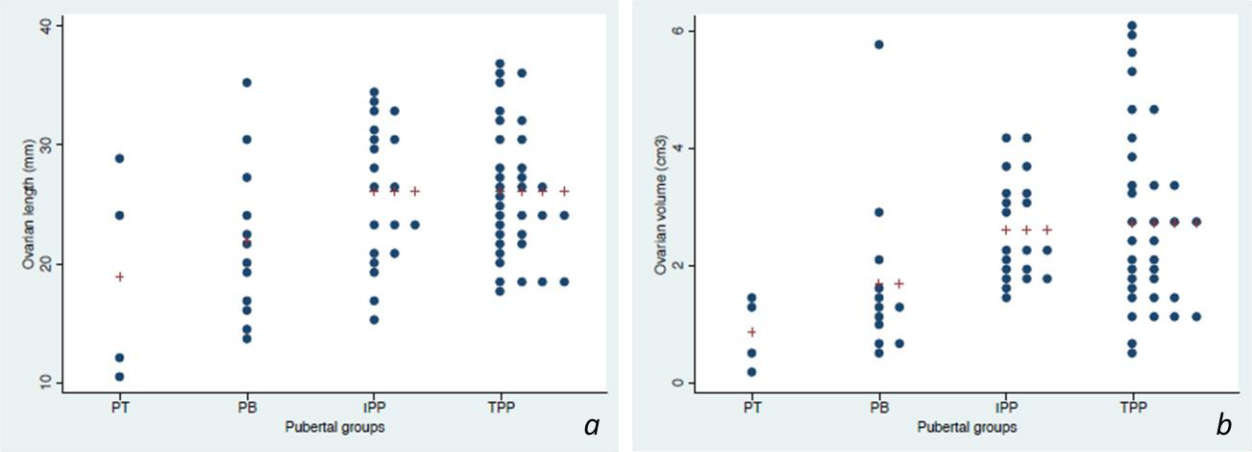



Figure 4. Longueur (a) et volume (b) ovarien en fonction du groupe pubertaire. Les différentes valeurs sont représentées (•) ainsi que leurs moyennes (+).

L'analyse statistique n'a trouvé aucune différence entre les PPI et les PPV concernant le volume (p=0.79) ou la longueur ovarienne (p=0.14).
Le test-t de Student a confirmé que, et le volume ovarien (p=0.002) et la longueur ovarienne (p=0.003) étaient statistiquement plus élevés chez les PP mais n'a pas mis en évidence de différence

entre les PPI et les PPV, avec des valeurs de p respectivement à 0.79 pour le volume et 0.96 pour la longueur.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les quatre groupes concernant le nombre de follicules (p=0.127). Cependant, il y avait une probabilité plus élevée (p=0.006) d'appartenir aux groupes PPI et PPV lorsque la taille du plus grand follicule augmentait (coefficient 0.39 DS 0.14, model p=0.002) en comparaison aux groupes PT et PB.

Les reproductibilités inter et intra-observateur pour chaque paramètre échographique mesuré, rapportées dans le Tableau 2, montraient que la hauteur utérine était la mesure la plus reproductible. Nous trouvions également que le volume et le grand axe ovarien étaient aussi reproductibles l'un que l'autre.

| **Paramètre échographique** | **Coefficient de corrélation intra-observateur (%)** | **Coefficient de corrélation inter-observateur (%)** |
|---|---|---|
| Hauteur utérine | 90.69 (p<0.0001) | 91.88 (p<0.0001) |
| RCC | 66.10 (p<0.01) | 86.32 (p<0.0001) |
| Epaisseur endométriale | 40.01 (p=0.22) | 37.65 (p=0.22) |
| Volume ovarien | 88.07 (p<0.0001) | 77.70 (p<0.0001) |
| Longueur ovarienne | 87.01 (p<0.0001) | 75.86 (p<0.0001) |
| Taille du plus grand follicule | 54.87 (p<0.01) | 33.62 (p=0.08) |

Tableau 2. Coefficient de corrélation inter et intra-observateur (%) pour chaque paramètre échographique mesuré.

Pour la ligne de vacuité et le nombre de follicules, la reproductibilité évaluée par le coefficient Kappa de Cohen ne rapportait pas d'accord inter-observateur pour le nombre de follicules et un accord modéré pour la ligne de vacuité (κ=0.51). Concernant l'accord intra-observateur, il était bon pour la ligne de vacuité (κ =0.62) et faible pour le nombre de follicules (κ =0.34).

Au vu de ces résultats, de la performance de chaque critère échographique à distinguer les groupes et de leur reproductibilité, et en accord avec la littérature rapportant pour certains la taille ovarienne (6,13), le RCC (14) ou la hauteur utérine (4) comme meilleur critère pour distinguer les filles pubères des pré-pubères, nous avons testé la valeur diagnostique du score échographique suivant, basé sur une combinaison de quatre mesures facilement réalisées (Tableau 3) : hauteur utérine ≥ 34 mm (1 point), longueur ovarienne ≥ 23 mm (1 point), ligne de vacuité vue (1 point) et RCC ≥ 1.04 (1 point).
Un score ≥ 2 permettait de différencier les filles pré-pubères (PT et PB) des PP (PPI et PPV) avec une sensibilité et une spécificité de 92.6% et 93.8%. Les VPP et VPN étaient respectivement de 98% et 79%, et l'aire sous la courbe ROC estimée à 0.93 (Figure 5).

Aucune valeur seuil identifiée pour la hauteur utérine ou la longueur ovarienne ne permettant à elle seule de différencier les enfants pubères des pré-pubères, nous avons cherché pour chacun de ces paramètres échographiques le meilleur couple sensibilité-spécificité pour distinguer ces deux entités. Les valeurs retenues étaient de 34 mm pour la hauteur utérine (Se 88.9%, Sp 62.5%) et de 23 mm pour la longueur ovarienne (Se 66.7%, Sp 62.5%). De la même façon, une valeur seuil de 1.04 pour le RCC offrait le meilleur couple sensibilité-spécificité (respectivement de 77.8% et 75%) pour distinguer les PP des filles pré-pubères.

| **Un score échographique ≥ 2 est en faveur d'une puberté précoce** | |
|---|---|
| Hauteur utérine ≥ 34 mm | 1 point |
| Grand axe ovarien ≥ 23 mm | 1 point |
| Ligne de vacuité utérine vue | 1 point |
| RCC ≥ 1.04 | 1 point |

Tableau 3. Proposition de score échographique dans l'évaluation des pubertés précoces.

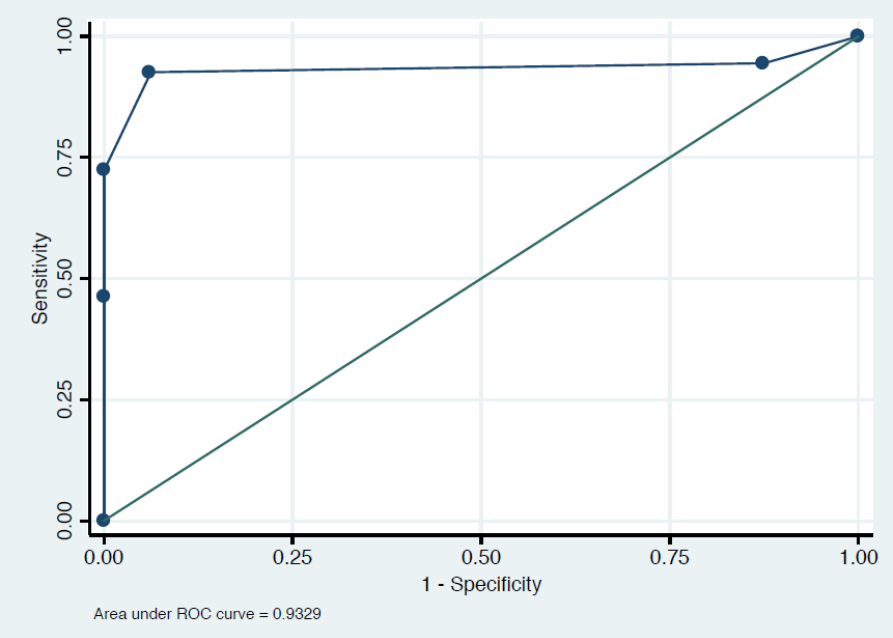



Figure 5. Evaluation par courbe ROC de la fiabilité diagnostique d'un score échographique ≥ 2 pour différencier les PP (PPI et PPV) des pré-pubères (PT et PB)

## *Discussion*

Nos résultats confirment l'utilité de l'échographie pelvienne dans l'évaluation des différentes formes de pubertés précoces. De nombreuses études ont déjà étudié la croissance de l'utérus et des ovaires durant l'enfance et l'adolescence (3,11,14–24). Certaines d'entre elles rapportent des valeurs seuils permettant de différencier des états pré-pubères et pubères, avec néanmoins d'importantes variations dans leurs résultats (2–8), quand d'autres ont échoué à établir des valeurs seuils en raison de chevauchements trop importants des mesures entre les différents stades pubertaires (8–12).

De plus l'importante quantité de mesures échographiques disponibles dans la littérature pour évaluer la croissance des organes génitaux internes est responsable d'une hétérogénéité dans les comptes-rendus échographiques d'un radiologue à l'autre, rendant les résultats peu lisibles pour les pédiatres, nécessitant une simplification de l'exploration échographique.

En premier lieu, nous avons évalué la reproductibilité inter et intra-observateur pour chaque critère échographique mesuré, ce qui est peu retrouvé dans la littérature, celle-ci rapportant des coefficients de variation entre 4.6% (15) et 32% (25) pour les ovaires et entre 3.6% (15) et 11.37% (14) pour l'utérus. La meilleure corrélation est rapportée par de Vries et al (9) avec des coefficients de corrélation compris entre 93 et 99% mais sans plus de précisions quant aux corrélations propres à chaque critère.

Comme Battaglia et al, nous avons décidé d'inclure des enfants adressées pour suspicion de PP même avec une réponse pré-pubère au test à la GnRH. En effet, même si ce test est toujours considéré comme le Gold Standard pour le diagnostic des pubertés précoces vraies en raison de sa grande spécificité, son manque de sensibilité souligne l'importance de l'échographie pelvienne pour dépister les premiers signes d'imprégnation hormonale chez les jeunes filles dont le test est encore pré-pubère et qui nécessitent un suivi clinique rapproché. Ce manque de sensibilité du test à la GnRH peut s'expliquer par une conversion tardive en réponse LH prédominante au cours de l'installation de la puberté (26). De plus, il n'y a pas de consensus dans la littérature quant aux critères à appliquer pour l'interprétation du test (27–29) et nous avons donc choisi d'appliquer les valeurs seuils validées dans notre service de pédiatrie.

La hauteur utérine étant considérée par certains comme le critère le plus fiable et le plus reproductible pour refléter la taille de l'utérus, notamment comparée au volume (4,6), nous avons

décidé de ne mesurer que ce paramètre pour rendre compte de la croissance utérine et avons confirmé la bonne reproductibilité de ce critère. De plus, nos résultats ont montré une augmentation significative de la hauteur utérine dans le groupe PPV en comparaison aux trois autres groupes (PPI, PT et PB), ce qui est en accord avec la plupart des auteurs (4–6) bien qu'en contradiction avec certains (21).
Cependant, notre valeur seuil de 46 mm est légèrement plus élevée que celles déjà publiées, entre 31.85 mm (4) et 40 mm (3,6). Ceci peut s'expliquer par les critères retenus pour la définition des groupes pubertaires notamment les critères à appliquer pour l'interprétation du test de stimulation à la GnRH ainsi que le fait que nous ayons choisi d'inclure des filles ayant une réponse au test pré-pubère, définies comme des PPI chez qui nous n'avons pas prouvé d'augmentation significative de la hauteur utérine par rapport aux groupes PT et PB. Une valeur seuil entre les PPI et les pré-pubères aurait probablement été en-deçà de 46 mm et plus en accord avec les études déjà publiées. Malgré tout, notre valeur seuil de 46 mm avait une Sp et une VPP de 100% pour diagnostiquer les PPV par rapport aux PPI et pouvait donc être un outil complémentaire au test à la GnRH.

Le changement de forme de l'utérus, reflété par une augmentation du RCC est considéré par certains comme le meilleur indicateur de puberté par rapport aux autres mensurations utérines (14,30,31) avec une valeur seuil relativement consensuelle de 1. Nos résultats sont assez concordants avec ces études puisque nous retrouvons une valeur seuil à 1.04 pour le RCC.

Concernant les paramètres utérins, nous avons également prouvé, comme Battaglia et al (8), que la visibilité d'une ligne de vacuité, récemment remise en question en raison des progrès techniques des sondes d'échographie haute fréquence permettant parfois de détecter des lignes de vacuité en pré-pubère (2), reste un critère échographique utile pour différencier les états pré-pubères des PP. Néanmoins, nous n'avons pas mis en évidence de différence d'épaisseur endométriale entre les PP intermédiaires et vraies.

Partant du postulat que les mesures linéaires sont plus reproductibles que les mesures de volume comme suggéré par Bridges et al (14,25) et sachant que cet adage s'applique à l'utérus (4), nous avons choisi d'évaluer la longueur et le volume des ovaires. Seule une étude a fait cette évaluation (9) et trouve des résultats comparables aux nôtres, i.e. que la longueur et le volume ovarien sont aussi reproductibles et fiables l'un que l'autre pour distinguer les filles pré-pubères et pubères.

Dans notre étude, nous n'avons trouvé aucune différence significative de morphologie ovarienne, notée par un simple compte des follicules en trois catégories, entre les quatre groupes, en accord

avec de Vries et al (9). Il y a d'importantes variations dans la littérature concernant la morphologie ovarienne et certains considèrent même que l'ovaire homogène est le meilleur signe d'état pré-pubère (6,12,24,32). Ces écarts sont très probablement à rapporter à une terminologie variable d'un article à l'autre avec parfois le même terme pour désigner deux morphologies différentes ou des termes différents pour la même morphologie. Malgré une certaine homogénéisation de la nomenclature de la morphologie ovarienne dans les études ces dernières années en une classification en 5 types – ovaire solide, paucifolliculaire, multifolliculaire, macrofolliculaire ou kyste isolé –, Eksioglu et al (10) n'a pas retrouvé de différence de morphologie entre les filles pré-pubères et les filles pubères, contrairement à d'autres auteurs (3,4,6,11). De plus, de nombreuses études ont rapporté des follicules ovariens de façon physiologique même à un âge précoce (7,16,17,20,25).

Au vu de ces résultats sur la morphologie ovarienne, l'intérêt de mesurer le plus grand follicule peut être remis en cause. Nos résultats sont en contradiction avec de Vries et al (9) qui n'avait trouvé aucune différence concernant cette mesure entre les filles pré-pubères et les pubères, ce qui pouvait être expliqué par le fait qu'au cours de la puberté, les follicules maturent et régressent continuellement, expliquant les tailles très variables pouvant être observées à tous les stades de la puberté et par le faible taux de sécrétion de gonadotrophine chez les filles pré-pubères pouvant entraîner parfois de grands follicules. En outre, dans notre étude, le coefficient de corrélation intra-observateur était seulement de 54.87% et il n'y avait pas de reproductibilité inter-observateur, ce qui limite l'utilité de ce critère.

A la lumière de nos résultats et de la littérature, nous avons évalué la fiabilité diagnostique d'un score échographique simple basé sur la mesure de la hauteur utérine, la longueur ovarienne, le calcul du RCC et la visibilité d'une ligne de vacuité, et avons trouvé des résultats prometteurs avec un score permettant de distinguer les PP des états pré-pubères. Par ailleurs, ce score a l'avantage d'être rapide et simple d'utilisation ce qui n'est pas négligeable pour ces échographies qui doivent être réalisées vessie pleine, ce qui peut être fastidieux chez certaines. A notre connaissance, c'est la première fois qu'un tel score est proposé dans la littérature, et des études ultérieures sont bien sûr nécessaires pour confirmer la performance diagnostique de ce test et éventuellement ajuster les valeurs seuils.

Le faible nombre de patientes incluses est un biais possible de notre étude, tout comme son caractère monocentrique. Le fait d'avoir inclus des filles entre 8 et 10 ans est également criticable mais ce choix était motivé par le fait que le diagnostic de PP est souvent porté après 8 ans, comme l'avait déjà remarqué Badouraki et al (4).

## *Conclusion*

L'échographie pelvienne dans l'évaluation de la puberté précoce peut être réalisée à l'aide de mesures échographiques linéaires simples (hauteur utérine et longueur ovarienne), du calcul rapide du RCC et de la recherche d'une ligne de vacuité. La combinaison de ces quatre critères a permis d'établir un score échographique prometteur, rapide et facile d'utilisation, et permettant de différencier les filles pré-pubères des PP, même avant que le test à la GnRH ne se positive.

# *Index des tableaux*

Tableau 1: Données anthropométriques et mesures échographiques en fonction du groupe pubertaire. 19

Tableau 2: Coefficient de corrélation inter et intra-observateur pour chaque paramètre échographique mesuré. 22

Tableau 3: Proposition de score échographique dans l'évaluation des pubertés précoces. 24

## *Index des figures*

Figure 1: Aspects échographiques de l'utérus. 17

Figure 2: Mesure échographique de la longueur ovarienne. 17

Figure 3: Hauteurs utérines et leurs moyennes en fonction du groupe pubertaire. 20

Figure 4: Longueur et volume ovariens en fonction du groupe pubertaire. 21

Figure 5: Evaluation par courbe ROC de la fiabilité diagnostique d'un score échographique ≥ 2 pour différencier les PP (PPI et PPV) des pré-pubères (PT et PB). 24

# *Références*


1. Berberoğlu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2009 Jun;1(4):164–74.

2. Garel L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Van Vliet G. US of the Pediatric Female Pelvis: A Clinical Perspective. RadioGraphics. 2001 Nov 1;21(6):1393–407.

3. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Sonographic assessment of uterine and ovarian development in normal girls aged 1 to 12 years. J Clin Ultrasound Jcu. 2008 Dec;36(9):539–44.

4. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Nov;32(6):819–27.

5. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. Eur J Pediatr. 1995 Mar;154(3):182–6.

6. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Moretto M, Di Domenico K, Becker E, et al. Ovarian and uterine findings in pelvic sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. 2002 Nov;21(11):1237–1246; quiz 1247–1248.

7. Stanhope R, Adams J, Jacobs HS, Brook CG. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatile gonadotrophin releasing hormone treatment of hypogonadotrophic hypogonadism. Arch Dis Child. 1985 Feb;60(2):116–9.

8. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Sep;22(3):277–83.

9. De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2006 Jun;154(6):891–8.

10. Eksioglu AS, Yilmaz S, Cetinkaya S, Cinar G, Yildiz YT, Aycan Z. Value of pelvic sonography in the diagnosis of various forms of precocious puberty in girls. J Clin Ultrasound Jcu. 2013 Feb;41(2):84–93.

11. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Becker E, Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. Ajr Am J Roentgenol. 2002 Jun;178(6):1531–6.

12. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. 1998 Nov;87(11):1138–45.

13. King LR, Siegel MJ, Solomon AL. Usefulness of ovarian volume and cysts in female isosexual precocious puberty. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. 1993 Oct;12(10):577–81.

14. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Growth of the uterus. Arch Dis Child. 1996 Oct;75(4):330–1.

15. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Kinare AS, Tapasvi HS, Deshpande SS, Maskati GB. Ovarian and uterine ultrasonography in healthy girls between birth to 18 years. Indian Pediatr. 2006 Jul;43(7):625–30.

16. Cohen HL, Eisenberg P, Mandel F, Haller JO. Ovarian cysts are common in premenarchal girls: a sonographic study of 101 children 2-12 years old. Ajr Am J Roentgenol. 1992 Jul;159(1):89–91.

17. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Bovicelli L, Tassoni P, Reggiani A. Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to puberty and sex hormone concentrations. Arch Dis Child. 1985 Feb;60(2):120–5.

18. Haber HP, Mayer EI. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. Pediatr Radiol. 1994 Mar 1;24(1):11–3.

19. Ivarsson SA, Nilsson KO, Persson PH. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. Arch Dis Child. 1983 May;58(5):352–4.

20. Holm K, Laursen EM, Brocks V, Müller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 1995 Sep;6(3):175–81.

21. Ziereisen F, Heinrichs C, Dufour D, Saerens M, Avni EF. The role of Doppler evaluation of the uterine artery in girls around puberty. Pediatr Radiol. 2001 Oct;31(10):712–9.

22. Laursen EM, Holm K, Brocks V, Jarden M, Müller J. Doppler assessment of flow velocity in the uterine artery during pubertal maturation. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 1996 Nov;8(5):341–5.

23. Orbak Z, Sağsöz N, Alp H, Tan H, Yildirim H, Kaya D. Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration. J Pediatr Endocrinol Metab Jpem. 1998 Aug;11(4):525–30.

24. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. Radiology. 1984 Oct;153(1):113–6.

25. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. Fertil Steril. 1993 Sep;60(3):456–60.

26. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. J Clin Endocrinol Metab. 1988 Sep;67(3):474–9.

27. Yazdani P, Lin Y, Raman V, Haymond M. A single sample GnRHa stimulation test in the diagnosis of precocious puberty. Int J Pediatr Endocrinol. 2012;2012(1):23.

28. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Feb;84(2):415–23.

29. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. J Pediatr. 1995 Jul;127(1):47–52.

30. Seth A, Aggarwal A, Sandesh K, Solanki RS, Aneja S, Kumar G. Pelvic ultrasonography in pubertal girls. Indian J Pediatr. 2002 Oct 1;69(10):869–72.

31. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MD. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. 1995 May;84(5):536–43.

32. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Partesotti S, Brondelli L, Cicognani A, et al. Pelvic ultrasonography in girls with precocious puberty, congenital adrenal hyperplasia, obesity, or hirsutism. J Pediatr. 1988 Jun;112(6):880–7.

# PELVIC ULTRASOUND IN THE ASSESSMENT OF VARIOUS FORMS OF PRECOCIOUS PUBERTY: HOW TO SIMPLIFY THE EVALUATION?


## *Abstract*

***Introduction*** Precocious puberty (PP) is becoming a more and more frequent issue. The usefulness of pelvic ultrasonography in its assessment has been proved for a long time but a lot of measurements can be performed during the examination and the most valuable parameters remain unclear such as their cut-off values.

***Objective*** The aim of this prospective study was to identify the most reproducible and accurate ultrasound parameters to distinguish pubertal and prepubertal girls, in order to simplify the examination.

***Patients and methods*** Pelvic ultrasonography was performed by a senior or a junior radiologist on 35 girls referred for precocious puberty between November 2012 and November 2014. Depending on the clinical examination and the GnRH stimulation test response, they were classified into four groups: true PP (TPP), intermediate PP (IPP), premature thelarche (PT) and premature pubarche (PB). Uterine length, fundo-cervical ratio (FCR), visibility of an endometrial echo (EE) and its thickness, ovarian length and volume, number of follicles and the size of the largest one were measured for each patient and compared between the four groups. Intra-observer and inter-observer reproducibility was also evaluated for each criterion.

***Results*** There was a higher probability of belonging to the TPP group with a higher uterine length ($p=0.008$).There was also a higher probability of belonging to the pubertal group (IPP and TPP) in comparison to the prepubertal group (PT and PB) with a higher FCR ($p<0.001$), ovarian volume ($p=0.006$) or length ($p=0.01$). Likewise, endometrial echo was significantly seen more often in pubertal girls ($p=0.014$). The most reproducible criteria were uterine length, ovarian volume and length and finally FCR.

As no criteria permitted by itself to distinguish pubertal and prepubertal girls, we evaluated the accuracy of a simple ultrasound score based on the measurements of uterine length, ovarian length, the visibility of an EE and the calculation of the FCR and found sensitivity and specificity of 92.6% and 93.8% with an AUC at 0.93 to differentiate those two conditions.

***Conclusion*** Pelvic ultrasound examination in the evaluation of precocious puberty can be performed by the measurement of four simple criteria, with which we established an easily and quickly executed sonographic score to differentiate prepubertal and pubertal girls.



***Key words***: Precocious puberty – pelvic ultrasound – ultrasound score.

# *Introduction*

Precocious puberty (PP) is defined in girls as the onset of breast development (Tanner stage 2) under 8 years and is associated with increased growth velocity and advanced bone age. It is responsible for early progression of secondary sexual characteristics and rapid bone maturation, which might lead to reduced final height owing to early epiphyseal closure and to psychological stress.

In most cases, PP is idiopathic, called central precocious puberty (CPP), caused by premature activation of the hypothalamic gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) pulse generator and requires treatment with GnRH agonist to suppress the hypothalamic-pituitary-ovarian axis.

Other forms of isosexual precocious puberty are described such as premature thelarche (PT) and premature pubarche (PB) which are not associated with increasing growth velocity or advanced bone age and do not require treatment. They may mimic the early clinical features of CPP and produce diagnostic difficulties.

Finally, the appearance of breast buds at an older age than 2 and before 8 is considered by some authors as an intermediate also called “thelarche variant” and might progress to PP (1).

The usefulness of pelvic ultrasonography, a painless and non-invasive method, in the evaluation of those different forms of isosexual precocious puberty has been proved for a long time and some studies consider the ultrasound examination as an accurate method to distinguish true precocious puberty from prepubertal states (2–8) while others find overlapping measurements of uterine and ovarian growth in their reports and fail to establish cut off values (8–12) to help diagnosis between those two pubertal statuses.

As regards to the literature, a lot of measurements can be noted during these pelvic ultrasound (US) examinations such as uterine volume, uterine length, fundo-cervical ratio, endometrial echo (visibility and thickness), cross sectional area, ovarian volume, length, circumference, morphology… and even sometimes pulsatility index of the uterine artery. This amount of available measurements is responsible for examination reports which are not easily understood by pediatric endocrinologists and not always reproducible from a radiologist to another.

Badouraki et al (3) proved that uterine and ovarian parameters are positively and strongly correlated to one another which implies that this quantity of measurements is not absolutely necessary and might be simplified.

The aim of this prospective study was to identify which ones of eight US criteria, easily measured, could best distinguish different forms of isosexual precocity and to define which ones were more reproducible, in order to simplify the US examination from a radiologist to one another even with only little experience in pediatric imaging.

# *Patients and methods*

## *Patients*

Girls addressed at the university hospital Morvan (Brest, France) between November 2012 and November 2014 for a suspicion of precocious puberty under the age of 8 years old were included as well as girls referred under the age of 10. The exclusion criteria were a treatment with growth hormone, biological argument for congenital adrenal hyperplasia, an incomplete clinical file, an inconclusive ultrasound (non visibility of the uterus, empty bladder…), and previous gynecologic surgery.

All girls underwent an anthropometric evaluation with assessment of height, weight and calculation of the body mass index (BMI). Bone age was determined from X-ray of the left wrist and hand, and then staged according to Greulich and Pyle. The pubertal status was staged according to Tanner by an experienced pediatric endocrinologist.

Pubertal groups were defined as following:

1) The diagnosis of PP was based on the appearance of breast buds (Tanner stage 2) before the age of 10 with one or more of the following criteria: secondary sexual characteristics (menses, pubic and/or axillary hair), increasing growth velocity during the last year or advanced bone age.

   For all of these patients diagnosed with PP, the GnRH stimulation test was administered to distinguish between the intermediate forms (IPP) which are not suitable for treatment with GnRH agonists and true precocious puberty (TPP). The GnRH stimulation test was performed with the 100 µg/m² Gonadorelin standard dose (without exceeding the dose of 100 µg) given as an I.V. bolus and then serum LH and FSH concentrations were measured at 0, 30, 45, 60

and 90 minutes. Girls were considered as TPP when the response was pubertal i.e. when peak LH levels over 6 UI/L were measured and the ratio peak LH / peak FSH was over 0.6. Otherwise, they were considered IPP.

2) PT was based on the presence of isolated breast development before the age of 2 years in girls without any other sign of sexual maturation and without increasing height velocity or advanced bone age. Girls referred for isolated breast buds between 2 and 10 years old, considered as thelarche variant, underwent the GnRH stimulation test and were considered either IPP or TPP depending on the result of the test.

3) Finally, PB was defined by the isolated appearance pubic and/or axillary hair before 10 years old without others secondary sexual characteristics, increasing height velocity or advanced bone age.

Complete information was given and informed consent was obtained from all the parents.

## *Pelvic ultrasound*

All ultrasound scans were performed by either a junior radiologist or a senior radiologist using a Toshiba Xario XG Scanner with a 3.5 MHz, a 6 MHz curved linear transducer or a 8 MHz linear transducer depending on the age of the patient. The examination was performed with the full bladder technique obtained by voluntary urine retention or oral administration of fluid. The radiologists were unaware of the clinical examination (Tanner stage, bone age or auxological parameters) or the response to the GnRH test at the time of the ultrasound. None of the patients was receiving therapy for precocious puberty at the time of the pelvic examination.

Uterine length was measured, the visibility of an endometrial echo (EE) was noted and the endometrial thickness was measured when possible. The fundo-cervical ratio (FCR) was calculated on a sagittal section with the following formula: antero-posterior diameter of the fundus / antero-posterior diameter of the cervix (Figure 1). Ovaries were measured in three dimensions (height, length – Figure 2 – and width) and their volume was calculated using the ellipsoid formula (*d1 x d2 x d3 x 0.5233*). Their morphology was also assessed with a simple classification of the number of follicles (<5, 5-10, >10) and the largest follicle was measured on each ovary.

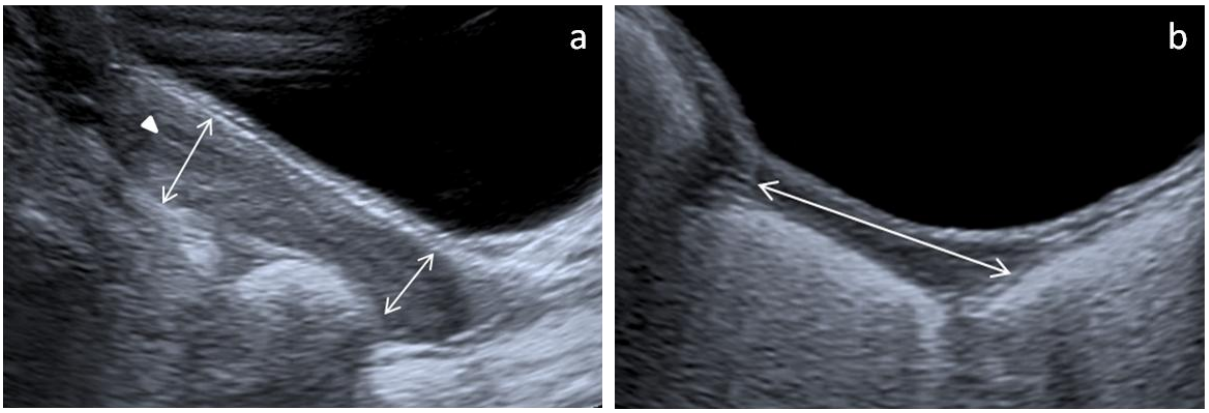



Figure 1. US appearances of the uterus. (a) pubertal uterus: the fundus is larger than the cervix (FCR>1) (narrows) and an endometrial echo is clearly visible (narrow head). (b) prepubertal uterus in a tubular shape, the fundus is thinner than the cervix and no endometrial echo is seen, the uterine length is measured as showed (narrow).

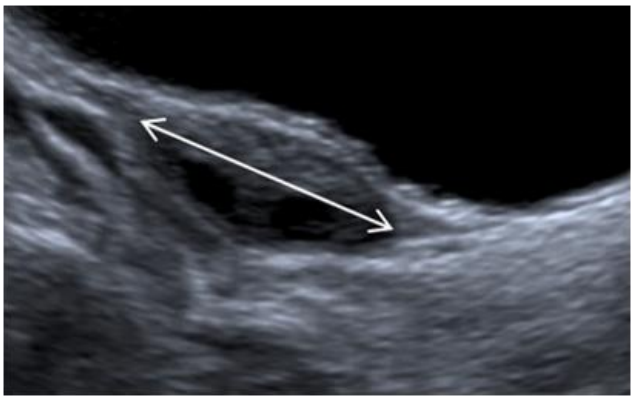


Figure 2. US measurement ovarian length (narrow).

To determine the inter-observer reproducibility, 23 cases were blindly reviewed by the junior and the senior radiologist.

## *Statistical analysis*

Statistical analysis was performed using STATA / MP 13.0 software for Mac (Intel 64-bit) of StataCorp USA. Descriptive statistics were performed by calculating the mean and its standard deviation for each continuous quantitative variable and for the population parameter. Regarding qualitative variables with several classes (pubertal group, Tanner stages) or binary qualitative (endometrial echo, GnRH test), their distributions have been studied by tabulation. When necessary, the normality of the distribution was tested according to the descriptive test: Kurtosis and Skewness. Analysis of the variances ANOVA was performed on the quantitative variables and population parameters and between the four pubertal groups. When it was possible, a multinomial logistic analysis was

proposed to target the difference between groups, between which was eventually achieved a Student t test for comparing the means, ensuring that the variances were not different (ANOVA). When the distribution of the latter variables did not meet normality, the nonparametric Kruskal-Wallis (quantitative scale) was carried out. To compare the variables with several classes, the same test was performed in its ordinal release. To compare the average of quantitative data obtained on the same patient (right-left), a Student's t test was performed on pairs, and in case of non-normal distribution of the difference, the Wilcoxon signed-rank test on paired data was chosen.

The search for a cut-off value for some quantitative variables, and operation for the determination of a sonographic score resulted successively from a logistic analysis and complex ROC analysis with a consideration of pre- and post-estimates for different values. It has therefore been proposed an ultrasound score (combination of measures) for diagnostic purpose (pubertal group) and calculated the determination of its sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, area under the ROC curve. The inter-observer (junior and senior radiologist) and intra-observer (junior radiologist) agreement on quantitative measurements was estimated by the Pearson correlation coefficient on pairs. Concerning two classes qualitative variables the comparison of intra and inter observer measurement was estimated by the Cohen's Kappa. When it seemed necessary, data were resampled using bootstrap estimation. For all of these tests we retained a 5% alpha error, thus a p value of ≤ 0.05 was considered significant.

## *Results*

42 girls were included between November 2012 and November 2014. 7 of them were excluded because of treatment with growth hormone (n=2), an incomplete clinical file (n=3), the uterus wasn't seen in one of them and the ultrasound was considered as inconclusive, one had neonatal ovarian surgery for ovarian torsion. Results are given in mean +/- SD, unless otherwise noted.

Auxological parameters and US uterine and ovarian measurements are shown in Table 1.

| | PT | PB | IPP | TPP | p value |
|---|---|---|---|---|---|
| **n** | 2 | 6 | 10 | 17 | - |
| **Age (years)** | 5.5 +/- 3.5 | 7.8 +/- 1.1 | 7.7 +/- 0.9 | 8.4 +/- 0.9 | 0.128 |
| **Weight (kg)** | 12.2 +/- 2.6 | 31.8 +/- 4.0 | 30.9 +/- 5.8 | 31.5 +/- 8.5 | 0.008* |
| **Height (cm)** | 87 +/- 15.6 | 133.6 +/- 5.6 | 134.1 +/- 6.7 | 133.6 +/- 6.5 | P<0.001* |
| **Body mass index ($kg.m^{-2}$)** | 16.3 +/- 2.3 | 17.8 +/- 1.2 | 17.0 +/- 2.0 | 17.4 +/- 3.4 | 0.883 |
| **Uterine length (mm)** | 33 +/- 0 | 34.2 +/- 7.3 | 37.2 +/- 6.2 | 43.8 +/- 7.6 | 0.012* |
| **FCR** | 1.0 +/- 0.27 | 0.9 +/- 0.2 | 1.3 +/- 0.3 | 1.3 +/- 0.2 | 0.005* |
| **EE visible** | n=1/2 | n=1/6 | n=7/10 | n=15/17 | 0.002* |
| **Endometrial thickness (mm)** | 2.6 | 0 | 2.86 +/- 1.2 | 3.7 +/- 2.5 | 0.755 |
| **Ovarian volume ($cm^3$)** | 0.9 +/- 0.6 | 1.7 +/- 1.5 | 2.6 +/- 0.9 | 2.7 +/- 1.5 | 0.015* |
| **Ovarian length (mm)** | 18.8 +/- 8.8 | 21.9 +/- 6.7 | 25.9 +/- 6.0 | 26.0 +/- 5.5 | 0.04* |
| **Largest follicle (mm)** | 4.4 +/- 2.5 | 5.0 +/- 3.1 | 7.0 +/- 1.4 | 6.8 +/- 2.4 | 0.026* |

Table 1. Auxological parameters and US measurements according to pubertal group. Results are given in mean +/- SD. p value (* significant) assesses the comparison between the four groups.

All follicles measured were 10 mm or less and no ovarian cyst (greater than 20 mm) was found in our population.

Only one girl was referred at the age of 8 years and 8 months for an isolated breast buds development, considered as thelarche variant. Her GnRH stimulation test response was prepubertal and she was included in the IPP group.

Concerning uterine parameters, logistic analysis found a significant link (p<0.001) between TPP and uterine length with higher probability of belonging to the TPP group with a higher uterine length (coefficient 0.185 SD 0.070, model p=0.008).

The Student's t-test confirmed that mean of the uterine length was statistically higher in TPP than IPP (p=0.014) and PB (p=0.007), whether there was no difference between IPP and PB (p=0.81) or IPP and PT (p=0.81) (Figure 3).

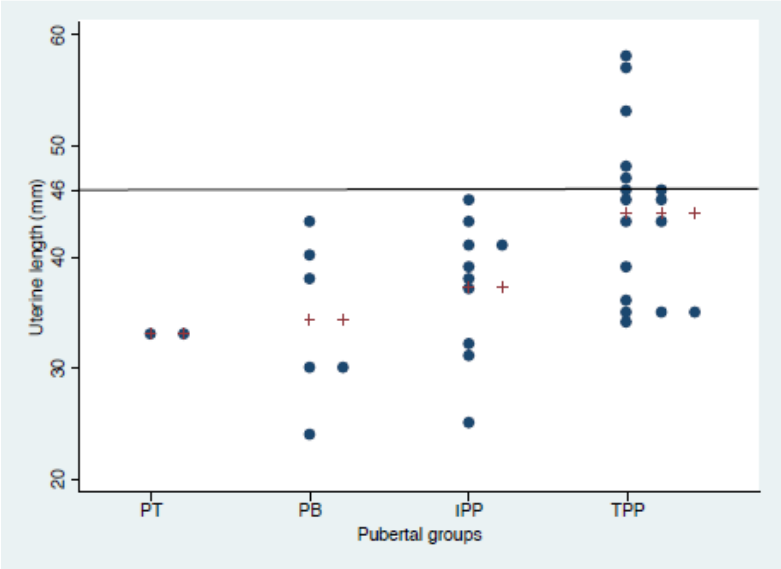



Figure 3. Uterine length according to pubertal group (•) and their mean (+).

ROC curve analysis defined that a cut-off point at 46 mm was the best value to diagnose TPP with the following results: specificity 100%, sensitivity 41%, positive predictive value (PPV) 100%, negative predictive value (NPV) 64.2% and AUC 0.79. Furthermore, uterine length was correlated with Tanner stage B3 (p=0.05) and B4 (p=0.024).

There also was a higher probability (p<0.001) of belonging to the TPP and IPP groups with a higher FCR (coefficient 7.79 SD 2.96, model p<0.001) in comparison to PT and PB. No statistically significant difference was found between IPP and TPP (p=0.08).

EE was seen in 16.7% of PB, 70% of IPP and 88% of TPP. It was significantly more seen in IPP and TPP than in PT or PB (p=0.014). Nevertheless, no difference was proved in endometrial thickness between IPP and TPP (p=0.52) and no correlation was highlighted between endometrial thickness and Tanner stage (p=0.64).

For the ovaries, no statistically significant difference was found about right and left ovarian parameters (volume, length or morphology) so we considered both ovaries separately for each patient.

There was a higher probability of belonging to the TPP and IPP groups in comparison to PT and PB with a higher ovarian volume (coefficient 1.0008 SD 0.36, p=0.006) such as ovarian length (coefficient

0.14 SD 0.05, p=0.01) with p values for the model of logistic regression respectively <0.001 for ovarian volume and 0.005 for ovarian length (Figure 4).

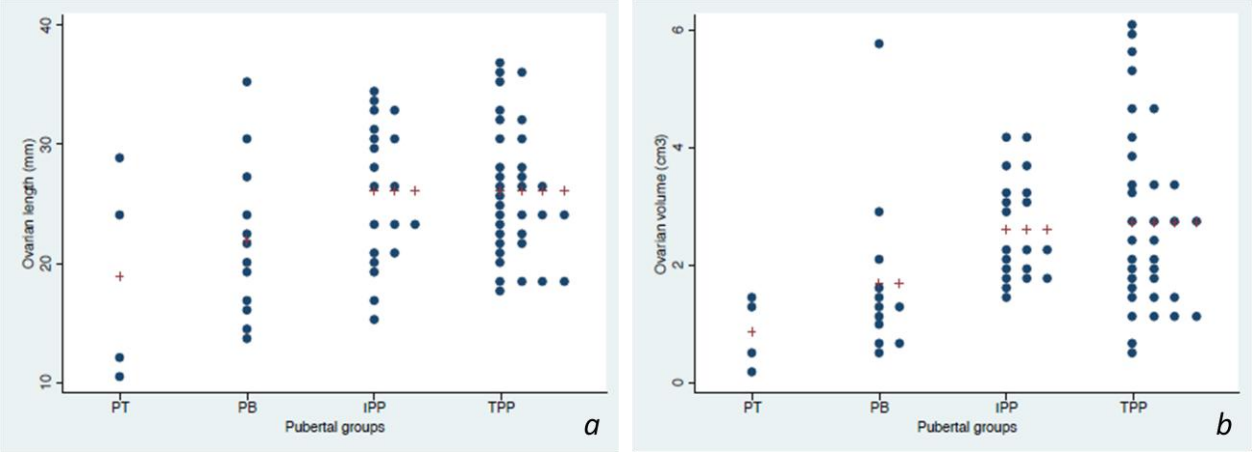



Figure 4. Ovarian length (a) and volume (b) according to pubertal group (•) and their mean (+).

Statistical analysis found no significant difference between IPP and TPP either in ovarian volume or length (p=0.79 and p=0.14).

Student's t-test confirmed that both ovarian volume (p=0.002) and ovarian length (p=0.003) were higher in TPP and IPP but found no difference between those two pubertal groups (respectively p=0.79 and p=0.96).

About ovarian morphology, we found no difference concerning the number of follicles between the four groups (p=0.127). However, there was a higher probability (p=0.006) of belonging to the TPP and IPP groups with a higher largest follicle (coefficient 0.39 SD 0.14, model p=0.002) in comparison to PT and PB.

Inter-observer and intra-observer reproducibility according to US parameter, reported in Table 2, showed that uterine length was the most reproducible measurement and that ovarian length and volume were as reproducible as one another.

| US parameter | Intra-observer coefficient (%) | Inter-observer coefficient (%) |
|---|---|---|
| Uterine length | 90.69 (p<0.0001) | 91.88 (p<0.0001) |
| FCR | 66.10 (p<0.01) | 86.32 (p<0.0001) |
| Endometrial thickness | 40.01 (p=0.22) | 37.65 (p=0.22) |
| Mean ovarian volume | 88.07 (p<0.0001) | 77.70 (p<0.0001) |
| Ovarian length | 87.01 (p<0.0001) | 75.86 (p<0.0001) |
| Largest follicle | 54.87 (p<0.01) | 33.62 (p=0.08) |

Table 2. Intra-observer and inter-observer correlation coefficient (%) according to US parameter.

For the EE and the number of follicles, reproducibility was assessed with the Cohen's Kappa coefficient and found no inter-observer agreement for the number of follicles and a moderate agreement for the visibility of the EE (κ=0.51). The intra-observer agreement was substantial for the EE (κ =0.62) and fair for the number of follicles (κ =0.34).

Considering these results about the reliability of US uterine and ovarian measurements and their reproducibility, and according to the literature reporting for some ovarian size (6,13), FCR (14) or uterine length (4) to distinguish between prepubertal and pubertal girls, we tested the diagnostic accuracy of the following ultrasound score based on the combination of easily measured and reproducible parameters (Table 3) : uterine length ≥ 34 mm (1 point), ovarian length ≥ 23 mm (1 point), visible EE (1 point), FCR ≥ 1.04 (1 point). A score ≥ 2 allowed to differentiate PT and PB versus IPP and TPP with a sensitivity and a specificity respectively of 92.6 % and 93.8 % and positive and negative predictive values respectively of 98% and 79%, with an area under the ROC curve approximately at 0.93 (Figure 5).

As no clear cut-off could be established for uterine length or ovarian length between prepubertal (PT and PB) and pubertal girls (IPP and TPP), and owing to the fact that none of these parameters permitted to distinguish those two conditions from one another by itself, we searched for each measurement the value offering the best sensitivity and specificity to separate those two groups in order to propose an ultrasound score with the combination of measurements. We found 34 mm for uterine length (Se 88.9%, Sp 62.5%) and 23 mm for ovarian length (Se 66.7%, Sp 62.5%). We did it as

well with the FCR and found that a cut off point at 1.04 for the FCR had a sensitivity of 77.8 % and a specificity of 75% to diagnose true or intermediate PP against PT and PB.

| **Ultrasound score ≥ 2 is in favor of precocious puberty** | |
|---|---|
| Uterine length ≥ 34 mm | 1 point |
| Ovarian length ≥ 23 mm | 1 point |
| Visible endometrial echo | 1 point |
| FCR ≥ 1.04 | 1 point |

Tableau 3. Ultrasound score proposal in the assessment of precocious puberty

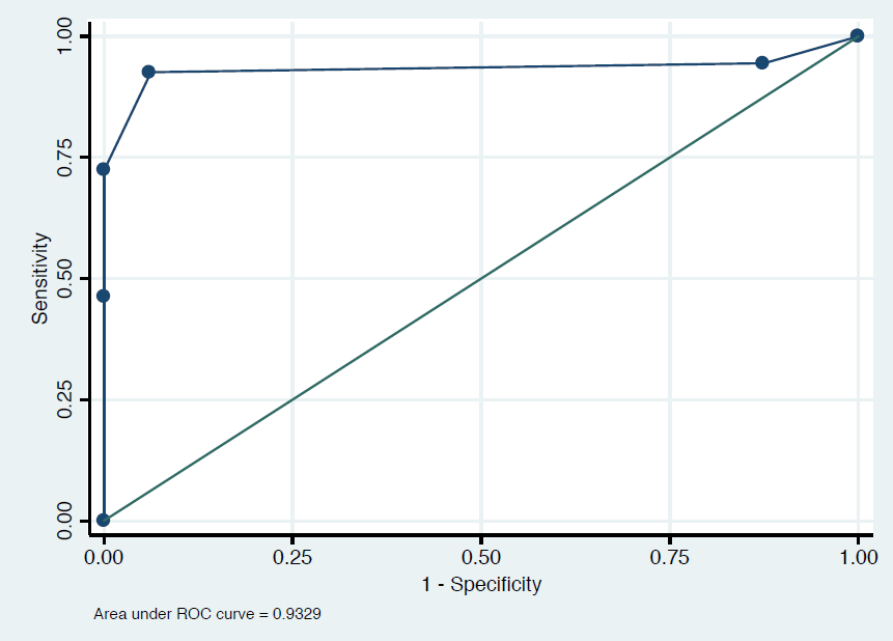



Figure 5. Diagnostic accuracy of a ≥ 2 result for the ultrasound score to differentiate prepubertal (PT and PB) and pubertal girls (IPP and TPP).

## *Discussion*

Our results confirm the usefulness of pelvic ultrasound in the assessment of different forms of isosexual precocious puberty. Several studies have already assessed the growth of the internal genitalia during childhood and adolescence (3,11,14–24). Some of these reports defined cut-off values to distinguish between pre-pubertal and pubertal statuses, with important variations in their results (2–8) while others describe wide overlap in qualitative and quantitative findings in the above pathological conditions (8–12).

Furthermore, the amount of available parameters to assess the growth of the internal genitalia is responsible of heterogeneous ultrasound reports from a radiologist to one another and a simplification of the ultrasound examination would be useful.

First of all, we evaluated the reproducibility depending on each criterion measured, which is rarely done in the literature reporting coefficient of variation between 4.6% (15) and 32% (25) for the ovaries and between 3.6% (15) to 11.37% (14) for the uterus. The best correlation was reported by de Vries et al (9) with correlation coefficients between 93 and 99% with no further precision.

As Battaglia et al. (8) previously did, we included girls referred for precocious puberty even if the response to the GnRH test was considered prepubertal. Indeed, even if this test is still considered as the gold standard to diagnose precocious puberty because of its high specificity, its lack of sensitivity emphasizes the importance of the pelvic ultrasound, especially for the detection of girls with early features of precocious puberty, in whom the test is considered prepubertal and requiring a close clinical follow-up. This might be due to the fact that the turn into a LH predominant response which provides a pubertal answer to the test occurs after the early pubertal changes (26). Moreover, there is no agreement in the literature in which criteria should be applied for its interpretation (27–29) so we applied the criteria usually used in our pediatric endocrinological department.

As the length of the uterus is considered by some as the most reliable and reproducible parameter for the assessment of the uterine size compared to the volume (4,6), we decided to measure just this parameter to assess the growth of the uterus, confirming the good reproducibility of this criterion. Moreover, our results, showing a significant increase of the uterine length in TPP in comparison to IPP, PT and PB, are in accordance with most of the authors (4–6) but in contradiction with others (21). Nevertheless, our cut-off value of 46 mm is slightly higher than the ones already published with

values between 31.85 mm (4) and 40 mm (3,6). This might be explained by the various criteria applied to define pubertal groups in some of these studies, especially the GnRH test response value, and by the fact that we included intermediate precocious puberties in which we failed to prove a significant increase of the uterine length versus PT and PB, and to define a cut-off between those groups which would have probably been underneath 46 mm. Anyway, our cut-off value of 46 mm had a 100% sensitivity and PPV and succeed, as the GnRH test, to distinguish girls with IPP and TPP.

Change in the shape of the uterus, reflected by the increase of the FCR is also considered by some as the best indicator of puberty than other uterine dimensions (14,30,31) with a quite consensual value of 1. We found results in accordance with these reports with a best cut-off value estimated at 1.04.

About uterine parameters, we finally proved that the visibility of an endometrial echo, recently questioned because endometrial lining may be seen with high frequency transducers even in prepubertal girls (2) remained a useful criterion to diagnose precocious puberty against PT and PB, as did Battaglia et al (8). On the other side, endometrial thickness was neither reproducible nor reliable to differentiate IPP and TPP.

Considering that linear measurements are more reproducible than volume measurements as suggested by Bridges et al (14,25), and owing to the fact that for some authors it applies to uterine length versus uterine volume (4), we evaluated both ovarian volume and length. Only one study reported such evaluation (9), and found results comparable to ours, i.e. that ovarian length and volume are as reproducible and reliable parameters to distinguish between prepubertal girls (PT and PB) and precocious puberty.

In our study, we found no significant difference between the four groups concerning ovarian morphology assessed by a simple counting of the number of follicles into three categories in accordance with de Vries et al (9). There are wide variation concerning ovarian morphology and some authors consider that the presence of homogeneous ovaries is the best sign of prepubertal status (6,12,24,32). The apparent discrepancies noticed in the literature concerning ovarian morphology may in fact depend on different terminology. Indeed, several authors either use different terms for the same echopatterns or same terms for different echopatterns. Despite the homogenization of the nomenclature in the last years into a five types classification described as following in previous studies - solid, paucicystic, multicystic, macrocystic and major isolated cyst - Eksioglu et al (10) reported no difference between pubertal and prepubertal girls while others did

(3,4,6,11). Furthermore, several authors reported common presence of follicles even at an early age (7,16,17,20,25).

Considering these results about ovarian morphology, the usefulness of the largest follicle can be questioned. Unlike us, De Vries et al reported no difference between prepubertal and pubertal girls (9) and that could be explained by the fact that, during puberty, follicles mature and regress continuously, explaining the variations of diameters at different pubertal stages and also by the fact that the lower level of gonadotrophin secretion in prepubertal girls can result in larger follicles. Furthermore, there was no inter-observer reproducibility and the intra-observer correlation coefficient was only 54.87% for this criterion which limits its interest.

In the lights of all these results and of previous reports, we evaluated the diagnostic accuracy of a simple ultrasound score based on the measurement of uterine length, ovarian length, the calculation of the FCR and the visibility of an EE. It provided a promising tool to detect precocious puberty (IPP and TPP) and to help distinguish them from PT and PB. Moreover, it has the advantage to be simple and quick to use, which is non negligible in the evaluation of girls in whom the full bladder technique is often challenging. To our knowledge, no such score has previously been proposed in the literature, and further studies have to be done to assess its reliability and eventually adjust the cut-off values.

Possible bias of this study would be the small size of the population, which is why these results have to be confirmed in further studies, and the fact that we included patients between 8 and 10 years old, as did Badouraki et al (4) because in some cases, the initial diagnosis of precocious puberty is established after 8 years.

## *Conclusion*

Pelvic ultrasonography in the evaluation of girls referred for suspicion of precocious puberty can be performed by simple linear measurements (uterine and ovarian lengths), the calculation of the FCR and the search of an endometrial echo. The combination of those four criteria provided a promising ultrasound score, easily and quickly executed, to help distinguish between prepubertal and pubertal girls, even before the GnRH test gives pubertal response.

## *Tables*

Table 1: Auxological parameters and US measurements according to pubertal group. 40

Table 2: Intra-observer and inter-observer correlation coefficient according to US parameter. 43

Table 3: Ultrasound score proposal in the assessement of precocious puberty. 44

## *Figures*

Figure 1: US appearances of the uterus. 38

Figure 2: US measurement of ovarian length. 38

Figure 3: Uterine length according to pubertal group. 41

Figure 4: Ovarian length and volume according to pubertal group. 42

Figure 5: Diagnostic accuracy of a ≥ 2 result for the ultrasound score to differentiate prepubertal (PT and PB) and pubertal girls (IPP and TPP). 44

# *References*


1. Berberoğlu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2009 Jun;1(4):164–74.

2. Garel L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Van Vliet G. US of the Pediatric Female Pelvis: A Clinical Perspective. RadioGraphics. 2001 Nov 1;21(6):1393–407.

3. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Sonographic assessment of uterine and ovarian development in normal girls aged 1 to 12 years. J Clin Ultrasound Jcu. 2008 Dec;36(9):539–44.

4. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Nov;32(6):819–27.

5. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. Eur J Pediatr. 1995 Mar;154(3):182–6.

6. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Moretto M, Di Domenico K, Becker E, et al. Ovarian and uterine findings in pelvic sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. 2002 Nov;21(11):1237–1246; quiz 1247–1248.

7. Stanhope R, Adams J, Jacobs HS, Brook CG. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatile gonadotrophin releasing hormone treatment of hypogonadotrophic hypogonadism. Arch Dis Child. 1985 Feb;60(2):116–9.

8. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Sep;22(3):277–83.

9. De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. 2006 Jun;154(6):891–8.

10. Eksioglu AS, Yilmaz S, Cetinkaya S, Cinar G, Yildiz YT, Aycan Z. Value of pelvic sonography in the diagnosis of various forms of precocious puberty in girls. J Clin Ultrasound Jcu. 2013 Feb;41(2):84–93.

11. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, Becker E, Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. Ajr Am J Roentgenol. 2002 Jun;178(6):1531–6.

12. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. 1998 Nov;87(11):1138–45.

13. King LR, Siegel MJ, Solomon AL. Usefulness of ovarian volume and cysts in female isosexual precocious puberty. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. 1993 Oct;12(10):577–81.

14. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Growth of the uterus. Arch Dis Child. 1996 Oct;75(4):330–1.

15. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Kinare AS, Tapasvi HS, Deshpande SS, Maskati GB. Ovarian and uterine ultrasonography in healthy girls between birth to 18 years. Indian Pediatr. 2006 Jul;43(7):625–30.

16. Cohen HL, Eisenberg P, Mandel F, Haller JO. Ovarian cysts are common in premenarchal girls: a sonographic study of 101 children 2-12 years old. Ajr Am J Roentgenol. 1992 Jul;159(1):89–91.

17. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Bovicelli L, Tassoni P, Reggiani A. Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to puberty and sex hormone concentrations. Arch Dis Child. 1985 Feb;60(2):120–5.

18. Haber HP, Mayer EI. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. Pediatr Radiol. 1994 Mar 1;24(1):11–3.

19. Ivarsson SA, Nilsson KO, Persson PH. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. Arch Dis Child. 1983 May;58(5):352–4.

20. Holm K, Laursen EM, Brocks V, Müller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 1995 Sep;6(3):175–81.

21. Ziereisen F, Heinrichs C, Dufour D, Saerens M, Avni EF. The role of Doppler evaluation of the uterine artery in girls around puberty. Pediatr Radiol. 2001 Oct;31(10):712–9.

22. Laursen EM, Holm K, Brocks V, Jarden M, Müller J. Doppler assessment of flow velocity in the uterine artery during pubertal maturation. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 1996 Nov;8(5):341–5.

23. Orbak Z, Sağsöz N, Alp H, Tan H, Yildirim H, Kaya D. Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration. J Pediatr Endocrinol Metab Jpem. 1998 Aug;11(4):525–30.

24. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. Radiology. 1984 Oct;153(1):113–6.

25. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. Fertil Steril. 1993 Sep;60(3):456–60.

26. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. J Clin Endocrinol Metab. 1988 Sep;67(3):474–9.

27. Yazdani P, Lin Y, Raman V, Haymond M. A single sample GnRHa stimulation test in the diagnosis of precocious puberty. Int J Pediatr Endocrinol. 2012;2012(1):23.

28. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Feb;84(2):415–23.

29. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. J Pediatr. 1995 Jul;127(1):47–52.

30. Seth A, Aggarwal A, Sandesh K, Solanki RS, Aneja S, Kumar G. Pelvic ultrasonography in pubertal girls. Indian J Pediatr. 2002 Oct 1;69(10):869–72.

31. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MD. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. 1995 May;84(5):536–43.

32. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Partesotti S, Brondelli L, Cicognani A, et al. Pelvic ultrasonography in girls with precocious puberty, congenital adrenal hyperplasia, obesity, or hirsutism. J Pediatr. 1988 Jun;112(6):880–7.

*UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE*

**Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé**

*****

# AUTORISATION D'IMPRIMER

****

Présentée par Monsieur le Professeur : Douraied BEN SALEM

Titre de la thèse : **ECHOGRAPHIE PELVIENNE DANS L'EXPLORATION DE LA PUBERTE PRECOCE : COMMENT SIMPLIFIER L'EXAMEN ?**

**ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE**

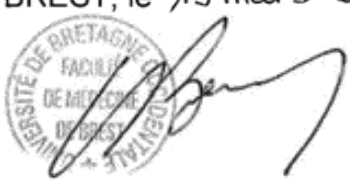
**OUI :** √ **NON :** □

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à

Madame : Adèle COURBOULAY ép PENNANÉACH
Interne en DES de : Radiodiagnostic et imagerie médicale

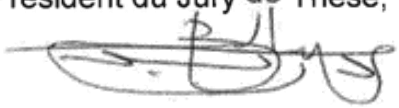
Fait à BREST, le 4 mars 2015

VISA du Doyen de la faculté
A BREST, le 13 mars 2015



Professeur C. BERTHOU

Le Président du Jury de Thèse,



Professeur D. BEN SALEM

COURBOULAY ép. PENNANÉACH (Adèle) : Echographie pelvienne dans l'exploration de la puberté précoce : comment simplifier l'examen ?
5 f. 3 tabl. Th. : Méd. : Brest 2015.

**RESUME** :

***Introduction*** L'échographie pelvienne pour exploration de puberté précoce (PP) est fréquente.

***Objectif*** Le but de cette étude prospective était de simplifier l'échographie en identifiant les critères les plus reproductibles et discriminants permettant de différencier les filles pré-pubères et pubères.

***Patients et méthodes*** 35 échographies ont été réalisées sur les filles adressées pour PP entre novembre 2012 et novembre 2014, classées en quatre groupes en fonction des données cliniques et de la réponse au test à la GnRH : PP vraie (PPV), PP intermédiaire (PPI), prématurée thélarche (PT) et prématurée pubarche (PB). La hauteur utérine (HU), le rapport corps/col (RCC), la visibilité d'une ligne de vacuité (LV), l'épaisseur endométriale (EE), le volume et le grand axe ovariens, le nombre de follicules et la taille du plus grand follicule étaient notés puis comparés entre les quatre groupes.

***Résultats*** Il y avait une probabilité plus importante d'appartenir au groupe PPV ($p=0.008$) avec une HU plus élevée. Il y avait une plus grande probabilité d'appartenir au groupe pubère (PPV et PPI) par rapport au groupe pré-pubère (PT et PB) lorsque le RCC ($p<0.001$), le grand axe ($p=0.01$) ou le volume ($p=0.006$) ovariens étaient plus élevés. La LV était vue plus souvent chez les filles pubères ($p=0.014$). Les critères les plus reproductibles étaient la HU, le volume et le grand axe ovariens et le RCC. Un score échographique simple basé sur la mesure de la HU, du grand axe ovarien, la présence d'une LV et le RCC avait une sensibilité de 92.6%, une spécificité 93.8% et une aire sous la courbe ROC de 0.93.

***Conclusion*** L'échographie pelvienne dans l'exploration de la PP peut être réalisée à l'aide de quatre critères simples, à partir desquels nous avons établi un score, facile et rapide à utiliser, permettant de différencier les filles pré-pubères et pubères.

**MOTS CLES** :

Puberté précoce

Echographie pelvienne

Score échographique

**JURY** :

Président : Monsieur le Professeur D. BEN SALEM

Membres : Monsieur le Professeur L. BRESSOLLETTE

Monsieur le Professeur L. de PARSCAU

Madame le Docteur M. LESOEUR

Madame le Docteur E. RIVOAL

Monsieur le Docteur R. TEISSIER

**DATE DE SOUTENANCE** :

3 Avril 2015

**ADRESSE DE L'AUTEUR** :

Adèle PENNANÉACH

29 rue Magenta

29200 BREST