



HAL
open science

Puberté précoce chez la fille : facteurs prédictifs cliniques et biologiques de l'activation de l'axe gonadotrope

Claire Clémenceau

► To cite this version:

Claire Clémenceau. Puberté précoce chez la fille : facteurs prédictifs cliniques et biologiques de l'activation de l'axe gonadotrope. Médecine humaine et pathologie. 2021. <dumas-03449057>

HAL Id: dumas-03449057

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03449057v1>

Submitted on 25 Nov 2021

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.



HAL Authorization

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

Claire CLEMENCEAU

Née le 23 Février 1992 à Saumur

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 Octobre 2021

**PUBERTE PRECOCE CHEZ LA FILLE : FACTEURS PREDICTIFS
CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE L'ACTIVATION DE L'AXE
GONADOTROPE.**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Christophe MARGUET

DIRECTRICE DE THESE : Madame le Docteur Mireille CASTANET

MEMBRES DU JURY : Madame le Professeur Nathalie RIVES

Madame le Docteur Dagmara FERAY

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

.....

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER		Havre Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>sumombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
Mme Clémence MEAUSOONE	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation et économie de la
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

LISTE DES ABREVIATIONS

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPP : Puberté précoce centrale

DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DS : Déviation standard

FSH : Hormone folliculo-stimulante. (*Follicle Stimulating Hormone*)

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GAD : Glutamate-décarboxylase

GnRh ou LHRH : Gonadolibérine, (*Gonadotropin-Releasing Hormone, ou Luteinizing Hormone Releasing Hormone*)

IC : Intervalle de confiance

IGF-1 : Insulin-like growth factor-1

IMC : Indice de masse corporelle

IQR : Espace interquartile (*Interquartile range*)

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intra-veineuse

LH : Hormone lutéinisante, (*Luteizing hormone*)

OR : Odd-Ratio

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

S2 : Stade 2 de Tanner

SDHEA : Sulfate de déhydroépiandrostérone

17-OH-Progesterone ou 17-OH-P : 17-hydroxyprogestérone

VPP / VPN : Valeur prédictive positive / Valeur prédictive négative

Table des matières

PREMIERE PARTIE : PUBERTE NORMALE ET PUBERTE PRECOCE CHEZ LA FILLE..... 18

I. La puberté.....	18
A. Définition	18
B. Description de la puberté chez la fille	19
C. Physiologie de la puberté normale	20
1. L'axe gonadotrope	20
2. Etat prépubère	21
3. Initiation de la puberté	22
D. Facteurs influençant le début de la puberté.....	23
1. Données épidémiologiques.....	23
2. Facteurs génétiques	24
3. Facteurs hormonaux et métaboliques	24
4. Facteurs environnementaux et socio-économiques.....	25
5. Les perturbateurs endocriniens	25
II. Les pubertés précoces	28
A. Définition	28
B. Prématuration adrénarcho.....	29
C. Prématuration thélarcho.....	29
D. Etiologie des pubertés précoces.....	30
1. Puberté précoce périphérique.....	30
2. Puberté précoce centrale.....	31
E. Démarche diagnostique devant une puberté précoce	32
1. Histoire clinique	32
2. Examens complémentaires	33
a) Imagerie	33
b) Dosages hormonaux.....	35
c) Etude génétique	37
F. Prise en charge thérapeutique	38

DEUXIEME PARTIE : ETUDE..... 41

I. Introduction	41
II. Objectifs de l'étude.....	42
III. Population et méthode	43
A. Critères d'inclusion et d'exclusion	43
B. Recueil des données	44
1. Méthode de recueil.....	44
2. Données recueillies	44
C. Analyses statistiques.....	46
1. Critère de jugement principal	46
2. Analyse descriptive	46
3. Analyse comparative.....	47
4. Analyse univariée et multivariée.....	47
5. Score pronostique.....	47
D. Déclaration de l'étude et protection des données	48

IV. Résultats	49
A. Description de la population étudiée	49
1. Diagramme de flux	49
2. Caractéristiques générales de la population.....	51
B. Caractéristiques de la population selon le résultat au test LHRH	54
1. Population avec un test positif	55
2. Population avec un test négatif	57
C. Analyse comparative des deux groupes « test négatif » et « test positif »	60
D. Analyse univariée et multivariée	64
E. Score pronostique.....	66
1. Création du score	66
2. Validation du score	69
V. Discussion	70
A. Comparaison aux données de la littérature	71
1. Dosage de la LH de base	71
2. Mesure de la hauteur utérine	72
3. IMC.....	73
4. Score pronostique.....	73
B. Forces et limites de l'étude.....	75
1. La population	76
2. Le recueil des données.....	76
C. Améliorations et perspectives	77
VI. Conclusion	79
BIBLIOGRAPHIE.....	80
ANNEXE.....	85
RESUME.....	86

PREMIERE PARTIE : PUBERTE NORMALE ET PUBERTE PRECOCE CHEZ LA FILLE.

I. La puberté

A. Définition

La puberté se définit comme l'ensemble des phénomènes physiques, psychiques, mentaux et affectifs, caractérisant la transition entre l'enfance et l'âge adulte. Il s'agit d'un processus physiologique qui permet l'acquisition de la fonction de reproduction chez les adolescents. Elle est l'aboutissement d'un processus de maturation complexe qui débute dès la vie fœtale. (1).

Cliniquement, la puberté se manifeste par l'accélération de la vitesse de croissance puis par l'apparition des caractères sexuels secondaires qui sont, chez la fille : le développement de la glande mammaire et l'apparition de la pilosité pubienne et axillaire, associée à l'augmentation de la masse osseuse et de l'indice de masse corporelle (2,3). Ces événements se déroulent sur une période d'environ 4 ans (4). On considère comme physiologique un début de puberté entre 8 et 13 ans chez la fille.

Le mécanisme clef de la puberté est la production des hormones stéroïdes sexuelles (œstrogène, progestérone, androgènes) par les gonades via la réactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et notamment par l'augmentation de la sécrétion pulsatile de la GnRh dans le système porte hypothalamo-hypophysaire (5).

La régulation de la puberté fait intervenir des mécanismes complexes neuroendocriniens impliquant des facteurs familiaux, génétiques, ethniques, métaboliques, environnementaux et économiques. Elle est aussi affectée par l'état de santé général, l'état nutritionnel, la condition physique et l'exposition aux perturbateurs endocriniens (1,6).

B. Description de la puberté chez la fille

La classification de Tanner établie en 1969 distingue 5 stades évolutifs de développement des organes génitaux externes. Les différents stades sont cotés de 1 à 5. Le chiffre 1 définit le stade prépubère et le 5 le stade adulte. Ils décrivent, chez la fille, la poussée mammaire, la pilosité axillaire et la pubienne chez la fille. Le premier signe de la puberté est généralement le développement des bourgeons mammaires (thélarche), qui peut se faire de façon asymétrique. Parfois, c'est l'apparition de la pilosité pubienne qui en est le premier signe. Les bourgeons mammaires se développent sous l'effet des hormones sexuelles, qui agissent également sur les organes génitaux externes, entraînant la croissance des petites lèvres et de l'hymen, l'épaississement de la muqueuse utérine, et l'apparition des leucorrhées physiologiques (7). Les premières règles, dernière étape de la puberté, surviennent en général 2 à 3 ans après la poussée mammaire. A noter que plus le développement est précoce, plus le délai d'apparition des règles est généralement long (4).

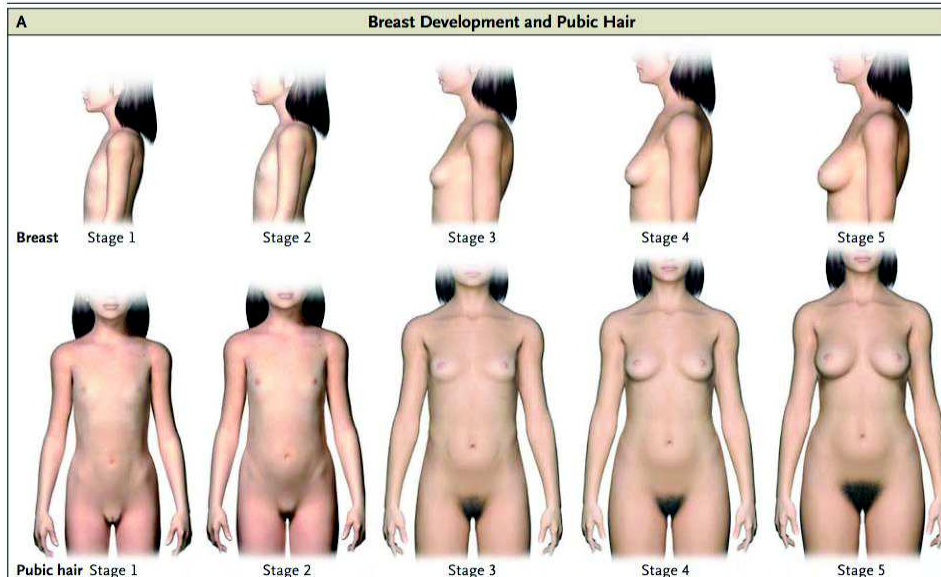


Figure 1 Stade de développement pubertaire (développement mammaire et pilosité pubienne) chez la fille selon les stades de Tanner. Stade 1 à 5 (8)

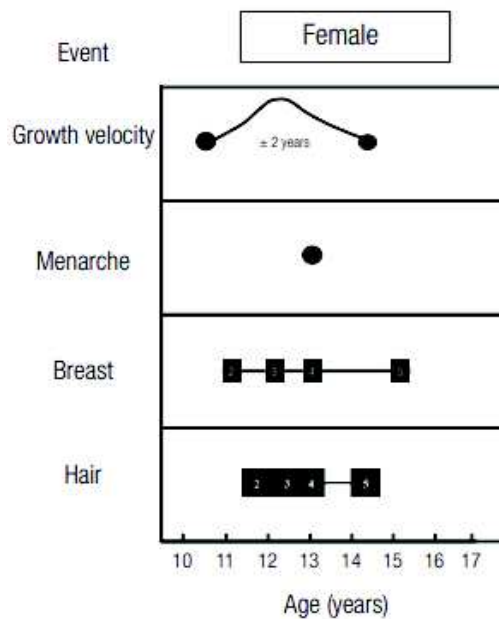


Figure 2 Chronologie de la puberté chez la fille selon Marshall et Tanner. Dans l'ordre : Vitesse de croissance, ménarche, développement mammaire, pilosité (9)

C. Physiologie de la puberté normale

1. L'axe gonadotrope

La fonction reproductive de la femme est sous le contrôle de l'axe gonadotrope qui se compose :

- Des neurones à GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) situés dans l'hypothalamus, qui vont sécréter de manière pulsatile la GnRH dans le système porte hypothalamo-hypophysaire.
- Des cellules antéhypophysaires gonadotropes qui vont sécréter, sous l'influence des pulses de GnRH, la LH (*Luteizing Hormone*) et la FSH (*Follicle-stimulating hormone*) dans la circulation générale.
- Des gonades, les ovaires chez la femme, qui vont sécréter à leur tour, stimulées par les gonadotrophines (LH et FSH), les stéroïdes sexuels : œstrogène et progestérone (10).

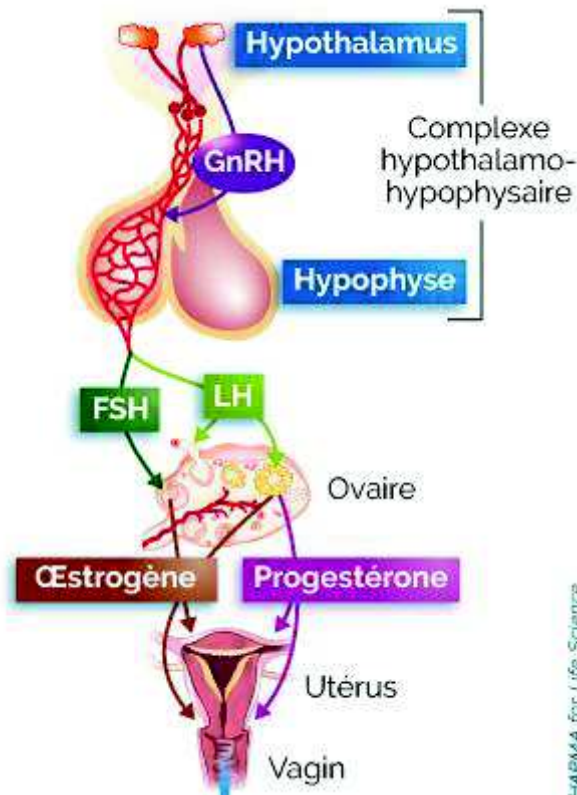


Figure 3 Axe Gonadotrope chez la femme

2. Etat prépubère

De l'état embryonnaire à la puberté cet axe gonadotrope va subir un cycle d'inhibition-activation. Ces différents états sont régulés finement par un réseau de gènes, neurotransmetteurs et cellules gliales en interaction avec l'hypothalamus (11). Pendant la vie foetale, entre la 5^{ème} et la 16^{ème} semaine du développement embryonnaire, les neurones à GnRh migrent de la placode olfactive vers les noyaux hypothalamiques. Des concentrations importantes de LH et FSH sont retrouvées dans le sang foetal (12). Durant la deuxième partie de la grossesse l'axe gonadotrope va subir une inhibition qui se poursuit jusqu'à la naissance.

Après la naissance, l'axe gonadotrope est réactivé temporairement (parfois jusqu'à 2 ans chez la fille) et entraîne ce qu'on appelle chez le nourrisson la « mini-puberté » ou crise génitale du

nouveau-né (11,13). Passé cette phase de « Mini-puberté » l'axe gonadotrope rentre en période de quiescence. Cette inhibition de l'axe est régulée par l'action de molécules inhibitrices telle que le GABA, le Neuropeptide Y, la mélatonine, le peptide MKRN-3. Dans l'hypothalamus, Le GABA est le neuromédiateur inhibiteur dominant. Il est produit à partir du glutamate par l'action d'une décarboxylase (GAD) et ses récepteurs sont présents sur les neurones à GnRH.

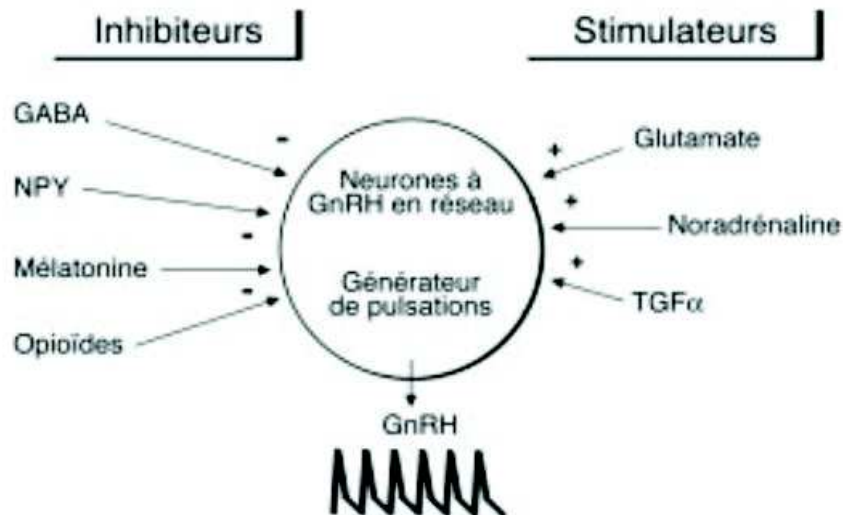
3. Initiation de la puberté

La puberté s'initie avec la réactivation de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. Elle est marquée par la diminution de la synthèse du GABA et par une action glutamatergique prédominante au niveau de l'hypothalamus (7). Cette réactivation précède les signes cliniques de la puberté.

Les neurones à Kisspeptines sont les acteurs principaux de cette phase. Ils sont situés en partie dans le noyau arqué de l'hypothalamus. Ces neurones, réactivés par la levée de l'inhibition du GABA, vont aller stimuler, via la production de Kisspeptines, les récepteurs Kiss1R, situés sur les neurones à GnRH, stimulant de ce fait la production de GnRH. D'autres neurotransmetteurs sont aussi synthétisés par les neurones à Kisspeptines : la Neurokinine B et la Dynorphine A. On nomme cette population de neurones les KNDy (5,6). Ils participent à la sécrétion des Kisspeptines et par conséquent de la GnRH.

C'est cette augmentation de la fréquence et de l'amplitude de la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus qui est nécessaire à l'activation de l'axe gonadotrope. Cette sécrétion pulsatile de GnRH va générer la sécrétion, par les cellules gonadotropes hypophysaires, des pulses de LH et de FSH. Cette sécrétion pulsatile des gonadotrophines qui est initialement nocturne, devient diurne au fur et à mesure de la progression de la puberté (7,14).

Les gonadotrophines hypophysaires (LH et la FSH) libérées dans la circulation générale vont alors stimuler la production des hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone) par les gonades.



2 Influence des neuromédiateurs sur la sécrétion pulsatile de « gonadotropin releasing hormone » (GnRH). GABA : acide gamma-amino-butérique ; TGF : « transforming growth factor ».

Figure 4 Issue de « Pubertés précoces » Encyclopédie Médico-Chirurgicale, A Linglart N Lahlou C Adamsbaum M Roger JC Carel (7)

D. Facteurs influençant le début de la puberté

1. Données épidémiologiques

Un panel d'expert ayant recueilli les données d'études conduites entre 1940 et 1994, établit l'âge moyen du début de la puberté (caractérisé par un stade de Tanner S2) à 10,8 ans.

Dans les pays Européens et aux Etats-Unis, cet âge tend à diminuer (15). En effet, dans une étude Danoise de 2009 (16), le stade S2 (stade 2 de Tanner pour le développement mammaire) apparaissait à un âge moyen de 10,88 ans entre 1991 et 1993, et à 9,86 ans entre 2006 et 2008, cependant sans aucune différence de l'âge des premières règles. Aux Etats-Unis, dans une étude publiée en 1997, Herman-Giddens and colleagues rapportent que 3,7% des petites filles américaines blanches et 14,3% des petites filles afro-américaines débutaient leur puberté à l'entrée à l'école primaire, soit vers 6 ans (17).

En parallèle, une avance importante de l'âge des premières règles a été observée dans la plupart des pays industrialisés au cours des dernières années. Des études conduites à la fois en Europe et aux Etats-Unis, ont montré que l'âge des premières règles était passé de 17 ans au milieu du 19^{ème} siècle à 12,5 ans au milieu de 20^{ème} siècle. En France, la diminution de l'âge moyen des premières règles a été calculée de 0,175 ans par décennie entre 1841 et 1974 (18).

Ces modifications sont probablement liées à l'amélioration des conditions socio-économiques, du statut nutritionnel et de l'hygiène (18–21). Toutefois, sur les 20 dernières années, il est à noter que l'âge des premières règles tend à rester stable (22).

2. Facteurs génétiques

La forte corrélation de l'âge d'apparition de la puberté observée dans les groupes raciaux, ethniques, au sein des familles et entre les jumeaux monozygotes (par opposition aux jumeaux dizygotes), suggèrent très fortement l'impact des facteurs génétiques dans le mécanisme de démarrage pubertaire. La détermination génétique de l'apparition et du déroulement pubertaire pourrait aller de 50 à 80 % (5).

En 2009, une analyse de l'ensemble du génome réalisée dans des populations des femmes dites « normales » a montré que l'âge des premières règles est associé notamment à LIN28B dont la fonction est de réguler la maturation de micro-ARN (23). Le gène MKRN3, et notamment sa perte de fonction, a également été identifié comme impliqué dans des formes familiales de puberté précoce (30% des cas de puberté précoce familiale). La protéine MKRN3 est une protéine régule l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire pendant l'enfance (15).

Le développement de l'axe gonadotrope est également soumis à une régulation génétique. En effet, de nombreux gènes ont été incriminés dans les pubertés précoces, et les hypogonadismes hypogonadotrope lié à l'X ou autosomique : GNRH1, GNRHR, KISS1, GPR54, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROKR2, TAC3, TACR3, KAL1, PROKR2, CHD7, LEP, LEPR, PC1, DAX1, SF-1, HESX-1, LHX3, PROP-1. La plupart d'entre eux se sont avérés jouer un rôle essentiel dans le développement et la régulation de l'axe gonadotrope, dans la migration et la sécrétion neuronale de la GnRH embryonnaire (5).

3. Facteurs hormonaux et métaboliques

Les facteurs hormonaux et métaboliques ont également été incriminés dans la mise en place de la puberté. Ainsi, de nombreuses études ont retrouvé une relation positive entre l'indice de masse corporelle (IMC) pré-pubertaire et l'âge des premières règles (24). L'initiation de la puberté semble survenir lorsque que le seuil estimé de 22% de masse

graisseuse corporelle est atteint (18). Plus récemment, il a été montré qu'un taux critique de leptine circulante serait indispensable au déclenchement pubertaire chez la fille. *L'insulin-like growth factor 1* (IGF-1), marqueur de l'état nutritionnel, semble lui aussi un effecteur hormonal qui joue un rôle dans les situations de renutrition (25).

L'initiation de la puberté est donc influencée par la composition corporelle, l'insulinorésistance et les habitudes alimentaires. Ainsi les modifications des habitudes alimentaires pourraient être impliquées dans la tendance de l'avance de l'âge du début pubertaire.

4. Facteurs environnementaux et socio-économiques

L'influence des facteurs environnementaux et socio-économiques a largement été débattue et semble maintenant un fait irrévocable. Le premier argument vient de l'observation de l'avancement séculaire de l'âge de la ménarche en parallèle de l'industrialisation de l'Europe et de l'amélioration des conditions hygiéno-diététiques entre la moitié du 19^e siècle et la moitié du 20^e siècle. De plus, l'existence d'un gradient Nord-Sud de l'âge de la ménarche a fait suggérer l'influence possible des conditions climatiques.

L'impact du stress sur le système hypothalamo-hypophyso-gonadique est également classiquement reconnu. Ainsi en cas de maladies aiguës ou chroniques, de conditions physiques ou psychologiques défavorables, l'axe gonadotrope peut se trouver inhiber (26).

La croissance intra-utérine exerce aussi une influence sur le déroulement de la puberté : en effet, les filles nées avec un retard de croissance intra-utérin sont plus à risque de débiter une puberté précocement (1).

5. Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont des substances ou mélanges chimiques exogènes qui modifient la structure ou les fonctions d'un système endocrinien (27). Ils interfèrent dans le déroulement pubertaire physiologique en perturbant non seulement le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire, mais également la stéroïdogénèse et les récepteurs aux stéroïdes.

Au niveau périphérique, leur action passe par leur activité œstrogénique sur les tissus œstrogéno-dépendants que sont la glande mammaire et l'utérus, et au niveau central ils agissent via leur effet sur la maturation des neurones à GnRH et sur le système des Kisspeptines (27).

Les principaux perturbateurs endocriniens sont les œstrogènes eux-mêmes qui peuvent être retrouvés dans l'environnement, les phytoœstrogènes (substances retrouvées essentiellement dans les pousses de soja, le chou rouge et la luzerne (28)), les œstrogènes synthétiques et les xéno-œstrogènes. Parmi les xéno-œstrogènes on retrouve les pesticides tels que le Dichlodiphényltrichloroéthane (DDT), et son métabolite le DDE, le méthoxychlore et les phtalates. Le DDT est maintenant interdit dans la majorité des pays depuis 1960 mais est encore utilisé dans certains pays en voie de développement. Les phtalates quant à eux sont retrouvés dans les plastiques des jouets, les matériaux de construction, les vêtements.

Ces pesticides agissent comme des interrupteurs hormonaux et ont une action sur le mécanisme hormonal de la puberté via deux processus non exclusifs : un effet œstrogénique du DDE sur les tissus sensibles aux œstrogènes et un effet de rétrocontrôle négatif de ces composés sur la libération de GnRH par l'hypothalamus. Lors du sevrage de l'ingestion de ces pesticides, la levée de l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines favoriserait le déclenchement rapide de la puberté (25,29). Il est donc essentiel, en particulier pour les sujets à risque (petites filles adoptées après l'âge de 4 ans), de surveiller scrupuleusement l'évolution de la croissance et l'éventuelle apparition des caractères sexuels secondaires.

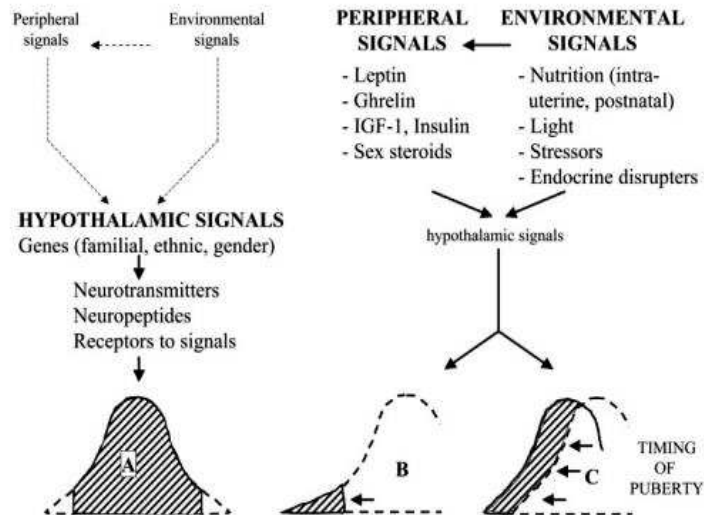


Figure 5 : Facteurs influençant le déroulement normal de la puberté. Signaux hypothalamiques, périphériques et environnementaux (18)

A : Variabilité physiologique du déroulement de la puberté.

B : Puberté précoce

C : Avance pubertaire globale

Finalement, de nombreux facteurs semblent influencer l'initiation et le déroulement de la puberté. Ces facteurs sont retrouvés à plusieurs niveaux pour expliquer le phénomène de puberté précoce rapporté parmi les enfants adoptés de pays en voie de développement, vivant dans des pays développés d'Europe de l'Ouest. La fréquence de ce phénomène reste imprécise mais semble élevée (30) et fait intervenir notamment la notion de rattrapage statural et pondéral suivant l'adoption, ainsi que le changement environnemental et le sevrage de certains perturbateurs endocriniens qui entrainerait la levée de l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines (25,29).

II. Les pubertés précoces

A. Définition

La puberté précoce se définit par l'apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 8 ans chez la fille et de 9 ans chez le garçon (15). Elle s'accompagne de l'accélération de la vitesse de croissance et de l'avance de maturation osseuse qui entraîne une fusion précoce des cartilages de conjugaison responsable, dans certains cas, d'un déficit statural définitif. L'incidence de la puberté précoce varie de 1/5000 à 1/10 000. Elle est bien plus fréquente chez la fille avec un ratio fille/garçon jusqu'à 23/1 (3).

Nous nous intéresserons ici uniquement à la puberté précoce de la fille.

Dans la majorité des cas, elle se manifeste par l'apparition d'un bourgeon mammaire avant l'âge de 8 ans, mais parfois la pilosité pubienne peut apparaître antérieurement.

La puberté précoce peut entraîner des conséquences biologiques, psychosociales et comportementales délétères mais peut aussi impliquer l'état de santé à l'âge adulte (31,32). En effet, outre le risque de petite taille à l'âge adulte due à la fermeture précoce des cartilages de conjugaison, plusieurs auteurs rapportent l'association entre puberté précoce et augmentation du risque d'obésité, d'hypertension artérielle, de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux, et de cancers hormonaux dépendants (cancers du sein notamment) à l'âge adulte (5,15,31). Ce dernier risque est attribué à l'exposition précoce et élevée aux œstrogènes pendant les premières années du développement mammaire.

Certaines études suggèrent aussi que les enfants ayant fait une puberté précoce sont plus à risque de présenter des troubles comportementaux sexuels et ont plus de troubles psychologiques que les enfants faisant une puberté « normale » (15). Une étude de 1988 rapporte une augmentation du risque d'abus sexuel chez les filles ayant fait une puberté précoce (33).

Toutefois, toutes les précocités pubertaires ne sont pas synonymes de puberté précoce « vraie » (c'est-à-dire accompagnée d'activation de l'axe gonadotrope) et l'enjeu réside dans

le fait de distinguer les pubertés précoces évolutives qui vont nécessiter une prise en charge médicale et les pubertés précoces non évolutives pour lesquelles une surveillance rapprochée est suffisante.

En effet, dans près de 50 à 60% des cas, il s'agit d'un développement prématuré isolé d'un seul caractère sexuel secondaire correspondant soit, à une prémature thélarche soit, à une prémature pubarche ou adrénarche (34).

B. Prémature adrénarche

La prémature adrénarche est définie par l'apparition de la pilosité pubienne, et quelques fois axillaire, avant l'âge de 8 ans chez la fille (18). Elle est fréquemment associée à la modification de l'odeur corporelle (sudation) et parfois à une acné débutante. Ce phénomène est lié à l'augmentation de la production d'androgènes et de DHEA (déhydroépiandrostérone) par la surrénale, indépendamment de l'activation de l'axe gonadotrope (18).

Les diagnostics différentiels à éliminer systématiquement sont les tumeurs de la surrénale et les blocs en 21-hydroxylase.

C. Prémature thélarche

La prémature thélarche est définie par l'apparition d'un développement mammaire isolé, c'est-à-dire sans aucun autre signe de début pubertaire associé, avant l'âge de 8 ans chez la fille. Si la prémature thélarche peut être totalement isolée et non accompagnée d'une activation de l'axe gonadotrope, elle peut dans 10 à 18% des cas évoluer vers une réelle puberté précoce (33). Elle doit donc nécessiter une surveillance rapprochée de l'apparition des autres caractères sexuels secondaires, de la vitesse de croissance et faire envisager des explorations complémentaires.

Les prématures thélarches sont plus retrouvées dans certaines ethnies et tendent à être plus fréquentes ces dernières années (32).

La physiopathologie de la prémature thélarche est mal connue. Il a été évoqué l'implication d'une activation partielle et transitoire de l'axe gonadotrope avec sécrétion excessive de FSH et une augmentation de la sensibilité du tissu mammaire à l'œstradiol (33).

Elle peut se voir, de manière physiologique, avant l'âge de 2 ans dans le cadre de la « mini-puberté », liée à l'exposition maternelle aux œstrogènes pendant la grossesse et à la réactivation temporaire de l'axe gonadotrope. Elle est alors fréquemment asymétrique et régresse spontanément avec le temps (3). Dans ce cas, un suivi clinique simple, sans explorations hormonales, peut alors être suffisant (35). L'évolution se fait soit vers la persistance soit vers la régression du bourgeon mammaire.

D. Etiologie des pubertés précoces

Les pubertés précoces « vraies » sont associées à une augmentation de la concentration plasmatique d'œstrogènes, dont la production peut être soit d'origine centrale soit d'origine périphérique.

1. Puberté précoce périphérique

La puberté précoce périphérique, appelée encore pseudo-puberté, résulte de la sécrétion autonome de stéroïdes sexuels ou de ses précurseurs par les gonades elles-mêmes, indépendamment de l'axe gonadotrope. Le schéma d'évolution de la pseudo-puberté ne suit pas le développement classique d'une puberté physiologique.

Dans ce cadre, on retrouve les étiologies gonadiques : le syndrome de McCune Albright, les tumeurs ovariennes (tumeurs de la granulosa principalement), les étiologies surrenaliennes : l'adéno-carcinome surrenalien, l'hyperplasie congénitale des surrénales, ainsi que les tumeurs productrices de HCG : tératome, dysgerminome, choriocarcinome, hépatoblastome. On peut aussi retrouver les étiologies iatrogènes, via l'exposition aux perturbateurs endocriniens (3).

2. Puberté précoce centrale

Les pubertés précoces centrales sont liées à l'activation prématurée de la production pulsatile de GnRh d'origine hypothalamique. Cette activation peut résulter d'une lésion hypothalamique congénitale ou acquise, d'origine tumorale ou non : on parle de puberté centrale organique. Des mutations génétiques peuvent également expliquer certaines pubertés précoces.

Les principales étiologies des pubertés précoces centrales sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Etiologies des pubertés précoces centrales
Idiopathique
Causes génétiques : <ul style="list-style-type: none">- Mutations activatrices de KISS1R et dans les gènes KISS1- Mutations inactivatrices du gène MKRN3 (forme familiale)- Anomalies chromosomiques
Secondaire à l'exposition chronique aux hormones stéroïdes (retard de traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales, syndrome de McCune-Albright, tumeurs sécrétantes), ou via des perturbateurs endocriniens
Adoption internationale
Lésions du système nerveux central : <ul style="list-style-type: none">- Hamartome hypothalamique- Tumeurs : astrocytome, épendymome, gliome optique ou hypothalamique, adénome LH -sécrétant, pinéalome, neurofibrome, craniopharyngiome, dysgerminome.- Autres malformations congénitales : kyste supra sellaire, kyste arachnoïdien, hydrocéphalie, spina-bifida, malformation vasculaire, dysplasie septo-optique, syndrome d'interruption de la tige pituitaire.- Pathologie acquise : processus inflammatoire (abcès, méningite, encéphalite, sarcoïdose, tuberculose), irradiation cérébrale, anoxo-ischémie périnatale, traumatisme.

Figure 6 : Etiologies des pubertés précoces centrales. Tableau repris de l'article de Brito et al. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management (9)

Dans la majorité des cas, l'origine de la puberté est inconnue : on parle alors de puberté précoce centrale idiopathique (CPP). Dans cette situation on peut évoquer l'influence des facteurs génétiques, épigénétiques ou environnementaux, mais dans la plupart des cas le ou les facteurs déclenchants demeurent inconnus (8).

La puberté centrale idiopathique est donc un diagnostic d'élimination. Le diagnostic est posé quand un début pubertaire (associé à l'augmentation de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse) est associé à l'augmentation de la sécrétion de LH, et quand aucune autre cause organique n'a été retrouvée.

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

E. Démarche diagnostique devant une puberté précoce

1. Histoire clinique

En cas de développement pubertaire clinique, la première étape consiste à reprendre l'histoire personnelle et familiale en recueillant les antécédents familiaux de puberté précoce (avec l'âge des premières règles de la mère et des apparentés proches), la taille des parents, les paramètres de naissance, la notion d'une adoption éventuelle, l'exposition à des facteurs exogènes, puis de retracer l'évolution des signes cliniques pubertaires en parallèle de la courbe de croissance staturo-pondérale (32).

Une progression d'un stade à un autre en moins de 6 mois et une vitesse de croissance de plus de 6 cm par an sont des signes d'une puberté évolutive (9). Il faut alors rechercher l'existence d'une pathologie chronique connue, des antécédents de radiothérapie cérébrale, de traumatisme crânien ou d'infection néonatale du système nerveux central.

Un examen clinique complet et détaillé, comprenant l'examen des organes génitaux externes, est réalisé afin de classer le stade de développement pubertaire selon le stade de Tanner, et de rechercher des signes cliniques spécifiques d'une étiologie : des taches cutanées café au lait, des troubles visuels ou des céphalées.

2. Examens complémentaires

Les examens complémentaires font appels à l'imagerie et à la biologie et ont pour but de rechercher des signes d'imprégnation des organes génitaux internes, d'évaluer la maturation osseuse et d'étudier l'activation de l'axe gonadotrope.

a) Imagerie

- Age osseux :

L'âge osseux est estimé à partir d'une radiographie du poignet gauche et comparée à l'atlas de référence « Greulich and Pyle » (32). Les différents stades de maturation osseuse y sont présentés avec la fusion progressive des cartilages de croissance et l'apparition du sésamoïde du pouce qui signe le début de la puberté (34).

Si l'âge osseux est en avance de plus de 2,5 ans par rapport à l'âge civil, il est admis que l'enfant est plus susceptible de présenter une puberté précoce évolutive (36).

L'âge osseux est aussi un bon outil indicateur du potentiel de croissance restant, et donc de la taille finale estimée, ce qui peut aider dans la décision de mise en route d'un traitement.

Cependant, l'âge osseux peut aussi être avancé chez les filles en obésité qui présentent un développement des seins dû à l'augmentation des tissus graisseux, alors que l'avance de maturation osseuse n'est pas systématiquement présente dans les premiers stades d'apparition d'une puberté précoce centrale (37).

- Echographie pelvienne :

L'échographie pelvienne est un examen d'imagerie facile à utiliser chez la fille du fait de l'échogénicité satisfaisante du pelvis (38). Elle s'effectue par voie abdominale, et permet de mesurer avec des critères de taille et de morphologie, le degré d'imprégnation hormonale des organes génitaux internes. Elle permet d'éliminer l'origine ovarienne d'une hypersécrétion oestrogénique. Il est admis qu'une longueur (ou hauteur) utérine supérieure à 35 mm est le premier signe d'oestrogénisation. La morphologie est également importante puisque d'une forme prépubère « en goutte » (avec un rapport corps/col <1), l'utérus devient tubulé, puis

« en poire » avec un renflement du corps utérin (rapport corps /col > 1). La mesure du volume utérin peut permettre d'améliorer la fiabilité de l'examen (prépubère < 2mL). La taille des ovaires et le nombre de follicules ne sont pas un critère d'évolutivité pubertaire (39). Chez les patientes prépubères, il n'y a pas de modifications des paramètres utérins et ovariens avant l'âge de 7 à 8 ans (39).

Cependant, aucun seuil de mesure des paramètres (utérus, ovaires) n'a été clairement déterminé pour définir l'imprégnation oestrogénique (38). L'étude de Haber et al. (40) suggère pour valeur seuil, avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité, un volume utérin de 1.8mL, un volume ovarien de 1.2mL et une longueur utérine de 36mm. Dans une autre étude réalisée en 2015, les auteurs montrent quant à eux qu'une mesure de la hauteur utérine supérieure à 40,9mm signe une imprégnation oestrogénique avec une spécificité de 79,8% (40).

Notons que l'échographie pelvienne a l'avantage d'être un outil facile à utiliser, assez fiable, non invasif et peu coûteux. Elle est facilement renouvelable et permet donc le suivi de l'évolution des organes génitaux internes (39).

- Imagerie cérébrale :

Tout diagnostic de puberté précoce centrale chez une fille de moins de 8 ans doit conduire à la réalisation d'une IRM cérébrale afin d'éliminer une cause organique lésionnelle. La question de l'âge auquel l'imagerie n'est plus nécessaire a été posée. Cependant les causes organiques de puberté précoce centrale sont dominées par les tumeurs et la pratique systématique d'une IRM cérébrale devant une puberté précoce reste conseillée. D'une manière générale, la fréquence des causes organiques augmente avec le jeune âge, mais n'est pas nulle lorsqu'on approche l'âge d'une puberté dite « normale ». Dans les séries rapportées de puberté précoce chez la fille, la prévalence de lésions organiques est comprise entre 8 et 33% et diminue à près de 2% lorsque la puberté précoce débute après l'âge de 6 ans (41).

b) Dosages hormonaux

Le dosage des Gonadotrophines, LH et FSH, est indispensable pour différencier une puberté périphérique d'une puberté centrale ; des taux effondrés étant en faveur d'une puberté périphérique (36). Ce dosage peut être complété par celui de l'œstradiol, des androgènes ovariens et surrénaliens (17OH-Progestérone, SDHEA, delta-4 Androstènedione, Testostérone) en fonction de la présentation clinique et de la présence de signes de virilisation afin de mettre en évidence une origine tumorale ou un bloc enzymatique.

A noter que les taux de gonadotrophines et des hormones sexuelles chez les enfants de moins de 2 ans doivent être interprétés avec précaution car on observe fréquemment des taux élevés « physiologiques » en lien avec la période de mini-puberté (9).

- Test au LHRH :

Le test au LHRH est actuellement le Gold standard pour diagnostiquer une puberté précoce centrale par activation de l'axe gonadotrope.

Il consiste en l'administration intra-veineuse de GONADORELINE, une molécule de synthèse identique à la GnRH (ou LHRH) naturelle sécrétée par l'hypothalamus, puis au dosage à différents temps des taux de LH et de FSH provoqués par l'administration de la Gonadoreline.

Il est admis que la mise en route de l'axe gonadotrope est marquée par un pic de LH supérieur à 5 mUI/mL (42). Des valeurs de LH au pic > 5UI/L à 40 et 45 minutes après la stimulation au GnRH ont montré une sensibilité de 98% et une spécificité de 100% dans l'évaluation de l'activation de l'axe gonadotrope (43).

Le ratio LH/FSH au pic lors du test de stimulation au LHRH est un autre critère d'évaluation de l'activation de l'axe. Il est cependant moins utilisé. Avant et au début de la puberté, le pic de FSH est supérieur au pic de LH. Durant et après la puberté, le pic de LH est prédominant. Il n'existe pas de seuil consensuel concernant sa valeur mais on admet qu'un ratio LH/FSH supérieur à 1 associé au pic de LH supérieur à 5UI/L signe un axe gonadotrope activé. Cependant, ce seuil est discuté et un cut-off à 0,66 a également aussi été proposé (44).

La réalisation de ce test se fait le plus souvent au cours d'une hospitalisation de plusieurs heures et nécessite non seulement la pose d'une voie veineuse périphérique, mais également des prélèvements sanguins itératifs à des temps définis. Cette procédure peut ainsi devenir pénible pour des petites filles.

De plus, ce test a un coût relativement élevé, et une faible sensibilité malgré sa haute spécificité. La raison de sa faible sensibilité est le fait qu'un pic de LH significatif n'apparaît que tardivement dans le déroulement de la puberté précoce. (40).

La disponibilité de la Gonadoreline est aussi un facteur limitant à la réalisation de ce test, notamment dans certains pays, où ce test n'est pas réalisable.

- Dosage de la LH de base :

Le dosage de la LH de base a été proposé à plusieurs reprises comme test diagnostic d'activation de l'axe gonadotrope. Plusieurs méthodes de dosage avec une haute sensibilité sont disponibles pour mesurer le taux de LH : l'immunofluorométrie, l'immunochemiluminescence et l'électrochemiluminescence.

Cependant, même avec ces dernières méthodes ultrasensibles de dosage, le seuil de LH basale permettant d'affirmer une activation de l'axe gonadotrope varie selon les études (9).

Table 2. Cutoff values of basal and GnRH-stimulated LH for diagnosis of central precocious puberty

Author	Method	Basal LH (IU/L)	GnRH	LH peak after GnRH (IU/L)
Neely and cols., 1995 (32)	ICMA	0.15	Gonadorelin 100 ug IV	5.0
Brito and cols., 1999 (27)	IFMA	0.6	Gonadorelin 100 ug IV	6.9 (F) 9.6 (M)
Brito and cols., 2004 (30)	IFMA	0.6	Leuprorelin acetate 3.75 mg	10.0
Houk and cols., 2009 (33)	ICMA	0.83	N/A	N/A
	IFMA	1.05		
Pasternak and cols., 2012 (34)	ICMA	0.1	Gonadorelin 100 ug IV	4.9
Sathasivam and cols., 2010 (35)	ICMA	0.3	Leuprorelin acetate 20 ug/kg SC	5.0
Resende and cols., 2007 (28)	ICMA	0.2	Gonadorelin 100 ug IV	4.1 (M); 3.3 (F)
	IFMA	0.6		3.3 (M); 4.2 (F)
Lee and cols., 2013 (36)	ECLIA	0.1	Gonadorelin 100 ug IV	5.0 (F)
Freire and cols., 2013 (37)	IFMA	N/A	Triptorelin	7.0
	ECLIA		0.1 mg/m ² , maximum of 0.1 mg SC	8.0
Bizarri and cols., 2014 (38)	ICMA	> 0.2	Gonadorelin 100 ug IV	5.0

ICMA: immunochemiluminescence; IFMA: immunofluorimetric; ECLIA: electrochemiluminescence; SC: subcutaneous; IV: intravenous; F: female; M: male; N/A: not available.

Figure 7 Valeurs seuils de la LH de base et du pic de LH sous stimulation pour le diagnostic de puberté précoce rapportées dans les dernières études. (9)

Une étude récente réalisée entre 2014 et 2019 montre qu'un seuil de LH de base $> 0,2\text{UI/L}$ permettrait de suggérer une activation de l'axe gonadotrope avec 70% de sensibilité et 70% de spécificité (45).

c) Etude génétique

Une étude génétique comportant en 1^{er} lieu l'analyse du gène MKRN3 peut être proposée en cas d'histoire familiale de puberté précoce centrale, afin éventuellement de proposer un conseil génétique aux familles (9).

Toutefois, la « rentabilité » d'une telle démarche reste discutée et cette recherche n'est pas fréquemment réalisée en pratique courante.

Au total, face à l'apparition d'un développement mammaire précoce, l'ensemble de cette démarche diagnostique permet de conclure soit à une puberté précoce centrale ou périphérique, en ayant recherché une cause lésionnelle, soit à une thélarche précoce. Cette orientation diagnostique est importante pour discuter de la prise en charge et du suivi.

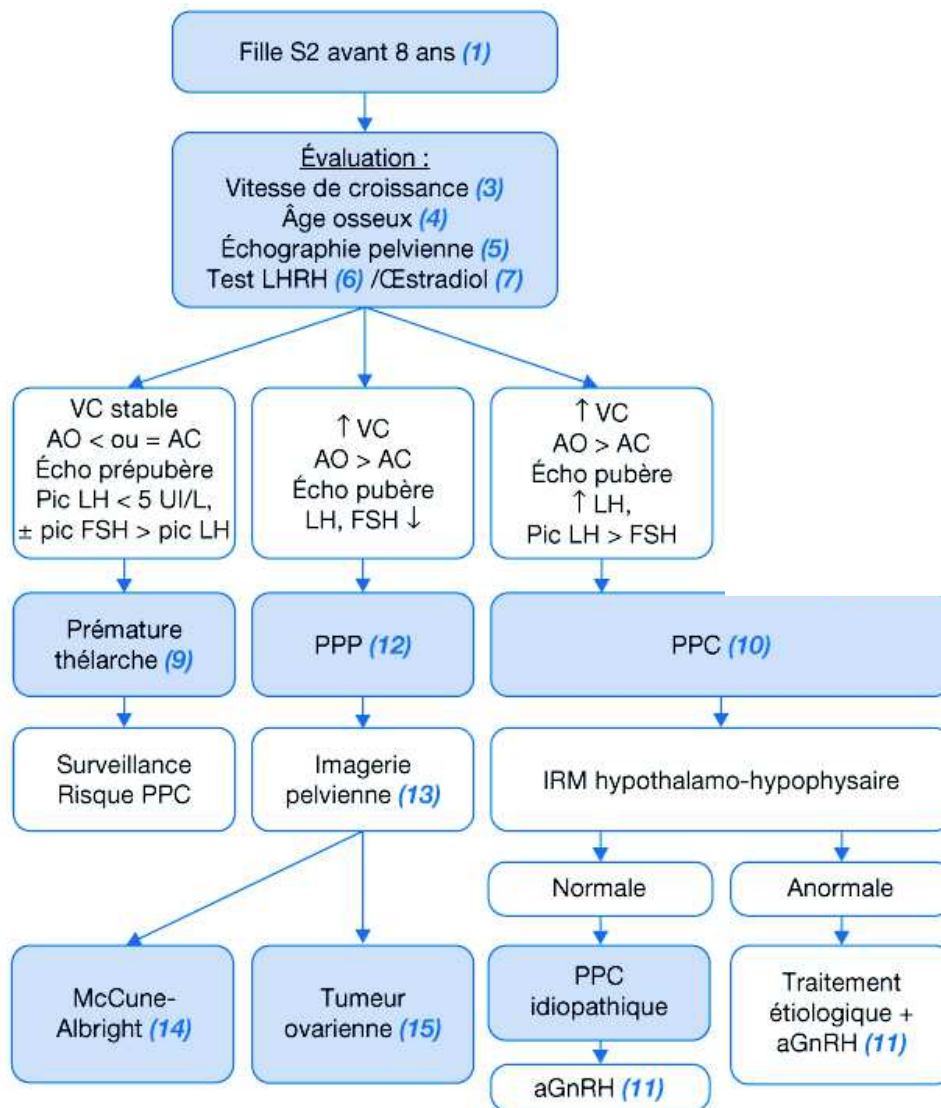


Figure 8 Algorithme de prise en charge de la puberté précoce chez la fille. Figure issue du pas-à-pas « puberté précoce », validé par la Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique.

F. Prise en charge thérapeutique

En cas de puberté précoce évolutive avérée, l'introduction d'un traitement freinateur est souvent proposée.

Plusieurs arguments sont fréquemment avancés pour justifier la mise en route du traitement tels que :

- Le risque de fermeture précoce des cartilages de croissance entraînant une petite taille finale. Les études rapportent que le gain statural calculé sur la taille prédite chez les

filles dont le début pubertaire a lieu entre 6 et 8 ans serait de 0 à 7,2 cm en cas de traitement (46). En revanche, quand les signes pubertaires débutent après 8 ans (correspondant donc à une puberté avancée) le gain statural serait nul (47).

- La mauvaise tolérance de règles précoces chez la jeune fille. Situations d'autant plus préoccupantes en cas de retard mental.

Des difficultés psychologiques et des troubles des comportements sociaux : mauvaise estime de soi, difficulté d'acceptation de l'image corporelle, délinquance, rapports sexuels plus précoces et toxicomanie. Une étude qui a suivi de manière prospective des filles traitées, a montré en effet une régression des difficultés psychologiques, notamment chez celles présentant une régression du développement mammaire. (22) Ces différences s'atténueraient cependant à l'âge adulte (48) chez les filles qui n'auraient pas reçu de traitement.

Depuis 1981, le traitement consiste en l'administration par voie sous-cutanée ou intramusculaires d'analogues de la GnRH. L'objectif est d'induire des concentrations sériques continues et constantes de GnRH, et donc de contourner la pulsativité de la GnRH endogène à l'origine de la cascade d'activation de l'axe gonadotrope. Il y a alors suppression de la sécrétion de LH puis de FSH. Le développement pubertaire est ainsi stoppé et l'action des stéroïdes sexuels sur la maturation osseuse est freinée (49). Plusieurs analogues de la GnRH sont disponibles, ils sont administrés sous forme mensuelle, trimestrielle, ou récemment semestrielle. (36)

Des saignements vaginaux sont possibles mais rares après la première injection de traitement. Cette réaction est attribuée à une augmentation transitoire d'œstradiol après la première injection, liée à l'effet initialement stimulant du traitement (17).

Les concentrations de stéroïdes sexuels chutent à des valeurs prépubères à 3 mois de traitement chez 96% des filles. (50)

Les analogues de GnRH sont en général bien tolérés. 20 à 30 % des enfants présenteront des effets secondaires (maux de tête, flush occasionnels).

L'arrêt du traitement s'effectue généralement vers l'âge de 11 ans, âge moyen du début de la puberté physiologique (51). Les signes pubertaires réapparaissent quelques mois après l'arrêt du traitement.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE

I. Introduction

La découverte d'un développement prématuré des caractères sexuels secondaires constitue un motif fréquent de consultation en endocrinologie pédiatrique et une source d'inquiétude pour la famille (34). Les aspects psychosociaux sont la préoccupation principale des familles alors que les médecins sont en général préoccupés par la recherche d'une étiologie et par les enjeux staturaux.

Distinguer une prémature thélarche non évolutive d'une puberté précoce centrale est cependant important afin de pouvoir poser l'indication d'un traitement freinateur par analogue de la GnRH.

Actuellement, des critères d'évolutivité de la puberté (augmentation de la vitesse de croissance, modification des organes génitaux internes et maturation osseuse) associés à un test au LHRH positif, permettent de poser le diagnostic de puberté précoce par activation de l'axe gonadotrope et de discuter la mise en route du traitement.

Les difficultés de réalisation du test au LHRH (disponibilité de la Gonadoreline), la nécessité d'une hospitalisation en hôpital de jour afin de réaliser les prélèvements successifs, et donc la pénibilité pour ces petites filles, mais aussi le coût financier de l'hospitalisation nous amènent à réfléchir à l'indispensabilité de ce test pour le diagnostic d'une puberté précoce centrale. Plusieurs études ont déjà essayé de simplifier le test au LHRH, sans parvenir à trouver un consensus sur le temps auquel doser le pic de LH.

II. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si l'association de critères cliniques, biologiques et d'imagerie pourrait être suffisante pour permettre d'affirmer l'activation de l'axe gonadotrope.

L'objectif secondaire est d'élaborer un score pronostique dont l'utilisation permettrait de restreindre la réalisation du test au LHRH à une catégorie de patiente chez qui le doute entre puberté précoce évolutive et thélarche précoce persiste après l'analyse des différents paramètres.

III. Population et méthode

A. Critères d'inclusion et d'exclusion

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée sur des données collectées entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2019 au CHU de Rouen, incluant les filles venues en hôpital de jour de pédiatrie du CHU de Rouen pour réaliser un test au LHRH dans un contexte de suspicion clinique de puberté précoce.

La population incluse entre janvier 2012 et septembre 2017 a été préalablement recueillie pour le besoin d'une précédente étude réalisée au CHU de Rouen.

Les patientes incluses entre octobre 2017 et décembre 2019 ont été identifiées via le codage d'hospitalisation de jour « puberté précoce » et confrontées à celles du planning des consultations « Doctolib » pour s'assurer de l'exhaustivité de la cohorte.

Les critères d'inclusions des patients étaient :

- Être de sexe féminin
- Être âgé de 6 à 8 ans inclus à l'apparition du bourgeon mammaire
- Avoir réalisé un test au LHRH dans les 12 mois suivant l'apparition du bourgeon mammaire

Les critères d'exclusion étaient :

- Être de sexe masculin
- Avoir réalisé le test au LHRH dans le cadre d'un retard pubertaire
- Avoir présenté un premier caractère sexuel secondaire autre que le bourgeon mammaire
- Avoir réalisé le test au LHRH plus de 12 mois après l'apparition du bourgeon mammaire

B. Recueil des données

1. Méthode de recueil

Toutes les données anamnestiques, cliniques et biologiques ont été recueillies sur les comptes-rendus d'hospitalisation de jour ou de consultation, disponibles sur la plateforme CDP2 du CHU de Rouen.

Les données d'imagerie ont été recueillies via les comptes-rendus des examens disponibles sur le PACS du CHU de Rouen. Une relecture de certaines radiographies d'âge osseux a été effectuée avec l'atlas de Greulich and Pyle, et en cas de doute, les mesures utérines et ovariennes ont été relues directement sur les images d'échographie enregistrées dans le PACS.

2. Données recueillies

Pour les patientes préalablement incluses entre janvier 2012 et décembre 2015, les données suivantes ont été recueillies :

- Données anamnestiques : notion d'une adoption, ethnie, antécédents familiaux de puberté précoce et âge des premières règles maternelle, âge au premier signe pubertaire, type du premier signe pubertaire (bourgeon mammaire ou pilosité), notion d'un traitement freinateur, taille des 2 parents (en cm).
- Données cliniques et auxologiques, le jour du test au LHRH : âge, délai en mois entre l'apparition du bourgeon mammaire et le test, stade de Tanner, taille (en centimètres), vitesse de croissance dans la dernière année (en cm/an), IMC (en DS).
- Données d'imagerie : âge osseux et âge à la réalisation du cliché, données de l'échographie pelvienne avec date de réalisation : hauteur utérin (en millimètre), présence d'une ligne de vacuité utérine, taille des ovaires en millimètre. Réalisation d'une IRM cérébrale : date et résultat.
- Données biologiques : taux de FSH de base et de LH de base, rapport LH/FSH de base, valeur du pic de FSH sous stimulation par LHRH et temps du dosage, la valeur du pic de LH sous stimulation et temps du dosage, rapport LH/FSH au pic et durée totale du test.

La LH et la FSH ont été dosées en immunoanalyse par méthode sandwich avec une détection par électrochimiluminescence avec la trousse Roche® sur l'automate cobas e602. La même technique est utilisée pour le dosage de la LH de base et la LH au pic. Le seuil de détection de la LH était de 0,1UI/L. Une valeur inférieure à 0,1UI/L était considérée pour la nécessité de l'analyse comme équivalente à 0,1UI/L.

Tous les tests de stimulation au LHRH ont été réalisés au CHU de Rouen : ils consistent, après la réalisation d'un dosage de LH et FSH de base, en l'administration intraveineuse de 100µg/m² de GONADORELINE, et à la mesure de la FSH et de la LH au moment de l'injection (T0), à 20 minutes, à 40 minutes, à 60 minutes, et à 90 minutes (annexe n°1).

Pour les patientes incluses entre janvier 2016 et septembre 2017 seul l'âge au bourgeon mammaire, l'âge au test LHRH, le taux de LH de base, le taux de LH au pic après stimulation et la mesure de la hauteur utérine étaient recueillis initialement lors de l'étude antérieure. Nous avons recueilli en plus : l'IMC (en DS) le jour du test de stimulation, la valeur du pic de FSH sous stimulation, le rapport LH/FSH au pic, et les antécédents familiaux de puberté précoce.

Pour les patientes incluses entre octobre 2017 et septembre 2019, le recueil des données a été plus large. En plus des données recueillies précédemment, ont été ajoutées :

- Données anamnestiques : notion de prématurité, présence d'un RCIU, âge à l'apparition de chaque signe clinique pubertaire (bourgeon mammaire, pilosité pubienne, pilosité axillaire, premières règles), taille du père et taille de la mère en centimètres.
- Données cliniques et auxologiques : présence de signes associés (acné, douleurs abdominales, céphalées par exemple), poids en kilogrammes et en DS au moment du test.
- Données d'imagerie : date de réalisation de l'âge osseux, date de l'échographie pelvienne, mesure de l'endomètre en millimètres, la présence d'une diastole au doppler utérin, le rapport corps/col utérin.
- Données biologiques : taux d'œstradiol en pg/mL, taux de 17-OH-P en ng/mL, taux de SDHA en ng/mL et taux Delta-4-Androstènedione en ng/mL.

Toutes ces données ont été colligées dans un tableur Excel, qui a par la suite été anonymisé. Finalement, les données communes à l'ensemble des patientes recueillies étaient :

- L'âge d'apparition du bourgeon mammaire,
- L'âge à la réalisation du test LHRH
- L'IMC (en DS)
- Les antécédents familiaux de puberté précoce
- Le taux de LH de base, et au pic
- Le taux maximal de FSH après stimulation
- Le ratio LH/FSH au pic
- La mesure de la hauteur utérine

C. Analyses statistiques

1. Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal était le fait d'avoir un test au LHRH positif, correspondant à un axe gonadotrope activé. Ce test positif nous permettait d'affirmer la présence d'une puberté précoce centrale. Inversement, un test négatif infirmait l'activation de l'axe gonadotrope.

Pour cette étude, nous avons considéré que le test était positif lorsque le taux de LH au pic était supérieur ou égal à 5UI/L.

2. Analyse descriptive

Concernant l'analyse descriptive de la population, les variables continues ont été exprimées en moyenne avec l'écart-type, en médiane avec l'écart interquartile (ou interquartile range, IQR (25^{ème} au 75^{ème} percentile)), et avec les bornes minimales et maximales. Les âges ont été exprimés en valeurs décimales. Les valeurs dichotomiques ont été exprimées en nombre et en pourcentage.

Les figures et les tables statistiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism, le logiciel pvalue.io. et Excel.

3. Analyse comparative

Pour comparer les caractéristiques des patients selon notre critère de jugement principal nous avons utilisé un test de comparaison des moyennes, test-T de Welch pour les variables continues et un test de Chi2 pour les variables discontinues. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel pvalue.io.

4. Analyse univariée et multivariée

Pour exprimer l'association entre nos variables et notre critère de jugement principal, nous avons réalisé des analyses univariées et multivariées par un modèle de régression logistique Proc Logistic. Elles sont exprimées avec leur Odds ratio et leur intervalle de confiance (IC) à 95%. Les tests ont été réalisés de manière bilatérale. Les variables « valeur du pic de FSH » et « ratio LH/FSH au pic » n'ont pas été incluses dans le modèle puisqu'elles sont directement en lien avec la réalisation du test LHRH. Nos analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS v9.4 par l'équipe de biostatistique du CHU de Rouen.

La bonne adéquation du modèle a été évaluée par une courbe ROC et le modèle vérifié par le test d'Hosmer et Lemeshow.

5. Score pronostique

Le score pronostique a été réalisé par l'équipe de biostatistiques du CHU de Rouen, à partir du modèle de régression logistique et des variables significatives de l'analyse multivariée. Les valeurs seuils optimales des variables ont été définies grâce à l'index de Youden. La formule mathématique du score pronostique a été créée à partir des « Estimate » présents dans le résultat du modèle de régression logistique.

Le résultat du score pronostique est exprimé par une valeur comprise entre 0 et 1 avec une valeur seuil discriminative définie par le modèle statistique et par l'indice de Youden.

La spécificité, la sensibilité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative du test ont été déterminées, ainsi que l'aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) avec son intervalle de confiance.

Nous avons ensuite réalisé une méthode de rééchantillonnage par Bootstrap pour la validation interne du score.

Pour toutes nos analyses, une valeur de p inférieure ou égale à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

D. Déclaration de l'étude et protection des données

Notre étude a été enregistrée à la Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU de Rouen sous le numéro 773.

S'agissant d'une étude monocentrique (service de pédiatrie du CHU de Rouen) menée à partir de données recueillies par le personnel médical du service pour leur usage, aucune démarche n'a été nécessaire auprès de la CNIL.

IV. Résultats

A. Description de la population étudiée

1. Diagramme de flux

Entre janvier 2018 et décembre 2019, 66 patientes ont été hospitalisées en hôpital de jour de pédiatrie du CHU de Rouen pour la réalisation d'un test LHRH dans le cadre d'une évaluation d'une puberté précoce. Les garçons, et les tests au LHRH réalisés dans un contexte de retard pubertaire ont été d'emblée exclus et non quantifiés.

Parmi ces 66 patientes, 50 patientes ont été exclues : celles qui, à l'apparition du bourgeon mammaire, étaient âgées de moins de 6 ans (n=14), de plus de 8 ans (n=11), et celles dont l'âge d'apparition n'était pas connu (n=2). Ont ensuite été exclues celles dont le premier signe pubertaire n'était pas le développement mammaire (n=14) et celles dont le test LHRH était réalisé plus d'un an après l'apparition du bourgeon mammaire (n=9).

Au total, 16 patientes de cette cohorte présentaient donc exactement les mêmes critères d'inclusion que la cohorte précédemment recueillie entre janvier 2012 et septembre 2017, composée de 75 patientes. Ont pu y être ajoutées 2 patientes, présentant aussi les critères d'inclusion requis, entre octobre et décembre 2017.

Ainsi, au total, 93 patientes ont été incluses dans l'étude.

Le diagramme de flux de l'étude est présenté dans la figure ci-dessous.

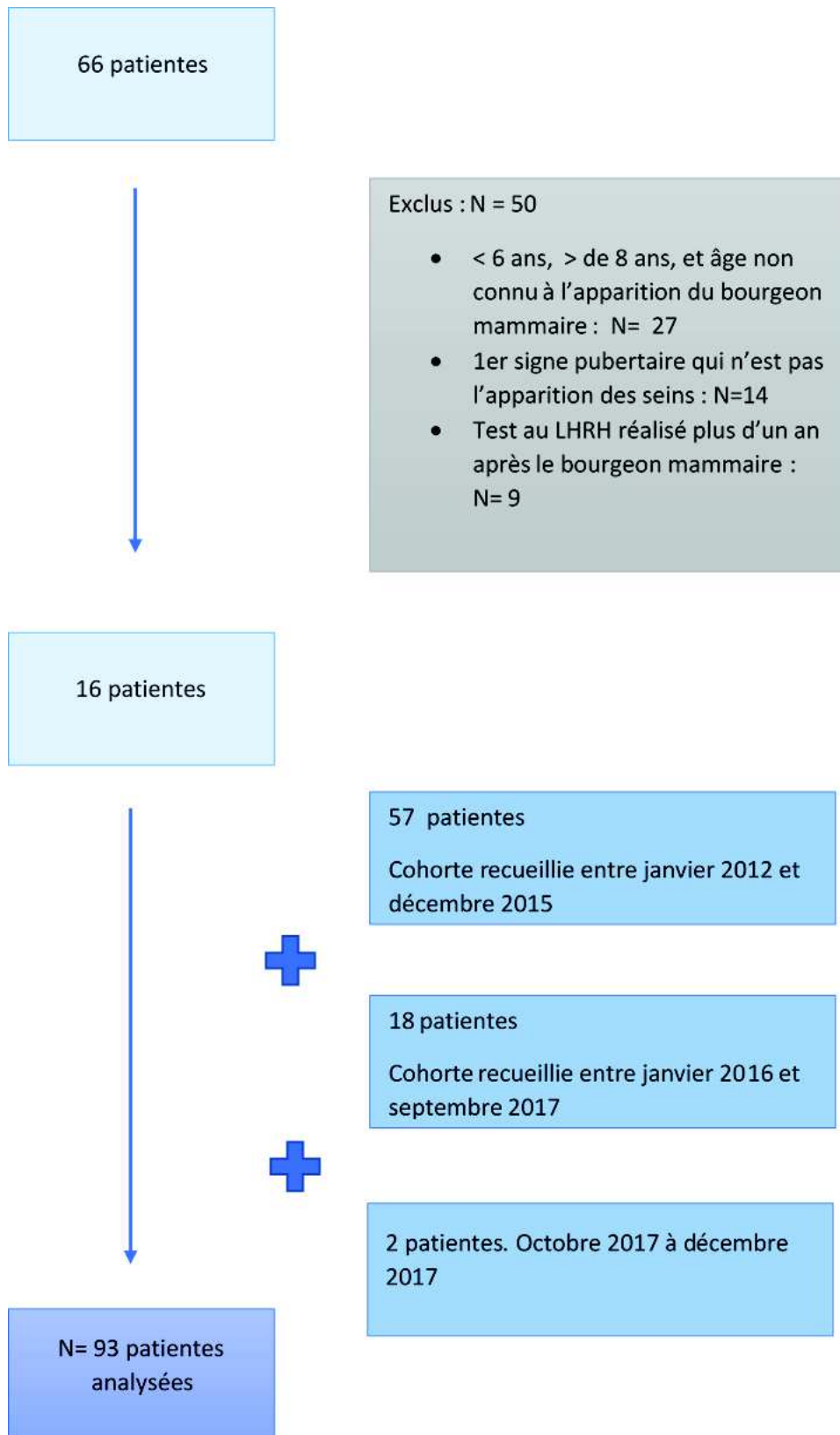


Figure 9 Diagramme de flux de l'étude

2. Caractéristiques générales de la population

Données anamnestiques et données cliniques :

Dans notre population, l'âge médian de l'apparition du bourgeon mammaire était de 7 ans et 6 mois (IQR 6,98 7,85) et l'âge médian à la réalisation du test LHRH était de 7 ans 11 mois (IQR 7,50 8,33). La fille la plus âgée à la réalisation du test avait 8 ans 11 mois. Elle avait présenté un bourgeon mammaire à l'âge de 8 ans.

La répartition de l'âge de la population à l'apparition du bourgeon mammaire apparaît dans la figure n°10.

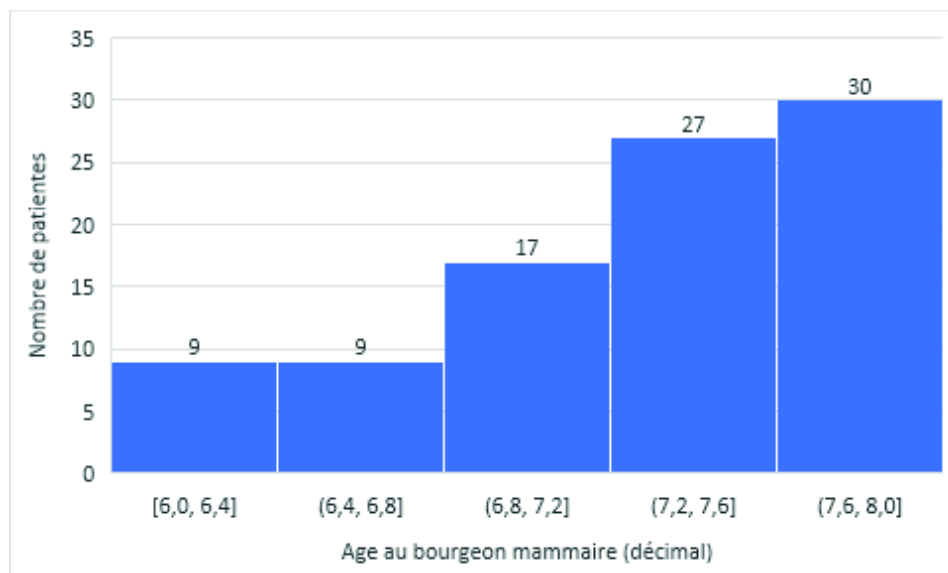


Figure 10 Répartition de la population totale selon l'âge au bourgeon mammaire

30% (n=28) de la population totale présentait un antécédent familial de puberté précoce. L'IMC (en DS) médian de la population était de + 1 DS. L'IMC n'a pu être recueilli que chez 86 des 93 patientes de la population (soit 7,6% de données manquantes).

Le résumé des données anamnestiques et cliniques de la population apparaît dans la table n°1.

Table 1 Résumé des données anamnestiques et cliniques de la population étudiée. Variables quantitatives.

	moyenne (écart-type)	médiane [Q25-75]	min	max	n
Age au bourgeon mammaire	7.31 (0.601)	7.50 [6.98; 7.85]	6.00	8.00	92
Age au test LHRH	7.85 (0.663)	7.90 [7.50; 8.33]	6.25	8.90	93
Délai entre S2 et le test (en mois)	6.62 (2.98)	6.00 [4.00; 9.00]	1.00	12.0	92
IMC en DS	0.779 (1.07)	1.00 [0; 1.50]	-3.0	2.00	86

Données biologiques et radiologiques :

Concernant les données biologiques, 52 des 93 patientes étudiées (56%) avaient un taux de LH de base inférieur ou égal à 0,1UI/L. Aussi, la valeur médiane du taux de LH de base (ou LH à T0) était de 0,1UI/L (IQR 0,1 0,9).

Après stimulation par LHRH, La valeur médiane du pic de LH était de 5,6UI/L (IQR 3,1 12,5) avec un pic minimal à 0,7UI/L et un pic maximal à 48,9UI/L. La patiente présentant le pic de LH à 48,9UI/L avait un taux de LH de base à 7,5 UI/L, soit aussi la valeur maximale du taux de LH de base dans la population. 43 patientes (46%) avaient un pic de LH inférieur ou égal à 5UI/L.

La répartition de la valeur du pic de LH dans la population générale apparait dans la figure n°11.

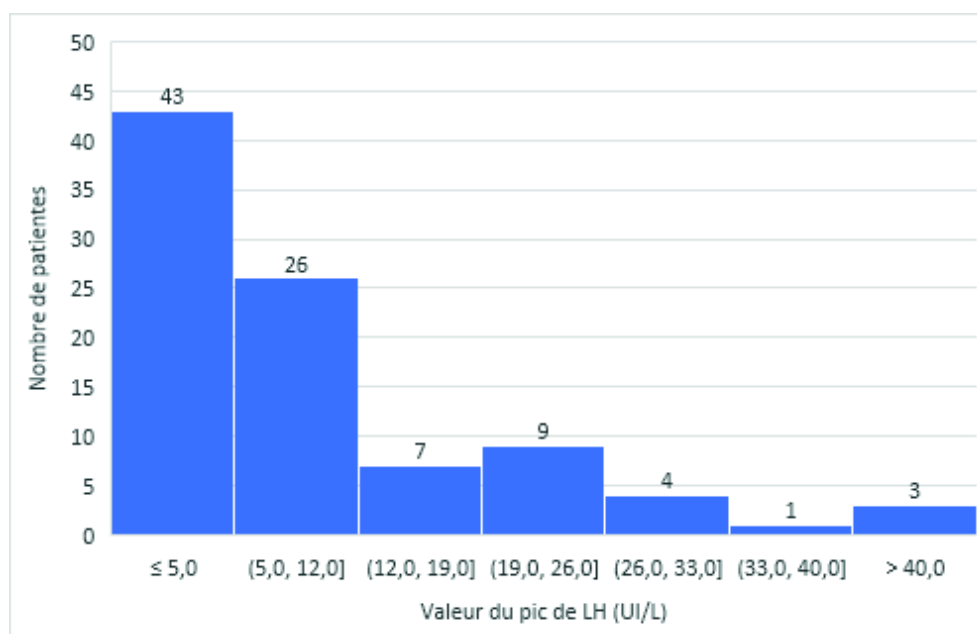


Figure 11 Répartition des valeurs du pic de LH (UI/L) dans la population totale

Par ailleurs, le ratio médian LH/FSH au pic dans la population totale était de 0,49 (IQR 0,27 1,10). 26 patientes, soit 28% de la cohorte, avaient un ratio supérieur à 1.

La répartition des valeurs de ratio dans la population apparaît dans la figure n°12.

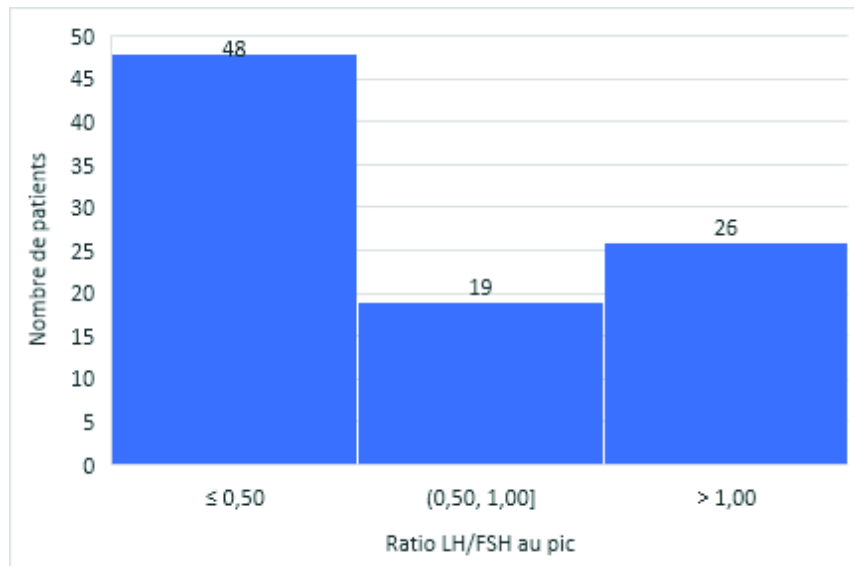


Figure 12 Répartition des valeurs du ratio LH/FSH au pic dans la population totale

Concernant les données de l'échographie, la mesure minimale de la hauteur utérine dans la population totale était de 14 mm et la mesure maximale de 67 mm, pour une valeur médiane de 35mm (IQR 28,9 40,0). La hauteur utérine était mesurée à plus de 35 mm chez 36 filles, soit 45,6% des patientes chez qui la hauteur utérine a pu être recueillie.

La répartition des mesures de hauteur utérines au sein de notre population est représentée dans la figure n°13.

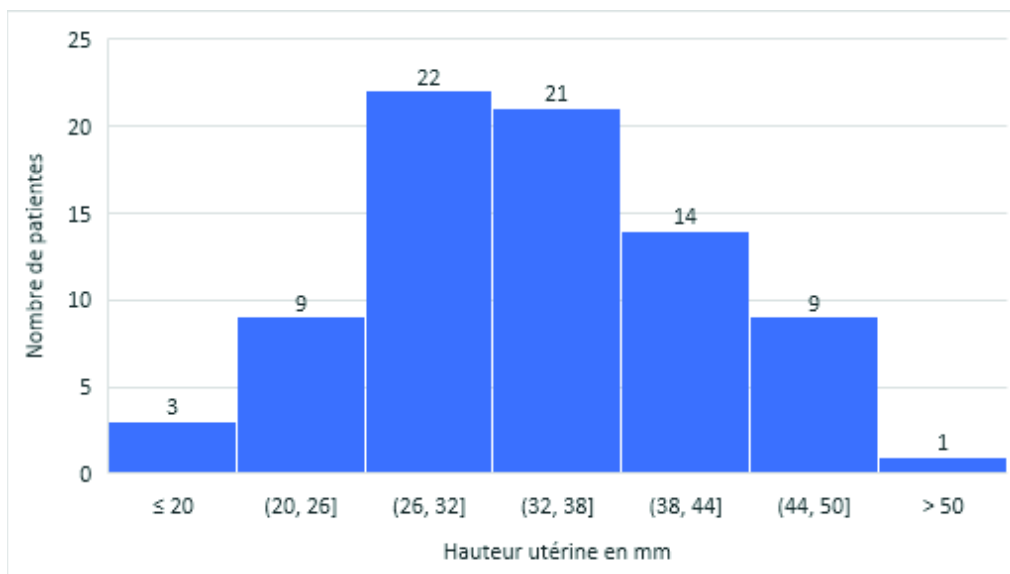


Figure 13 Répartition des mesures de la hauteur utérine dans la population.

Le résumé des données biologiques et radiologiques de la population apparaît dans la table n°2.

Table 2 Résumé des données biologiques et radiologique de la population étudiée.

	moyenne (écart-type)	médiane [Q25-75]	min	max	n
LH à T0	0.848 (1.48)	0.100 [0.100; 0.900]	0.100	7.50	93
Pic FSH	11.2 (4.00)	10.8 [8.80; 13.7]	1.90	24.7	93
Pic LH	9.66 (10.2)	5.60 [3.10; 12.5]	0.700	48.9	93
LH/FSH au pic	0.866 (0.938)	0.490 [0.270; 1.10]	0.101	5.68	93
Hauteur utérine (en mm)	34.4 (8.27)	35.0 [28.9; 40.0]	14.0	67.0	79

B. Caractéristiques de la population selon le résultat au test LHRH

La population a été divisée en 2 groupes selon le résultat du test au LHRH : dans le premier groupe, on comptabilise 50 patientes (54%) avec un LHRH positif (défini par un pic de LH > 5 UI/L), et le second groupe comptabilise 43 patientes (46%) avec un test négatif.

1. Population avec un test positif

Données anamnestiques et données cliniques :

Dans cette population de 50 patientes, le test a été réalisé après l'âge de 8 ans chez 27 filles, soit 54%. L'âge médian à l'apparition du bourgeon mammaire était de 7 ans et 7 mois (IQR 7,16 - 7,92).

L'IMC (en DS) médian et le délai médian de réalisation du test LHRH était identique à ceux de notre population totale (respectivement +1DS, et 6 mois).

Concernant les antécédents familiaux de puberté précoce 16 patientes, soit 32% du groupe test positif en présentaient.

Données biologiques et radiologiques :

Le taux de LH de base était supérieur à 0,1UI/L chez 76% des filles de ce groupe. 12 patientes, soit 24% avaient une LH de base inférieure ou égale à 0,1UI/L et 18 d'entre elles avaient un taux de LH > à 1UI/L (soit 36%). Les valeurs de LH étaient comprises entre 0,1UI/L et 7,5 UI/L.

La répartition des valeurs de LH de base dans le groupe positif apparaît dans la figure n°14.

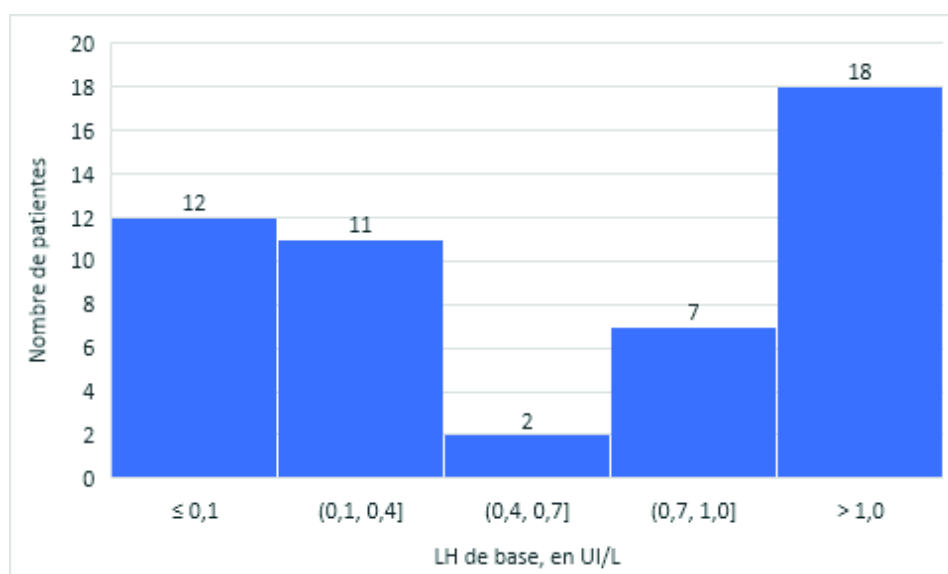


Figure 14 Répartition des valeurs de la LH de base dans le groupe ayant un test positif.

Concernant le pic de LH, la valeur médiane du pic était de 11 UI/L (IQR 6,88 22,7) avec des valeurs par définition toutes supérieures à 5 UI/L. Concernant le ratio LH/FSH, 26 filles (52%) du groupe test positif présentaient un ratio > 1. La répartition de la valeur du ratio LH/FSH est représentée dans la figure n°15.

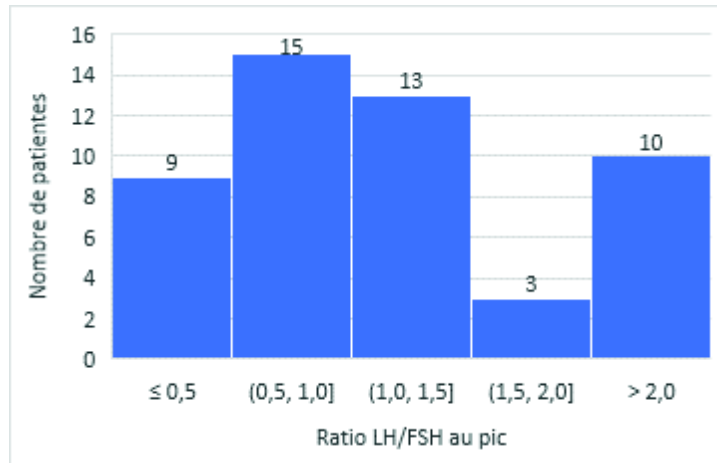


Figure 15 Répartition des valeurs du ratio LH/FSH au pic dans le groupe ayant un test positif

Concernant la mesure de la hauteur utérine, elle était recueillie chez 43 filles du groupe test positif (14% de données manquantes). 29 d'entre elles (67%) présentaient une mesure supérieure à 35mm.

La répartition des mesures de hauteur utérine apparaît dans la figure n°16.

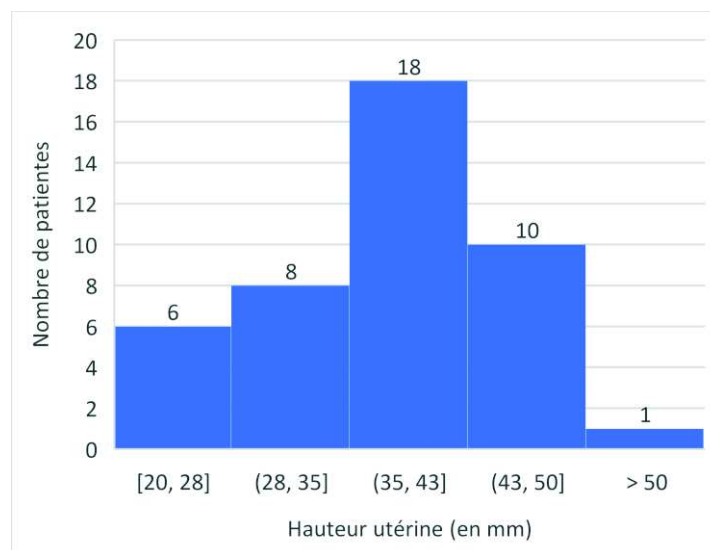


Figure 16 Répartition des mesures de la hauteur utérine dans le groupe « test positif ».

Les caractéristiques anamnestiques, cliniques, biologiques et radiologiques de la population ayant un test positif sont résumées dans la table n°3.

Table 3 Caractéristiques de la population ayant un test LHRH positif (n=50). Variables quantitatives

	moyenne (écart-type)	médiane [Q25-75]	min	max	n
Age au bourgeon mammaire	7.44 (0.563)	7.55 [7.16; 7.92]	6.00	8.00	49
Age au test LHRH	8.02 (0.604)	8.16 [7.69; 8.52]	6.50	8.90	50
Délai entre S2 et le test (en mois)	7.04 (2.81)	6.00 [6.00; 9.00]	1.00	12.0	49
IMC en DS	0.786 (1.05)	1.00 [0; 1.75]	-2.00	2.00	43
LH à T0	1.37 (1.77)	0.750 [0.200; 1.75]	0.100	7.50	50
Pic LH (UI/L)	15.6 (10.8)	11.0 [6.88; 22.7]	5.20	48.9	50
Pic FSH (UI/L)	12.2 (3.33)	11.2 [10.0; 14.3]	7.00	24.7	50
LH/FSH au pic	1.35 (1.05)	1.06 [0.640; 1.53]	0.270	5.68	50
Hauteur utérine (en mm)	37.9 (8.45)	38.0 [32.0; 42.5]	20.0	67.0	43

2. Population avec un test négatif

Données anamnestiques et cliniques :

Dans cette population, le test a été réalisé avant l'âge de 8 ans chez 29 filles (67%).

L'IMC (en DS) médian et le délai médian de réalisation du test LHRH étaient eux aussi identiques à ceux de notre population totale (respectivement +1DS, et 6 mois).

Concernant les antécédents familiaux de puberté précoce, 12 patientes, soit 28% de ce groupe en présentaient.

Données biologiques et radiologiques :

Concernant les données biologiques, la valeur de LH de base a été étudiée comme une variable qualitative : en effet seulement 3 patientes avaient une valeur de LH de base différente de

0,1UI/L. Ainsi, 40 des 43 patientes (93%) avaient une LH de base à 0,1UI/L, 1 patiente à 0,7UI/L, une autre à 1,6UI/L et une autre à 4UI/L.

Concernant le pic de LH, la valeur médiane était de 2,70 UI/L (IQR 1,65 – 3,70) avec par définition une valeur maximale du pic inférieure à 5UI/L (4,90UI/L dans notre groupe).

La répartition des valeurs du pic de LH dans les groupes « test positif » et « test négatif » apparaît dans la figure n° 17.

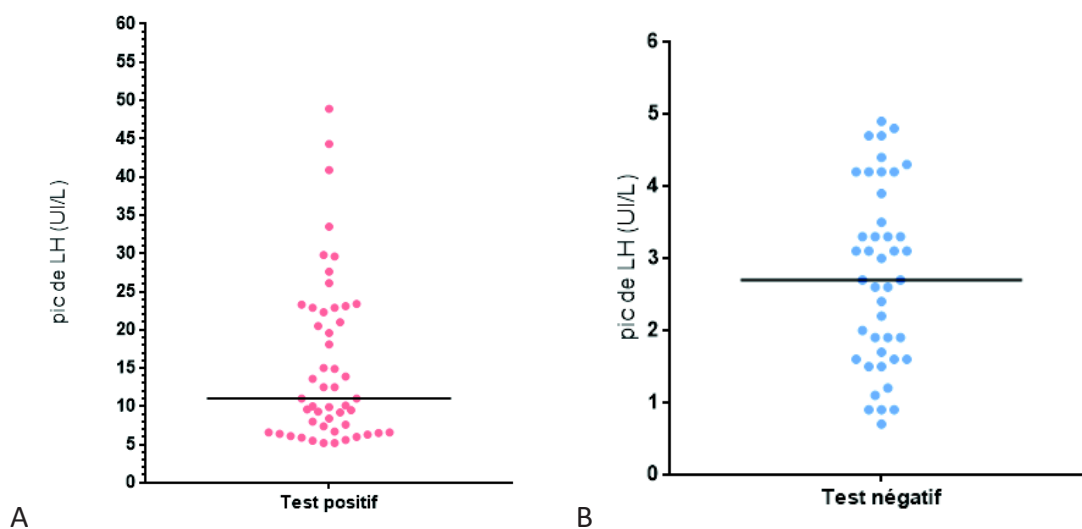


Figure 17 Répartition des valeurs du pic de LH dans le groupe positif (A) et dans le groupe négatif (B)

Concernant le ratio LH/FSH au pic, dans ce groupe, le ratio maximum était de 0,8. Toutes les patientes avaient donc un ratio LH/FSH inférieur à 1 et la plupart (83,7%) présentait un ratio < 0.4 U/l.

La répartition des valeurs du ratio dans le groupe test négatif apparaît dans la figure n° 18.

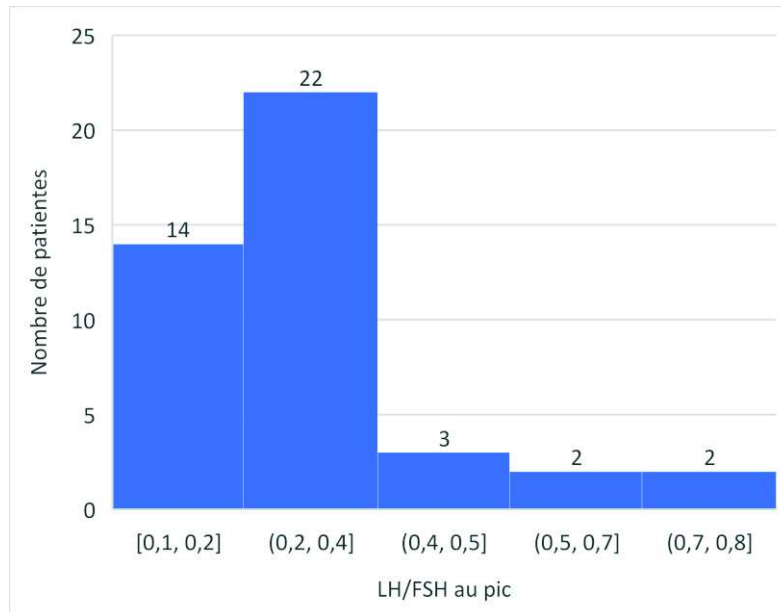


Figure 18 Répartition des valeurs du ratio LH/FSH au pic dans le groupe ayant un test négatif.

Concernant la hauteur utérine, elle a pu être recueillie chez 36 des 43 filles du groupe négatif (16,3% de données manquantes). On retrouve une valeur médiane à 30mm (IQR 27 – 34,2), avec des valeurs comprises entre 14 et 40mm. Parmi elles, 27 patientes (75%) avaient une mesure de hauteur utérine inférieure à 35mm.

La répartition de ces valeurs apparaît dans la figure n°19.

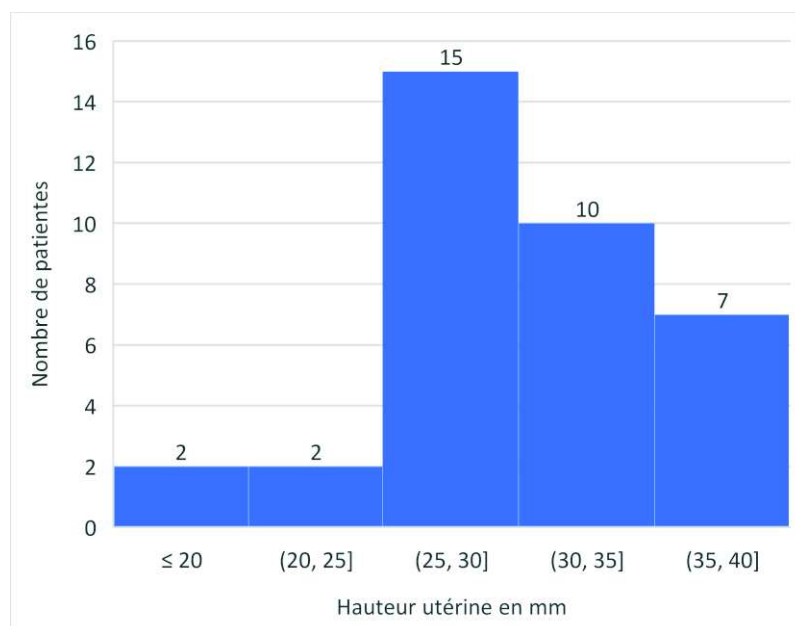


Figure 19 Répartition des mesures de la hauteur utérine dans le groupe négatif

Les caractéristiques anamnestiques, cliniques, biologiques et radiologiques du groupe test négatif sont résumées dans la table n°4.

Table 4 Caractéristiques de la population ayant un test LHRH négatif (n=43). Variables quantitatives

	moyenne (écart-type)	médiane [Q25-75]	min	max	n
Age au bourgeon mammaire	7.15 (0.613)	7.25 [6.75; 7.54]	6.00	8.00	43
Age au test LHRH	7.65 (0.678)	7.75 [7.13; 8.17]	6.25	8.90	43
Délai entre S2 et le test (en mois)	6.14 (3.11)	6.00 [3.00; 9.00]	1.00	12.0	43
IMC en DS	0.772 (1.11)	1.00 [0.100; 1.50]	-3.00	2.00	43
Pic LH (UI/L)	2.76 (1.24)	2.70 [1.65; 3.70]	0.700	4.90	43
Pic FSH	10.0 (4.42)	9.70 [7.65; 12.2]	1.90	23.1	43
LH/FSH au pic	0.301 (0.152)	0.263 [0.213; 0.317]	0.101	0.800	43
Hauteur uterine (en mm)	30.4 (5.93)	30.0 [27.0; 34.2]	14.0	40.0	36

C. Analyse comparative des deux groupes « test négatif » et « test positif »

Données anamnestiques et cliniques :

L'âge moyen à l'apparition du bourgeon mammaire était significativement plus élevé dans le groupe « test positif » comparé au groupe « test négatif » (7 ans 5 mois vs 7 ans 2 mois, $p < 0,05$).

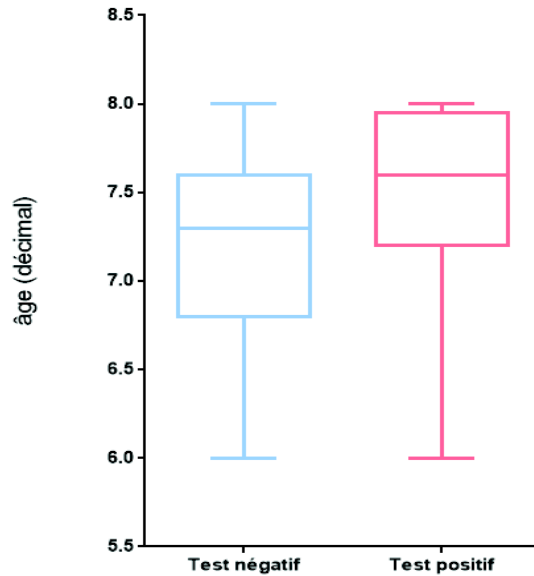


Figure 20 Age au bourgeon mammaire selon le groupe. Valeurs minimales, maximales, espace interquartile et médiane.

De même, l'âge moyen au test était lui aussi significativement plus élevé dans le groupe « test positif » comparé au groupe « test négatif » (8 ans vs 7 ans 8 mois, $p < 0,05$).

En revanche, L'IMC (en DS) et la présence d'un antécédent familial de puberté précoce n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes ($p > 0,05$).

Le délai moyen de réalisation du test LHRH était lui aussi comparable dans les 2 groupes.

Données biologiques et radiologiques :

Concernant le taux moyen de LH de base dans chacun des 2 groupes, l'analyse comparative objective une différence significative avec un taux plus élevé dans le groupe « test positif » comparé à celui obtenu dans le groupe « test négatif » (1,37 vs 0,240, $p < 0,05$).

La répartition des valeurs de LH de base dans les groupes « test positif » et « test négatif » apparaît dans la figure n°21.

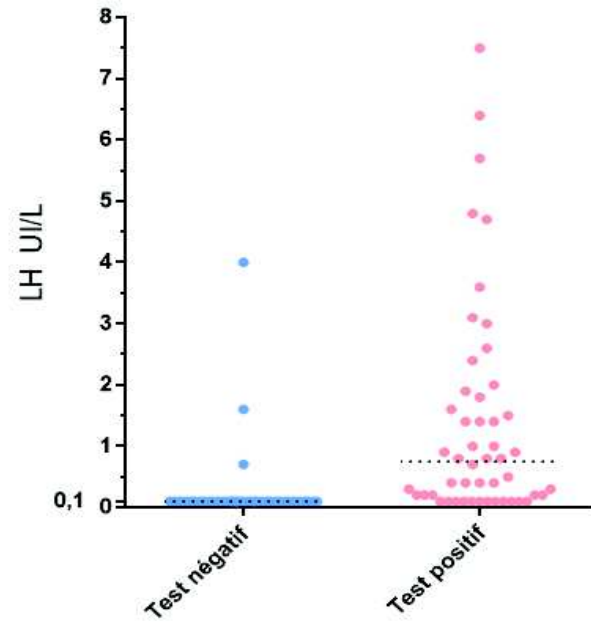


Figure 21 Répartition des valeurs de LH de base dans les groupes "test positif" et "test négatif"

Concernant le pic de FSH sous stimulation, la valeur moyenne était significativement plus basse (10,0 UI/L) dans le groupe « test négatif » avec des valeurs comprises entre 1,90 et 23,1UI/L comparée à la valeur moyenne dans le groupe « test positif » (12,2 UI/L), avec des valeurs comprises entre 7 et 24,7 UI/L ($p < 0,05$).

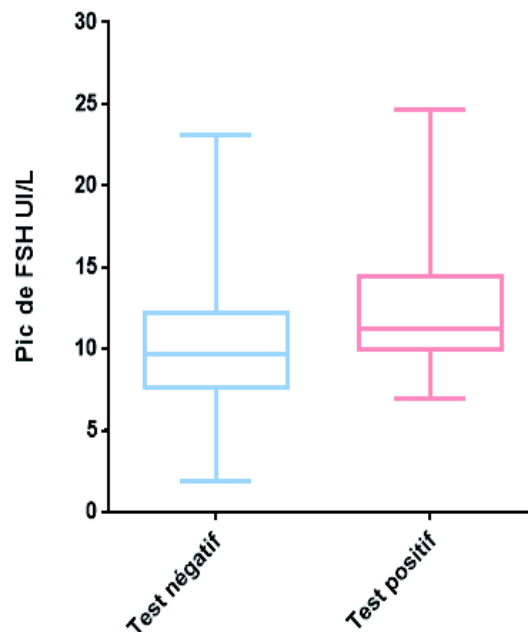


Figure 22 Répartition des valeurs du pic de FSH en fonction des groupes. Valeurs minimales et maximales, écart interquartile et médiane.

Concernant le ratio moyen LH/FSH au pic, il était également significativement plus bas à 0,3 dans le groupe « test négatif » comparé au ratio moyen de 1,35 dans le groupe « test positif » ($p < 0,05$).

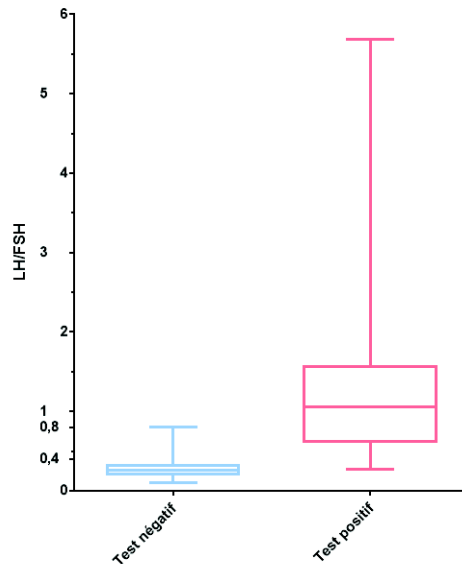


Figure 23 Répartition des valeurs du ratio LH/FSH selon le groupe. Valeurs minimales et maximales, écart interquartile et médiane.

Concernant la hauteur utérine, elle était significativement plus élevée dans le groupe « test positif » avec une moyenne à 37,9mm comparée à la valeur moyenne de 30,4mm dans le groupe « test négatif » ($p < 0,05$).

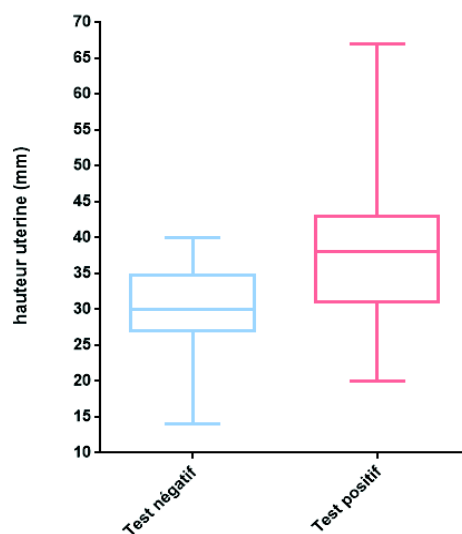


Figure 24 Hauteur utérine selon le groupe. Valeurs minimales, maximales, écart interquartile et médiane.

Un résumé des analyses comparatives des deux groupes est présenté dans la table ci-dessous, (table n°5).

Table 5 Analyse comparative des deux groupes de la population.

	Test Positif (n = 50)	Test Négatif (n = 43)	n	p	test
Age au bourgeon mammaire, Moyenne	7.44 (±0.563)	7.15 (±0.613)	92	0.023	Welch
Age au test HRH, Moyenne	8.02 (±0.604)	7.65 (±0.678)	93	<0.01	Welch
Délai entre S2 et le test (en mois), Moyenne	7.04 (±2.81)	6.14 (±3.11)	92	0.15	Welch
IMC en DS, Moyenne	0.786 (±1.05)	0.772 (±1.11)	86	0.95	Welch
LH à T0, Moyenne	1.37 (±1.77)	0.240 (±0.636)	93	<0.001	Welch
Pic FSH, Moyenne	12.2 (±3.33)	10.0 (±4.42)	93	0.011	Welch
LH/FSH au pic, Moyenne	1.35 (±1.05)	0.301 (±0.152)	93	<0.001	Welch
Hauteur utérine (en mm), Moyenne	37.9 (±8.45)	30.4 (±5.93)	79	<0.001	Welch
Antécédents familiaux de puberté précoce					
Non ou Non connu	34 (68%)	31 (72%)	65	0.67	Chi2
Oui	16 (32%)	12 (28%)	28	-	-

D. Analyse univariée et multivariée

L'analyse univariée retrouve 3 variables associées significativement à une augmentation du risque d'avoir un test LHRH positif : L'âge au bourgeon mammaire avec un OR à 1,09 (IC à 95% 1,01-1,17), la hauteur utérine avec un OR 1,17 (IC 95% 1,08- 1,27) et la valeur de la LH de base avec un OR 1,16 (IC 95% 1,05 1,28).

L'analyse multivariée a été réalisée sur 79 patientes (14 données manquantes), à partir des variables significatives de l'analyse univariée.

Pour 0,1 an d'âge en plus, le risque d'avoir un test LHRH positif augmente d'environ 10 % (OR 1,10 avec IC à 95% (0,998 1,217)). Pour chaque millimètre de hauteur utérine en plus, le risque d'avoir un test LHRH positif augmente d'environ 11 % (OR 1,11 avec IC à 95% (1,018 1,219)). Pour une augmentation de 0,1 UI/L de la valeur LH de base, le risque d'avoir un test LHRH positif augmente d'environ 9 % (OR 1,09 avec IC à 95% (1,007 1,195)).

Table 6 Modèle de régression logistique, univarié

Variables	Analyse univariée	
	Odds ratio (95 % CI)	p
Age au bourgeon mammaire (n = 92)	1,09 ^a (1,01 ; 1,17)	0,0248*
Délai au test (n = 92)	1,11 (0,96 ; 1,28)	0,1484
Hauteur utérine (en mm) (n = 79)	1,17 ^b (1,08 ; 1,27)	0,0002*
LH à T0 (n = 93)	1,16 ^c (1,05 ; 1,28)	0,0034*
IMC (en DS) (n = 86)	1,01 (0,68 ; 1,51)	0,9516
Antécédent de puberté précoce (n = 93)		
Non	Référence	
Oui	1,22 (0,50 ; 2,97)	0,6681

* p ≤ 0,05 avec le modèle de régression logistique

^a OR lié à l'augmentation de 0,1 an d'âge

^b OR lié à l'augmentation d'un millimètre de la hauteur utérine

^c OR lié à l'augmentation de 0,1 UI/L de la valeur LH de base

Table 7 Modèle de régression logistique multivarié. 79 patientes.

Variables	Analyse multivariée (n = 79)	
	Odds ratio (95 % CI)	p
Age au bourgeon mammaire	1,102 ^a (0,998 ; 1,217)	0,0543*
Hauteur utérine (en mm)	1,114 ^b (1,018 ; 1,219)	0,0186*
LH à T0	1,097 ^c (1,007 ; 1,195)	0,0343*

* p ≤ 0,05 avec le modèle de régression logistique

^a OR lié à l'augmentation de 0,1 an d'âge

^b OR lié à l'augmentation d'un millimètre de la hauteur utérine

^c OR lié à l'augmentation de 0,1 UI/L de la valeur LH de base

E. Score pronostique

1. Création du score

Un score de prédiction de résultat positif au test LHRH a été créé à partir des 3 variables significatives en analyse multivariée.

Il est construit à partir de la formule mathématique suivante :

Score = $-2,3087 + 1,2346 * \text{Code Age} + 1,8227 * \text{Code Hauteur utérine} + 3,4483 * \text{Code LH de base}$.

Pour chacune des 3 variables, le code est 0 ou 1 selon la valeur (table n°8).

Table 8 Codage utilisé pour les 3 variables pour le calcul du score pronostique.

Variables	Valeur	Codage
Âge aux premiers signes pubertaires (décimal)	< 7,5	0
	≥ 7,5	1
Hauteur utérine en mm	< 38	0
	≥ 38	1
Valeur LH de base (UI/L)	≤ 0,1	0
	> 0,1	1

Le seuil de notre test a été défini à 0,678873. Il s'agit du seuil nous permettant d'obtenir une sensibilité et une spécificité optimale. Il a été déterminé grâce à l'indice de Youden.

Ainsi, un score pronostique supérieur à 0,678873 permet de prédire un résultat positif au test LHRH avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 88%.

La courbe ROC associée à notre test au seuil de 0,678873 apparaît dans la figure n°25. L'aire sous la courbe (AUC) et son intervalle de confiance à 95% sont : 0,9118 [0,8470 ; 0,9767]. Elle témoigne d'une bonne capacité discriminante de notre score.

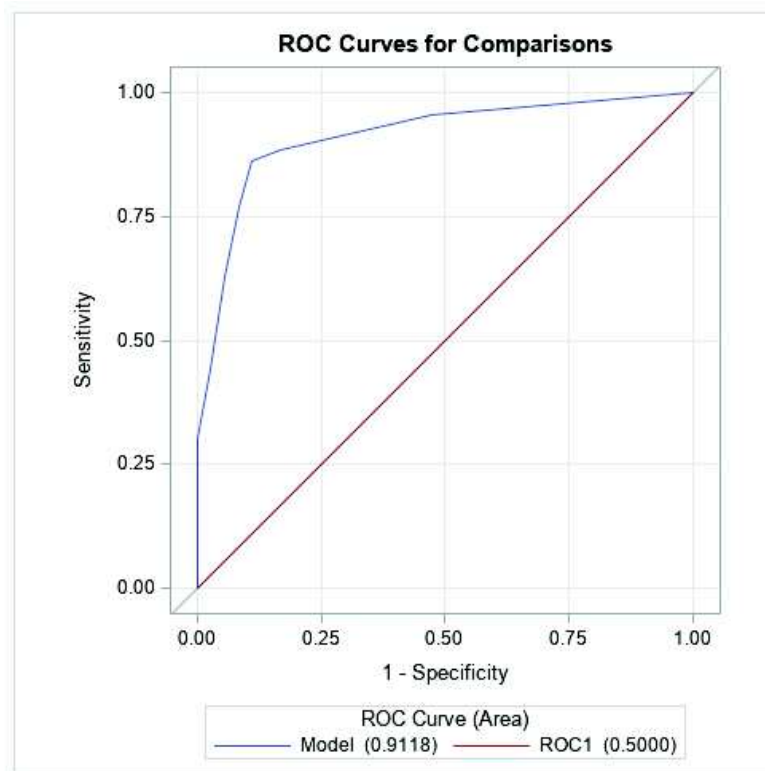


Figure 25 Courbe ROC de notre test, au seuil de 0,678873

Les caractéristiques statistiques intrinsèques et extrinsèques de notre score pronostique apparaissent dans la table n°9.

Table 9 Caractéristiques statistiques du score pronostique

Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Youden	Seuil
0,8604	0,8888	0,9024	0,8421	0,749354	0,678873

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

L'utilisation de ce score avec le seuil de 0,678893 dans notre population, permet de classer correctement 69 des 79 patientes (87%) dans leur groupe correspondant à leur résultat au test LHRH (37 dans le groupe « positif » et 32 dans le groupe « négatif »). Chez 10 patientes, le résultat du score ne correspond pas au résultat du test. En effet, pour 6 d'entre elles, le score est inférieur au seuil alors qu'elles ont un test LHRH positif (6 « faux négatifs »). On note que chez ces 6 patientes, toutes avaient un taux de base de LH inférieur ou égal à 0,1UI/L. Le taux précis de LH de base a été recherché à postériori chez ces 6 patientes : 3 d'entre elles avaient une LH <0,1UI/L (méthode utilisée au laboratoire insuffisamment discriminante) et les 3 autres une LH égale à 0,1UI/L.

Pour les 4 autres patientes, le score calculé est supérieur au seuil alors que le résultat du test au LHRH est négatif (4 « faux positifs »). On note que chez 3 de ces 4 patientes, la LH de base est supérieure à 0,1UI/L.

Table 10 Liste des patientes « Faux négatifs ».

Age au bourgeon mammaire (décimal)	Hauteur utérine (mm)	LH de base (UI/L)	Pic de LH (UI/L)	Résultat du Test LHRH	Score pronostique
8	37.6	<0.1	9,3	P	0.25462
6.3	27.1	<0.1	5,2	P	0.09040
8	24	<0.1	6,1	P	0.25462
6.5	20	0.1	6,6	P	0.09040
7.6	25	0.1	5,2	P	0.25462
6.9	40	0.1	9,9	P	0.38084

P : test positif

Table 11 Liste des patientes « Faux positifs ».

Age au bourgeon mammaire (décimal)	Hauteur utérine (mm)	LH de base (UI/L)	Pic de LH (UI/L)	Résultat du Test LHRH	Score pronostique
6	32	4	4,2	N	0.75761
8	25	0.7	4,7	N	0.91484
7	40	1.6	3,3	N	0.95084
8	40	<0.1	0,7	N	0.67887

N : test négatif

Table 12 Résumé de la répartition des patients selon le résultat au test LHRH et selon le résultat de notre score pronostique.

	Méthode de référence		Total
	Malades (Test LHRH +)	Non malades (Test LHRH -)	
Test positif Score pronostique \geq 0,6788	37	4	41
Test négatif Score pronostique $<$ 0,6788	6	32	38
Total	43	36	79

2. Validation du score

Afin de tester l'efficacité de ce score et du seuil de 0,678873, une validation interne a été effectuée via une méthode de rééchantillonnage par Bootstrap.

Le rééchantillonnage a été réalisé 2000 fois. Le seuil optimal de 0,678873 a été retrouvé dans 1392 échantillons sur 2000, soit dans 69,9% des cas.

Table 13 Fréquence des seuils trouvés avec rééchantillonnage par Bootstrap

Seuil	Fréquence	Pourcentage
0.2546241598	3	0.15
0.3808363171	413	20.65
0.6788735697	1392	69.60
0.757606191	186	9.30
0.9148386486	6	0.30

V. Discussion

La puberté précoce est un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Pouvoir en affirmer l'évolutivité est important dans la mesure où il existe des enjeux thérapeutiques. Le test au LHRH est actuellement l'outil diagnostique utilisé pour mettre en évidence l'activation de l'axe gonadotrope. Ce test nécessite plusieurs prélèvements sanguins et est dans la majorité des cas uniquement effectué lors d'une hospitalisation de jour, dont le coût est par ailleurs non négligeable.

Cette étude nous a donc permis de mieux étudier les différents facteurs prédictifs cliniques et biologiques de l'activation de l'axe gonadotrope et de proposer un score pronostique aspirant à mieux cibler la population nécessitant la réalisation d'un test LHRH.

Dans notre étude réalisée sur 93 patientes présentant un développement mammaire précoce, 54% d'entre elles avaient un test LHRH positif. L'activation de l'axe gonadotrope n'était donc présente que dans environ 1 cas sur 2. Ce résultat montre la nécessité de mieux cibler la population chez qui le test de stimulation au LHRH est requis.

L'analyse des facteurs prédictifs potentiels d'activation de l'axe gonadotrope dans notre population retrouve en analyse univariée et multivariée l'impact de 3 variables : l'âge au bourgeon mammaire, la mesure de la hauteur utérine ainsi que le taux de LH de base.

En revanche, dans notre étude, L'IMC et le fait d'avoir des antécédents familiaux de puberté précoce n'étaient significativement pas associés au résultat du test LHRH.

Grâce à ces analyses, nous avons construit un score pronostique qui permet de prédire le résultat du test au LHRH avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 88%. Ce score a été validé sur 69 des 79 patientes de notre population pour lesquelles le score était applicable. La validation interne de notre score par méthode Bootstrap retrouve le seuil discriminant de notre score dans 1392 des 2000 tirages (soit dans 70% des cas).

A. Comparaison aux données de la littérature

1. Dosage de la LH de base

Dans la littérature, le taux de LH de base a déjà été évoqué comme pouvant être un critère diagnostique de puberté précoce (52–55). Toutefois, les seuils déterminés varient entre 0,1 et 1,5UI/L avec des sensibilités et des spécificités comprises entre 60 et 100% (56). Cette variation de seuil peut être due à la technique de dosage de LH utilisée, différente selon les études, ce qui peut influencer sur le seuil de détection et sur la précision de la mesure, rendant difficile les comparaisons. Dans notre étude, nous avons retrouvé le même seuil de 0,1UI/L que celui retrouvé dans l'étude de Y. Pasternak et al.(52) avec une spécificité de 94,7% et une sensibilité de 64,4%. La technique de dosage par immunochimiluminescence utilisée était similaire à la nôtre mais avec des trousse de dosage différentes.

Dans notre étude, en utilisant le seuil de 0,1UI/L comme seul critère diagnostique de l'activation de l'axe gonadotrope, on entraîne un classement erroné chez 15 patientes sur les 93 étudiées (16%). En effet, 3 patientes avec un taux de LH de base supérieur 0,1UI/L avaient finalement un test de stimulation au LHRH négatif, donc sans activation de l'axe gonadotrope ; et 12 patientes avec un taux de LH de base inférieur ou égal à 0,1UI/L avaient un test de stimulation de type pubère.

Ce pourcentage est plus élevé (avec le même seuil de LH de base) dans l'étude de Y. Pasternak (52), avec 17 patientes « mal classées » sur 80 (21,2%). En effet dans cette étude, 2 patientes avaient un taux de LH de base supérieure à 0,1UI/L parmi les 38 patientes prépubères de l'étude et 15 patientes avaient un taux de LH de base inférieur ou égal à 0,1UI/L parmi les 42 présentant une puberté précoce. Ainsi, pris isolément, nous pouvons conclure qu'un taux de LH de base supérieur à 0,1UI/L témoigne dans la majorité des cas de l'activation de l'axe gonadotrope mais il ne peut cependant pas, à lui seul, affirmer cette activation.

Notre étude s'est donc intéressée à d'autres paramètres radiologiques et cliniques

2. Mesure de la hauteur utérine

Dans notre étude, la mesure de la hauteur utérine a été la donnée échographique retenue. Il s'agissait de la donnée la plus fréquemment retrouvée dans les comptes-rendus des échographies pelviennes. L'analyse de cette donnée montre que cette mesure était dans la majorité des cas inférieure à 35 mm dans le groupe prépubère (80%) et supérieure à 35 mm dans le groupe pubère (67,4%). Toutefois, nous avons mis en évidence un chevauchement important des mesures de la hauteur utérine dans notre population. En effet, nous avons relevé chez une de nos patientes une hauteur utérine à 40mm alors que son test de stimulation au LHRH était négatif. A l'inverse, des mesures de la hauteur utérine inférieures à 30 mm ont été retrouvées chez plusieurs patientes qui présentaient un test au LHRH positif.

Cette discordance peut s'expliquer par la subjectivité de la mesure et par les contraintes de l'acquisition qui nécessite une vessie pleine pour avoir une échogénicité maximale. Les modifications des paramètres des organes génitaux internes peuvent aussi apparaître assez tôt dans le déroulement pubertaire et cela, parfois avant la positivité du test au LHRH (39). Aussi, l'échographie pelvienne reste un examen avec une faible sensibilité et cette mesure de l'utérus n'apparaît pas comme un critère prédictif de l'activation de l'axe gonadotrope probant.

Toutefois, cet examen permet d'objectiver l'imprégnation oestrogénique des organes génitaux internes et en cas de test au LHRH négatif, il apparaît important de reconstrôler l'échographie à distance afin d'évaluer l'évolution de la puberté.

Dans la littérature, d'autres mesures apparaissent plus significatives à l'échographie pelvienne. Ainsi dans l'étude de M. Badouraki (56), le volume ovarien est le paramètre qui permet d'identifier les patientes (âgées de 6 à 8 ans) présentant une puberté précoce avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 89,5% pour un volume seuil de 3,35cm³. Dans l'étude de De Vries (39), c'est la mesure de l'endomètre qui est retenue, un endomètre épaissi n'étant retrouvé que chez les jeunes filles présentant une réelle puberté précoce et jamais chez les patientes du groupe « prémature thélarche ». Enfin, le doppler des artères utérines apparaît aussi comme un examen pouvant aider dans le diagnostic de puberté précoce (57).

3. IMC

Dans la littérature, le lien entre surpoids, obésité et puberté précoce a largement été montré, avec un effet de l'augmentation de l'indice de masse corporelle sur l'avance de l'âge de la puberté et de la ménarche (58). Dans notre étude, nous n'avons pas montré d'impact de l'IMC, la moyenne de ce dernier étant retrouvé similaire dans les 2 groupes de patientes, qu'elles aient un test positif ou négatif. Des résultats identiques ont été retrouvés dans 2 autres études, dans lesquelles l'IMC n'apparaissait pas comme un facteur différenciant les prématures thélarches et les pubertés précoces. (39,59).

Cette observation peut possiblement s'expliquer par la taille de notre échantillon et par la difficulté de l'examen clinique en cas d'obésité ou de surpoids qui peut entraîner parfois un « faux diagnostic clinique » de développement mammaire, correspondant en fait à un excès d'adiposité mammaire.

4. Score pronostique

Dans la littérature, 2 études récentes ont proposé un score pronostique d'activation de l'axe gonadotrope.

L'étude de Shu-Nin Yeh et al. (45), parue en décembre 2020, propose un score basé sur le taux de LH de base, sur le taux de FSH de base et sur le stade de Tanner. Ce score permettait de prédire avec une sensibilité de 75,8% et une spécificité de 72% une activation de l'axe gonadotrope.

Toutefois, dans cette étude, une bien meilleure sensibilité et spécificité de près de 100% était obtenue par un dosage unique de LH, 30 minutes après la stimulation par GnRH. L'utilisation du score n'avait donc pas été retenue.

La deuxième étude, publiée plus récemment cette année par You et al. (60), propose un score permettant de classer les patientes en 3 groupes de risques d'activation de l'axe gonadotrope : bas, moyen et haut risque, en se basant sur 3 paramètres : l'âge au début pubertaire, le taux de LH de base (avec une limite de détection de LH à 0,2UI/L) et des données de l'échographie pelvienne (volume utérin et volume ovarien). Dans cette étude, le score permettait de classer les patientes dans les groupes « bas risque » et « haut risque » avec des sensibilités et des spécificités élevées (entre 95 et 100%), suggérant ainsi que le diagnostic de

puberté précoce pourrait être posé sans la réalisation du test de stimulation LHRH pour le groupe « haut risque ». Toutefois sur les 313 patientes étudiées, 210 (67%) étaient classées, avec l'utilisation du score, dans le groupe « moyen risque », ce qui ne permettait donc pas en pratique courante de connaître le statut de l'axe gonadotrope dans la majorité des cas.

Dans notre étude, nous proposons un score pronostique permettant de prédire, avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 88% un résultat positif au test LHRH. La bonne capacité discriminante de notre modèle, vérifiée par une AUC supérieure à 90%, permet de préjuger du statut de l'axe gonadotrope chez 87% des patientes. Ce score apparaît donc de meilleure qualité que celui proposé dans les études précédentes.

L'utilisation de notre score dans notre population retrouve 6 « faux négatifs ». Dans ce groupe, le taux faible de LH de base (inférieur ou égal à 0,1UI/L) témoigne très probablement d'une évolution pubertaire récente. Pour 3 d'entre elles, l'âge à l'apparition du bourgeon mammaire s'approche de 8 ans, ce qui correspond à un début pubertaire « quasi-physiologique » et la question de la freination pubertaire sous-jacente se pose essentiellement au regard des résultats de l'âge osseux et de l'imprégnation oestrogénique des organes génitaux internes. Pour les 3 autres patientes, le taux de LH de base faible n'inciterait pas à la mise en place d'un traitement freinateur, c'est pourquoi le suivi régulier de l'évolution pubertaire et le contrôle de l'imagerie (échographie pelvienne notamment) est nécessaire afin de rechercher des signes d'imprégnation oestrogénique qui amènerait à réaliser un test au LHRH afin de discuter l'indication à un traitement freinateur chez ces patientes.

De plus, notre score retrouve aussi 4 patientes « faux positifs ». Deux d'entre elles étaient âgées de 8 ans à l'apparition du bourgeon mammaire, 3 avaient une LH de base supérieure à 0,1UI/L et 2 une hauteur utérine à 40 millimètres. Il est donc très probable que le résultat du score témoigne d'une réelle puberté évolutive et il est possible que le résultat au test de stimulation de type prépubère ne soit pas totalement fiable. Dans ces cas, l'indication d'un traitement freinateur ne doit pas être basée uniquement sur le résultat du score mais doit, une nouvelle fois, prendre en compte l'ensemble des données cliniques, échographiques et leur évolutivité.

Au total, l'utilisation de notre score pronostique dans notre population, permet d'affirmer sans erreur l'activation de l'axe gonadotrope chez 37 patientes. On peut donc penser qu'il

aurait permis d'éviter la réalisation du test au LHRH chez ces patientes et restreindre son utilisation à uniquement 42 patientes (53%), notamment en cas d'évolutivité des signes cliniques pubertaires ou des données d'imagerie faisant craindre une altération du pronostic de taille et l'arrivée précoce des menstruations. Cependant, la présence des 4 patientes « faux positif » nous amène à réfléchir aux conséquences de l'initiation d'un traitement chez ces patientes chez qui l'axe gonadotrope n'était finalement pas actif.

B. Forces et limites de l'étude

Notre étude comprend une large population de filles, évaluées à différentes périodes, sur une durée totale relativement longue de 7 ans. De plus, parmi les données retenues pour la réalisation de notre analyse, peu de données étaient manquantes. Par ailleurs, tous les tests de stimulation au LHRH, ainsi que le dosage de la LH de base, ont été réalisés au CHU de Rouen avec un protocole identique, dans le même laboratoire et avec la même technique, permettant d'exclure un biais de mesure.

Nos résultats significatifs permettant de différencier les patientes avec une prématurité thélarche de celles avec une puberté précoce sont similaires à ceux retrouvés dans différentes études antérieures à savoir : l'âge au début pubertaire, le taux de LH de base et la mesure de la hauteur utérine.

Nous avons pu établir un score pronostique de puberté précoce, ce qui n'a été fait, à notre connaissance que dans 2 études récentes, mais avec des modalités très différentes, notamment concernant la population, la classification et le seuil de détection des dosages biologiques. Notre score pronostique prédit un résultat au test LHRH positif avec une bonne sensibilité et spécificité, et permettrait d'éviter le test au LHRH dans près d'un cas sur 2 en cas de score supérieur au seuil défini. De plus, notre score utilise des examens facilement réalisables en dehors d'un centre hospitalier. De surcroît, la validation interne du seuil de notre score par la méthode Bootstrap est plutôt satisfaisante.

Il est toutefois important de poser les limites de notre étude afin notamment de réfléchir aux améliorations ultérieures à apporter pour la construction notre score pronostique.

1. La population

Tout d'abord, la méthodologie employée pour le recrutement de la population est discutable. En effet, notre population étudiée inclus une cohorte préexistante constituée pour le besoin d'une étude précédente dont les données n'ont pas été vérifiées, mais qui ont pour certaines, été complétées. De plus, les critères d'inclusion ayant permis la constitution de la cohorte précédente, ont dû être strictement respectés pour respecter la cohérence. Ainsi, seules les patientes âgées de plus de 6 ans et de moins de 8 ans ont été incluses. La limite supérieure de 8 ans a été fixée pour répondre au critère de définition de puberté précoce. La limite inférieure de 6 ans a été posée afin d'éviter les pubertés précoces non idiopathiques, plus fréquentes chez les plus jeunes ainsi que les thélarches transitoires souvent physiologiques chez les très jeunes filles de moins de 2-3 ans. Cette limite d'âge inférieure est cependant critiquable, puisqu'avec l'avance de l'âge de la puberté de manière globale dans la population générale, une vraie puberté précoce peut être retrouvée avant l'âge de 6 ans.

2. Le recueil des données

Une des limites majeures de notre étude est le fait que certaines données recueillies étaient basées sur les déclarations des parents, et donc subjectives. Il s'agit : de l'âge au bourgeon mammaire et des antécédents familiaux de puberté précoce, pouvant entraîner un biais de mémoire ou de classement. L'âge réel de l'apparition du bourgeon mammaire peut, par exemple, être facilement surestimé en cas de surpoids ou sous-estimé si passé inaperçu.

Les paramètres échographiques sont eux aussi subjectifs puisque les mesures des paramètres des organes génitaux internes peuvent dépendre des opérateurs, souvent différents, et parfois non entraînés. Aucun protocole précis n'est appliqué lors de la réalisation de l'échographie et certaines mesures n'ont d'ailleurs pas été effectuées ou retrouvées dans tous les comptes-rendus. Notons que la relecture de l'échographie à posteriori est impossible du fait du caractère dynamique de l'examen.

Plusieurs autres données en lien avec la croissance et la puberté ont été recueillies, telles que la vitesse de croissance, l'âge osseux ou les résultats de l'IRM cérébrale. Cependant, ces données apparaissent uniquement dans la deuxième cohorte recueillie entre 2017 et 2019. Elles n'ont donc pas été exploitées pour des soucis d'homogénéité avec la cohorte antérieure. Une étude ultérieure, poursuivant la cohorte la plus récente, permettrait de déterminer si ces données amélioreraient le score pronostique. Toutefois, la vitesse de croissance notamment, alors qu'elle est connue comme étant un critère essentiel de l'évolutivité de la puberté, est peu rapportée sur les comptes-rendus d'hospitalisation de jour. L'âge osseux, quant à lui, reste une évaluation très subjective, malgré l'Atlas de Greulich and Pyle. De plus, de nombreux clichés n'étaient pas réalisés au CHU de Rouen, et il aurait été fastidieux de tous les récupérer à posteriori pour une relecture par une personne unique. Concernant l'IRM cérébrale nous avons choisi de ne pas l'intégrer dans nos critères d'analyse, la grande majorité étant normale, vu l'âge des patientes retenues.

C. Améliorations et perspectives

Si les variables cliniques, biologiques et radiologiques associées au diagnostic de puberté précoce sont maintenant bien connues, affirmer l'activation de l'axe gonadotrope chez les patientes présentant un profil intermédiaire reste difficile.

Une harmonisation du recueil des paramètres de l'échographie pelvienne pourrait nous permettre d'affiner nos résultats. Un protocole unique de réalisation permettrait de limiter au maximum la variabilité inter-opérateur puisqu'il est évident que toutes les échographies ne peuvent pas être réalisées par la même personne.

De plus, une informatisation des courbes de croissance sur la base de données CDP2 du CHU nous permettrait aussi de pouvoir prendre en compte la valeur de la vitesse de croissance chez un plus grand nombre de patients.

Enfin, une technique de dosage plus précise, permettant de discriminer les valeurs de LH à 0,1UI/L et les valeurs inférieures, serait à évaluer.

Concernant notre score pronostique, il nécessite une validation externe auprès d'une plus large population, idéalement dans plusieurs centres, afin de vérifier son efficacité. Une simplification de son utilisation en pratique courante pourrait être effectuée via l'utilisation d'un tableur Excel. De plus, une analyse de variables complémentaires, non réalisée ici, intégrant le dosage de l'œstradiol, la vitesse de croissance, l'âge osseux ou le volume des ovaires, pourrait être prise en compte afin de vérifier si l'un ou plusieurs de ces paramètres, augmenteraient la sensibilité ou la spécificité du score.

VI. Conclusion

Notre étude retrouve une association significative entre l'activation de l'axe gonadotrope et : l'âge à l'apparition du bourgeon mammaire, le taux de la LH de base et la hauteur utérine. Cependant, aucun de ces critères pris isolément, ne permet d'affirmer avec certitude une activation de l'axe gonadotrope. Nous avons donc proposé un score pronostique basé sur ces 3 paramètres significatifs. Dans notre cohorte, l'utilisation de ce score montre une corrélation avec le résultat du test de stimulation au LHRH chez 87% des filles présentant un développement mammaire précoce. L'utilisation d'un tel score pourrait donc se substituer, dans les années à venir, à la réalisation du test au LHRH en pratique courante, et réduire ainsi le coût lié à une hospitalisation. Néanmoins, afin de limiter les faux positifs et les faux négatifs, une amélioration doit être discutée notamment en intégrant des données plus reproductibles et après validation dans une plus large population.

Toutefois, ces données biologiques restent des données complémentaires qui aident le clinicien dans la décision d'introduction d'un traitement freinateur. En effet, cette décision ne peut se passer de l'évaluation de l'évolutivité clinique du développement pubertaire et de la croissance, ainsi que de la répétition, si nécessaire, des examens complémentaires (échographie pelvienne et âge osseux), afin de ne pas méconnaître un réel début pubertaire et d'éviter les conséquences d'une puberté précoce sur la taille finale et le développement psycho-social.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* avr 2018;48:62-89.
2. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ.* 13 janv 2020;l6597.
3. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164-74.
4. Lalwani S, Reindollar RH, Davis AJ. Normal onset of puberty. *Obstet Gynecol Clin North Am.* juin 2003;30(2):279-86.
5. Leka-Emiri S, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP). *J Endocrinol Invest.* août 2017;40(8):789-802.
6. Barroso A, Roa J, Tena-Sempere M. Neuropeptide Control of Puberty: Beyond Kisspeptins. *Semin Reprod Med.* juill 2019;37(04):155-65.
7. Masson E. Pubertés précoces [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/17909/pubertes-precoces>
8. Jean-Claude C, Juliane L. Precocious Puberty. *N Engl J Med.* 2008;12.
9. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PCA da, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* avr 2016;60(2):163-72.
10. Maione L, Christin-Maître S, Chanson P, Young J. Contrôle de l'axe gonadotrope : nouveaux aspects physiologiques et thérapeutiques. *Ann Endocrinol.* oct 2017;78:S31-40.
11. Villanueva C, Argente J. Pathology or Normal Variant: What Constitutes a Delay in Puberty? *Horm Res Paediatr.* 2014;82(4):213-21.
12. Guimiot F, Chevrier L, Dreux S, Chevenne D, Caraty A, Delezoide AL, et al. Negative fetal FSH/LH regulation in late pregnancy is associated with declined kisspeptin/KISS1R expression in the tuberal hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2012;97(12):E2221-2229.
13. Kurtoğlu S, Baştuğ O. Mini puberty and its interpretation. *Turk Pediatri Arsivi.* sept 2014;49(3):186-91.
14. Wu FC, Borrow SM, Nicol K, Elton R, Hunter WM. Ontogeny of pulsatile gonadotrophin secretion and pituitary responsiveness in male puberty in man: a mixed longitudinal and cross-sectional study. *J Endocrinol.* nov 1989;123(2):347-59.

15. Latronico AC, Brito VN, Carel J-C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* mars 2016;4(3):265-74.
16. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent Decline in Age at Breast Development: The Copenhagen Puberty Study. *PEDIATRICS.* 1 mai 2009;123(5):e932-9.
17. Willemsen RH, Elleri D, Williams RM, Ong KK, Dunger DB. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls. *Nat Rev Endocrinol.* juin 2014;10(6):352-63.
18. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* oct 2003;24(5):668-93.
19. Tanner JM. Trend towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. *Nature.* 11 mai 1973;243(5402):95-6.
20. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med.* 29 avr 1982;306(17):1033-5.
21. Kaplowitz P, Bloch C, the SECTION ON ENDOCRINOLOGY. Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics.* janv 2016;137(1):e20153732.
22. Ritzén EM. Early Puberty: What Is Normal and When Is Treatment Indicated? *Horm Res Paediatr.* 2003;60(3):31-4.
23. Ong KK, Elks CE, Li S, Zhao JH, Luan J, Andersen LB, et al. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat Genet.* juin 2009;41(6):729-33.
24. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics.* avr 2003;111(4 Pt 1):844-50.
25. Limal JM, Coutant R, Rouleau S. Puberté précoce chez les enfants adoptés de pays étrangers. *Arch Pédiatrie.* mai 2002;9:231-3.
26. Lebrethon MC, Bourguignon JP. Aspects récents des mécanismes neuroendocriniens de la puberté. *Arch Pédiatrie.* mai 2002;9:226-8.
27. Patisaul HB. Effects of Environmental Endocrine Disruptors and Phytoestrogens on the Kisspeptin System. In: Kauffman AS, Smith JT, éditeurs. *Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [cité 19 juill 2021]. p. 455-79. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 784). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-6199-9_21
28. Ibarreta D, Daxenberger A, Meyer HH. Possible health impact of phytoestrogens and xenoestrogens in food. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* mars 2001;109(3):161-84.

29. Teilmann G, Petersen JH, Gormsen M, Damgaard K, Skakkebaek NE, Jensen TK. Early Puberty in Internationally Adopted Girls: Hormonal and Clinical Markers of Puberty in 276 Girls Examined Biannually over Two Years. *Horm Res.* 2009;72(4):236-46.
30. Baron S, Battin J, David A, Lima JM. Puberté précoce chez des enfants adoptés de pays étrangers. :8.
31. Golub MS, Collman GW, Foster PMD, Kimmel CA, Meyts ER-D, Reiter EO, et al. Public Health Implications of Altered Puberty Timing. *Pediatrics.* 1 févr 2008;121(Supplement 3):S218-30.
32. Carel J-C, Léger J. Precocious Puberty [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc0800459>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc0800459>
33. Herman-Giddens ME. Sexual Precocity in Girls: An Association With Sexual Abuse? *Am J Dis Child.* 1 avr 1988;142(4):431.
34. Sultan C, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S, Ecochard A, Kalfa N. Expression clinique des précocités pubertaires chez la fille. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2005;33(4):197-207.
35. Sømmod ME, Vestergaard ET, Kristensen K, Birkebæk NH. Increasing incidence of premature thelarche in the Central Region of Denmark - Challenges in differentiating girls less than 7 years of age with premature thelarche from girls with precocious puberty in real-life practice. *Int J Pediatr Endocrinol.* déc 2016;2016(1):4.
36. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* août 2018;32(4):343-54.
37. de Vries L, Street K, Tiqva P. Pelvic Ultrasound for Diagnosis of Precocious Puberty. :8.
38. 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.* févr 2013;41(2):84-93.
39. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* juin 2006;154(6):891-8.
40. Lee SH, Joo EY, Lee J-E, Jun Y-H, Kim M-Y. The Diagnostic Value of Pelvic Ultrasound in Girls with Central Precocious Puberty. *Chonnam Med J.* 2016;52(1):70.
41. Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Ng SM, Cassio A, Mul D, Cisternino M, et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr.* oct 2003;143(4):445-50.
42. L. Iughetti, B. Predieri, M. Ferrari, C. Gallo, L. Livio, S. Milioli, et al. Diagnosis of Central Precocious Puberty: Endocrine Assessment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1 juill 2000;13(Supplement):709-16.

43. Ab Rahim SN, Omar J, Tuan Ismail TS. Gonadotropin-releasing hormone stimulation test and diagnostic cutoff in precocious puberty: a mini review. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 30 sept 2020;25(3):152-5.
44. Fuqua JS. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2013;98(6):2198-207.
45. Yeh S-N, Ting W-H, Huang C-Y, Huang S-K, Lee Y-C, Chua W-K, et al. Diagnostic evaluation of central precocious puberty in girls. *Pediatr Neonatol.* mars 2021;62(2):187-94.
46. Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, Hadjidakis D, Levidou G, Vakaki M, et al. The Efficacy and Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Childhood and Adolescence: A Single Center, Long-Term Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2010;95(1):109-17.
47. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, et al. Lack of Effect of GnRH Agonists on Final Height in Girls with Advanced Puberty: A Randomized Long-Term Pilot Study. 1999;84(10):4.
48. Copeland W, Shanahan L, Miller S, Costello EJ, Angold A, Maughan B. Outcomes of early pubertal timing in young women: a prospective population-based study. *Am J Psychiatry.* oct 2010;167(10):1218-25.
49. Lahlou N, Carel J-C, Chaussain J-L, Roger M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GnRH Agonists: Clinical Implications in Pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. janv 2000 [cité 4 août 2021];13(Supplement). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2000.13.S1.723/html>
50. Mul D, Hughes IA. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* déc 2008;159(suppl_1):S3-8.
51. Carel J-C, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final Height after Long-Term Treatment with Triptorelin Slow Release for Central Precocious Puberty: Importance of Statural Growth after Interruption of Treatment. 1999;84(6):6.
52. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, HersHKovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol.* févr 2012;166(2):295-9.
53. Wankanit S, Mahachoklertwattana P, Pattanapratchee O, Poomthavorn P. Basal serum luteinizing hormone cut-off, and its utility and cost-effectiveness for aiding the diagnosis of the onset of puberty in girls with early stages of breast development. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2020;92(1):46-54.
54. Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, Kim S, Kim JH. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18(4):196.

55. Vurallı D, Gönç EN, Özön ZA, Alikışıfoğlu A. Adequacy of basal luteinizing hormone levels in the diagnosis of central precocious puberty. *Turk Arch Pediatr Pediatr Arş.* 19 juin 2020;55(2):131-8.
56. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* nov 2008;32(6):819-27.
57. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Venturoli S, Flamigni C. Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in the diagnosis of female precocious puberty: Ultrasound and precocious puberty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 avr 2002;19(4):386-91.
58. Lee HS, Yoon JS, Hwang JS. Luteinizing Hormone Secretion during Gonadotropin-Releasing Hormone Stimulation Tests in Obese Girls with Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 1 déc 2016;8(4):392-8.
59. Binay C, Simsek E, Bal C. The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 7 janv 2014 [cité 5 juill 2021];0(0). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2013-0363/html>
60. You J, Cheng X, Li X, Li M, Yao L, Luo F, et al. Clinical risk score for central precocious puberty among girls with precocious pubertal development: a cross sectional study. *BMC Endocr Disord.* 20 avr 2021;21:75.

ANNEXE

Annexe 1 : protocole de réalisation du test LHRH au CHU de Rouen.

NOM : _____ **POIDS :** _____ **INFIRMIER(E) :** _____
PRENOM : (étiquette) _____ **TAILLE :** _____ **MEDECIN DEMANDEUR :** _____
NE(E) LE : ____/____/____ **DATE :** ____/____/____ **MEDECIN SUPERVISANT LE TEST :** _____

TEST AU LH-RH (GnRH)

① **PRINCIPE :** Evaluation de la réserve hypophysaire en LH et FSH
 ② **INDICATION :** Puberté précoce / retard pubertaire / suspicion d'insuffisance ante-hypophysaire
 ③ **CONTRE INDICATIONS :** Aucune
 ④ **PRECAUTIONS PARTICULIERES :**
 → Enfant au repos pendant la durée de l'épreuve;
 → Enfant à jeun depuis au moins 5 heures ; le test peut être réalisé à toute heure
 ⑤ **EFFETS SECONDAIRES SURVEILLANCE :** → Douleurs abdominales, céphalée, nausées (rares)
 ⑥ **MATERIEL NECESSAIRE :** → Pose d'une voie d'abord I.V. et prélèvements sanguins
 → GONADORELINE : Ampoules dosées à 100 µg (0,1 mg) = 1 ml
 → Formule surface corporelle : $SC (m^2) = (4 \times P + 7) / (P + 90)$; P en kg – voir aussi http://www.afnuu.org/calculateur/SC_BB.htm

DROULEMENT DU TEST	TEMPS (EN MINUTES)		T 0	T 20	T 40	T 60	T 90
	T -15	HEURE IMPROBATIVE ①					
FSH-LH			0	0	0	0	0
Oestradiol (fille) ou testostérone (garçon)	0		0	0	0	0	0
GONADORELINE en injection I.V., à la dose de 100 µg/m ² (sans dépasser 100 µg, poids > 28 kg), soit _____ µg, après le prélèvement T 0 – rincer au sérum φ			Δ				
SURVEILLANCE							
OBSERVATIONS:							

Service d'Endocrinologie diabétologie / Hôpital de Jour Médecine
 Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Basés de la Croisance - Valdeuilon : Aout 2010

RESUME

Introduction : La découverte d'un développement prématuré des caractères sexuels secondaires constitue un motif fréquent de consultation en endocrinologie pédiatrique. Actuellement, des critères d'évolutivité de la puberté, associés à un test LHRH positif, permet de poser le diagnostic de puberté précoce centrale et de discuter la mise en route d'un traitement freinateur. Les difficultés de réalisation du test au LHRH, la nécessité d'une hospitalisation et donc la pénibilité pour ces petites filles, mais aussi son coût financier nous amènent à réfléchir à l'indispensabilité de ce test pour le diagnostic d'une puberté précoce centrale.

Objectif : L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si l'association de critères cliniques, biologiques et d'imagerie pourrait être suffisante pour permettre d'affirmer l'activation de l'axe gonadotrope. L'objectif secondaire est d'élaborer un score pronostique dont l'utilisation permettrait de restreindre la réalisation du test au LHRH à une catégorie de patiente chez qui le doute entre puberté précoce évolutive et thélarche précoce persiste après l'analyse des différents paramètres.

Population et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée sur des données collectées entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2019 au CHU de Rouen, incluant les filles venues en hôpital de jour de pédiatrie du CHU de Rouen, pour réaliser un test au LHRH dans un contexte de développement mammaire précoce. Après analyse des différents critères cliniques, biologiques et d'imagerie, nous avons construit un score pronostique d'activation de l'axe gonadotrope.

Résultats : 93 patientes ont été incluses dans notre étude. Chez près d'une patiente sur deux le test au LHRH s'est avéré être négatif. 79 d'entre elles ont pu faire partie de l'analyse multivariée qui retrouve une association significative entre l'activation de l'axe gonadotrope et : l'âge à l'apparition du bourgeon mammaire, le taux de LH de base et la hauteur utérine. Notre score pronostique permet de prédire un résultat positif au test LHRH avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 88%. Utilisé dans notre population, il montre une corrélation avec le résultat du test de stimulation au LHRH chez 87% des patientes.

Conclusion : Aucun des critères (âge au bourgeon mammaire, taux de LH de base, hauteur utérine) pris isolément ne permet d'affirmer avec certitude une activation de l'axe gonadotrope. Nous avons donc proposé un score pronostique basé sur ces 3 paramètres significatifs, qui, utilisé dans notre population permet d'affirmer sans erreur l'activation de l'axe gonadotrope chez 37 patientes. On peut donc penser qu'il aurait permis d'éviter la réalisation du test au LHRH chez ces patientes et restreindre donc son utilisation aux 42 autres patientes (53%). L'utilisation d'un tel score, une fois amélioré et validé dans une plus grande population pourrait donc se substituer, dans les années à venir, à la réalisation du test au LHRH en pratique courante.

Mots clefs : puberté précoce. Activation de l'axe gonadotrope. Test au LHRH. Traitement freinateur. Score pronostique.