



HAL
open science

Parcours de soins dans la puberté précoce centrale

Gwendoline Buissart

► **To cite this version:**

Gwendoline Buissart. Parcours de soins dans la puberté précoce centrale. Pédiatrie. 2021. dumas-03522800

HAL Id: dumas-03522800

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03522800v1>

Submitted on 12 Jan 2022

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.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'AMIENS

ANNEE 2021

N° 2021 – 150

PARCOURS DE SOINS DANS LA PUBERTE PRECOCE CENTRALE

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)
SPECIALITE : PEDIATRIE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 01.10.2021

PAR

Gwendoline BUISSART

Président du jury : Monsieur le Pr D. DJEDDI

Membres du jury : Monsieur le Pr P. BERQUIN
Monsieur le Pr P. TOURNEUX
Madame le Dr E. BOUREL

Directrice de thèse : Madame le Dr K. BRAUN

A mon président de jury.

Monsieur le Professeur Djamel-Dine DJEDDI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "Médecine Pédiatrique"

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris au cours de cet internat.

Merci de nous pousser à aller plus loin, pour votre rigueur qui nous permet d'acquérir les

bons réflexes et pour vos conseils si justes.

Veillez trouver ici mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

A mon jury.

Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "neurologie pédiatrique"

Chef du Pôle "Femme - Couple - enfant"

Chevalier dans l'Ordre de la Légion d'Honneur

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité tout au long de mon internat, pour le temps que vous avez pris pour me rassurer et m'aiguiller. Je vous dois énormément.

Soyez assuré de l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Pédiatrie - Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je vous suis reconnaissante pour votre bienveillance et votre aide sur mes travaux.

Merci pour votre gentillesse et pour vos nombreuses anecdotes.

Soyez assuré de ma profonde estime.

Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Exploration fonctionnelle du système nerveux

Je te remercie de l'intérêt que tu as bien voulu porter à ce travail.

Merci pour les précieux conseils que tu m'as donnés, notamment lors de mon M2.

Merci pour tes enseignements, merci de nous ouvrir l'esprit et de nous initier à la recherche.

Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

A ma directrice de thèse.

Madame le Docteur Karine BRAUN

Praticien hospitalier

Pédiatrie - Pôle "Femme - Couple - Enfant"

*Mille mercis d'avoir accepté d'encadrer ce travail et pour tout le temps que tu y as consacré.
Merci de m'avoir soutenue tout au long de mon internat et d'avoir permis l'accomplissement
de mes projets, notamment le M2 et l'interchu. Rien de tout cela n'aurait été possible sans toi.*

*Je te suis très reconnaissante de me guider dans cette belle voie qu'est l'endocrinologie
pédiatrique. Merci d'enseigner avec passion et de la transmettre.*

Je suis ravie de pouvoir continuer à apprendre à tes côtés.

Et maintenant, il ne nous reste plus qu'à trinquer !

A Louis, mon amour, mon partenaire, mon co-équipier. Merci de croire en moi de manière indéfectible, à tes côtés aucun obstacle ne paraît insurmontable. Je te suis reconnaissante d'avoir été à mes côtés tous ces soirs de panique où il me restait des choses à faire pour le lendemain... Et tous les autres aussi ! Merci pour toutes tes petites attentions qui égayent mon quotidien. Tu me rends la vie si douce...

A ma mère, qui a assuré ce rôle, et bien tant d'autres, de manière exceptionnelle. Merci de m'avoir portée jusque-là avec autant d'amour et de bienveillance. Personne ne sait mieux que toi trouver les mots pour me reconforter et m'aiguiller dans les moments de doute. Merci de m'avoir toujours fait savoir que tu serais à mes côtés peu importe le chemin que je choisirais. Tu es, depuis le début de ma vie, un modèle d'altruisme et de courage. Je t'aime de tout mon cœur.

A Franck, pour être un si chouette beau-père. Pour ces moments privilégiés au milieu de la nature, pour ces kilomètres passés à arpenter nos jardins et à m'apprendre comment tailler un rosier. Pour toujours répondre présent. Merci de n'avoir jamais douté de moi. Merci pour ta tendresse et ta générosité.

A Élodie, ma petite sœur, merci de toujours être présente pour moi. Merci de calmer mes angoisses, y compris quand elles sont injustifiées et de me comprendre sans que j'aie besoin de parler. Merci de m'avoir toujours dit la vérité, même quand je n'avais pas envie de l'entendre. Merci de me faire rire comme personne, même si, quand on rit ensemble ça en rend dingue plus d'un ! A tout à l'heure pour un petit « I'm a barbie girl... ! ». « *Vous étiez parfaitement complémentaires, et certes, il vous est arrivé de vous éloigner un peu l'une de l'autre, au gré des cycles de la machine à laver, vous avez eu des accrocs, des périodes de séparation... Mais ça n'a jamais duré, vous vous êtes toujours rabibochées, parce qu'on a qu'une seule chaussette-sœur, et grâce à votre chaussette-sœur, pas un jour de votre vie, vous n'avez connu la solitude* ». **A Nicolas**, témoin parfait du « quand on veut, on peut ». Merci d'accepter nos soirées jeux de société (je te soupçonne même d'y prendre goût !) et de partager tes rhums arrangés avec nous ! Je vous souhaite tout le bonheur du monde dans votre cocon.

A Éloïse, merci pour ta joie de vivre, pour ton sourire si contagieux, pour ta spontanéité et pour ta naïveté si craquante. Merci pour tes conseils vestimentaires pour que je ne sois pas complètement « has been », pour les chansons hurlées à tue-tête lors de nos trajets en voiture, pour les heures passées au téléphone à se raconter nos vies. **A Bastien**, pour ton naturel et ta gentillesse.

A ma grand-mère, qui a toujours travaillé tellement dur sans jamais se plaindre.

A mes beaux-parents, merci pour votre soutien. Merci d'avoir inculqué à votre fils de si belles valeurs et d'en avoir fait un homme exceptionnel.

A la Roberto Team, mon essentiel. Merci pour tous ces fous rires et ces beaux souvenirs. A nos soirées endiablées, à nos vacances déjantées et à nos week-ends de trentenaires : peu importe l'endroit tant que vous êtes là !

A Camille, merci de mettre des paillettes (et des virgules !) dans ma vie ! Merci de m'avoir montré le chemin, avec tant de facilité et d'humilité, que cela paraissait presque simple ! Tu es l'amie dont tout le monde rêve et moi j'ai la chance de vivre ce rêve ! 12 ans de rires, de complicité, de sms quotidiens (non Arnaud, je ne sais pas choisir une tenue sans Camille...) et surtout d'amour. Merci d'être ma meilleure alliée pour arpenter les marchés, pour organiser nos

soirées, pour partager un panini et bien sûr pour râler ! **A Arnaud**, pour ces apéros et ces moments de rires partagés (surtout quand il s'agit de rire de moi !), pour ces rocks endiablés et pour être le meilleur partenaire pour la meilleure des amies. Je compte sur toi pour continuer à me sauver la vie... !

A Antoine, mon pilier durant ces onze années ! La médecine c'est aussi des rencontres inoubliables... Eh oui, des longues heures passées à discuter sur les bancs des amphis ça crée des liens indéfectibles ! Si je devais résumer notre duo je dirais, « Qui aime bien, châtie bien » et nous qu'est-ce qu'on s'aime !!

A Hestia, avec toi, les années je ne les compte plus. Toutes les deux, on n'a pas besoin de mots, notre amour on se l'est prouvé des dizaines de fois. Merci d'avoir toujours été à mes côtés de manière inconditionnelle et sans jugement. Merci pour l'énergie que tu mets dans nos vies ! **A Flavie**, notre DJ, pour ta joie et ta bonne humeur mais aussi pour ta simplicité et ton naturel. Pour la place que tu as pris dans ma vie, comme si on se connaissait depuis toujours. Ce n'est que le début d'une belle aventure !

A Pierre, pour nos danses endiablées, pour tes câlins réconfortants quand tu te transformes en bisounours, pour tes « bons plans » qui n'en sont pas toujours mais qui permettent de bonnes rigolades ! Merci pour ton pragmatisme, pour ta loyauté et pour ton humour.

A Margaux, bon, je vais rester politiquement correcte mais merci pour ces moments incroyables (et intenses !) que l'on a partagés ! Merci pour ces fous rires à en avoir mal au ventre, pour ces heures de confidences sur l'oreiller et pour avoir séché mes larmes... Merci de faire partie de mon quotidien même à des centaines de kilomètres, loin des yeux mais tout près de mon cœur. **A Simon**, même si tu n'aimes pas les mercis, pour la complicité que nous avons nouée au cours des années. Pas besoin de long discours quand il suffit d'un regard ou d'une accolade. Merci pour ta simplicité, ton naturel et ta douceur. Et bien sûr à **Andréa**, votre petite princesse, que j'aime si fort.

A Mathylde, ma ½ blonde ! Toujours la première à venir m'aider en cuisine et ailleurs ! Merci d'avoir été un énorme soutien pour moi durant ces années, toujours présente mais toute en délicatesse et avec discrétion. J'ai une confiance totale en toi que tu n'as jamais brisée et je t'en suis reconnaissante. Merci d'être toujours fidèle à toi-même : gentille, d'une fiabilité exemplaire et généreuse. **A Jules**, merci pour ta spontanéité, ton enthousiasme et ton pragmatisme ! Mais surtout merci de m'avoir fait découvrir la boutique Lindt ! Vous formez un couple formidable, je suis honorée d'être à vos côtés pour votre grand jour !

A Lucien, qu'on ne se soit pas vu depuis dix jours ou dix mois j'ai toujours l'impression que l'on s'est quittés la veille. Merci d'être toujours si attentif, si disponible et si attentionné. Merci de m'avoir fait découvrir la Vendée, les soirées dans les caves, l'aviron bayonnais, sans oublier la menthe pastille ! **A Margaux**, qui te correspond si bien.

A Thomas, coach sportif et psychologue à ces heures perdues ! Au moins aussi têtu que moi (ce n'est pas peu dire !), tu es d'une incroyable ténacité. Merci pour ta patience à toute épreuve, pour tes encouragements et pour ta gentillesse ! Bon, j'avoue, j'espère un peu que la Picardie va finir par te manquer !

A Claire, mon amie de toujours. Il y a des rencontres qui marquent toute une vie, tu en fais partie. Merci d'avoir toujours été présente pour moi. Totally spies forever !

A Laure, qui a toujours été à mes côtés ! Pour la facilité avec laquelle on rattrape les moments perdus en quelques heures de bavardages. Merci pour ta joie de vivre !

A François et Laura, pour tous ces bons moments que l'on a partagés !

A Lucie, mon alliée de la pédiatrie ! Quelle chance j'ai eu que tu choisisses de te perdre à Amiens, mon internat aurait eu un autre goût sans toi ! Tu es un vrai rayon de soleil ! Merci pour cette jolie amitié, pour ton indispensable soutien, pour ta douceur et ta spontanéité ! *A Pierre*, pour ne pas m'avoir laissée seule au milieu de la montagne, pour ces verres partagés, pour ton naturel. Promis, on va graisser notre meuble !

A Inès, pour ton regard pétillant, ton humour et ta façon de danser ! Je n'aurais jamais imaginé que tu prendrais une telle place dans mon cœur, toi, petite interne de 1^{er} semestre... Mais quand on te connaît, on peut plus se passer de toi ! Merci pour tes mots réconfortants.

A Chloé, pour ce semestre inoubliable à Saint Quentin, pour ta si belle façon de voir la vie (parfois légèrement idéaliste), pour ton extraordinaire gentillesse. *A Sylvain*, pour toutes ces agréables soirées partagées. *A Jules*, qui emplit de joie vos vies et les nôtres.

A Sarah, pour tes papouilles, pour tes « je veux un câlin » dont on se moque mais qui en réalité nous font du bien, pour ton extraordinaire gentillesse, pour tes gaffes et pour nos selfies dégoulinance ! Je suis très heureuse de t'avoir rencontrée !

A Solène, merci pour ce semestre à tes côtés, merci d'avoir embelli ces 6 mois loin de chez moi et de m'avoir forcée à sortir de ma chambre d'internat ! Merci pour ton entrain, pour ton sourire, pour ton naturel... Pour nos balades le long de la Garonne, pour nos gaufres partagées sur la place du Capitole, pour nos longues heures au téléphone ! Ne change rien !

A mes co-internes de pédiatrie, Elise pour ton immense soutien pendant ce parcours (que l'on a un peu prolongé, quand on aime on ne compte pas !), *Camille K*, le stage en réanimation m'aura permis de mieux te connaître et ce fut un vrai plaisir, *Sana*, pour ta bonne humeur constante, *Cécile* pour ton sourire chaleureux, *Camille S, Juliette et Ludovic*. *A Florian*, pour ton humour. *A Samuel et Frédérique*, pour votre soutien lors de ces premières gardes de chef !

A l'équipe de PMA, je n'aurais jamais pensé passer une si belle année à vos côtés !

A Séverine, les plus belles rencontres sont toujours inattendues ! Merci de m'avoir accueillie les bras ouverts, de m'avoir guidée dans le monde de la FRAG/SDI, de m'avoir appris à me servir d'une pipette et d'un graveur ! Et tout ça avec la bonne humeur et la bienveillance qui te caractérisent !

A Dorian, merci d'avoir été un super encadrant pour ce M2 ! Merci pour ton pragmatisme, ta disponibilité et ton enseignement !

A Elodie, pour ces sessions shopping lors de la pause-café, pour nos échanges de photos de chats et pour ta gourmandise qui nous promet toujours quelque chose de bon à grignoter !

A mes co-internes d'endocrinologie, Joe, Simon, Juliette, Pauline et Elisa, j'appréhendais ce semestre dans le monde adulte mais vous m'y avez accueillie avec une grande bienveillance et je vous en remercie. Finalement, les bisounours ne sont peut-être pas ceux que l'on croit ! *A l'équipe d'endocrinologie adulte*, pour votre patience et tout ce que vous m'apprenez !

A Axelle et Audrey, merci pour toute l'aide que vous m'avez apportée et pour tout ce que vous m'avez appris dans la bonne humeur. Je suis heureuse de bientôt travailler à vos côtés.

A Anne-Gaëlle, pour ton soutien sans faille lors de cet internat, pour ton accompagnement lors de mon M1 et de mon mémoire de DES.

A l'équipe de pédiatrie du *CH de Beauvais* qui a guidé mes premiers pas d'interne.

A l'équipe du *CH de Saint Quentin*, pour tout ce que vous m'avez appris dans une si bonne ambiance.

Aux équipes paramédicales de neuro-pédiatrie, d'HGEN et d'HDJ. Vous avez contribué de manière indéniable à ma formation. Merci pour votre gentillesse et votre douceur ! Merci de me permettre de rester à jour dans les musiques Disney !

A Caroline, pour m'avoir fait découvrir le monde du CDEF et pour ces longues discussions !

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	21
A. DEFINITION DE LA PUBERTE.....	21
B. PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTE.....	22
C. PUBERTE PRECOCE ET PUBERTE AVANCEE	24
1. QUELLES DEFINITIONS ?.....	24
2. LE DIAGNOSTIC	24
3. LA PUBERTE PRECOCE CENTRALE.	25
4. LE TRAITEMENT.....	27
D. LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	28
1. LA PUBERTE PRECOCE PERIPHERIQUE.....	28
2. LA PREMATURE ADRENARCHE	30
3. LA PREMATURE THELARCHE	30
4. L'ADIPOMASTIE.....	30
E. LA PRISE EN CHARGE EN MEDECINE LIBERALE.....	31
II. MATERIEL ET METHODE :	33
A. TYPE D'ETUDE	33
B. POPULATION	33
C. SCHEMA DE L'ETUDE.....	33
D. LES ANALYSES STATISTIQUES	34
E. ASPECTS REGLEMENTAIRES	35
III. RESULTATS.....	36
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	36
B. MOTIF DE CONSULTATION.....	37
C. EXAMEN CLINIQUE	39
D. EXAMENS REALISES AVANT LA CONSULTATION	41
E. DIAGNOSTIC RETENU EN FIN DE CONSULTATION	42
IV. DISCUSSION.....	46
CONCLUSION.....	56

BIBLIOGRAPHIE57

ANNEXE N°1 : CLASSIFICATION DE TANNER.....65

ANNEXE N°2 : QUESTIONNAIRE.....66

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Classification de Tanner d'après le collège national de pédiatrie (6).....	21
Figure 2 : Régulation neuroendocrinienne de la sécrétion de GnRH d'après Alotaibi et al....	24
Figure 3 : Répartition de l'IOTF.....	36
Figure 4 : Praticiens ayant adressé les enfants.....	38
Figure 5 : Motif de consultation des filles.....	38
Figure 6 : Motif de consultation des garçons.....	39
Figure 7 : Stades pubertaires des filles.....	39
Figure 8 : Stades pubertaires des garçons.....	40
Figure 9 : Diagnostic retenu chez les filles en fin de consultation.....	42
Figure 10 : Diagnostic retenu chez les garçons en fin de consultation.....	43
Figure 11 : Diagnostic de puberté précoce en fin de consultation.....	44
Figure 12 : Adressage des patients nécessitant un suivi endocrinien.....	45
Tableau 1 : Description de la population.....	36
Tableau 2 : Antécédents de la population.....	37
Tableau 3 : Erreur de diagnostic clinique à l'adressage.....	40
Tableau 4 : Examens réalisés avant la consultation.....	41
Tableau 5 : Suspicion de puberté précoce en fonction de l'adressage.....	44
Tableau 6 : Nécessité d'un suivi endocrinien en fonction de l'adressage.....	45

ABBREVIATIONS :

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DS : Dérivation standard

FSH : Follicule Stimulating Hormone

GnRH : Gonadotrophine Releasing Hormone

HTIC : Hypertension Intracrânienne

IOTF: International Obesity Task Force

LH : Luteinizing Hormone

NPY: Neuropeptide Y

PPC: Puberté Précoce Centrale

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SDHEA : Sulfate de Déhydroépiandrostérone

I. Introduction

A. Définition de la puberté

La puberté est définie comme l'acquisition de la fonction de reproduction sous la dépendance de facteurs génétiques, endocriniens et environnementaux. C'est un processus de maturation somatique et psychique caractérisant la transition entre l'enfance et l'âge adulte.

Chez la fille, elle débute par le développement du bourgeon mammaire, physiologiquement entre l'âge de 8 et 13 ans (1). En moyenne, le démarrage pubertaire se fait entre 10 ans et demi et 11 ans. Généralement, la pilosité pubienne apparait progressivement dans les mois qui suivent, mais, dans environ 16% des cas, elle précède le développement mammaire (2). On va ensuite noter une horizontalisation de la vulve, une augmentation des lèvres et du clitoris et l'apparition de leucorrhées. La ménarche survient 2 ans à 2 ans et demi après le début de la puberté : en 2006, une étude menée en France sur 2323 filles retrouvait un âge moyen de la ménarche à 12,8 ans (3).

Chez le garçon, le début pubertaire est défini par l'augmentation du volume testiculaire (>3mL), physiologiquement entre 9 et 14 ans. Il survient en moyenne à 11 ans et demi (4). Il s'ensuit le développement de la verge et du scrotum, qui se pigmente, puis l'apparition d'une pilosité pubienne et axillaire. La mue de la voix et la barbe n'apparaissent qu'en fin de puberté. Une gynécomastie péripubertaire physiologique est fréquente chez le garçon et peut être source d'inquiétude (5).

La chronologie du développement pubertaire a été décrite par Tanner et Marshall en 1969 qui ont établi un score de développement des caractères sexuels secondaires, en 5 stades, présenté en *Figure 1* (2).

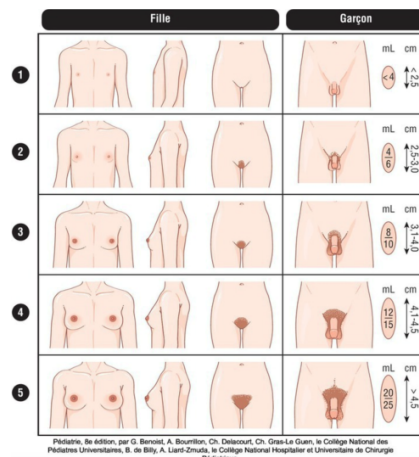


Figure 1 : Classification de Tanner d'après le collège national de pédiatrie (6).

Une accélération de la vitesse de croissance va accompagner le développement pubertaire. Chez la fille, cette accélération a lieu dès le début de la puberté et le gain moyen au cours de la puberté est d'environ 20-25 cm. Chez le garçon, l'accélération de la vitesse de croissance survient plutôt en milieu de puberté avec un gain moyen de 25-30 cm. La croissance pubertaire représente environ 15 à 20% de la taille adulte (7), toutefois les variations individuelles sont assez larges. D'après une étude de *Coste et al.* en 2002, chez les filles, la vitesse de croissance maximale se produit au stade S2 chez 40% d'entre elles, S3 chez 30%, S4 chez 20% et S1 (avant le développement du sein) chez 10% (8). De même, chez les garçons, la vitesse de croissance maximale se produit au stade G3 chez 60% des individus, G4 chez 28%, G2 chez 8% et G5 chez 4%. Dans les deux sexes, l'œstradiol semble être l'hormone active sur le métabolisme de l'os et donc sur l'accélération de la croissance. Le différentiel entre le pic de croissance pubertaire chez le garçon et chez la fille pourrait donc être expliqué par le délai nécessaire à l'aromaturation de la testostérone en œstradiol. La taille finale moyenne est en France de 165cm pour les filles et de 177cm pour les garçons (d'après les courbes actualisées en 2018) (9).

B. Physiologie de la puberté

L'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique est actif en période néonatale : c'est la « mini-puberté ». Puis, à partir de 6-9 mois chez le garçon et environ 2 ans chez la fille, il va se mettre au repos jusqu'à être réactivé au moment de la puberté. Chez l'enfant pré-pubère, la GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone) est libérée en « pulses » de faible amplitude à une fréquence relativement basse (10). Dans les premiers stades de la puberté, l'amplitude de ces pulses va s'accroître et la fréquence va augmenter à un pulse toutes les unes à deux heures, surtout la nuit. L'augmentation de la sécrétion de GnRH est régulée par des facteurs hypothalamiques (neuromédiateurs excitateurs, inhibiteurs et neuropeptides), périphériques (taux de leptine, ghreline, stéroïdes, insuline) et environnementaux (alternance jour/nuit, stress, prise alimentaire, perturbateurs endocriniens). Des facteurs génétiques entrent également en jeu. Les neurones à GnRH expriment des récepteurs au GABA et au glutamate : le GABA est plutôt inhibiteur et le glutamate plutôt excitateur. L'équilibre entre inhibition GABAergique et activation glutamatergique du réseau GnRH va être modifié au cours de la puberté en faveur de l'activation (11). La GnRH va stimuler la production des gonadotrophines, toujours de manière pulsatile, la Follicule-Stimulating-Hormone (FSH) et la Luteinizing Hormone (LH) (12,13). Chez la fille : la FSH agit sur les cellules de la granulosa, elle est responsable du développement

des ovocytes. La LH, elle, va induire la production d'androgènes sous forme de delta 4 androstenedione par les cellules de la thèque interne de l'ovaire. Cette hormone est ensuite transportée dans les cellules de la granulosa où elle est transformée en œstradiol sous l'influence de la FSH. Chez le garçon : la FSH agit sur les cellules de Sertoli, elle va entraîner le développement des tubes séminifères et donc du volume testiculaire (14). La LH induit la différenciation des cellules indifférenciées en cellules de Leydig qui vont produire la testostérone. Celle-ci sera à l'origine du développement des caractères sexuels secondaires. Les stéroïdes sexuels exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo- hypophysaire et régulent ainsi la sécrétion de LH et de FSH.

La kisspeptine, codée par le gène *Kiss1*, et son récepteur GPR54, jouent également un rôle important dans le déclenchement de la puberté. En effet, de la naissance jusqu'à la période pré-pubertaire, la kisspeptine est indétectable. Au moment de la puberté, en réponse à la stimulation par l'œstradiol, sa production augmente. Elle va ensuite, à son tour, aller stimuler les neurones à GnRH. Il a été montré une augmentation du nombre de neurones Kiss dans l'hypothalamus et de leurs projections sur les neurones à GnRH au moment de la puberté (15). Les neurones sécrétant la kisspeptine sécrètent également la neurokinine B et la dynorphine formant le système KNDy (kisspeptine-neurokinine-dynorphine). L'hypothèse actuelle étant que la production de kisspeptine est activée par la neurokinine B et inhibée par la dynorphine (16) (*Figure 2*). La protéine MKRN3 a, elle, un effet inhibiteur sur les neurones à GnRH (17).

Enfin, la leptine, qui est sécrétée par les adipocytes, joue également un rôle dans le déclenchement de la puberté. C'est une hormone anorexigène : elle inhibe le neuropeptide Y (NPY) hypothalamique qui lui va stimuler la prise alimentaire. Le NPY est un facteur inhibiteur des neurones à GnRH, en l'inhibant la leptine va donc stimuler le démarrage pubertaire. Il a été montré que l'injection répétée de leptine à de jeunes souris accélère l'apparition de la puberté (18). Un minimum de masse grasse est nécessaire pour le déclenchement pubertaire : un IMC bas ou des carences alimentaires peuvent être responsables d'un retard pubertaire ou d'une stagnation de son développement et même d'une aménorrhée fonctionnelle chez les filles. A contrario, l'obésité peut entraîner un développement pubertaire avancé.

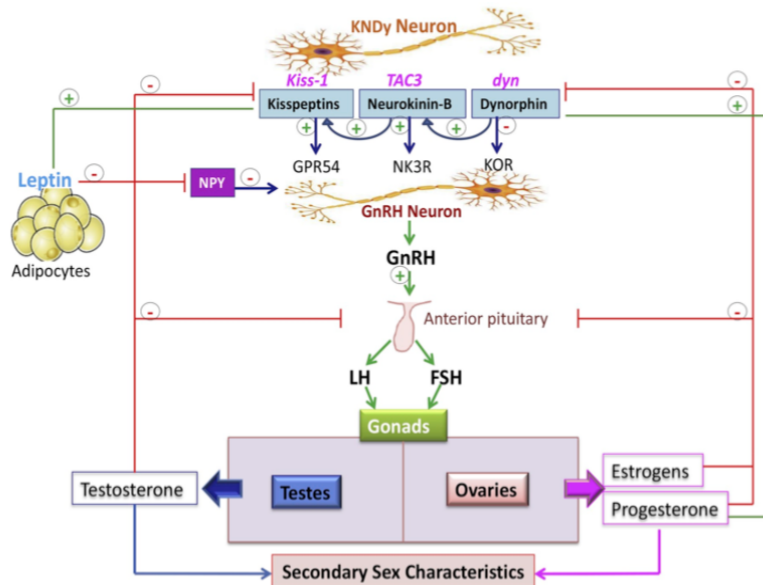


Figure 2 : Régulation neuroendocrinienne de la sécrétion de GnRH d'après Alotaibi et al. (19)

Neurones KNDy = neurones à kisspeptine, neurokinine B, dynorphine; NKB = neurokinine B, NK3R = récepteur de la neurokinine, Dyn= dynorphine; KOR= récepteur kappa-opioïde de la dynorphine; NPY=neuropeptide Y ; GPR54 = récepteur couplé à la protéine G 54; GnRH = hormone de libération des gonadotrophines ; LH= hormone lutéinisante, FSH =hormone folliculostimulante ; + stimulant, – inhibiteur.

C. Puberté précoce et puberté avancée

1. Quelles définitions ?

La puberté est qualifiée de précoce quand les caractères sexuels apparaissent avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon, accompagnés d'une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse (19). Elle est qualifiée d'avancée lorsqu'elle débute entre 8 ans et 9 ans chez la fille, entre 9 ans et 10 ans et demi chez le garçon.

2. Le diagnostic

Le diagnostic est d'abord clinique avec une objectivation du développement mammaire chez la fille et de l'augmentation du volume testiculaire chez le garçon. L'analyse de la courbe de croissance va permettre de mettre en évidence une accélération de la vitesse de croissance. L'âge osseux est généralement avancé d'un an ou plus en cas de puberté précoce vraie (20). La réalisation d'une radiographie d'âge osseux est donc utile pour le diagnostic et notamment pour aider au diagnostic différentiel entre une prémature thélarche et une puberté précoce vraie. Elle

va également permettre d'établir une prédiction de taille à l'âge adulte. Toutefois, en cas de démarrage pubertaire clinique et d'accélération de la vitesse de croissance, une absence d'avance d'âge osseux n'est pas un élément suffisant pour arrêter le suivi (21).

Chez la petite fille, l'échographie pelvienne va permettre d'évaluer les signes d'imprégnation oestrogénique de l'utérus et le volume ovarien. Les critères échographiques pour définir qu'un utérus est d'aspect pubère sont une longueur utérine supérieure à 35 mm, un rapport corps/col > 1, la présence d'un renflement fundique et d'une ligne de vacuité. Les ovaires, eux, vont augmenter de volume. Un volume > 2cm³ est considéré en faveur d'un démarrage pubertaire. L'échographie pelvienne est également nécessaire pour éliminer les diagnostics différentiels tels qu'un kyste ovarien sécrétant des œstrogènes ou une tumeur ovarienne.

L'examen de référence pour la confirmation biologique du diagnostic de puberté précoce centrale est la réponse au test LHRH (21). Le pic de LH est considéré comme significatif au-dessus de 5UI/L pour les filles de plus de 3 ans et au-dessus de 10UI/L pour les filles de moins de 3 ans (7). En cas de démarrage pubertaire, le rapport pic de LH/ pic de FSH est supérieur à 0,66 (22). Un test LHRH « plat » avec des stéroïdes sexuels élevés doit faire évoquer une puberté précoce périphérique.

3. La puberté précoce centrale.

La puberté précoce centrale (PPC), ou gonadotrophine dépendante, est secondaire à une activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Sa prévalence est estimée entre 1/5000 et 1/10 000 (19). Elle est dix fois plus fréquente chez la fille que chez le garçon. Une étude menée en France de 2011 à 2013 identifiait 3519 filles et 352 garçons avec une PPC traitée (23). Cela correspondait à 1173 nouveaux cas par an chez les filles et 117 chez les garçons.

Chez la fille, la puberté précoce centrale est, dans 80 à 90% des cas, idiopathique (24). Toutefois une lésion organique doit toujours être évoquée. Une fois le diagnostic de puberté précoce établi, une IRM cérébrale est indiquée afin d'éliminer une anomalie du système nerveux central (25). La plus fréquente est l'hamartome hypothalamique représentant entre 30 et 50% des causes de pubertés précoces centrales organiques (26). Classiquement l'hamartome est responsable de pubertés très précoces avec un démarrage pubertaire avant l'âge de 4 ans (19).

Le gliome des voies optiques, est lui responsable de 20 à 40% des pubertés précoces centrales organiques avec un âge médian au diagnostic de 7 à 8 ans. Il est souvent associé à une neurofibromatose. Les autres étiologies moins fréquentes sont l'astrocytome, l'épendymome, le pinéalome, les tumeurs germinales ou rarement le craniopharyngiome. En raison d'une faible incidence des anomalies du système nerveux chez les jeunes filles entre 6 et 8 ans (2%), certains conseillent de réserver l'imagerie uniquement aux filles de moins de 6 ans ou celles présentant des symptômes évocateurs notamment des signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) : céphalées, vomissements matinaux ou altération du champ visuel (27). Toutefois cette suggestion est controversée, une étude menée en 2012 sur 229 patientes avec une puberté précoce retrouvait une IRM pathologique chez 13 patientes alors qu'elles ne présentaient pas de symptôme neurologique ou d'antécédent (28). Ces 13 patientes avaient toutes plus de 6 ans et 6 d'entre elles avaient plus de 8 ans.

Chez le garçon, une puberté précoce est plus souvent secondaire à une anomalie du système nerveux central que chez les filles : la fréquence des lésions organiques sous-jacentes est estimée à 40% (29). Une IRM est donc à réaliser de manière systématique quel que soit l'âge.

Le risque de puberté précoce centrale est augmenté chez les patients avec des lésions neurologiques notamment dans la neurofibromatose de type 1, la sclérose tubéreuse, l'hydrocéphalie, le méningomyélocèle ou les encéphalopathies néonatales (19). Elle est également plus fréquente en cas d'antécédent de radiothérapie ou de chimiothérapie. Dans cette situation, en raison d'un risque de déficit en hormone de croissance associé, l'accélération de la vitesse de croissance peut être absente ce qui complique le diagnostic.

Si les facteurs génétiques jouent un rôle déterminant dans l'âge de la puberté, l'abaissement rapide de celui-ci au cours de ces 25 dernières années suggère également l'implication d'une cause environnementale comme le changement des habitudes de vie, l'obésité ou l'exposition à certains pesticides. Il a été montré qu'une adiposité plus importante est associée à une avance de maturation pubertaire chez la fille (30). Les filles avec un IMC élevé ont une prévalence augmentée de développement mammaire précoce et un âge de la ménarche avancé (31). Elles font également davantage de prémature pubarche.

L'adoption est également un facteur de risque de puberté précoce. Une étude réalisée en Espagne a montré un risque relatif de puberté précoce de 27,8 chez les enfants adoptés (32). Une autre étude, menée au CHU de Dijon, chez des petites filles adoptées et arrivées en France après l'âge de 4 ans retrouvait une prévalence de puberté précoce de 26% (33). Ces pubertés précoces seraient partiellement expliquées par un rattrapage staturo-pondéral en rapport avec le changement d'alimentation mais probablement également par une cause environnementale comme la présence de certains polluants.

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est un autre facteur de risque de puberté précoce et surtout de puberté rapidement évolutive (34). Le poids de naissance inférieur à -2 dérivations standards serait plus significativement lié à ce risque de puberté précoce qu'une petite taille de naissance (35).

Plus récemment des causes génétiques ont été mises en évidence comme les mutations du gène *MKRN3*, *DLK1* ou *Kiss1* (17,36,37).

4. Le traitement

Dans les pubertés précoces centrales, un traitement freinateur par analogue de la GnRH peut être proposé. Il est indiqué en cas de mauvais pronostic de taille à l'âge adulte mais il peut également être discuté si l'on craint la mauvaise tolérance psychologique d'un début pubertaire à un âge précoce.

Le gain statural dépend de l'avance de maturation osseuse à l'initiation du traitement et de la durée du traitement (38). Plus le traitement est débuté tôt, et moins l'avance de maturation osseuse est importante, meilleur sera le pronostic de taille (39). Avant 6 ans chez la fille, le gain statural est significatif avec un gain moyen de 10 cm sous traitement (40). Entre 6 et 8 ans, le gain de taille est plus variable et différentes études montrent des résultats contradictoires (41). Chez le garçon, il semble y avoir un gain de taille si le traitement est débuté avant 9 ans. L'enjeu de taille est donc dépendant d'un diagnostic précoce. La durée du traitement doit être au moins de deux ans pour permettre une amélioration du pronostic statural (42).

L'efficacité du traitement sera évaluée cliniquement par une vitesse de croissance inférieure à 7cm par an et par l'absence d'évolution et d'imprégnation de la glande mammaire ou d'augmentation du volume testiculaire.

Les effets secondaires connus sont des céphalées de courte durée et une augmentation de l'appétit. Des réactions au point d'injection sont possibles et des abcès aseptiques ont été décrits (21). Chez la jeune fille, avec une imprégnation oestrogénique utérine déjà avancée, il peut y avoir des saignements vaginaux au moment de la première injection. Aucun effet secondaire sur la fonction reproductive et la fertilité n'a été retrouvé après traitement par analogue de la GnRH (43,44).

Le traitement est arrêté à un âge physiologique de la puberté. La puberté reprend son cours dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement.

D. Les diagnostics différentiels

1. La puberté précoce périphérique.

La puberté précoce périphérique, ou gonadotrophine-indépendante, peut être secondaire à une cause congénitale ou acquise.

Les causes congénitales regroupent essentiellement le syndrome de McCune Albright et la mutation activatrice du récepteur de la LH ou testotoxicose. Le syndrome de McCune Albright est dû à une mutation activatrice du gène *GNAS*. La triade classique est la dysplasie fibreuse des os, la puberté précoce et les taches café au lait (7). Elle est plus fréquente chez les petites filles où elle est due à une sécrétion ovarienne autonome d'œstradiol. Cliniquement, elle se présente souvent avec des saignements vaginaux initiaux associés à un développement mammaire avec une coloration prononcée du mamelon (45). Chez le garçon, elle est extrêmement rare, il semblerait que la mutation activatrice soit le plus souvent localisée aux cellules de Sertoli ce qui entraîne un macroorchidisme bilatéral mais sans puberté précoce vraie (46). Une autre cause, survenant chez le garçon, est la testotoxicose qui est liée à une mutation activatrice du récepteur à la LH (47). Les cellules de Leydig sécrètent alors de la testostérone de manière indépendante aux taux de gonadotrophines (48). C'est une maladie rare avec une

prévalence estimée à 1/1 000 000. Les garçons atteints ont typiquement des signes pubertaires avant l'âge de 4 ans (49).

Une puberté précoce périphérique peut également être secondaire à une sécrétion tumorale d'hormones sexuelles. Ces tumeurs peuvent être d'origine gonadique ou surrénalienne.

Les tumeurs gonadiques sont essentiellement représentées par les tumeurs des cordons sexuels (les tumeurs des cellules de la granulosa et les tumeurs des cellules de Leydig) et par les tumeurs des cellules germinales (tératomes et dysgerminomes) (26,50). Les tumeurs de la granulosa sont des tumeurs ovariennes malignes qui vont sécréter des œstrogènes pouvant mimer une puberté précoce qui est généralement explosive (51). Elles sont bilatérales dans 5 à 10% des cas. Une sécrétion élevée d'hormone antimüllérienne et d'inhibine B est évocatrice. Les tumeurs des cellules de Leydig sont les plus fréquentes des tumeurs testiculaires sécrétantes. Le développement testiculaire est généralement asymétrique au contraire de la PPC (47). Les tumeurs des cellules germinales sont les tumeurs ovariennes les plus fréquentes chez l'enfant mais sont rares au niveau testiculaire (47). La puberté précoce périphérique peut en être la seule manifestation. Un taux élevé d'alpha-foetoprotéine et de bêta-HCG est caractéristique.

Les tumeurs surrénaliennes, elles, vont donner des signes de virilisation mais sans développement mammaire (47). Elles sont rares et apparaissent en général avant 4 ans. Les taux de DHEA et de SDHEA sont alors très élevés.

L'hypothyroïdie périphérique profonde est également une cause rare de puberté précoce. Des taux très élevés de TSH peuvent en effet induire une augmentation de la FSH et induire des signes pubertaires. Un bilan thyroïdien doit être réalisé au moindre doute.

Par ailleurs, il a été montré que des perturbateurs endocriniens peuvent mimer une activité oestrogénique. On les retrouve notamment dans les produits cosmétiques contenant des huiles essentielles de lavande, la consommation de soja ou l'exposition à des insecticides (52).

Enfin, il est à noter qu'une puberté précoce centrale peut survenir secondairement à une puberté précoce périphérique en raison de la maturation osseuse induite. Généralement, la puberté débute pour un âge osseux de 11 ans chez la fille et de 13 ans chez le garçon.

2. La prémature adrénarche

L'adrénarche correspond à la maturation surrénalienne qui s'associe à une augmentation des taux de DHEA et de sa forme de stockage le SDHEA. Cela est associé avec l'apparition de poils pubiens et axillaires, d'une transpiration abondante et parfois d'acné. Ces signes ne sont pas en rapport avec l'activation de l'axe gonadotrope (12). Quand ils apparaissent avant 8 ans chez la fille et avant 9 ans chez le garçon, et en l'absence de symptôme évocateur d'un bloc surrénalien, on parle de prémature adrénarche. Une naissance prématurée, un retard de croissance intra-utérin et le surpoids ou l'obésité sont des facteurs de risque de développer une prémature adrénarche (53). On parle de prémature pubarche en cas de pilosité pubienne précoce sans augmentation biologique des androgènes surrénaliens.

3. La prémature thélarche

La prémature thélarche est un développement mammaire précoce (avant l'âge de 8 ans) qui n'est pas associé à une augmentation de la vitesse de croissance ni à une avance d'âge osseux. Deux pics sont décrits : dans la petite enfance, généralement avant l'âge de trois ans, et en période pré-pubertaire. La prévalence a été estimée à 4,7% dans une cohorte de filles âgées de 12 à 48 mois (54). Une prémature thélarche ne nécessite pas de traitement et n'a pas été associée à un risque de puberté précoce. Chez ces jeunes filles, une échographie pelvienne permet de s'assurer de l'absence de développement de l'utérus et des ovaires afin d'éliminer une puberté précoce vraie. L'évolution est soit la persistance d'un bourgeon mammaire non évolutif dans deux tiers des cas, soit une régression.

4. L'adipomastie

L'adipomastie est un diagnostic différentiel fréquent chez les jeunes filles présentant un surpoids ou une obésité. L'examen clinique permet de la différencier d'une véritable poussée mammaire car il n'y a pas de glande mammaire ferme palpable. De plus, il n'y a pas de stimulation oestrogénique de l'aréole. Si l'examen des seins n'est pas concluant, une période d'observation de 4 à 6 mois peut être nécessaire afin de confirmer le diagnostic (12).

Les jeunes filles peuvent également présenter des saignements vaginaux pré-pubertaires qui sont une source d'inquiétude majeure (55). Ces saignements ne sont pas associés à un développement mammaire. Une autre étiologie telle qu'un traumatisme, un corps étranger, une infection ou un processus tumoral doit être éliminée grâce à l'interrogatoire et à l'examen local. La résolution est spontanée après 1 à 6 épisodes.

E. La prise en charge en médecine libérale

Les questions autour de la puberté précoce sont une cause fréquente d'anxiété parentale dans les cabinets de médecine libérale et un motif majeur de demande d'avis spécialisé en endocrinologie pédiatrique (12). Le nombre de consultations pour suspicion de puberté précoce augmente au cours des dernières décennies (56).

L'évaluation du développement pubertaire fait partie du suivi systématique recommandé des médecins généralistes, toutefois la plupart d'entre eux se disent peu à l'aise avec cette problématique (57). Un guide de prise en charge de la puberté précoce à l'attention des pédiatres publié en 2014 mettait en évidence le rôle crucial du pédiatre libéral dans le dépistage (58). L'importance d'un examen consciencieux de la courbe de croissance et du stade pubertaire à chaque visite était soulignée.

Nous avons constaté au cours des dernières années une augmentation des demandes de consultation en endocrinologie pédiatrique pour suspicion de puberté précoce. Cette augmentation est probablement liée à plusieurs facteurs : un âge de démarrage pubertaire plus précoce mais aussi une préoccupation parentale qui se majore. Nous nous sommes donc interrogés sur les difficultés que rencontrent les médecins de ville pour établir ce diagnostic. Nous avons voulu définir quels examens étaient prescrits en amont de la consultation et si ceux-ci étaient différents en fonction de l'orientation par un médecin généraliste ou par un pédiatre. Nous avons également cherché à savoir quels symptômes étaient pris à tort pour des signes de puberté précoce

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les symptômes motivant les médecins libéraux à solliciter une consultation en endocrinologie pédiatrique pour suspicion de puberté précoce. Les objectifs secondaires étaient de déterminer quels examens avaient été réalisés en

amont de la consultation spécialisée et de déterminer les différentes étiologies évoquées à l'issue de celle-ci.

II. Matériel et méthode :

A. Type d'étude

Nous avons mis en place une étude prospective menée de mai 2019 à mai 2021 au CHU Amiens Picardie au sein de l'unité d'endocrinologie pédiatrique.

B. Population

Nous avons inclus tous les enfants adressés en consultation d'endocrinologie pédiatrique pour suspicion de puberté précoce de mai 2019 à mai 2021. Le seul critère de non-inclusion était le refus de participer à l'étude. Il n'y avait pas de critère d'exclusion.

C. Schéma de l'étude

A la suite de chaque consultation pour suspicion de puberté précoce, un questionnaire était rempli par le médecin ayant vu l'enfant en consultation (*Annexe n°2*).

Les items du questionnaire étaient :

- Age
- Sexe
- Médecin demandant la consultation : médecin traitant, pédiatre, autre ?
- Motif de consultation
- Examens réalisés avant la consultation :
 - Bilan sanguin hormonal ?
 - Age osseux ?
 - Échographie pelvienne ?
 - Autres
- Antécédents personnels
 - Antécédents néonataux notamment la présence d'un RCIU
 - ATCD médicaux notamment neurologiques, radiothérapie ou chimiothérapie
 - ATCD chirurgicaux notamment traumatisme crânien grave

- Notion d'exposition aux œstrogènes : consommation de soja ? Application d'huiles essentielles ? Exposition à des pesticides ?
- Antécédents familiaux
 - Age de survenue de la puberté : âge de la ménarche chez la mère, âge du pic de croissance chez le père, âge de puberté dans la fratrie
 - Taille des parents
- Examen clinique :
 - Poids, taille et IMC
 - Stade de Tanner
 - Signes d'hyperandrogénie ?
 - Taches cutanées ?
 - Signes dysmorphiques ?
 - Signes d'hypertension intracrânienne ?
- Diagnostic retenu en fin de consultation :
 - Suspicion de puberté précoce
 - Préature thélarche
 - Préature pubarche
 - Puberté physiologique
- Poursuite de la prise en charge :
 - Consultation de contrôle
 - Examens complémentaires en hôpital de jour (HDJ)
 - Pas de suivi
- Si un HDJ était programmé, quel diagnostic était retenu ?
 - Puberté précoce périphérique
 - Puberté précoce centrale
 - Autre
- Si la puberté précoce était confirmée, un traitement était-il débuté ?

D. Les analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel p.value. Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif. Les résultats sont exprimés en « médiane [espace inter-quartile] ».

E. Aspects réglementaires

Au vu du décret 2017-884 du 09/05/2017, ce travail n'entre pas dans le domaine de la Recherche Impliquant la Personne Humaine (Loi Jardé). Un protocole de recherche a été déposé à la DRCI du CHU Amiens et a été accepté sous le numéro d'enregistrement PI2021_843_0010. Ce numéro d'enregistrement, inscrit au registre interne du CHU Amiens-Picardie, est délivré sous réserve du respect de la MR-004 de la CNIL appliquée aux projets n'impliquant pas la personne humaine.

III. Résultats

A. Description de la population

Nous avons inclus 159 patients adressés à la consultation d'endocrinologie pédiatrique pour suspicion de puberté précoce. Il y avait 16 garçons (10,1%) et 143 filles (89,9%). L'âge moyen était de 7 ans et 8 mois. 10 de ces enfants étaient nés prématurés soit 6,3 %. 22 avaient un retard de croissance intra-utérin soit 13,8%. Les caractéristiques de la population sont décrites dans le *Tableau 1* et la *Figure 3*.

	Filles (n=143)		Garçons (n=16)	
Age	8,1	[7,1-9,1]	9,1	[8,9-10,9]
Taille en cm	132,0	[124,0-138,0]	139,0	[136,0-147,0]
Taille en DS	1,4	[0,7-2,5]	1,5	[1,0-2,2]
Poids en kg	28,8	[25,0-34,5]	37,5	[31,4-40,2]
Poids en DS	1,7	[0,5-3,0]	2,1	[0,7-2,9]
IMC en kg/m ²	17,1	[15,3-18,8]	18,1	[16,8-20,2]
IMC en DS	0,8	[-0,2-1,6]	0,9	[0,0-1,8]
Taille cible en cm	164,0	[160,0-168,0]	176,0	[173,0-182,0]
Taille cible en DS	0,1	[-0,6-1,0]	0,6	[-0,1-1,2]

Tableau 1 : Description de la population

19% des enfants étaient en surpoids (30/159) et 8% en situation d'obésité (13/159).

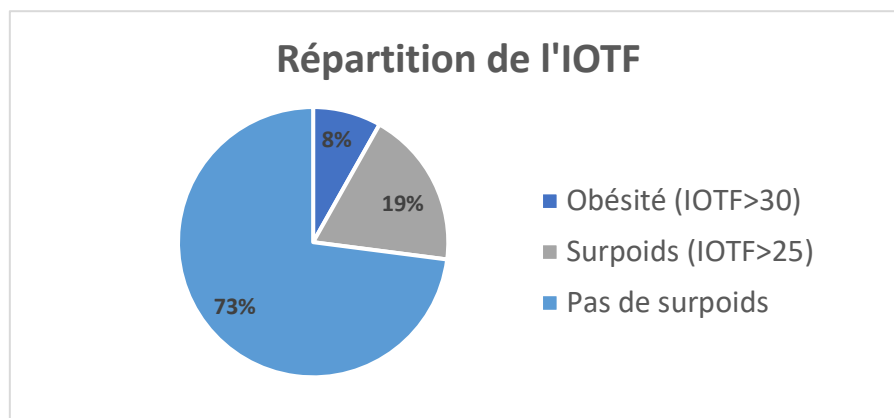


Figure 3 : Répartition de l'IOTF

Les patients avaient principalement des antécédents neurologiques qui comprenaient des troubles des apprentissages (n=6), un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (n=2), une épilepsie (n=1), un hématome cérébral (n=1), un céphalématome (n=1), une HTIC syndromique (n=1), des troubles du spectre autistique (n=1), ou une leucodystrophie (1) (*Tableau 2*). Les antécédents endocrinologiques étaient : une mutation connue du gène MKRN3 (n=1), une hyperplasie congénitale des surrénales (n=1), une hypocalcémie néonatale (n=1) et un kyste ovarien fonctionnel (n=1).

Antécédents	Fréquence (n=159)	%
Neurologiques	14	8,8%
Pneumologiques	11	6,9%
ORL	11	6,9%
Allergologiques	7	4,4%
Gastroentérologiques	6	3,8%
Urologiques	6	3,8%
Cardiologiques	5	3,1%
Orthopédiques	5	3,1%
Rhumatologiques	4	2,5%
Endocrinologiques	4	2,5%
Hématologiques	1	0,6%
Aucun antécédent	73	45,9%

Tableau 2 : Antécédents de la population

B. Motif de consultation

51,6% des patients étaient adressés par leur médecin traitant (82/159) et 34,0% par leur pédiatre (54/159) (*Figure 4*). 11,9% des patients n'étaient pas adressés (19/159).

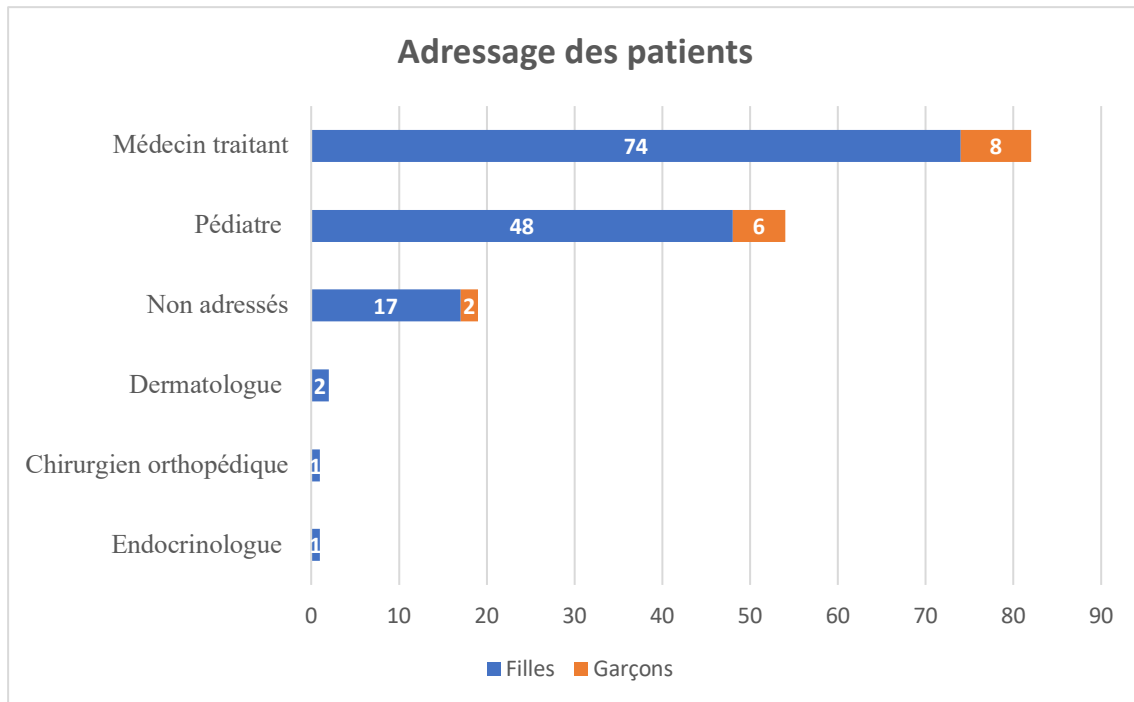


Figure 4 : Praticiens ayant adressé les enfants

Les motifs de consultation pour les filles sont décrits en *Figure 5*. Les principaux motifs de consultation étaient un développement mammaire, un développement mammaire associé à une pilosité pubienne ou une pilosité pubienne isolée. Les motifs autres étaient des leucorrhées et des mastodynies.

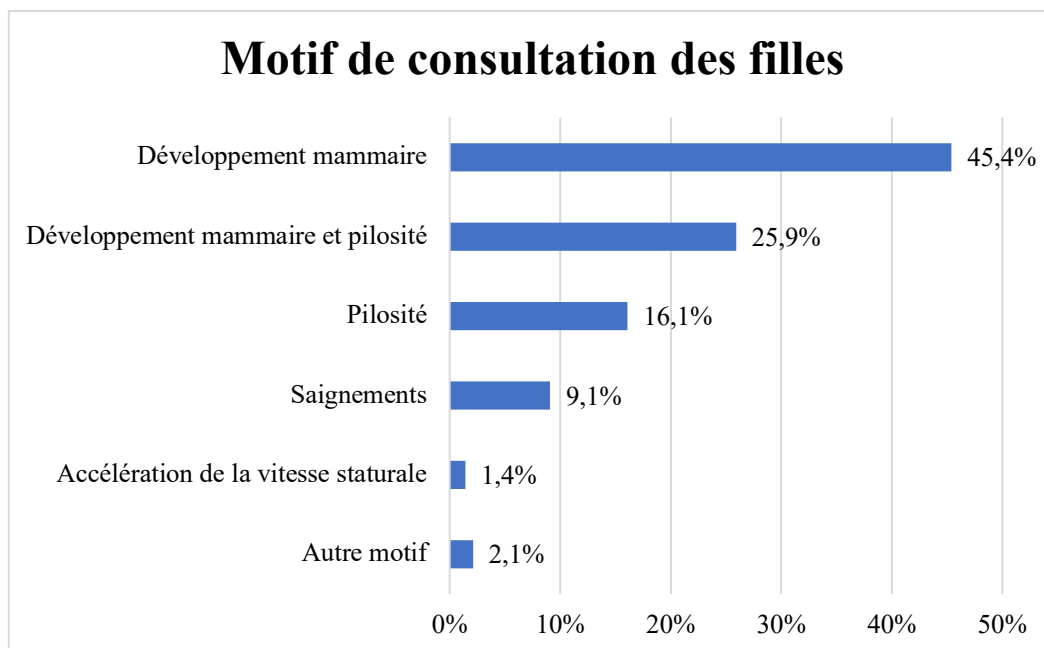


Figure 5 : Motif de consultation des filles

Chez les garçons, les motifs de consultation sont décrits en *Figure 6*. Les principaux étaient une pilosité pubienne isolée, une augmentation du volume testiculaire et une accélération de la vitesse de croissance staturale.

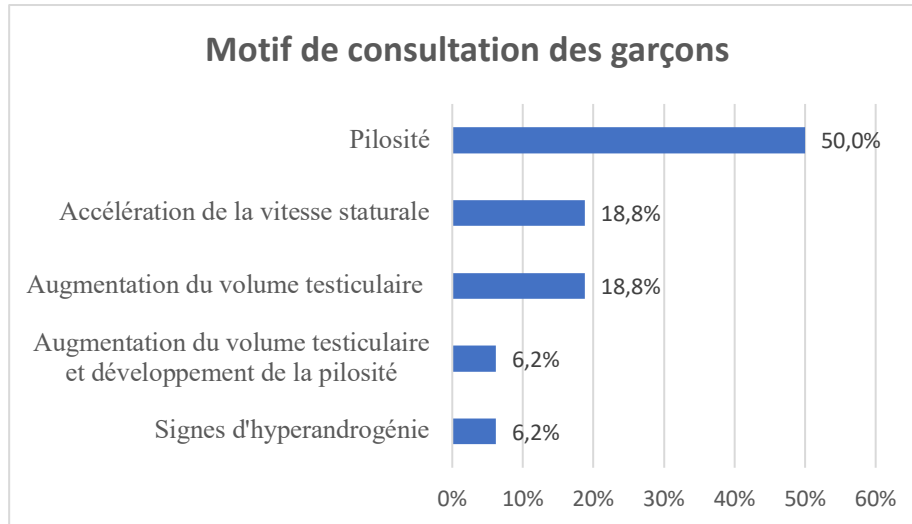


Figure 6 : Motif de consultation des garçons

C. Examen clinique

Parmi les 143 patientes, 36 étaient pré-pubères à l'examen clinique soit 25,2%, 47 étaient S2 soit 32,8%, 57 étaient S3 soit 39,9% et 3 étaient S4 soit 2,1% selon la classification de Tanner (*Annexe n°1*) (*Figure 7*). Il n'y avait pas de différence significative de démarrage pubertaire avéré en fonction du type d'adressage ($p=0,68$) (*Tableau N°3*).

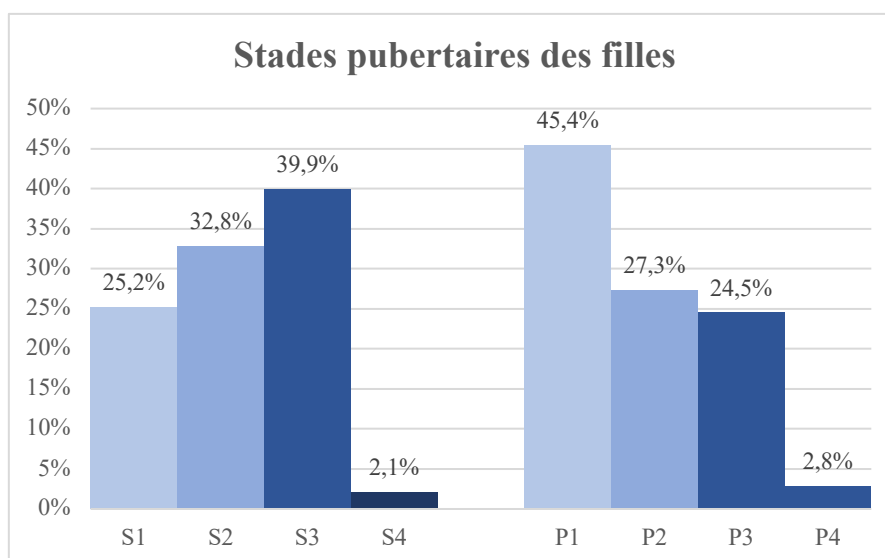


Figure 7 : Stades pubertaires des filles

Parmi les 16 garçons, 8 étaient G1 à l'examen clinique soit 50,0%, 3 étaient G2 soit 18,7%, 3 étaient G3 soit 18,7%, 1 était G4 soit 6,3% et 1 était G5 soit 6,3% (Figure 8). L'absence de démarrage pubertaire clinique à l'adressage était significativement différent en fonction de l'adressage ($p=0,043$). Un démarrage pubertaire était plus souvent identifié si le garçon était amené par ses parents (Tableau 3). Il n'y avait pas de différence significative en fonction de l'adressage par le pédiatre ou le médecin traitant ($p=0,13$).

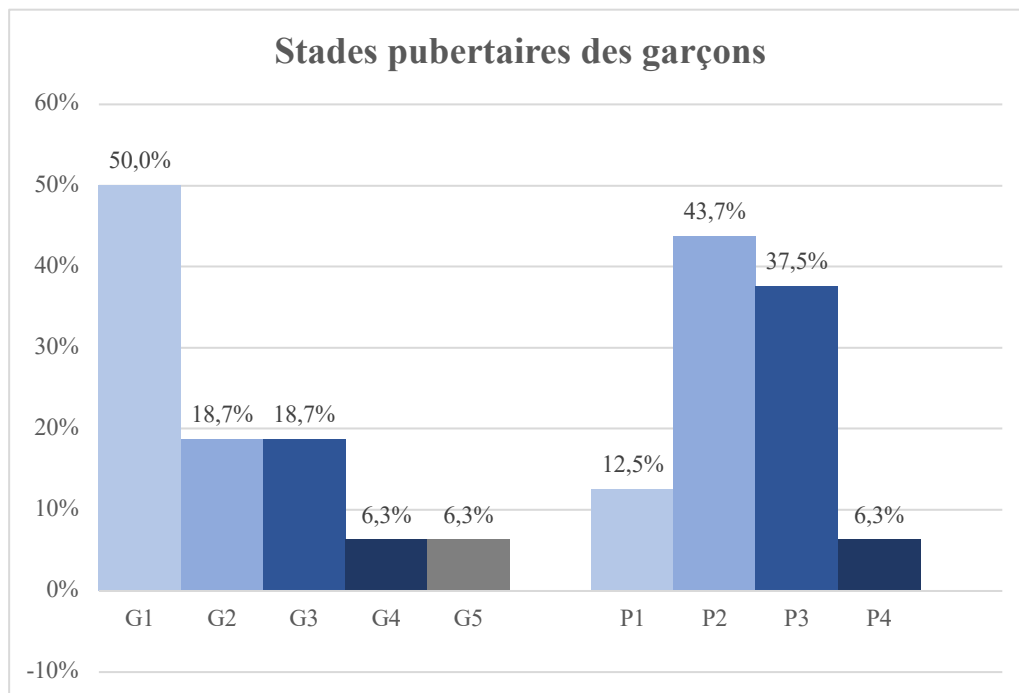


Figure 8 : Stades pubertaires des garçons

	Filles S1 (36/143)	Garçons G1 (8/16)
Médecin traitant	29,7% (22/74)	50,0% (4/8)
Pédiatre	20,8% (10/48)	66,7% (4/6)
Non adressé	17,6% (3/17)	0% (0/2)
Autres médecins	25,0% (1/4)	-
p value	0,68	0,043

Tableau 3 : Erreur de diagnostic clinique à l'adressage

D. Examens réalisés avant la consultation

54 enfants sur 159 (34,0%) n'avaient eu aucun examen avant la consultation. 10 enfants ont eu uniquement des examens considérés comme non nécessaires pour le diagnostic de puberté précoce telle qu'une échographie mammaire (6,3%). Pour les 136 enfants adressés par leur médecin traitant ou leur pédiatre, l'ensemble des examens demandés avant la consultation sont résumés dans le *Tableau 4*. Les 2 enfants adressés par le dermatologue et l'enfant adressé par le chirurgien orthopédique n'avaient pas eu d'examen prescrit. L'enfant adressé par l'endocrinologue adulte avait eu une échographie pelvienne ainsi qu'un dosage des gonadotrophines, de l'œstradiol et un bilan androgénique.

	Médecin traitant	Pédiatre	p
FSH/LH	23,2% (19/82)	29,6% (16/54)	0,40
Stéroïdes sexuels	20,7% (17/82)	27,8% (15/54)	0,34
Échographie pelvienne	35,1% (26/74)	58,3% (28/48)	0,01
Age osseux	47,6% (39/82)	66,7% (36/54)	0,03
Bilan complet	11,0% (9/82)	22,2% (12/54)	0,08
Aucun examen	30,5% (25/82)	25,9% (14/54)	0,56
Examens inutiles uniquement	9,8% (8/82)	1,9% (1/54)	0,09

Tableau 4 : Examens réalisés avant la consultation

19 des filles (15,6%) et 2 des garçons (14,3%) adressés par leur pédiatre ou leur médecin traitant avaient eu tous les examens jugés nécessaires : un bilan sanguin avec des gonadotrophines et un dosage des stéroïdes sexuels, une radiographie d'âge osseux ainsi qu'une échographie pelvienne pour les filles. La prescription du bilan complet n'était pas significativement différente en fonction de l'adressage par le pédiatre ou le médecin traitant. En revanche, les pédiatres prescrivaient de manière significative davantage de radiographies d'âge osseux et d'échographies pelviennes.

Le bilan androgénique complet (17 OH progestérone, SDHEA, delta 4 androstenedione, testostérone) a été réalisé chez 8,2% des patients (13/159). Il avait été réalisé chez 3 enfants qui ne présentaient pas de pilosité pubienne. Chez les enfants ayant une pilosité pubienne (P2 ou plus), il avait été réalisé chez 3 enfants sur 45 qui étaient adressés par le médecin traitant (6,7%) et chez 7 enfants sur 38 adressés par le pédiatre (18,4%). Il n'y avait pas de différence significative selon l'adressage ($p=0,17$).

E. Diagnostic retenu en fin de consultation

Le diagnostic retenu en fin de consultation chez les filles est résumé en *Figure 9* et en *Figure 10* pour les garçons.

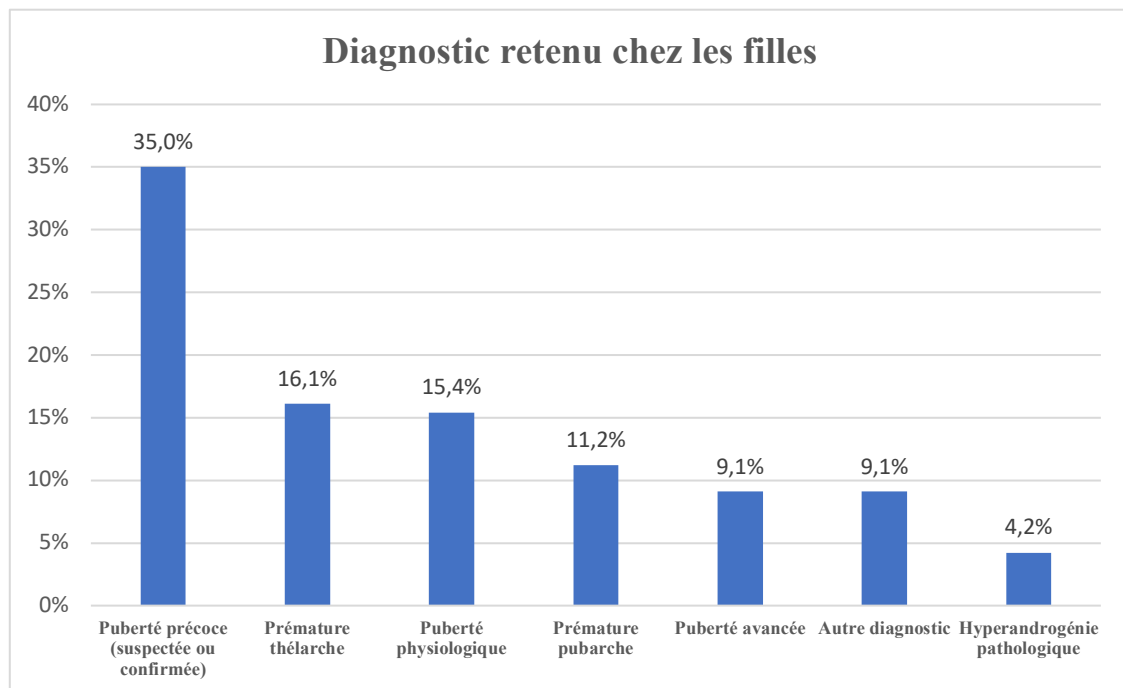


Figure 9 : Diagnostic retenu chez les filles en fin de consultation

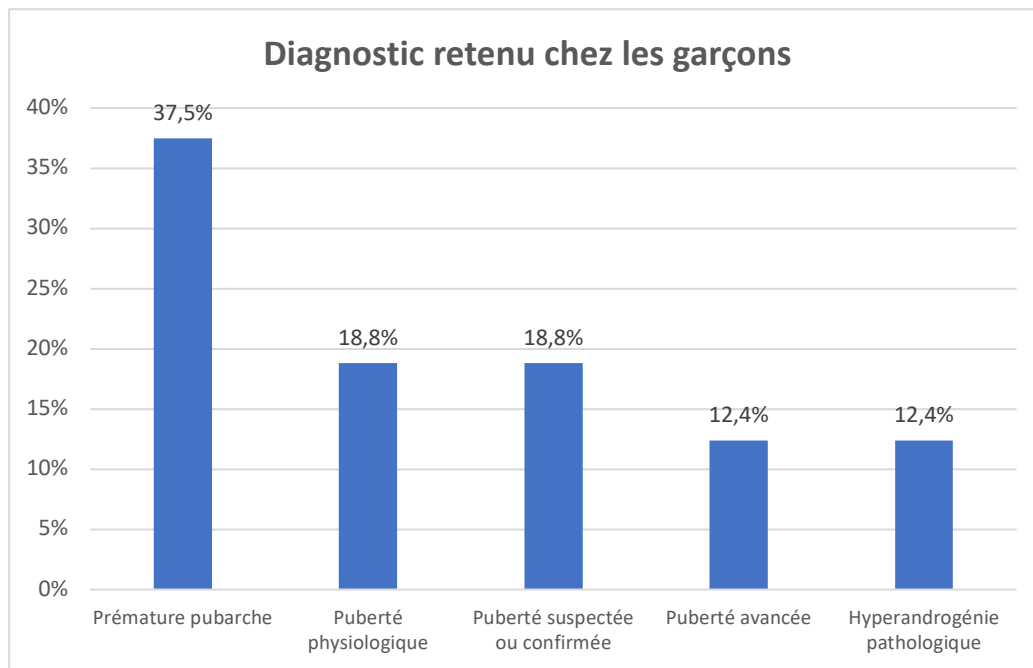


Figure 10 : Diagnostic retenu chez les garçons en fin de consultation

33,3% (53/159) des enfants vus en consultation pour suspicion de puberté précoce avaient un diagnostic confirmé ou suspecté à la fin de la consultation d'endocrinologie pédiatrique (Figure 11). 9 enfants avaient une puberté précoce qui a été confirmée d'emblée au cours de la consultation : 2 ont été traités et 7 avaient une puberté déjà achevée donc pas d'indication au traitement. Une puberté précoce était suspectée chez 44 patients. Ces enfants étaient adressés en hôpital de jour pour réalisation d'examen complémentaires dont un test LHRH pour confirmer l'origine centrale du démarrage pubertaire. Le diagnostic de puberté précoce centrale a été confirmé chez 28 d'entre eux et un traitement a été débuté chez 26 enfants (2 refus). Au total, il y avait donc 23,3% des enfants (37/159) vus en consultation qui présentaient une puberté précoce centrale. Nous n'avons aucun enfant ayant une puberté précoce périphérique.

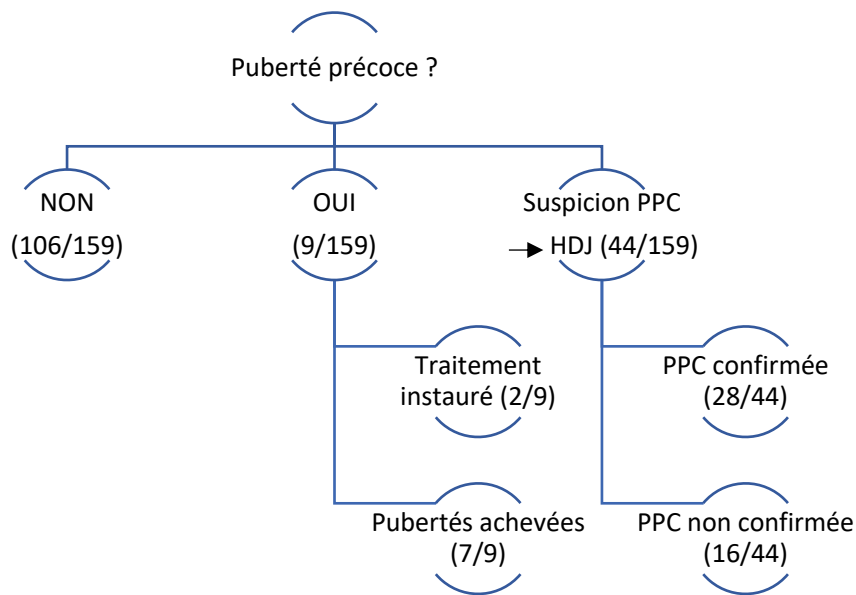


Figure 11 : Diagnostic de puberté précoce en fin de consultation

Parmi les 53 enfants ayant un diagnostic suspecté ou confirmé de puberté précoce centrale à la fin de la consultation, 25 étaient adressés par le médecin traitant, 16 par un pédiatre et 1 par un endocrinologue. 11 des enfants ont été amenés à la consultation par leurs parents.

Un diagnostic de puberté précoce était, significativement, plus fréquemment suspecté chez les patients vus en consultation à la suite d'une inquiétude parentale en comparaison avec l'adressage médical (Tableau 5).

	Médecin traitant (n=82)	Pédiatre (n=54)	Inquiétude parentale (n=19)	Autres médecins (n=4)	n	p	Test
Puberté précoce suspectée ou confirmée	30,5% (n=25)	29,6% (n=16)	57,9% (n=11)	25,0% (n=1)	53	0,049	Fisher

Tableau 5 : Suspicion de puberté précoce en fonction de l'adressage

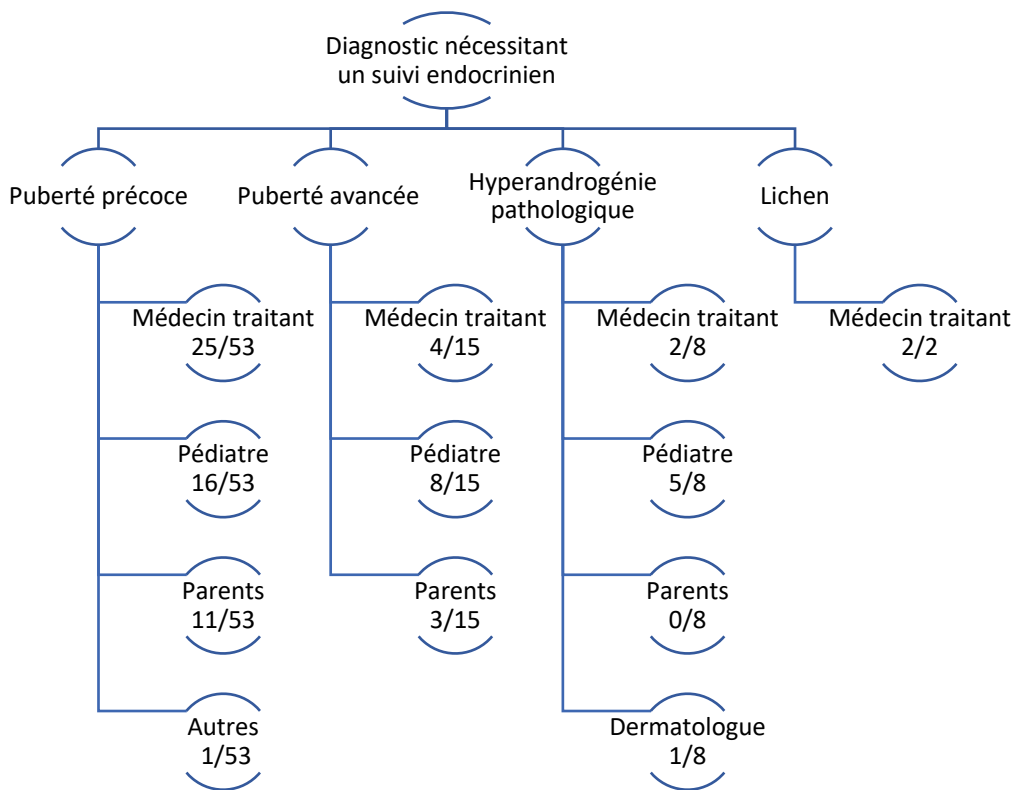


Figure 12 : Adressage des patients nécessitant un suivi endocrinien

Un diagnostic nécessitant un suivi endocrinien était posé chez 78 des enfants vus en consultation pour suspicion de puberté précoce soit 49,1% (Figure 12). Ces enfants étaient ceux ayant un diagnostic suspecté ou confirmé de puberté précoce mais aussi ceux, ayant été adressés pour une pathologie mal étiquetée lors de l'adressage, mais qui nécessitait tout de même un suivi endocrinien à savoir une puberté avancée (n=53), une hyperandrogénie pathologique (n=8) ou un lichen (n=2). Ils représentaient 40,2% des enfants adressés par un médecin traitant (33/82) et 53,7% (29/54) des enfants adressés par un pédiatre. Les enfants amenés à la consultation par leurs parents avaient significativement plus besoin d'un suivi endocrinien (p=0,043) (Tableau 6).

	Médecin traitant (n=82)	Pédiatre (n=54)	Inquiétude parentale (n=19)	Autres médecins (n=4)	n	p	Test
Pathologie endocrinologique nécessitant un suivi	40,2% (n=33)	53,7% (n=29)	73,7% (n=14)	50,0% (n=2)	78	0,043	Fisher

Tableau 6 : Nécessité d'un suivi endocrinien en fonction de l'adressage

IV. Discussion

Parmi les 143 filles adressées pour suspicion de puberté précoce, 25,2% étaient S1 à l'examen clinique, or le développement mammaire signe le démarrage pubertaire chez la fille. L'erreur de diagnostic clinique à l'adressage n'était pas significativement différente en fonction du mode d'arrivée en consultation. L'absence de démarrage pubertaire objectivé concernait 50% des garçons avec une absence d'augmentation du volume testiculaire. On remarquait, cependant, que les deux garçons venant à la suite d'une inquiétude parentale étaient effectivement pubères. L'authentification du démarrage pubertaire n'était pas significativement différente en fonction de l'adressage par le pédiatre ou le médecin traitant. A noter que l'augmentation du volume testiculaire ne concernait que 25% des motifs de consultation.

Un bilan complet était réalisé avant la consultation chez 13,2% des enfants sans différence significative en fonction du mode d'adressage. En revanche, les pédiatres prescrivaient significativement plus de radiographies d'âge osseux et d'échographies pelviennes chez la fille. 33,3% des enfants avaient une puberté précoce suspectée ou confirmée à l'issue de la consultation. Ce diagnostic était significativement plus suspecté chez les patients amenés en consultation par leurs parents en comparaison avec les patients médicalement adressés. Toutefois, 49,1% des enfants adressés nécessitaient tout de même un suivi endocrinien en raison d'une puberté précoce ou d'une puberté avancée, d'une hyperandrogénie pathologique ou d'un lichen. Il s'agissait donc plutôt d'une erreur sur le motif de consultation. Les enfants dont la consultation était motivée par une inquiétude parentale, avaient significativement plus besoin d'un suivi endocrinien par la suite.

Dans notre travail, 89,9% des enfants adressés étaient des filles, soit une grande majorité. On retrouve une proportion similaire dans les données de la littérature. Une étude américaine de Kaplowitz et al., menée sur 104 enfants adressés pour puberté précoce, retrouvait 87% de filles (59) et un travail mené en Angleterre sur 213 patients retrouvait 92% de filles (60).

L'âge médian de notre population était de 8,1 pour les filles et de 9,1 pour les garçons. Il apparaît au cours des dernières années une augmentation du nombre de consultations pour puberté précoce chez des enfants de plus en plus jeunes. Les premières études sur l'âge d'entrée en puberté, menées en 1970, retrouvaient un âge de début de puberté aux alentours de 11 ans. Une étude américaine menée entre 1988 et 1994 chez 1623 jeunes filles âgées de 8 à 16 ans retrouvait un âge moyen de début de la puberté à 10,4 ans chez les jeunes filles caucasiennes,

9,7 ans pour les jeunes filles d'origine hispanique et 9,5 ans pour les jeunes filles afro-américaines (61). Dans une autre étude danoise, le stade pubertaire a été évalué chez les enfants dans une cohorte en 1991 puis en 2006. Chez les jeunes filles, l'âge moyen du développement mammaire était de 10,6 ans en 1991 et de 9,9 ans en 2006 soit une avance d'un an en 15 ans. En revanche, l'âge de la ménarche était peu modifié, ce qui implique que la phase d'oestrogénisation est donc plus longue (62). Chez les garçons, le début de la puberté apparaissait à un âge moyen de 11,6 ans en 2006 versus 11,9 ans en 1991.

Il existe donc une avance d'entrée en puberté chez les filles mais qui semble surtout concerner l'apparition du développement mammaire alors que l'âge moyen de la ménarche a peu diminué. Il apparaît également que certaines filles avec une puberté précoce vont finalement avoir un développement pubertaire lent et ne seront pas réglées précocement. D'ailleurs, au vu de l'avance séculaire de l'âge de la puberté au cours des dernières années, s'est posée la question de redéfinir l'âge de la puberté précoce et d'abaisser le seuil à 7 ans chez la fille (63). En effet, selon *Papadimitriou et al.*, l'âge de la puberté ne suivrait peut être pas une distribution normale avec des filles qui commenceraient plutôt la puberté précocement que tardivement (64). Cela suggérerait que certaines filles présentant des caractères sexuels secondaires entre 7 et 8 ans débuteraient juste leur puberté de manière physiologique. Cette puberté se ferait alors de manière plus lente. Toutefois, cela reste très controversé. Il a ainsi été montré que parmi les filles ayant un démarrage pubertaire avant 8 ans, la part de puberté précoce vraie était significativement plus importante. Étaient également retrouvées dans ce groupe davantage de pathologies endocriniennes notamment d'hyperplasie congénitale des surrénales (79). Dans notre travail, nous avons retrouvé chez une jeune fille une forme non classique d'hyperplasie congénitale des surrénales.

L'âge pubertaire est en premier lieu influencé par les antécédents familiaux. Une puberté précoce chez un des deux parents est associée à un démarrage pubertaire plus jeune chez les enfants (66,67). L'âge de la ménarche chez la jeune fille est lié à l'âge des premières règles chez sa mère (68). Une étude réalisée sur 2505 jumeaux notait également une concordance de l'âge de la ménarche chez les sœurs jumelles (69). Toutefois, une puberté précoce doit être explorée même s'il existe des antécédents familiaux. Il existe également des pubertés précoces familiales expliquées par une mutation du gène *MKRN3*. L'âge médian du démarrage pubertaire est alors de 6 ans (70). La transmission est autosomique dominante. Ce gène est

soumis à empreinte maternelle : seuls les enfants ayant hérité la mutation de leur père sont malades.

D'autres facteurs entrent en compte dans l'âge de démarrage pubertaire et notamment l'état nutritionnel. On retrouvait dans notre population 19% d'enfants en surpoids ce qui est comparable à la population générale d'après un étude menée en France en 2015 chez les enfants de 6-17 ans qui retrouvait une prévalence du surpoids à 17,0% (71). La prévalence de l'obésité était en revanche plus élevée dans notre travail avec 8% d'enfants en situation d'obésité contre 3,9% en population générale. L'obésité a, en effet, été montrée comme étant un facteur de risque de puberté précoce (31). La leptine, sécrétée par les adipocytes, va stimuler les neurones à GnRH facilitant le démarrage pubertaire. De plus, il y a chez les enfants en obésité, une activation surrénalienne qui va entraîner une sécrétion accrue d'androgènes responsable d'une avance de maturation osseuse. La puberté va se déclencher si l'âge osseux atteint 11 ans chez la fille et 13 ans chez le garçon.

L'avance séculaire de la puberté est probablement également en lien avec des facteurs environnementaux. L'implication des phyto-œstrogènes, retrouvés notamment dans le soja, est en cours d'évaluation. Un travail mené en 2021, par *Felicio et al.*, retrouvait une association entre la consommation de formules infantiles à base de soja et un démarrage pubertaire précoce (72). L'allaitement maternel était en revanche un facteur protecteur. Ces données demandent à être confirmées.

Une autre étude, italienne, a montré une augmentation des consultations pour puberté précoce entre l'année 2019 et l'année 2020, soit durant la période de confinement due à la pandémie COVID 19 (73). Cela a été constaté partout à travers le monde. Il n'était pourtant pas noté de différence significative entre les paramètres anthropométriques de 2019 et de 2020. Le confinement a impliqué une baisse de l'activité physique, une utilisation plus importante des outils électroniques et peut être une alimentation davantage hypercalorique. D'autres études sont nécessaires afin d'avancer sur les mécanismes physiopathologiques de ce phénomène.

Notre travail retrouvait une puberté précoce centrale confirmée chez 23,3% des enfants. Ce taux est assez faible, mais d'autres travaux retrouvent environ la même proportion. Une étude menée au Danemark sur 449 filles adressées pour puberté précoce retrouvait 88 cas de puberté précoce

centrale soit 19,6% des enfants (56). Dans ce travail, 28,7% des filles présentaient un développement pubertaire dans les variantes de la normale, 15,4% une prémature thélarche et 10,9% une prémature adrénarche. Ces proportions sont en accord avec notre étude où l'on retrouvait 16,1% de prémature thélarche et 11,2% de prémature pubarche chez les filles. Une autre étude, menée sur 104 enfants en Virginie, retrouvait en revanche une prémature pubarche chez 46% des enfants. Cette proportion est probablement expliquée par l'origine ethnique. En effet, la prémature pubarche est plus fréquente chez les petites filles de peau noire. Une autre étude rétrospective, menée sur 307 enfants par *Jaruratanasirikul et al.*, retrouvait une prémature thélarche chez 35,5% des filles, une puberté avancée dans 25,4% des cas et une vraie puberté précoce centrale dans 23,8% (74).

La puberté précoce est plus fréquente chez les filles que chez les garçons, mais on peut également se demander si le diagnostic n'est pas davantage sous-estimé chez les garçons. En effet, le développement mammaire paraît plus facilement évaluable que le développement testiculaire à la fois par les médecins et par les parents. Ce dernier est déterminé visuellement, mais la variabilité d'évaluation interindividuelle est importante, c'est pourquoi il est conseillé d'utiliser un orchidomètre (75). Or, dans une thèse réalisée en 2019 sur l'évaluation du stade pubertaire par les médecins généralistes seulement 4% d'entre eux utilisaient un orchidomètre (57). Dans cette même étude, 58% des médecins généralistes considéraient l'augmentation du volume testiculaire comme le signe physique marquant le démarrage pubertaire chez le garçon. 28% pensaient qu'il s'agissait de la pilosité pubienne, 10% de l'augmentation de la taille de la verge et 3% de la pilosité axillaire. Dans notre travail, le motif de consultation était une apparition de la pilosité dans 50% des cas, ce qui ne définit pas le démarrage pubertaire. Une augmentation du volume testiculaire était au moins partiellement le motif d'adressage dans seulement 25% des cas. Chez les filles, le développement mammaire faisait partie du motif de consultation dans 72% des cas. Toutefois, sur les 102 filles considérées comme ayant un développement mammaire, 11 étaient en réalité S1 à la fin de la consultation spécialisée. Les médecins libéraux, tant pédiatres que généralistes, rencontrent donc des difficultés à évaluer le démarrage pubertaire. La présence d'une adipomastie, qui est parfois difficile à différencier d'un vrai développement mammaire, peut partiellement expliquer ces erreurs d'orientation. Dans notre population, parmi les 11 petites filles en situation d'obésité qui nous étaient adressées, seules 3 étaient réellement S2 ou plus.

Il n'était pas de noté de différence sur l'évaluation clinique du stade pubertaire entre les médecins traitants et les pédiatres. En revanche, les pédiatres réalisaient davantage d'examens complémentaires avant d'adresser les enfants. Les examens utiles au diagnostic sont un âge osseux, un dosage des gonadotrophines et une échographie pelvienne chez la fille. Les pédiatres réalisaient significativement plus d'âges osseux et d'échographie pelviennes.

L'âge osseux était l'examen le plus demandé avant la consultation. Il était réalisé dans 47,6% des cas par les médecins traitants et dans 66,7% des cas par les pédiatres. Il serait intéressant de réaliser une étude complémentaire pour savoir si l'adressage à un spécialiste dépendait de la présence ou non d'une avance de maturation osseuse. Toutefois, l'interprétation par le radiologue et par l'endocrinologue pédiatre est parfois discordante ce qui peut induire en erreur le médecin traitant. Une étude comparant l'interprétation de l'âge osseux entre 2 spécialistes a été menée aux États-Unis sur 103 enfants. Chez les enfants avec une puberté précoce, l'âge osseux était interprété comme étant plus vieux par les radiologues que par les endocrinologues pédiatres avec une discordance moyenne significative de 8,5 mois (76).

L'échographie pelvienne était réalisée dans 58,3% des cas à la demande des pédiatres mais dans seulement 35,1% à la demande des médecins généralistes. Il s'agit pourtant d'un examen très intéressant : facile à réaliser, non irradiant et rapide. Les critères de démarrage pubertaire sont connus et faciles à déterminer. Elle est notamment très utile pour aider à différencier une prémature thélarche d'une puberté précoce vraie en cas de développement mammaire isolée (77). Elle est également nécessaire pour éliminer une cause de puberté précoce périphérique comme une tumeur ovarienne. L'avoir en amont permet à l'endocrinologue d'orienter plus facilement sa consultation. Toutefois, elle doit être réalisée par un radiologue expérimenté afin que les critères soient bien notifiés et éviter des erreurs diagnostiques, comme la mention d'un syndrome des ovaires poly-kystiques, qui peuvent inquiéter les parents. L'échographie pelvienne est aussi un outil fiable et facile pour s'assurer de l'efficacité du traitement par agoniste de la GnRH, tous les paramètres échographiques régressant sous traitement freinateur (78).

Le dosage des gonadotrophines est utile surtout si elles sont élevées mais le seuil de positivité n'est pas encore bien défini. Toutefois, leur sécrétion étant pulsatile, un dosage négatif n'élimine pas le diagnostic. Chez les filles, le dosage basal de LH a été étudié comme facteur prédictif de puberté précoce : un taux supérieur à 1,1UI/L pourrait être suffisant pour définir un démarrage pubertaire, toutefois des études supplémentaires sont nécessaires (56,79). Un taux bas d'œstradiol ne doit pas faire éliminer le diagnostic car dans un certain nombre de cas, les

taux d'œstradiol sont à des niveaux pré-pubertaires alors que la puberté a démarré (24). En revanche un dosage d'œstradiol très élevé doit faire évoquer un kyste ovarien ou une tumeur, dans ce cas les taux de LH et FSH sont effondrés avec un test LH-RH « plat ». Chez les garçons, un dosage matinal de testostérone $>0,3\text{ng/ml}$ est indicateur d'une puberté précoce mais n'est pas toujours présent (58). Dans notre travail, le bilan biologique était moins demandé que les examens radiologiques. Dans une thèse de 2016, les médecins généralistes évoquaient des difficultés à demander les bilans biologiques par peur de multiplier les examens si le spécialiste avait besoin d'analyses supplémentaires (80).

D'autres marqueurs pouvant aider au diagnostic, et notamment à différencier prématurité thélarche et puberté précoce vraie, sont en cours d'évaluation comme l'évaluation du doppler de l'artère utérine. Une étude de 2019, menée sur 495 filles, retrouvait qu'un indice de pulsatilité supérieure à 4,6 couplé à une hauteur utérine inférieure à 35 mm permettait d'exclure le diagnostic de PPC (81).

Un autre enjeu du dépistage est sa précocité. Dans notre travail, 7 des enfants (13.2% de la population) adressés en consultation présentaient déjà une puberté achevée, un garçon et 6 filles. Ces enfants, s'ils avaient été adressés plus tôt, auraient pu bénéficier d'un traitement freinateur. Le dépistage au bon moment est donc important. L'âge médian de notre population était 8,1 pour les filles et 9,1 pour les garçons. Cela signifie que la moitié des enfants consultaient à un âge trop tardif. On peut s'interroger sur les raisons de ce retard de prise en charge chez ces enfants. Une étude précédente a montré un délai d'un an et demi entre les premiers signes observés par les parents et la première consultation chez l'endocrinologue malgré des consultations intercurrentes chez un médecin traitant ou un pédiatre (34). D'autres maladies pédiatriques peuvent poser des difficultés de diagnostic aux médecins libéraux. Une étude menée sur les maladies inflammatoires digestives en pédiatrie retrouvait un délai moyen au diagnostic de 6,8 mois pour la maladie de Crohn et de 2,3 mois dans la rectocolite hémorragique (82). 20% des enfants étaient diagnostiqués un an après le début des symptômes. Une coopération étroite entre la médecine libérale et hospitalière est nécessaire afin de diminuer au maximum ces délais et de favoriser une prise en charge précoce. De plus, cela souligne, l'intérêt d'être attentif aux symptômes mis en avant par les parents. Dans notre travail, la puberté était confirmée chez 57,9% des enfants qui étaient amenés en raison d'une inquiétude parentale contre environ 30% des enfants adressés par leur médecin traitant ou leur pédiatre. Une étude de *Ramussen et al.* évaluant l'utilisation d'un outil d'auto-évaluation pubertaire a été

menée sur 898 enfants : 418 filles et 480 garçons (83). Le stade pubertaire était correctement évalué par 44,9% des filles et 54,7% des garçons. Les parents évaluaient correctement le stade pubertaire des filles dans 86,2% des cas et celui des garçons dans 68,4% des cas. Dans notre travail, 73,7% des patients amenés par leurs parents nécessitaient par la suite un suivi endocrinien contre 40,2% des enfants adressés par leur médecin traitant et 53,7% des enfants adressés par leur pédiatre. On retrouve cette expertise parentale dans d'autres domaines comme le dépistage des troubles du spectre autistique (84). Dans un travail de Rogers et al., mené chez 1512 patients avec un trouble du spectre autistique, 38% des parents déclaraient avoir remarqué dès les premiers mois de vie « quelque chose d'anormal » dans le comportement de leur bébé (85). Les parents sont également compétents dans l'évaluation du développement psychomoteur. Une échelle, l'ASQ (Ages and Stages Questionnaires), a été validée comme outil d'évaluation du développement psychomoteur par les parents (86). Il paraît donc primordial que les inquiétudes parentales puissent être entendues afin de ne pas retarder la prise en charge et éventuellement le début du traitement.

En effet, plus le traitement est débuté tôt, plus le bénéfice, notamment en matière de taille sera important. En cas de puberté précoce, l'enfant doit donc être dirigé rapidement vers un spécialiste d'où l'enjeu d'une collaboration étroite entre la médecine libérale et hospitalière. Dans notre travail, un quart des filles chez qui un traitement a été débuté avait plus de 8 ans et un des deux garçons avait plus de 9 ans. Cela apparaît tardif pour avoir des effets bénéfiques sur la taille et l'indication était alors plutôt à visée psychologique. On estime un gain moyen de 5 cm chez les filles pour qui le traitement est débuté entre 6 et 8 ans et de 10 cm si le traitement est initié avant 6 ans (40,87). Il n'y aurait pas de bénéfice sur la taille si le traitement est débuté entre 8 et 10 ans. En raison de la plus faible incidence, il y a beaucoup moins de données disponibles chez le garçon. Toutefois, il a été montré que le traitement permet un gain significatif de la taille finale par rapport à la taille prédite avant traitement si celui-ci est débuté avant 9 ans (88). Ces éléments sont à nuancer en fonction d'autres critères tels qu'une évolutivité rapide clinique ou la présence de facteurs de risque comme un RCIU, une adoption...

Le traitement peut aussi être initié davantage à visée « psychologique » afin de retarder le développement pubertaire. On pourrait penser que cela vise essentiellement à retarder l'arrivée des premières règles mais il a également été retrouvé chez les petites filles ayant un développement mammaire précoce une augmentation de troubles anxieux et un isolement plus

important (34). De plus, avoir fait une puberté précocement semble être un facteur de risque de mise en danger à l'adolescence. Il a été noté une consommation plus importante de substances illicites et des rapports sexuels plus précoces chez les garçons ayant eu une puberté précoce (29). Chez la fille, on retrouvait une dévalorisation de l'image corporelle, plus d'épisodes d'ébriété et une sexualité plus précoce (89). D'après une méta-analyse, les filles sous traitement freinateur avaient en revanche un comportement similaire aux filles de leur âge (90). Ce travail soulignait la nécessité d'études complémentaires portant sur les effets comportementaux de la puberté précoce à l'aide de questionnaires communs et validés.

Mais il pourrait y avoir d'autres enjeux au traitement, en effet se pose la question d'un possible lien entre puberté précoce et risque de cancer du sein. Une étude a été menée en 2020 sur 50884 femmes âgées de 35 à 70 ans ayant eu une sœur atteinte de cancer du sein. Parmi elles, 3295 ont déclaré un cancer du sein. Un âge de la ménarche inférieur à 12 ans a été montré comme un facteur de risque de cancer du sein mais également un âge de la thélarche inférieur à 10 ans. Ce sur-risque était indépendant du sur-risque lié à l'histoire familiale. Les femmes ayant eu à la fois un développement mammaire avant 10 ans et leurs premières règles avant 12 ans avaient un risque majoré de 30% de développer un cancer du sein (91). Il n'y a pas eu d'étude prouvant un bénéfice du traitement freinateur sur ce risque carcinogène mais on peut supposer une diminution de ce risque en lien avec une phase d'oestrogénisation raccourcie par le traitement.

Au vu de ces données, il semble important de s'interroger sur la manière de faciliter le dépistage de la puberté précoce. Avant 2019, les examens obligatoires étaient répartis jusqu'à 6 ans. Désormais les examens obligatoires comprennent une consultation au cours de la sixième année, une consultation entre 8 et 9 ans, puis entre 11 et 13 ans et une consultation entre 15 et 16 ans. Entre autres, l'évaluation du stade pubertaire et le dépistage de la scoliose sont considérés comme des points clés de ces consultations selon les recommandations de la HAS (92). Une thèse, réalisée en 2018, sur le dépistage de la scoliose par les médecins généralistes retrouvait que 89,5% des médecins dépistaient la scoliose tous les ans avant la puberté et tous les 6 mois lors de la puberté (93). Une autre thèse, menée en Occitanie en 2019, retrouvait que 72% des médecins généralistes participant à l'étude évaluaient systématiquement le stade pubertaire. Parmi ces médecins, 80% réalisait l'examen pubertaire si la consultation avait pour motif un certificat de non contre-indication à la pratique du sport mais seulement 22% le faisait au cours d'une consultation pour une problématique « aiguë » (57). Cela semble donc être réalisé de manière moins systématique que le dépistage de la scoliose, peut-être car l'examen

et le diagnostic posent plus de difficultés aux médecins libéraux. Nous pouvons espérer que les nouveaux examens obligatoires mènent à un dépistage plus systématique et surtout plus précoce. Toutefois, il n'y a pas d'examen obligatoire entre 6 et 8 ans ce qui serait la tranche d'âge à cibler pour le dépistage de la puberté précoce chez la jeune fille. On pourrait également envisager la mise en place d'un rappel dans le carnet de santé afin de sensibiliser les parents au dépistage pubertaire et d'aider les médecins à aborder le thème. Il semblerait utile de rappeler aux praticiens les facteurs de risque de puberté précoce : retard de croissance intra-utérin, obésité, adoption, pathologies neurologiques... Une vigilance accrue est nécessaire chez ces enfants et on pourrait envisager une consultation annuelle dédiée à cette problématique. Dans ce même travail de thèse, il était retrouvé que 61% des médecins généralistes débutaient l'évaluation du stade pubertaire à 8 ans ou plus chez la fille et 66% à 9 ans ou plus chez le garçon soit à des âges trop tardifs pour le dépistage d'une puberté précoce. Nous n'avons pas retrouvé de travail similaire mené chez les pédiatres libéraux. Une étude préliminaire a été réalisée en 2019 afin d'évaluer la faisabilité d'un travail portant sur l'évaluation du statut pubertaire s'intitulant Premier Observatoire des Stades Pubertaires en Libéral (PROSPEL) (94). Les médecins généralistes recrutés pour cette étude de faisabilité évaluaient la puberté des enfants entre 5 et 18 ans. Ils avaient été préalablement formés à l'évaluation pubertaire. Le stade pubertaire a pu être évalué chez 86% des 5-8 ans et chez 78% des 9-12 ans. 1% des médecins généralistes exprimaient des difficultés : ce pourcentage est faible probablement car les médecins généralistes ayant accepté de participer à l'étude étaient sensibilisés et formés au dépistage pubertaire. Cela prouve une nouvelle fois l'intérêt de la mise en place d'une formation médicale continue auprès des médecins généralistes mais également sans doute auprès des pédiatres. Les « problèmes d'intimité » étaient la principale cause d'opposition à la réalisation de l'évaluation dans cette étude. Dans le travail de thèse cité précédemment, 66% des médecins généralistes éprouaient des difficultés à réaliser l'examen pubertaire et 93% d'entre eux avaient pour crainte l'atteinte à la pudeur de l'enfant. Il y a donc, probablement, une sensibilisation à faire auprès des enfants et des parents pour leur expliquer les raisons de l'importance de cet examen clinique.

Notre étude était prospective, menée sur deux ans, ce qui a permis l'inclusion de 159 patients avec un recueil exhaustif. Les caractéristiques de notre population étaient comparables aux données de la littérature. Toutefois, parmi les 159 patients il n'y avait que 16 garçons, les données sont donc plus difficilement interprétables chez eux. Les consultations étaient gérées

par les deux endocrinologues pédiatres du CHU d'Amiens et les dossiers des patients adressés en hôpital de jour étaient systématiquement revus en réunion de service ce qui assurait une prise en charge homogène. Notre étude était monocentrique ce qui limite son interprétation à notre région. Par ailleurs, nous ne savons pas combien d'enfants ont été vus par leur médecin traitant ou leur pédiatre pour un motif pouvant évoquer une puberté précoce mais n'ont finalement pas été adressés aux spécialistes car l'examen clinique ou les examens paracliniques étaient jugés rassurants. Il serait intéressant d'effectuer un travail incluant tous ces enfants. Il nous paraîtrait également intéressant de répéter cette étude après une formation médicale continue auprès des pédiatres et des médecins généralistes de la région.

Conclusion

L'incidence de la puberté précoce est en augmentation ce qui engendre une majoration des demandes de consultations en endocrinologie pédiatrique. Ces enfants doivent être vus rapidement, ils sont donc planifiés sur des plages d'urgence. La justesse de l'adressage n'en paraît que plus importante ; en premier lieu, pour éviter un retard diagnostic chez les enfants mais aussi pour ne pas emboliser, à tort, les consultations spécialisées. Or, dans notre travail, 25,2% des filles et 50% des garçons étaient cliniquement à un stade pré-pubère et ne justifiaient donc pas une évaluation en urgence pour une suspicion de puberté précoce. Les enfants amenés par leurs parents étaient significativement plus souvent pubères que ceux adressés par le corps médical. Notre étude prouve donc l'importance qu'il faut savoir accorder aux inquiétudes parentales.

La nécessité d'une formation continue pour l'évaluation du développement pubertaire semble prouvée. De plus, une fois plus à l'aise sur l'examen pubertaire, les médecins oseraient probablement plus facilement aborder le sujet avec leur patientèle. Il serait également bénéfique que les médecins libéraux puissent anticiper la réalisation des examens complémentaires afin de faciliter l'orientation diagnostique au moment de la consultation spécialisée.

Enfin, on constate que certains enfants sont adressés de manière justifiée en endocrinologie pédiatrique mais pas pour le bon diagnostic.

Une coopération étroite entre médecine de ville et médecine hospitalière est nécessaire pour prendre en charge ces enfants dans les délais opportuns et adaptés au diagnostic suspecté.

Afin de sensibiliser davantage sur l'intérêt du dépistage de la puberté précoce, il serait intéressant d'avoir des études supplémentaires comparant les bénéfices chez des enfants traités versus des enfants non traités. En effet, le bénéfice sur la taille est bien connu mais d'autres champs restent à explorer y compris l'impact sur la qualité de vie.

Bibliographie

1. Despert F. Développement pubertaire normal chez la fille et éléments de pathologie. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. oct 2004;131(10):877-80.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. juin 1969;44(235):291-303.
3. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssière C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. [Age at onset of menarche: Results from the French Health Behaviour in School-aged Children study]. *Gynecol Obstet Fertil*. juin 2010;38(6):385-7.
4. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr*. sept 1985;107(3):317-29.
5. Reinehr T, Kulle A, Barth A, Ackermann J, Lass N, Holterhus P-M. Sex Hormone Profile in Pubertal Boys With Gynecomastia and Pseudogynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2020;105(4).
6. Elsevier Masson. Collège national des pédiatres universitaires, 8ème édition.
7. Carel J-C, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update*. avr 2004;10(2):135-47.
8. Coste J, Ecosse E, Lesage C, Chaussain J-L, Carel J-C. Evaluation of adolescent statural growth in health and disease: reliability of assessment from height measurement series and development of an automated algorithm. *Horm Res*. 2002;58(3):105-14.
9. Heude B, Scherdel P, Werner A, Le Guern M, Gelbert N, Walther D, et al. A big-data approach to producing descriptive anthropometric references: a feasibility and validation study of paediatric growth charts. *The Lancet Digital Health*. déc 2019;1(8):e413-23.
10. Apter D, Bützow TL, Laughlin GA, Yen SS. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 1993;76(4):940-9.
11. Clarkson J, Herbison AE. Development of GABA and glutamate signaling at the GnRH neuron in relation to puberty. *Mol Cell Endocrinol*. 25 juill 2006;254-255:32-8.
12. Kaplowitz P, Bloch C, Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics*. janv 2016;137(1).
13. Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci*. oct 2004;7(10):1040-7.
14. Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Toppari J. Testicular growth and development in puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. juin 2017;24(3):215-24.

15. Clarkson J, Herbison AE. Postnatal Development of Kisspeptin Neurons in Mouse Hypothalamus; Sexual Dimorphism and Projections to Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons. *Endocrinology*. déc 2006;147(12):5817-25.
16. Wakabayashi Y, Nakada T, Murata K, Ohkura S, Mogi K, Navarro VM, et al. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *J Neurosci*. 24 févr 2010;30(8):3124-32.
17. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 27 juin 2013;368(26):2467-75.
18. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest*. 1 févr 1997;99(3):391-5.
19. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(4):164-74.
20. Xu Y-Q, Li G-M, Li Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. *J Pediatr (Rio J)*. févr 2018;94(1):69-75.
21. Latronico AC, Brito VN, Carel J-C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. mars 2016;4(3):265-74.
22. Pubertés précoces | Louvain Médical. Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/pubertes-precoces>
23. Le Moal J, Rigou A, Le Tertre A, De Crouy-Channel P, Léger J, Carel J-C. Marked geographic patterns in the incidence of idiopathic central precocious puberty: a nationwide study in France. *Eur J Endocrinol*. janv 2018;178(1):33-41.
24. Carel J-C, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 29 mai 2008;358(22):2366-77.
25. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics*. janv 2002;109(1):61-7.
26. Faizah M, Zuhani A, Rahmah R, Raja A, Wu L, Dayang A, et al. Precocious puberty in children: A review of imaging findings. *Biomed Imaging Interv J*. janv 2012;8(1):e6.
27. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2014;99(12):4455-61.

28. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One*. 2012;7(1):e29829.
29. Vurallı D, Özön A, Gönç EN, Oğuz KK, Kandemir N, Alikışifoğlu A. Gender-related differences in etiology of organic central precocious puberty. *Turk J Pediatr*. 2020;62(5):763-9.
30. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics*. avr 2003;111(4 Pt 1):815-21.
31. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics*. janv 2009;123(1):84-8.
32. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2010;95(9):4305-13.
33. Goutchkoff L. Puberté précoce chez les petites filles adoptées à l'étranger (étude prospective d'une population de 93 enfants). 2011.
34. Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A, Spanish SGA Collaborative Group. Small for Gestational Age. Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. avr 2002;15(4):381-8.
35. Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, von Rosen D, et al. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol*. 1 oct 1999;150(7):747-55.
36. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, et al. Paternally Inherited DLK1 Deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 27 janv 2017;102(5):1557-67.
37. Varimo T, Iivonen A-P, Käänsköski J, Wehkalampi K, Hero M, Vaaralahti K, et al. Familial central precocious puberty: two novel MKRN3 mutations. *Pediatr Res*. 19 nov 2020;
38. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2001;86(10):4711-6.
39. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, et al. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. août 1999;141(2):140-4.

40. Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1995;80(2):546-51.
41. 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.
42. Polak M, Samara-Boustani D, Beltrand J, Flechtner I, Thalassinos C, Bidet M, et al. Le système gnrh : implications dans la puberté précoce de l'enfant. *Bul de l'Ac Vét de France.* 2014;(1-3):79.
43. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2008;93(1):190-5.
44. Heger S, Müller M, Ranke M, Schwarz H-P, Waldhauser F, Partsch C-J, et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol.* 25 juill 2006;254-255:217-20.
45. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 24 mai 2012;7 Suppl 1:S4.
46. Corica D, Aversa T, Pepe G, De Luca F, Wasniewska M. Peculiarities of Precocious Puberty in Boys and Girls With McCune-Albright Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:337.
47. Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* juin 2019;33(3):101273.
48. Reiter EO, Norjavaara E. Testotoxicosis: current viewpoint. *Pediatr Endocrinol Rev.* déc 2005;3(2):77-86.
49. Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* juin 2019;33(3):101273.
50. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res.* janv 2009;71 Suppl 1:64-7.

51. Kdous M, Hachicha R, Gamoudi A. [Early isosexual precocious pseudopuberty revealing a juvenile granulosa cell tumor in a six-year-old girl]. *Gynecol Obstet Fertil. avr* 2004;32(4):311-4.
52. Parent A-S, Rasier G, Gerard A, Heger S, Roth C, Mastronardi C, et al. Early onset of puberty: tracking genetic and environmental factors. *Horm Res.* 2005;64 Suppl 2:41-7.
53. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child. mars* 2005;90(3):258-61.
54. Curfman AL, Reljanovic SM, McNelis KM, Dong TT, Lewis SA, Jackson LW, et al. Premature thelarche in infants and toddlers: prevalence, natural history and environmental determinants. *J Pediatr Adolesc Gynecol. déc* 2011;24(6):338-41.
55. Nella AA, Kaplowitz PB, Ramnitz MS, Nandagopal R. Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: clinical, biochemical and imaging features. *J Pediatr Endocrinol Metab.* sept 2014;27(9-10):821-5.
56. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2011;96(5):1393-401.
57. Sassard M. Puberté précoce et avancée : parlons-en ! Enquête de pratiques sur le dépistage de la puberté précoce et avancée par les médecins généralistes de la région ex-Midi-Pyrénées. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2019. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2636/>
58. Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A pediatrician's guide to central precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila).* mai 2015;54(5):414-24.
59. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2004;89(8):3644-50.
60. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Archives of Disease in Childhood.* 1 févr 1994;70(2):116-8.
61. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics.* nov 2002;110(5):911-9.
62. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics.* mai 2009;123(5):e932-939.
63. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Drug and*

Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics*. oct 1999;104(4 Pt 1):936-41.

64. Papadimitriou A, Pantisotou S, Douros K, Papadimitriou DT, Nicolaidou P, Fretzayas A. Timing of pubertal onset in girls: evidence for non-Gaussian distribution. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2008;93(11):4422-5.
65. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics*. janv 2003;111(1):47-51.
66. Yang B, Ostbye T, Huang X, Li Y, Fang B, Wang H, et al. Maternal Age at Menarche and Pubertal Timing in Boys and Girls: A Cohort Study From Chongqing, China. *J Adolesc Health*. mars 2021;68(3):508-16.
67. Wohlfahrt-Veje C, Mouritsen A, Hagen CP, Tinggaard J, Mieritz MG, Boas M, et al. Pubertal Onset in Boys and Girls Is Influenced by Pubertal Timing of Both Parents. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2016;101(7):2667-74.
68. Tehrani FR, Mirmiran P, Zahedi-Asl S, Nakhoda K, Azizi F. Menarcheal age of mothers and daughters: Tehran lipid and glucose study. *East Mediterr Health J*. avr 2010;16(4):391-5.
69. Sørensen K, Juul A, Christensen K, Skytthe A, Scheike T, Kold Jensen T. Birth size and age at menarche: a twin perspective. *Hum Reprod*. oct 2013;28(10):2865-71.
70. Macedo DB, Abreu AP, Reis ACS, Montenegro LR, Dauber A, Beneduzzi D, et al. Central precocious puberty that appears to be sporadic caused by paternally inherited mutations in the imprinted gene *makorin ring finger 3*. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2014;99(6):E1097-1103.
71. Verdot C. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Estéban et évolution depuis 2006.
72. Felício JS, de Alcântara AL, Janaú LC, de Moraes LV, de Oliveira MCNI, de Lemos MN, et al. Association of Soy and Exclusive Breastfeeding With Central Precocious Puberty: A Case-Control Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:667029.
73. Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, Pedicelli S, Cappa M. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center. *Ital J Pediatr*. 5 mars 2021;47(1):52.
74. Jaruratanasirikul S, Thaiwong M. Etiologies of precocious puberty: 15-year experience in a tertiary hospital in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab*. déc 2010;23(12):1263-71.
75. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent

secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(3):137-45.

76. Eitel KB, Eugster EA. Differences in bone age readings between pediatric endocrinologists and radiologists. *Endocr Pract.* mars 2020;26(3):328-31.

77. 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.

78. Yu H-K, Liu X, Chen J-K, Wang S, Quan X-Y. Pelvic Ultrasound in Diagnosing and Evaluating the Efficacy of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy in Girls With Idiopathic Central Precocious Puberty. *Front Pharmacol.* 2019;10:104.

79. Lee HS, Park HK, Ko JH, Kim YJ, Hwang JS. Utility of Basal luteinizing hormone levels for detecting central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res.* oct 2012;44(11):851-4.

80. Sabri P. Déterminants du dépistage des troubles du développement pubertaire en médecine générale : Etude qualitative par entretiens semi-dirigés. Montpellier; 2016.

81. Paesano PL, Colantoni C, Mora S, di Lascio A, Ferrario M, Esposito A, et al. Validation of an Accurate and Noninvasive Tool to Exclude Female Precocious Puberty: Pelvic Ultrasound With Uterine Artery Pulsatility Index. *American Journal of Roentgenology.* 1 août 2019;213(2):451-7.

82. Ricciuto A, Fish JR, Tomalty DE, Carman N, Crowley E, Popalis C, et al. Diagnostic delay in Canadian children with inflammatory bowel disease is more common in Crohn's disease and associated with decreased height. *Arch Dis Child.* avr 2018;103(4):319-26.

83. Rasmussen AR, Wohlfahrt-Veje C, Tefre de Renzy-Martin K, Hagen CP, Tinggaard J, Mouritsen A, et al. Validity of self-assessment of pubertal maturation. *Pediatrics.* janv 2015;135(1):86-93.

84. Sacrey L-AR, Zwaigenbaum L, Bryson S, Brian J, Smith IM, Roberts W, et al. Can parents' concerns predict autism spectrum disorder? A prospective study of high-risk siblings from 6 to 36 months of age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* juin 2015;54(6):470-8.

85. Rogers SJ, DiLalla DL. Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* nov 1990;29(6):863-72.

86. Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de la Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, et al. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS One.* 2011;6(5):e20004.

87. Brown JJ, Warne GL. Growth in precocious puberty. *Indian J Pediatr.* janv 2006;73(1):81-8.
88. Shim YS, Lim KI, Lee HS, Hwang JS. Long-term outcomes after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty. *PLoS One.* 10 déc 2020;15(12):e0243212.
89. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssiere C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. Factors associated with early menarche: results from the French Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study. *BMC Public Health.* 30 mars 2010;10:175.
90. Luo X, Liang Y, Hou L, Wu W, Ying Y, Ye F. Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2021;94(5):786-96.
91. Goldberg M, D'Aloisio AA, O'Brien KM, Zhao S, Sandler DP. Pubertal timing and breast cancer risk in the Sister Study cohort. *Breast Cancer Res.* 27 oct 2020;22(1):112.
92. depistages_individuels_7-18_ans_-_argumentaire.pdf. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/depistages_individuels_7-18_ans_-_argumentaire.pdf
93. Dépistage et prise en charge de la scoliose idiopathique de l'enfant et de l'adolescent en médecine générale. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2215/1/2018TOU31046.pdf>
94. Renoir C. Premier observatoire des stades pubertaires en libéral: évaluation de l'intérêt et de l'efficacité de la participation de médecin généraliste en tant qu'investigateur. :57.

Annexe n°1 : Classification de Tanner

S1	Absence de développement mammaire
S2	Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole
S3	La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole
S4	Développement maximal du sein (apparition d'un sillon sous-mammaire) Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande
S5	Aspect adulte Disparition de la saillie de l'aréole
P1	Absence de pilosité
P2	Quelques poils longs sur le pubis
P3	Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse
P4	Pilosité pubienne fournie
P5	La pilosité s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic chez le garçon
G1	Testicule et verge infantiles
G2	Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6mL
G3	Augmentation du volume testiculaire de 6 à 12mL et de la taille de la verge
G4	Augmentation du volume testiculaire de 12 à 16mL et de la taille de la verge
G5	Morphologie adulte

A propos des enfants vus en consultation pour une puberté précoce :

Identité :

- Nom :
- Prénom :
- Date de naissance :
- Age :
- Sexe : Féminin Masculin

Motif de consultation :

- *Adressé par :*
 - Médecin traitant
 - Pédiatre
 - Non adressé
 - Autre
 - Inquiétude des parents
- *Motif :*
 - Accélération de la vitesse pondérale
 - Accélération de la vitesse staturale
 - Développement mammaire
 - Ménarche précoce
 - Développement de la pilosité pubienne
 - Développement de la pilosité axillaire
 - Augmentation du volume testiculaire
 - Augmentation de la taille de la verge
 - Signes d'hyperandrogénie
 - Autres

Examens réalisés avant la consultation :

- Bilan sanguin hormonal :
 - FSH/LH
 - Œstradiol
 - Testostérone
 - 17 OH progestérone
 - Δ 4 androstenedione
 - Sulfate de DHEA
 - Prolactine
- Age osseux
- Echographie pelvienne
- IRM hypotalamo-hypophysaire
- Autre

Antécédents personnels :

- Grossesse : Normale Pathologique
- TDN : - PDN : - PCN :
- Médicaux :
- Chirurgicaux :

- Traitements :
- TC grave - Radiothérapie/
Chimiothérapie - Méningite/
Encéphalite
- Notion d'exposition aux estrogènes (soja, produits de toilette...)

Antécédents familiaux :

- Médicaux :
- Chirurgicaux :
- Age de survenue de la puberté :
 - o Chez la mère :
 - Age de la ménarche chez la mère :
 - o Chez le père :
 - A t-il grandi tard ?
 - o Dans la fratrie :
- Taille :
 - o De la mère :
 - o Du père :
 - o De la fratrie :

Examen clinique :

- Poids : - Taille :
- Poids en DS : - Taille en DS :
- IMC :
- IMC en DS :
- Stade de Tanner :

o P :	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
o G :	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
o S :	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
- Signes d'hyperandrogénie : Oui Non
- Taches cutanées : Oui Non
- Dysmorphie : Oui Non
- Signes d'HTIC : Oui Non
- Autres :

Diagnostic : Diagnostic retenu en fin de consultation

- Suspicion de puberté précoce
- Prématuration thélarche
- Prématuration pubarche
- Puberté physiologique
- Autre

Poursuite de la PEC :

- Programmation consultation de contrôle
- Programmation HDJ
- Pas de suivi

Si HDJ : conclusion

- PPC
- PPP
- Autres.....

Traitement :

- Oui :
- Non :
 - o Pour quelle raison ? (Non indiqué, refus des parents, autres) :

