



HAL
open science

Évaluation d'un critère d'arrêt de croissance chez les patients anorexiques prépubères : aire sous la courbe de poids

Blandine Keller

► **To cite this version:**

Blandine Keller. Évaluation d'un critère d'arrêt de croissance chez les patients anorexiques prépubères : aire sous la courbe de poids. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02145721

HAL Id: dumas-02145721

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02145721>

Submitted on 3 Sep 2019

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.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Blandine KELLER

Née le 10/08/1990

**Evaluation d'un critère
d'arrêt de croissance chez les
patients anorexiques
prépubères : aire sous la
courbe de poids.**

**Evaluation of prepubescent
anorexic patient growth
criteria: area under the
weight curve.**

Thèse soutenue à RENNES

Le 19/10/2018

devant le jury composé de :

Patrick PLADYS

Professeur néonatalogie, CHU RENNES / *président*

Regis COUTANT

Professeur endocrinologie, CHU Angers / *examineur*

Renan THIBAUT

Professeur nutrition, CHU RENNES / *examineur*

Natacha AUGEREAU

Praticien hospitalier psychiatrie, CHU RENNES /
examineur

David BRIARD

Praticien hospitalier pédiatrie, CHU RENNES / *directeur
de thèse*



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Blandine KELLER

Née le 10/08/1990

**Evaluation d'un critère
d'arrêt de croissance chez les
patients anorexiques
prépubères : aire sous la
courbe de poids.**

-

**Evaluation of prepubescent
anorexic patient growth
criteria: area under the
weight curve.**

Thèse soutenue à RENNES

Le 19/10/2018

devant le jury composé de :

Patrick PLADYS

Professeur néonatalogie, CHU RENNES / *président*

Regis COUTANT

Professeur endocrinologie, CHU Angers / *examinateur*

Renan THIBAUT

Professeur nutrition, CHU RENNES / *examinateur*

Natacha AUGEREAU

Praticien hospitalier psychiatrie, CHU RENNES /
examinateur

David BRIARD

Praticien hospitalier pédiatrie, CHU RENNES / *directeur
de thèse*

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Nom Prénom

ANNE-GALIBERT Marie-Dominique
 BARDOU-JACQUET Edouard
 BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine
 BELLISSANT Eric
 BELOEIL Hélène
 BENDAVID Claude
 BENSALAH Karim
 BEUCHEE Alain
 BONAN Isabelle
 BONNET Fabrice

BOUDJEMA Karim
 BOUGET Jacques Professeur des Universités en surnombre

BOUGUEN Guillaume
 BOURGUET Patrick Professeur des Universités Emérite

BRASSIER Gilles
 BRETAGNE Jean-François Professeur des Universités Emérite

BRISOT Pierre Professeur des Universités Emérite

CARRE François
 CATROS Véronique
 CATTOIR Vincent
 CHALES Gérard Professeur des Universités Emérite

CORBINEAU Hervé
 CUGGIA Marc

DARNAULT Pierre
 DAUBERT Jean-Claude Professeur des Universités Emérite
 DAVID Véronique
 DAYAN Jacques(Professeur associé)
 DE CREVOISIER Renaud
 DECAUX Olivier
 DESRUES Benoît
 DEUGNIER Yve sProfesseur des Universités en surnombre +
 Consultanat
 DONAL Erwan
 DRAPIER Dominique
 DUPUY Alain
 ECOFFEY Claude
 EDAN Gilles
 FERRE Jean Christophe
 FEST Thierry
 FLECHER Erwan
 FREMOND Benjamin
 GANDEMER Virginie
 GANDON Yves
 GANGNEUX Jean-Pierre
 GARIN Etienne
 GAUVRIT Jean-Yves
 GODEY Benoît
 GUGGENBUHL Pascal
 GUIGUEN Claude Professeur des Universités Emérite
 GUILLÉ François
 GUYADER Dominique
 HAEGELEN Claire
 HOUOT Roch
 HUSSON Jean-Louis Professeur des Universités Emérite
 HUTEN Denis Professeur des Universités Emérite
 JEGO Patrick
 JEGOUX Franck
 JOUNEAU Stéphane
 KAYAL Samer
 KERBRAT Pierre, RETRAITE
 LAMY DE LA CHAPELLE Thierry
 LAVIOLLE Bruno
 LAVOUE Vincent

Sous-section CNU

Biochimie et biologie moléculaire
 Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
 Histologie; embryologie et cytogénétique
 Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
 Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
 Biochimie et biologie moléculaire
 Urologie
 Pédiatrie
 Médecine physique et de réadaptation
 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie
 médicale
 Chirurgie générale
 Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie

Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
 Biophysique et médecine nucléaire

Neurochirurgie
 Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

Physiologie
 Biologie cellulaire
 Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
 Rhumatologie

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 Biostatistiques, informatique médicale et technologies de
 communication
 Anatomie
 Cardiologie
 Biochimie et biologie moléculaire
 Pédopsychiatrie; addictologie
 Cancérologie; radiothérapie
 Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
 Pneumologie; addictologie
 Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

Cardiologie
 Psychiatrie d'adultes; addictologie
 Dermato-vénéréologie
 Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
 Neurologie
 Radiologie et imagerie Médecine
 Hématologie; transfusion
 Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 Chirurgie infantile
 Pédiatrie
 Radiologie et imagerie Médecine
 Parasitologie et mycologie
 Biophysique et médecine nucléaire
 Radiologie et imagerie Médecine
 Oto-rhino-laryngologie
 Rhumatologie
 Parasitologie et mycologie
 Urologie
 Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
 Anatomie
 Hématologie; transfusion
 Chirurgie orthopédique et traumatologique
 Chirurgie orthopédique et traumatologique
 Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
 Oto-rhino-laryngologie
 Pneumologie; addictologie
 Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
 Cancérologie; radiothérapie
 Hématologie; transfusion
 Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
 Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale

LE BRETON Hervé
 LE GUEUT Mariannick Professeur des Universités en surnombre +
 consultanat
 LE TULZO Yves
 LECLERCQ Christophe
 LEDERLIN Mathieu
 LEGUERRIER Alain Professeur des Universités Emérite
 LEJEUNE Florence
 LEVEQUE Jean
 LIEVRE Astrid
 MABO Philippe
 MAHE Guillaume
 MALLEDANT Yannick Professeur des Universités Emérite
 MENER Eric (Professeur associé)
 MEUNIER Bernard
 MICHELET Christian Professeur des Universités en surnombre
 MOIRAND Romain
 MORANDI Xavier
 MOREL Vincent(Professeur associé)
 MOSSER Jean
 MOURIAUX Frédéric
 MYHIE Didier(Professeur associé)
 ODENT Sylvie
 OGER Emmanuel
 PARIS Christophe
 PERDRIGER Aleth
 PLADYS Patrick
 RAVEL Célia
 REVEST Matthieu
 RICHARD de LATOUR Bertrand(Professeur associé)
 RIFFAUD Laurent
 RIOUX-LECLERCQ Nathalie
 ROBERT-GANGNEUX Florence
 ROPARS Mickaël
 SAINT-JALMES Hervé
 SAULEAU Paul
 SEGUIN Philippe
 SEMANA Gilbert
 SIPROUDHIS Laurent
 SOMME Dominique
 SOULAT Louis(Professeur associé)
 SULPICE Laurent
 TADIÉ Jean Marc
 TARTE Karin
 TATTEVIN Pierre
 TATTEVIN-FABLET Françoise (Professeur associé)
 THIBAUT Ronan
 THIBAUT Vincent
 THOMAZEAU Hervé
 TORDJMAN Sylvie
 VERHOYE Jean-Philippe
 VERIN Marc
 VIEL Jean-François
 VIGNEAU Cécile
 VIOLAS Philippe
 WATIER Eric
 WODEY Eric

Cardiologie
 Médecine légale et droit de la santé

 Réanimation; médecine d'urgence
 Cardiologie
 Radiologie et imagerie Médecine
 Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 Biophysique et médecine nucléaire
 Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
 Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
 Cardiologie
 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
 Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
 Médecine générale
 Chirurgie digestive
 Maladies infectieuses; maladies tropicales
 Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
 Anatomie
 Epistémologie clinique
 Biochimie et biologie moléculaire
 Ophtalmologie
 Médecine générale
 Génétique
 Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
 Médecine et santé au travail
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Histologie; embryologie et cytogénétique
 Maladies infectieuses; maladies tropicales
 Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 Neurochirurgie
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Parasitologie et mycologie
 Chirurgie orthopédique et traumatologique
 Biophysique et médecine nucléaire
 Physiologie
 Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
 Immunologie
 Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
 Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
 Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
 Chirurgie générale
 Réanimation; médecine d'urgence
 Immunologie
 Maladies infectieuses; maladies tropicales
 Médecine générale
 Nutrition
 Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
 Chirurgie orthopédique et traumatologique
 Pédopsychiatrie; addictologie
 Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 Neurologie
 Epidémiologie, économie de la santé et prévention
 Néphrologie
 Chirurgie infantile
 Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlologie
 Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence

Maitres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Nom Prénom	Sous-section CNU
ALLORY Emmanuel(Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
AME-THOMAS Patricia	Immunologie
AMIOT Laurence (Baruch)	Hématologie; transfusion
ANSELMi Amédéo	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEGUE Jean-Marc	Physiologie
BERTHEUIL Nicolas	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART Lise	Dermato-vénérologie
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire
CAUBET Alain	Médecine et santé au travail
CHHOR-QUENIART Sidonie(Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
DAMERON Olivier	Informatique
DE TAYRAC Marie	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT Catherine	Dermato-vénérologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie; embryologie et cytogénétique
EDELIN Julien	Cancérologie; radiothérapie
FICUET Laure(Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
GARLANTEZEC Ronan	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN Isabelle épouse THIBAUT	Hématologie; transfusion
GUILLET Benoit	Hématologie; transfusion
JAILLARD Sylvie	Histologie; embryologie et cytogénétique
KALADJI Adrien	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
LAVENU Audrey	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques
LEMAITRE Florian	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
MARTINS Pedro Raphaël	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie
MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
NAUDET Florian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
PANGAULT Céline	Hématologie; transfusion
RENAUT Pierrick(maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes; addictologie
SCHNELL Frédéric	Physiologie
THEAUDIN Marie épouse SALIOU	Neurologie
TURLIN Bruno	Anatomie et cytologie pathologiques
VERDIER Marie-Clémence(Lorne)	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
ZIELINSKI Agata	

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Patrick Pladys de me faire l'honneur d'être le président du jury pour la soutenance de ma thèse.

Je remercie le Professeur Régis Coutant d'avoir accepté de venir d'Angers pour être membre de mon jury.

Je remercie le Professeur Renan Thibault et le Docteur Natacha Augereau d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Je remercie le Docteur David Briard de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir fait confiance.

Je remercie le Professeur Alain Beuchée pour sa relecture et son aide précieuse pour améliorer mes statistiques.

DEDICACES

A mes parents et mon petit frère Vincent, qui ont su toujours être là pour me reconforter et m'aider à avancer durant ces 10 ans dans les bons et mauvais moments. Votre soutien a été d'une grande aide, je ne l'oublierai pas. Je vous aime.

A ma grand-mère qui a eu la lourde tâche de me « supporter » pendant un an, qui ma chouchoutée et choyée sans faille. J'ai adoré vivre à tes côtés, de beaux moments de rigolades partagés. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait.

A ma famille, et aux petites aides précieuses de début et de fin de parcours, sans qui je ne serais pas là.

A la Famille Huibant : Laetitia, Jérôme, Hugo, Nathan et mon filleul Lucas. Pour cette bouffée d'oxygène qu'étaient les samedis après-midis et dimanches matins avec mes monstres.

A Aurore, une amie de toujours. On a traversé tant de choses j'espère qu'on sera encore là dans 10 ans !

A la troupe du KB : Leslie, Morgane, Florence, Leo, Michaël, Vence. Les amis du début, les amis des concours. Sans votre présence ça aurait été beaucoup plus compliqué, les moments de folies, les goûters de prépa et surtout ceux de sous-colle, sans oublier les vacances à Sainte-Maxime instant de ressource inestimable.

Aux nouveaux amis : Anne, Amandine, Aude, Benjamin, Emmanuelle, Elie, Isabelle, Magalie, Marie, Mathilde. Belles rencontres qui ont rendu cette installation à Rennes plus sympathique. Avec le beau projet d'installation à Saint-Malo !!

A cette rencontre dans un service de pédiatrie à Saint Briec, qui est devenue une amitié belle et forte en si peu de temps. Laetitia merci pour ton soutien, nos fous rires, les karaokés et notre futur congé mater-copine.

Aux belles rencontres professionnelles qui ont changé mon début d'internat et la suite : Nadia, Cécile, Stéphanie, Anaïs, Agathe, Aude, Clémentine, Alinöe. Nadia, comment te remercier d'avoir toujours été là même de loin pour me soutenir je ne l'oublierai pas (on la montera cette clinique à Saint -Malo !). Mais aussi les équipes médicales et infirmières des grands enfants, nourrissons, génétique, PMI, pédiatres libéraux pour tout ce que vous m'avez apporté.

Table des matières

1	INTRODUCTION.....	9
2	MATERIEL ET METHODE	11
2.1	Schéma d'étude.....	11
2.2	Analyses statistiques	12
3	RESULTATS.....	13
3.1	Caractéristiques de population	13
3.2	Comparaison des groupes.....	16
4	DISCUSSION	19
5	BIBLIOGRAPHIE	24
6	ANNEXES.....	29

Liste des Figures

Figure 1 : Diagramme de Flux de population	13
Figure 2 : Graphiques représentant les courbes de croissance et l' $A_{a/o}$	15
Figure 3 : Courbe ROC	17
Figure 4 : Matrice de corrélation.....	18

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de population des deux groupes	14
Tableau 2 : Résultats de la régression logistique	19

Liste des Annexes

Annexe 1 : Exemples de deux estimations d'aire sous la courbe de poids	29
--	----

1 INTRODUCTION

L'anorexie mentale est définie par un refus de maintenir un poids corporel approprié en rapport avec l'âge et la taille, associé le plus souvent à une distorsion de l'image corporelle.

Dans le DSM V les critères d'anorexie sont (1) :

- Restrictions énergétiques menant à un poids inférieur au poids normal pour le sexe, l'âge et la taille
- Peur intense de prendre du poids ou de devenir gros
- Altération de la perception du poids et du corps avec influence sur l'estime de soi et déni de la gravité de la maigreur actuelle.

On distingue deux sous-types ; anorexie restrictive et anorexie avec crise de boulimie.

L'anorexie touche 0,1 % à 1 % des adolescents et des jeunes adultes (1–12) . L'incidence de l'anorexie semble en augmentation ces dernières années (2,4,7,9,13,14) bien qu'il soit difficile de faire la part des choses entre une vraie augmentation de l'incidence et un meilleur diagnostic de cette pathologie (15). La population est celle d'adolescentes de 14 à 19 ans (40%) (1,16,17). L'âge moyen lors du début du trouble est de 17 ans et des pics d'incidence sont observés vers l'âge de 16 - 17 ans (18). Le ratio est 9 - 10 filles pour 1 garçon chez les adolescents (1,3,4,6,7). L'âge de début de la maladie est de plus en plus précoce (19).

Depuis les années 1980, on note l'apparition d'une nouvelle entité : anorexie des jeunes filles prépubères(18,20). Le premier à la décrire est William COLLINS dans *Le Lancet* en 1984. Elle concerne les enfants de 9 à 12 ans. Elle reste rare, il s'agit de 5% de toutes les anorexies(17,21,22). La proportion de garçons serait plus élevée chez les patients anorexiques prépubères ; elle se situerait entre 19% et 42% selon les études(17,20).

Le taux de guérison est d'environ 65 % chez les adolescents anorexiques après 5 ans d'évolution (13,15,23,24). Vingt à trente pour cent d'entre-eux continuent de présenter d'importantes difficultés d'adaptation sur les plans psychologique et social. Le taux de mortalité est autour de 0,7 à 11% selon les études, dans la majorité des cas lié au suicide ou aux conséquences de la dénutrition. (1,3,11,24–26).

Le pronostic de l'anorexie pré-pubertaire est moins favorable (21) : uniquement le tiers des patients anorexiques prépubères auraient un bon pronostic, le taux de mortalité pouvant atteindre 18 % à l'âge adulte (18).

Une des conséquences les plus importantes chez les patients anorexiques prépubères est le retentissement sur la croissance staturale du fait du blocage ou du retard pubertaire (12,27–30). L'arrêt de croissance est retrouvé chez une jeune sur trois (3,31). Celui-ci entraîne une taille finale significativement plus faible à l'âge adulte que celle attendue dans la population générale (12,32).

Plusieurs études ont montré cette taille moindre à la population générale (32–35). Leger et al ont montré l'efficacité de l'hormone de croissance chez ces jeunes filles (31) mais l'idéal serait de prévenir cet arrêt de croissance avec un diagnostic précoce.

D'autre part, les effets de la dénutrition chez les enfants sont plus importants que chez les adultes, le pourcentage de masse grasse étant plus faible (20,22). Du fait de leur jeune âge, ces patients sont souvent hospitalisés dans les services de pédiatrie, pour des hospitalisations longues. Chez les adolescents l'étude de la haute autorité de santé retrouve des durées pouvant aller de 3 et 5 mois selon les pays (36). Ces hospitalisations peuvent être écourtées du fait de la forte demande de place. Ces temps d'hospitalisation sont nécessaires pour atteindre une reprise de poids suffisante pour maintenir une croissance normale. Une prise en charge multidisciplinaire conséquente intégrant la scolarité est nécessaire et indispensable à la sortie d'hospitalisation (37). Il serait intéressant d'avoir un critère permettant d'évaluer le risque pour la croissance staturale afin de participer aux différentes décisions de prise en charge des patients : orientation des médecins sur leurs ambitions d'objectifs de poids, décision de prise en charge en hospitalisation, en ambulatoire ou en institution de soins de suite.

Le but de cette étude est d'analyser des courbes de poids et de taille de patients anorexiques prépubères afin d'étudier le facteur aire sous la courbe de poids comme facteur prédictif d'arrêt de croissance chez ces jeunes. Ce marqueur aire sous la courbe intègre non seulement la perte de poids mais aussi son inscription dans le temps soit la notion de cumul de perte de poids.

2 MATERIEL ET METHODE

2.1 Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude analytique, observationnelle, rétrospective, monocentrique. Elle a été réalisée au CHU de RENNES.

L'inclusion concernait tous les enfants présentant une anorexie pré-pubertaire (S1-S2/P1 selon les stades de TANNER) entre janvier 2009 et juillet 2018 ayant consulté ou ayant été hospitalisés dans le service « grands enfants adolescents » du CHU de RENNES.

Les dossiers pour lesquels il manquait des données ont été exclus.

Le critère de jugement principal était l'arrêt de croissance, défini par une vitesse de croissance < 3.5 cm/ans (38). Cette vitesse de croissance a été calculée grâce au coefficient directeur de la courbe de régression de la taille par rapport à l'âge à partir du point d'inflexion de la courbe de taille quand celle-ci existe ou à défaut à partir du point d'inflexion de la courbe de poids.

Deux groupes ont ainsi été formés :

- Groupe arrêt de croissance (AC)
- Groupe sans arrêt de croissance (SAC)

L'étude des courbes de poids et de taille, nous a permis de calculer l'aire entre la courbe de poids des enfants et celle attendue par rapport à leur croissance initiale. Cette dernière est le prolongement sur la même déviation standard du dernier poids avant l'apparition de l'anorexie. L'aire calculée correspondait à l'aire entre la courbe de poids réel et la courbe de poids attendu selon la courbe initiale de l'enfant en prenant comme borne le dernier poids commun aux deux courbes et l'arrêt de croissance ou la reprise de poids s'il n'y avait pas d'arrêt de croissance (*Annexe I*).

Les autres variables que nous avons étudiées sont : l'âge au diagnostic (en années), âge de début de la perte de poids (en années), le facteur hospitalisation ou non, le sexe, le fait d'être scolarisé ou non, le z score du poids, de la taille et de l'indice de masse corporelle au diagnostic et la prise d'un traitement médicamenteux ou non.

Les z score ont été calculés à partir des tables de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la taille et l'IMC et avec la table de la National Health and Nutrition Survey (NHANES) pour le poids.

2.2 Analyses statistiques

Les données continues ont été testées pour la normalité (diagrammes Q-Q et tests Shapiro) et présentées sous la forme d'une médiane [25p, 75p]. Les données catégorielles ont été présentées sous la forme n (%).

Les deux groupes, arrêt de croissance (AC) ou sans arrêt de croissance (SAC), ont été comparés par tests de χ^2 ou exact de Fisher pour les données catégorielles et tests U de Mann-Whitney pour les données continues.

La performance de prédiction d'un arrêt de croissance (AC) par l'aire entre courbe pondérale attendue ($A_{a/o}$) et observée a été analysée par l'aire sous la courbe ROC. Le seuil optimal d' $A_{a/o}$ a été déterminé par optimisation de l'index de Youden (sensibilité+specificité-1).

Les variables morphométriques continues ont été comparées deux à deux par le coefficient de corrélation de Spearman et représentées dans un graphique bivarié.

Le lien entre arrêt de croissance (AC/SAC) et variables morphométriques a été analysé par modèle linéaire généralisé binomial avec fonction logit. Le modèle final a été obtenu pas sélection pas à pas (méthode lasso) des variables explicatives potentielles « sexe », « âge au diagnostic », « z score du poids au diagnostic », « z score de la taille au diagnostic », « z score de l'IMC au diagnostic » et « $A_{a/o}$ ». Les variables qualitatives n'ont pas pu être introduites du fait du faible effectif. La significativité était définie par un seuil inférieur à 5% pour toutes les analyses.

Les données ont été analysées avec le logiciel R (R Core Team (2018))(39).

3 RESULTATS

3.1 Caractéristiques de population

Trente pré-adolescents ont été inclus dans l'étude. Quatre ont été exclus du fait des données manquantes (*Figure 1*). Il y avait 27 (90%) filles et 3 (10%) garçons. Deux pré-adolescentes avaient un stade de Tanner à 2, tous les autres étaient au premier stade de Tanner. L'IMC moyen au diagnostic de l'anorexie était de 13.4 +/- 0.9 kg/cm². L'âge médian au diagnostic était de 10 ans et 11 mois (+/- 1 ans et 3 mois). Dix-neuf enfants avaient une croissance inférieure à 3.5 cm/an, alors que 11 enfants ont poursuivi leur croissance. Treize patients ont bénéficié d'un âge osseux, huit avait un âge osseux retardé de 1 à 2.5 ans par rapport à l'âge chronologique, deux avaient un âge osseux comparable et deux avaient un âge osseux avancé de plus d'un an. Cinq patients ont été traités médicalement pour un syndrome dépressif.

Le résumé des caractéristiques initiales des deux groupes est présenté dans le *Tableau 1*.

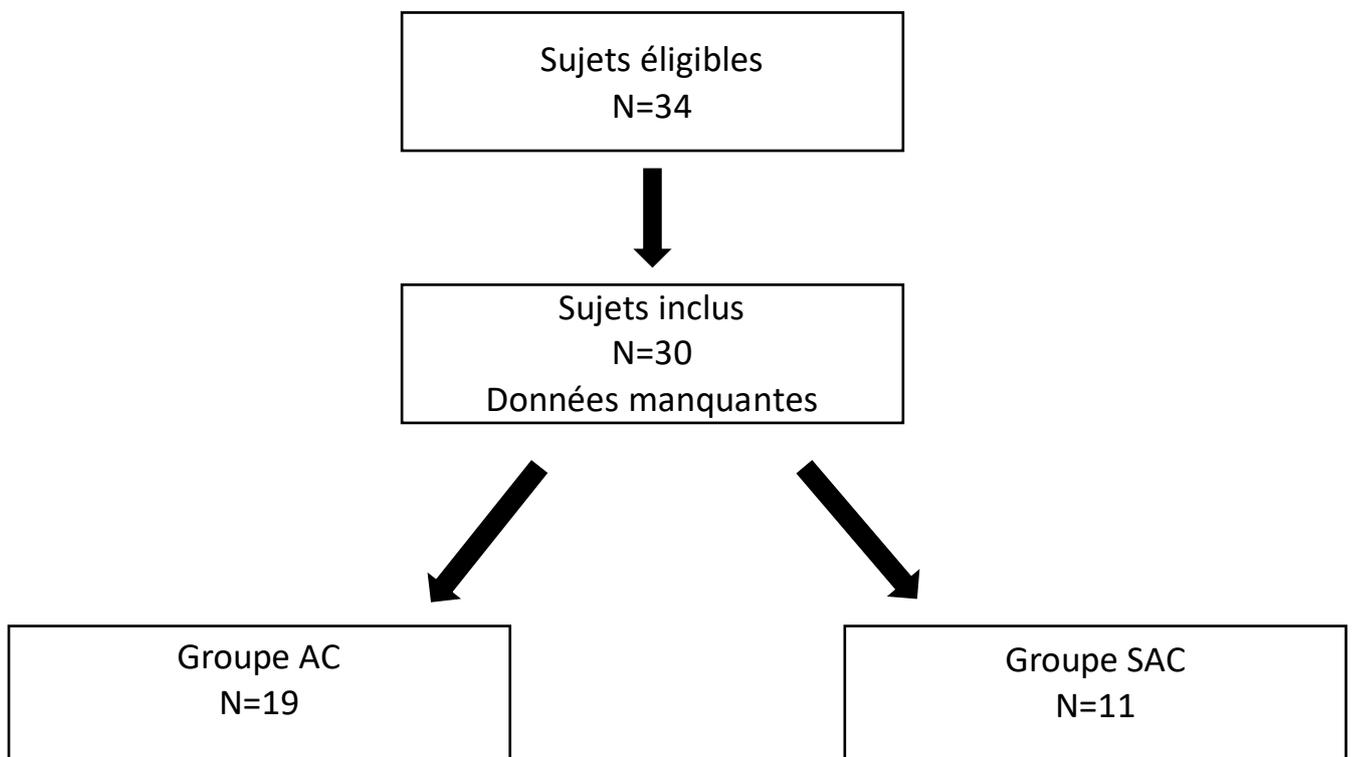


Figure 1. Diagramme de Flux de population

Tableau 1. Caractéristiques de population des deux groupes

	Population totale N=30	Groupe SAC N=11 (37%)	Groupe AC N=19 (63%)	Comparaison des groupes (p value)
<u>Données démographiques :</u>				
Sexe :				
- Féminin	27 (90%)	9 (82%)	18 (95%)	0.537
- Masculin	3 (10%)	2 (18%)	1 (5%)	
Age au diagnostic	10.9 [9.27 ;11.95]	10.5 [8.90 ;11.5]	11.0 [9.75 ;12.0]	0.219
Age au début de la perte de poids	10 [9.00 ;11.00]	9.80 [8.40 ;11.1]	10.0 [9.25 ;11.0]	0.619
Poids au diagnostic (Kg)	26.35 [22.85 ;29.05]	23.3 [22.6 ;26.7]	27.2 [25.2 ;30.9]	0.102
Stade de Tanner				
- Stade 1	29 (96.6%) 2 (3.3%)	10 (90.9%) 1 (9.1%)	18 (94.7%) 1 (5.2%)	
- Stade 2				
<u>Scolarité :</u>				
- Oui	26 (86.7%)	11 (100%)	15 (79%)	0.268
- Non	4 (13.3%)	0	4 (21%)	
<u>Hospitalisation :</u>				
- Oui	18 (60%)	2 (18%)	16 (84%)	0.001
- Non	12 (40%)	9 (82%)	3 (16%)	
Durée d'hospitalisation				
- <3mois	7 (66.6%)	2	6 (37.4%)	
- 3-6mois	5 (16.7%)	0	5 (31.3%)	
- > 6 mois	5 (16.7%)	0	5 (31.3%)	
<u>Données morphométriques :</u>				
Zscore du poids au diagnostic	-1.83 [-2.44 ; -1.00]	-1.91 [-2.48 ; -1.08]	-1.66 [-2.33 ; -0.96]	0.522
Zscore de la taille au diagnostic	-0.59 [-1.06 ;0.39]	-0.57 [-1.08 ; 0.13]	-0.61 [-0.98 ; 0.45]	0.949
Zscore de l'IMC au diagnostic	-2.25 [-2.86 ; -1.79]	-2.23 [-3.08 ; -1.90]	-2.34 [-2.82 ; -1.76]	0.880
A_{a/o}	4.52 [3.10 ;5.88]	1.40 [0.98 ; 5.15]	4.82 [4.20 ; 5.91]	0.030

Le résultat d' $A_{a/o}$ en fonction des groupes se trouve dans le *Tableau 1*. Sur la *Figure 2* on retrouve le graphique des aires sous la courbe de poids. L' $A_{a/o}$ dans le groupe SAC est majoritairement inférieure à 2, alors que dans le groupe AC elle est strictement supérieure à 3. Dans le groupe SAC, les $A_{a/o}$ supérieures à 2 correspondaient pour 3 cas sur 4 à des jeunes ayant débuté leur anorexie avant 10 ans.

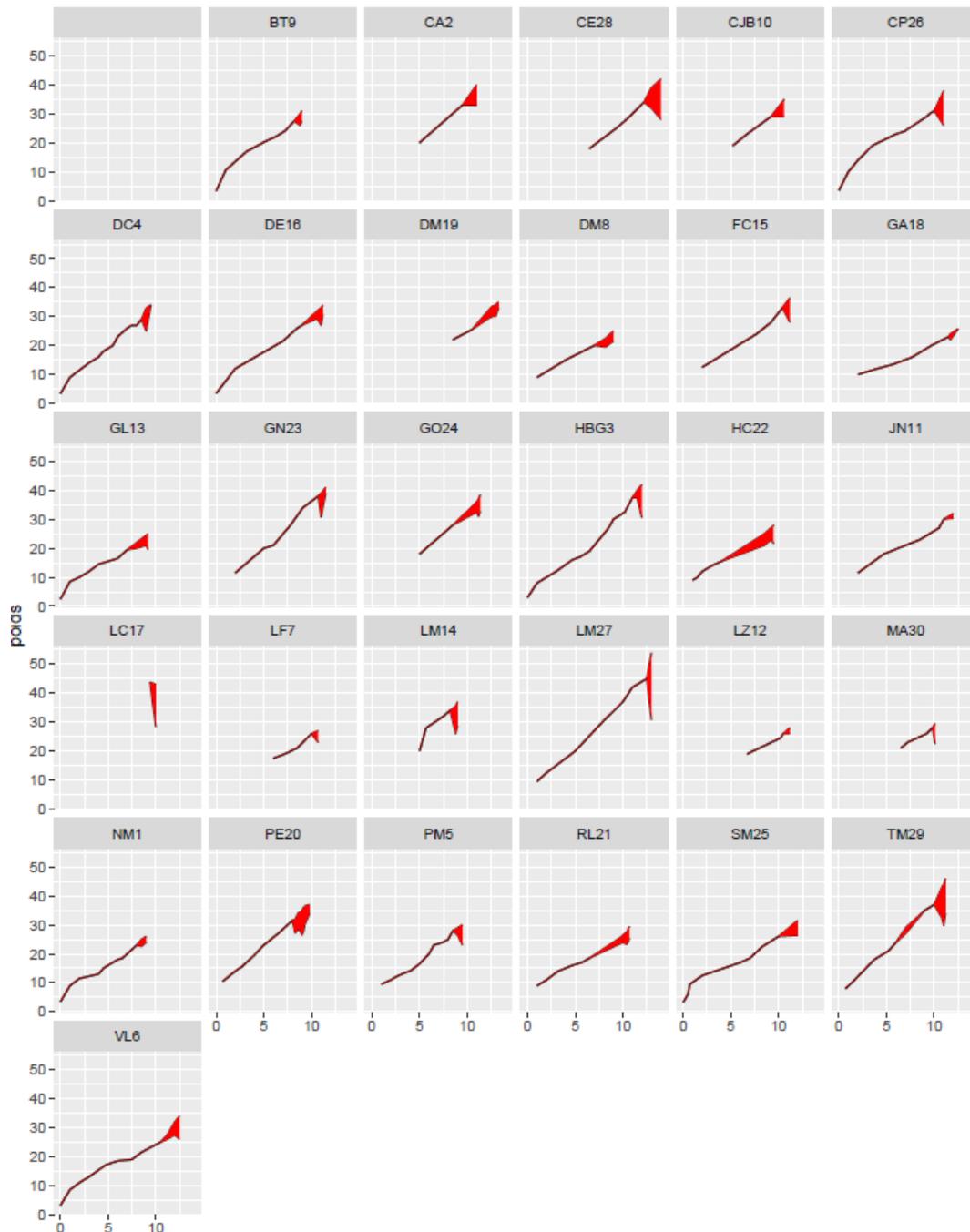


Figure 2. Graphiques représentant les courbes de croissance et l' $A_{a/o}$.

3.2 Comparaison des groupes

Le test U de Mann-Withney appropriés retrouve une différence significative entre les deux groupes avec un p value à 0.030.

La différence d' $A_{a/o}$ est donc significativement plus faible dans le groupe SAC que dans le groupe AC.

L'hospitalisation est significativement plus fréquente dans le groupe AC que dans le groupe SAC. Le facteur hospitalisation à une colinéarité forte avec l'aire sous la courbe de poids.

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le *Tableau 1*.

Une courbe ROC a été réalisée (*Figure 3*), on retrouve une aire sous la courbe à 0.742 avec un IC95 [0.507-0.977], le calcul d'aire sous la courbe permet de prédire un arrêt de la croissance avec une précision de 74%.

Nous avons estimé le meilleur seuil de discrimination de l' $A_{a/o}$ pour maintenir une croissance staturale grâce à l'index de Youden (sensibilité+specificité-1) : 2.475 kg.année pour une sensibilité de 1 et une spécificité de 0.64.

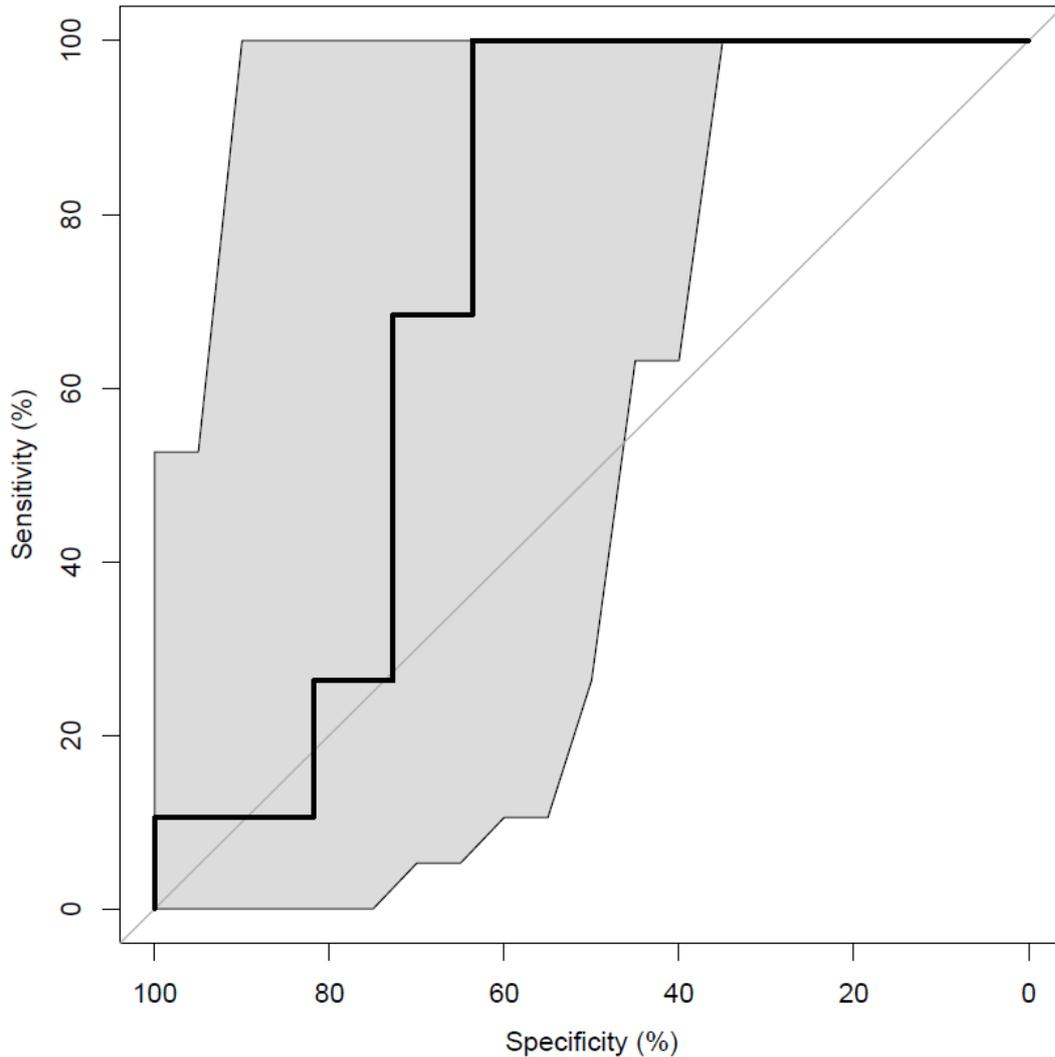


Figure 3. Courbe ROC. Partie grisée= intervalle de confiance à 95%

La corrélation entre les covariables a été testée grâce au coefficient de corrélation de Spearman (Figure 4). On retrouve une forte corrélation entre l'âge au diagnostic de l'anorexie et le z score du poids et de la taille. La corrélation entre l'aire sous la courbe de poids et l'âge au diagnostic de l'anorexie est faible. La catégorisation de l'aire sous la courbe de poids et la vitesse de croissance en groupe montre une forte sensibilité (absence de faux négatif) mais une spécificité médiocre (présence de 4 faux positifs).

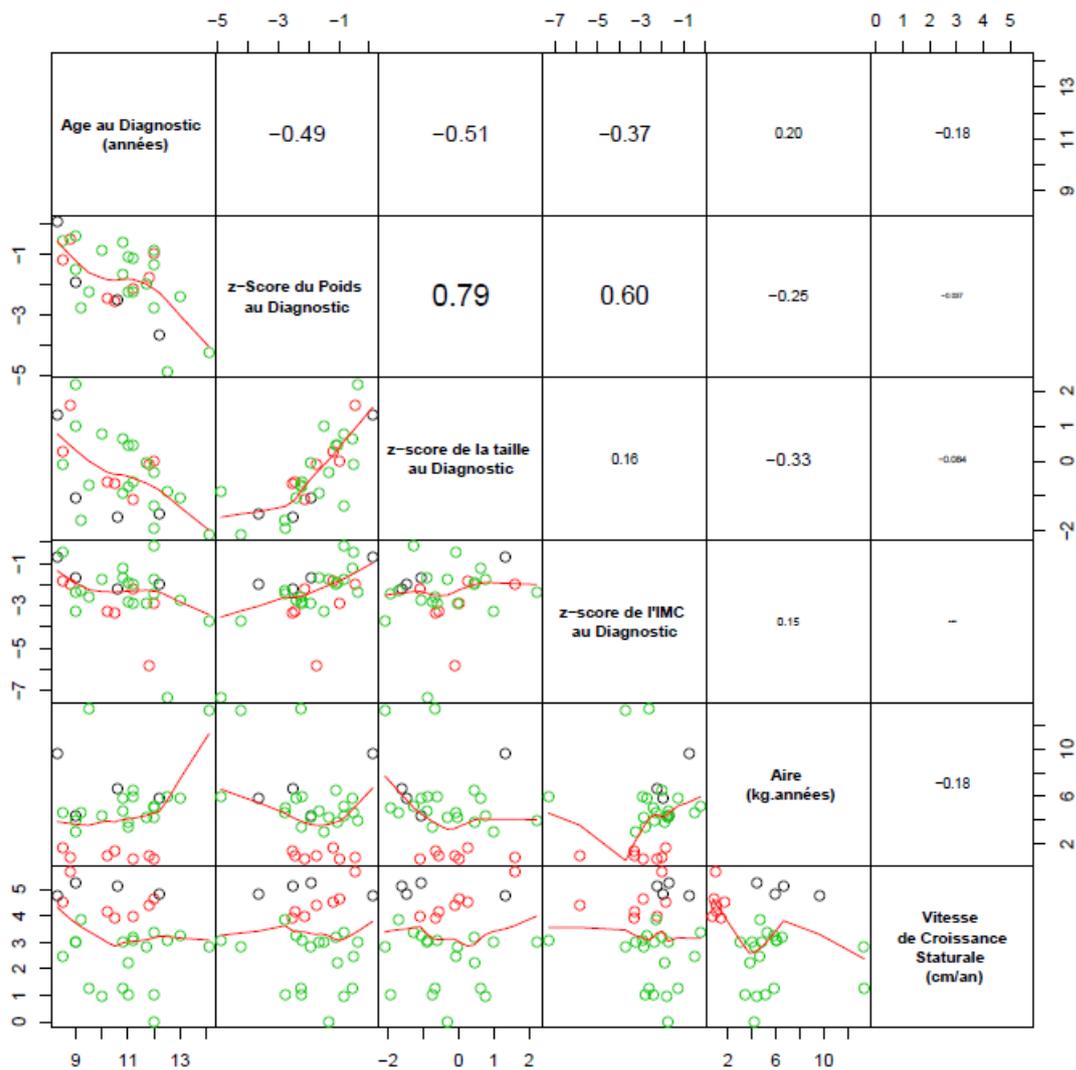


Figure 4. Matrice de corrélation. On note une forte corrélation entre le z score du poids, le z score de la taille et l'âge au diagnostic. La corrélation entre âge au diagnostic et l'aire sous la courbe de poids est faible. La catégorisation de l'aire sous la courbe de poids et de la vitesse de croissance en groupe (ronds rouges : Aire <2.7 et Vitesse de croissance >3.5 ; verts ; Aire >2.7 et Vitesse de croissance <3.5) montre une absence de faux négatifs mais 4 faux positifs (ronds noirs: Aire >2.7 et Vitesse de croissance >3.5).

Après utilisation de la méthode de pénalité de Lasso, le modèle le plus stable sélectionné est celui incluant l'aire sous la courbe de poids et l'âge au diagnostic de l'anorexie.

La différence d' $A_{a/o}$ reste significative entre le groupe SAC et le groupe AC. L' $A_{a/o}$ est plus importante dans le groupe AC que dans le groupe SAC. Les résultats sont représentés dans le *Tableau 2*.

Tableau 2. Résultats de la régression logistique

Variables dépendantes						
Modèle 1			Modèle 2			
	Effet	Odds ratio	<i>p value</i>	Effet	Odds ratio	<i>p value</i>
Age au diagnostic				0.324 (0.330)	1.383 [0.731;2.764]	0.33
A_{a/o}	0.435** (0.212)	1.545 [1.085;2.498]	0.04	0.413**(0.207)	1.511 [1.067;2.425]	<0.045
Constante	-1.281 (0.922)	1.545 [1.085;2.498]	0.16	-4.624 (3.585)	1.511 [1.067;2.425]	0.20
AIC		37.078			38.087	

4 DISCUSSION

A notre connaissance, cette étude est la première étude à évaluer l'aire entre la courbe pondérale attendue et observée des patients anorexiques prépubère comme un facteur prédictif d'arrêt de croissance.

L'A_{a/o} semble être un facteur intéressant car il est représentatif de la gravité de la perte de poids en prenant également en compte la durée de cette perte de poids.

Notre population était comparable au ratio fille-garçon chez les adolescents avec 9 filles pour 1 garçon (1,3,4,6,7). Nos deux groupes étaient comparables pour l'âge au diagnostic, l'âge de début des symptômes et le poids au moment de la découverte. Dans notre étude tous les patients étaient prépubères (stade 1 à 2 de Tanner) ce qui diffère des autres études.

L'arrêt de croissance chez les jeunes anorexiques prépubères est un enjeu de la prise en charge. La période pré-pubertaire est caractérisée par un potentiel de croissance encore intact. Peu d'études ont été réalisées chez des patients anorexiques prépubères seules. Dans l'étude de Rozé *et al.* la population étudiée comporte des patientes anorexiques de stade 1 à 3 de Tanner (33). Même si dans cette cohorte la taille adulte dépasse la taille cible parentale, 36% des patients n'ont pas atteint leur taille cible. De même, dans l'étude de Lantzouni *et al.* qui compare un groupe de patientes anorexiques prépubères (stade 1 et 2) avec un groupe de patientes anorexiques pubères (stade ≥ 3), il a été montré que les stades précoces améliorent leur reprise staturale avec la reprise pondérale plus rapidement que les formes tardives (34). L'étude de Modan-Moses *et al.* a montré que les jeunes anorexiques prépubères avaient un impact sur leur taille définitive plus importante que les patientes anorexiques pubères (32). Néanmoins, le rattrapage est incomplet dans les deux groupes et la taille finale est inférieure à la taille cible génétique. Le rattrapage est donc hétérogène (12).

En résumé, un jeune sur trois ralentit voire arrête sa croissance au cours de la maladie du fait du blocage pubertaire (3,31). Celle-ci entraîne une taille significativement plus faible que celle attendue dans la population générale d'environ 3 à 4cm selon les études (33,34,40).

Cet arrêt de croissance est en partie dû à différents phénomènes endocriniens liés à la perte de poids (10,11,41) :

- Les œstrogènes agissent au niveau osseux afin d'inhiber la résorption (action ostéoclastique) et activer l'action ostéoblastique. L'hypogonadisme hypogonadotrope avec une baisse de du taux d'œstradiol sérique et de LH basal retrouvé chez la jeune fille même prépubère et la baisse du taux de testostérone et d'androgène chez le jeune homme supprime l'effet permissif des stéroïdes sexuels sur l'axe somatotrope (42–45). La sécrétion d'androgènes surrénaliens semble préservée (43).
- L'hormone de croissance (GH) stimule la croissance tissulaire directement et par l'intermédiaire de l'insulin-like growth factor 1 (IGF-1). L'IGF1 stimule l'action des ostéoblastes, la synthèse du collagène et la croissance de l'os par multiplication et différenciation des chondrocytes. Au cours de l'anorexie il existe un phénomène de résistance à la GH : la dénutrition entraîne réduction de la sécrétion d'IGF-1 et un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de GH qui augmente mais sans effet compensatoire. Il n'y a donc pas d'action sur la croissance osseuse (14,42,45,46).
- La diminution des taux d'hormones thyroïdiennes a été incriminée (42).

- Un hypercortisolisme est retrouvé chez 1/3 des patientes entraînant une action inhibitrice sur les ostéoblastes et l'hormone de croissance (40,47).
- La leptine est un peptide anorexigène. Le taux de leptine est diminué lors des états de dénutrition. Il n'y a donc plus d'action mitogène sur les chondrocytes ni d'élongation des os par prolifération, hypertrophie et calcification des cartilages de croissance. Elle est également liée au pic de sécrétion de GH et donc participe aux conséquences osseuses et staturales de l'anorexie (45,46,48–50).
- La ghréline est un peptide orexigène dont le taux augmente au cours de l'anorexie. Son taux à jeun est lié à la pulsativité de la sécrétion de GH, elle a une action anabolique sur l'os (51,52).

L'aspect psychologique intervient probablement dans l'arrêt de croissance mais il est très compliqué de le démontrer.

D'autre part, l'anorexie entraîne également une diminution de la densité osseuse multifactorielle (12,40,52).

Les études de Lantzouni(34) et de Swenne et Thurfjell (53) soulignent l'extrême fréquence et précocité des anomalies de la croissance staturale au cours de l'anorexie pré-pubertaire. Ces études objectivant la précocité de trouble de la croissance invitent d'autant plus à étudier la responsabilité du cumul de la perte de poids dans ces arrêts de croissance. Il est donc crucial de prendre en charge ces jeunes filles afin de préserver leur potentiel de croissance et leur masse osseuse.

Nous avons montré dans cette étude que l' $A_{a/o}$ peut être un bon moyen d'évaluer en consultation le risque d'arrêt de croissance et de pouvoir intensifier la prise en charge nutritionnelle et psychologique afin d'éviter cet écueil.

En effet, dans notre étude l' $A_{a/o}$ est significativement plus grande dans le groupe AC que dans le groupe SAC. Ce critère semble avoir une bonne sensibilité, tous les patients ayant une $A_{a/o}$ en-dessous du seuil de 2.475 kg.année était dans le groupe SAC, mais une spécificité médiocre car 4 patients avait une $A_{a/o}$ supérieure à 2.475 kg.année dans le groupe SAC.

Ce facteur prédictif novateur pourra nous permettre la mise en place d'un parcours de soins dédié et personnalisé, par le biais de structures comme des hôpitaux de jour ou de soins études.

Tout comme l'avait montré Rozé et *al.* (33) dans leur étude, l'hospitalisation est témoin de la sévérité et donc de l'arrêt de la croissance chez ces jeunes patients. Plus la durée d'hospitalisation était importante et moins la taille cible était atteinte.

Le meilleur pronostic de taille chez les anorexies précoces (âge et stade pubertaire) de la taille finale est à mettre en balance avec nos résultats d' $A_{a/o}$. En effet dans notre groupe SAC, trois des quatre patients qui avaient une $A_{a/o}$ supérieure à 2.475 kg.année sans arrêt de croissance avaient débuté leur anorexie avant l'âge de 10 ans et donc bien avant la puberté. On pourrait se demander si les enfants de moins de 10 ans ont une poursuite de leur croissance plus longue que les patients proches de la puberté. A la différence de l'approche de la puberté ou malgré l'anorexie le taux d'hormones surrénaliennes (androgène) est maintenu (43) et entraîne une maturation osseuse avec soudure des cartilages de croissance sans croissance staturale (résistance à la GH, déficit de masse osseuse). Ainsi la taille finale n'est finalement que peu ou mal rattrapée par rapport à sa taille cible génétique.

Notre étude manque de puissance devant le faible nombre de patient. Nos résultats doivent être confirmé par une étude de plus grande ampleur.

En conclusion, l'aire sous la courbe semble être un facteur pouvant être prédictif d'un arrêt de croissance chez les jeunes anorexiques prépubères. L'aire à ne pas dépasser serait 2.475 kg.année. Il pourrait devenir un critère pour décider d'une prise en charge nutritionnelle intensive à toutes les étapes décisionnelles du parcours de soins. En consultation, il s'agirait d'une aide à la décision pour poser l'indication d'une prise en charge en ambulatoire, en hospitalisation conventionnelle, ou bien d'un hôpital de jour. Au décours d'une hospitalisation, il pourrait aider à poser l'indication d'une structure type soins études pour permettre de consolider les bénéfices nutritionnels d'une hospitalisation. Cependant, nos résultats doivent être confirmés par une étude sur un plus grand nombre de patients dans le cadre d'une étude multicentrique, pour permettre un étayage nosologique plus précis. Le développement d'un outil de calcul d'aire sous la courbe facilement utilisable en consultation devient alors nécessaire pour permettre l'élaboration d'un parcours de soins efficient, dédié et personnalisé. Ce parcours de soins en France n'est encore que trop peu développé. Des structures pérennes comme les soins études permettent un suivi prolongé et la non chronicisation de l'anorexie mentale, processus qui grève sévèrement le pronostic global.

Imprimé n° 4



Scolarité médecine 3^{ème} cycle
2 avenue Professeur Léon Bernard
35043 RENNES Cedex

FACULTE DE MEDECINE

NOM et Prénom : KELLER Blandine

TITRE DE LA THESE d'EXERCICE

(Ce document sera à insérer dans les thèses définitives)

Titre :

Evaluation d'un critère d'arrêt de croissance chez les patients anorexiques pré-pubères : aire sous la courbe de poids.

<p>Rennes, le 27 - 8 - 2018</p>  <p>Le Directeur de thèse</p>	<p>Rennes, le</p>  <p>Professeur P. PLADYS Chef de Pôle Pôle Femme - Enfant CHU Rennes - Hôpital Sud</p> <p>Le Président de jury</p>
--	--

Vu et permis d'imprimer

<p>Rennes, le 12 SEP. 2018</p> 	<p>Le Président de l'Université de Rennes 1</p>  <p>Pte Président et par délégation le Vice-Président D. ALIS</p>
--	--

5 BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author [Internet]. [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
2. Attia E. Anorexia nervosa: current status and future directions. *Annu Rev Med.* 2010;61:425-35.
3. Thibault I, Pauzé R, Bravo G, Lavoie É, Pesant C, Di Meglio G, et al. [What Are the Individual, Family, and Social Characteristics Differentiating Prepubertal from Pubertal Anorexia Nervosa?]. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* déc 2017;62(12):837-44.
4. Bulik CM. Eating disorders in adolescents and young adults. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* avr 2002;11(2):201-18.
5. Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry.* juill 2006;19(4):389-94.
6. Alvin P. Anorexies et boulimies à l'adolescence. Doin; 2013. 258 p.
7. D. Meilleur, O. Jamouille, D. Taddeo, J.-Y. Frappier. Behavioral and personal characteristics in children aged 8 to 12 years old (n = 215) with an eating disorder: A retrospective study [Internet]. [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/912617>
8. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry.* 1 févr 2007;61(3):348-58.
9. Bryant-Waugh R, Lask B. Eating disorders in children. *J Child Psychol Psychiatry.* févr 1995;36(2):191-202.
10. Rome ES, Ammerman S. Medical complications of eating disorders: an update. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* déc 2003;33(6):418-26.
11. Fisher M. Treatment of eating disorders in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Rev.* janv 2006;27(1):5-16.
12. Brihaye Abadie I, de Tournemire R, Alvin P. [Anorexia nervosa: impact on growth and bone mineral density]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* sept 2003;10(9):836-40.
13. Steinhausen H-C. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry.* août 2002;159(8):1284-93.
14. Argente J, Caballo N, Barrios V, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA, et al. Disturbances in the growth hormone-insulin-like growth factor axis in children and adolescents with different eating disorders. *Horm Res.* 1997;48 Suppl 4:16-8.
15. Roux H, Chapelon E, Godart N. [Epidemiology of anorexia nervosa: a review]. *L'Encephale.* avr 2013;39(2):85-93.
16. Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord.* déc 2003;34(4):383-96.

17. Bostic JQ, Muriel AC, Hack S, Weinstein S, Herzog D. Anorexia nervosa in a 7-year-old girl. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. oct 1997;18(5):331-3.
18. Walford G, McCune N. Long-term outcome in early-onset anorexia nervosa. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. sept 1991;159:383-9.
19. van Son GE, van Hoeken D, Bartelds AIM, van Furth EF, Hoek HW. Time trends in the incidence of eating disorders: a primary care study in the Netherlands. *Int J Eat Disord*. nov 2006;39(7):565-9.
20. Watkins B, Lask B. Eating disorders in school-aged children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. avr 2002;11(2):185-99.
21. Mouren-Simeoni MC, Fontanon M, Bouvard MP, Dugas M. [Anorexia nervosa in a prepubescent child]. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. févr 1993;38(1):51-5.
22. Irwin M. Early onset anorexia nervosa. *South Med J*. mai 1984;77(5):611-4.
23. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM. The outcome of adolescent eating disorders: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2003;12 Suppl 1:125-29.
24. Strober M, Freeman R, Morrell W. The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years in a prospective study. *Int J Eat Disord*. déc 1997;22(4):339-60.
25. Steinhausen H-C. Outcome of eating disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. janv 2009;18(1):225-42.
26. Huas C, Caille A, Godart N, Foulon C, Pham-Scottet A, Divac S, et al. Factors predictive of ten-year mortality in severe anorexia nervosa patients. *Acta Psychiatr Scand*. janv 2011;123(1):62-70.
27. Russell GF. Premenarchal anorexia nervosa and its sequelae. *J Psychiatr Res*. 1985;19(2-3):363-9.
28. Parry-Jones WL. Target weight in children and adolescents with anorexia nervosa. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1991;373:82-90.
29. Herpertz-Dahlmann B, Dempfle A, Egberts KM, Kappel V, Konrad K, Vloet JA, et al. Outcome of childhood anorexia nervosa-The results of a five- to ten-year follow-up study. *Int J Eat Disord*. avr 2018;51(4):295-304.
30. Doyen C, Cook-Darzens S, Blanchard C, Assaoui S, Asch M, Mouren MC. 28 - Anorexie mentale du sujet prépubère: une clinique et une thérapeutique dépendantes du développement. In: Vénisse J-L, Grall-Bronnec M, éditeurs. *Prévenir et Traiter les Addictions Sans Drogue : un Défi Social [Internet]*. Paris: Elsevier Masson; 2012 [cité 26 août 2018]. p. 216-23. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294711367000283>
31. Léger J, Fjellestad-Paulsen A, Bargiacchi A, Doyen C, Ecosse E, Carel J-C, et al. Can growth hormone treatment improve growth in children with severe growth failure due to anorexia nervosa? A preliminary pilot study. *Endocr Connect*. nov 2017;6(8):839-46.

32. Modan-Moses D, Yaroslavsky A, Kochavi B, Toledano A, Segev S, Balawi F, et al. Linear growth and final height characteristics in adolescent females with anorexia nervosa. *PLoS One*. 2012;7(9):e45504.
33. Rozé C, Doyen C, Le Heuzey M-F, Armoogum P, Mouren M-C, Léger J. Predictors of late menarche and adult height in children with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)*. sept 2007;67(3):462-7.
34. Lantzouni E, Frank GR, Golden NH, Shenker RI. Reversibility of growth stunting in early onset anorexia nervosa: a prospective study. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. août 2002;31(2):162-5.
35. Lanes R, Soros A. Decreased final height of children with growth deceleration secondary to poor weight gain during late childhood. *J Pediatr*. juill 2004;145(1):128-30.
36. Haute Autorité de Santé. Anorexie mentale : prise en charge [Internet]. [cité 29 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_985715/fr/anorexie-mentale-prise-en-charge
37. Yon L, Doyen C, Asch M, Cook-Darzens S, Mouren M-C. Traitement de l'anorexie mentale du sujet jeune en unité d'hospitalisation spécialisée : recommandations et modalités pratiques. *Arch Pédiatrie*. 1 nov 2009;16(11):1491-8.
38. SFEndocrino. Retard de croissance staturo-pondérale [Internet]. [cité 14 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/383/item-36-ndash-retard-de-croissance-statur-ponderale>
39. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Internet]. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
40. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klibanski A. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 1999;84(12):4489-96.
41. Prabhakaran R, Misra M, Miller KK, Kruczek K, Sundaralingam S, Herzog DB, et al. Determinants of height in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics*. juin 2008;121(6):e1517-1523.
42. Golden NH, Kreitzer P, Jacobson MS, Chasalow FI, Schebendach J, Freedman SM, et al. Disturbances in growth hormone secretion and action in adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatr*. oct 1994;125(4):655-60.
43. van Binsbergen CJ, Coelingh Bennink HJ, Odink J, Haspels AA, Koppeschaar HP. A comparative and longitudinal study on endocrine changes related to ovarian function in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 1990;71(3):705-11.
44. Misra M, Katzman DK, Cord J, Manning SJ, Mendes N, Herzog DB, et al. Bone metabolism in adolescent boys with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2008;93(8):3029-36.
45. Misra M, Klibanski A. Bone health in anorexia nervosa. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. déc 2011;18(6):376-82.

46. Misra M, Miller KK, Bjornson J, Hackman A, Aggarwal A, Chung J, et al. Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2003;88(12):5615-23.
47. Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Lapcharoensap W, Worley M, et al. Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2004;89(10):4972-80.
48. Misra M, Miller KK, Kuo K, Griffin K, Stewart V, Hunter E, et al. Secretory dynamics of leptin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* sept 2005;289(3):E373-381.
49. Gat-Yablonski G, Phillip M. Leptin and regulation of linear growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* mai 2008;11(3):303-8.
50. Maor G, Rochwerger M, Segev Y, Phillip M. Leptin Acts as a Growth Factor on the Chondrocytes of Skeletal Growth Centers. *J Bone Miner Res.* 1 juin 2002;17(6):1034-43.
51. Madhusmita Misra, 1,2, Karen K. Miller, 1, Kelly Kuo, 1, et al. Secretory dynamics of ghrelin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents | *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* [Internet]. [cité 26 août 2018]. Disponible sur: <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpendo.00615.2004>
52. Misra M, Klibanski A. Bone metabolism in adolescents with anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest.* avr 2011;34(4):324-32.
53. Swenne I, Thurfjell B. Clinical onset and diagnosis of eating disorders in premenarcheal girls is preceded by inadequate weight gain and growth retardation. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. oct 2003;92(10):1133-7.

Abréviations

$A_{a/o}$ = aire entre courbe pondérale attendue et observée

AC= Groupe arrêt de croissance

GH= hormone de croissance

IGF-1= insuline growth factor 1

IC95 = indice de confiance à 95%

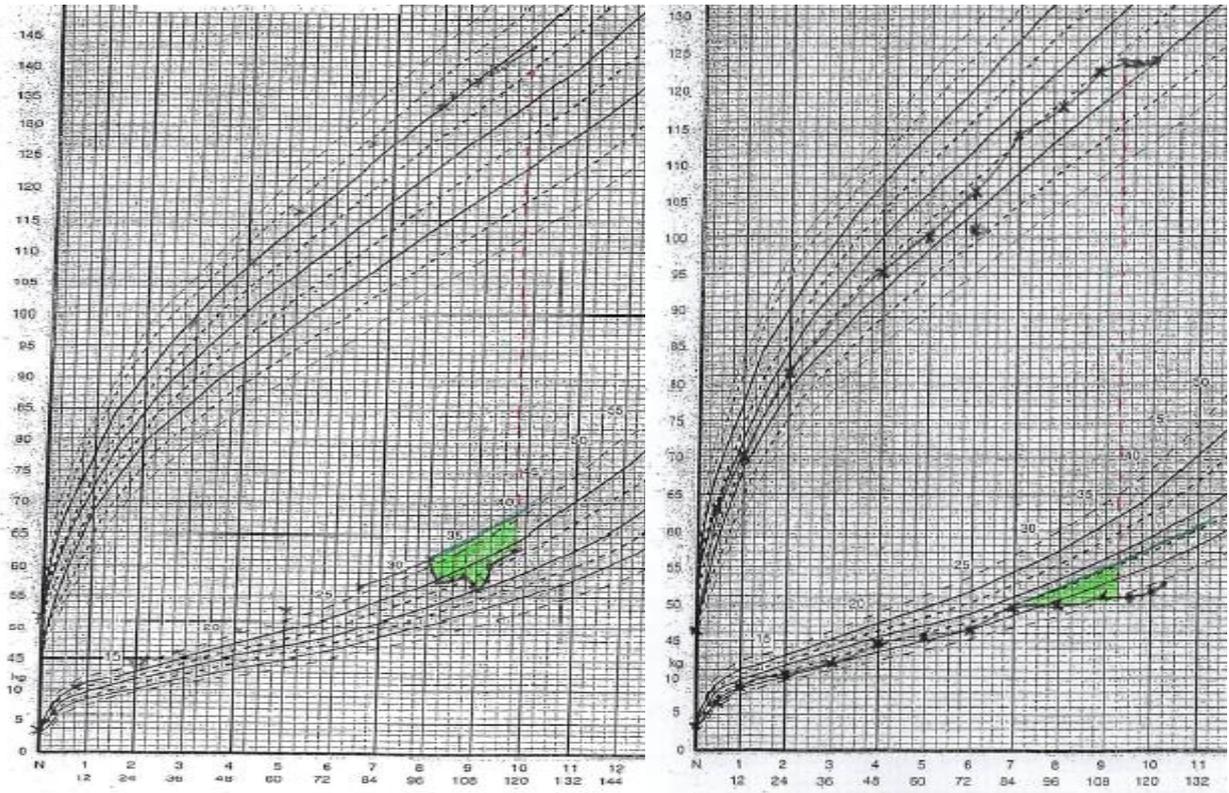
NHANES= National health and nutrition survey

OMS= organisation mondiale de la santé

OR= Odds ratio

SAC= groupe sans arrêt de croissance

6 ANNEXES



Annexe 1. Exemples de deux estimations d'aire sous la courbe de poids

KELLER Blandine. - Evaluation d'un critère d'arrêt de croissance chez les patients anorexiques prépubères : aire sous la courbe de poids.

30 feuilles., illustrations., 3 graphiques., 2 tableau. , 30 cm.- Thèse : Médecine ; Rennes 1; 2018 ; N° .

Résumé français :

INTRODUCTION : L'anorexie pré pubertaire est une pathologie grave qui retentit sur plusieurs axes. L'arrêt de croissance en est un, il est un des enjeux du traitement car il touche 30% des jeunes anorexiques.

OBJECTIF : évaluer le facteur aire sous la courbe de poids comme facteur prédictif d'arrêt de croissance chez les jeunes atteint d'anorexie pré-pubertaire.

METHODE : Trente patients, pris en charge au CHU de RENNES entre janvier 2009 et juillet 2018 pour une anorexie pré-pubertaire (stade de TANNER \leq 2 ou âge $<$ 12ans), ont été classés en deux groupes : un groupe sans arrêt de croissance (SAC) et un groupe avec arrêt de croissance (AC). L'arrêt de la croissance était défini par une vitesse de croissance inférieure à 3.5cm/an. L'étude des courbes de poids et de taille, nous a permis de calculer l'aire entre la courbe de poids des enfants et celle attendue par rapport à leur croissance initiale. Cette dernière est le prolongement sur la même déviation standard du dernier poids avant l'apparition de l'anorexie. L'aire calculée correspondait à l'aire entre la courbe de poids réel et la courbe de poids attendu ($A_{a/o}$) selon la courbe initiale de l'enfant en prenant comme borne le dernier poids commun aux deux courbes et l'arrêt de croissance ou la reprise de poids s'il n'y avait pas d'arrêt de croissance. **RESULTATS :** L' $A_{a/o}$ du groupe SAC était significativement inférieure à l' $A_{a/o}$ du groupe AC avec $p=0.030$ avec le test U de Mann-Withney appropriés. Après utilisation de la méthode de pénalité de Lasso, le modèle le plus stable sélectionné est celui incluant l'aire sous la courbe de poids et l'âge au diagnostic de l'anorexie. La différence d' $A_{a/o}$ de poids reste significative entre le groupe SAC et le groupe AC. L' $A_{a/o}$ à na pas dépasser pour maintenir une croissance staturale est 2.475 kg.année.

CONCLUSION : L'aire sous la courbe semble être un facteur pouvant être prédictif d'un arrêt de croissance chez les jeunes anorexiques prépubères. Cependant, nos résultats doivent être confirmés par une étude sur un plus grand nombre de patient.

Rubrique de classement : STATISTIQUES

Mots-clés : anorexie pre-pubertaire,
AUC, croissance

Mots-clés anglais MeSH :
anorexia nervosa, prepubertal,
AUC, growth

Président : Monsieur Le Professeur Pladys

Asseseurs : Monsieur le Docteur Briard [directeur de thèse]

JURY :
Monsieur le Professeur Coutant
Monsieur le Professeur THIBAULT
Madame le Docteur AUGEREAU
