HAL
open science

Intérêt du traitement par agoniste de la GnRH sur la taille finale chez des jeunes filles suivies pour avance pubertaire : étude rétrospective au CHU LENVAL Nice

Robin Fortier

To cite this version:

Robin Fortier. Intérêt du traitement par agoniste de la GnRH sur la taille finale chez des jeunes filles suivies pour avance pubertaire : étude rétrospective au CHU LENVAL Nice. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03463813

HAL Id: dumas-03463813

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03463813v1

Submitted on 2 Dec 2021

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

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

Université de Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine de Nice

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le vendredi 22 Octobre 2021 à Nice

Par Robin FORTIER

Né le 26 décembre 1992 à Cagnes sur Mer (06800)

Intérêt du traitement par agoniste de la GnRH sur la taille finale chez des jeunes filles suivies pour avance pubertaire Étude rétrospective au CHU LENVAL Nice

Thèse dirigée par Dr Asmahane LADJOUZE

Membres du jury :
Madame la Professeur Lisa GIOVANNINI-CHAMI, Présidente du jury
Madame le Docteur Elisabeth BAECHLER SADOUL, Assesseur
Madame le Docteur Kathy WAGNER-MAHLER, Assesseur

Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice.

Doyen

Pr. BAQUE Patrick

Vice-doyens

Pédagogie	**Pr. ALUNNI Véronique**
Recherche	**Pr. DELLAMONICA Jean**
Etudiants	**M. JOUAN Robin**
Chargé de mission projet Campus	**Pr. PAQUIS Philippe**
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. RAMPAL Patrick
	M. BENCHIMOL Daniel

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. BAQUE Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie-Génétique (47.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (50.02)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52.03)
M. GILSON Eric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M. HASSEN-KHODJA Réda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M. LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie Vasculaire ; Médecine Vasculaire (51.04)
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. GUERIN Olivier	Médecine Interne ; Gériatrie (53.01)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. JEAN-BAPTISTE Elixène	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (50.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M. BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51.03)
M. BOZEC Alexandre	ORL-Cancérologie (47.02)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
M. BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M. DELLAMONICA Jean	Réanimation Médicale (48.02)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. FAVRE Guillaume	Néphrologie (44.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
Mme GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M. ILIE Marius	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M. VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M. CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50.04)
Mme CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48.04)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
M. HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme LAMY Brigitte	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M. LOTTE Romain	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M. MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52.02)
Mme MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M. MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. NAIMI Mourad	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
M. SAVOLDELLI Charles	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie (55.03)
M. SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M. TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49.04)
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M. DARMON David	Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEUR AGREGE

Mme LANDI Rebecca	Anglais

PRATICTIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M. SICARD Antoine	Néphrologie (52.03)

PROFESSEURS ASSOCIES

M. GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

Mme CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

CONSTITUTION DU JURY EN QUALITE DE 4ème MEMBRE

PROFESSEURS HONORAIRES

M. AMIEL Jean
M. ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTE Patrick
M. BRUNETON Jean- Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-Patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
Mme EULLER-ZIEGLER Liana
M. FENICHEL Patrick
M. FUZIBET Jean-Gabriel
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GASTAUD Pierre
M. GERARD Jean-Pierre
M. GIBELIN Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HOFLIGER Philippe
M. JOURDAN Jacques
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SANTINI Joseph
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. THYSS Antoine
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel

M.C.U. HONORAIRES

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
M. BENOLIEL José
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNE Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIREE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M. LEBOEUF Mathieu	Gynécologie-Obstétrique
Mme NADEAU Geneviève	Uro-Gynécologie
M. ODIN Guillaume	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M. PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

À Madame le Docteur LADJOUZE, Directrice de thèse,
Praticien Hospitalier,
Service d'endocrinologie diabétologie pédiatrique du CHU de Nice.

Je te suis extrêmement reconnaissant de m'avoir accordé ta confiance pour ce travail.
Cela aura été un véritable plaisir et un honneur de collaborer avec toi tout au long de ce projet.
Je ne saurais te remercier pour tout ce que tu m'as appris, pour ta disponibilité et ton investissement.
Je te souhaite le meilleur pour le reste de ta carrière et de ta vie.

Sois assurée de toute mon amitié et de mon respect.

À Madame le Professeur GIOVANNINI-CHAMI, Présidente du jury,
Professeur des Universités de Pédiatrie,
Service de pneumologie pédiatrique du CHU de Nice.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.
Je vous remercie du savoir que vous m'avez enseigné et du temps que vous y avez consacré.
Votre implication auprès des internes et étudiants est un exemple pour chacun de nous.
Je vous remercie pour votre disponibilité, votre écoute et votre bienveillance au cours de ces années.

Soyez assurée de toute ma considération et de mon respect.

À Madame le Docteur BAECHLER-SADOUL,
Praticien Hospitalier,
Service d'endocrinologie diabétologie pédiatrique du CHU de Nice.

Tout au long de mon internat, j'ai pu profiter de votre grande expérience dans la prise en charge des enfants. Vous êtes pour moi un modèle d'humanité et votre présence dans ce jury de thèse est un honneur. Je vous remercie de l'aide précieuse que vous m'apportez chaque jour.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon respect.

À Madame le Docteur WAGNER-MAHLER,
Praticien Hospitalier,
Service d'endocrinologie diabétologie pédiatrique du CHU de Nice.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faîtes en acceptant de juger ce travail.
Je vous suis reconnaissant de m'avoir si bien accompagné tout au long de mon internat tant en consultation qu'en néonatologie. Vous m'avez partagé une part de votre savoir, ce qui constitue une aide précieuse dans ma pratique quotidienne.

Soyez assurée de toute ma gratitude et de mon respect.

À Madame le Docteur HAINE,
Travailler avec toi au quotidien est une source d'inspiration et de motivation.
Je me fais une joie de faire bientôt partie de l'équipe pour poursuivre cette collaboration très agréable et enrichissante pour moi, même si ça ne sera probablement jamais autour d'un plat de sushis …

À Madame le Docteur HOFLACK,
Je te remercie pour toutes les connaissances que tu as su partager avec moi au fil de ces années. Je me rends compte de la chance que j'ai de pouvoir travailler avec quelqu'un de ton expérience et de ton intelligence.

À Madame le Docteur BOURCIER,
Le soutien, la disponibilité, la bonne humeur au quotidien, la rigueur et la positive attitude sont des qualités qui t'animent et qui font de toi un médecin exemplaire et extrêmement impliqué au lit du patient. Cela a été un plaisir de travailler avec toi et j'espère de tout cœur que tu seras comblé dans tes nouveaux choix de vie.

À Madame le Docteur OERTEL,
Chère Julie, ton sourire, ton humour, ta bonne humeur et ton professionnalisme ont rythmé nombre de mes journées et nuits de garde en réanimation mais cela a été et restera à jamais un immense plaisir et une joie de travailler aux côtés de la team fun.

À Madame le Docteur FRANCOIS-GARRET,
Chère Bérengère, le partage commun de grands déboires et d'immenses joies ces dernières années nous a inexorablement rapprochés et je suis ravi de pouvoir te considérer comme une amie. Je vous souhaite tout le meilleur du monde à tous les trois.

Aux Docteurs CASAGRANDE, ELENI DIT TROLLI, VERZAT, MAILLOTTE, MARIOLI et à toute l'équipe de la médecine néonatale du CHU de Nice,
Je vous remercie de m'avoir aussi bien intégré dans votre service et pour toute la confiance que vous m'avez accordée. J'ai énormément apprécié travailler avec chacun de vous.

Au Professeur CAREL, à mes co-internes parisiens et à toute l'équipe du service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique du CHU Robert Debré de Paris,
Merci de m'avoir soutenu pour mon projet d'interCHU et de m'avoir considéré comme un membre de votre grande famille. J'y ai découvert de fabuleuses personnes et je n'aurais pu imaginer une meilleure formation pour mon avenir.

Aux Professeur BERARD et Professeur ROHRLICH, au Docteur TRAN,
Merci de l'implication que vous portez chaque jour au bon devenir et à la bonne formation des internes niçois.

A Amandine, Mathilde, Chloé, Jade et JB,
Au souvenir des années où nous étions co-internes, merci des moments passés ensemble. Vous avez pris un peu d'avance mais je vous rejoins vite.

A mes co-internes,
Nous devons tous traverser les eaux tumultueuses de l'internat, l'avoir fait à vos côtés a rendu le voyage agréable et rempli de moments de rire et de légèreté.
(Mention spéciale à **Julie, Ivana** et **Jean-Marc**)

À Monsieur le Docteur KAHLFI et son équipe,
Je te remercie d'avoir ouvert les portes de ton service au jeune interne novice que j'étais et de m'avoir permis de faire mes premiers pas tâtonnants auprès des patients sous ton regard toujours bienveillant.

À Monsieur le Docteur RICHELME,
Je n'aurais pu espérer un meilleur chef de service que vous en début d'internat, alliant justesse, pédagogie et écoute. Vous m'avez appris l'humilité et je vous serais à jamais reconnaissant de votre patience et de votre générosité.

À Madame le Docteur POIREE et son équipe,
Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris pendant mon semestre dans votre service. Travailler à vos côtés a été un réel plaisir pour moi.

À Madame le Docteur DULIEU et son équipe,
Je vous remercie pour votre accueil, votre confiance et pour la formation enrichissante dont j'ai bénéficié durant mon semestre en hôpital de jour, également pour votre aide pour le recueil des données nécessaires à mon travail de thèse.

A Margaux MAHAUT, Anne DONADEY et Kim NGUYEN
Je vous remercie toutes pour votre bonne humeur et votre bienveillance à mon égard, vos conseils avisés toujours utiles pour m'aider à prendre en charge au mieux les patients.

À Sarah LIVIAU et aux secrétaires des archives de l'hôpital Lenval,
Merci pour votre rapidité et votre aide pour le recueil des données, toujours avec le sourire.

A ma famille et mes amis,

À ma mère, toi qui es et qui resteras à jamais mon modèle de vie personnelle et professionnelle. Tu auras réussi, peut être contre ton gré, à transmettre à tes trois enfants la fibre médicale. Merci pour ton soutien sans faille.

À ma sœur, grâce à toi je sais examiner correctement un nouveau-né en maternité ! Merci de m'avoir accompagné durant toutes ces années de labeur, tu as toujours répondu présente auprès de moi en cas de besoin.

À mon frère, merci d'avoir joué l'épaule réconfortante dans les moments difficiles, merci d'avoir été un exemple pour moi au travail, merci d'être l'un de mes meilleurs amis et pour tous ces moments de rire et de bonheur passés ensemble.

À mon père, merci de m'avoir fait tel que je suis. J'espère que tu es fier de moi.

À mon grand-père, j'aurais aimé que tu sois là afin de fêter ensemble dignement la fin de mes études. J'entends d'ici ta voix me dire « Plus tu en sais, plus tu sais que tu ne sais rien ».
Je pense à toi.

À ma belle-sœur, Clara, que de temps écoulé depuis mes premiers projets professionnels lorsque l'on s'est connu n'est-ce pas ?! Je te considère depuis longtemps comme une deuxième sœur et te remercie d'avoir accepté de jouer ce rôle.

À ma belle-famille, Monique, Inès et Fréderic, merci de m'avoir accueilli dans votre famille comme si j'en avais toujours fait partie. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À ma deuxième mère, Barbara, merci pour tout ce que tu représentes pour moi.

À Julien, Alexandre et Manon, mon noyau dur, ma famille de cœur, merci de me soutenir dans mes projets, d'être présent dans les bons et les mauvais moments, de me supporter depuis neuf longues années. Je n'en serais pas là sans vous.

À mes amis d'enfance, Mélanie, Romain et Julien, merci à vous pour cette longévité. Vous avez toujours été des amis fidèles sur lesquels j'ai pu me reposer, vous m'avez toujours encouragé à poursuivre mes efforts et je vous en remercie.

À Chloé, Alice, Anis et Raphael, l'équipe des sous colles, la team Dubouch', je suis ravi d'avoir fait tout ce parcours à vos côtés, nous arrivons quasiment au terme du voyage et je vous remercie d'avoir été là pour moi.

À Albert, Clément, Mégane, Loïc, Ken, Thomas, Leo, Jean, Maxime, Cédric, merci à chacun de vous d'avoir fait partie intégrante de ce long périple.

A ma femme, Emmanuelle,
Toi qui as toujours été auprès de moi pour me soutenir et me faire rire.
Tu réussis chaque jour à faire de moi un homme meilleur même si ce n'est pas tâche facile, mon manque d'organisation et ma procrastination légendaire te menant parfois la vie dure.

Merci pour toute ta douceur, ta patience et ta combativité qui me donnent le courage d'avancer.
Merci de me laisser gagner quelques combats parmi ceux que j'engage.
Merci de m'avoir offert le plus beau cadeau dont je pouvais rêver.

Je t'aime.

A ma fille, Juliette
Toi qui as comblé nos vies de bonheur depuis le jour où tu es née.
Tu ne te souviendras pas de ce jour de cérémonie mais saches que tu es déjà ma plus grande source d'inspiration.

Je t'aime

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations *16*

Table des illustrations *17*

Table des tableaux *17*

INTRODUCTION *18*

MATERIEL ET METHODE *20*

1. **Objectifs de l'étude** 20
2. **Critères d'évaluation** 20
3. **Plan expérimental** 20
4. **Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion** 20
5. **Déroulement de l'étude** 21
6. **Définition et description des outils d'évaluation** 21
   a. Définitions 21
   b. Taille 21
   c. Age osseux 22
   d. Analyses statistiques 22
7. **Plan d'analyse statistique** 22

RESULTATS *23*

1. **Caractéristiques générales de la cohorte** 23
2. **Critères d'évaluation principaux** 25
3. **Critères d'évaluation secondaires** 27

DISCUSSION *31*

CONCLUSION *34*

RESUME *35*

DOCUMENTATION COMPLEMENTAIRE *37*

Annexes 37

Annexe 1 : Évaluation pubertaire selon Tanner 37

Annexe 2 : Physiopathologie du traitement freinateur de la puberté par GnRHa 37

Annexe 3 : Test de stimulation au LHRH 37

Annexe 4 : Prédiction de la taille adulte (BoneXpert) 38

Annexe 5 : Évaluation de la maturation osseuse selon l'atlas de Greulich & Pyle 38

Références bibliographiques 39

Serment d'Hippocrate 42

Liste des abréviations

CM : Centimètres
DS : Dérivation standard
FSH : Follicule Stimulating Hormone
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone
GnRHa : Agoniste de la GnRH
HAS : Haute Autorité de Santé
HPNCL : Hôpital Pédiatrique Nice CHU Lenval
IRM : Imagerie par résonnance magnétique
LH : Luteinizing hormone
LHRH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
PPC : Puberté précoce centrale
PA : Puberté avancée
PAC : Puberté avancée centrale
TCG : Taille cible génétique
TF : Taille finale
TP : Taille prédite

Table des illustrations

Figure 1 : Diagramme de flux
Figure 2 : Corrélation TF et TP pré traitement dans le groupe « PPC »
Figure 3 : Corrélation TF et TP pré traitement dans le groupe « PAC traitée »
Figure 4 : Corrélation TF et TP pré traitement dans le groupe « PACNT »
Figure 5 : Classification Tanner
Figure 6 : Schéma de la maturation osseuse selon Greulich & Pyle

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques du groupe PPC
Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et comparaison des groupes PACT et PACNT
Tableau 3 : Comparaison TF et TP pré traitement dans le groupe « PPC »
Tableau 4 : Comparaison des moyennes de différences entre TF et TP pré traitement dans le groupe « PPC »
Tableau 5 : Comparaison TF entre les groupes « PACT » et « PACNT »
Tableau 6 : Comparaison TF et TP pré traitement dans le groupe « PAC traitée »
Tableau 7 : Comparaison des moyennes de différences entre TF et TP pré traitement dans le groupe « PACT »
Tableau 8 : Comparaison TF et TP pré traitement dans le groupe « PACNT »
Tableau 9 : Comparaison des moyennes de différences entre TF et TP pré traitement dans le groupe « PACNT »
Tableau 10 : Comparaison entre les TP pré et post traitement dans les deux groupes traités
Tableau 11 : Comparaison entre TF et TCG dans les trois groupes

INTRODUCTION

La puberté est la période de transition entre l'enfance et l'âge adulte.
Elle se caractérise sur le plan physiologique par l'éveil de l'axe gonadotrope, composé des neurones à GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), des cellules antéhypophysaires gonadotropes et des gonades, après une longue période de quiescence qui débute à la fin de la « mini puberté » jusqu'à la fin de l'enfance. [1]
Bien que les mécanismes précis déclenchant le début de la puberté ne soient pas totalement élucidés, le premier changement biochimique connu est une production accrue de kisspeptine dans l'hypothalamus. [2] La sécrétion pulsatile de la GnRH par les neurones hypothalamiques induit une élévation progressive de la LH (hormone lutéinisante) et de la FSH (hormone folliculostimulante) entrainant à leur tour la sécrétion des stéroïdes sexuels. [3]

Le déclenchement de la puberté est affecté par de nombreux facteurs : l'ethnie, les facteurs génétiques (gènes KISS1, KISS1 récepteur, MKRN3) et environnementaux, le poids de naissance, l'état nutritionnel, l'adoption, etc... [4,5]
Les données observationnelles aux États-Unis montrent qu'à sept ans, 10 % des filles blanches et 23 % des filles noires ont commencé la puberté. En Europe, les études rapportent qu'environ 5 % des filles ont un développement mammaire avant l'âge de huit ans et demi. [6]

En France, l'âge habituel de début de puberté est de dix ans chez la fille et douze ans chez le garçon. Elle est considérée comme précoce si elle débute avant huit ans chez la fille et avant neuf ans chez le garçon, et comme avancée avant neuf ans chez la fille et dix ans chez le garçon.

Le diagnostic repose sur des caractéristiques cliniques, biochimiques et échographiques.
Sur le plan clinique, le premier signe de développement pubertaire réside en l'apparition des caractères sexuels secondaires (le développement mammaire S2 selon Tanner et l'augmentation du volume (> 4ml) et/ou de la longueur (> 25mm) des testicules G2 selon Tanner). [7]
(Annexe 1)
Le diagnostic de puberté précoce peut être évoqué devant l'apparition prématurée d'une thélarche et/ou d'une ménarche chez la fille ainsi que d'une pubarche et/ou une accélération de la vitesse de croissance dans les deux sexes. [8]

La puberté précoce est dite centrale (PPC) s'il y a activation de l'axe gonadotrope.
Elle demeure une pathologie rare. Une étude nationale publiée en 2017 révèle une incidence annuelle française de 2,68 cas [IC 95% : 2,55-2,81] pour 10 000 filles (soit 1 173 nouveaux cas/an) et de 0,24 cas [IC 95% : 0,21-0,27] pour 10 000 garçons (soit 117 nouveaux cas/an).
Dans les formes idiopathiques, représentant plus de 90% des pubertés précoces centrales chez la fille et environ la moitié des cas chez les garçons, l'interrogatoire des apparentés retrouve souvent un caractère familial.
Les causes organiques regroupent les tumeurs hypothalamo-hypophysaires (hamartomes, gliomes, craniopharyngiomes, autres), les malformations cérébrales, les lésions post infectieuses, les séquelles de radiothérapie, les causes génétiques, etc…[9]

En dehors du pronostic lié à la cause sous-jacente, variable en fonction de l'étiologie responsable, le pronostic de la puberté précoce centrale repose essentiellement sur l'aspect psychologique et sur le retentissement sur la croissance.

La petite taille finale, conséquence de l'avancement rapide de la maturation squelettique entraînée par une exposition prématurée aux stéroïdes sexuels, est le principal événement défavorable d'une puberté précoce centrale, d'autant plus que celle-ci survient à un très jeune âge. [10]

L'accélération de la vitesse de croissance chez les filles à la puberté se produit généralement dans la première année après le début de la thélarche (Tanner II-III), alors qu'elle survient plus de 18 mois après le début de la puberté chez les garçons (Tanner III). [11] Les données historiques sur les patients non traités atteints de puberté précoce centrale révèlent des tailles finales moyennes allant de 151 à 156 cm chez les garçons et de 150 à 154 cm chez les filles, la perte de taille étant inversement corrélée à l'âge au début de la puberté. [12]

En cas de puberté précoce confirmée, un traitement étiologique s'il existe doit être mis en œuvre en premier lieu. L'indication d'un traitement freinateur de la puberté dépend de l'âge au diagnostic, du rythme du développement pubertaire, de la taille adulte prédite, de la maturité psychologique du patient et de l'impact psychologique d'un éventuel développement sexuel prématuré.

Le traitement est incontesté dans les formes très précoces avant cinq ans et rapidement évolutives, définies sur la base de critères cliniques, radiologiques et biochimiques, pour le risque significatif de petite taille adulte, alors qu'il est discuté chez les patients présentant des formes non ou lentement évolutives avec un pronostic de taille finale dans la normale sans traitement. [13]

Les GnRHa (agonistes de la GnRH) sont le traitement médical de choix pour la PPC rapidement progressive et sont utilisés depuis plus de 20 ans dans cette indication (*Annexe 2*). Ils ont été initialement développés dans le traitement du cancer de la prostate en abaissant la sécrétion de testostérone. En 1986, la première étude à long terme sur les effets du traitement quotidien par GnRHa chez 27 patients traités pendant deux à quatre ans a montré clairement un ralentissement de la vitesse de croissance et de la maturation squelettique tout en améliorant la taille adulte prédite. [14]
Le traitement doit être arrêté vers l'âge physiologique de la puberté et il est recommandé de ne pas poursuivre le traitement chez les filles présentant un âge osseux supérieur à douze ans et chez les garçons présentant un âge osseux supérieur à quatorze ans (recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) 2015). [15]

De nombreuses études se sont intéressées aux effets à long terme des GnRHa sur le gain de taille finale et sur les différents prédicteurs de taille adulte.
Certaines rapportent une amélioration de la taille prédite et de la taille finale chez les filles atteintes de puberté précoce centrale [16–18] tandis que d'autres n'ont pas trouvé d'effets bénéfiques sur la taille finale à l'âge adulte. [19–21]
Une étude de 637 cas traités par GnRHa conclut que le bénéfice en termes de taille finale est probant si les patientes sont traitées à un âge précoce (avant six ans), tandis que le traitement n'avait pas de bénéfice positif chez celles traitées entre huit et dix ans. [22]

L'absence de consensus concernant les effets à long terme sur la taille finale nous a conduit à proposer cette étude visant à analyser chez une population de jeunes filles suivies pour une puberté précoce ou avancée l'impact sur le pronostic de taille finale d'un traitement par GnRHa.

MATERIEL ET METHODE

1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de l'intérêt d'un traitement par GnRHa en termes de gain de taille finale chez une population de patientes suivies pour avance pubertaire.

Les objectifs secondaires sont :

- La comparaison de deux méthodes de prédiction de la taille finale chez des patientes suivies pour puberté avancée centrale (PAC) non traitée.
- L'étude de la corrélation entre la taille finale et la taille prédite en début de puberté (non traitée/vs Traitée).

2. Critères d'évaluation

Dans le groupe « puberté précoce centrale » :

- Le critère d'évaluation principal est la différence entre la taille finale et la taille prédite pré-traitement.

Dans le groupe « puberté avancée centrale » :

- Le critère d'évaluation principal est la différence entre la taille finale chez les filles traitées versus non traitées par GnRHa.

Le critère d'évaluation secondaire est la différence entre la taille finale et la taille prédite dans les deux groupes

3. Plan expérimental

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle évaluative et rétrospective, monocentrique impliquant des patientes suivies en consultation à l'HPNCL (Hôpital pédiatrique Nice CHU Lenval) pour une puberté précoce ou avancée d'origine centrale.

4. Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion dans l'étude sont :

- Sexe féminin.
- Puberté précoce ou avancée d'origine hypothalamo – hypophysaire confirmée sur le plan biologique.

Le critère de non-inclusion dans l'étude est :

- Puberté précoce ou avancée d'origine centrale secondaire à une cause périphérique.

Le critère d'exclusion de l'étude est :

- Patiente perdue de vue avec manque de données de taille finale (déménagement, arrêt du suivi, décès…)

5. Déroulement de l'étude

Cette étude est réalisée dans le service des consultations d'endocrinologie avec l'aide du Département d'Information Médicale (DIM) et des archives de l'HPNCL.

Une liste des patientes ayant consulté l'équipe d'endocrinologie pédiatrique pour les motifs « puberté précoce », « puberté avancée » et « anomalies de la puberté » a été constituée via le codage de l'activité auprès du DIM. Cette liste a permis d'exporter les dossiers médicaux des archives de l'hôpital.
Ces dossiers ont été examinés un à un afin de s'assurer de la validation des critères de l'étude et certaines données démographiques et cliniques ont été recueillies.
Si certaines données manquaient à l'analyse des dossiers, les parents de ces patientes ont été joints par téléphone pour le recueil des données manquantes (maximum trois appels à une semaine d'intervalle, après explication du protocole, de l'objectif de l'étude et après recueil du consentement oral).

6. Définition et description des outils d'évaluation

a. Définitions

La puberté précoce centrale (PPC) est définie par l'apparition d'une puberté vraie (développement des caractères sexuels secondaires avec stimulation de l'axe gonadotrope) avant l'âge de huit ans chez la fille.
La puberté avancée centrale (PAC) est définie par l'apparition d'une puberté vraie avant l'âge de dix ans chez la fille. [23]

L'origine centrale doit avoir été confirmée par un test de stimulation à l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) positif soit un pic de LH > 5 UI/l ou un rapport LH/FSH est supérieur à un à n'importe quel temps du test. *(Annexe 3)*

b. Taille

Dans cette étude, la taille des patientes sont exprimées en centimètres (cm) et/ou en dérivation standard (DS) selon les références de Sempé et Pedron grâce au logiciel Growth XP Courbes de croissance. [24,25]
La taille cible génétique (cm) est calculée d'après la formule suivante : (Taille mère (cm) + Taille père (cm) – 13) / 2.
La prédiction de la taille finale, **taille prédite (TP)** a été réalisée selon deux méthodes différentes :

- Selon Bailey Pineau par le logiciel Anthrocalc. [26]
- Selon le logiciel Bonexpert. [27] (*Annexe 4*)

La taille finale (TF) est définie par la taille mesurée concomitante à un âge osseux d'au moins quatorze ans et/ou concomitante à une vitesse de croissance inférieure à un cm par an.

c. Age osseux

L'âge osseux était estimé selon la méthode de Greulich et Pyle. [28] (*Annexe 5*)

d. Analyses statistiques

Les statistiques descriptives (calcul de moyennes, écart-types, réalisation des graphes) ont été effectuées grâce au logiciel Excel.
Les différents tests statistiques ont été réalisés grâce aux logiciels BiostaTGV (Test Student) et XLSTAT (Coefficient de corrélation).

7. Plan d'analyse statistique

Pour l'ensemble des dossiers inclus dans l'étude, nous avons recueilli les données démographiques et cliniques suivantes :

- Date de naissance.
- Age chronologique, âge osseux et taille au début de la puberté.
- Calcul des tailles prédites.
- Tailles parentales et calcul de la taille cible génétique.
- Compte rendu de l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) si réalisée.
- Type de GnRHa et durée du traitement si réalisé.
- Age chronologique, âge osseux, taille en fin de traitement si patiente traitée.
- Taille finale.

L'ensemble des patientes a été divisé en trois groupes définis par l'âge au début de la puberté et par l'existence ou non du traitement par GnRHa.
On définit ainsi 3 groupes :

- Groupe « PPC ».
- Groupe « PAC traitée ».
- Groupe « PAC non traitée ».

Les caractéristiques suivantes des patients ont été comparées dans les trois groupes :

- Les TP pré traitement et post traitement ont été estimées selon la méthode de Bailey Pineau ainsi que par le logiciel Bonexpert grâce à la taille et à l'âge osseux.
- Les différences entre TF et TP pré traitement, TF et taille cible génétique (TCG), TP post traitement et TP pré traitement ont été calculées.
- Les moyennes de taille ont été comparées par un test univarié de comparaison des moyennes paramétriques (T Student). La significativité a été définie pour une valeur de p inférieure à 0,05.
- Nous avons utilisé un graphique de nuage de point et avons calculé le coefficient de détermination, la corrélation étant forte lorsque R^2 est supérieur à 0,362.

RESULTATS

1. Caractéristiques générales de la cohorte

Sur 100 dossiers analysés correspondant à la liste des patients fournie par le DIM ayant consulté pour les motifs « puberté précoce », « puberté avancée » et « anomalies de la puberté » entre 2013 et 2016, 68 dossiers ont été inclus dans l'étude. *(Figure 1)*
Parmi eux, 29 dossiers ont été exclus par manque de données sur la taille finale.
Notre cohorte de patientes représente donc 39 dossiers répartis en trois groupes non égaux en fonction de l'âge chronologique au début de la puberté et de l'existence ou non d'un traitement par GnRHa :

- Age < à huit ans : Groupe « PPC »
- Age > à huit ans et traitement par GnRHa : Groupe « PAC traitée »
- Age > à huit ans et absence de traitement par GnRHa : Groupe « PAC non traitée »

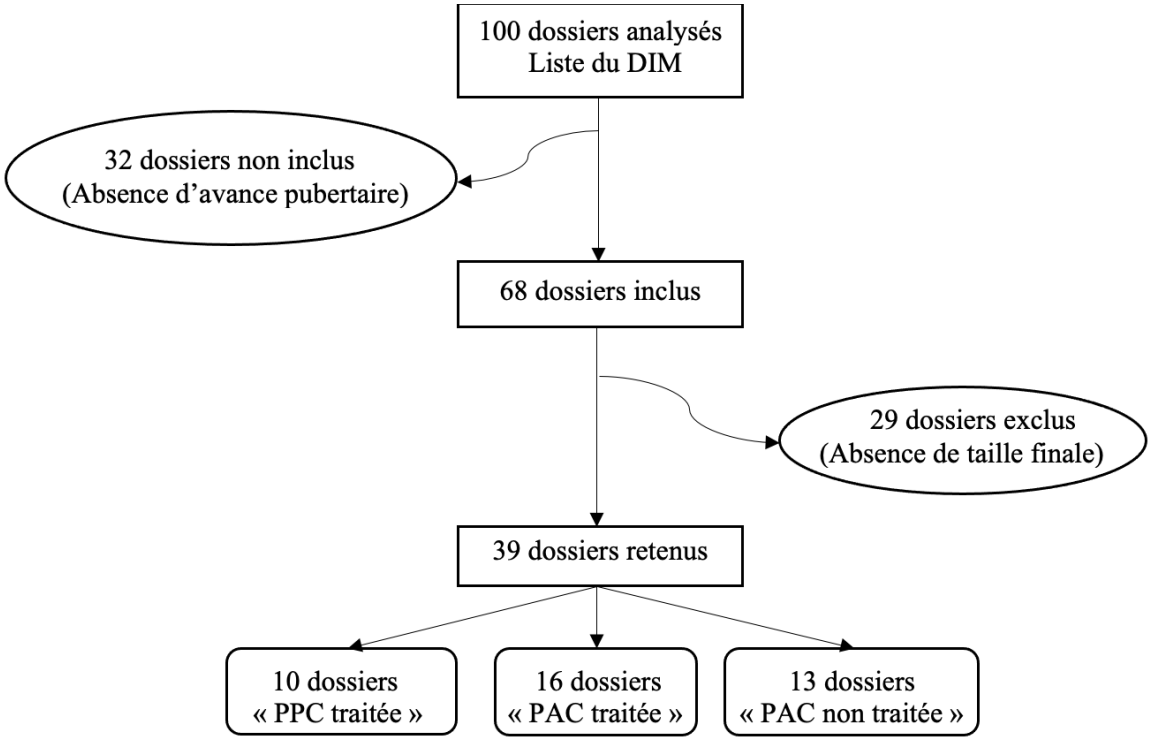

Figure 1 : Diagramme de flux

Les caractéristiques descriptives des trois groupes sont exposées ci-contre (*Tableau 1 et 2*).
Les tailles moyenne sont exprimées en centimètres (cm) et/ou en dérivation standard (DS) et les âges en années. Les écarts type sont notés entre parenthèses.

a. Groupe PPC

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques du groupe PPC

Données démographiques	Groupe PPC Total (n = 10)
Age moyen	**6,7** (+/- 1,4)
Taille moyenne (cm) (DS)	 **123,95** (+/- 13.75) **-0,2** (+/- 0,7)
TCG moyenne (cm) (DS)	 **161,9** (+/- 4) **1,64** (+/- 2,19)
Age osseux moyen	**8,6** (+/- 1,8)

L'ensemble des patientes appartenant au groupe « PPC » ont bénéficié d'une IRM cérébrale après confirmation diagnostique, ne retrouvant pas d'anomalies de la région hypothalamo-hypophysaire.
Parmi ces dix patientes, l'une d'entre elles était atteinte d'un autisme et une autre atteinte d'une disomie uniparentale maternelle (ou syndrome de Temple) au niveau du chromosome n°14.

b. Groupes PAC traitée (PACT) et non traitée (PACNT)

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et comparaison des groupes PACT et PACNT

Données démographiques	Groupe PACT Total (n = 16)	Groupe PACNT Total (n = 13)	(p)
Age moyen	**8,6** [+/- 0,4]	**9,1** [+/- 0,7]	0,0660
Taille moyenne (cm) (DS)	 **134,2** [+/- 5,2] **1,41** [+/- 1,1]	 **137** [+/- 6,9] **1,45** [+/- 1,3]	0,2232
TCG moyenne (cm) (DS)	 **160,5** [+/- 4,8] **-0,55** [+/- 0,9]	 **161,4** [+/- 3,6] **-0,28** [+/- 0,6]	0.5891
Age osseux moyen	**10,2** [+/- 1,1]	**10,5** [+/- 1,2]	0,4887

L'analyse statistique (Test de Student) ne retrouve pas de différence significative parmi les caractéristiques initiales entre le groupe « PAC traitée » et « PAC non traitée », notamment en ce qui concerne l'âge chronologique, l'âge osseux et la taille en DS ($p > 0,05$) au diagnostic.

Parmi les 16 patientes du groupe « PAC traitée », 14 patientes ont bénéficié d'une IRM cérébrale, toutes négatives. Parmi elles, une était atteinte d'un autisme, l'une d'une microdélétion 1p23,3 et une troisième patiente atteinte d'un syndrome de Kleefstra.

Dans le groupe « PAC non traitée », seules sept IRM cérébrales ont été effectuées et une seule a retrouvé une anomalie de la région hypothalamo-hypophysaire responsable d'une atrophie des voies optiques ainsi que d'un diabète insipide central.

c. Choix et durée du traitement

Concernant le choix du traitement, deux patientes sur dix (20%) dans le groupe « PPC » et cinq patientes sur 16 (31%) dans le groupe « PAC traitée » ont été traitées par Leuproréline (Enantone ®), les autres ont reçu un traitement par Triptoréline (Decapeptyl ®).

La durée moyenne de traitement par GnRHa est de 35,6 mois (+/- 17) pour le groupe « PPC » et de 20,9 mois (+/- 5,3) pour le groupe « PAC traitée ».

L'âge osseux moyen à l'arrêt du traitement est de 11,5 ans dans les deux groupes traités.

2. Critères d'évaluation principaux

a. Groupe PPC

Il n'existe pas de différence significative entre la TF et la TP pré traitement quel que soit la méthode de prédiction avec le test t de Student (respectivement p = 0.3133 et p = 0.8076). *(Tableau 3)*

Tableau 3 : Comparaison TF et TP pré traitement dans le groupe PPC

	TP moyenne pré-traitement (cm)	TF moyenne (cm)	(p)
Bonexpert	**162.6** (+/- 7.1)	**159.1** (+/- 8.1)	0.3133
Bayley Pinneau	**160** (+/- 8.6)		0.8076

La corrélation sur un nuage de points entre les deux variables selon les deux méthodes de prédiction est respectivement de 0.69 et de 0.50. (*Figure 2*)

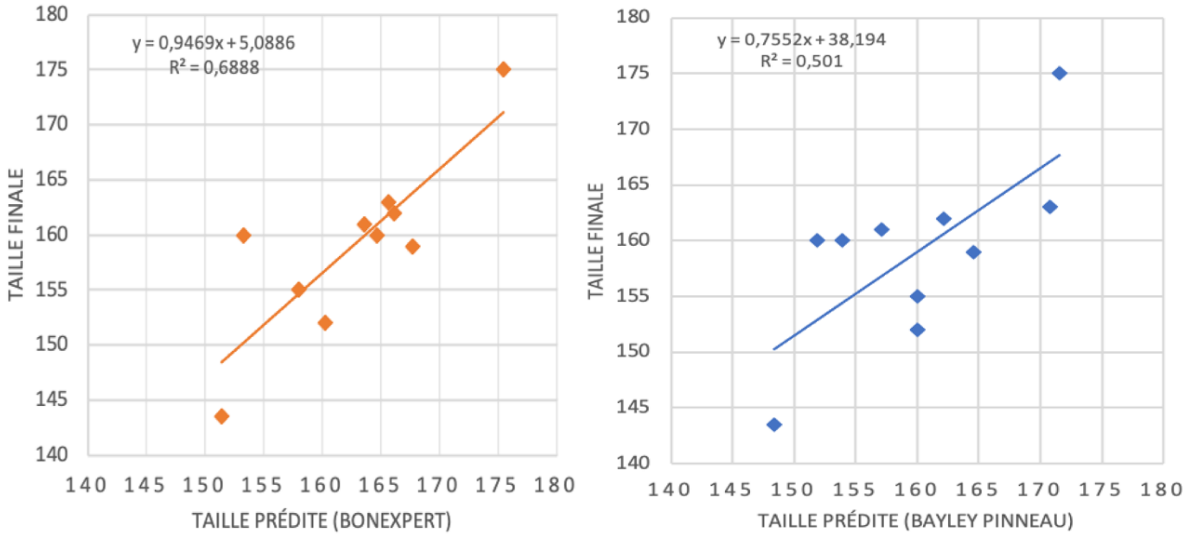

Figure 2a et 2b : Corrélation TF et TP dans le groupe PPC

La moyenne de la différence entre la TF et la TP pré traitement est respectivement de -3,5 cm (+/- 4,6) selon la méthode Bonexpert et de 1 cm (+/- 6,7) selon la méthode Bayley Pineau, sans différence significative au test de Student (p = 0,1227). (*Tableau 4*)

Tableau 4 : Comparaison des moyennes de différences entre TF et TP pré traitement dans le groupe PPC

	TF – TP pré-traitement (Bonexpert) (cm)	TF – TP pré-traitement (Bayley Pineau) (cm)	(p)
PPC	**-3,5** (+/- 4.6)	**1** (+/- 6,7)	0,1227

b. Groupes PAC

La moyenne de la taille finale est respectivement de 157.1 cm (+/- 6.5) pour le groupe « PAC traitée » et de 157.8 cm (+/- 7) pour le groupe « PAC non traitée ».
Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (p = 0.7807). (*Tableau 5*)

Tableau 5 : Comparaison TF entre les groupes PACT et PACNT

	PAC traitée	PAC non traitée	(p)
TF moyenne (cm)	**157.1** (+/- 6.5)	**157.8** (+/- 7)	0.7807

3. Critères d'évaluation secondaires

Dans le groupe « PAC traitée », il existe une différence significative entre la TF et la TP pré-traitement seulement selon la méthode Bonexpert (p = 0.0459). Selon Bayley Pinneau il n'y a pas de différence significative entre les deux variables (p = 0.8967). *(Tableau 6)*

Tableau 6 : Comparaison TF et TP pré traitement dans le groupe PAC traitée

	TP moyenne pré-traitement (cm)	TF moyenne (cm)	(p)
Bonexpert	**161.3** (+/- 4.8)	**157,1** (+/- 6.5)	**0.0459**
Bayley Pinneau	**157.4** (+/- 5.6)		0.0897

La corrélation sur un nuage de points entre les deux variables est respectivement de 0.32 et de 0.14 selon la méthode de prédiction de taille adulte utilisée (*Figure 3*)

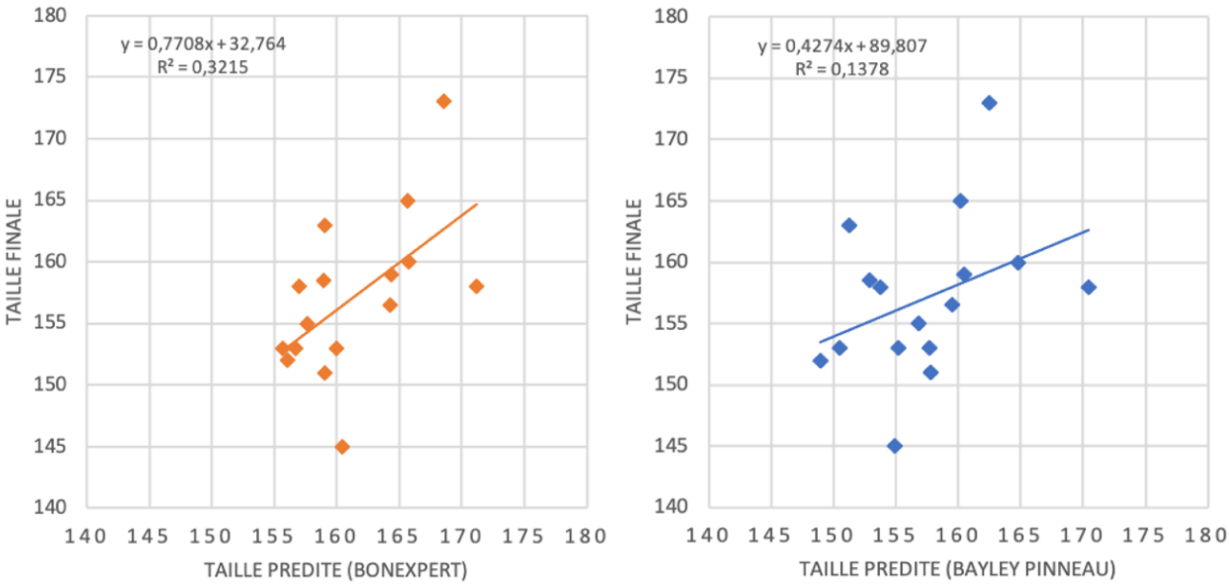

Figure 3a et 3b : Corrélation TF et TP pré traitement dans le groupe PAC traitée

La moyenne de la différence entre la taille finale et la taille prédite pré traitement est respectivement de - 4.2 cm (+/-5,5) selon Bonexpert et de - 0,3 cm (+/- 6.8) selon Bayley Pineau, sans différence significative (p = 0.0829) (*Tableau 7*)

Tableau 7 : Comparaison des moyennes de différences entre TF et TP pré traitement dans le groupe PACT

	TF – TP Pré-traitement (Bonexpert) (cm)	TF – TP Pré-traitement (Bayley Pineau) (cm)	(p)
PACT	**- 4.2** (+/- 5.5)	**- 0.3** (+/- 6,8)	0.0829

Dans le groupe « PAC non traitée », il n'existe pas de différence significative entre la TF et la TP quel que soit la méthode de prédiction de taille adulte avec le test t de Student (respectivement p = 0,1974 et p = 0,8358). *(Tableau 8)*

Tableau 8 : Comparaison TF et TP pré traitement dans le groupe PACNT

	TP moyenne pré-traitement (cm)	TF moyenne (cm)	(p)
Bonexpert	**162** (+/- 8.9)	**157.8** (+/- 7)	0.1974
Bayley Pinneau	**158.5** (+/- 9.8)		0.8358

La corrélation sur un nuage de points entre les deux variables est respectivement de 0.71 et de 0.60 selon la méthode de prédiction de taille adulte. (*Figure 4*)

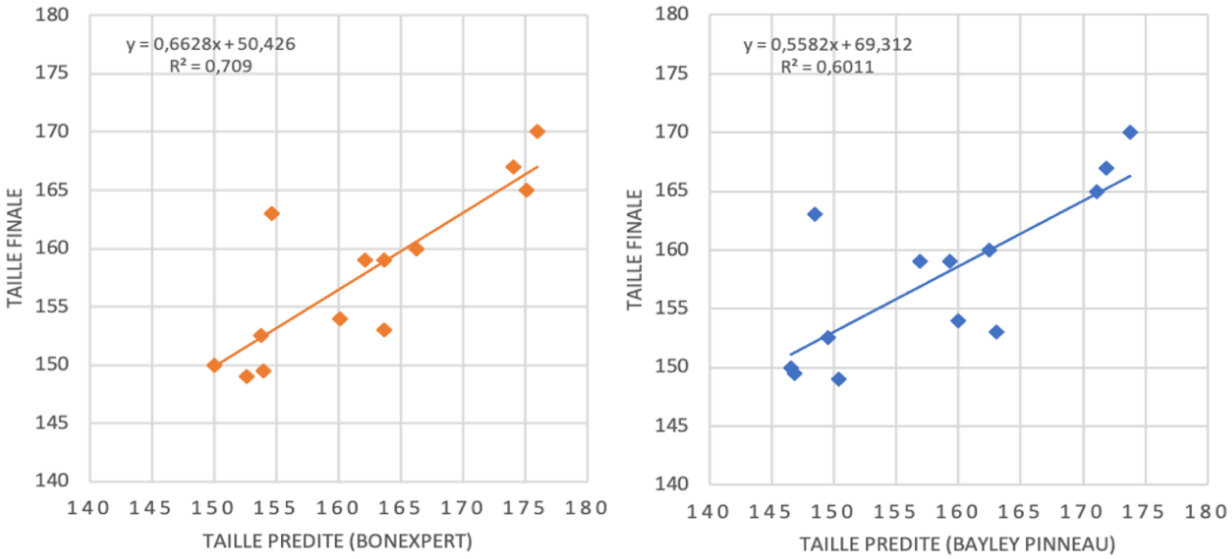

Figure 4a et 4b : Corrélation TF et TP dans le groupe PACNT

La moyenne de la différence entre la TF et la taille prédite est respectivement de - 4.2 cm (+/- 4.8) selon Bonexpert et de -0,7 cm (+/- 6.2) selon Bayley Pineau, sans différence significative (p = 0.1237). (*Tableau 9*)

Tableau 9 : Comparaison des moyennes de différences entre TF et TP pré traitement dans le groupe PACNT

	TF – TP (Bonexpert) (cm)	TF – TP (Bayley Pineau) (cm)	(p)
PACNT	**- 4.2** (+/- 4.8)	**- 0.7** (+/- 6,2)	0.1237

Nous avons comparé les TP pré et post traitement par GnRHa dans chacun des deux groupes traités, aucune différence significative n'est observée quel que soit la méthode de prédiction utilisée et le groupe étudié. (*Tableau 10*)

Tableau 10 : Comparaison entre les TP pré et post traitement dans les groupes traités

		TP moyenne pré-traitement (cm)	TP moyenne post-traitement (cm)	(p)
PPC	Bonexpert	**162.6** (+/- 7.1)	**161.6** (+/-9.8)	0.8066
	Bayley Pinneau	**160** (+/- 8.6)	**159.1** (+/-9.8)	0.8359
PACT	Bonexpert	**161.3** (+/- 4.8)	**162.5** (+/- 7.5)	0.6192
	Bayley Pinneau	**157.4** (+/- 5.6)	**159.3** (+/- 6.8)	0.4368

Nous nous sommes également intéressés à la différence entre la TF et la TCG et aucune différence significative n'a pu être mise en évidence dans aucun des trois groupes analysés. (*Tableau 11)*

Tableau 11 : Comparaison entre TF et TCG dans les trois groupes

	TF moyenne (cm)	TCG moyenne (cm)	(p)
PPC	**159.1** (+/- 8.1)	**161,9** (+/- 4)	0,3441
PACT	**157.1** (+/- 6.5)	**160.5** (+/- 4.8)	0,0945
PACNT	**157.8** (+/- 7)	**161.4** (+/- 3.6)	0,1127

Pour synthétiser, les résultats de notre étude peuvent se résumer à la conclusion que nous n'observons pas de différence significative de taille finale entre les deux groupes « PAC » ainsi qu'entre la taille finale et la taille prédite pré traitement dans le groupe « PPC ».

Une différence significative est notée entre la taille finale et la taille prédite pré traitement dans le groupe « PACT » uniquement si la prédiction est réalisée avec le logiciel Bonexpert.

Aucune différence significative n'est mise en évidence entre la taille finale et la taille prédite dans le groupe « PACNT ».

Les tailles finales définitives sont comparables aux tailles cibles génétiques dans les trois groupes de patientes.

La différence entre la taille finale et la taille prédite pré traitement est en moyenne plus faible si la méthode de Bayley Pinneau est utilisée même si cette différence reste non significative dans les trois groupes.

DISCUSSION

Les agonistes de la GnRH suppriment le bon fonctionnement de l'axe gonadotrope et bloquent le développement pubertaire chez les patientes présentant une puberté précoce centrale. La tolérance de ce traitement est globalement bonne, notamment concernant le risque de développer une obésité ou une altération de la fonction reproductive à long terme par rapport à la population générale. [29]
Leur utilisation dans le traitement des pubertés avancées est controversée et il persiste une grande disparité de prescription entre les différents centres et équipes. Les études concernant les effets sur le gain de taille finale rendent compte de résultats discutés, d'autant plus dans les cas de puberté avancée. [30]

Entre deux populations à priori comparables initialement, la différence de taille finale adulte apparait comme le meilleur critère de jugement. Cependant, des essais contrôlés randomisés ne seraient pas éthiquement corrects dans la puberté précoce centrale, les effets du traitement par GnRHa ne peuvent donc être comparés qu'à la taille prédite pré traitement ou à la taille finale de cohortes historiques non traitées.

Nous avons conduit une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique afin d'évaluer les effets sur la taille adulte d'un traitement par GnRHa chez une population de jeunes filles suivies pour avance pubertaire. Nous avons réussi à analyser 39 dossiers répartis en trois groupes en fonction de l'âge de début de la puberté et de l'utilisation ou non d'un traitement par GnRHa. Étant donné le caractère rétrospectif de l'étude et l'exclusion de nombreuses patientes pour manque de données de taille finale, le nombre final de patientes n'est pas très important mais comparable à celui d'autres études équivalentes. [18,31]

Nous avons notamment réussi à comparer la taille finale dans deux groupes statistiquement similaires de jeunes filles suivies pour puberté avancée avec et sans traitement par GnRHa.
Ainsi, nos résultats montrent que dans le groupe « puberté avancée », la différence entre les tailles finales moyennes des deux groupes n'est pas significative ($p = 0.7807$).
Ce résultat est concordant avec les données actuelles de la littérature. [32,33] Une méta-analyse publiée en 2017 par Bertelloni et al. [34] sur le traitement par GnRHa chez les filles dont la puberté a démarré entre huit et neuf ans n'a montré aucune différence significative de taille finale avec les filles démarrant la puberté à un âge normal.
Il est important de souligner que les patientes du groupe « PAC non traitée » sont en moyenne plus âgées et plus grandes que celles dans le groupe « PAC traitée » de manière non significative.
Deux patientes du groupe « PAC traitée » avaient des comorbidités associées à l'avance pubertaire, à savoir respectivement un syndrome Kleefstra et une microdélétion 1p23.3.
Ces antécédents auraient pu potentiellement être responsables d'un biais sur la taille finale, cependant aucune notion de retard de croissance n'est rapportée dans la littérature. [35]

Concernant la différence entre la taille finale et la taille prédite pré traitement dans le groupe « PAC traitée », nous observons une différence significative seulement si la prédiction de la taille adulte est réalisée selon la méthode Bonexpert ($p = 0.0459$). Nous notons une faible corrélation entre les valeurs et un manque de précision pour les deux méthodes.

Le résultat de la différence entre la taille finale et la taille prédite par le logiciel Bonexpert, plus importante dans les trois groupes qu'avec la méthode de Bayley Pinneau, peut en partie expliquer ce constat, même si cette différence est non significative (respectivement p = 0,1227, p = 0.0829 et p = 0.1237).

Dans le groupe « PAC non traitée », nous n'observons aucune différence significative entre la taille finale et la taille prédite pré traitement quel que soit la méthode de prédiction utilisée (p = 0,1974 et p = 0,8358), ce qui laisse supposer que la prédiction de taille finale selon nos outils est relativement fiable en l'absence d'intervention thérapeutique.
La corrélation des valeurs est correcte pour les deux méthodes, cependant la précision est supérieure pour la méthode Bonexpert.
Ces résultats laissent supposer que les deux méthodes de prédiction de la taille finale sont valables et concordantes entre elles dans une population de filles avec puberté avancée non traitée. Au regard de la littérature, ce résultat est concordant avec les données actuelles. [36]
Une étude publiée par Thodberg et al [37] en 2010 a montré une validité similaire entre Bonexpert et la méthode Bayley Pinneau pour la prédiction de la taille adulte.

Dans le groupe « puberté précoce », il n'existe pas de différence significative entre la taille finale et la taille prédite pré traitement, quel que soit la méthode de prédiction utilisée (respectivement p = 0.3133 et p = 0.8076).
La corrélation entre les variables est correcte mais manque de précision surtout si la prédiction de la taille finale est réalisée selon la méthode de Bayley Pinneau.
La concordance de ces résultats avec la littérature est discutée.
En effet, la plupart des études s'intéressant aux pubertés précoces centrales rapportent des effets bénéfiques sur la taille finale, cependant ces effets sont probants uniquement si le traitement est débuté avant l'âge de six ans. [21] Paul et al [31] publiait déjà en 1995 une augmentation significative de la taille finale moyenne de 6.5 cm entre des filles traitées par GnRHa avant ou après l'âge de cinq ans.
Seulement deux patientes du groupe « PPC » ont débuté un traitement par GnRHa avant l'âge de 6 ans expliquant peut-être en partie l'absence de différence significative : l'une d'elle a débuté le traitement à l'âge de 3.3 ans avec une différence entre la taille finale et la taille prédite pré traitement (selon Bonexpert) égale à 3 cm, la seconde a démarré le traitement à 5.7 ans avec une différence entre la taille finale et la taille prédite pré traitement (selon Bayley Pinneau) égale à 8.1 cm.
De plus, une patiente était atteinte d'une disomie uniparentale maternelle du chromosome n°14 ou syndrome de Temple, connu pour être responsable d'une avance pubertaire et d'un retard de croissance à l'âge adulte. [38] Cette patiente avait 6.33 ans, une taille de 110.5 cm (soit -0,98 DS), une taille cible génétique de 163.5 cm (soit 0.09 DS) et un âge osseux de 7.8 ans au diagnostic. Elle aura bénéficié du traitement par GnRHa pendant 57 mois. Cependant la taille finale atteindra seulement 143.5 cm, probablement conséquence d'une moindre efficacité du traitement sur le ralentissement de la maturation osseuse dans cette pathologie.

Enfin, les résultats de l'étude ne montrent pas de différence significative entre la taille finale et la taille cible génétique dans chacun des trois groupes analysés, ce qui renforce le doute quant à l'efficacité du traitement sur le gain de taille adulte si celui-ci est débuté à un âge trop avancé.

Notre étude souffre de plusieurs limites, notamment le caractère monocentrique et le faible échantillonnage qui posent la question de la généralisation des résultats obtenus.
De plus l'évaluation de l'effet des GnRHa sur la taille adulte est méthodologiquement difficile pour plusieurs raisons.

Premièrement, le bénéfice sur la taille adulte dans le groupe « PPC » est calculé sur une estimation de la taille finale au moyen d'un algorithme informatique et non en comparaison de la taille finale d'un groupe contrôle pour des raisons éthiques.
Deuxièmement, l'hétérogénéité des patientes en termes d'âge d'apparition, de rapidité de l'évolution clinique, du potentiel de croissance rendent difficile l'interprétation des résultats.
Troisièmement, le grand nombre de perdus de vue et/ou l'arrêt du suivi entre la fin du traitement et l'acquisition de la taille finale nous astreignent à considérer un âge osseux supérieur à quatorze ans ou une vitesse de croissance inférieure à 1cm par an comme indicateurs de fin de croissance, ne prenant pas en compte une éventuelle croissance résiduelle. [11]

Cependant, ces résultats correspondent aux données de la littérature qui remettent en cause le traitement freinateur dans les pubertés avancées. [39,40] Très peu d'études ont été faites dans ce domaine et les rares études contrôlées ont démontré qu'il n'y avait pas d'amélioration de la croissance, mais au contraire, parfois une aggravation de la taille finale avec un traitement par GnRHa seul [41–43]

Nous avons permis par ce travail de comparer le bénéfice sur la taille finale d'un traitement par GnRHa entre deux populations comparables de jeunes filles atteintes de puberté avancée centrale. L'absence de différence significative doit nous questionner sur nos pratiques actuelles et nous encourager à une moindre médicalisation chez ces jeunes filles, et ce d'autant plus lorsque le pronostic de taille finale est satisfaisant au diagnostic, indépendamment du pronostic sur les conséquences psychologiques.

Ainsi plusieurs perspectives sont à envisager pour l'avenir.
Évidemment une étude multicentrique avec un plus grand nombre de patients et un suivi rigoureux de la croissance jusqu'à l'obtention de la taille finale serait optimal pour des résultats robustes et généralisables à la population.
De plus une stratification du traitement par tranches d'âge similaire à l'étude publiée par Lee et al [16] en 2018 pourrait permettre de mettre en évidence un nouveau seuil d'efficacité sur la taille finale que celui actuellement utilisé entre puberté précoce et avancée.

CONCLUSION

Nous avons conduit une étude rétrospective et monocentrique afin d'évaluer l'intérêt d'un traitement par analogue de la GnRH sur la taille finale chez une population de jeunes filles suivies pour avance pubertaire.
Malgré les limites de notre étude, les résultats sont concordants avec les données actuelles de la littérature :

- Le traitement des pubertés avancées par GnRHa chez les filles âgées de huit à dix ans ne permet pas une amélioration notable de la taille finale et son utilisation dans cette indication doit être minimisée.
- Chez les patientes suivies pour une puberté précoce avant l'âge de huit ans, nos résultats ne rapportent pas de gain de taille finale probablement dû au fait d'un faible nombre de patientes dans ce groupe et d'une moyenne d'âge supérieur à 8,5 ans à l'instauration.
- La prédiction de la taille finale adulte par le logiciel Bonexpert et la méthode de Bayley Pinneau dans une population de patientes suivies pour puberté avancée non traitée montrent des résultats comparables et en accord avec l'état actuel des connaissances.

Par ce travail, nous souhaitons amener les équipes à une moindre médicalisation des pubertés avancées, éventuellement à considérer comme une variante de la normale plutôt que comme une pathologie à part entière, d'autant plus lorsque le pronostic de taille finale est acceptable.

La mise en route d'un traitement freinateur de la puberté ne se pose pas en cas de puberté précocissime, avant 5 ans, en cas de puberté rapidement évolutive ou en cas de handicap mental sévère.
Cependant, dans toutes les autres situations, il reste un traitement dont l'indication est à discuter avec les parents et l'enfant et à n'envisager qu'en cas de risque de retentissement psychologique sévère de la puberté sur la vie de l'enfant.
Enfin, l'évolution séculaire du début de la puberté nous fera peut-être réviser les définitions actuelles de l'âge de la puberté normale dans quelques années.

RESUME

Intérêt du traitement par agoniste de la GnRH sur la taille finale chez des jeunes filles suivies pour avance pubertaire Étude rétrospective au CHU LENVAL Nice

Introduction

La puberté est une période de forte croissance du aux effets de stéroïdes sexuels sur les cartilages de croissance. Le pronostic péjoratif sur la taille finale dans les avances pubertaires dû à la maturation squelettique prématurée amène les équipes à proposer un traitement freinateur en fonction de la taille adulte prédite et de l'impact psychologique du développement pubertaire mais ces effets sont débattus.

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de l'intérêt d'un traitement par GnRHa en termes de gain de taille finale chez une population de patientes suivies pour avance pubertaire.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude épidémiologique, observationnelle, rétrospective et monocentrique impliquant des patientes suivies en consultation à l'HPNCL pour avance pubertaire d'origine centrale. Nous avons collecté des données démographiques parmi les dossiers retenus, notamment la taille finale, la taille cible génétique et avons calculé les tailles adultes prédites selon deux méthodes différentes (Bonexpert vs Bayley Pinneau)

Le critère de jugement principal est la différence entre la taille finale et la taille prédite pré-traitement dans le groupe « PPC » et la différence entre la taille finale chez les filles traitées versus non traitées par GnRHa dans le groupe « PAC ».

Résultats

39 dossiers ont été inclus dans cette étude, répartis en trois groupes en fonction de l'âge du début de la puberté et de la présence éventuelle d'un traitement freinateur.

La comparaison de la taille finale entre les groupes « PAC traitée » et « PAC non traitée » ne révèle pas de différence significative ($p = 0.1227$), de même qu'entre la taille finale et la taille prédite pré traitement dans le groupe « PPC » quel que soit la méthode de prédiction de taille adulte ($p = 0.3133$ et $p = 0.8076$).

Dans le groupe « PAC traitée », une différence significative est notée entre la taille finale et la taille prédite pré traitement uniquement si cette prédiction est réalisée avec le logiciel Bonexpert ($p = 0.0459$).

Il n'est pas observé de différence significative entre la taille finale et la taille prédite pré traitement dans le groupe « PAC non traitée » ($p = 0,1974$ et $p = 0,8358$).

Discussion

D'un point de vue strictement méthodologique, la comparaison de taille adulte entre deux populations nécessite un groupe contrôle, difficilement envisageable dans les pubertés précoces. L'absence de différence significative dans ce groupe est à pondérer par le fait d'un faible nombre de patientes traitées avant l'âge de six ans.

Pour les patientes du groupe « PAC », des tailles finales comparables entre les patientes traitées et non traitées renforcent l'hypothèse de l'absence d'amélioration de gain de taille finale en accord avec les données de la littérature.

La bonne corrélation entre la taille finale et la taille prédite pré traitement, indépendamment de la méthode de prédiction utilisée, dans le groupe « PAC non traitée » suggèrent une bonne fiabilité des deux méthodes chez cette population.

Conclusion

Ces résultats sont concordants avec l'état actuel des connaissances dans le traitement des avances pubertaires mais nécessitent d'être approfondis par des études à plus grande puissance, notamment pour les pubertés précoces.

L'indication d'un traitement freinateur de la puberté dans les avances pubertaires est formelle dans les pubertés très précoces avec un pronostic délétère sur la taille finale. Il doit être envisagé au cas par cas, conjointement avec les parents et le patient dans les pubertés avancées en fonction de l'impact psychologique d'un développement pubertaire prématuré.

L'âge normal de début de la puberté tend à diminuer d'une génération à la suivante, faisant reconsidérer le caractère pathogène de la puberté avancée.

DOCUMENTATION COMPLEMENTAIRE

Annexes

Annexe 1 : Évaluation pubertaire selon Tanner

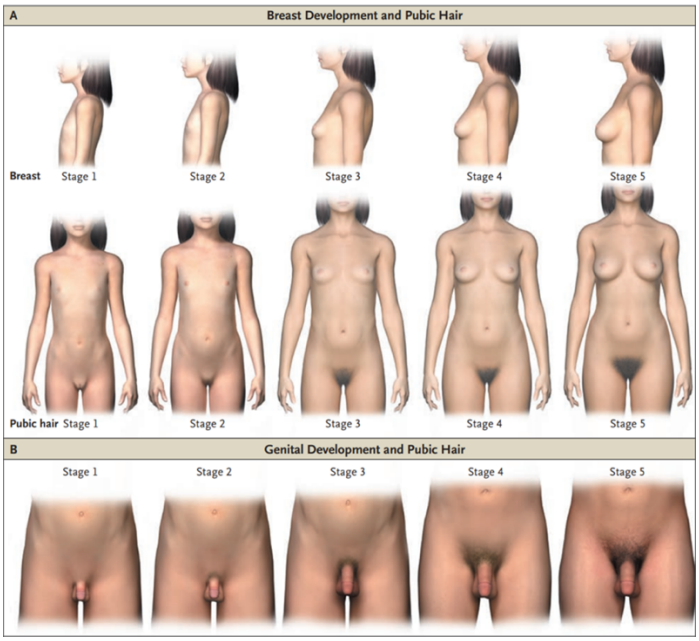

Figure 5 : Classification Tanner

Annexe 2 : Physiopathologie du traitement freinateur de la puberté par GnRHa

Ils dérivent d'une substitution chimique de la molécule de GnRH native, ce qui augmente son affinité pour le récepteur GnRH-hypophyse conduisant à sa désensibilisation, entraînant finalement l'inhibition de la sécrétion des gonadotrophines et des stéroïdes sexuels.
Ces traitements sont relativement bien tolérés en dehors des événements locaux tels que des ecchymoses, des douleurs, des réactions d'injection, parfois des bouffées de chaleur, des maux de tête et des nausées tandis que l'anaphylaxie est extrêmement rare. [44]

Annexe 3 : Test de stimulation au LHRH

Ce test a pour principe d'explorer l'axe gonadotrope.
La Gonadoréline est un décapeptide obtenu par synthèse et de même formule que la LH-RH, hormone hypothalamique provoquant la libération de la LH et de la FSH.
La posologie adaptée en pédiatrie est de 100 µg/m² sans dépasser 100µg.
Les contre-indications formelles sont une hypersensibilité connue à la gonadoréline ou une grossesse en cours.
Le premier prélèvement sanguin (FSH, LH) a lieu à T-15min puis à T0, suivi par l'injection intraveineuse de la dose appropriée de LHRH. Les prélèvements suivants aux temps T+15, T+30, T+60, T+90 et T+120 min après injection de LHRH permettront d'analyser l'évolution de la sécrétion des gonadotrophines. [45]

Annexe 4 : Prédiction de la taille adulte (BoneXpert)

La méthode de prédiction de la taille adulte (AHP) BoneXpert est une modernisation de la méthode classique de Bayley-Pineau de 1952.
Elle est basée sur le concept de potentiel de croissance estimé uniquement à partir de l'âge osseux, de l'âge chronologique et du sexe. Le potentiel de croissance est la croissance restante divisée par la taille adulte.
A partir du sexe, de l'âge, de la taille et de l'âge osseux, il permet de prédir la taille adulte.
Les incertitudes des prédictions de la taille adulte sont données sous forme d'écart type (± SD), ainsi les vraies valeurs se situeront dans la plage indiquée avec une probabilité de 68 %.
L'outil peut fournir quatre prédictions différentes :

- AHP (rayons X) en fonction de l'âge, de l'âge osseux et de la taille.
- AHP (parental) basé uniquement sur la taille des parents.
- AHP (x+p) basé sur l'âge, l'âge osseux, la taille et la taille des parents.
- AHP (x+m) uniquement pour les femmes - en fonction de l'âge, de l'âge osseux, de la taille à la ménarche. [46]

Annexe 5 : Évaluation de la maturation osseuse selon l'atlas de Greulich & Pyle

La lecture de l'âge osseux à partir d'une radiographie du poignet et de la main gauche par comparaison avec l'atlas de Greulich et Pyle demeure la méthode la plus simple et la plus fiable pour évaluer la maturation osseuse.
Cette lecture de l'âge osseux, par un lecteur entraîné, radio pédiatre ou pédiatre spécialisé dans les anomalies de la croissance, permet dans la plupart des cas une évaluation à douze mois près.

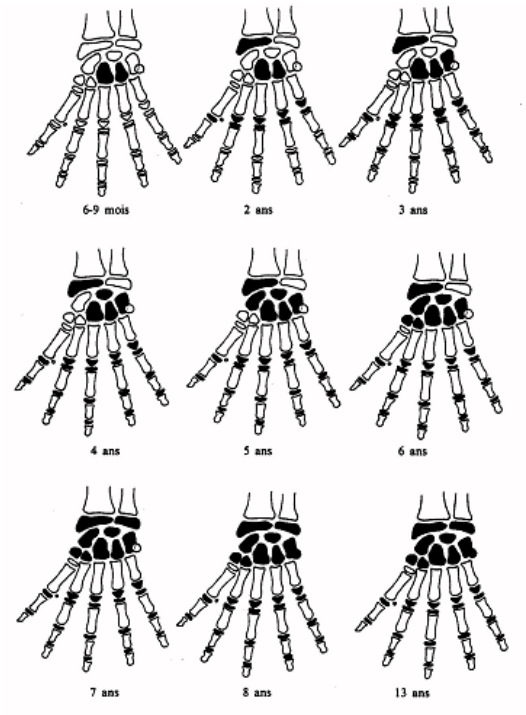

Figure 6 : Schéma de la maturation osseuse selon Greulich & Pyle

Références bibliographiques

1. Kurtoğlu S, Baştuğ O. Mini puberty and its interpretation. Turk Pediatri Ars. sept 2014;49(3):186-91.
2. Livadas S, Chrousos GP. Control of the onset of puberty. Curr Opin Pediatr. août 2016;28(4):551-8.
3. Spaziani M, Tarantino C, Tahani N, Gianfrilli D, Sbardella E, Lenzi A, et al. Hypothalamo-Pituitary axis and puberty. Mol Cell Endocrinol. 15 janv 2021;520:111094.
4. Carel J-C, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med. 29 mai 2008;358(22):2366-77.
5. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. Pediatrics. déc 2013;132(6):1019-27.
6. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. BMJ. 13 janv 2020;368:l6597.
7. Puberté précoce et pathologique. Société Française d'Endocrinologie [Internet]. Disponible sur : http://www.sfendocrino.org/article.php?id=384
8. Haine E. et al. Puberté précoce | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. Disponible sur : https://pap-pediatrie.fr/endocrinologie/puberte-precoce
9. Le Moal J, Rigou A, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, Leger J, Carel JC. Marked geographic patterns in the incidence of idiopathic central precocious puberty: A nationwide study in France. Eur J Endocrinol. 2018;178(1):33-41.
10. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. European Journal of Endocrinology. 1 mars 2016;174(3):R79-87.
11. Carel J-C. Precocious puberty and statural growth. Human Reproduction Update. 1 mars 2004;10(2):135-47.
12. Bertelloni S, Mul D. Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men. Asian J Androl. juill 2008;10(4):525-34.
13. Chen M, Eugster EA. Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment. Pediatr Drugs. août 2015;17(4):273-81.
14. Pescovitz OH, Comite F, Hench K, Barnes K, McNemar A, Foster C, et al. The NIH experience with precocious puberty: Diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. The Journal of Pediatrics. 1 janv 1986;108(1):47-54.
15. Comission de la transparence HAS. Avis du 21 Octobre 2015. DECAPEPTYL LP 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable [Internet]. Disponible sur: https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT14534_DECAPEPTYL_LP_PIS_RI_Avis2_CT14534.pdf
16. Lee HS, Yoon JS, Park KJ, Hwang JS. Increased final adult height by gonadotropin-releasing hormone agonist in girls with idiopathic central precocious puberty. PLoS One. 2018;13(8):e0201906.
17. Oerter KE, Manasco P, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler GB. Adult height in precocious puberty after long-term treatment with deslorelin. J Clin Endocrinol Metab. déc 1991;73(6):1235-40.
18. Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. août 1994;79(2):415-20.

19. Park HK, Choo MS, Shim YS. Adult height after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with early puberty: A meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). août 2020;93(2):135-45.
20. Korkmaz O, Sari G, Mecidov I, Ozen S, Goksen D, Darcan S. The Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy May Not Impact Final Height in Precocious Puberty of Girls With Onset of Puberty Aged 6 - 8 Years. J Clin Med Res. févr 2019;11(2):133-6.
21. Kletter GB, Kelch RP. Clinical review 60: Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. août 1994;79(2):331-4.
22. Heger S, Sippell WG, Partsch C-J. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. Endocr Dev. 2005;8:94-125.
23. Puberté précoce et pathologique. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français [Internet]. Disponible sur : http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/19-ch12-117-122-9782294715518-puberte.html
24. Sempé M, Pédron G, Roy-Pernot MP. [Passage from childhood to adolescence. II. Sequential study of the development of puberty in 49 girls]. Probl Actuels Endocrinol Nutr. 3 mai 1973;16:9-71.
25. GrowthXP logiciel [Internet]. Disponible sur: https://www.growthxp.com/growthxp-fr/?lang=fr
26. AnthroCalc - Détails, fonctionnalités et prix du logiciel [2021] [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: https://justuseapp.com/fr/app/1521729239/anthrocalc
27. Thodberg HH, Kreiborg S, Juul A, Pedersen KD. The BoneXpert Method for Automated Determination of Skeletal Maturity. IEEE Transactions on Medical Imaging. janv 2009;28(1):52-66.
28. Subramanian S, Viswanathan VK. Bone Age. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537051/
29. 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. Molecular and Cellular Endocrinology. juill 2006;254-255:217-20.
30. Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Brauner R. Adult height in advanced puberty with or without gonadotropin hormone releasing hormone analog treatment. J Pediatr Endocrinol Metab. mars 2002;15(3):297-305.
31. 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. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. févr 1995;80(2):546-51.
32. Mul D, Oostdijk W, Drop SLS. Early puberty in girls. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. mars 2002;16(1):153-63.
33. Fuqua JS. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 juin 2013;98(6):2198-207.
34. Bertelloni S, Massart F, Miccoli M, Baroncelli GI. Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis. Eur J Pediatr. 1 juin 2017;176(6):697-704.
35. Kleefstra T, de Leeuw N. Kleefstra Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47079/

36. Martin DD, Schittenhelm J, Thodberg HH. Validation of adult height prediction based on automated bone age determination in the Paris Longitudinal Study of healthy children. Pediatr Radiol. févr 2016;46(2):263-9.
37. Thodberg HH, Neuhof J, Ranke MB, Jenni OG, Martin DD. Validation of bone age methods by their ability to predict adult height. Horm Res Paediatr. 2010;74(1):15-22.
38. Prasasya R, Grotheer KV, Siracusa LD, Bartolomei MS. Temple syndrome and Kagami-Ogata syndrome: clinical presentations, genotypes, models and mechanisms. Human Molecular Genetics. 30 sept 2020;29(R1):R107-16.
39. Savaş-Erdeve Ş, Şıklar Z, Hacıhamdioğlu B, Kocaay P, Çamtosun E, Öcal G, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Treatment in Females with Moderately Early Puberty: No Effect on Final Height. Jcrpe. 1 juin 2016;8(2):211-7.
40. Franzini IA, Yamamoto FM, Bolfi F, Antonini SR, Nunes-Nogueira VS. GnRH analog is ineffective in increasing adult height in girls with puberty onset after 7 years of age: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 1 déc 2018;179(6):381-90.
41. Hajzadeh G, Ghaemi N, Hadjzadeh M-A-R, Noroozi S, Morovatdar N. The Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog and a Combination of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog and Recombinant Human Growth Hormone on Adult Height in Girls with Early Puberty. Adv Biomed Res. 2019;8:57.
42. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Moretti A, Iannaccone R, Pasquino AM. Combined Therapy with GnRH Analog Plus Growth Hormone in Central Precocious Puberty. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]. janv 2000;13 (Supplement). Disponible sur: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2000.13.S1.811/html
43. Fu J, Zhang J, Chen R, Ma X, Wang C, Chen L, et al. Long-Term Outcomes of Treatments for Central Precocious Puberty or Early and Fast Puberty in Chinese Girls. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 mars 2020;105(3):705-15.
44. Les indications des traitements freinateurs de la puberté en pédiatrie – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. Disponible sur: https://www.academie-medecine.fr/les-indications-des-traitements-freinateurs-de-la-puberte-en-pediatrie/
45. Test au LHRH. Laboratoire de biologie médicale. HPNCL.
46. Thodberg HH, Jenni OG, Caflisch J, Ranke MB, Martin DD. Prediction of Adult Height Based on Automated Determination of Bone Age. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 déc 2009;94(12):4868-74.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate :

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis à l'intérieur des maisons mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.