

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N° 103

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Pédiatrie

Par

Anne Laure MEYER

Née le 9 avril 1981 à Paris (12^e)

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2011

**Pubertés précoces centrales :
étude d'une cohorte de 79 cas**

Président du jury : Monsieur le Professeur Régis COUTANT

Directrice de thèse : Madame le Docteur Emmanuelle CALDAGUES

Membres du jury :

Professeur Bertrand CARIOU

Professeur Christèle GRAS-LEGUEN

Docteur Sabine BARON

Docteur George PICHEROT

ABBREVIATIONS

AO: Age Osseux

FSH: Follicule Stimulating Hormone

IMC : Indice de Masse Corporelle

LH: Luteinizing Hormone

LHRH: Luteinizing Hormone – Releasing Hormone

PED : Pays En voie de Développement

PPC : Puberté Précoce Centrale

SDS : Score de Déviations Standards

TP : Taille Prédite

VC : Vitesse de Croissance

PLAN

INTRODUCTION	8
POPULATION ET METHODES	13
RESULTATS	16
1. Données au moment de la puberté	16
1.1. Caractéristiques des 69 filles de l'étude	16
1.2. Caractéristiques des 10 garçons de l'étude	18
1.3. Analyse en régression simple	20
2. Etiologies	21
3. Données au moment de l'adoption	22
4. Examens complémentaires réalisés au moment du diagnostic	25
4.1. Test au LHRH	25
4.2. Paramètres échographiques	25
5. Traitement	25
5.1. Paramètres du suivi des 65 filles ayant débuté le traitement	28
5.2. Paramètres du suivi des 9 garçons ayant débuté le traitement	29
6. Tailles finales et tailles prédites	30
6.1. Tailles prédites des filles	30
6.2. Tailles prédites des garçons	33
6.3. Analyse en régression multiple	33
DISCUSSION	34
1. Données initiales au diagnostic de puberté	34
2. Traitement et tailles prédites	39
CONCLUSION	45

INTRODUCTION

La puberté correspond à un ensemble de phénomènes maturatifs neuroendocriniens complexes qui amènent un individu à un stade de développement permettant la reproduction. Elle correspond à une période de transition durant laquelle, pendant environ 4 ans, les différentes structures de l'organisme se modifient entre l'enfance et l'âge adulte. Elle débute en moyenne à 10.5 ans chez la fille et à 12.5 ans chez le garçon. Cependant, l'âge de début de la puberté est très variable, allant de 9 à 13 ans chez la fille, et de 10 à 14 ans chez le garçon (1).

La puberté est dite précoce quand elle commence avant 8 ans chez la fille, et avant 10 ans chez le garçon (2).

Il semble exister une tendance séculaire vers une baisse de l'âge de début de la puberté (3,4,5,6,7). Ce phénomène a été particulièrement observé en Europe et Amérique du Nord, où les 1^{ères} règles sont apparues progressivement plus tôt, passant de 17 à 13 ans en un siècle. Actuellement, cette avance séculaire semble s'atténuer dans les pays économiquement développés, avec un âge de la ménarche stable entre 12 et 13 ans (1).

Les données du Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (8) confirme cette idée, puisque ce programme d'étude destiné à évaluer les statuts nutritionnels et de santé des enfants et adultes des USA, retrouve un âge moyen de ménarche à 12.7 ans (données recueillies entre 1988 et 1994).

En 1997, Herman-Giddens and al. (9) avaient réalisé une étude à travers les USA où les caractères sexuels de plus de 17 000 filles âgées de 3 à 12 ans avaient été évalués par des pédiatres libéraux. Il avait été ainsi démontré que les caractères pubertaires démarraient plus tôt que ce que suggéraient les standards pédiatriques américains et les études réalisées précédemment. Ainsi, l'âge moyen de développement des seins était de 10 ans environ pour les filles de races blanches, et entre 8 et 9 ans pour les filles afro-américaines. Cependant, l'âge de

la ménarche était sensiblement le même puisqu'il était de 12.9 ans pour les filles de race blanche et de 12.2 ans pour celles de race afro-américaine.

Ces données ont été reprises par Kaplowitz and al. en 1999 (10), qui ont alors proposé de redéfinir les seuils d'âge limite pour définir une puberté normale par rapport à une puberté précoce. Ils ont ainsi émis l'idée d'un âge limite de 7 ans pour les filles de races blanches, et de 6 ans pour les filles afro-américaines.

La notion de puberté précoce parmi les enfants adoptés de pays en développement est relativement récente.

Adolfsson and al. (11) ont décrit ce phénomène pour la première fois en 1981. Ils ont étudié l'évolution de 7 jeunes filles originaires d'Inde et du Bangladesh, qui avaient été adoptées en Suède à l'âge moyen de 4.6 ans. Ils avaient alors constaté que toutes ces jeunes filles avaient débuté leur puberté avant l'âge de 7 ans. Sans pouvoir donner de réelles explications à ce phénomène, ils avaient émis l'idée que des facteurs ethniques et psychologiques pouvaient être impliqués. Ils avaient également suggéré le rôle du « catch-up growth » qui suivait l'arrivée dans le pays d'adoption, hypothèse qui sera par la suite reprise et approfondie par de nombreuses études.

Cette étude américaine sera suivie 10 ans plus tard de plusieurs autres, venant en particulier d'Europe de l'Ouest : France (12), Belgique (13,14,15), Italie (16), Danemark (17), Suède (18), Pays-Bas (19), mais aussi des Etats-Unis (20).

Les mécanismes pouvant expliquer l'apparition d'une puberté précoce chez les enfants adoptés de pays en voie de développement restent mal connus.

Si l'influence de facteurs nutritionnels sur le déclenchement de la maturation sexuelle est reconnue (3,12,16,21,22), les travaux chez les enfants adoptés ont également permis de mettre en évidence l'implication de facteurs environnementaux et ethniques (22,23,24).

Les conséquences d'un tel phénomène sont importantes. En effet, l'apparition d'une puberté précoce entraîne une diminution de la taille finale par rapport à la taille cible génétique (2,3,25,26). C'est d'ailleurs l'une des raisons majeures qui justifie de débiter un traitement par agoniste de LHRH le plus tôt possible. Le but est de freiner de manière transitoire l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique pour éviter toute action des stéroïdes sexuels sur le cartilage de croissance, action responsable d'une progression excessive de la maturation osseuse avec soudure prématurée des cartilages de croissance, et donc risque de petite taille à l'âge adulte. De plus, durant la période pubertaire il existe une intrication physiologique entre les hormones sexuelles d'origine gonadique et le système hormone de croissance (GH) / IGF1. Durant la puberté, les concentrations nocturnes et diurnes de GH augmentent dans les 2 sexes, les concentrations plasmatiques d'IGF1 suivant cette évolution (27,28). Chez les filles, cette augmentation est contemporaine de l'élévation significative des concentrations d'œstradiol, dès le début de la puberté, et s'accompagne d'une accélération de la vitesse de croissance. Chez le garçon, cette élévation est plus tardive, au stade 2 ou 3 de Tanner, correspondant à une augmentation significative des concentrations de testostérone et des concentrations d'œstradiol par aromatisation (1).

Il existe également un autre risque non négligeable qui est l'apparition d'une ménarche précoce chez ces jeunes filles, avec le retentissement psychologique que cela engendre (29).

Il est donc nécessaire de faire le diagnostic de puberté précoce le plus tôt possible, avec l'idée de débiter un traitement rapidement afin d'améliorer le pronostic de taille finale, et d'éviter les conséquences psychologiques d'un développement pubertaire survenu trop tôt.

Cette préoccupation est d'autant plus importante que l'on sait que les enfants adoptés de l'étranger ont plus de risque de développer une puberté précoce, et que le nombre d'adoption de pays en voie de développement est en constante augmentation en France.

En effet, selon les données de l'Agence Française de l'Adoption, il y a eu 3 017 adoptions en 2009, avec 104 adoptions en Loire-Atlantique, ce qui place ce département en 2^{ème} position après Paris. Ce nombre est passé à 3 504 en 2010, avec 145 adoptions en Loire-Atlantique (30).

Les données sont relativement limitées concernant le risque relatif de développer une puberté précoce chez les jeunes filles adoptées. Ce risque apparaît cependant nettement plus important pour les filles arrivées dans leur nouveau pays d'adoption que pour les filles non adoptées et natives de ce pays (22). Ainsi, Krstevska-Konstantinova and al. (14) ont montré dans une étude réalisée en 2001 que les filles adoptées de l'étranger semblaient avoir un risque 80 fois plus important de développer une puberté précoce que les filles nées en Belgique. Au Danemark, Teilmann et al. (17) ont estimé que le taux de puberté précoce était 20 fois plus élevé chez les filles adoptées que chez les jeunes filles danoises.

Néanmoins, nous avons quelques données sur les pourcentages de puberté précoce parmi les enfants adoptés. Baron et al. (12) ont enquêté en 2000 auprès de 99 familles adoptives nantaises et bordelaises, et ont montré que 26.5% des filles adoptées et 8.6% des garçons adoptés développaient une puberté précoce. Ces données sont confirmées par Mason et al. (22) en 2005 qui ont retrouvé dans leur étude que 30% des jeunes filles adoptées présentaient une puberté précoce.

A l'inverse, certaines études ont analysé le pourcentage d'enfants adoptés parmi ceux présentant une puberté précoce. Une étude réalisée en 1992 par Bourguignon and al. (13) avait montré que parmi les 32 patients suivis pendant 3 ans en Belgique pour une puberté précoce idiopathique, ¼ était des enfants adoptés de pays en développement. Ils avaient tous montré une maturation sexuelle précoce durant la période de rattrapage de croissance qui avait suivi leur arrivée en Belgique. Dans une autre étude, Krstevska-Konstantinova et al. (14) ont retrouvé que parmi 145 enfants traités pour une puberté précoce pendant 9 ans en Belgique,

20% étaient des enfants adoptés de l'étranger. Enfin, Teilmann et al. (17) retrouvaient que seulement 6.9% des enfants suivis pour une puberté précoce au Danemark entre 1993 et 2001 étaient des jeunes filles adoptées, et que 0.9% étaient des garçons adoptés.

Dans un premier temps, nous avons étudié les données des enfants au moment du début de la puberté et de son diagnostic, en regardant les données au moment de l'adoption pour les enfants qui avaient été adoptés, puis nous avons analysé les différents paramètres du suivi de ces enfants sous traitement par agoniste de LHRH.

POPULATION ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant des enfants présentant une puberté précoce centrale (PPC) et vivant en Loire-Atlantique. Les dossiers des enfants suivis dans les hôpitaux de Nantes et Saint-Nazaire entre 2003 et 2010 ont été étudiés.

Les critères d'inclusion étaient une puberté débutée avant l'âge de 8 ans pour les filles et avant l'âge de 10 ans pour les garçons, et pour lesquels un traitement par agoniste de LHRH a été proposé.

Les critères d'exclusion étaient une puberté démarrée après 8 ans chez les filles et après 10 ans chez les garçons.

Pour chaque patient inclus les données suivantes ont été étudiées :

- La date de naissance
- Les données à l'adoption : pays d'origine, âge et mensurations à l'arrivée en France, et vitesse de croissance la première année suivant l'adoption.
- Les données au début de la puberté : âge de début, âge au moment du diagnostic avec les mensurations, l'âge osseux, le stade de développement pubertaire, ainsi que la valeur du pic de LH en réponse au test au LHRH et les données de l'échographie pelvienne (longueur de l'utérus). La cause de la puberté précoce a également été étudiée.
- Les données concernant le traitement : âge de début, nom du traitement, fréquence initiale des injections, augmentation ou non de la fréquence des injections, et âge de fin de traitement.

Afin d'évaluer l'efficacité du traitement, il a été calculé les vitesses de croissance et âges osseux au début, puis après 1 an et 2 ans de traitement, ainsi que les tailles prédites initiales et après 1 et 2 ans de traitement.

Les résultats du test au LHRH ont été analysés.

Un pic de LH ≥ 5 UI/L définissait un test pubère (1), et seules ces valeurs ont été analysées.

De même, nous avons étudié les paramètres échographiques, et gardé seulement pour nos analyses les longueurs d'utérus ≥ 30 mm, témoignant d'une imprégnation oestrogénique et donc d'une puberté débutée (31).

Afin de comparer les données auxologiques indépendamment de l'âge, celles-ci sont exprimées en score de déviation standard (SDS) pour l'âge (32). Les stades de développement pubertaire ont été définis selon Tanner (4,33). Les âges osseux ont été évalués d'après l'atlas de Greulich et Pyle (34) et sont exprimés en avance d'âge osseux par rapport à l'âge chronologique.

La taille finale était définie par un âge osseux supérieur à 15 ans chez les filles et supérieur à 17 ans chez les garçons, ou sur une vitesse de croissance inférieure à 2 cm/an la dernière année.

Les tailles prédites étaient calculées d'après les tables de Bayley et Pinneau (35).

En ce qui concerne l'analyse statistique, la description des variables qualitatives repose sur un pourcentage, et la description des variables quantitatives repose sur la moyenne et un écart-type de la population.

Pour la comparaison, les tests sont effectués avec un seuil de décision de $p < 0.05$. Les pourcentages sont comparés avec la méthode du χ^2 ou le test de Fisher selon les effectifs. Les moyennes sont comparées par le test t de Student ou par les tests de Mann-Whitney. Pour

étudier le lien entre deux variables quantitatives, la pente de la droite de régression est testée à 0. L'analyse univariée a été effectuée sur le logiciel EPIDATA ANALYSIS.

Pour tenir compte des liens entre des variables, comme l'âge d'adoption, l'âge au début de la puberté, ou la vitesse de croissance lors du diagnostic, une analyse multivariée, par régression multiple en cas de critère de jugement quantitatif (différence de taille prédite) et par régression logistique (adopté ou non adopté) a été réalisée. Les modèles complets ont été utilisés avec les variables significatives en univarié ou présentant un intérêt clinique. Le logiciel SPSS 17.0 a été utilisé.

RESULTATS

Soixante-dix neuf enfants présentant une puberté précoce et pour lesquels un traitement par agoniste de LHRH a été proposé ont été inclus dans l'étude, 69 filles (87.3%) et 10 garçons.

Trente quatre enfants ont été adoptés (soit 43% de la cohorte), 29 filles et 5 garçons.

1. Données au moment de la puberté

1.1. Caractéristiques des 69 filles de l'étude

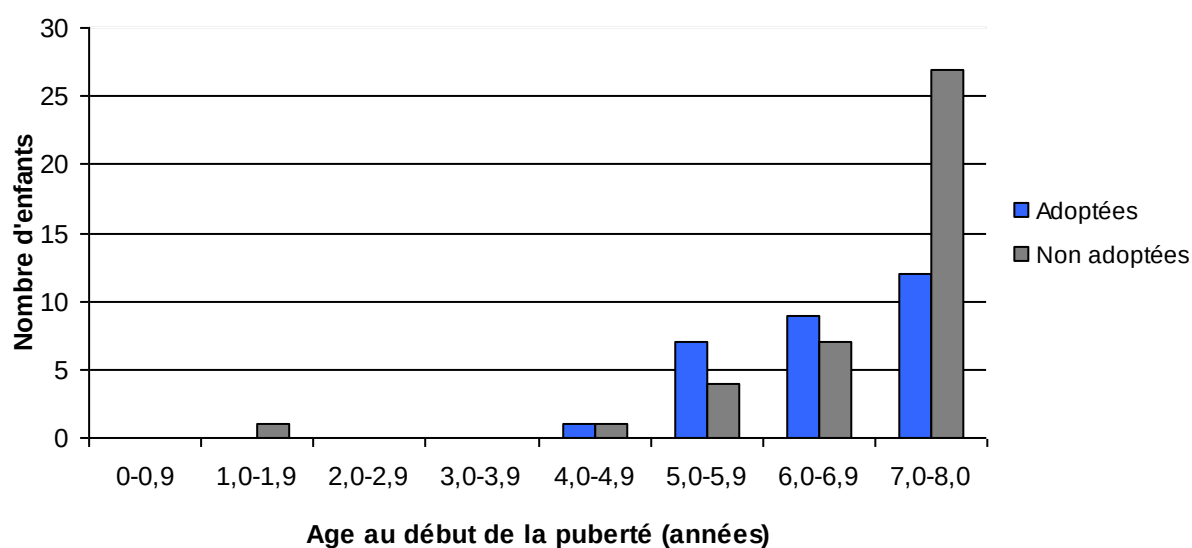
Dans notre étude, 69 filles ont présenté une puberté précoce vraie entre 2003 et 2010, soit 87.3% des enfants de la cohorte, et 42% d'entre elles ont été adoptées de l'étranger.

Elles ont en moyenne débuté leur puberté à 6.8 ± 1.1 ans (de 1.7 à 8 ans), ont été vues en consultation la première fois à l'âge moyen de 7.4 ± 1.2 ans (de 2.1 à 9.8 ans) et ont débuté un traitement à l'âge de 7.5 ± 1.1 ans en moyenne (de 2.1 à 9.4 ans).

Les filles adoptées ont débuté leur puberté en moyenne à 6.7 ans versus 7.0 ans pour les non adoptées ($p=0.226$) et ont été diagnostiquées en moyenne à 7.2 ans versus 7.5 ans pour les non adoptées ($p=0.222$) (Tableau 1).

La figure 1 représente la répartition des différents âges de début de la puberté chez les filles adoptées et non adoptées.

Figure 1 : Ages au début de la puberté chez les filles



La vitesse de croissance moyenne l'année précédant le diagnostic était de $+3.35 \pm 3.6$ SDS (de -3.2 à +15.6 SDS). Il existait une différence significative entre les filles adoptées et les non adoptées puisque la vitesse de croissance l'année précédant le diagnostic était de $+4.7 \pm 3.7$ SDS (de -0.2 à +15.6 SDS) pour les adoptées et de $+1.9 \pm 3.0$ SDS (de -3.2 à +8.1 SDS) pour les non adoptées ($p=0.0076$) (Tableau 1).

Au moment du diagnostic de puberté précoce, la taille moyenne des filles était de $+2.0 \pm 1.3$ SDS, le poids moyen était de $+3.3 \pm 2.2$ SDS (de -1.6 à +9.5 SDS), et l'IMC moyen était de $+1.0 \pm 1.2$ SDS. Il n'y avait pas de différences significatives entre les filles adoptées et les filles non adoptées.

L'avance d'âge osseux moyenne au moment du diagnostic était de $+2.1 \pm 1.2$ ans (de -0.5 à +5.5 ans), sans différence significative entre les adoptées et les non adoptées, ni entre les pubertés précoces organiques et idiopathiques ($+2.4$ ans vs $+2.1$ ans, $p=0.546$).

Les caractéristiques des filles adoptées et non adoptées au moment du diagnostic de puberté précoce sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des filles au moment de la puberté

	Adoptées n=29	Non adoptées n=40	p
Age de début (années)	6.7 ± 0.9 (4.9 à 8)	7.0 ± 1.2 (1.7 à 7.9)	0.23
Age au diagnostic (années)	7.2 ± 1.1 (5.0 à 9.8)	7.5 ± 1.2 (2.1 à 9.1)	0.22
Taille (SDS)	+2.0 ± 1.3 (-2.0 à +4.4)	+2.1 ± 1.3 (-1.3 à +4.5)	0.99
VC l'année précédant le diagnostic (SDS)	+4.7 ± 3.7 (-0.2 à +15.6)	+1.9 ± 3.0 (-3.2 à +8.1)	0.0076
Poids (SDS)	+2.9 ± 2.0 (-1.6 à +6.4)	+3.6 ± 2.3 (-0.8 à +9.5)	0.23
IMC (SDS)	+0.8 ± 1.1 (-1.1 à +3.0)	+1.2 ± 1.2 (-1.2 à +4.4)	0.13
Avance d'âge osseux (années)	+2.0 ± 1.4 (-0.5 à +5.5)	+1.2 ± 1.2 (-0.5 à +4.5)	0.67

* SDS : score de déviations standards

* VC : vitesse de croissance

* IMC : indice de masse corporelle

1.2. Caractéristiques des 10 garçons de l'étude

Dix garçons ont été inclus dans notre enquête et ont donc présenté une puberté précoce vraie entre 2003 et 2010, ce qui représentait 12.7% des enfants de notre cohorte.

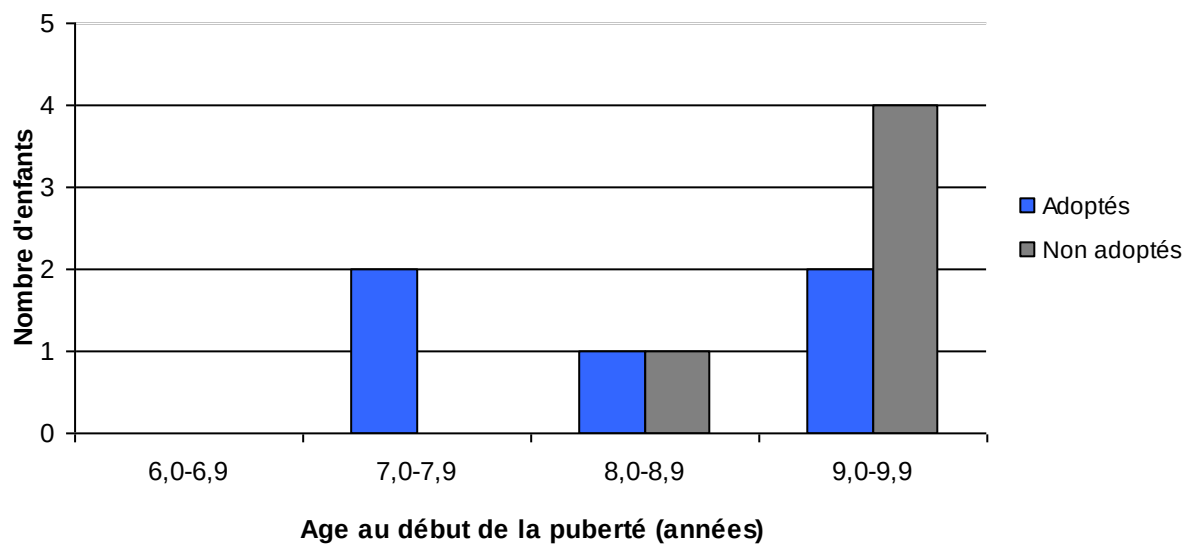
Parmi eux, cinq garçons ont été adoptés.

Trois des dix garçons présentaient une puberté précoce organique. Il s'agissait d'enfants non adoptés.

L'âge moyen au début de la puberté était de 8.9 ± 0.9 ans (de 7.5 à 9.9 ans), l'âge moyen au moment du diagnostic était de 9.6 ± 1.1 ans et les garçons ont débuté un traitement à l'âge moyen de 10 ± 1.1 ans.

Les âges au début de la puberté chez les garçons adoptés et non adoptés sont représentés dans la figure 2.

Figure 2 : Ages au début de la puberté chez les garçons



Les garçons adoptés étaient plus jeunes au moment du diagnostic que les non adoptés (9 ans en moyenne vs 10.2 ans), cette différence n'était pas significative ($p=0.0833$).

La vitesse de croissance moyenne l'année précédant le diagnostic était de $+4.8 \pm 2.5$ SDS (de $+2.5$ à $+9.1$ SDS). Il n'y avait pas de différence significative entre les adoptés et les non adoptés ($+6.05$ SDS vs. $+4.15$ SDS, $p=0.437$).

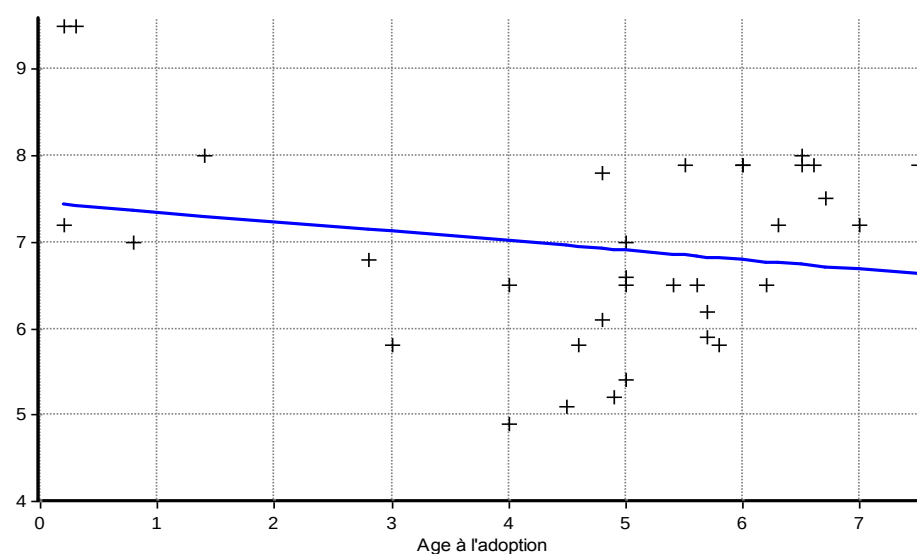
La taille moyenne au moment du diagnostic était de $+1.2 \pm 1.6$ SDS, le poids moyen était alors de $+2.2 \pm 1.7$ SDS et l'IMC moyen de $+0.8 \pm 1$ SDS. Il n'y avait pas de différences significatives entre les adoptés et les non adoptés.

L'avance d'âge osseux au moment du diagnostic était en moyenne de $+2.1 \pm 1.1$ ans (de +0.1 à +4 ans). Cette avance était plus importante pour les garçons adoptés que pour les non adoptés ($+2.6 \pm 0.8$ ans versus $+1.35 \pm 0.9$ ans), néanmoins cette différence n'était pas significative ($p=0.0648$).

1.3. Analyses en régression simple et multiple

Une analyse en régression simple a retrouvé une corrélation négative entre l'âge de début de la puberté et l'âge au moment de l'adoption. Le coefficient de régression associé à l'âge au début de la puberté était de -0.11, suggérant qu'en moyenne, une différence d'âge de 1 an au moment de l'adoption entraînait une différence d'âge de -0.11 an au moment du début de la puberté (Figure 3).

Figure 3 : Courbe de régression entre l'âge au début de la puberté et l'âge au moment de l'adoption



Une analyse en régression multiple retrouvait que seule l'adoption était significativement corrélée à la vitesse de croissance (en SDS) au moment du diagnostic de puberté ($r = 2.9$ avec $r^2 = 0.24$, $p < 0.05$).

2. Etiologies

L'existence d'une cause organique a été retrouvée chez 10 enfants : 7 filles (soit 10.1% des filles) et 3 garçons (soit 30% des garçons).

Une seule puberté précoce organique avait été retrouvée chez un enfant adopté : il s'agissait d'une jeune fille d'origine roumaine, adoptée à l'âge de 6 ans, ayant débutée sa puberté à l'âge de 7.9 ans et qui présentait une **maladie de Recklinghausen**.

Les autres causes de puberté précoce retrouvées chez les filles étaient une **hydrocéphalie** avec un début de puberté à l'âge de 4.4 ans, un **kyste arachnoïdien** compliqué d'une hydrocéphalie et d'une épilepsie séquellaire avec un début de puberté à 5.5 ans, une **encéphalopathie convulsivante** d'origine indéterminée avec une puberté démarrée à 7.3 ans, un **craniopharyngiome** traité par chirurgie et radiothérapie et compliqué de déficits corticotrope, somatotrope et d'une puberté précoce à 7.3 ans, un **syndrome polymalformatif** avec retard intellectuel et une puberté démarrée à 7.9 ans, et une **hémiplégie infantile avec épilepsie** et une puberté débutée à 5.3 ans.

Il n'y avait pas de différence significative entre l'âge de début de la puberté chez les filles présentant une PPC idiopathique et celles présentant une PPC organique (6.9 ans vs. 6.6 ans, $p = 0.510$).

Chez les garçons, il avait été retrouvé un **kyste arachnoïdien** avec une puberté démarrée à 8.5 ans, un **médulloblastome** traité par chirurgie, chimiothérapie, autogreffe et radiothérapie et compliqué d'une épilepsie séquellaire, d'un déficit thyroïdienne et d'une puberté précoce à l'âge de 7.3 ans. Le dernier sujet était un garçon qui présentait un **corps calleux court avec retard de développement psychomoteur** et une puberté débutée à l'âge de 9 ans.

3. Données au moment de l'adoption

Trois enfants avaient des parents d'origine africaine, mais étaient nés en France et avaient grandi en France. Ils ont donc été considérés comme non adoptés dans notre étude.

Trente quatre enfants sur les 79 de l'étude avaient été adoptés, soit 43% des enfants de la cohorte. Tous les enfants adoptés venaient de l'étranger. Il s'agissait de 29 filles (85.3% des enfants adoptés) et 5 garçons.

Les premières adoptions avaient commencé en 1995 et se terminaient en 2009.

Les enfants adoptés venaient majoritairement d'Afrique (52.6%) : 13 enfants venaient d'Ethiopie (34.2%), 4 enfants venaient du Congo, 1 enfant venait du Cameroun, 1 enfant venait du Mali, et 1 enfant était originaire de Madagascar.

Un peu plus d'un tiers des enfants adoptés venait d'Amérique Centrale et du Sud (39.5%), et environ 5.3% des enfants venaient d'Asie. Un enfant venait d'Europe de l'Est.

Les figures 4 et 5 représentent les fréquences des différents continents d'origine, ainsi que des différents pays d'origine.

Figure 4 : Fréquence des différents continents d'origine

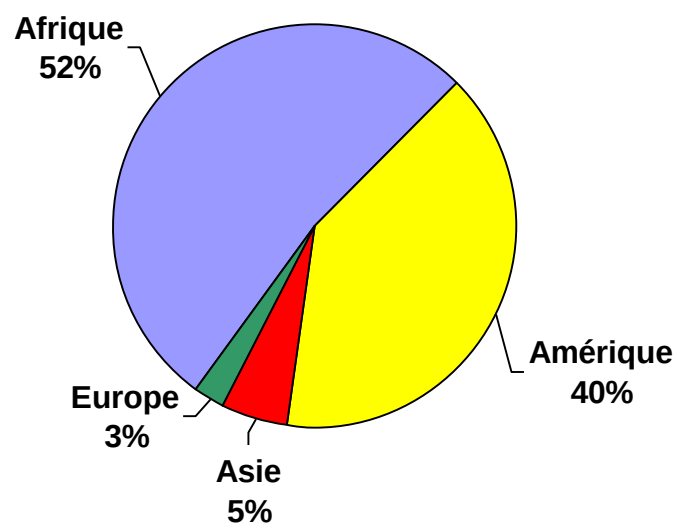
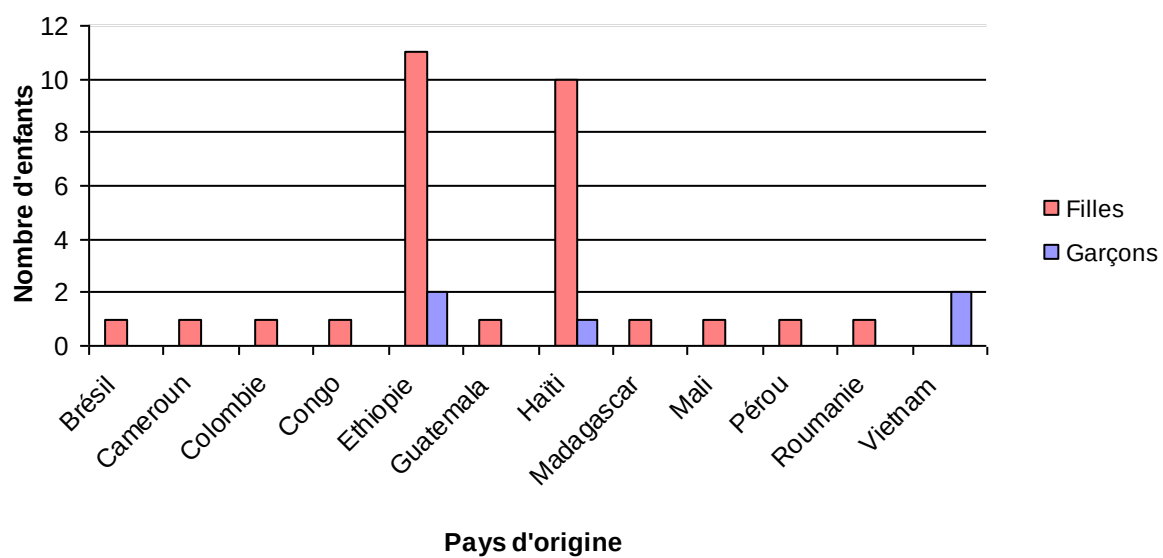


Figure 5 : Fréquence des différents pays d'origine



En étudiant les différentes années d'adoption, il a été retrouvé 2 pics de fréquence d'adoption : le premier en 2005 avec 6 adoptions dans l'année, dont 4 enfants venant d'Ethiopie, et le deuxième en 2006 avec 5 adoptions dans l'année dont 4 enfants venant d'Haïti.

Tous les enfants adoptés étaient arrivés en France à l'âge moyen de 4.7 ± 2 ans (de 0.2 à 7.5 ans), avec un âge moyen pour les filles de 4.9 ± 1.8 ans et pour les garçons de 3.7 ± 3.23 ans (Tableau 2).

La taille moyenne à l'arrivée en France était de $+0.5 \pm 1.5$ SDS, le poids moyen était de $+0.6 \pm 1.7$ SDS, et l'IMC moyen était de -0.1 ± 1.2 SDS. La vitesse de croissance moyenne la première année suivant l'adoption était de $+5.6 \pm 3.6$ SDS (de +0.1 à +15.6 SDS). Il n'y avait pas de différences significatives entre les filles et les garçons.

Les caractéristiques des filles et des garçons au moment de l'adoption sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des enfants au moment de l'adoption

	Filles N=29	Garçons N=5	p
Age (années)	4.9 ± 1.8	3.7 ± 3.2	0.24
Taille (SDS)	$+0.5 \pm 1.5$	$+0.8 \pm 1.1$	0.76
Poids (SDS)	$+0.6 \pm 1.7$	$+0.4 \pm 2.3$	0.82
IMC (SDS)	-0.0 ± 1.2	-0.6 ± 0.9	0.41
VC la 1^{ère} année (SDS)	$+5.3 \pm 3.7$	$+7.8 \pm 1.1$	0.27

* SDS : score de déviations standards

* VC : vitesse de croissance

* IMC : indice de masse corporelle

4. Examens complémentaires réalisés au moment du diagnostic

4.1. Test au LHRH

Douze enfants n'ont pas eu de test par rupture de stock du produit.

Seize enfants avaient un test prépubère avec un pic de LH < 5 UI/L lors de l'évaluation initiale, mais présentaient une puberté cliniquement évolutive et ont donc été traités par agoniste de LHRH.

Cinquante-trois enfants avaient un test pubère avec un pic de LH $\geq$ à 5 UI/L. Nos calculs se sont faits sur ces valeurs.

Chez les filles, le pic moyen de LH en réponse au LHRH était de 16.3 UI/L.

Il était légèrement plus élevé pour les adoptées que pour les non adoptées (18.2 vs 14.4 UI/L, $p=0.260$), ainsi que dans les pubertés précoces organiques par rapport aux pubertés précoces idiopathiques (18.7 vs 16 UI/L, $p=0.546$).

Concernant les garçons, le pic moyen de LH était de 22 UI/L, avec une différence significative entre les adoptés et les non adoptés (25.8 UI/L vs. 15.7 UI/L, $p=0.03$).

4.2. Paramètres échographiques

La longueur moyenne de l'utérus était similaire chez les filles adoptées et chez les filles non adoptées ($41 \pm 5.9\text{mm}$ vs $40 \pm 7.1\text{mm}$, $p=0.542$).

5. Traitement

Un traitement par agoniste de LHRH a été proposé aux 79 enfants inclus dans l'étude et présentant une puberté précoce centrale vraie.

Seulement 74 enfants ont réellement débuté le traitement, 65 filles et 9 garçons.

Trois enfants n'ont pas été traités par refus des parents :

- une jeune fille qui avait démarré sa puberté à l'âge de 6.8 ans. Elle avait été vue en consultation la première fois à l'âge de 9.1 ans, avec un stade pubertaire côté S4 P4 A3 selon les stades de Tanner. Sa taille pour l'âge était alors de +4.5 SDS, son poids pour l'âge de +9.5 SDS et son âge osseux était en avance de 4 ans.

Le traitement avait été refusé par les parents.

Cette jeune fille a été traitée par progestatifs de l'âge de 10.3 ans à 11.6 ans pour des ménométrorragies.

- une deuxième jeune fille avait présenté une puberté précoce à l'âge de 7.6 ans et avait été vue en consultation à 7.8 ans avec une puberté cotée S3 P2 A1. Sa taille pour l'âge était alors de +2.7 SDS, son poids pour l'âge de +2.3 SDS, et son âge osseux était en avance de 2.7 ans. Le test au LHRH réalisé retrouvait un pic de LH à 12 UI/L, l'utérus était mesuré à 37mm de longueur à l'échographie pelvienne.

Le traitement avait également été refusé par les parents.

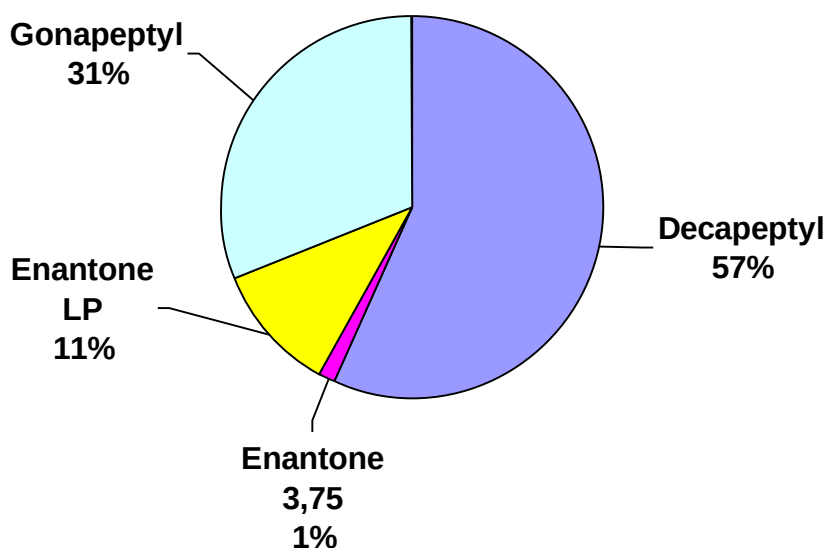
- un garçon originaire d'Haïti et adopté à l'âge de 6.5 ans avait débuté une puberté à 8 ans. Il avait été vu en consultation à l'âge de 8.1 ans avec une puberté alors cotée G2 selon Tanner, sa taille pour l'âge était de +3.4 SDS, son poids pour l'âge était de +5.1 SDS, et son âge osseux était en avance de 2 ans. Le pic de LH en réponse au LHRH était à 22.7 UI/L. Les parents avaient aussi refusé le traitement.

Il avait été décidé de ne pas traiter une jeune fille qui avait été vue en consultation la première fois à l'âge de 9.8 ans pour une puberté débutée à l'âge de 7.9 ans, avec un âge osseux de 11 ans, une taille pour l'âge de -2 SDS, et un poids pour l'âge de -1.6 SDS.

Concernant les enfants qui avaient été traités, 56.8% l'avaient été par Decapeptyl, 31% par Gonapeptyl et 10% par Enantone.

La figure 6 représente la répartition des différents traitements.

Figure 6 : Fréquence des différents traitements



La fréquence initiale des injections était dans 87.8% des cas d'une injection tous les 28 jours (correspondant aux traitements par Decapeptyl et Gonapeptyl).

Pour 15 enfants (soit 20.3% des sujets), il avait été nécessaire d'augmenter la fréquence des injections à une injection tous les 21 jours devant leur mauvaise réponse au traitement, c'est-à-dire la progression des signes pubertaires cliniques, de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse.

Les 15 enfants concernés étaient exclusivement des filles qui présentaient toutes une puberté précoce centrale idiopathique. Huit d'entre elles avaient été adoptées.

Quatre effets indésirables dus aux traitements ont été relevés :

- Une réaction allergique non prouvée au Decapeptyl, mais pour laquelle une déclaration de pharmacovigilance avait quand même été faite. Le traitement avait été remplacé par l'Enantone.
- Une réaction allergique à une deuxième injection de Gonapeptyl. Le traitement a été remplacé par le Decapeptyl.
- Un abcès après une injection d'Enantone, 1 an et demi après le début du traitement. L'Enantone a été remplacé par le Decapeptyl.
- Une réaction cutanée secondaire à l'Enantone. Le traitement a été remplacé par le Decapeptyl.

L'âge moyen de début de traitement était de 7.5 ± 1.1 ans pour les filles, et de 10 ± 1.1 ans pour les garçons.

5.1. Paramètres de suivi des 65 filles ayant débuté le traitement

La vitesse de croissance moyenne l'année précédant le début du traitement était de $+3.3 \pm 3.5$ SDS. Elle était de $+1.3 \pm 2.2$ SDS après 1 an de traitement, et de $+0.1 \pm 1.5$ SDS après 2 ans de traitement.

L'avance moyenne d'âge osseux au début du traitement était de $+2.2 \pm 1.1$ ans. Elle était de $+1.7 \pm 0.8$ ans après 1 an de traitement, et de $+1.5 \pm 0.9$ SDS après 2 ans de traitement.

Nous avons considéré qu'une avance d'âge osseux supérieure à 2 ans était significativement importante en pratique clinique. Nous avons ainsi étudié le pourcentage d'enfants ayant une avance d'âge osseux supérieure à 2 ans au cours du suivi du traitement, ce qui nous permettait d'évaluer l'efficacité de freination de la maturation osseuse.

Ainsi, nous avons constaté que 54.9% des filles avaient plus de 2 ans d'avance d'âge au début du traitement, qu'elles étaient 29.4% après 1 an de traitement et 27.8% après 2 ans de traitement.

Les différents paramètres en fonction de l'adoption sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Evolution des paramètres de surveillance sous traitement chez les filles

	Adoptées	Non adoptées	p
Données au début du traitement (n=61)			
VC (SDS) l'année précédente	+4.7 ± 3.6	+1.9 ± 2.8	< 0.05
Avance d'âge osseux (années)	+2.1 ± 1.3	+2.2 ± 1.0	NS
Avance d'âge osseux > 2 ans (%)	44 %	65.4 %	
Données après 1 an de traitement (n=57)			
VC (SDS) l'année précédente	+1.9 ± 2.6	+0.8 ± 1.7	NS
Avance d'âge osseux (années)	+1.8 ± 0.9	+1.7 ± 0.8	NS
Avance d'âge osseux > 2 ans (%)	33.3 %	25.9 %	
Données après 2 ans de traitement (n=47)			
VC (SDS) l'année précédente	+0.2 ± 1.9	-0.1 ± 1.2	NS
Avance d'âge osseux (années)	+1.7 ± 0.9	+1.4 ± 0.9	NS
Avance d'âge osseux > 2 ans (%)	29.4 %	26.3 %	

* VC : vitesse de croissance

* SDS : score de déviations standards

5.2. Paramètres de suivi des 9 garçons ayant débuté le traitement

La vitesse de croissance moyenne des garçons l'année précédant le traitement était de $+4.8 \pm 2.5$ SDS. Elle était de $+2.0 \pm 2.5$ SDS après 1 an de traitement, et de $+0.5 \pm 0.4$ SDS après 2 ans de traitement.

L'avance moyenne d'âge osseux était de $+2.1 \pm 1.2$ SDS au début du traitement, de $+2.0 \pm 1.3$ SDS après 1 an de traitement, et de $+1.2 \pm 1.0$ après 2 ans de traitement.

De la même façon, nous avons calculé le pourcentage d'enfants ayant une avance d'âge osseux supérieure à 2 ans durant le traitement.

Ainsi, 4 garçons (57.1%) avaient une avance d'âge osseux > 2 ans au début du traitement, et ces 4 garçons gardaient la même avance après 1 an de traitement. Après 2 ans de traitement, les 5 enfants dont nous avons les données avaient tous une avance d'âge osseux < 2 ans.

6. Tailles finales et tailles prédites

Nous ne disposions que de très peu de tailles adultes, et n'avons donc pas pu les analyser statistiquement.

Nous avons cependant calculé les tailles prédites à l'aide des tables de Bayley et Pinneau (réf), au début du traitement, après 1 an de traitement et après 2 ans de traitement.

6.1. Tailles prédites des filles

Ainsi, les filles avaient une taille finale prédite moyenne de 158.2 ± 8.6 cm au début du traitement (soit une taille adulte à -0.9 ± 1.5 SDS), de 161.3 ± 7.4 cm après 1 an de traitement (-0.3 ± 1.3 SDS) et de 161.1 ± 7.8 cm après 2 ans de traitement (soit -0.4 ± 1.4 SDS).

La plus petite taille prédite au début du traitement était de 134.3cm. Il s'agissait d'une jeune fille née en France mais dont les parents étaient originaires du Congo et qui avait débuté une puberté vers l'âge de 5.5 ans. Le diagnostic de puberté précoce centrale organique sur kyste arachnoïdien compliqué d'une hydrocéphalie avait été fait à l'âge de 6 ans, et le traitement avait été débuté très rapidement. Au moment du diagnostic, elle mesurait 115cm (+0.7 SDS), pesait 29.3kg (+6.5 SDS), et son âge osseux était en avance de 4.5 ans. Sa taille finale prédite était alors de 134.3cm (-5.2 SDS). Après 1 an de traitement, sa taille finale prédite était de 145.4cm (-3.2 SDS), et après 2 ans de traitement elle était de 150.1cm (-2.3 SDS).

Les tailles prédites en fonction de l'adolescence et de l'étiologie de la puberté précoces sont résumées dans les tableaux 4 et 5.

Tableau 4 : Tailles prédites des filles en fonction de l'adoption

	Adoptées	Non adoptées	p
Taille prédite au début du traitement (n=51)			
En cm	158.2 ± 8.8 (145.2 à 175.9)	157.5 ± 8.6 (134.3 à 172.7)	NS
En SDS	-0.7 ± 1.5 (-3.2 à +2.3)	-1.0 ± 1.5 (-5.2 à +1.7)	NS
Taille prédite après 1 an de traitement (n=49)			
En cm	162.7 ± 7.3 (146.1 à 175.8)	160.2 ± 7.4 (147.8 à 176.4)	NS
En SDS	-0.1 ± 1.3 (-3.0 à +2.2)	-0.5 ± 1.3 (-2.7 à +2.4)	NS
Taille prédite après 2 ans de traitement (n=36)			
En cm	161.8 ± 7.3 (149.5 à 173.7)	160.4 ± 8.4 (142.8 à 177.2)	NS
En SDS	-0.2 ± 1.3 (-2.4 à +1.9)	-0.5 ± 1.5 (-3.6 à +2.5)	NS

Tableau 5 : Tailles prédites des filles en fonction de l'étiologie de la puberté précoce

	Idiopathique	Organique	p
Taille prédite au début du traitement (n=51)			
En cm	158.8 ± 8.2	154.2 ± 12.7	NS
En SDS	-0.8 ± 1.4	-1.6 ± 2.3	NS
Taille prédite après 1 an de traitement (n=49)			
En cm	161.2 ± 7.6	162.8 ± 3.4	NS
En SDS	-0.3 ± 1.3	-0.1 ± 0.6	NS
Taille prédite après 2 ans de traitement (n=36)			
En cm	160.8 ± 8.1	163.9 ± 3.9	NS
En SDS	-0.4 ± 1.4	+0.1 ± 0.7	NS

Une autre façon d'évaluer l'efficacité du traitement était le calcul du delta de taille prédite, défini par la différence entre la taille prédite après 2 ans de traitement et la taille au début du traitement. Il était de $+2.5 \pm 5.2\text{cm}$ en moyenne pour les filles. Il n'y avait pas de différence significative entre les filles adoptées et les non adoptées ($3.1 \pm 5.8\text{cm}$ vs $2.1 \pm 4.7\text{cm}$, $p=0.614$), ni entre les pubertés précoces idiopathiques et organiques ($2.7 \pm 5.4\text{cm}$ vs $1.5 \pm 0.7\text{cm}$, $p=0.717$).

6.2. Tailles prédites des garçons

Les garçons avaient une taille prédite moyenne au début du traitement de $170.9 \pm 7.6\text{cm}$ (-0.3 ± 1.2 SDS). Après 1 an de traitement, elle était de $172.0 \pm 8.6\text{cm}$ (-0.4 ± 1.4 SDS), et après 2 ans de traitement elle était de $178.4 \pm 8.4\text{cm}$ ($+0.6 \pm 1.4$ SDS).

6.3. Analyse en régression multiple

L'analyse en régression multiple n'a pas permis d'identifier de variable indépendante significativement corrélée au gain de taille prédite après 2 ans de traitement.

DISCUSSION

1. Données initiales au diagnostic de puberté

Dans notre étude, le déclenchement précoce de la puberté touchait essentiellement des filles (qui représentaient 87.3% de la cohorte), ce qui est similaire aux données de la littérature (6,12,14,21,36). En effet, la puberté précoce est rare chez le garçon, et dans ces cas là plutôt d'origine organique (2,26). Dans notre étude, 10 enfants sur 79 étaient des garçons, et 3 d'entre eux présentaient une puberté précoce organique.

Nous retrouvions également que 10% des filles présentaient une puberté précoce centrale organique, ce qui est tout à fait corrélé avec les données de la littérature qui retrouvent près de 80% de cause idiopathique dans les cas de puberté précoce centrale chez les filles (2,37).

Les causes organiques de puberté précoce sont encore plus rares chez les enfants adoptés (14) ; nous ne retrouvions effectivement qu'une seule jeune fille qui présentait une puberté précoce dans le cadre d'une maladie de Recklinghausen.

Très peu de cas de puberté précoce chez des garçons adoptés ont été décrits dans la littérature. Baron et al. (12) ont étudié les données de 13 enfants adoptés qui présentaient une puberté précoce, dont 3 seulement étaient des garçons.

Nous avons inclus dans notre étude des enfants qui ne présentaient pas biologiquement des signes d'activation pubertaire avec un pic de LH < 5 UI/L, mais qui cependant présentaient une puberté cliniquement évolutive avec le développement des caractères sexuels, une accélération de la vitesse de croissance et une avance de l'âge osseux. Ils ont été inclus car considérés comme présentant une puberté précoce, et traités par agoniste de LHRH afin d'améliorer leur pronostic statural. En effet, la puberté précoce est un phénomène complexe. L'activation de l'axe gonadotrope est un processus qui n'est pas toujours linéaire, mais parfois intermittent.

Ainsi, un test au LHRH de type prépubère n'exclut pourtant pas une puberté débutante. En effet, au moment de la puberté, les taux de base des gonadotrophines (FSH et LH) s'élèvent à des valeurs qui sont fonction du stade pubertaire, avec une amplitude et une fréquence des pulses qui augmentent progressivement et de façon sujets-dépendantes. Ainsi, il est parfois nécessaire de répéter les dosages, voire même les tests au LHRH afin d'affirmer biologiquement le diagnostic de puberté précoce. A l'inverse, certaines études ont retrouvé des signes d'activation pubertaire biologiques avant même l'apparition des signes cliniques de puberté, particulièrement chez des jeunes filles adoptées (38,39).

Il existe un risque important de puberté précoce parmi les enfants adoptés, principalement chez les jeunes filles (3,12,13,14,17,22,36,39). Quelques études se sont intéressées aux données auxologiques des enfants au moment de l'adoption, et sont mentionnées dans le tableau 6. Les enfants de notre étude étaient originaires pour la plupart du continent africain, comme dans l'étude française de Bureau et al. en 1999 (24).

Pour notre cohorte, l'âge à l'adoption était de 4.7 ans en moyenne. Différentes études retrouvaient des âges d'adoption variables (Tableau 6). Une autre étude française publiée en 2000 par Baron et al. (12) retrouvait un âge moyen d'adoption de 5.1 ans.

L'âge d'adoption semble influencer le déclenchement précoce de la puberté (17,29). Nous avons d'ailleurs mis en évidence dans notre étude une corrélation négative entre l'âge de début de la puberté et l'âge d'adoption. Ainsi, nous retrouvons que plus les enfants étaient adoptés à des âges élevés, plus la puberté démarrait précocement. Cette corrélation était également retrouvée par Proos et al. ($r = -0.23$, $p < 0.05$) (29). Dans la littérature, il semblerait que c'est entre l'âge d'adoption de 4 et 8 ans que le risque de développer une puberté précoce est le plus élevé (12,13,16,21,25,40). Ainsi, il peut s'écouler quelques années entre l'arrivée dans le pays d'adoption et l'apparition de la puberté, soulevant l'hypothèse d'une sorte de « mémoire biologique » à l'origine du déclenchement hormonal (12,21).

Pour certains auteurs, il faut cependant rester prudent dans l'interprétation des âges d'adoption et de début de puberté chez les enfants adoptés, car il existe une certaine incertitude concernant la date réelle de naissance de ces enfants (29,39).

Tableau 6 : Etudes ayant analysé les différents paramètres au moment de l'adoption

	Age (années)	Taille (SDS)	Poids (SDS)
Baron et al. (12) n=13	5.1 ± 2.3 ans	-1.3 ± 1.9 SDS	1.2 ± 2.2 SDS (poids pour la taille)
Virdis et al. (16) n=19	4 ans	-0.8 SDS	
Bureau et al. (24) n=68	61.2% < 1 an		30.9% < -2 SDS
Proos et al. (29) n=107	3.7 ans	-2.2 SDS	-2.1 SDS
Miller et al. (41) n=148	1.7 ± 0.8 ans	-1.2 ± 1.1 SDS	-1.4 ± 1.3 SDS

Au moment de l'adoption, les enfants de notre cohorte avaient une taille moyenne de $+0.5 \pm 1.5$ SDS, ce qui n'était pas retrouvé dans la littérature. En effet, les enfants souffrent le plus souvent de malnutrition lors de leur adoption et sont donc en dessous de la taille moyenne pour l'âge à l'arrivée (16,21,41,42), parfois de manière importante comme l'ont montré Proos et al. dans une étude suédoise de 1993 (18). Ils avaient en effet retrouvé une taille moyenne à l'arrivée de -2.8 SDS chez des jeunes filles indiennes adoptées en Suède.

Nous avons retrouvé dans notre étude que 42% des jeunes filles qui présentaient une puberté précoce étaient adoptées, et qu'elles débutaient leur puberté vers l'âge moyen de 6.7 ans versus 7 ans pour les non adoptées ($p=0.226$). Une étude américaine publiée en 2004 retrouvait un âge

moyen de début de puberté de 7.1 ans chez des jeunes filles originaires des USA présentant une puberté précoce (43). En revanche, il n'existe que très peu de données dans la littérature concernant l'âge moyen de début de la puberté chez les jeunes filles adoptées présentant un démarrage pubertaire précoce. Les données concernent essentiellement l'âge de la ménarche qui apparaît plus précocement chez ces jeunes filles (29).

Bien que nous n'ayons pas mis en évidence de différence significative entre les adoptées et les non adoptées concernant l'avance d'âge osseux au moment du diagnostic de puberté, nous avons retrouvé une vitesse de croissance significativement plus importante pour les jeunes filles adoptées comparé aux non adoptées au moment du diagnostic ($+4.7 \pm 3.6$ vs $+1.9 \pm 2.8$, $p < 0.05$).

En effet, même si l'évaluation de l'âge osseux au moment de l'adoption n'a pas pu être réalisée dans notre étude compte tenu d'un trop grand nombre de données manquantes, les enfants issus des PED présentent en général un retard d'âge osseux associé au retard staturo-pondéral à leur arrivée, conséquences de leur état de dénutrition (44). Ils présentent ensuite un rattrapage staturo-pondéral important durant les 1^{ères} années qui suivent leur arrivée, associé à une maturation osseuse très rapide (21). Cela expliquerait ainsi l'importante vitesse de croissance observée chez ces enfants au moment du début de leur puberté, mais des âges osseux similaires dans les 2 groupes.

Ce phénomène de « catch-up growth » observé chez les enfants adoptés dans les années qui suivent leur adoption a été étudié dans de nombreuses études (12,13,16,22,24,38). Nous retrouvons effectivement dans notre étude une vitesse de croissance importante l'année qui suivait l'arrivée en France des enfants adoptés ($+5.6 \pm 3.6$ SDS, de $+0.1$ à $+15.6$ SDS). Baron et al. (12) retrouvaient également une vitesse de croissance toujours supérieure à $+2$ SDS la 1^{ère} année qui suivait l'arrivée en France des 13 enfants adoptés inclus dans l'étude. Le rattrapage staturo-pondéral semble d'ailleurs se faire essentiellement pendant les 6 mois qui suivent

l'adoption (41). Une autre étude retrouvait une corrélation négative entre le poids et la taille à l'arrivée, et l'intensité du rattrapage staturo-pondéral (45). Enfin, d'autres auteurs ont montré que c'est l'intensité de la prise de poids plus que le poids lui-même qui semble déclencher l'activation de l'axe gonadotrope (12,29,46).

Même si les facteurs étiologiques mis en cause pour tenter d'expliquer l'apparition précoce des caractères sexuels chez les enfants adoptés semblent être essentiellement d'ordre nutritionnel comme nous venons de l'explicitier ci-dessus, et favorisés par la leptine et l'IGF-1 (3,13,16,17,21,47), d'autres hypothèses ont également été proposées.

Ainsi, le rôle de l'environnement sur la croissance et le déclenchement de la puberté est retrouvé dans de nombreuses études (5,15,22,23,24,46). La différence d'âge de la ménarche chez des jeunes filles issues de pays ayant un statut économique comparable met également en évidence le rôle de l'urbanisation et du groupe social dans lequel elles vivent (3,48). Dans des études plus récentes, il a été mis en évidence le rôle de pesticides dans l'induction de la puberté (3,14,21,48,49). Krstevska-Konstantinova et al. (14) suggèrent ainsi une relation possible entre le démarrage pubertaire et l'exposition antérieure aux pesticides organochlorés. Des substances « œstrogène like » contenues dans l'alimentation (phyto-œstrogènes) et autres « disrupteurs endocriniens » présents dans l'environnement actuel ont également été impliqués dans le déclenchement précoce de la puberté, cependant peu de données sont encore disponibles dans la littérature (1,3,7,22,23).

Enfin, le rôle de facteurs génétiques et ethniques est également reconnu dans le démarrage pubertaire (3,12,17,22,23). Il existe en effet une grande variabilité à travers le monde concernant l'âge des 1^{ères} règles chez les jeunes filles. Dans une étude française récente (50), il était retrouvé un âge médian de la ménarche de 12.8 ans chez 2 323 jeunes filles françaises. L'étude de Danker-Hopfe et al. (48) avait mis en évidence un gradient nord-sud en Europe, en ayant constaté que les jeunes filles issues d'Europe du sud (Turquie) avaient leurs 1^{ères} règles

en moyenne 1 an plus tôt que celles vivant en Europe du nord (Allemagne). Enfin, d'autres auteurs avaient retrouvé dans une étude publiée en 2009 un âge moyen de ménarche de 15.8 ans chez 612 jeunes filles africaines vivant en Ethiopie et scolarisées dans l'enseignement secondaire (51).

Des études ont également montré que les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avaient un risque plus élevé que les enfants nés avec un poids de naissance normal de présenter une puberté précoce (21,52,53).

2. Traitement et tailles prédites

Nous avons évalué l'efficacité du traitement en calculant les tailles prédites au début du traitement, à 1 an et 2 ans de traitement, et ainsi calculé le gain de taille prédite sur les deux 1^{ères} années du traitement.

Concernant les jeunes filles, nous retrouvions une taille prédite moyenne de $158.2 \pm 8.6\text{cm}$ au début du traitement, et de 161.1 ± 7.8 après 2 ans de traitement. Nous avons également retrouvé un gain moyen de taille prédite de 2.5cm après 2 ans de traitement pour l'ensemble des jeunes filles, et de $3.1 \pm 5.8\text{cm}$ pour les jeunes filles adoptées.

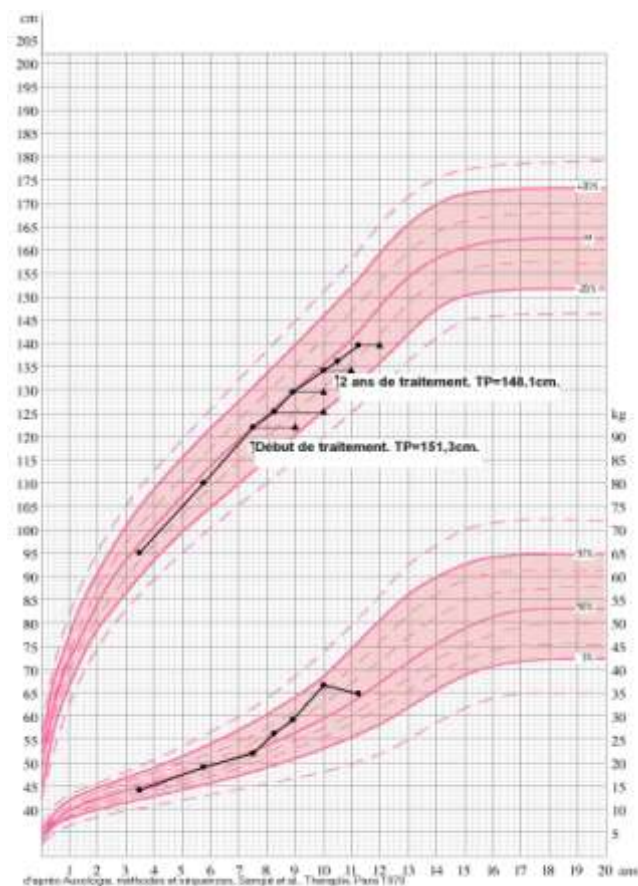
Nos résultats peuvent apparaître décevants, avec un gain de taille prédite modeste après 2 ans de traitement. Il faut cependant rester prudent dans l'interprétation de ces résultats car les écarts-types de nos valeurs sont très importants et donc les coefficients de variation le sont également, témoignant d'une population très hétérogène en terme de tailles prédites.

On peut toutefois se poser la question de l'efficacité du traitement des pubertés précoces par agoniste de LHRH en terme de pronostic statural chez certains enfants.

Nous avons par exemple dans notre cohorte une jeune fille non adoptée ayant démarré une puberté à l'âge de 7,3 ans. Le diagnostic avait été fait à l'âge de 7,5 ans, et le traitement avait

été débuté à 8,5 ans. La taille était alors sur la moyenne, le poids à +0.8 SDS et l'avance d'âge osseux était de +1.7 ans. La taille prédite au début du traitement était de 151.3cm (-2.1 SDS). Après 2 ans de traitement, il existait une progression de l'âge osseux et la taille prédite était alors de 148.1cm (-2.7 SDS). Cette jeune fille avait donc une taille prédite diminuée de 3.2cm après 2 ans de traitement. Ses courbes de croissances staturo-pondérales sont représentées par la figure 7.

Figure 7 : Courbes de croissances staturo-pondérales d'une jeune fille présentant une puberté précoce avec une réponse non satisfaisante au traitement par agoniste de LHRH.

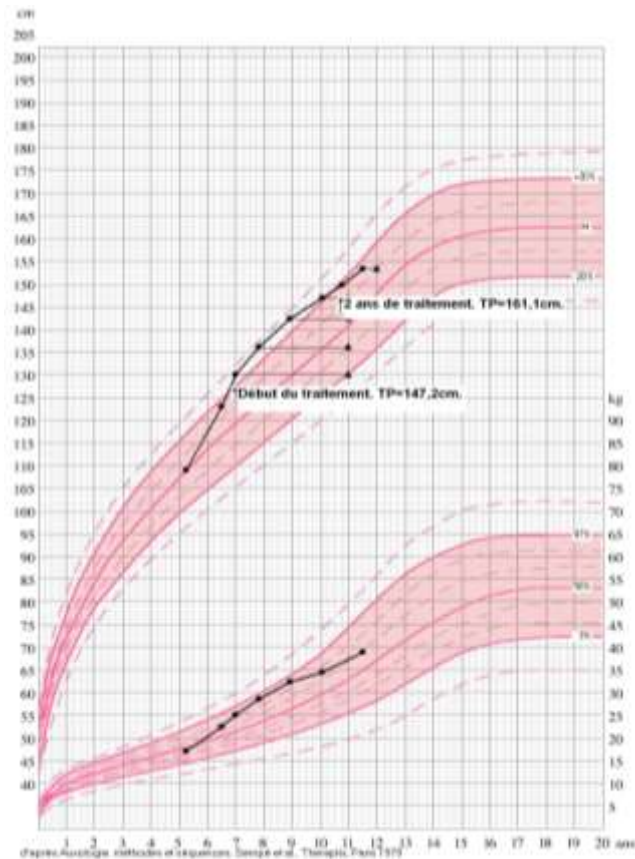


*TP = taille prédite

Cependant, pour d'autres enfants, le traitement a permis une réelle amélioration de la taille prédite après 2 ans de traitement.

Voici l'exemple d'une jeune fille originaire d'Haïti et adoptée à l'âge de 5 ans. La puberté avait démarré à l'âge de 7 ans et un traitement avait été débuté très rapidement. Sa taille était alors de +2.6 SDS, son poids de +2 SDS et il existait une avance d'âge osseux de 4 ans. La taille prédite au début du traitement était de 147.2cm (-2.9 SDS). Après 2 ans de traitement, la maturation osseuse était bien freinée avec un âge osseux stable, et la taille prédite était alors de 161.1cm (-0.4 SDS). Le gain de taille prédite était de +13cm en 2 ans de traitement. Ses courbes de croissance staturo-pondérale sont représentées par la figure 8.

Figure 8 : Courbes de croissances staturo-pondérales d'une jeune fille présentant une puberté précoce avec une réponse satisfaisante au traitement par agoniste de LHRH.



*TP = Taille Prédite

Le calcul des tailles prédites est quelquefois controversé par certains auteurs (3). Dans notre étude, toutes les tailles prédites ont été calculées d'après les tables de Bayley et Pinneau (35) et sont donc toutes calculées de manière fiable et reproductible. En revanche, l'estimation de l'âge osseux reste toujours médecin-dépendant. Pour notre étude, les patients étaient suivis par 4 médecins différents, et nous n'avons pas réalisé de relecture centralisée des âges osseux, ce qui pourrait entraîner une variabilité dans leur interprétation. Certains auteurs ont également souligné le fait que la taille prédite au début du traitement chez les enfants présentant une puberté précoce traitée par agoniste de LHRH sous-estimait la taille finale des jeunes filles non adoptées, alors qu'elle surestimait celle des jeunes filles adoptées (54).

Dans notre étude, nous avons également évalué l'efficacité du traitement par le pourcentage d'enfants ayant une avance d'âge osseux supérieure à 2 ans. Nous avons ainsi retrouvé que ce pourcentage baissait durant les deux 1^{ères} années de traitement, témoignant d'une certaine efficacité du traitement en terme de freination de maturation osseuse. Seuls 15 enfants présentaient une freination cliniquement et radiologiquement insuffisante, et ont donc nécessité une augmentation de fréquence du traitement. En s'appuyant sur ce paramètre, les filles non adoptées semblaient être plus sensibles, dans notre étude, au traitement freinateur que les adoptées ; 65.4% d'entre elles avaient une avance d'AO > 2 ans au début du traitement, et seulement 26.3% avaient une avance d'AO > 2ans après 2 ans de traitement (contre 44% au début du traitement pour les filles adoptées et 29.4% après 2 ans).

La décision de traiter un enfant présentant une puberté précoce repose sur des critères cliniques, auxologiques et psychologiques. Cependant, la question de la pertinence du traitement chez les enfants adoptés se pose souvent, compte tenu des courbes de référence de croissance staturo-pondérale parfois différentes d'un pays à l'autre, et des tailles finales quelquefois considérées comme insuffisantes dans les pays développés, mais qui sont tout à

fait dans les normes dans le pays d'origine de ces enfants. C'est pourquoi, en pratique clinique, se pose parfois la question de savoir quelles courbes de croissance il est préférable d'utiliser.

De plus, la décision de traiter ou non un enfant présentant une puberté précoce reste difficile dans le cas d'enfants adoptés compte tenu également du peu de connaissances concernant les effets tardifs sur la maturation osseuse de la malnutrition et des variations nutritionnelles.

Cependant, de nombreuses études retrouvaient une diminution de la taille finale chez les enfants présentant une puberté précoce (3,18,19,46), et cela d'autant plus quand il s'agit d'une puberté précoce chez des enfants adoptés, car il s'agit en général d'une puberté rapide et souvent explosive (25). La diminution de la taille finale est ainsi la conséquence d'une progression excessive de maturation osseuse sous l'action des stéroïdes sexuels et du système GH / IGF-1, entraînant une soudure prématurée des cartilages de croissance (37).

Le traitement freinateur repose sur des analogues de la LHRH utilisés à fortes doses. Le principe du traitement est la saturation des récepteurs de la LHRH. Ainsi, la pulsatilité du signal du LHRH endogène ne peut plus être perçue par l'hypophyse, et entraîne donc une freination de la sécrétion des gonadotrophines. A l'arrêt du traitement, l'axe gonadotrope se réactive et la puberté redémarre (37).

Afin d'évaluer l'intérêt d'un tel traitement chez les enfants adoptés, Virdis et al. (16) avaient comparé dans une étude italienne publiée en 1997, les tailles prédites au début du traitement et les tailles finales de jeunes filles adoptées présentant une puberté précoce et qui avaient été traitées ou non par agoniste de LHRH. Ces auteurs avaient alors retrouvé que la taille finale était en général plus petite que la taille prédite au début du traitement dans le groupe non traité (taille finale de 154.3cm pour une taille prédite initiale de 158.5cm), et similaire à la taille prédite du groupe traité (taille finale de 152cm avec une taille prédite initiale de 152.8cm).

Les données de la littérature se rapportant au gain de taille prédite des filles adoptées sous traitement par analogue de LHRH sont très variables d'une étude à l'autre. Mul et al. (19) avaient retrouvé un gain de taille prédite de 5.7cm après 3 ans de traitement (taille prédite de 149.3cm au début du traitement et de 155.6cm après 3 ans de traitement), alors que Tuvemo et al. (55) retrouvaient un gain de taille prédite moyen de -0.9cm après 2 ans de traitement (taille prédite de 163.6cm au début du traitement et de 162.6cm après 2 ans de traitement).

Ainsi, même si le traitement ne semble pas toujours efficace pour améliorer le pronostic statural, il permet cependant de retarder de façon certaine l'âge des 1^{ères} règles chez des petites filles qui parfois n'ont pas la maturité suffisante pour comprendre et accepter une ménarche trop précoce.

Enfin, de nombreuses études suggèrent qu'un seul traitement par agoniste de LHRH n'est pas suffisant pour améliorer la taille finale des enfants présentant une puberté précoce. En effet, une diminution de la vitesse de croissance a été observée chez les enfants traités par agoniste de LHRH seul, et l'ajout d'un traitement par hormone de croissance est de plus en plus discuté dans la prise en charge de ces enfants (6,19,41,55,56,57). Ce traitement combiné par agoniste de LHRH / hormone de croissance a montré une réelle efficacité en terme de tailles prédites, avec une augmentation significative de celles-ci (19,55), mais également sur l'analyse des tailles finales (56,57). Cependant, l'association agoniste du LHRH / hormone de croissance n'a pas l'AMM en France pour le traitement des pubertés précoces.

CONCLUSION

Les conséquences d'un déclenchement trop précoce de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez les enfants sont une diminution de leur taille finale, et pour les jeunes filles l'apparition d'une ménarche trop précoce et ses conséquences psychologiques. La reconnaissance précoce des 1ers signes pubertaires est primordiale afin de débiter un traitement par agoniste de LHRH le plus tôt possible, permettant ainsi la freination transitoire de l'axe gonadotrope.

Depuis une trentaine d'années, l'adoption internationale est de plus en plus importante dans le monde occidental. L'adoption d'enfants venant de PED est associée à un risque plus important de voir se développer une puberté précoce. La puberté précoce de ces enfants est caractérisée par une évolution rapide, parfois explosive. Il est donc important que ces enfants adoptés puissent avoir un suivi rapproché dès leur arrivée dans leur pays d'adoption, afin d'évaluer leur état de santé et en particulier nutritionnel au moment de l'adoption, puis dans un 2^{ème} temps de surveiller de manière rapprochée et adaptée leur croissance, leur maturation osseuse et l'apparition des 1^{ers} signes pubertaires (25,40,58,59). Les hypothèses d'un déclenchement pubertaire précoce chez les enfants adoptés restent mal élucidées, et mettent en avant la cause nutritionnelle par l'intermédiaire du phénomène de rattrapage de croissance staturo-pondéral qui suit l'adoption et déclencherait l'axe gonadotrope de manière précoce.

Même si le traitement par analogue de LHRH reste le traitement classique des pubertés précoces, les résultats sont parfois décevants en terme de taille finale. Des études tendent de plus en plus à reconnaître l'efficacité du traitement combiné par analogue de LHRH et hormone de croissance vis-à-vis du pronostic statural de ces enfants, cependant il n'existe pas d'AMM en France pour un tel traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Edouard T, Pienkowski C, Tauber MT.** Puberté normale chez la fille. Traité d'endocrinologie 2007 ;714-18.
2. **Brauner R, Rappaport R.** Pubertés précoces. Facteurs endocriniens de croissance et leur pathologie. Progrès en pédiatrie 4. 235-43.
3. **Mul D, Oostdijk W, Drop SLS.** Early puberty in adopted children. Horm Res 2002;57:1-9.
4. **Marshall WA, Tanner JM.** Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969;44(235):291-303.
5. **Proos LA.** Anthropometry in adolescence-secular trends, adoption, ethnic and environmental differences. Horm res 1993;39(suppl 3):18-24.
6. **Lebrethon MC, Bourguignon JP.** Management of central isosexual precocity : diagnosis, treatment, outcome. Curr Opin Pediatr 2000;12(4):394-9.
7. **Teilmann G, Jull A, Skakkebaek NE, et al.** Putative effects of endocrine disrupters on pubertal development in the human. Best Pract res Clin Endocrinol Metab 2002;16(1):105-21.
8. **NHANES III.** Reference manuals and reports. Analytic and reporting guidelines: the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). Hyattsville, National Center for Health Statistics, Centers for disease Control and Prevention, 1997.
9. **Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al.** Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network. Pediatrics 1997;99(4):505-12.
10. **Kaplowitz PB, Oberfield SE.** re-examination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug

and therapeutics and executive committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 1999;104 (a Pt 1):936-41.

11. **Adolfsson S, Westphal O.** Early pubertal development in girls adopted from Far-Eastern countries [abstract]. *Pediatr Res* 1981;15:82.
12. **Baron S, Battin J, David A et al.** Puberté précoce chez des enfants adoptés de pays étrangers. *Arch Pédiatr* 2000 ;7 :809-16
13. **Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez Gonzales MI, et al.** Effects of changes in nutritional conditions on timing of puberty : clinical evidence from adopted children and experimental studies in the male rat. *Horm res* 1992;38(suppl 1):97-105.
14. **Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, et al.** Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium : evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001;16(5):1020-6.
15. **Krstevska-Konstantinova M, Craen M, Beckers D, et al.** Precocious puberty in adopted and non-adopted foreign girls moving to Belgium: a role for environmental factors independent of recovery from deprivation. *Horm Res* 1999;51(suppl 2):p232.
16. **Virdis R, Street ME, Zampolli M et al.** Precocious puberty in girls adopted from developing countries. *Arch Dis Child* 1998;78:152-54.
17. **Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE et al.** Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics* 2006;118(2):e391-9.
18. **Proos LA, Karlberg J, Hofvander Y, et al.** Pubertal linear growth of Indian girls adopted in Sweden. *Acta Paediatr* 1993;82(8):641-4.
19. **Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJJ, et al.** Gonadotrophin releasing hormone agonist treatment with or without recombinant human GH in adopted children with early puberty. *Clin Endocrinol* 2001;55(1):121-9.

20. **Johnson DE.** Adoption and the effect on children's development. Early hum dev 2002;68(1):39-54.
21. **Limal JM, Coutant R, Rouleau S.** Arch Pédiatr 2002 ;9(suppl 2):231-3.
22. **Mason P, Narad C.** long-term growth and puberty concerns in international adoptees. Pediatr clin North Am 2005;52(5):1351-68.
23. **De muinck Keize SM, Mul D.** Trends in pubertal development in Europe. Hum Reprod Update 2001;7:162-63.
24. **Bureau JJ, Maurage C, Brémond M, et al.** L'enfant adopté d'origine étrangère en France Analyse de 68 observations sur 12 ans au CHU de Tours. Arch Pediatr 1999 ;6 :1053-8.
25. **De Monléon JV, huet F.** De l'utilité de la prise en charge des enfants adoptés à l'étranger. Arch Pediatr 2000 ;7(10) :1039-40.
26. **Perelman R.** Précocités isosexuelles du garçon. Maladies des glandes endocrines, Pédiatrie pratique, 2^{ème} édition. 1994 ; 693-708.
27. **Löfqvist C, Andersson E, gelander L, et al.** Reference values for IGF-1 throughout childhood and adolescence : a model that accounts simultaneously for the effect of gender, age, and puberty. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(12):5870-6.
28. **Rose SR, Municchi G, Barnes KM, et al.** Spontaneous growth hormone secretion increase during puberty in normal girls and boys. J Clin Endocrinol Metab 1991;73(2):428-35.
29. **Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T.** Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. Acta Paediatr Scand 1991;80(8-9):852-8.
30. Site de l'Agence Française de l'Adoption:
<http://www.agenceadoption.fr/home/spip.php?article195>

31. **Perelman R.** Précocités isosexuelles de la fille. Maladies des glandes endocrines, Pédiatrie pratique, 2^{ème} édition. 1994 ; 843-53.
32. **Sempé M, Pedron G, Roy-Pernot.** Auxologie, méthodes et séquences. Paris: Théraplix, 1979.
33. **Marshall WA, Tanner JM.** Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970;45:13-24.
34. **Greulich WW, Pyle SI.** Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. New York: Stanford University Press, 1970.
35. **Bayley N, Pinneau SR.** Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich and Pyle hand standard. Journal of Pediatrics 1952;40:423-444.
36. **Chiavaroli V, Liberati M, D'antonio f, et al.** GNRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. European Journal of Endocrinology 2010;163:55-62.
37. **Brauner R.** Puberté précoce chez la fille. Traité d'endocrinologie 2007 ;726-28.
38. **Teilmann G, Boas M, Peterson JH, et al.** Early pituitary-gonadal activation before clinical signs of puberty in 5- to 8-year-old adopted girls: a study of 99 foreign adopted girls and 93 controls. J Clin Endocrinol metab 2007;92(7):2538-44.
39. **Teilmann G, Peterson JH, Gormsen M, et al.** Early puberty in internationally adopted girls: hormonal and clinical markers of puberty in 276 girls examined biannually over two years. Horm res 2009;72(4):236-46.
40. **De Monléon JV.** Surveillance de la croissance des enfants adoptés à l'étranger. Ann Endocrinol 2001 ;62(5) :458-60.
41. **Miller BS, Kroupina MG, Mason P, et al.** Determinants of catch-up growth in international adoptees from Eastern Europe. Int J Pediatr Endocrinol 2010;2010:107252.

42. **Proos LA.** Anthropometry in adolescence-secular trends, adoption, ethnic and environmental differences. *Horm res* 1993;39(suppl 3):18-24.
43. **Kaplowitz P.** Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3644-50.
44. **Martins VJB, Toledo Florêncio TMM, Grillo LP, et al.** Long-lasting effects of undernutrition. *Int J Enviro Res Public Health* 2011;8:1817-1846.
45. **Proos LA, Hofvander Y, Wennqvist K, et al.** A longitudinal study on anthropometric and clinical development of Indian children adopted in Sweden. II. Growth, morbidity and development during two years after arrival in Sweden. *Ups J Med Sci* 1992;97(1):93-106.
46. **Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T.** Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. II. Catch-up growth and final height. *Indian J Pediatr* 1991;58(1):105-14.
47. **Verrotti A, Basciani FB, Greco RG et al.** Serum leptin levels in girls with precocious puberty. *Horm Res* 1999;51(suppl 2):p230.
48. **Danker-Hopfe H, Delibalta K.** Menarcheal age of Turkish girls in Bremen. *Anthropologisher Anzeiger* 1990;48:1-14.
49. **Jurewicz J, Hanke W.** Exposure to phtalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Enviro Health* 2011;24(2):115-41.
50. **Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssière C, et al.** Age at onset of menarche : results from the Health Behaviour in school-aged children stydy. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38(6):385-7.
51. **Zegeye DT, Megabiaw B, Mulu A.** Age at menarche and menstrual pattern of secondary school adolescents in northwest Ethiopia. *BMC Womens Health* 2009;5:9-29.
52. **Ibanez L, Ferrer A, Marcos MV, et al.** Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000;106(5):E72.

53. **Engelbregt MJ, Houdijk ME, Popp-Snijders C, et al.** The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats. *Pediatrics* 2000;48:803-7.
54. **Kempers MJE, Otten BJ.** Idiopathic precocious puberty versus puberty in adopted children; auxological response to gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment and final height. *European Journal of Endocrinology* 2002;147:609-16.
55. **Tuvemo T, Gustafsson J, Proos LA, et al.** Growth hormone treatment during suppression of early puberty in adopted girls. *Acta Paediatr* 1999;88(9):928-32.
56. **Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J, et al.** Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty. *Acta Paediatr* 2004;93(11):1456-62.
57. **Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJJ, et al.** Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with Gonadotrophin releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Clin Endocrinol* 2005;63(2):185-90.
58. **De Monléon JV, Laurent-Attalin B, Houzel A, et al.** Prise en charge des enfants adoptés à l'étranger dans les principaux services de pédiatrie français. *Arch Pediatr* 2000 ;7(10) :1127-8.
59. **Cataldo F, Accomando S, Porcari V.** Internationally adopted children: a new challenge for pediatricians. *Minerva Pediatr* 2006;58(1):55-62.

Titre de thèse :

Pubertés précoces centrales : étude d'une cohorte de 79 cas

RESUME

Les conséquences d'une puberté précoce sont la diminution de la taille finale, et pour les jeunes filles l'apparition d'une ménarche précoce et ses conséquences psychologiques. Depuis une trentaine d'années, l'adoption internationale est de plus en plus importante dans le monde occidental. Les enfants adoptés ont un risque plus important de voir se développer une puberté précoce, caractérisée par son caractère parfois explosif.

Nous avons étudié de manière rétrospective une cohorte de 79 enfants présentant une puberté précoce centrale, 74 d'entre eux ont reçu un traitement freinateur par agoniste de LHRH. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en terme de paramètres auxologiques et de maturation osseuse entre les enfants adoptés et les non adoptés au moment de la puberté. En revanche, la vitesse de croissance l'année précédant le diagnostic de puberté précoce était significativement plus importante pour les jeunes filles adoptées ($+4.7 \pm 3.6$ SDS vs $+1.9 \pm 2.8$ SDS pour les non adoptées, $p < 0.05$). L'analyse des tailles prédites après 2 ans de traitement retrouvait un gain modeste (2.5cm) par rapport aux tailles prédites au début du traitement. Ces résultats sont probablement liés à la grande hétérogénéité de nos sujets. D'autres études avaient retrouvé des résultats similaires, et discutaient un traitement combiné par agoniste de LHRH / hormone de croissance dans la prise en charge des pubertés précoces.

MOTS-CLES :

Puberté précoce centrale

Adoption

Vitesse de croissance

Agoniste de LHRH

Taille prédite