

# Traitement de la puberté précoce par un agoniste du GnRH (triptoréline) chez les filles : évolution des caractères sexuels secondaires, de la maturation osseuse, de la taille et du poids pendant et après traitement

## *Treatment of central precocious puberty with Gonadotropin-Releasing Hormone agonist (triptorelin) in girls : breast development, skeletal maturation, height and weight evolution during and after treatment*

**A. Messaoui, G. Massa, S. Tenoutasse et C. Heinrichs**

Service de Pédiatrie, Unité d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, U.L.B.

### RESUME

La puberté précoce centrale est traitée par les agonistes du GnRH pour stabiliser le développement pubertaire et promouvoir la taille finale en réduisant la vitesse de maturation osseuse. Cependant, la taille n'est pas toujours augmentée par rapport aux prédictions et un gain pondéral survient parfois.

Nous avons revu les dossiers de 19 filles traitées pour puberté précoce centrale par injection mensuelle de 3,75 mg de triptoréline. Le développement pubertaire, l'âge osseux (AO), la taille, le poids et l'indice de masse corporelle ou body mass index (BMI) ont été évalués au début (âge chronologique :  $7,8 \pm 1,8$  ans, moyenne  $\pm$  écart-type), à la fin du traitement ( $10,6 \pm 1,1$  ans) et à la taille finale ( $14,9 \pm 2,5$  ans).

Au début du traitement, le développement pubertaire était S3 (S2 à 4), l'AO  $10,6 \pm 1,7$  ans, la taille  $2,1 \pm 1,1$  SDS (score de déviation standard) et le BMI  $1,3 \pm 0,8$  SDS. Sous traitement, le développement mammaire a été stabilisé voire a diminué et la maturation osseuse a décéléré. La taille finale ( $162,3 \pm 6,6$  cm ;  $0,0 \pm 1,1$  SDS) ne différait pas des prédictions pré-traitement et était dans les limites de la taille cible familiale. Les BMI au début, à l'arrêt du traitement et à taille finale étaient  $1,3 \pm 0,8$  ;  $1,6 \pm 0,8$  et  $1,4 \pm 0,9$  SDS.

En conclusion, dans notre population, le traitement de la puberté précoce centrale par les agonistes du GnRH stabilise ou fait régresser le développement pubertaire, diminue la vitesse de maturation osseuse et n'augmente ni la taille finale, ni le poids. D'autres aspects que la taille devraient être pris en considération dans les indications d'un tel traitement.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 27-32

### ABSTRACT

Central precocious puberty (CPP) is treated with GnRH analogues to stabilize secondary sexual characteristics and to prevent loss of final height (FH) due to accelerated bone maturation. However, some studies suggest that FH is not always improved and that treatment may induce excessive weight gain.

We analysed data from 19 girls treated for CPP with monthly injections of 3.75 mg triptorelin. Pubertal development, bone age, height, weight and body mass index (BMI) were evaluated at start (chronological age :  $7.8 \pm 1.8$  yrs, mean  $\pm$  SD), at the end of treatment ( $10.6 \pm 1.1$  yrs) and at FH ( $14.9 \pm 2.5$  yrs).

At start of treatment, breast (B) development was B3 (from 2 to 4), bone age  $10.6 \pm 1.7$  yrs, height  $2.1 \pm 1.1$  SDS and BMI  $1.3 \pm 0.8$  SDS. Treatment stabilized or reduced breast development and decreased bone maturation. Final height was  $162.3 \pm 6.6$  cm ( $0.0 \pm 1.1$  SDS) and was comparable to predicted adult height at the start of treatment and to corrected mid-parental height. BMI SDS at the start, the end of treatment and at final evaluation were  $1.3 \pm 0.8$ ,  $1.6 \pm 0.8$  and  $1.4 \pm 0.9$  SDS.

In conclusion, in our girls with central precocious puberty, treatment with GnRH agonist stabilized or decreased breast development and stabilized bone maturation, but did not increase neither final height nor weight. Aspects other than height should also be taken into account when considering treatment of children with precocious puberty.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 27-32

Key words : central precocious puberty, GnRH agonist, final height

## INTRODUCTION

La puberté est dite précoce lorsqu'elle commence à un âge inférieur à 2,5 écarts-types en deçà de la moyenne observée actuellement en Europe Occidentale, c'est-à-dire quand le développement mammaire survient avant 8 ans chez la fille ou le développement testiculaire avant l'âge de 9 ans chez le garçon<sup>1</sup>. Lorsqu'elle est centrale, elle résulte d'une réactivation prématurée de la sécrétion pulsatile de *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH) au niveau de l'hypothalamus<sup>2</sup>. Ce phénomène entraîne la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires qui stimulent les gonades et augmentent les taux de stéroïdes sexuels circulants. La puberté précoce centrale est 5 à 8 fois plus fréquente chez la fille que chez le garçon et le plus souvent idiopathique alors que, chez le garçon, elle est organique dans plus de 80 % des cas<sup>2</sup>. La puberté précoce peut évoluer plus ou moins lentement ce qui influence son pronostic<sup>3</sup>.

L'impact d'un développement pubertaire précoce est double : au niveau statural et au niveau psychologique. Sur le plan de la croissance, ces enfants connaissent souvent une grande taille au moment du diagnostic mais aussi une avance de la maturation osseuse et risquent une petite taille finale due à la fusion prématurée du cartilage de croissance des os longs<sup>2</sup>. De plus, le développement mammaire précoce et, *a fortiori*, la ménarche précoce peuvent être à l'origine d'un décalage par rapport aux pairs, d'un sentiment de gêne et parfois de problèmes allant jusqu'à des troubles comportementaux et une perte de sociabilité<sup>4</sup>.

Les objectifs du traitement sont donc d'arrêter le développement pubertaire prématuré (mammaire), d'éviter la ménarche précoce, de réduire la vitesse de maturation osseuse trop rapide en vue d'atteindre une taille adulte normale et de prévenir les perturbations psychologiques résultant d'une discordance entre l'aspect physique et l'âge chronologique, mental et psycho-sexuel<sup>2</sup>.

Les agonistes analogues du GnRH, en particulier les formes dépôt, sont utilisés sur un plan clinique depuis les années 80 et sont actuellement acceptés comme étant le traitement de choix de la puberté précoce centrale<sup>5</sup>. L'administration du GnRH à une fréquence supra physiologique entraîne une inhibition de la sécrétion de gonadotrophines, suite à une désensibilisation des récepteurs hypophysaires au GnRH par une stimulation ininterrompue de ceux-ci. De nombreuses études ont démontré qu'après l'effet initial de " *flare-up* ", on observe une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique<sup>6,7</sup> et un arrêt du développement pubertaire. Cependant, il existe toujours une polémique quant à l'efficacité de ce traitement<sup>8</sup>. Des études récentes montrent de grandes variabilités dans les tailles finales chez des patients atteints de puberté précoce centrale, traités ou non (de 149,6 cm à 165,5 cm)<sup>1</sup>. Certains suggèrent que le traitement par les agonistes du GnRH n'est pas également efficace

dans tous les cas et qu'une taille finale satisfaisante peut être obtenue sans traitement chez les patients atteints de puberté précoce centrale qui ont un bon pronostic initial<sup>8</sup>. De plus, le développement d'une obésité au cours du traitement a parfois été imputé à celui-ci<sup>9</sup>.

Le but de cette analyse est d'étudier les effets du traitement sur le développement pubertaire, la maturation osseuse et l'évolution de la taille et du poids au cours, à l'arrêt du traitement et à la taille finale, au sein d'un groupe de 19 patientes atteintes de puberté précoce centrale et traitées par Décapeptyl® (triptoréline).

## SUJETS ET METHODES

### Sujets

Entre 1989 et 2002, dans l'Unité d'Endocrinologie Pédiatrique de l'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, 68 enfants (11 garçons, 57 filles) ont été traités pour une puberté précoce centrale. Parmi les 40 patients ayant terminé leur traitement, les critères de sélection retenus pour cette étude ont été un traitement de la puberté précoce centrale par Décapeptyl® exclusivement pendant un an au moins et la connaissance du poids et de la taille à la taille finale. Ainsi 23 patients, à savoir 19 filles et 4 garçons, ont été retenus. Le nombre de garçons étant faible, nous n'avons analysé ici que les données des 19 filles. Quatre parmi elles ont été adoptées. Dix-huit patientes étaient atteintes de puberté précoce centrale idiopathique et une patiente présentait une puberté précoce suite à une hydrocéphalie.

### Méthodes

L'indication d'un traitement s'est basée sur différents facteurs comme l'âge, le vécu du développement pubertaire par l'enfant et sa famille, le risque de petite taille adulte et la rapidité d'évolution des manifestations cliniques. Le traitement a consisté en une injection de triptoréline à raison de 3,75 mg I.M. toutes les 4 semaines. La décision d'arrêter le traitement, prise en concertation avec la famille et l'enfant, a été basée sur des facteurs auxologiques et surtout psychologiques comme la maturité et l'acceptation par l'enfant de la reprise du développement pubertaire.

Sous traitement, le suivi des patients était trimestriel. A chaque visite, ont été évalués le stade pubertaire, la taille et le poids. Le stade pubertaire a été évalué par le développement mammaire selon la méthode de Tanner<sup>10</sup> et est exprimé en stade S de développement pubertaire. La taille a été exprimée en score de déviation standard (SDS) d'après les normes de Tanner et Whitehouse<sup>11</sup>. Quand la taille des parents était disponible, la taille cible familiale a été calculée selon la formule suivante : taille cible familiale (cm) = [(taille de la mère + taille du père - 13) / 2] ± 8,5 cm. La taille considérée comme finale est la taille atteinte

lors de la dernière évaluation avec une vitesse de croissance inférieure à 1 cm au cours des 6 derniers mois. La vitesse de croissance a été calculée lors de l'année précédant le traitement et au cours de la première année de traitement, et convertie en score de déviation standard (SDS) d'après les références de Tanner et Whitehouse<sup>11</sup>. L'indice de masse corporelle (*Body Mass Index* ou BMI = poids/taille<sup>2</sup>) est exprimé en BMI SDS selon les références de Cole *et al*<sup>12</sup>. Surcharge pondérale et obésité ont été définies d'après les critères internationaux de Cole *et al*<sup>13</sup>. L'âge osseux (AO) a été déterminé par un seul observateur en accord avec la méthode de Greulich et Pyle<sup>14</sup> et la taille adulte prédite en utilisant les tables de Bayley et Pinneau<sup>15</sup>. Le gain en taille a été défini comme la différence entre la taille finale et la taille adulte prédite au début du traitement.

## Statistique

La plupart des résultats ont été exprimés en moyenne  $\pm$  1 écart-type ou en proportion, les stades de Tanner pour le développement pubertaire en médiane, valeur minimale et valeur maximale. Les tests utilisés ont été le test *t* de Student pour données paires, le test ANOVA pour mesures dépendantes. Le coefficient de Pearson a été calculé pour examiner la relation entre deux variables et une régression linéaire simple a permis de voir s'il était significatif. Le seuil de signification a été fixé à  $p < 0,05$ .

## RESULTATS (Tableau)

### Avant traitement

Bien que les premiers symptômes de développement mammaire à l'anamnèse soient rapportés à l'âge de  $6,4 \pm 1,7$  ans, le traitement a débuté à un âge chronologique de  $7,8 \pm 1,8$  ans. La durée de la puberté précoce avant traitement était donc de  $1,4 \pm 0,7$  ans. Le stade pubertaire était S3 (de 2 à 4). Trois sur les 19 filles étaient réglées. L'AO était de  $10,6 \pm 1,7$  ans ce qui représentait une avance d'AO de  $2,7 \pm 1,0$  ans. La vitesse de croissance pré-traitement était de  $8,0 \pm 3,4$  cm/an ou de  $2,4 \pm 1,2$  SDS. La taille pour l'âge chronologique était de  $2,1 \pm 1,1$  SDS et pour l'AO de  $0,1 \pm 1,6$  SDS. Les BMI au début du développement mammaire et au début du traitement étaient respectivement de  $1,1 \pm 0,8$  SDS et de  $1,3 \pm 0,8$  SDS. Exprimé en SDS pour l'âge osseux, le BMI au début du traitement est de  $1,0 \pm 0,6$ . Au début du traitement, 9 filles étaient en surcharge pondérale et 3 étaient obèses. La taille adulte prédite au début du traitement était en harmonie avec la taille cible familiale :  $161,1 \pm 7,6$  cm *versus*  $161,0 \pm 6,2$  cm.

### Pendant et à l'arrêt du traitement

La durée du traitement a été de  $2,8 \pm 2,0$  ans et l'arrêt de la triptoréline s'est fait à l'âge de  $10,6 \pm 1,1$  ans.

Tableau : Tableau récapitulatif des résultats.	
Paramètres	Valeurs (n = 19)
<i>Avant traitement</i>	
Taille cible familiale (cm)	161,0 $\pm$ 6,2
Age aux premiers signes pubertaires (ans)	6,4 $\pm$ 1,7
Age au début du traitement (ans)	7,8 $\pm$ 1,8
Age osseux ou AO (ans)	10,6 $\pm$ 1,7
Avance d'âge osseux (ans)	2,7 $\pm$ 1,0
Taille (cm)	137,1 $\pm$ 13,5
Taille SDS (SD)	2,1 $\pm$ 1,1
Taille adulte prédite (cm)	161,1 $\pm$ 7,6
Poids (kg)	36,8 $\pm$ 8,8
Indice de masse corporelle ou BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19,3 $\pm$ 2,1
BMI SDS (SD)	1,3 $\pm$ 0,8
BMI SDS pour l'AO (SD)	1,0 $\pm$ 0,6
Tanner (stade)	3 (de 2 à 4)
<i>La première année de traitement</i>	
Vitesse de croissance (cm/an)	5,4 $\pm$ 1,2
Vitesse de croissance SDS pour l'âge (SD)	- 0,3 $\pm$ 1,5
Vitesse de croissance SDS pour l'AO (SD)	- 1,5 $\pm$ 1,2
<i>A l'arrêt du traitement</i>	
Age chronologique (ans)	10,6 $\pm$ 1,1
Durée du traitement (ans)	2,8 $\pm$ 2,0
Age osseux (ans)	12,0 $\pm$ 0,7
Avance d'âge osseux (ans)	1,4 $\pm$ 1,0
Taille (cm)	151,0 $\pm$ 6,2
Taille SDS (SD)	1,5 $\pm$ 1,2
Taille adulte prédite (cm)	165,2 $\pm$ 6,7
Poids (kg)	50,3 $\pm$ 6,7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,1 $\pm$ 2,7
BMI SDS (SD)	1,6 $\pm$ 0,8
BMI SDS pour l'AO (SD)	1,4 $\pm$ 0,6
Tanner (stade)	3 (de 1 à 4)
<i>Après traitement</i>	
Age au dernier contact (ans)	14,9 $\pm$ 2,5
Délai depuis fin du traitement (ans)	4,2 $\pm$ 1,9
Taille finale (cm)	162,3 $\pm$ 6,6
Taille finale SDS (SD)	0,0 $\pm$ 1,1
Poids (kg)	65,9 $\pm$ 14,4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,8 $\pm$ 3,8
BMI SDS (SD)	1,4 $\pm$ 0,9
Age à la ménarche (ans)	11,9 $\pm$ 1,4
Délai fin du traitement - ménarche (ans)	1,3 $\pm$ 0,7

### Le développement pubertaire

Le développement mammaire a régressé de deux stades de Tanner pour 3 filles, de un stade pour 7 filles et n'a pas progressé chez les 9 autres. Sous traitement, les menstruations des patientes précédemment réglées ont disparu et aucune menstruation n'est apparue parmi les autres patientes.

### La maturation osseuse

L'AO à l'arrêt du traitement était de  $12,0 \pm 0,7$  ans. L'avance d'AO est passée de  $2,7 \pm 1,0$  ans avant à  $1,4 \pm 1,0$  ans après traitement soit une diminution significative de  $1,4 \pm 0,8$  ans ( $p < 0,001$ ).

### La taille

A l'arrêt du traitement, la taille pour l'âge

chronologique était de  $1,5 \pm 1,2$  SDS et la taille pour l'AO de  $0,5 \pm 1,5$  SDS. La croissance pendant le traitement était de  $13,8 \pm 10,4$  cm. La taille adulte prédite à l'arrêt du traitement était de  $165,2 \pm 6,7$  cm soit une augmentation par rapport à la taille adulte prédite pré-traitement de  $4,2 \pm 4,6$  cm ( $p$  : NS).

#### La vitesse de croissance

Au cours de la première année de traitement, la vitesse de croissance était de  $5,4 \pm 1,2$  cm/an, ce qui est significativement ( $p < 0,001$ ) moins qu'avant traitement. Lors de la première année de traitement, la vitesse de croissance SDS pour l'âge chronologique était de  $-0,3 \pm 1,5$  SDS et pour l'AO de  $-1,5 \pm 1,2$  SDS. Elle était donc légèrement en dessous de la moyenne pour l'âge chronologique mais significativement ( $p < 0,001$ ) inférieure à la normale pour l'âge osseux.

#### Le poids

A l'arrêt du traitement, 8 filles étaient en surcharge pondérale et 6 filles étaient obèses. Le BMI pour l'âge chronologique était de  $1,6 \pm 0,8$  SDS, ce qui ne diffère pas de la situation pré-traitement (Figure 1). Exprimé en SDS pour l'âge osseux, le BMI est de  $1,4 \pm 0,6$ .

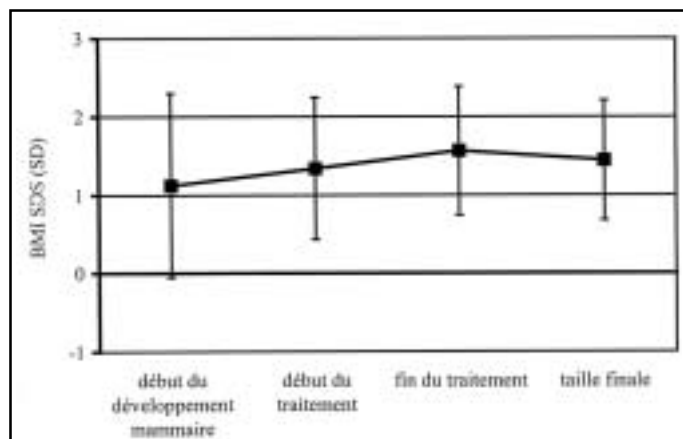


Figure 1 : Evolution du BMI exprimé en SDS pour l'âge chronologique au début du développement mammaire, au début et à la fin du traitement, et à la taille finale.

#### Lors de l'évaluation finale

L'âge atteint lors du dernier contact était de  $14,9 \pm 2,5$  ans, ce qui représente un suivi de  $4,2 \pm 2,3$  ans après l'arrêt du traitement.

#### Le développement pubertaire

Toutes les filles étaient réglées à la dernière évaluation. L'âge d'apparition des règles était de  $11,9 \pm 1,4$  ans soit un délai de  $1,3 \pm 0,7$  ans après arrêt du traitement. Le délai d'apparition des règles était indépendant de la durée du traitement, de l'âge au début ou à l'arrêt du traitement.

#### La taille

Les patientes ont atteint une taille finale de  $162,3 \pm 6,6$  cm soit  $0,0 \pm 1,1$  SDS. Depuis le début du traitement, la croissance a été de  $25,2 \pm 10,4$  cm. La croissance depuis l'arrêt du traitement était de  $11,4 \pm 3,4$  cm et était inversement corrélée à l'âge ( $r = -0,511$  ;  $p = 0,026$ ) et à l'AO à l'arrêt du traitement ( $r = -0,590$  ;  $p = 0,008$ ) mais indépendante de l'âge au début du traitement. Il n'y avait pas de différence significative entre la taille adulte prédite pré-traitement et la taille finale qui était comparable avec la taille cible familiale. A la taille finale, toutes les filles ont atteint leur taille cible familiale. La taille finale n'est pas liée à la taille cible familiale ( $r = 0,0401$  ;  $p$  : NS). Le gain en taille (= taille finale - taille adulte prédite au début du traitement) était de  $1,3 \pm 4,4$  cm. Il n'était pas corrélé à l'âge au début du traitement (Figure 2) ni à la durée du traitement.

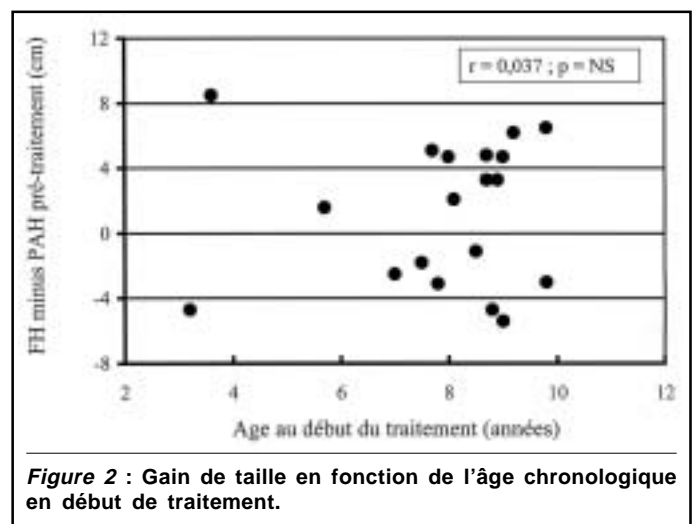


Figure 2 : Gain de taille en fonction de l'âge chronologique en début de traitement.

#### Le poids

Lors du dernier contact, le BMI était de  $1,4 \pm 0,9$  SDS et comparable aux chiffres à l'arrêt du traitement (Figure 1). Au début, à la fin du traitement et lors du dernier contact, il y avait respectivement 9/19, 8/19 et 8/19 patientes en surcharge pondérale et 3/19, 6/19 et 4/19 patientes obèses.

#### DISCUSSION

La puberté précoce centrale consiste en une réactivation prématurée de l'activité pulsatile en GnRH de l'hypothalamus. Elle touche bien plus souvent la fille que le garçon<sup>2</sup>. Elle est, chez la fille, le plus fréquemment idiopathique alors qu'une origine organique est retrouvée dans plus de 80 % des cas chez le garçon<sup>2</sup>. L'immigration d'un pays en voie de développement pendant l'enfance vers nos pays, observée chez des enfants adoptés, semble un facteur favorisant pour le développement d'une puberté précoce chez la fille et différentes hypothèses ont été avancées comme causes de la maturation sexuelle précoce chez ces enfants<sup>16</sup>.

Le traitement de la puberté précoce centrale par les agonistes du GnRH entraîne rapidement une inhibition de la sécrétion de gonadotrophines et est reconnu comme le meilleur traitement actuel<sup>5</sup>. Nous avons investigué les effets du traitement par triptoréline chez 19 filles atteintes de puberté précoce centrale et arrivées à taille finale.

Au niveau pubertaire, le traitement stabilise le développement mammaire et le fait parfois même régresser. Ces constatations peuvent expliquer la contribution du traitement au bien-être des patientes qui semble s'améliorer sous traitement, en particulier parmi les filles chez qui une régression du développement mammaire est observée<sup>4</sup>. En effet, les filles atteintes de puberté précoce centrale peuvent être très embarrassées par les différences physiques qu'elles vivent par rapport à leurs pairs et gênées face à l'apparition précoce des règles. Cependant, les études sur l'impact psychologique sont rares et de réalisation difficile.

Après traitement, le délai d'apparition des règles est de  $1,3 \pm 0,7$  ans ce qui est comparable aux résultats d'autres investigateurs<sup>17</sup>. Ce délai est indépendant de la durée du traitement, de l'âge au début et à l'arrêt du traitement. Les effets du traitement semblent donc réversibles.

D'une part, nous avons constaté une décélération de la maturation osseuse chez nos patientes atteintes de puberté précoce centrale au cours du traitement. D'autre part, nous avons observé que le traitement par les agonistes du GnRH diminue la vitesse de croissance sous la normale, ceci en accord avec d'autres études récentes<sup>18</sup>. Cette diminution excessive de la vitesse de croissance pourrait, en partie, être due à une sénescence prématurée du cartilage de croissance induite par l'exposition aux œstrogènes antérieure au traitement<sup>18</sup>. Rappelons que la vitesse de croissance étudiée était celle au cours de la première année de traitement et qu'elle diminue encore par la suite (données non montrées). Cet effet sur la vitesse de croissance contrecarre l'effet des agonistes du GnRH sur la vitesse de maturation osseuse et pourrait expliquer que, contrairement à de nombreuses études sur le sujet<sup>1</sup>, nous n'avons pas pu montrer de différence significative entre la taille finale et la taille adulte prédite pré-traitement. Dans notre étude, la prédiction de la taille pré-traitement était cependant assez satisfaisante puisqu'en harmonie avec la taille cible familiale.

De plus, si la méthode de Bayley et Pinneau est la plus précise pour les patients atteints de puberté précoce, elle n'est *stricto sensu* applicable que dans des circonstances physiologiques et a une tendance intrinsèque à la surestimation de la taille adulte prédite dans la puberté précoce<sup>19</sup>, ce qui pourrait minimiser l'effet du traitement sur la taille finale. L'un des objectifs du traitement par les agonistes du GnRH est d'obtenir une taille finale dans les limites de la taille cible génétique, ce qui est le cas dans notre étude. Néanmoins, le bénéfice de ce traitement sur la taille

finale a bien été démontré, surtout lorsque la puberté précoce se déclare avant l'âge de 6 ans et si la puberté est rapidement progressive<sup>20,21</sup>.

Notons que l'âge de nos patientes au début de traitement est assez élevé (5 filles seulement sur 19 ont moins de 7,5 ans à l'initiation du traitement) ; or il semble actuellement établi que l'effet du traitement sur la taille reste limité chez les filles de plus de 7,5 ans<sup>22</sup>. Comme dans d'autres études<sup>1</sup>, le paramètre le plus prédictif de la taille finale est la taille à l'arrêt du traitement. Chez nos patientes, la croissance après traitement est indépendante de la durée de celui-ci et le gain en taille indépendant de l'âge du début du traitement.

Un effet secondaire souvent attribué aux agonistes du GnRH est la prise de poids durant le traitement entraînant parfois le développement d'une obésité<sup>19</sup>. Cependant, peu d'études dans le passé se sont focalisées sur ce problème dans la puberté précoce centrale et son traitement. Le facteur le plus prédictif du développement d'une surcharge pondérale ou d'une obésité est le BMI SDS au début du traitement. Dans notre étude, 12/19 patientes étaient en surcharge pondérale ou obèses au début et, pour la plupart d'entre elles, aucun changement n'a été observé à la fin du traitement et lors du dernier contact. Ces observations correspondent à celles de Palmert *et al*<sup>8</sup> : l'obésité est plus fréquente chez les patients souffrant de puberté précoce centrale mais sans relation avec le traitement. L'exposition précoce aux stéroïdes sexuels modifie la corpulence et pourrait contribuer à ce gain de poids. La surcharge pondérale semble survenir progressivement au cours des années précédant le traitement : la prise de poids pourrait être considérée comme un des premiers symptômes de la puberté précoce. Néanmoins, nous n'avons pas pu démontrer de corrélation entre l'importance de la surcharge pondérale et la durée de la puberté précoce avant traitement.

Nous pouvons conclure que, dans notre population, si le traitement par les agonistes du GnRH dans la puberté précoce centrale stabilise ou diminue le développement pubertaire et la maturation osseuse, il n'augmente pas la taille finale probablement par son action négative sur la vitesse de croissance et n'augmente pas l'excès pondéral, déjà souvent présent avant traitement. La taille finale n'est pas augmentée mais l'évolution naturelle de la puberté précoce centrale aurait probablement entraîné une perte de taille par rapport aux prédictions. Les effets secondaires du Décapeptyl® sont rares et ne sont pas le développement d'une surcharge pondérale. Les effets du traitement sont réversibles. D'autres aspects que la taille devraient être pris en considération dans les indications de traitement chez des filles souffrant de puberté précoce centrale, comme le vécu de ce développement pubertaire par l'enfant, et l'injection d'agonistes du GnRH ne serait pas nécessaire chez toutes les patientes atteintes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Partsch CJ, Sippel WG : Treatment of central precocious puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 16 : 165-89
2. Grumbach MM, Styne DM : Puberty : ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In : Williams RH, ed. *Williams textbook of endocrinology*. 9<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Sanders, 1998 : 1509-603
3. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R : Precocious puberty in girls : early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989 ; 64 : 1170-6
4. Xhrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C et al : Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. *Acta Paediatrica* 1997 ; 86 : 808-15
5. Lebrethon MC, Bourguignon JP : Management of central isosexual precocity : diagnosis, treatment, outcome. *Curr Opin Pediatr* 2000 ; 12 : 394-9
6. Bourguignon JP, Heinrichs C, Van Vliet G et al : Evaluation and significance of the degree of pituitary-gonadal inhibition during intranasal administration of buserelin. *Acta Endocrinol* 1987 ; 116 : 519-25
7. Heinrichs C, Craen M, Vanderschueren-Lodeweyckx M et al : Variations in pituitary-gonadal suppression during intranasal buserelin and intramuscular depot-triptorelin therapy for central precocious puberty. Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology. *Acta Paediatrica* 1994 ; 83 : 627-33
8. Léger J, Reynaud R, Czernichow P : Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require Gonadotropin-Releasing Hormone agonist treatment ? *J Pediatr* 2000 ; 137 : 819-25
9. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF, Crigler JF, Crawford JD, Boepple PA : Is obesity an outcome of Gonadotropin-Releasing Hormone agonist administration ? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 4480-8
10. Tanner JM : *Growth at adolescence*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1962
11. Tanner JM, Whitehouse RH : Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976 ; 51 : 170-9
12. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA : Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995 ; 73 : 25-9
13. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH : Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey. *BMJ* 2000 ; 320 : 1-6
14. Greulich WW, Pyle SI : *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2<sup>nd</sup> edition. Stanford, Stanford University Press, 1959
15. Bayley N, Pinneau SR : Tables for predicting adult height from skeletal age : revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952 ; 40 : 423-41
16. 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. *Human Reproduction* 2001 ; 16 : 1020-6
17. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG : Long-term outcome after depot Gonadotropin-Releasing Hormone agonist treatment of central precocious puberty : final height, body proportions, body composition, bone mineral density and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 4583-90
18. Weise M, Flor A, Barnes KM, Cutler GB, Baron J : Determinants of growth during Gonadotropin-Releasing Hormone analog therapy for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 103-7
19. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S et al : Final height in central precocious puberty after long-term treatment with a slow-release GnRH agonist. *Arch Dis Child* 1996 ; 75 : 292-7
20. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr : Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists : the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 4711-6
21. Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantleifer D : Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 415-20
22. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D et al : Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty : a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 3575-8

### Correspondance et tirés à part :

A. MESSAAOUI  
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola  
Service de Pédiatrie, Unité d'Endocrinologie Pédiatrique  
Avenue J.J. Crocq 15  
1020 Bruxelles

Travail reçu le 26 juillet 2004 ; accepté dans sa version définitive le 17 décembre 2004.