

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD –LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015

N° 275 / 2015

**EFFICACITE ET TOLERANCE DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX
FREINATEURS DE CROISSANCE CHEZ LES ADOLESCENTS DE GRANDE TAILLE
CONSTITUTIONNELLE : REVUE SYSTEMATISEE DE LA LITTERATURE**

THESE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le 21 octobre 2015
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

DOYE Emilie née le 12/10/1988 à LURE

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon Est
Liste des enseignants 2014/2015

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et Prévention

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale

Calender	Alain	Génétique
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Chatelain	Pierre	Pédiatrie
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et

Roman	Sabine	prévention
Tardy Guidollet	Véronique	Physiologie
Tristan	Anne	Biochimie et biologie moléculaire
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
		Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet	Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Chanelière	Marc
Farge	Thierry
Figon	Sophie

Le Serment d'Hippocrate

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

A monsieur le Professeur NICOLINO,

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury, veuillez trouver l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance pour nous avoir permis de réaliser ce travail.

Vous m'accordez la confiance pour intégrer votre équipe durant les deux prochaines années et soyez assuré de ma profonde gratitude.

A monsieur le Professeur KASSAI-KOUPAI,

Nous vous sommes reconnaissants de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail, recevez l'expression de notre respectueuse considération.

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et de m'avoir fait partager votre passion pour l'épidémiologie.

A monsieur le Professeur RAVEROT,

Vous nous faites l'honneur de participer à notre jury, soyez assuré de l'expression de notre profond respect.

A madame le Docteur BERNOUX,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de notre jury. J'ai particulièrement apprécié travailler à tes côtés, merci pour ta disponibilité et ta pédagogie.

A toutes les équipes médicales et paramédicales des différents services qui m'ont accueillie durant mon internat, et particulièrement à l'équipe d'endocrinologie pédiatrique de Genève pour leur formation précieuse durant ce dernier semestre.

A ma famille,

A mes parents, pour votre amour, votre éducation, votre soutien infaillible, pour tout ce que vous m'avez apporté et dont vous n'avez qu'une toute petite idée.

A mes grands-parents, Papi Jean, Mamie Michèle et Mamie Nicole pour votre bienveillance et vos bons petits soins depuis toujours.

A mes oncles et tantes, Marraine et Titi pour votre présence et vos attentions au quotidien malgré la distance.

A mes cousins et filleuls, Dorian, Lucas, Lilou, Timothé, Ambre, Eva, Victorien et Zélie, pour tous ces bons moments partagés, vos sourires. Vous êtes comme des frères et sœurs.

A mes amis,

Aux Bisontins, Popo pour ta douceur, ta prévenance et tout ce chemin partagé depuis presque un quart de siècle, j'aurais pu te remercier dans la section précédente. François Delabuse, ma soupape, pour ce soutien lors de nos appels quotidiens, ta présence permanente est précieuse. Cindy, mon acolyte durant l'externat, ma compagne de voyage (quelques soient les embûches), pour cet irremplaçable compérage.

Aux globules, Imen, Axou, Po et Anne-Li pour tous ces inoubliables bons moments lyonnais. Imen pour ta présence à toute épreuve, nos belles soirées mais surtout pour ta délicatesse, sans oublier tes talents d'hôte. Axou pour ton humour et ton enthousiasme.

A mes cointernes de pédiatrie, ces belles rencontres, Clélia, Linda, FX, Chadia. Clélia, Linda, le trio, pour cette complicité découverte en néonatalogie, devenue très chère.

A mes belles découvertes Valentinoises, Charlotte, Lolo, Mathou, Mélanie, pour ces souvenirs d'internat, ces fou-rires et pour cette belle aventure qui continue.

A mes collègues devenues bien plus, Lucie, Aurélie, Marie-Pierre et Caroline. Lucie pour ton soutien en général, et ton aide dans ce travail.

Table des matières

Liste des abréviations et acronymes	14
Introduction.....	15
Justification scientifique	15
Hypothèse	17
Objectifs	17
Méthodes	18
Critères d'éligibilité des études	18
Types d'études	18
Population	18
Interventions	18
Comparaison.....	19
Outcome.....	19
Méthode de recherche pour l'identification des études	19
Stratégie de recherche PubMed pour l'évaluation de l'efficacité des traitements	19
Stratégie de recherche Cochrane pour l'évaluation de l'efficacité des traitements et des évènements indésirables.....	20
Stratégie de recherche PubMed pour l'évaluation des évènements indésirables	20
Sélection des études.....	20
Evaluation des études	20
Processus de recueil de données et données recueillies	21
Analyse des données et analyses statistiques.....	22
Risque de biais de la revue systématique de la littérature.....	22
Résultats	24
Etudes sélectionnées.....	24
Caractéristiques des études incluses.....	26
Etudes concernant les filles de grande taille constitutionnelle	29
Etudes concernant les adolescents de grande taille constitutionnelle des deux sexes.....	35
Etudes concernant les garçons de grande taille constitutionnelle	37
Evaluation de la qualité méthodologique, de la qualité du report et des biais de chaque étude incluse.....	41
Evaluation de la qualité méthodologique et de qualité du report des études incluses	41
Evaluation des biais dans chaque étude incluse	43
Evaluation globale de la qualité méthodologique des études incluses	55
Résultats des études incluses.....	55
Synthèse des résultats des études concernant les filles de grande taille constitutionnelle.....	62

Synthèse des résultats des études concernant les garçons de grande taille constitutionnelle....	70
Résultats de l'analyse sur le retentissement psychologique de l'étude de Binder via un questionnaire	72
Evènements indésirables.....	74
Etudes concernant les évènements indésirables à court terme du traitement par stéroïdes sexuels à hautes doses chez les filles de grande taille constitutionnelle.....	76
Etudes concernant les évènements indésirables à long terme du traitement par stéroïdes sexuels à hautes doses chez les filles de grande taille constitutionnelle.....	81
Etudes concernant les évènements indésirables du traitement par stéroïdes sexuels chez les garçons de grande taille constitutionnelle	85
Discussion	88
Résumé des résultats	88
Evaluation de l'efficacité des traitements freinateurs de croissance	88
Evaluation de la satisfaction et du retentissement psychologique.....	90
Evaluation des évènements indésirables	90
Forces, limites et biais de la revue	91
Interprétation des résultats et implications.....	93
Conclusion	95
Bibliographie.....	97
Annexe 1 : Recommandations PRISMA.....	101
Annexe 2 : Score de JADAD	102
Annexe 3 : Echelle de New Castle Ottawa	103
Annexe 4 : Grille d'évaluation CONSORT	104
Annexe 5 : Grille d'évaluation STROBE.....	106

Liste des abréviations et acronymes

AC : âge chronologique

AO : âge osseux

BP : Bayley et Pinneau

CE : œstrogènes conjugués

DES : diéthylstilbestrol

EE : éthinylestradiol

GP : Greulich et Pyle

IGF : Insulin-like growth factor

IPH : index of potential height

IM : intramusculaire

PAH : predicted adult height : taille adulte prédite

PO : per os

RWT : Roche-Wainer-Thissen

TE : énanthate de testostérone

TW : Tanner-Whitehouse

Introduction

Justification scientifique

La grande taille est définie par une taille supérieure au 97ème percentile ou à 2DS par rapport à la taille moyenne pour un âge, un sexe dans une population donnée. On parle de gigantisme si la taille est supérieure à 3DS.

Elle peut être secondaire, mais est le plus souvent de type constitutionnel (>80% des cas) [1]. L'équipe de Davies a proposé, en 2014 dans un travail sur les investigations des grandes tailles, une classification des causes secondaires de la façon suivante [2] :

- Excès de facteurs de croissance : obésité (insuline, IGF-I), syndrome de Wiedemann-Beckwith (IGF-II)
- Excès de sécrétion d'hormone de croissance : adénome hypophysaire, syndrome de McCune Albright, NEM 1
- Excès de production de stéroïdes sexuels : puberté précoce, hyperandrogénie
- Hyperthyroïdie
- Déficit en facteurs nécessaires à l'arrêt de la croissance : hypogonadisme hypogonadotrope, déficit en aromatase, insensibilité aux androgènes
- Déficit en facteurs nécessaires à la limitation de l'allongement osseux : syndrome de Marfan, homocystinurie
- Anomalies génétiques (Syndrome de Klinefelter, Sotos, Weaver) ou mutation des récepteurs des facteurs de croissance.

En endocrinologie pédiatrique, après avoir éliminé les causes secondaires, l'objectif est d'évaluer le pronostic de taille à l'âge adulte en se basant principalement sur la taille de l'enfant et l'âge osseux. Il existe pour cela plusieurs méthodes : Bayley et Pinneau [3], Tanner-Whitehouse [4-5], Roche-Wainer-Thissen [6], méthode de l'index potentiel de taille, logiciels informatiques BoneXpert. La méthode de Bayley et Pinneau est la plus ancienne et la plus fréquemment utilisée. Elle se base sur la fraction de taille adulte achevée en fonction de l'âge osseux évalué selon l'atlas de Greulich et Pyle [7]. La prédiction de taille adulte se fait toujours avec une certaine marge d'erreur, la précision augmentant avec l'âge de l'enfant. Cependant, il n'y a aucune méthode parfaitement adaptée aux enfants de grande taille. En effet, ces modèles de prédiction sont basés sur des données concernant des enfants présentant une croissance normale. Il n'y a que la méthode de TW Mark II [4-5] qui a inclus un échantillon d'enfants de grande taille (19 filles uniquement). Plusieurs études ont comparé des

méthodes de prédiction chez des enfants de grande taille constitutionnelle non traités, essentiellement Joss en 1992 chez 32 garçons et 100 filles [8-9]. Ce travail concluait à l'absence de méthode de choix fiable, et que l'utilisation devait être adaptée selon le sexe et l'âge osseux voire améliorée par l'introduction de facteurs de correction (erreur systématique) [8 ; 10].

Deuxièmement, il est nécessaire d'évaluer l'indication à débiter un traitement freinateur pour des raisons de retentissement psychologique et social sachant qu'il n'y a pas de recommandation médicale stricte à instaurer un traitement de ce type [11-13]. Il a tout de même été rapporté une association avec la survenue d'anomalies orthopédiques, essentiellement des cyphoses et des scolioses [12-14]. D'après la littérature, il semble que les difficultés psychologiques secondaires à une grande taille surviennent au-delà de 180 cm chez la fille et 195-200 cm chez le garçon [12 ; 15]. Il n'existe pas de score ou d'échelle validé d'évaluation du retentissement psychologique et social. Actuellement, il n'y a pas de recommandation particulière, les indications de traitement se font au cas par cas, et varient énormément selon les pays et les centres. La majorité des praticiens introduisent un traitement lorsque la taille prédite est supérieure à +2 DS avec des signes de souffrance psychologique [15].

Les traitements utilisés actuellement sont principalement les stéroïdes sexuels. Ils sont prescrits depuis les années 1950, avec un pic d'utilisation dans les années 1970-80, essentiellement dans les pays européens, en Australie et aux Etats-Unis [15]. La première étude concernant le traitement par œstrogènes des filles de grande taille constitutionnelle a été publiée par Goldzieher en 1956 [16]. L'idée étant venue de l'observation du retentissement statural des pubertés précoces où l'accélération de la maturation osseuse conduit à une réduction de la taille adulte secondairement à la fusion précoce des cartilages de croissance épiphysaires des os longs [17]. Malgré l'utilisation large de ces traitements, l'efficacité et les effets indésirables, notamment à long terme, restent très discutés. En effet, l'évaluation de l'efficacité de ces traitements est difficile. D'une part, elle est basée sur la prédiction de la taille adulte dont la marge d'erreur influence la réduction de taille moyenne obtenue avec l'utilisation de ces traitements freinateurs. D'autre part, les indications et utilisations de traitement sont très variables (définition de grande taille, âge d'introduction, durée du traitement...) [15]. Pour finir, il n'y a pas dans la littérature de suivi de cohorte à très long terme pour évaluer le retentissement et les effets indésirables de ces traitements. Depuis les années 1990, il existe une augmentation du nombre de publications sur les effets secondaires des traitements par œstrogènes, ce qui a engendré une augmentation des critiques vis-à-vis de l'instauration de traitements freinateurs de croissance, et une diminution des prescriptions même si des études récentes montrent qu'ils sont encore utilisés dans de nombreux pays occidentaux [15 ; 18-19]. Parallèlement, les analogues de la somatostatine ont été étudiés du fait de leur action frénatrice sur

la sécrétion d'hormone de croissance [13 ; 21-23] et des cas traités chirurgicalement par épiphysiodèse au niveau des genoux ont été rapportés [24-25].

Hypothèse

L'hypothèse était donc que l'effet des traitements freinateurs de croissance chez les adolescents de grande taille constitutionnelle était modeste et qu'il pouvait être rapporté des événements indésirables graves au cours du traitement.

Objectifs

L'objectif de ce projet est d'évaluer, par une revue systématisée de la littérature, l'efficacité des traitements médicamenteux freinateurs de croissance (stéroïdes sexuels et analogues de la somatostatine) sur la réduction de taille à l'âge adulte, chez les garçons et les filles de 8 à 17 ans présentant une grande taille constitutionnelle, en comparaison à d'autres traitements freinateurs médicamenteux ou à l'absence de traitement.

L'objectif secondaire est d'évaluer la tolérance de ces traitements.

Méthodes

Nous avons réalisé une revue de la littérature, selon la méthodologie Cochrane [26] et les critères édités par les recommandations internationales Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

Critères d'éligibilité des études

Types d'études

Les études incluses étaient les essais contrôlés randomisés et les essais contrôlés. Etant donné le faible nombre voire l'absence d'études de ce type, les études de cohorte avec comparaison étaient éligibles. Pas de case report ou série de cas.

Les études sélectionnées devaient être publiées en anglais ou en français entre 1985 et 2015, la majorité des études publiées sur le sujet datant des années 1990.

Les études ne répondant pas aux critères des articles scientifiques étaient exclues (absence de résumé, d'auteur ou bibliographie).

Pour les études concernant les événements indésirables, tous les types d'études étaient incluables (y compris les séries de cas et case report). Les études sélectionnées devaient également être publiées en français ou en anglais, entre 1980 et 2015 et répondre aux critères des articles scientifiques.

Population

La population concernée était des adolescents de 8 à 17 ans présentant une grande taille constitutionnelle.

Interventions

Les études évaluaient les interventions ou combinaisons d'interventions médicamenteuses pour le traitement freinateur des grandes tailles constitutionnelles (stéroïdes sexuels et analogues de la somatostatine). L'analyse des événements indésirables concernait uniquement les stéroïdes sexuels.

Comparaison

Les interventions médicamenteuses pour le traitement freinateur de croissance étaient comparées entre elles ou à un groupe contrôle non traité.

Outcome

Primary outcome

Le critère de jugement principal était la réduction de taille obtenue à l'âge adulte mesurée par la différence entre la taille adulte prédite initialement et la taille finale observée.

Secondary outcome

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La réduction de taille obtenue à l'âge adulte mesurée par la différence entre la taille adulte prédite initialement et la taille adulte prédite à la fin du traitement.
- Concernant la tolérance des traitements (stéroïdes sexuels) :
 - Les arrêts de traitements et les arrêts de traitement spécifiquement pour évènement indésirable.
 - La survenue d'évènements indésirables graves.
 - L'ensemble des évènements indésirables rapportés à court, moyen et long terme.

Méthode de recherche pour l'identification des études

Les bases de données utilisées étaient : PubMed et Cochrane. Elles ont été explorées entre août 2014 et octobre 2014. Après cette date, nous avons mené une veille bibliographique une fois par mois jusqu'en août 2015.

Une recherche a également été effectuée en étudiant les références bibliographiques des articles sélectionnés.

La littérature grise a été explorée en consultant les sites des sociétés savantes du domaine concerné, en recherchant des thèses ou autres documents via les sites internet www.sudoc.fr et www.theses.fr et en utilisant des présentations de congrès.

Stratégie de recherche PubMed pour l'évaluation de l'efficacité des traitements

#1 : randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]

#2 : animals [mh] NOT humans [mh]

#3 : #1NOT #2

#4 : tall stature OR tall girl* OR tall boy* OR tall child* OR gigantism OR excessive height

#5 : #3 AND #4

Stratégie de recherche Cochrane pour l'évaluation de l'efficacité des traitements et des évènements indésirables

#1 : tall stature OR tall girl* OR tall boy* OR tall child* OR gigantism OR excessive height

Stratégie de recherche PubMed pour l'évaluation des évènements indésirables

#1 : adverse effects [Subheading] Or poisoning [Subheading] OR toxicity [Subheading] OR contraindications [Subheading] OR chemically induced [Subheading] OR complications [Subheading]

#2 : estrogen* OR testosterone OR sex steroid*

#3 : tall stature OR tall girl* OR tall boy* OR tall child* OR gigantism OR excessive height

#4 : #1 AND #2 AND #3

Sélection des études

La sélection des articles s'est faite en trois étapes successives permettant d'exclure des articles à chaque étape :

- lecture des titres,
- lecture des résumés des articles,
- lecture des articles complets des études sélectionnées au terme des 2 étapes précédentes permettant de sélectionner définitivement les études correspondant aux critères d'inclusion.

Evaluation des études

Pour chaque article sélectionné, nous avons procédé à une évaluation méthodologique ainsi qu'à une évaluation de la qualité du report de l'étude.

La qualité méthodologique a été évaluée par le score de JADAD lorsque l'étude était randomisée et par l'échelle de New Castle Ottawa lorsque l'étude ne l'était pas. Le score de JADAD comporte 3 questions correspondant chacune à l'attribution d'un point et 2 items supplémentaires pouvant donner des points supplémentaires ou en retirer. Le score total maximal est de 5 points. L'échelle de

New Castle Ottawa comporte trois domaines d'évaluation (qualité de la sélection, comparabilité entre les exposés et non exposés, aveugle de la mesure et suivi) avec un score maximum de 9 étoiles.

La qualité du report a été évaluée avec la grille CONSORT pour les essais cliniques et la grille STROBE pour les études observationnelles de cohorte avec comparaison. Il n'y a pas de notation associée à ces grilles, nous avons donc rapporté pour chacune des 6 parties de ces deux grilles le nombre d'items respectés (titre et abstract, introduction, méthodes, résultats, discussion, autres informations). Les items non applicables n'étaient pas comptabilisés.

Une analyse des biais existants dans chaque étude a également été réalisée ainsi qu'une évaluation qualitative globale.

Processus de recueil de données et données recueillies

Les données ont été extraites des articles sélectionnés, uniquement à partir des données publiées et transcrites dans le logiciel Revman et une base de données Excel.

Pour chaque étude, les informations recueillies étaient :

- Auteurs, année de publication
- Bibliographie
- Type d'étude
- Population : nombre, sexe, âge
- Intervention : classe médicamenteuse, dose, voie d'administration, durée
- Contrôle : classe médicamenteuse, dose, voie d'administration, durée
- Age chronologique et âge osseux avec méthode d'évaluation au début du traitement dans chaque groupe
- Taille initiale dans chaque groupe
- Taille adulte prédite initiale dans chaque groupe, méthode de prédiction
- Réduction de taille observée à l'âge adulte par rapport à la taille prédite
- Age osseux et taille à la fin du traitement
- Méthode statistique, forme des variables quantitatives
- Courbes de croissance de référence

Analyse des données et analyses statistiques

La réduction de taille était définie comme la différence entre la taille adulte prédite initiale et la taille finale observée.

Les réductions de taille moyennes observées chez les patients traités ou non dans chaque étude étaient comparées en fonction du sexe et du traitement reçu.

Pour les essais randomisés, la taille de l'effet était mesurée par la différence des moyennes de taille entre patients traités et contrôles pondérée par l'écart type de la différence.

Pour les études de cohorte, le groupe contrôle était défini comme le groupe non exposé au traitement dans la cohorte. La taille de l'effet était mesurée par la différence des moyennes de taille entre patients traités et contrôles pondérée par l'écart type de la différence.

L'effet combiné du traitement était ensuite donné avec l'intervalle de confiance à 95%. Nous avons réalisé, des analyses en sous-groupes en fonction de la prise en compte ou non des facteurs de confusion principaux (âge osseux initial et taille adulte prédite initialement). Il a été considéré qu'il existait une différence significative entre les âges osseux initiaux ou les tailles adultes prédites si cela n'était pas testé ou précisé dans l'article.

Nous avons également étudié la corrélation entre doses de traitement et réduction de taille et entre âge osseux initial et réduction de taille.

Risque de biais de la revue systématisée de la littérature

Les biais potentiels sont :

- Biais de sélection :
 - Biais de publication : les études avec des résultats significatifs positifs pour l'intervention étudiée sont plus facilement publiables, et peuvent surestimer l'effet. Cependant, le sujet concerné est assez controversé comme le montre le nombre de publications sur les potentiels effets indésirables qui a considérablement augmenté, ce qui peut diminuer ce biais. L'analyse de la littérature grise et des références bibliographiques des articles sélectionnés peut également le minimiser.
 - Nous avons essayé d'être le plus exhaustif possible, notamment dans la stratégie de recherche, mais elle n'a été effectuée que dans deux bases de données. L'analyse des résultats de la recherche (lecture des titres et résumés) a été effectuée deux fois.

- Biais de confusion : les études sur le sujet étant principalement des études non randomisées, les facteurs de confusion sont à prendre en compte puisque l'effet observé du traitement évalué peut être lié à ces facteurs. Les principaux facteurs de confusion sont l'âge osseux au début du traitement et la taille adulte prédite initialement. D'autres facteurs ont été rapportés : âge chronologique au début du traitement, ménarche, durée du traitement, moment de mesure de la taille finale.

Résultats

Etudes sélectionnées

L'interrogation des différentes bases de données a permis d'obtenir :

- PubMed : 738 articles
- Cochrane : 154 articles
- Cochrane database of systematic reviews : 3 revues

Après lecture des titres, résumés et exclusion des doublons, 1 essai contrôlé randomisé et 11 cohortes avec comparaison ont été sélectionnés. Après lecture des articles, une étude a été exclue car il s'agissait d'une évaluation de la proportionnalité de croissance chez des adolescents de grande taille constitutionnelle traités ou non, elle ne concernait pas la réduction de taille finale.

L'analyse des références bibliographiques des articles sélectionnés et de la littérature grise a permis d'inclure une cohorte avec comparaison.

Au total, ont été incluses 12 études **[FIGURE 1]** :

- 1 essai contrôlé randomisé concernant les garçons de grande taille constitutionnelle.
- 11 cohortes avec comparaison concernant :
 - Les filles de grande taille constitutionnelle pour 7 études
 - Les garçons de grande taille constitutionnelle 2 études
 - Les adolescents de grande taille constitutionnelle des deux sexes pour 2 études.

Toutes les études évaluaient les stéroïdes sexuels. Les analogues de la somatostatine n'ont été étudiés que dans des séries de cas.

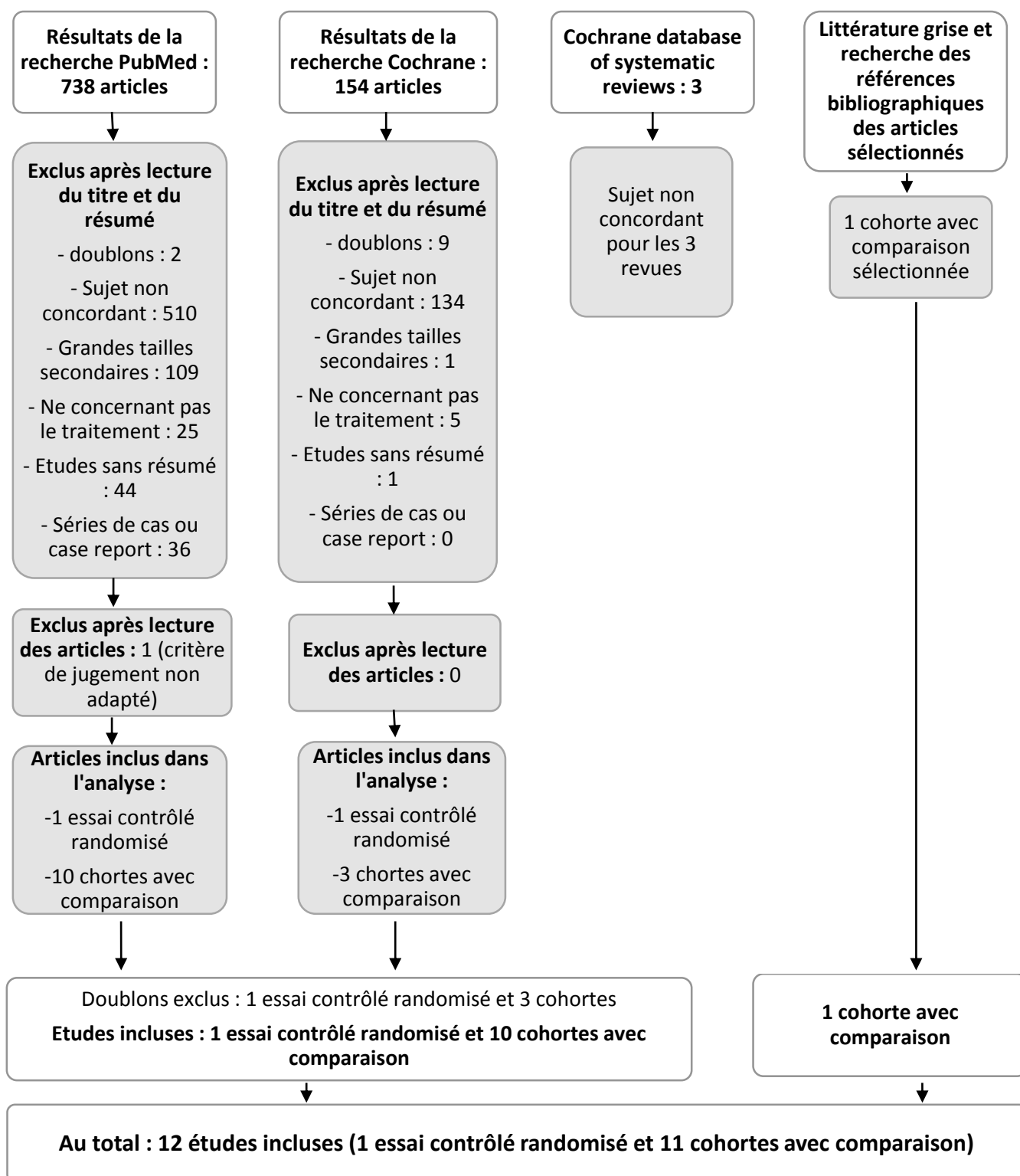


FIGURE 1 : Diagramme de flux : sélection et inclusion des études concernant l'évaluation de l'efficacité des traitements freinateurs de croissance chez les adolescents de grande taille constitutionnelle.

Caractéristiques des études incluses

TABLEAU 1. Caractéristiques des études incluses concernant l'évaluation de l'efficacité des traitements freinateurs de croissance chez les adolescents de grande taille constitutionnelle.

TABLEAU 1A. Caractéristiques de l'essai randomisé inclus.

Auteur	Année	Population	Setting	Traitement étudié	Durée du traitement étudié	Traitement contrôle	Durée du traitement contrôle	Critère de jugement principal
Decker [28]	2002	<u>Garçons</u> -20 traités -21 traités contrôles	Allemagne	TE IM 250mg/semaine + EE PO 0.1mg/jour	16.1 +/- 0.8 5.8 +/- 0.5	TE IM 250mg/ semaine	14.0 +/- 1.2	PAH initiale – taille adulte

TABLEAU 1B. Caractéristiques des études de cohortes rétrospectives incluses.

Auteur	Année	Population	Setting	Traitement étudié	Durée du traitement étudié (mois)	Traitement contrôle	Durée du traitement contrôle (mois)	Critère de jugement principal
Bartsch [27]	1988	<u>Filles</u> (PAH > 180 cm) -35 traitées -23 non traitées	Berlin, 1973-83	EE PO 0.1mg/jour	21 (10-37)	Pas de traitement	-	PAH initiale – taille adulte
Bettendorf [11]	1997	<u>Garçons</u> (PAH > 2DS) -19 traités -25 non traités	Heidelberg, 1981-87	TE IM 500mg/2 semaines de courte durée (6mois)	6 (6-12)	Pas de traitement	-	PAH initiale – taille adulte
Binder [12]	1997	<u>Filles</u> (PAH > 183cm) -56 traitées -79 non traitées	Tübingen, 1979-1985	CE PO équivalent à EE 0.25mg/jour	18	Pas de traitement	-	PAH initiale – taille adulte, corrigée
		<u>Garçons</u> (PAH > 195cm) -33 traités -52 non traités		TE IM 500mg/2 semaines	15.6	Pas de traitement		

Auteur	Année	Population	Setting	Traitement étudié	Durée du traitement étudié (mois)	Traitement contrôle	Durée du traitement contrôle (mois)	Critère de jugement principal
De Waal [17]	1996	<u>Filles</u> (PAH > P90) -159 traitées -88 non traitées <u>Garçons</u> (PAH > P90) -60 traités -55 non traités	Rotterdam, à partir de 1968	EE PO 0.1-0.3mg/jour TE IM 250mg/semaine	22.9+/-7.6 16.8+/-7.2	Pas de traitement Pas de traitement	-	PAH initiale – taille adulte
Grüters [29]	1989	<u>Filles</u> (PAH > 183 cm) -38 traitées avec de fortes doses -44 traitées avec de faibles doses	Göttingen et Berlin Ouest	EE PO 0.3-0.5mg/jour	17+/-6	EE PO 0.1mg/jour	22+/-6	PAH initiale – taille adulte
Ignatus [30]	1991	<u>Filles</u> -59 traitées, 3 groupes en fonction de l'âge osseux initial -28 non traitées	Finlande, 1969-85	CE PO équivalent à EE 0.375mg/jour	43.2+/-7.2 33.6+/-6.0 12.0+/-6.0	Pas de traitement	-	PAH initiale – taille adulte et PAH initiale – taille adulte corrigée
Joss [31]	1994	<u>Filles</u> -52 traitées, 3 groupes en fonction de la dose - 21 non traitées	Bern	EE PO 0.1, 0.3 ou 0.5mg/jour	26.4 +/- 4.8 21.6 +/- 3.6 25.2 +/- 7.2	Pas de traitement	-	PAH initiale – taille adulte
Normann [32]	1991	<u>Filles</u> (PAH > 181 cm) 3 groupes traités avec différentes doses (263, 178 et 98 patientes)	Oslo, 1970-1985	EE PO 0.5 ou 0.2 mg/jour	24.2+/-0.7 22.2+/-1.0	EE PO 0.1mg/jour	19.6+/-1.2	PAH initiale – taille adulte
Reinehr [33]	2011	<u>Garçons</u> -47 traités -114 traités contrôles	Witten/Herdecke et Münster, 1990-2008	TE IM 500mg/2 semaines	14.2 +/- 4.0	TE IM 250mg/2 semaines	11.3 +/-2.2	PAH initiale – PAH finale

Auteur	Année	Population	Setting	Traitement étudié	Durée du traitement étudié (mois)	Traitement contrôle	Durée du traitement contrôle (mois)	Critère de jugement principal
Venn [34]	2008	Filles (PAH > 177 cm) -108 traitées -108 non traitées	Australie, 1959-1993	-Avant 1971 : DES PO 3mg/jour -Après 1971 : EE PO 0.15mg/jour	24	Pas de traitement	-	Taille adulte – PAH initiale
Svan [35]	1991	Filles (PAH > 180 cm) -56 traitées -12 non traitées	Stockholm	EE PO 0.25 ou 0.5 ou 1mg/jour	22.8+/-7.2 16.8+/-4.8 22.8+/-6.0	Pas de traitement	-	PAH initiale – taille adulte

Abréviations : CE : œstrogènes conjugués ; DES : diéthylstilbestrol ; EE : éthinylestradiol ; IM : intramusculaire ; PAH : predicted adult height : taille adulte prédite ; PO : per os ; TE : énanthate de testostérone.

Etudes concernant les filles de grande taille constitutionnelle

Au total, 7 cohortes avec comparaison ne concernaient que les filles de grande taille constitutionnelle.

Parmi celles-ci, deux études comparaient un traitement par œstrogènes à faibles doses par rapport à l'absence de traitement sur la réduction de taille. Quatre études comparaient différentes doses d'œstrogènes sur la réduction de taille dont deux avec un groupe contrôle non traité. La dernière comparait l'effet du traitement par œstrogènes sur la réduction de taille en fonction de l'âge osseux au moment de l'introduction.

Les doses de traitement variaient de 0.1 mg à 1 mg par jour d'éthinylestradiol PO.

La définition de la grande taille n'était donnée que dans cinq études, avec une limite inférieure de taille adulte prédite variant de 177 cm à 183 cm. La taille finale était définie de façon différente dans toutes les études.

Toutes les études étaient basées sur la méthode de Bayley et Pinneau pour la prédiction de taille, et les méthodes de TWII et RWT ont été utilisées en supplément dans deux études chacune.

Toutes les réductions de taille étaient exprimées en moyennes et déviations standards.

La méthodologie de chacune de ces études est décrite ci-dessous.

Bartsch, 1988

- Type d'étude : étude de cohorte rétrospective comparative.
- Population : filles de grande taille constitutionnelle, avec une taille adulte prédite supérieure à 180 cm, suivies entre 1973 et 1983 à l'hôpital universitaire pédiatrique de Berlin.
- Intervention :
 - 35 filles traitées par 0.1 mg/jour d'EE PO.
 - Arrêt du traitement après 2 âges osseux consécutifs à 3 ou 6 mois d'intervalle supérieurs ou égaux à 15 ans.
 - Durée du traitement : 21 (10-37) mois.
- Contrôle : 23 filles non traitées appariées sur l'âge osseux et le potentiel de croissance à la première consultation (sur les 340 filles consultant pour grande taille non traitées).
- Outcome : réduction de taille observée : prédiction de taille adulte initiale – taille finale avec :

- *âge osseux* évalué selon la méthode de Greulich et Pyle, avec une estimation par trois évaluateurs indépendants en utilisant l'estimation médiane.
- *prédiction de la taille adulte* selon la méthode de Bayley et Pinneau et la méthode TWII ajustée sur la taille des parents (certaines tailles des parents manquantes).
- *taille adulte* définie par une croissance inférieure à 0.7 cm sur la dernière année.
- Analyses statistiques : médianes et intervalles, tests Mann-Whitney et Wilcoxon, calcul des moyennes et déviations standards pour comparaison avec la littérature.
- Remarque : un troisième groupe de 5 filles traitées par 0.3 mg/jour d'EE sans analyse statistique du fait du faible nombre de patientes.

Grüters, 1989

- Type d'étude : étude de cohorte rétrospective comparative.
- Population : filles de grande taille constitutionnelle, avec une taille adulte prédite supérieure à 3DS (> 183 cm, courbes de croissance de référence allemandes).
- Intervention :
 - 38 filles traitées avec de fortes doses d'EE : 0.3 à 0.5 mg par jour PO, suivies à l'hôpital universitaire de Göttingen.
 - Arrêt du traitement quand l'âge osseux a atteint 15 ans.
 - Durée du traitement : 17+/-6 mois.
- Contrôle :
 - 44 filles traitées avec de faibles doses d'EE : 0.1 mg par jour PO, suivies à l'hôpital universitaire de Berlin Ouest.
 - Arrêt du traitement quand 2 déterminations de l'âge osseux étaient supérieures ou égales à 15 ans.
 - Durée du traitement : 22+/-6 mois.
- Pas de différence significative entre les 2 groupes au début du traitement concernant l'âge osseux, l'âge chronologique, la taille, la taille prédite et la vitesse de croissance. En revanche, la durée de traitement était statistiquement plus longue chez les contrôles.
- Outcome : réduction de taille observée : prédiction de taille adulte initiale – taille finale avec :
 - *âge osseux* évalué selon la méthode de Greulich and Pyle, en utilisant la moyenne de 4 évaluations réalisées par 4 investigateurs indépendants.
 - *prédiction de la taille adulte* selon la méthode de Bayley et Pinneau.
 - *taille adulte* mesurée à l'âge de 18 ans au moins.

- Analyses statistiques : moyennes et DS, test de corrélation de Spearman, Mann Whitney rank sum.

Ignatus, 1991

- Type d'étude : étude de cohorte rétrospective comparative.
- Population : filles de grande taille constitutionnelle, suivies entre 1969 et 1985 dans un hôpital pédiatrique en Finlande.
- Intervention :
 - 59 filles de grande taille constitutionnelle réparties en trois classes d'âge osseux (I : 8.25-10.4 ans soit 16 patientes ; II : 10.5-12.0 ans soit 22 patientes ; III : 12.1-14.0 ans soit 21 patientes).
 - Traitement : œstrogènes conjugués (11,25 mg) PO quotidiennement correspondant à 0.375 mg d'EE.
 - Arrêt du traitement : âge osseux supérieur à 15 ans et une croissance inférieure à 3 mm sur les 4 derniers mois.
 - Durée du traitement : groupe I 3.6 +/- 0.6 ans ; groupe II 2.8+/-0.5 ans et groupe III 2.0+/-0.5 ans.
- Contrôle : 28 filles non traitées appariées sur l'âge osseux, la taille des parents et la prédiction de taille adulte (59 paires avec les 72 mesures disponibles des 28 filles non traitées).
- Différence statistiquement significative intra paires concernant : la taille prédite avec la méthode de BP et la méthode de RWT hormis dans le groupe III, la taille initiale dans les groupes I et II, la taille finale dans le groupe I, l'âge osseux dans le groupe III.
- Outcome : réduction de taille observée : prédiction de taille adulte initiale – taille finale, standard et corrigée avec :
 - *âge osseux* évalué selon la méthode de Greulich et Pyle, en utilisant la moyenne des estimations de 2 évaluateurs indépendants, réévaluation si les estimations différaient de plus de 0.5 ans.
 - *prédiction de la taille adulte* selon la méthode de Bayley et Pinneau et la méthode RWT.
 - *taille adulte* définie par un âge osseux supérieur ou égal à 18 ans ou supérieur ou égal à 17 ans sans augmentation entre 2 mesures de taille consécutives à 6 mois d'intervalle.

- Analyses statistiques : moyennes et déviations standard (distributions non Gaussienne des valeurs, expression en moyennes et DS pour comparaison), test t apparié.

Joss, 1994

- Type d'étude : étude de cohorte rétrospective comparative.
- Population : filles de grande taille constitutionnelle.
- Intervention :
 - 52 filles divisées en trois groupes : 11 patientes traitées par EE 100 µg/jour, 25 patientes traitées par EE 300 µg/jour et 16 patientes traitées par EE 500 µg/jour.
 - Durée du traitement : respectivement 26.4 +/- 4.8 mois, 21.6 +/- 3.6 mois et 25.2 +/- 7.2 mois.
- Contrôle : 21 patientes non traitées avec appariement des patientes sur l'âge, la taille, l'âge osseux et la taille prédite.
- Pas de différence statistiquement significative entre les groupes au début du traitement concernant l'âge chronologique, l'âge osseux, la taille et la prédiction de taille.
- Outcome : réduction de taille observée : prédiction de taille adulte initiale – taille finale avec :
 - *âge osseux* évalué par une seule personne selon la méthode de Greulich et Pyle (recommandations de Roche et al. et Lenko : exclusion des os du carpe), Tanner et al. (TW2 RUS-ZH) (tables de l'étude de croissance longitudinale de Zurich).
 - *prédiction de la taille adulte* selon la méthode de Bayley et Pinneau et les méthodes TWII et RWT.
 - *taille adulte* définie par 2 mesures à plus de 6 mois d'intervalle égales ou âge osseux supérieur ou égal à 16.75 ans.
- Analyses statistiques : moyennes et déviations standards, test t de Student, Spearmann.

Normann, 1991

- Type d'étude : étude de cohorte rétrospective comparative.
- Population : filles de grande taille constitutionnelle, avec une taille prédite supérieure à 2.5DS (> 181 cm, courbes de croissance de référence norvégiennes), traitées à l'hôpital d'Oslo entre 1970 et 1985.
- Intervention :

- 263 et 178 filles traitées avec de fortes doses d'EE, respectivement 0.5 mg par jour et 0.25 mg par jour PO.
- Arrêt du traitement quand La taille adulte prédite devient inférieure à 180 cm.
- Durée du traitement : respectivement 24.2+/-0.7 mois et 22.2+/-1.0.
- Contrôle :
 - 98 filles traitées avec de faibles doses d'EE : 0.1 mg par jour PO.
 - Arrêt du traitement quand La taille adulte prédite devient inférieure à 180 cm.
 - Durée du traitement : 19.6+/-1.2 mois.
- Pas de différence significative entre les 2 groupes au début du traitement concernant l'âge osseux, l'âge chronologique et la taille.
- Outcome : réduction de taille observée : prédiction de taille adulte – taille finale avec :
 - âge osseux évalué selon la méthode de Greulich and Pyle, par un investigateur et un radiologue expérimenté, un accord était trouvé si les estimations différaient de plus de 6 mois.
 - prédiction de la taille adulte selon la méthode de Bayley et Pinneau.
 - taille adulte non définie mais à priori suivi jusqu'à ce que la croissance s'arrête.
- Analyses statistiques : moyennes et DS, test t de Student.
- Remarques : explication historique des différentes doses d'œstrogènes, diminution des doses avec le temps.

Svan, 1991

- Type d'étude : étude de cohorte rétrospective comparative.
- Population : filles de grande taille constitutionnelle, avec une taille prédite supérieure à 180 cm, en excluant celles avec un antécédent familial thrombo-embolique, traitées et suivies à l'hôpital pédiatrique de Stockholm.
- Intervention :
 - 56 filles traitées par EE à la dose de 250 µg (groupe B, 15 filles), 500 µg (groupe C, 20 filles), 1000 µg (groupe D, 21 filles) par jour PO pendant 21 jours suivis de 7 jours sans traitement durant chaque cycle.
 - Arrêt du traitement lors de la fusion des épiphyses des membres inférieurs.
 - Durée du traitement : groupe B : 22.8+/-7.2 mois, groupe C : 16.8+/-4.8 mois, groupe D : 22.8+/-6.0 mois.
- Contrôle : 12 filles non traitées (refus du traitement).

- Pas de différence statistiquement significative entre les groupes traités au début du traitement sur les paramètres principaux mais pas d'information sur la comparabilité des groupes traités et contrôles.
- Outcome : réduction de taille observée : prédiction de taille adulte initiale – taille finale avec :
 - *âge osseux* évalué selon la méthode de Greulich et Pyle.
 - *prédiction de la taille adulte* selon la méthode de Bayley et Pinneau.
 - *taille adulte* définie par une croissance inférieure à 2 mm / an.
- Analyses statistiques : moyennes et déviations standards, test t de Student.
- Remarque : explication historique des différentes doses d'œstrogènes, diminution des doses avec le temps (1971 à 1980).

Venn, 2008

- Type d'étude : étude de cohorte rétrospective comparative.
- Population : filles de grande taille constitutionnelle, avec une taille prédite supérieure à 177 cm, évaluées entre 1959 et 1993 en Australie, contactées par téléphone et mail.
- Intervention :
 - 108 filles traitées par DES 3 mg par jour avant 1971 et EE 0.15 mg par jour après 1971 sur les 279 traitées au total.
 - Arrêt du traitement : pas de critère précisé.
 - Durée du traitement moyenne : 2 ans.
- Contrôle : 108 filles non traitées appariées sur la taille adulte prédite sur les 367 filles consultant pour grande taille non traitées au total. Appariement strict sur la taille adulte prédite expliquant le nombre de paires.
- Outcome : réduction de taille observée : taille finale - prédiction de taille adulte initiale avec :
 - *âge osseux* évalué selon la méthode de Greulich et Pyle, avec une estimation par un seul évaluateur pour plus de 95% des filles de la cohorte.
 - *prédiction de la taille adulte* selon la méthode de Bayley et Pinneau.
 - *taille adulte* rapportée par les femmes via un questionnaire.
- Analyses statistiques : moyennes et déviations standards, test t apparié et analyse multivariée pour prendre en compte les facteurs de confusion concernant l'efficacité du traitement.

Etudes concernant les adolescents de grande taille constitutionnelle des deux sexes

Il y avait deux grandes cohortes avec comparaison d'adolescents de grande taille constitutionnelle des deux sexes qui évaluaient l'effet des stéroïdes sexuels sur la réduction de taille par rapport à un groupe contrôle non traité. Une des études s'est intéressée au retentissement psychologique.

Les doses de traitement variaient de 0.1 mg à 1 mg par jour d'éthinylestradiol PO et de 250 mg toutes les deux semaines à 500 mg par semaine d'énanthate de testostérone.

Les définitions de la grande taille et de la taille finale étaient données dans chaque étude de façon différente.

Les deux études ont testé plusieurs méthodes de prédiction.

Toutes les réductions de taille étaient exprimées en moyennes et déviations standards.

La méthodologie de chacune de ces études est décrite ci-dessous.

Binder, 1997

- Type d'étude : étude de cohorte rétrospective comparative.
- Population : adolescents de grande taille constitutionnelle supérieure au 97ème percentile ou 2DS (traitement proposé si > 3DS soit 183 cm chez les filles et 195 cm chez les garçons), suivis à l'hôpital pédiatrique de Tübingen entre 1979 et 1985 soit 545 patients (185 garçons dont 64 traités et 360 filles dont 123 traitées). Inclusion de ceux ayant répondu au mail envoyé pour les contacter pour l'étude et ayant une évaluation complète.
- Intervention :
 - 33 garçons et 56 filles traités respectivement par : testostérone énantate 500 mg toutes les 2 semaines IM et œstrogènes conjugués 7.5 mg / jour PO, correspondant à 250 µg d'EE / jour PO.
 - Arrêt du traitement lorsqu'une radiographie de la main montrait une fusion complète des épiphyses.
 - Durée du traitement : 1.5 ans chez les filles et 1.3 ans chez les garçons.
- Contrôle : 52 garçons et 79 filles non traités appariés sur l'âge chronologique au moment de la prédiction de la taille adulte.
- Au moment de la prédiction de taille, l'âge chronologique et l'âge osseux des cas et des témoins étaient similaires, les contrôles étant significativement plus petits, la prédiction de la taille adulte était significativement plus petite.

- Outcome : réduction de taille observée : prédiction de taille adulte initiale – taille finale – erreur moyenne (contrôles) avec :
 - âge osseux évalué selon la méthode de Greulich et Pyle, par une seule personne expérimentée.
 - prédiction de la taille adulte selon la méthode de Bayley et Pinneau.
 - taille adulte mesurée à un âge moyen de 21.8 ans chez les filles et 23.1 ans chez les garçons, obtenue par le questionnaire où figuraient des instructions de mesure.
- Analyses statistiques : moyennes et déviations standards, test t de Student.
- Remarque : évaluation de l'aspect psychologique : via un questionnaire.

De Waal, 1996

- Type d'étude : étude de cohorte rétrospective comparative.
- Population : 247 garçons (dont 122 traités) et 423 filles (dont 249 traitées) de grande taille constitutionnelle (définie par une taille > 90ème percentile selon les courbes de croissance hollandaises) de plus de 18 ans au moment de l'étude, ayant été suivis depuis 1968 à l'hôpital pédiatrique de Rotterdam et contactés par mail. Après exclusion des non répondants, des refus de consentement, des patients avec radiographies manquantes et de ceux ne répondant pas à la définition de grande taille constitutionnelle : ont été inclus 115 garçons (60 cas et 55 contrôles) et 247 filles (159 cas et 88 contrôles).
- Intervention :
 - 159 filles : EE PO 200 µg / jour (n=143), 300 µg / jour (n=13), 100 µg / jour (n=3).
 - 60 garçons : testostérone IM 250 mg / semaine (n=45), 500 mg / 2 semaines (n=3), 250 mg / 2 semaines (n=4), 25-30 mg / jour (n=4), PO (n=4).
 - Arrêt du traitement : fusion complète des épiphyses sur la radiographie (mains/genoux).
 - Durée du traitement : filles : 22.92+/-7.56 mois, garçons : 16.8+/-7.2 mois.
- Contrôle : 88 filles non traitées et 55 garçons non traités.
- L'âge des cas et des contrôles au moment de la prédiction n'était pas différent de façon statistiquement significative, en revanche il existait une différence statistiquement significative entre la taille au moment de la prédiction (contrôles < cas), l'âge osseux (contrôles > cas) et donc la taille adulte prédite (contrôles < cas).
- Outcome : réduction de taille observée : prédiction de taille adulte initiale – taille finale avec :

- *âge osseux* évalué selon les méthodes de Greulich and Pyle, Tanner et al. TWII-RUS par un seul investigateur. L'âge osseux de fin de traitement était évalué par un autre investigateur selon la méthode de GP, et un troisième investigateur a utilisé un système informatique CASAS. Ils ont été évalués en aveugle du traitement et de la croissance.
- *prédiction de la taille adulte* selon les méthodes de Bayley et Pinneau, Tanner et al. TW prediction mark II, index de la taille potentielle (en utilisant les courbes de référence hollandaises, hypothèse que la DS de la taille reste constante jusqu'à la taille finale, en utilisant l'âge osseux (GP, TW, CASAS)), prédiction subjective clinique par 2 pédiatres endocrinologues expérimentés (moyenne des deux, si écart de prédiction > 2 cm : consensus).
- *taille adulte* définie par la mesure réalisée par un investigateur lors du rappel des patients dans le centre au moment de l'étude donc à plus de 18 ans.
- Analyses statistiques : moyennes et déviations standards. Régression linéaire multiple pour prendre en compte les facteurs de confusion concernant l'efficacité du traitement. Différence entre les groupes : test de Mann Withney, comparaison des méthodes de prédiction : test de Friedman et test de Wilcoxon apparié, test de corrélation de Spierman.

Etudes concernant les garçons de grande taille constitutionnelle

Au total, 2 cohortes avec comparaison et un essai contrôlé randomisé ne concernaient que les garçons de grande taille constitutionnelle.

Parmi celles-ci, une étude comparait un traitement par TE de courte durée à l'absence de traitement et une autre comparait deux doses de traitement par TE. L'essai contrôlé randomisé comparait le traitement par TE avec ou sans EE dans la période initiale.

Les doses de traitement variaient de 250 mg à 500 mg toutes les deux semaines ou 250 mg par semaine de TE IM.

Les définitions de la grande taille et de la taille finale étaient données dans deux études.

Toutes les études étaient basées sur la méthode de Bayley et Pinneau pour la prédiction de taille, et les méthodes de TWII et RWT ont été utilisées en supplément dans une étude.

Les réductions de taille étaient exprimées en moyennes et déviations standards dans deux études et en médianes et quartiles dans une autre.

La méthodologie de chacune de ces études est décrite ci-dessous.

Bettendorf, 1997

- Type d'étude : étude de cohorte rétrospective comparative.
- Population : 44 garçons de grande taille constitutionnelle (>2DS selon les courbes de croissance de référence allemandes) suivis en endocrinologie pédiatrique à Heidelberg entre 1981 et 1987.
- Intervention : 19 patients (groupe A) traités par TE IM à la dose de 500 mg toutes les 2 semaines pour une durée médiane de 6 mois (6 à 12 mois).
- Contrôle : 25 patients (groupe B) non traités pour diverses raisons.
- Outcome : réduction de taille observée : prédiction de taille adulte initiale – taille finale avec :
 - âge osseux évalué par un investigateur selon les méthodes de Greulich and Pyle, et Tanner et al. (RUS).
 - prédiction de la taille adulte selon les méthodes de Bayley et Pinneau, Tanner-Whitehouse Mark II et Roche-Wainer-Thisen.
 - taille adulte non définie mais mesurée à plus de 18 ans.
- Analyses statistiques : médiane et intervalles, tests statistiques non paramétriques.

Reinehr, 2011

- Type d'étude : étude de cohorte rétrospective comparative.
- Population : 161 garçons de 11 à 16 ans de grande taille constitutionnelle suivis entre 1990 et 2008 et traités, aux hôpitaux universitaires pédiatriques de Münster (centre A : 114 patients) et Witten/Herdecke (centre B : 47 patients) en Allemagne.
- Intervention : 114 patients traités par TE IM à la dose de 500 mg toutes les 2 semaines pour une durée de 14.2 +/- 4.0 mois.
- Contrôle : 47 patients traités par TE IM à la dose de 250 mg toutes les 2 semaines pour une durée de 11.3 +/- 2.2 mois.
- Pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes au début du traitement en termes d'âge chronologique, taille, âge osseux, et taille adulte prédite mais la durée du traitement était significativement plus longue dans le centre A.
- Outcome : réduction de taille observée : prédiction de taille adulte initiale – prédiction de taille à la fin du traitement avec :

- *âge osseux* évalué selon la méthode de Greulich and Pyle, par un seul investigateur endocrinologue pédiatre. Relecture en aveugle par un radiologue et un autre endocrinologue pédiatre de 81 AO pour évaluer l'exactitude des lectures, pas de différence significative.
 - *prédiction de la taille adulte* selon la méthode de Bayley et Pinneau.
 - *taille adulte* disponible uniquement pour 77% et 48% des patients du groupe B et A respectivement. Il n'existait pas de différence significative entre les tailles adultes finales et les tailles adultes prédites à la fin du traitement, ils ont donc utilisé la taille adulte prédite à la fin du traitement.
- Analyses statistiques : moyennes et déviations standards, test t de Student, régression linéaire multiple et analyse avec appariement sur l'âge de 47 patients du centre A avec 47 patients du centre B pour prendre en compte les facteurs de confusion.

Decker, 2002

- Type d'étude : essai contrôlé randomisé non en aveugle.
- Population : 41 garçons de grande taille constitutionnelle dont la taille adulte prédite était de plus de 203 cm.
- Intervention : 20 patients traités par TE IM à la dose de 250 mg par semaine et EE PO (0.1 mg / jour) pendant les 5.8 +/- 0.47 premières semaines de traitement, durée de 16.1 +/- 0.8 mois. Arrêt du traitement quand l'âge osseux atteint 16 ans et la vitesse de croissance mesurée par knémométrie est proche de zéro (< 1 cm / an).
- Contrôle : 21 patients traités par TE IM à la dose de 250 mg par semaine pour une durée de 14.0 +/- 1.2 mois. Arrêt du traitement quand l'âge osseux atteint 16 ans et la vitesse de croissance mesurée par knémométrie est proche de zéro (< 1 cm / an).
- Pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes au début et à la fin du traitement en termes d'âge chronologique, taille, âge osseux, taille adulte prédite, stade pubertaire et dosages hormonaux.
- Outcome : réduction de taille observée : prédiction de taille adulte initiale – prédiction de taille à la fin du traitement avec :
 - *âge osseux* évalué selon la méthode de Greulich and Pyle, sans précision sur le nombre d'évaluateurs.
 - *prédiction de la taille adulte* selon la méthode de Bayley et Pinneau.
 - *taille adulte* définie par une vitesse de croissance inférieure à 1 cm / an.

- Analyses statistiques : moyenne et erreur standard de la moyenne, test t de Student, test exact de Fisher.

Evaluation de la qualité méthodologique, de la qualité du report et des biais de chaque étude incluse

Evaluation de la qualité méthodologique et de qualité du report des études incluses

TABLEAU 2. Evaluation de la qualité méthodologique des études de cohorte rétrospectives incluses selon l'échelle de New Castle Ottawa.

	Sélection	Comparabilité	Evaluation et suivi	Total
Bartsch	4/4	2/2	1/3	7/9
Bettendorf	3/4	0/2	1/3	4/9
Binder	3/4	1/2	1/3	5/9
De Waal	3/4	0/2	1/3	4/9
Grüters	2/4	2/2	1/3	5/9
Ignatus	1/4	0/2	1/3	2/9
Joss	3/4	2/2	1/3	6/9
Normann	3/4	2/2	2/3	7/9
Reinehr	3/4	2/2	1/2	6/9
Svan	2/4	0/2	1/3	3/9
Venn	4/4	2/2	1/3	7/9

L'évaluation des 11 études de cohortes rétrospectives avec comparaison, par l'échelle de New Castle Ottawa, variait de 2 à 7 sur 9 étoiles. L'évaluation de 3 études était inférieure à 5/9.

TABLEAU 3. Evaluation de la qualité du report des études de cohorte rétrospectives incluses selon la grille d'évaluation STROBE.

	Titre/Abstract	Introduction	Méthodes	Résultats	Discussion	Autres informations
Bartsch	0/2	1/2	6/13	4/10	1/4	0/0
Bettendorf	1/2	1/2	4/11	1/8	1/4	0/0
Binder	2/2	2/2	7/12	5/8	3/4	0/0
De Waal	2/2	2/2	8/11	7/10	3/4	1/1
Grüters	1/2	2/2	0/11	2/8	2/4	0/0
Ignatus	0/2	1/2	2/12	5/10	2/4	0/0
Joss	1/2	2/2	2/12	4/9	2/4	1/1
Normann	1/2	2/2	5/12	6/10	1/4	0/0
Reinehr	1/2	2/2	5/12	3/8	3/4	0/0
Svan	1/2	2/2	1/11	2/8	2/4	0/0
Venn	1/2	2/2	10/12	6/8	2/4	1/1

Concernant l'essai contrôlé randomisé de Decker :

- L'évaluation selon le score de JADAD, était de 1/5. En effet, la randomisation n'était pas décrite et l'essai n'est pas en aveugle.
- L'évaluation du report par la grille CONSORT était :
 - Titre/Abstract : 0/2
 - Introduction : 2/2
 - Méthodes : 3/13
 - Résultats : 5/9
 - Discussion : 1/3
 - Autres informations : 0/3.

Evaluation des biais dans chaque étude incluse

Bartsch, 1988

- Biais de sélection :
 - Pas de diagramme de flux clair.
 - Les contrôles ont été sélectionnés parmi l'ensemble des patientes non traitées pour être appariés aux traitées, ils ne sont possiblement pas représentatifs de la population source puisque nous n'avons pas d'information sur les raisons de l'absence de traitement ni sur la méthode d'appariement.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - A priori le groupe traité correspond à l'ensemble des patientes traitées de la cohorte (hormis les 5 patientes traitées avec 0.3mg/jour d'EE).
 - Les contrôles sont issus de la même population que les filles traitées.
 - Grande taille et indication de traitement bien définies (PAH > 180 cm, critères d'arrêt).
- Biais de classement :
 - Evaluation des âges osseux et mesure de la taille non en aveugle du traitement reçu à priori.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Utilisation de la médiane de trois résultats de lecture d'âge osseux de trois évaluateurs indépendants.
 - Description de la méthode de mesure de la taille avec la précision.
 - Taille adulte bien définie et ne correspondant pas à la taille à la fin du traitement.
- Biais de confusion :
 - Etude non randomisée, il existe donc des facteurs de confusion connus et inconnus.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Groupe contrôle avec appariement sur les deux principaux facteurs de confusion : l'âge osseux et la taille adulte prédite (potentiel de croissance) au début du traitement mais il n'y a aucune explication sur la raison de l'appariement à 23 filles contrôles alors que le traitement est réalisé chez 35 filles.
- Pas d'information sur les données manquantes alors qu'il s'agit d'une étude rétrospective.
- Pas de calcul de puissance ou nombre de sujets nécessaires.

Grüters, 1989

▪ Biais de sélection :

- Les deux groupes comparés sont issus de deux centres hospitaliers différents, ils sont donc potentiellement issus de deux populations différentes même s'il s'agit de deux villes allemandes.
- Pas de diagramme de flux clair. Pas de période d'inclusion et de suivi donnée.
- Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Grande taille et indication de traitement bien définies (PAH > 183 cm, critères d'arrêt).
 - A priori les groupes correspondent à l'ensemble des patientes traitées dans les deux centres.

▪ Biais de classement :

- Evaluation des âges osseux et mesure de la taille non en aveugle du traitement reçu à priori.
- Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Utilisation de la moyenne de quatre résultats de lecture d'âges osseux de quatre évaluateurs indépendants.
 - Description de la méthode de mesure de la taille.
 - Taille adulte bien définie et ne correspondant pas à la taille à la fin du traitement.

▪ Biais de confusion :

- Etude non randomisée, il existe donc des facteurs de confusion connus et inconnus.
- Il peut exister un effet centre.
- Pas d'appariement sur les principaux facteurs de confusion mais pas de différence significative entre les 2 groupes au début du traitement concernant l'âge osseux, l'âge chronologique, la taille, la taille prédite et la vitesse de croissance.
- Pas d'information sur les données manquantes alors qu'il s'agit d'une étude rétrospective.
- Pas de calcul de puissance ou nombre de sujets nécessaires.
- Absence de correction de la prédiction de la taille adulte avec un groupe contrôle non traité.

Ignatus, 1991

▪ Biais de sélection :

- Pas de diagramme de flux clair.
- Grande taille et indication de traitement non définies.
- Les contrôles non traités sont les refus de traitement donc possiblement non représentatifs de la population source.
- Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Les contrôles sont issus de la même population que les filles traitées.
 - A priori le groupe traité correspond à l'ensemble des patientes traitées de la cohorte.
- Biais de classement :
 - Evaluation des âges osseux et mesure de la taille non en aveugle du traitement reçu à priori.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Utilisation de la moyenne des estimations d'âges osseux par 2 évaluateurs indépendants, avec réévaluation si les estimations différaient de plus de 0.5 ans.
 - Description de la méthode de mesure de la taille.
 - Taille adulte bien définie et ne correspondant pas à la taille à la fin du traitement.
- Biais de confusion :
 - Etude non randomisée, il existe donc des facteurs de confusion connus et inconnus.
 - Groupe contrôle avec appariement 1/1 sur les facteurs de confusion principaux (l'âge osseux, la taille des parents et la prédiction de taille adulte) mais existence d'une différence statistiquement significative intra paires concernant plusieurs de ces facteurs.
- Pas d'information sur les données manquantes alors qu'il s'agit d'une étude rétrospective.
- Pas de calcul de puissance ou nombre de sujets nécessaires.

Joss, 1994

- Biais de sélection :
 - Pas de diagramme de flux clair. Pas d'explication sur le nombre de patientes traitées et les raisons des différentes doses, ni sur le nombre de patientes non traitées et sur le nombre de patientes suivies au total, la cohorte n'est pas forcément représentative.

- Les contrôles ont été sélectionnés parmi l'ensemble des patientes non traitées pour être appariés aux traitées, ils ne sont possiblement pas représentatifs de la population source puisque nous n'avons pas d'information sur les raisons de l'absence de traitement ni sur la méthode d'appariement.
- Grande taille et indication de traitement non définies.
- Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Les contrôles sont issus de la même population que les filles traitées.
- Biais de classement :
 - Evaluation des âges osseux et mesure de la taille non en aveugle du traitement reçu à priori. De plus, l'âge osseux est évalué par une seule personne, la variabilité inter-individuelle n'est pas prise en compte.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Description de la méthode de mesure.
 - Taille adulte bien définie et ne correspondant pas à la taille à la fin du traitement.
- Biais de confusion :
 - Etude non randomisée, il existe donc des facteurs de confusion connus et inconnus.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Groupe contrôle avec appariement sur les principaux facteurs de confusion : l'âge chronologique, l'âge osseux, la taille et la taille adulte prédite au début du traitement mais il n'y a aucune explication sur la raison de l'appariement à 21 filles contrôles alors que le traitement est réalisé chez 52 filles.
- Pas d'information sur les données manquantes alors qu'il s'agit d'une étude rétrospective.
- Pas de calcul de puissance ou nombre de sujets nécessaires.

Normann, 1991

- Biais de sélection :
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Grande taille et indication de traitement bien définis (PAH > 181 cm, critères d'arrêt).
 - Les groupes sont issus de la même population et les patientes incluses correspondent bien à l'ensemble de la cohorte des patientes traitées dans cet hôpital sur la période donnée.
- Biais de classement :

- Evaluation des âges osseux et mesure de la taille non en aveugle du traitement reçu à priori.
- Taille adulte non clairement définie, mais à priori le suivi était poursuivi jusqu'à la fin de la croissance.
- Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Age osseux évalué par un investigateur et un radiologue expérimenté avec réévaluation et obtention d'un accord si les évaluations différaient de plus de 6 mois.
 - Description de la méthode de mesure de la taille.
- Biais de confusion :
 - Etude non randomisée, il existe donc des facteurs de confusion connus et inconnus.
 - Pas d'appariement sur les principaux facteurs de confusion mais pas de différence significative entre les 2 groupes au début du traitement concernant l'âge osseux, l'âge chronologique, la taille. Pas d'information sur la comparabilité des tailles adultes prédites dans les différents groupes.
 - La constitution des différents groupes en fonction de la dose de traitement reçue a une explication historique, avec suivi des recommandations en diminuant les doses de traitement, cela peut donc induire d'autres facteurs de confusion.
- Pas d'information sur les données manquantes alors qu'il s'agit d'une étude rétrospective et à priori l'ensemble des patientes de la cohorte sont incluses, il paraît donc très probable qu'il y ait un nombre conséquent de données manquantes.
- Pas de calcul de puissance ou nombre de sujets nécessaires.
- Absence de correction de la prédiction de la taille adulte avec un groupe contrôle non traité.

Svan, 1991

- Biais de sélection :
 - Pas de diagramme de flux clair.
 - Les contrôles ne sont possiblement pas représentatifs de la population source puisqu'il s'agit de patientes ayant choisi de ne pas être traitées et nous n'avons pas d'information sur le nombre de patientes de grande taille constitutionnelle suivies au total.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - A priori le groupe traité correspond à l'ensemble des patientes traitées de la cohorte.

- Les contrôles sont issus de la même population que les filles traitées, mais par refus du traitement.
- Grande taille et indication de traitement bien définies (PAH > 180 cm, critères d'arrêt).
- Biais de classement :
 - Evaluation des âges osseux non en aveugle du traitement reçu à priori et sans précision sur le nombre de lecteurs.
 - Taille adulte bien définie et ne correspondant pas à la taille à la fin du traitement.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Description de la méthode de mesure de la taille.
- Biais de confusion :
 - Etude non randomisée, il existe donc des facteurs de confusion connus et inconnus.
 - Groupe contrôle sans appariement sur les principaux facteurs de confusion et sans information sur la comparabilité des groupes traités et contrôle (avec à priori une différence entre les tailles adultes prédites).
 - La constitution des différents groupes en fonction de la dose de traitement reçue a une explication historique, avec suivi des recommandations en diminuant les doses de traitement, cela peut donc induire d'autres facteurs de confusion.
- Pas d'information sur les données manquantes alors qu'il s'agit d'une étude rétrospective.
- Pas de calcul de puissance ou nombre de sujets nécessaires.

Venn, 2008

- Biais de sélection :
 - Pas de diagramme de flux clair et nombre de patientes incluses dans l'analyse faible par rapport à la cohorte (108 patientes traitées sur 279 soit 39% et 108 patientes non traitées sur 367 soit 29%).
 - Les contrôles ne sont pas forcément représentatifs de la population source de l'ensemble des filles de grande taille constitutionnelle puisqu'il s'agit de filles non traitées par choix, ou parce que le potentiel de taille restant était insuffisant lors de la consultation ou parce que la taille prédite était insuffisante pour proposer le traitement.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Grande cohorte de filles de grande taille constitutionnelle évaluées en Australie, avec disponibilité de registres.

- Les tailles adultes prédites des filles incluses et non incluses ont été comparées : la différence était statistiquement significative. Cela était expliqué par la grande taille de la cohorte mais était probablement cliniquement non significative d'après les auteurs (1.1 cm de moins chez les non incluses).
- Les contrôles sont issus de la même population que les filles traitées.
- Grande taille et indication de traitement bien définies (PAH > 177 cm).
- Biais de classement :
 - Evaluation des âges osseux et mesure de la taille non en aveugle du traitement reçu à priori. De plus, les âges osseux sont évalués par une seule personne pour la plupart des patientes, la variabilité inter-individuelle n'est pas prise en compte.
 - La taille adulte finale était rapportée par les patientes via un questionnaire. La mesure n'était pas standardisée même si des consignes claires étaient données.
- Biais de confusion :
 - Etude non randomisée, il existe donc des facteurs de confusion connus et inconnus.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Groupe contrôle avec appariement strict sur la prédiction de taille adulte sachant qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant l'âge chronologique, l'âge osseux initial et la taille initiale.
 - Analyse multivariée pour prendre en compte d'autres facteurs de confusion connus.
- Information sur les données manquantes pour toutes les variables.
- Pas de calcul de puissance ou nombre de sujets nécessaires.

Binder, 1997

- Biais de sélection :
 - Non inclus nombreux. Les inclus représentent : 51% des garçons traités, 42% des garçons non traités, 45% des filles traitées et 33% des filles non traitées. Les raisons de l'absence de traitement ne sont pas données, les contrôles ne sont donc pas forcément représentatifs de la population source de l'ensemble des adolescents de grande taille constitutionnelle.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Cohorte bien définie, avec explication des motifs de non inclusion.
 - Les contrôles sont issus de la même population que les adolescents traités.

- Grande taille et indication de traitement bien définies (PAH > 183 cm chez la fille et > 195 cm chez le garçon, critères d'arrêt).
- Biais de classement :
 - Evaluation des âges osseux et mesure de la taille non en aveugle du traitement reçu à priori. De plus, les âges osseux sont évalués par une seule personne, la variabilité inter-individuelle n'est pas prise en compte.
 - Taille adulte bien définie et ne correspondant pas à la taille à la fin du traitement mais les données étaient récupérées via un questionnaire donc la mesure était faite par les patients eux-mêmes et n'était donc pas standardisée.
- Biais de confusion :
 - Etude non randomisée, il existe donc des facteurs de confusion connus et inconnus.
 - Groupe contrôle avec appariement sur l'âge chronologique uniquement donc pas sur les deux principaux facteurs de confusion : l'âge osseux et la taille adulte prédite. Les groupes ne sont donc pas comparables. Au moment de la prédiction de taille, l'âge chronologique et l'âge osseux des cas et des témoins étaient similaires, les contrôles étant significativement plus petits, la prédiction de la taille adulte était significativement plus petite. La validité de la correction de la réduction de taille chez les cas en fonction des témoins est donc entravée. De plus, l'âge au début du traitement diffère de l'âge lors de l'évaluation, la taille initiale et la prédiction de taille adulte diffèrent donc également, ce qui peut majorer encore la différence entre les deux groupes.
- Pas d'information sur les données manquantes alors qu'il s'agit d'une étude rétrospective.
- Pas de calcul de puissance ou nombre de sujets nécessaires.

De Waal, 1996

- Biais de sélection :
 - Non inclus nombreux. Les inclus représentent : 58% des garçons traités, 38% des garçons non traités, 64% des filles traitées et 51% des filles non traitées. Les contrôles ne sont pas forcément représentatifs de la population source de l'ensemble des adolescents de grande taille constitutionnelle puisqu'il s'agit de patients non traités par choix.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Cohorte bien définie, avec explication des motifs de non inclusion.
 - Les contrôles sont issus de la même population que les adolescents traités.

- Grande taille et indication de traitement bien définies (PAH > P90, critères d'arrêt).
- Biais de classement :
 - Evaluation des âges osseux par une seule personne pour chaque méthode et moment d'évaluation : la variabilité inter-individuelle n'est pas prise en compte.
 - La mesure de la taille n'est pas en aveugle du traitement reçu.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Evaluation des âges osseux en aveugle du traitement reçu.
 - Description de la mesure de la taille.
 - Taille adulte bien définie et ne correspondant pas à la taille à la fin du traitement, les patients ont été reconvoqués pour l'étude et mesurés par un seul investigateur.
- Biais de confusion :
 - Etude non randomisée, il existe donc des facteurs de confusion connus et inconnus.
 - Les groupes n'étaient initialement pas comparables concernant l'âge osseux, la taille et la prédiction de taille adulte. Au moment de la prédiction de taille, les contrôles étant significativement plus petits avec un âge osseux plus avancé, la prédiction de la taille adulte était significativement plus petite. La validité de la correction de la réduction de taille chez les cas en fonction des témoins est donc entravée.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Une analyse multivariée a été réalisée pour prendre en compte les facteurs de confusion et évaluer l'effet moyen ajusté en utilisant la régression linéaire multiple, permettant de comparer les tailles adultes des traités/non traités avec des âges chronologiques, âges osseux et prédictions de taille comparables.
- Pas d'information sur les données manquantes alors qu'il s'agit d'une étude rétrospective.
- Pas de calcul de puissance ou nombre de sujets nécessaires.

Bettendorf, 1997

- Biais de sélection :
 - Pas de diagramme de flux clair.
 - Les contrôles ne sont pas forcément représentatifs de la population source puisque les raisons de l'absence de traitement ne sont pas expliquées.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :

- A priori le groupe traité correspond à l'ensemble des patients traités de la cohorte.
- Les contrôles sont issus de la même population que les garçons traités.
- Grande taille et indication de traitement bien définies (PAH > 2DS).
- Biais de classement :
 - Evaluation des âges osseux et de la taille non en aveugle du traitement reçu à priori et par une seule personne, la variabilité inter-individuelle n'est pas prise en compte.
 - Taille adulte non définie, mesurée après 18 ans.
- Biais de confusion :
 - Etude non randomisée, il existe donc des facteurs de confusion connus et inconnus.
 - Groupe contrôle avec appariement non précisé. Les médianes d'âge osseux sont identiques, mais la taille initiale et donc la taille adulte prédite au début du traitement diffèrent. Les groupes ne sont donc pas comparables. La validité de la correction de la réduction de taille chez les cas en fonction des témoins est donc entravée.
- Pas d'information sur les données manquantes alors qu'il s'agit d'une étude rétrospective.
- Pas de calcul de puissance ou nombre de sujets nécessaires.

Reinehr, 2011

- Biais de sélection :
 - Pas de diagramme de flux clair.
 - Grande taille et indication de traitement non définies.
 - Les contrôles ne sont pas strictement issus de la même population que les garçons traités puisque l'analyse compare deux modes de traitements dans deux centres différents.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - A priori les groupes traités correspondent à l'ensemble des patients traités de la cohorte.
- Biais de classement :
 - Evaluation des âges osseux non en aveugle du traitement reçu à priori et par une seule personne, la variabilité inter-individuelle n'est pas prise en compte. Ils ont tout de même mis en place une relecture en aveugle par un radiologue et un autre endocrinologue pédiatre de 81 AO, pour évaluer l'exactitude des lectures, ne retrouvant pas de différence significative.

- Taille adulte non disponible pour l'ensemble des patients donc utilisation de la taille adulte prédite à la fin du traitement. Pas de différence significative entre les tailles adultes disponibles et la prédiction de taille adulte à la fin du traitement.
- Mesure de la taille non en aveugle, pas de précision sur la méthode.
- Biais de confusion :
 - Etude non randomisée, il existe donc des facteurs de confusion connus et inconnus.
 - Il peut exister un effet centre.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Une analyse multivariée a été réalisée pour prendre en compte les facteurs de confusion en utilisant la régression linéaire multiple.
 - Analyse avec appariement chez une partie des patients uniquement, sur l'âge chronologique uniquement donc pas sur les deux facteurs de confusion principaux (âge osseux et taille adulte prédite). Cependant dans l'analyse initiale et après appariement, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes au début du traitement en termes d'âge chronologique, taille, âge osseux, et taille adulte prédite.
- Pas d'information sur les données manquantes alors qu'il s'agit d'une étude rétrospective.
- Pas de calcul de puissance ou nombre de sujets nécessaires.
- Absence de correction de la prédiction de la taille adulte avec un groupe contrôle non traité.

Decker, 2002

- Biais de sélection :
 - Pas de diagramme de flux. Le nombre de patients suivis, le nombre de patients à qui on a proposé l'essai et le nombre de patients potentiellement incluables ne sont pas précisés.
 - Pas d'information sur d'éventuels perdus de vue.
 - Pas d'information sur la période et le lieu d'inclusion.
 - Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Grande taille bien définie.
- Biais de classement :
 - Evaluation des âges osseux et de la taille non en aveugle du traitement reçu à priori et pas d'information sur le nombre d'évaluateurs.
 - Pas d'aveugle concernant le traitement, essai ouvert.

- La différence entre les deux groupes était l'ajout d'un traitement initial par EE dans un des deux. Dans le paragraphe concernant les effets indésirables, il est rapporté que 14 patients sur les 20 ont présenté une gynécomastie dont 3 sévères, conduisant à plusieurs arrêts de traitement d'EE. Pas d'information sur le nombre d'arrêts, le moment et comment a été réalisée l'analyse.
- Méthodes mises en place pour le limiter :
 - Description de la méthode de mesure de la taille.
- Biais de confusion :
 - Etude randomisée, ceci limite donc les facteurs de confusion notamment les non connus. Cependant, nous n'avons aucune information sur la randomisation et la connaissance des séquences par les investigateurs. Les patients étaient tout de même comparables initialement concernant les données auxologiques, cliniques et hormonales.
- Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. Pas d'information sur le nombre total de patients inclus, on ne sait pas s'il s'agit du nombre prévu initialement ou si l'essai a été arrêté prématurément.
- Pas d'information sur les données manquantes.
- Utilisation de l'erreur standard de la moyenne et pas les déviations standards.
- Absence de correction de la prédiction de la taille adulte avec un groupe contrôle non traité.

Evaluation globale de la qualité méthodologique des études incluses

Essai contrôlé randomisé

L'essai contrôlé randomisé de Decker est de qualité moyenne notamment du fait de l'absence d'information sur la randomisation, sur la connaissance des séquences par les investigateurs, les perdus de vue et arrêts de traitement.

Etudes de cohortes avec comparaison

L'évaluation globale de la méthodologie des études de cohorte incluses en fonction du score de New Castle Ottawa et des biais recensés dans chaque étude est résumée dans le **TABLEAU 4**.

TABLEAU 4. Evaluation globale de la qualité des études de cohortes avec comparaison incluses

Etudes	Score total de l'évaluation de la qualité méthodologique par le score de New Castle Ottawa	Evaluation globale de la qualité
Bartsch	7/9	Bonne
Bettendorf	4/9	Mauvaise
Binder	5/9	Moyenne
De Waal	4/9	Bonne
Grüters	5/9	Bonne
Ignatus	2/9	Moyenne
Joss	6/9	Bonne
Normann	7/9	Bonne
Reinehr	6/9	Bonne
Svan	3/9	Mauvaise
Venn	7/9	Bonne

Résultats des études incluses

TABLEAU 5. Résultats des études incluses concernant l'évaluation des traitements freinateurs de croissance chez les filles de grande taille constitutionnelle.

Etudes	Groupes	n	AC initial (années)	AO initial (années) Greulich Pyle	AO initial (années) Tanner et al.	Taille initiale (cm ou DS)	PAH initiale (cm ou DS) Bayley Pinneau	PAH (cm ou DS) Autre méthode	Taille adulte (cm)	Réduction de taille (cm)	Effet du traitement (cm)	p
Bartsch	Groupe contrôle	23	12.5 (10.9-15.1)	12.5 (10.8-13.8)	-	172.8 cm (157.8-184.0)	181.1 cm (175.1-189.5)	-	180.7 (176.2-189.6)	Med : 0.4 (-4.9-4.9) μ : 0.6+/-2.2	-3.9 (-5.08 ; -2.72)	SS p< 0.0001
	Groupe traité (EE 100μg/jour)	35	12.3 (9.6-13.9)	12.5 (10.5-13.8)	-	172.7 cm (162.1-181.7)	184.4 cm (179.5-191.5)	-	179.5 (173.8-187.0)	Med : 4.3 (0.0-9.0) μ : 4.5+/-2.3		
Grüters	EE 300-500 μg/jour	38	12.5+/-1.6	12.4+/-0.8	-	3.3+/-0.7 DS	3.8+/-0.8 DS	-	179.2+/-3.2	4.9+/-2.6	0.2 (0.9 ; 1.3)	NS
	EE 100 μg/jour	44	12.4+/-1.4	12.4+/-0.8	-	3.3+/-0.6 DS	3.8+/-0.5 DS	-	179.4+/-3.8	5.1+/-2.4		
Ignatus	Groupe d'AO I	16	10.0+/-0.9	9.3 +/- 0.7	-	156.0+/-5.3 cm	185.5+/-4.8 cm	181.9+/-3.3 cm (RWT)	177.7+/-4.1	BP : 7.8+/-2.7 RWT : 4.2+/-2.1	BP : -9.7+/-4.0 RWT : -6.3+/-4.3	SS p<0.05 entre ttt et non ttt p<0.05 entre groupes d'AO
	Groupe d'AO II	22	11.3+/-1.2	11.5+/-0.4	-	166.5+/-5.4 cm	183.3+/-4.3 cm	180.9+/-3.1 cm (RWT)	180.1+/-3.4	BP : 3.3+/-3.0 RWT : 0.8+/-2.0	BP : -4.3+/-4.3 RWT : -3.4+/-3.0	
	Groupe d'AO III	21	12.7+/-1.7	12.7+/-0.5	-	172.6+/-3.9 cm	183.6+/-3.4 cm	178.7+/-3.4 cm (RWT)	179.3+/-2.7	BP : 4.3+/-2.1 RWT : -0.7+/-3.0	BP : -3.5+/-3.2 RWT : -1.2+/-3.3	
Joss	Groupe contrôle	21	13.0+/-1.1	-	12.6+/-0.2	2.9+/-0.6 DS	-	183.3+/-2.5 cm (TWII)	-	BP : 2.4+/-2.9 TWII : 1.3+/-2.8	Groupe de référence	SS p<0.01 entre ttt et non ttt
	Groupe B (EE 100μg/jour)	11	13.5+/-0.9	-	12.5+/-0.3	2.7+/-0.4 DS	-	182.6+/-2.3 cm (TWII)	-	BP : 6.5+/-2.1 TWII : 3.6+/-2.1	-4.1 (-6.6 ; -1.6)	

Etudes	Groupes	n	AC initial (années)	AO initial (années) Greulich Pyle	AO initial (années) Tanner et al.	Taille initiale (cm ou DS)	PAH initiale (cm ou DS) Bayley Pinneau	PAH (cm ou DS) Autre méthode	Taille adulte (cm)	Réduction de taille (cm)	Effet du traitement (cm)	p
	Groupe C (EE 300µg/jour)	25	12.8+/-0.9	-	12.5+/-0.4	2.9+/-0.5 DS	-	183.6+/-3.0 cm (TWII)	-	BP : 6.6+/-2.4 TWII : 4.3+/-2.4	-4.2 (-6.6 ; -1.9)	Pas de corrélation avec la dose d'EE
	Groupe D (EE 500µg/jour)	16	12.8+/-0.9	-	12.5+/-0.3	3.1+/-0.5 DS	-	184.3+/-2.8 cm (TWII)	-	BP : 6.9+/-1.6 TWII : 5.1+/-2.7	-4.5 (-6.8 ; -2.2)	
Nor-mann	Groupe 1 (EE 500µg/jour)	263	13.2+/-0.2	12.6+/-0.1	-	175.0+/-0.6 cm	185.1+/-0.4 cm	-	179.2+/-0.4	5.9+/-0.4	-1.5 (-1.6 ; -1.4)	NS
	Groupe 2 (EE 250µg/jour)	178	13.1+/-0.2	12.6+/-0.1	-	175.4+/-0.6 cm	185.5+/-0.4 cm	-	180.2+/-0.4	5.3+/-0.2	-0.9 (-1.0 ; -0.8)	
	Groupe 3 (EE 100µg/jour)	98	13.8+/-0.2	12.7+/-0.1	-	174.2+/-0.6 cm	183.1+/-0.4 cm	-	178.7+/-0.4	4.4+/-0.4	Groupe de référence	
Svan	Groupe contrôle	12	12.5+/-1.1	12.4+/-0.8	-	174.1+/-3.4 cm	182.1+/-2.8 cm	-	180.9+/-2.5	1.2+/-1.5	Groupe de référence	SS p non donné
	Groupe B (EE 250µg/jour)	15	13.5+/-1.1	12.6+/-0.9	-	176.5+/-3.5 cm	186.2+/-3.1 cm	-	180.6+/-2.4	5.6+/-2.7	-4.4 (-6.4 ; -2.4)	
	Groupe C (EE 500µg/jour)	20	13.3+/-1.0	12.8+/-0.7	-	175.5+/-3.1 cm	184.5+/-2.8 cm	-	178.4+/-2.6	5.9+/-3.3	-4.7 (-6.8 ; -2.7)	Pas de corrélation avec la dose d'EE
	Groupe D (EE 1000µg/jour)	21	13.4+/-1.5	12.9+/-0.8	-	175.4+/-3.7 cm	185.1+/-2.7 cm	-	179.6+/-2.8	5.5+/-2.7	-4.3 (-6.2 ; -2.4)	
Venn	Groupe contrôle	108	13.3+/- 0.2	13.5+/-0.1	-	172.0+/-0.6 cm		-	179.9+/-0.3	-1.1+/-0.2	-2.5 (-2.6 ; -2.4)	SS P<0.01 Multi-varié
	Groupe traité	108	13.2+/-0.1	13.2+/-0.1	-	171.4+/-0.5 cm		-	177.5+/-0.3	1.4+/-0.3		

Etudes	Groupes	n	AC initial (années)	AO initial (années) Greulich Pyle	AO initial (années) Tanner et al.	Taille initiale (cm ou DS)	PAH initiale (cm ou DS) Bayley Pinneau	PAH (cm ou DS) Autre méthode	Taille adulte (cm)	Réduction de taille (cm)	Effet du traitement (cm)	p
Binder	Groupe contrôle	79	11.8+/-1.5	12.3+/-1.4	-	164.6+/-9.8 cm	178.7+/-3.8 cm	-	178.5+/-3.6	-0.14+/-3.10	-3.8 (-5.0 ; -2.7)	p non donné
	Groupe traité	56	12.0+/-1.9	12.5+/-0.6	-	170.1+/-10.4 cm	185.7+/-4.4 cm	-	181.7+/-3.7	3.7+/-3.6		
De Waal	Groupe contrôle	88	12.8+/-1.5	12.9+/-1.4	13.8+/-1.3	171.9+/-7.3 cm	181.0+/-3.9 cm	180.3+/-3.6 cm (IPHGP)	180.5+/-3.8	BP : 0.5+/-2.7 IPHGP - 0.3+/-2.9	-3.7 (-4.4 ; -3.0) Ajusté -2.4+/-1.4	SS p non donné Multi-varié
	Groupe traité	159	12.7+/-1.2	12.4+/-1.0	13.3+/-1.1	174.6+/-4.7 cm	185.9+/-3.9 cm	183.9+/-4.3 cm (IPHGP)	181.7+/-3.2	BP : 4.2+/-3.0 IPHGP 2.2+/-3.5		

Abréviations : AC : âge chronologique ; AO : âge osseux ; BP : Bayley et Pinneau ; GP : Greulich et Pyle ; IPH : index of potential height ; NS : non significatif ; SS : statistiquement significatif ; PAH : predicted adult height : taille adulte prédite ; RWT : Roche-Wainer-Thissen ; ttt/non ttt : traités et non traités ; TW : Tanner-Whitehouse.

Effet du traitement : réduction de taille chez les contrôles – réduction de taille chez les traités.

TABLEAU 6. Prise en compte des facteurs de confusion principaux entre les groupes de filles traités par œstrogènes à hautes doses et les groupes contrôles dans les études incluses (âge osseux initial et taille adulte prédite initiale).

Abréviations : NS : différence non significative ; SS : différence statistiquement significative.

Etudes	AO groupe traité (années (med (IQR) ou moyenne +/- DS))	AO groupe contrôle (années (med (IQR) ou moyenne +/- DS))	Différence entre les AO	Taille adulte prédite groupe traité (med (IQR) ou moyenne +/- DS))	Taille adulte prédite groupe contrôle (med (IQR) ou moyenne +/- DS))	Différence entre les tailles adultes prédites
Bartsch	12.5 (10.5-13.8)	12.5 (10.8-13.8)	Appariement	184.4 cm (179.5-191.5)	181.1 cm (175.1-189.5)	Appariement
Grüters	12.4+/-0.8	12.4+/-0.8	NS	3.8 DS +/- 0.8	3.8 DS +/- 0.8	NS
Joss 100µg/j	12.5+/-0.3	12.6+/-0.2	Appariement	182.6 cm +/-2.3	183.3 cm +/-2.5	NS
Joss 300µg/j	12.5+/-0.4	12.6+/-0.2	Appariement	183.6 cm +/-3.0	183.3 cm +/-2.5	NS
Joss 500µg/j	12.5+/-0.3	12.6+/-0.2	Appariement	184.3 cm +/-2.8	183.3 cm +/-2.5	NS
Normann 500µg/j	12.6+/-0.1	12.7+/-0.1	NS	185.1 cm +/- 0.4	183.1 cm +/- 0.4	Pas d'information
Normann 250µg/j	12.6+/-0.1	12.7+/-0.1	NS	185.5 cm +/- 0.4	183.1 cm +/- 0.4	Pas d'information
Svan 250µg/j	12.6+/-0.9	12.4+/-0.8	Pas d'information	186.2 cm +/-3.1	182.1 cm +/- 2.8	Pas d'information
Svan 500µg/j	12.8+/-0.7	12.4+/-0.8	Pas d'information	184.5 cm +/-2.8	182.1 cm +/- 2.8	Pas d'information
Svan 1000µg/j	12.9+/-0.8	12.4+/-0.8	Pas d'information	185.1 cm +/-2.7	182.1 cm +/- 2.8	Pas d'information
Venn	13.2+/-0.1	13.5+/-0.1	NS	-	-	Appariement
Binder	12.5+/-0.6	12.3+/-1.4	NS	185.7 cm +/-4.4	178.7 cm +/-3.8	SS
De Waal	12.4+/-1.0	12.9+/-1.4	SS	185.9 cm +/-3.9	181.0 cm +/-3.9	SS

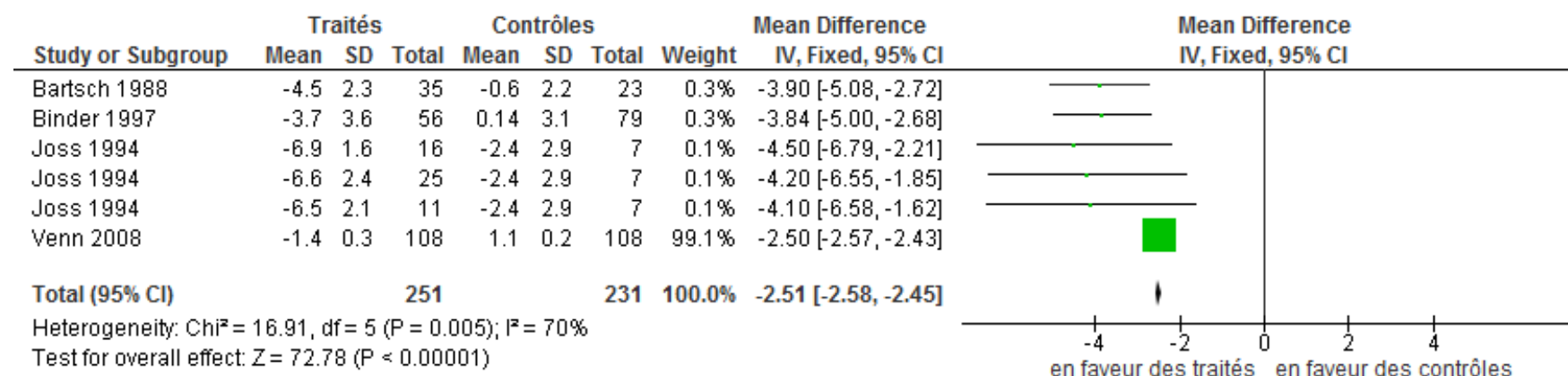


FIGURE 2. Forest plot : comparaison de la réduction de taille chez les groupes de filles traités par œstrogènes à hautes doses et contrôles non traités avec prise en compte de l'âge osseux initial (outcome : réduction de taille en cm).

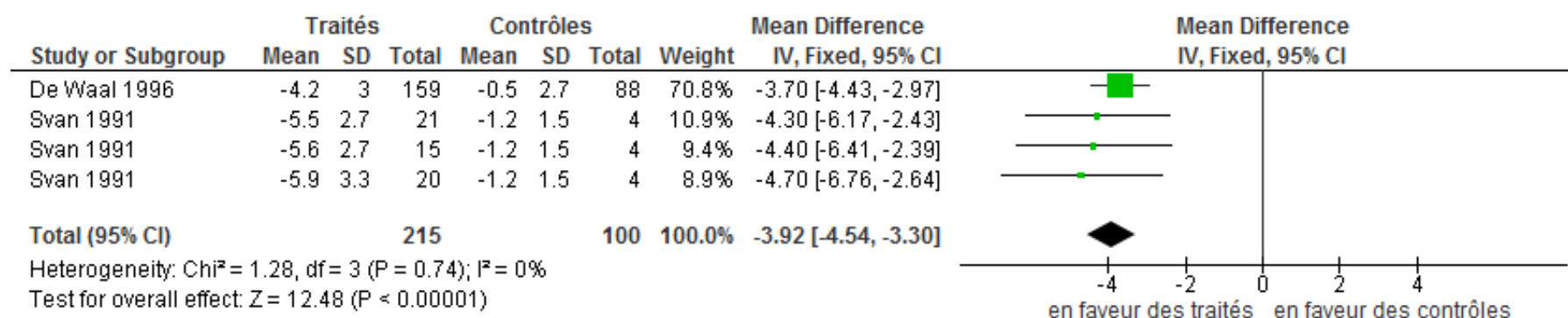


FIGURE 3. Forest plot : comparaison de la réduction de taille chez les groupes de filles traités par œstrogènes à hautes doses et contrôles non traités sans prise en compte de l'âge osseux initial (outcome : réduction de taille en cm).

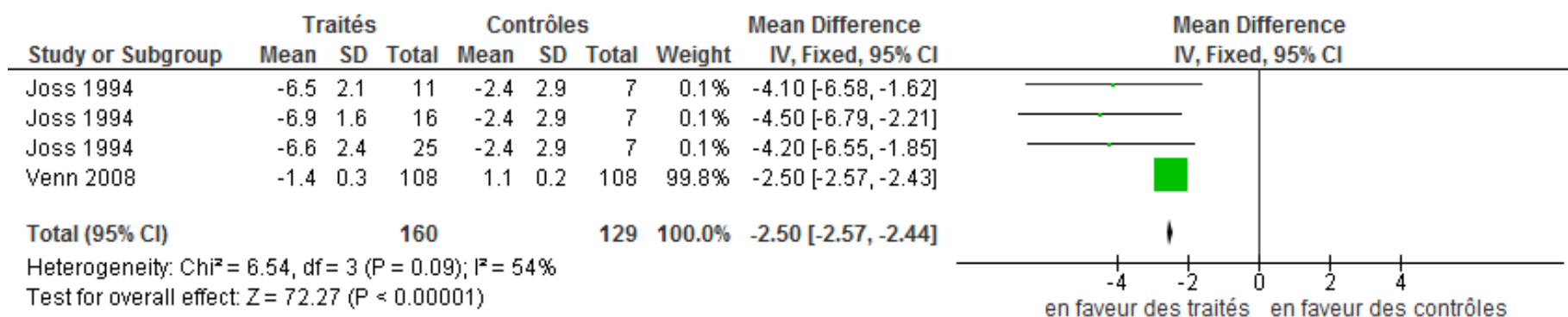


FIGURE 4. Forest plot : comparaison de la réduction de taille chez les groupes de filles traités par œstrogènes à hautes doses et contrôles non traités avec prise en compte de la prédiction de taille initiale (outcome : réduction de taille en cm).

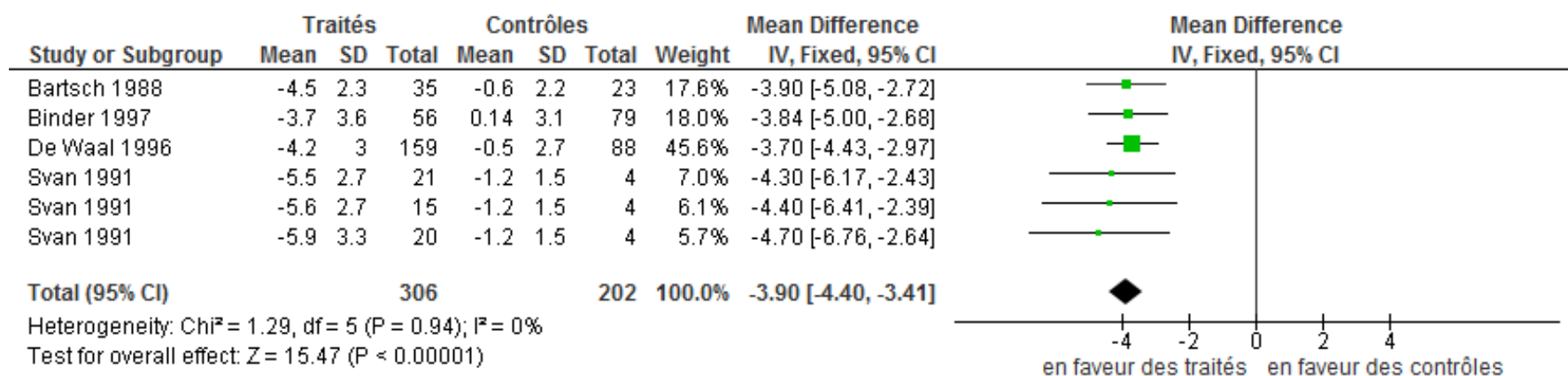


FIGURE 5. Forest plot : comparaison de la réduction de taille chez les groupes de filles traités par œstrogènes à hautes doses et contrôles non traités sans prise en compte de la prédiction de taille initiale (outcome : réduction de taille en cm).

Synthèse des résultats des études concernant les filles de grande taille constitutionnelle

Caractéristiques cliniques des populations des études incluses [TABLEAU 5]

L'âge chronologique moyen au moment de l'évaluation initiale et de l'introduction du traitement variait de 11.8 ans à 13.8 ans selon les études.

L'âge osseux moyen initial variait de 12.3 ans à 13.5 ans.

La prédiction de taille adulte moyenne selon la méthode de Bayley et Pinneau, utilisée dans toutes les études, variait de 178.5 à 186.2 cm.

La taille adulte finale moyenne variait de 177.5 à 181.7 cm selon les études.

Les tailles n'avaient pas tendance à évoluer selon les périodes de suivi des différentes études incluses [FIGURE 6].

Comparabilité des groupes concernant les deux facteurs de confusion principaux [TABLEAU 6]

Concernant l'âge osseux initial, deux études appariaient les groupes traités et contrôles sur ce critère (Bartsch, Joss). Dans quatre autres études il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les âges osseux initiaux des groupes traités et contrôles (Grüters, Normann, Venn, Binder). Il n'y avait pas d'information sur la comparabilité des âges osseux initiaux des groupes traités et contrôles dans l'étude de Svan. L'âge osseux initial dans le groupe contrôle était significativement plus élevé que dans le groupe traité dans l'étude de De Waal mais ils ont réalisé une analyse multivariée pour prendre en compte ce facteur de confusion.

Concernant la prédiction de taille initiale, dans l'étude de Bartsch, les groupes traités et contrôles étaient appariés sur le potentiel de croissance au moment de l'évaluation initiale et dans celle de Venn sur la taille adulte prédite. Dans deux études, il n'y avait pas de différence entre les tailles adultes prédites moyennes entre les groupes traités et contrôles (Grüters, Joss). Dans les études de Binder et De Waal, la taille adulte prédite moyenne des contrôles était significativement inférieure par rapport à celles des traités et il existait des différences intra-paires concernant la taille adulte prédite dans l'étude d'Ignatus. Dans les études de Normann et Svan, il n'y avait pas d'information sur la comparabilité des prédictions de taille dans les groupes traités et contrôles, nous les avons donc considérées comme statistiquement différentes.

Outcome, réduction de taille

La réduction de taille moyenne observée se basant sur la méthode de Bayley et Pinneau variait de - 1.1 +/- 0.2 cm à 2.4 +/- 2.9 cm chez les patientes non traitées et de 1.4 +/- 0.3 cm à 6.9 +/- 1.6 cm chez les patientes traitées par EE (en excluant l'étude d'Ignatus) [TABLEAU 5].

Dans toutes les études comparant la réduction de taille entre patientes traitées par œstrogènes et non traitées, il existait une différence statistiquement significative [FIGURES 2-5]. Nous avons réalisé des analyses par sous-groupes en différenciant les études qui prenaient en compte les facteurs de confusion principaux (âge osseux initial et prédiction de taille adulte) ou non. Il était retrouvé dans tous les sous-groupes une réduction significative de taille chez les groupes traités par rapport aux non traités, avec une estimation de l'effet traitement commun variant de 2.5 à 3.9 cm. Du fait de la taille importante de l'échantillon, l'étude de Venn était prépondérante dans les analyses. Dans cette étude, les deux facteurs de confusion principaux étaient pris en compte, l'estimation de l'effet traitement commun dans les analyses en sous-groupes d'études prenant en compte chacun de ces facteurs était donc de 2.5 cm comme dans l'étude de Venn. De la même façon, il existait une hétérogénéité statistique dans les sous-groupes incluant cette étude, même si visuellement les intervalles de confiance des différentes études se recoupaient. Dans l'étude de De Waal, après analyse multivariée, l'effet moyen du traitement ajusté était similaire, de 2.4+/-1.4 cm.

Il existait une corrélation entre la réduction de taille observée et l'âge osseux initial dans toutes les études l'ayant analysée [FIGURE 7]. Dans l'étude d'Ignatus qui évaluait l'influence de l'âge osseux au moment de l'initiation du traitement, la réduction de taille moyenne observée corrigée variait de 9.7 +/- 4.0 cm dans le groupe d'âge osseux inférieurs à 10.5 ans à 3.5 +/- 3.2 cm dans le groupe d'âges osseux supérieurs à 12 ans. Il existait une différence statistiquement significative entre les groupes d'âges osseux différents.

Il n'était pas retrouvé de corrélation entre la dose d'EE et la réduction de taille. Dans les quatre études qui ont comparé l'influence de la dose d'EE sur la réduction de taille moyenne observée, trois n'ont pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les groupes traités par différentes doses. La quatrième, celle de Normann, rapportait une différence statistiquement significative entre les groupes sur un plus large échantillon (avec une différence de moyennes de 1.5 cm), cependant, lorsque les réductions de taille étaient comparées en prenant en compte l'âge osseux initial et la durée du traitement, la différence n'était plus significative. Parmi les études incluses, les différentes réductions de taille observées dans les différents groupes traités par une dose donnée d'EE sont reportées dans la FIGURE 8, on ne retrouve pas de tendance entre la dose et la réduction de taille. Dans l'étude de Normann, ils rappelaient : « un traitement par EE 0.5 mg par jour pendant 2.02 ans est équivalent à une dose totale de 36 ans de traitement par EE à faibles doses dans le cadre des traitements contraceptifs, alors qu'un traitement par EE à 0.1 mg par jour pendant 1.63 ans équivaut à 6 ans de traitement contraceptif ».

Dans les études ayant analysé la réduction de taille observée en fonction d'autres méthodes de prédiction, elle était plus faible que celle donnée en fonction de la méthode de Bayley et Pinneau. Dans l'étude d'Ignatus, la réduction de taille moyenne observée corrigée variait de 6.3 +/- 1.3 cm dans le groupe d'âge osseux inférieurs à 10.5 ans à 1.2 +/- 3.3 cm dans le groupe d'âges osseux supérieurs à 12 ans selon la méthode de RWT versus respectivement 9.7 +/- 4.0 à 3.5 +/- 3.2 cm selon la méthode de Bayley Pinneau. Dans l'étude de Joss qui a donné la réduction de taille moyenne observée se basant sur la méthode de TWII, elle était de 1.3 +/- 2.8 cm chez les contrôles et variait de 3.6 +/- 2.1 à 5.1 +/- 2.7 cm chez les traitées versus respectivement 2.4+/-2.9 cm et 6.5+/-2.1 cm à 6.9+/-1.6 cm selon Bayley et Pinneau. L'étude de De Waal qui a comparé plusieurs méthodes de prédiction retrouvait une erreur de prédiction moyenne variant de -0.8 +/- 3.1 à 0.5 +/- 2.7 cm chez les filles non traitées avec les méthodes BP, TW, CASAS (logiciel informatique), IPH GP, clinique par endocrinologues. Avec ces mêmes méthodes, la réduction de taille moyenne observée chez les filles traitées variait de -1.0 +/- 2.7 à 2.2 +/-3.5 cm alors qu'elle était de 4.2 +/- 3.0 cm avec celle de Bayley et Pinneau. Après analyse multivariée, l'effet moyen ajusté variait de -0.6+/-2.1 cm à 2.4+/-1.4 cm (-2.6 à 6.2 cm) en fonction des différentes méthodes de prédiction.

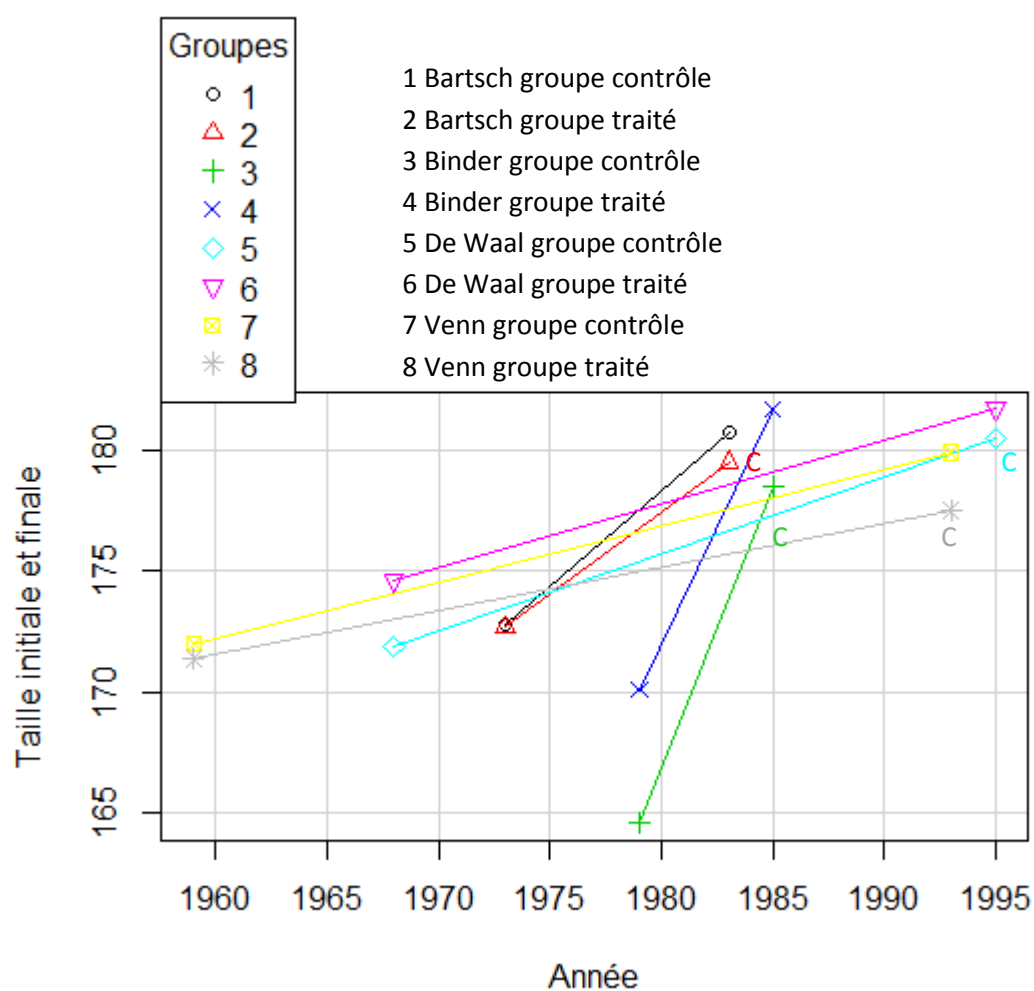


FIGURE 6. Comparaison des tailles initiales et des tailles finales sur les périodes de suivi des différentes études incluses.

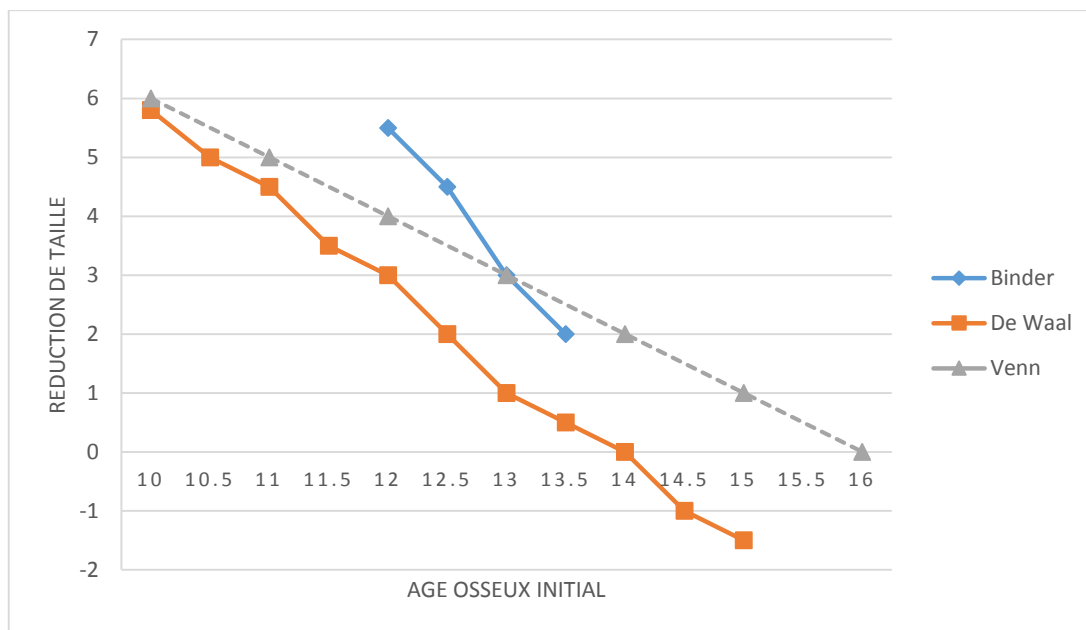


FIGURE 7. Réduction de taille observée en fonction de l'âge osseux initial chez les filles de grande taille constitutionnelle traitées par œstrogènes dans les différentes études incluses.

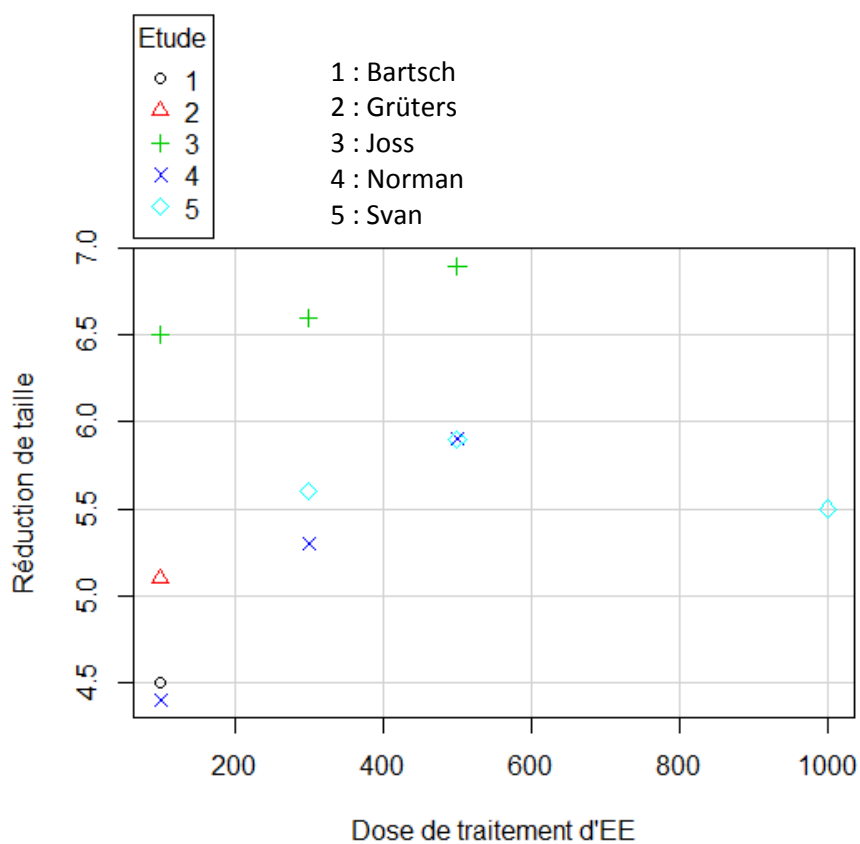


FIGURE 8. Réduction de taille observée en fonction de la dose d'EE chez les filles de grande taille constitutionnelle traitées par œstrogènes dans les différentes études incluses.

TABLEAU 7. Résultats des études incluses concernant l'évaluation des traitements freinateurs de croissance chez les garçons de grande taille constitutionnelle.

TABLEAU 7A. Résultats de l'essai contrôlé randomisé inclus.

Etudes	Groupes	n	AC initial (années)	AO initial (années) Greulich Pyle	AO initial (années) Tanner et al.	Taille initiale (cm)	PAH initiale (cm) Bayley Pinneau	PAH (cm) Autre méthode	Taille adulte (cm)	Réduction de taille (cm)	Effet du traitement	p
Decker	Groupe traité TE+EE	20	13.7+/-0.2	13.3+/-0.2	-	185.7+/-1.3	206.8+/-0.7	-	195.0+/-0.8	12.0+/-0.9	-0.3 (-0.9 ; 0.2)	NS
	Groupe contrôle TE	21	13.7+/-0.3	13.4+/-0.2	-	183.7+/-1.6	206.4+/-0.8	-	194.6+/-0.8	11.7+/-0.9		

TABLEAU 7B. Résultats des études de cohortes avec comparaison incluses.

Etudes	Groupes	n	AC initial (années)	AO initial (années) Greulich Pyle	AO initial (années) Tanner et al.	Taille initiale (cm)	PAH initiale (cm) Bayley Pinneau	PAH (cm) Autre méthode	Taille adulte (cm)	Réduction de taille (cm)	Effet du traitement	p
Betten-dorf	Groupe contrôle	25	13.4 (10.4-15.7)	14.0 (10.5-15.8)	15.1 (12.0-16.5)	182.9 (154.3-195.6)	199.0 (192.8-211.3)	196.3 (189.2-200.6) (RWT)	195.0 (188.0-202.0)	BP : 4.1 (-5.7-13.3) RWT : 0.1 (-4.5-8.8)	-	NS
	Groupe traité de courte durée	19	14.1 (12.1-16.6)	14.0 (12.5-14.5)	15.1 (12.5-15.9)	187.7 (180.8-200.7)	203.2 (195.0-211.8)	200.2 (189.7-208.5) (RWT)	199.0 (193.0-207.0)	BP : 3.7 (-4.0-14.1) RWT : -0.2 (-6.3-7.7)		

Etudes	Groupes	n	AC initial (années)	AO initial (années) Greulich Pyle	AO initial (années) Tanner et al.	Taille initiale (cm)	PAH initiale (cm) Bayley Pinneau	PAH (cm) Autre méthode	Taille adulte (cm)	Réduction de taille (cm)	Effet du traitement	p
Reinehr	Groupe traité à faibles doses (250mg/14j)	47	13.5+/-1.1	13.6+/-0.7	-	185.5+/-5.5	204.8+/-5.5	-	196.1+/- 4.7 (PAH)	8.7+/-5.6	-1.1 (-3.0; -0.8)	NS Multivarié
	Groupe traité à fortes doses (500mg/14j)	114	14.2+/-1.3	13.8+/-0.8	-	187.8+/-7.3	205.2+/-5.2	-	197.7+/- 5.3 (PAH)	7.6+/-5.0		
Binder	Groupe contrôle	52	13.3+/-1.9	13.7+/-1.0	-	177.4+/- 12.1	195.8+/-5.8	-	193.9+/- 5.1	1.9+/-4.4	-4.4 (-6.4 ; -2.5)	p non donné
	Groupe traité	33	13.5+/-2.1	13.6+/-1.0	-	183.2+/- 11.8	205.6+/-5.6	-	199.3+/- 4.8	6.3+/-4.6 Corrigée : 4.4+/-4.6		
De Waal	Groupe contrôle	55	13.9+/-1.5	14.2+/-1.5	15.2+/-1.5	183.8+/- 10.0	198.8+/-5.4	196.0+/-4.0 (IPH GP)	196.0+/- 4.9	BP : 2.8+/- 3.6 IPH GP : - 0.1+/-2.9	-2.0 (-3.6 ; -0.4)	SS p non donné Multivarié
	Groupe traité	60	14.2+/-1.3	14.0+/-0.9	14.8+/-0.9	189.3+/-6.6	204.5+/-5.3	200.3+/-4.5 (IPH GP)	199.7+/- 4.1	BP : 4.8+/- 4.9 IPH GP : 0.5+/-4.5	Ajusté -0.2+/-2.0	

Abréviations : AC : âge chronologique ; AO : âge osseux ; BP : Bayley et Pinneau ; GP : Greulich et Pyle ; IPH : index of potential height ; NS : non significatif ; SS : statistiquement significatif ; PAH : predicted adult height : taille adulte prédite ; RWT : Roche-Wainer-Thissen ; ttt/non ttt : traités et non traités ; TW : Tanner-Whitehouse.

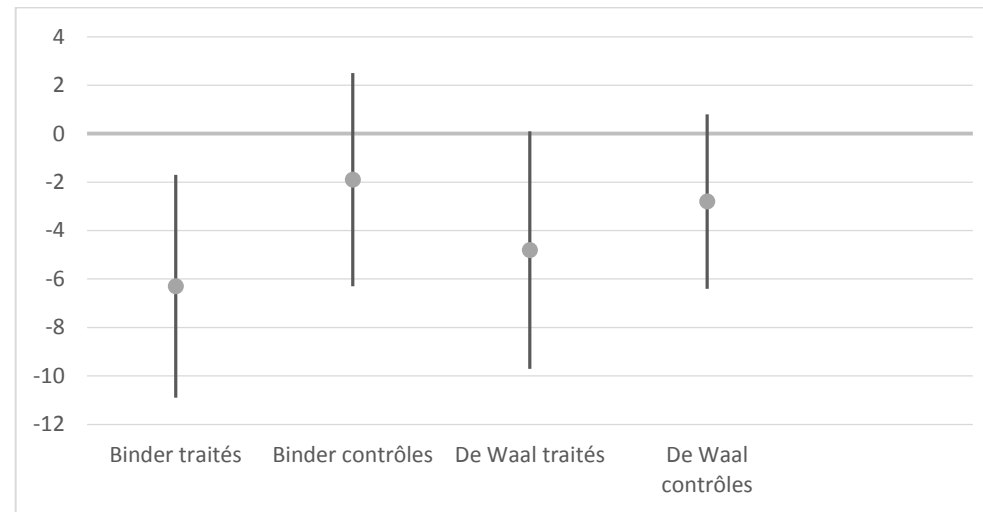


FIGURE 9. Réduction de taille observée (moyenne +/- DS) chez les garçons de grande taille constitutionnelle dans les différentes études incluses comparant garçons traités par TE hautes doses vs non traités.

TABLEAU 8. Prise en compte des facteurs de confusion principaux entre les groupes de garçons traités par testostérone à hautes doses et les groupes contrôles dans les études incluses (âge osseux initial et taille adulte prédite initiale).

Abréviations : NS : différence non significative ; SS : différence statistiquement significative.

	AO groupe traité (années (med (IQR) ou moyenne +/- DS))	AO groupe contrôle (années (med (IQR) ou moyenne +/- DS))	Différence entre les AO	Taille adulte prédite groupe traité (cm (med (IQR) ou moyenne +/- DS))	Taille adulte prédite groupe contrôle (cm (med (IQR) ou moyenne +/- DS))	Différence entre les tailles adultes prédites
Bettendorf	14.0 (12.5-14.5)	14.0 (10.5-15.8)	Pas d'information	203.2 (195.0-211.8)	199.0 (192.8-211.3)	Pas d'information
Reinehr	13.8+/-0.8	13.6+/-0.7	NS	205.2+/-5.2	204.8+/-5.5	NS
Decker	13.3+/-0.2	13.4+/-0.2	NS	206.8+/-0.7	206.4+/-0.8	NS
Binder	13.6+/-1.0	13.7+/-1.0	NS	205.6+/-5.6	195.8+/-5.8	SS
De Waal	14.0+/-0.9	14.2+/-1.5	SS	204.5+/-5.3	198.8+/-5.4	SS

Synthèse des résultats des études concernant les garçons de grande taille constitutionnelle

Caractéristiques cliniques des populations des études incluses [TABLEAU 7]

L'âge chronologique moyen au moment de l'évaluation initiale et de l'introduction du traitement variait de 13.3 ans à 14.2 ans selon les études.

L'âge osseux moyen initial variait de 13.3 ans à 14.2 ans.

La prédiction de taille adulte moyenne selon la méthode de Bayley et Pinneau, utilisée dans toutes les études, variait de 195.8 à 206.8 cm.

La taille adulte finale moyenne variait de 193.9 à 199.7 cm selon les études.

Comparabilité des groupes concernant les deux facteurs de confusion principaux [TABLEAU 8]

Concernant l'âge osseux initial, dans les études de Binder et de Reinehr comme dans l'essai contrôlé randomisé de Decker, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les groupes traités et contrôles. Il n'y avait pas d'information sur la comparabilité des âges osseux initiaux des groupes traités et contrôles dans l'étude de Bettendorf. L'âge osseux initial dans le groupe contrôle

était significativement plus élevé que dans le groupe traité dans l'étude de De Waal mais ils ont réalisé une analyse multivariée pour prendre en compte ce facteur de confusion.

Concernant la prédiction de taille adulte initiale, il n'y avait pas de différence entre les groupes traités et contrôles dans l'étude de Reinehr et dans l'essai contrôlé randomisé. Dans les études de Binder et De Waal, la taille adulte prédite moyenne des contrôles était significativement inférieure par rapport à celle des traités. Dans l'étude de Bettendorf, il n'y avait pas d'information sur la comparabilité des prédictions de taille dans les groupes traités et contrôles.

Outcome, réduction de taille

La réduction de taille moyenne observée se basant sur la méthode de Bayley et Pinneau variait de -1.9+/-4.4 cm à 2.8 +/- 3.6 cm chez les patients non traités. A noter que la réduction de taille médiane était de 4.1 (-5.7-13.3) cm chez les patients non traités dans l'étude de Bettendorf. La réduction de taille moyenne variait de 4.8+/-4.9 cm à 12.0+/-0.9 cm chez les patients traités par TE.

Nous n'avons pas réalisé d'analyse quantitative du fait de l'hétérogénéité des études. Il n'y avait que deux études comparant la réduction de taille moyenne entre patients traités et non traités, on retrouvait une différence statistiquement significative dans les deux études et les réductions de taille moyennes étaient de 2.0 et 4.4 cm [FIGURE 9]. Cependant, dans ces deux études les deux facteurs de confusion principaux n'étaient pas pris en compte, mais celle de De Waal comprenait une analyse multivariée et après ajustement, l'effet moyen du traitement était de 0.2+/-2.0 cm.

Dans l'étude de Reinehr qui a comparé l'influence de la dose de TE sur la réduction de taille moyenne observée, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

L'étude de Bettendorf dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'un traitement de courte durée par TE sur la réduction de taille moyenne n'a pas mis en évidence de différence significative par rapport au groupe non traité.

Pour finir, l'essai contrôlé randomisé de Decker n'a pas mis en évidence de différence significative concernant la réduction de taille entre les groupes traités par TE avec ou sans EE dans la période initiale.

Il existait une corrélation entre la réduction de taille observée et l'âge osseux initial dans toutes les études l'ayant analysée [FIGURE 10]. Dans l'étude de De Waal, l'effet était même délétère si le traitement était débuté après un âge osseux de 14 ans.

Dans les études ayant analysé la réduction de taille observée en fonction d'autres méthodes de prédiction, elle était plus faible que celle donnée en fonction de la méthode de Bayley et Pinneau.

L'étude de De Waal qui a comparé plusieurs méthodes de prédiction retrouvait une erreur de prédiction moyenne variant de -1.7 ± 4.2 cm à 2.8 ± 3.6 cm chez les garçons non traités avec les méthodes BP, TW, CASAS (logiciel informatique), IPH GP, clinique par endocrinologues. Avec ces mêmes méthodes, la réduction de taille moyenne observée chez les garçons traités variait de -0.8 ± 4.7 cm à 1.7 ± 3.4 cm alors qu'elle était de 4.8 ± 4.9 cm avec celle de Bayley et Pinneau. Dans l'étude de De Waal, après analyse multivariée, l'effet moyen ajusté variait de -0.5 ± 2.4 cm à 0.3 ± 1.4 cm (-4.6 à 15.8 cm) en fonction des différentes méthodes de prédiction.



FIGURE 10. Réduction de taille observée en fonction de l'âge osseux initial chez les garçons de grande taille constitutionnelle traités par testostérone dans les différentes études incluses.

Résultats de l'analyse sur le retentissement psychologique de l'étude de Binder via un questionnaire

- « D'après les réponses, la taille des filles ne doit pas excéder 180 cm et celle des garçons, 200 cm. »
- « Une grande proportion des filles non traitées ne considéraient pas la grande taille comme désavantageux (52.9%). »

- Principaux désavantages rapportés : habillement chez les filles, véhicule/habillement/fournitures chez les garçons.
- Principal avantage rapporté : le respect.
- Niveau d'études supérieur au secondaire : 60.5% des garçons traités, 59.7% des garçons contrôles, 55.6% des filles traitées et 58% des filles contrôles versus 25.4% des hommes et 17.5% des femmes dans la population générale à la même époque : « le niveau d'étude était significativement plus élevé chez les personnes de grande taille ».

Evènements indésirables

L'interrogation des différentes bases de données a permis d'obtenir :

- PubMed : 115 articles
- Cochrane : 154 articles.

Après lecture des titres et résumés, 25 articles étaient incluables.

Parmi les 12 études incluses dans l'évaluation de l'efficacité, 9 abordaient les évènements indésirables.

L'analyse des références bibliographiques des articles sélectionnés, de la littérature grise et des références obtenues lors de la recherche Pubmed concernant l'efficacité des traitements freinateurs a permis d'inclure 3 articles.

Après exclusion des 4 doublons, 33 études ont été incluses.

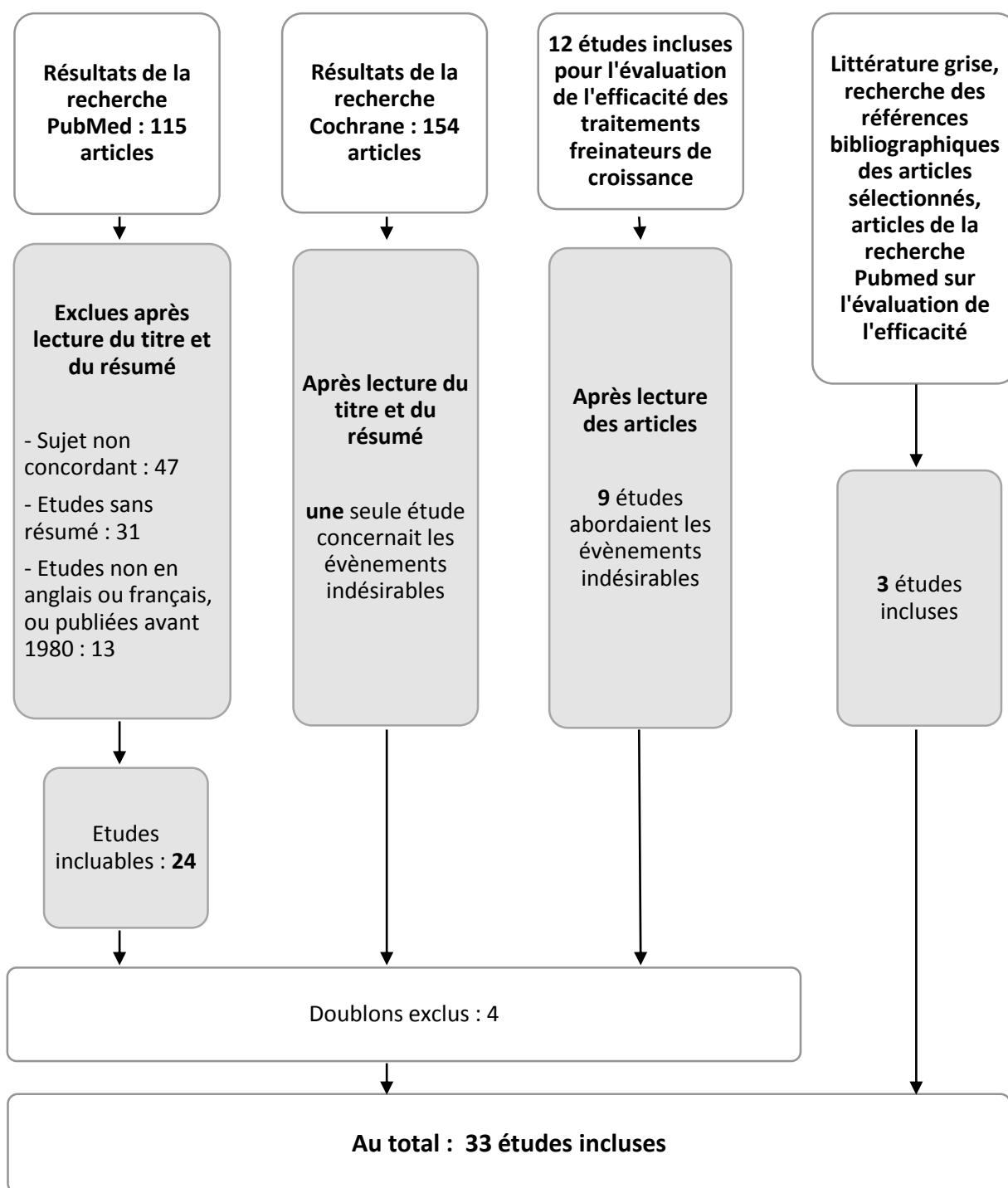


FIGURE 11 : Diagramme de flux : sélection et inclusion des études concernant les évènements indésirables des stéroïdes sexuels utilisés comme traitements freinateurs de croissance chez les adolescents de grande taille constitutionnelle.

Les évènements indésirables à court terme sont assez bien décrits dans les études de cohorte et les séries de cas, et sont considérés comme mineurs. Concernant les évènements indésirables graves, il existe des case report (notamment concernant la thrombophilie) mais la prévalence est difficilement évaluable du fait de la taille insuffisante des cohortes. Par ailleurs, il n'existe que très peu de suivi de cohorte à long terme rendant l'évaluation des évènements indésirables à long terme difficile.

Etudes concernant les évènements indésirables à court terme du traitement par stéroïdes sexuels à hautes doses chez les filles de grande taille constitutionnelle

Les évènements indésirables à court terme du traitement par œstrogènes à hautes doses sont assez bien documentés et comprennent : une prise pondérale, des céphalées, de l'acné, des nausées, une dysménorrhée, des douleurs des membres inférieurs à type de crampes, une galactorrhée, un hirsutisme, des vergetures, des pathologies bénignes du sein, des kystes ovariens, une thrombophilie [12 ; 27 ; 32 ; 35-40]. Il n'y avait pas d'évènement indésirable grave dans les cohortes incluses.

Arrêts de traitement

On observait un arrêt prématuré du traitement dans 3% à 9.4% des cas.

Dans l'étude de cohorte rétrospective de De Waal *et al.* de 1995, seulement 3% d'arrêts de traitement ont été observés du fait d'évènements indésirables [36].

Dans la cohorte de Thomsett, le traitement a été interrompu pour une prise de poids trop importante chez 9.4% des filles traitées [39].

Proportions d'évènements indésirables rapportés dans les études de cohortes

Dans les différentes cohortes, il y avait entre 38% et 77% de filles traitées qui rapportaient des évènements indésirables, tous considérés comme mineurs. A posteriori, selon les cohortes, 84.6% à 95.8% des filles traitées étaient satisfaites du traitement.

Dans l'étude de cohorte rétrospective de De Waal *et al.* de 1995, 93% des 180 filles traitées étaient satisfaites du traitement, et 77% d'entre elles ont rapporté au moins un évènement indésirable au cours du traitement (100 à 300 µg / jour d'EE) [36]. Les évènements indésirables étaient mineurs. La

fréquence des événements indésirables rapportés était supérieure au cours du traitement par œstrogènes à hautes doses par rapport au traitement contraceptif éventuellement utilisé ultérieurement, suggérant une relation dose dépendante [TABLEAU 9].

Dans la cohorte de Thomsett, 27 filles traitées soit 51% ont rapporté la survenue d'au moins un événement indésirable, tous mineurs [39].

Dans la cohorte de Weimann, 19 filles traitées soit 38% ont rapporté la survenue d'au moins un événement indésirable, tous mineurs. Au final, 84.6% étaient satisfaites d'avoir été traitées [40].

Dans l'étude de Rask en 2008 concernant 63 filles traitées, 86% des patientes étaient satisfaites et choisiraient de nouveau d'être traitées, alors que 6% refuseraient le traitement et 8% n'avaient pas d'avis [38].

Dans l'étude de Binder de 1997, via le questionnaire, 71.7% des filles rapportaient des événements indésirables, la plupart étant considérés comme mineurs et 95.8% des filles étaient satisfaites du traitement [12].

Ignatus évoque dans son étude de 1991 un aspect peu rapporté et évalué, le stress psychologique lié au fait d'être plus grande que ses camarades, temporairement exagéré par la prise du traitement, et des premières menstruations [30].

TABLEAU 9. Proportions d'événements indésirables à court terme rapportés du traitement par œstrogènes dans les études de cohorte incluses le précisant. (ND : données non précisées)

Evènements indésirables	De Waal			Weimann	Binder
	Hautes doses d'EE : cas (100-300µg/j) N=180 (%)	Contraception : cas N=160 (%)	Contraception : contrôles N=87 (%)	Hautes doses d'EE (250-325µg/j) N=50 (%)	Hautes doses d'EE N=56 (%)
Prise pondérale	41	21	30	70	13
Céphalées	13	14	8	14	ND
Nausées	14	3	6	10	ND
Pertes vaginales	13	-	-	-	ND
Vergetures	3	-	-	6	ND
Crampes	20	3	7	6	17
Changement de comportement sexuel	3	-	2	-	ND
Tension mammaire	-	-	-	6	ND
Douleurs abdominales	-	-	-	6	ND
Dysurie	-	-	-	6	ND
Hyperthermie	-	-	-	6	ND
Œdème	-	-	-	6	ND
Réaction cutanée	-	-	1	6	ND
Hypertension artérielle	2	0.6	1	2	ND
Hyperpigmentation aréolaire	27	-	-	2	ND
Galactorrhée	4	-	2	-	ND
Hypertrichose	3	-	-	-	ND
Thrombose	-	1	-	-	ND
Kystes ou tumeurs (seins, utérus, ovaires)	2	2.6	5	-	ND
Dysménorrhées, ménorragies, aménorrhée	9	21	16	-	ND
Problèmes orthostatiques	-	-	-	-	7

Prise pondérale et conséquences métaboliques

L'effet de hautes doses d'œstrogènes sur la prise pondérale chez des filles de grande taille constitutionnelle a été étudié spécifiquement par Atares en 1986 chez 36 patientes [41]. Le traitement était administré par voie intramusculaire. La prise pondérale moyenne au cours de la première année était de 9.0 +/- 3.6 kg alors que celle attendue du fait de la croissance des adolescentes à cette période était de 4.5 kg. La prise était plus importante au cours des 6 premiers mois de traitement, et surtout au cours des 5 premières semaines, possiblement liée à une rétention hydrique. Dans l'étude de Grüters, la prise de poids était plus importante avec le traitement à haute doses (8.3 vs 5.1 kg) [29]. Dans la cohorte de 50 patientes de Weimann, la plainte principale était la prise pondérale, dans 35 cas (70%) une prise de plus de 10 kg était enregistrée [40]. Dans la cohorte de 63 filles de grande taille constitutionnelle traitées de Rask en 2008 par EE 300 µg / jour, 54% des patientes avaient une prise pondérale de plus de 10 kg [38].

Dans la cohorte de Weimann, au niveau du métabolisme glucidique, les examens étaient dans la norme et au niveau lipidique, il était retrouvé : un taux de cholestérol normal mais une augmentation du taux de triglycérides chez 37,5% des patients (entre 1,6 et 2,6 mmol/L) [40].

Conséquences sur l'axe gonadotrope à court terme

Dans l'étude de De Waal *et al.* de 1995, une cohorte rétrospective qui a comparé 180 filles de grande taille constitutionnelle traitées à 94 filles de grande taille constitutionnelle non traitées, dix ans après l'arrêt du traitement en moyenne, une aménorrhée de plus de six mois après l'arrêt du traitement a été rapporté dans 5% des cas [36]. Au décours du traitement, les caractéristiques du cycle menstruel étaient comparables à ceux des contrôles. Dans la cohorte de 63 filles de grande taille constitutionnelle traitées de Rask en 2008, toutes les patientes avaient des cycles spontanés 9 mois après l'arrêt du traitement et pour 87% d'entre elles dans les 3 mois [38]. On retrouvait des résultats similaires dans l'étude de Kaiser, où 90% des 43 filles avaient des cycles spontanés dans les 3 mois après l'arrêt du traitement et 90% des filles avaient des cycles réguliers durant les deux premières années [42].

Dans la cohorte de 50 filles de grande taille constitutionnelle traitées de Weimann, un test LHRH a été réalisé deux mois après l'arrêt du traitement et était normal chez toutes les patientes [40]. Il était observé des cycles réguliers chez toutes les patientes 6 mois après l'arrêt du traitement.

Risque de thrombophilie

Il existe quelques cas sporadiques rapportés de thrombose durant un traitement par œstrogènes à hautes doses chez des filles de grande taille constitutionnelle. A chaque fois il existait un facteur favorisant associé (chirurgie du genou...) [38 ; 43-45]. Ce sont tous des cas isolés et il est difficile d'estimer le risque réel. Un facteur de confusion majeur est le fait qu'en présence d'antécédents familiaux de thrombophilie, le traitement n'est habituellement pas prescrit.

Plusieurs études portaient sur le risque de thrombose en évaluant les différents paramètres biologiques de la coagulation. Toutes ces études retrouvaient des modifications dans les paramètres de la coagulation biologiques sans conséquence clinique.

Dans l'étude de Blomback, concernant 34 filles traitées par 0.25 mg à 1 mg d'EE, il était retrouvé une diminution du taux d'antithrombine III par rapport à la population générale durant le traitement (-2DS ou inférieur à -2DS) [46]. La baisse n'était pas corrélée à la dose. Le déficit en antithrombine III est connu pour être un facteur de risque de thrombophilie mais il n'y avait pas de cas de thrombose.

Dans la cohorte de 50 patientes de Weimann, il était retrouvé une augmentation de l'agrégation plaquettaire chez 60% des filles et tous les autres paramètres de la coagulation (temps de céphaline, fibrinogène, antithrombine III) étaient normaux [44].

Dans la cohorte de 63 filles de grande taille constitutionnelle traitées par EE 0.3mg par jour de Rask en 2008, il était retrouvé après un an de traitement une diminution significative des taux d'antithrombine III et de facteur de von Willebrand alors qu'il n'y avait pas de modification du taux de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 [38]. Il n'y avait pas d'évènement thromboembolique alors qu'il était retrouvé des facteurs de risque génétiques de thrombophilie. Ils concluaient à l'existence de modifications dans les paramètres de la coagulation, à la fois dans le sens anticoagulant et le sens pro-coagulant.

Dans l'étude de Van Ommen de 1999 concernant 25 filles traitées par 0.2 à 0.3 mg d'EE par jour, il était retrouvé un déficit acquis en protéine S réversible à l'arrêt du traitement. Il y avait également une diminution de l'activité de la protéine C mais pas de changement dans le taux d'antithrombine III [43].

Etudes concernant les évènements indésirables à long terme du traitement par stéroïdes sexuels à hautes doses chez les filles de grande taille constitutionnelle

Fertilité

Quatre études portaient spécifiquement sur le retentissement sur la fertilité à long terme du traitement par œstrogènes à hautes doses dans le traitement des filles de grande taille constitutionnelle.

L'étude de De Waal *et al.* de 1995, une cohorte rétrospective, a comparé 180 filles de grande taille constitutionnelle traitées (100 à 300 µg / jour) à 94 filles de grande taille constitutionnelle non traitées, dix ans après l'arrêt du traitement en moyenne (sur 423 filles contactées au total) [36]. La période de suivi était donc courte, mais il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le nombre de fausses couches, le temps nécessaire à la conception et le nombre de grossesses après aide médicale à la procréation.

L'étude de Venn *et al.* en 2004, concernait 780 filles de grande taille constitutionnelle sur une cohorte de 1432 filles de grande taille constitutionnelle suivies entre 1959 et 1993 inscrites sur les registres des pédiatres endocrinologues australiens (371 traitées par EE 150 µg / jour et 409 non traitées) [47]. Les informations étaient recueillies par questionnaires. Il n'y avait pas de différence significative entre les caractéristiques des filles dans les deux groupes. Après ajustement sur l'âge, les femmes traitées étaient plus susceptibles de n'avoir pu obtenir une grossesse après 12 mois d'essai ou plus (RR 1.80, IC 95% [1.40-2.30]), d'avoir vu un médecin pour un problème de fertilité (RR 1.80, IC 95% [1.39-2.32]), et d'avoir déjà été traitées dans le cadre d'une aide médicale à la procréation (RR 2.05, IC 95% [1.39-3.04]) [TABLEAU 10]. Il était retrouvé que le groupe traité était moins susceptible d'obtenir une grossesse dans un cycle menstruel donné avec rapports sexuels non protégés (ajusté selon l'âge, ratio de fécondabilité [0.59, IC 95% [0.46-0.76]]). En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les groupes concernant le risque de fausses couches. Ils concluaient donc que : « le traitement par œstrogènes à hautes doses chez les adolescentes semblait diminuer la fertilité ultérieure ».

L'étude de cohorte rétrospective d'Hendriks en 2011 portait sur des filles de grande taille constitutionnelle hollandaises, traitées (EE 200 µg / jour) ou non, suivies entre 1968 et 1998 [37]. Elle évaluait la fertilité et la fonction ovarienne par un examen gynécologique standardisé par rapport à des filles appariées sur l'âge issues d'une population normalement fertile. Il n'y avait pas de différence entre les groupes traités et non traités concernant l'âge, la situation socio-économique, le statut marital mais les filles traitées étaient significativement plus grandes. Une évaluation a été

réalisée chez 157 filles traitées (sur 239) et 128 filles non traitées (sur 174) avec désir de grossesse. Le traitement était de 200 mg par jour d'EE. Il n'existait pas de différence significative entre les groupes concernant le risque de fausses couches. Après ajustement sur l'âge, il existait une association significative entre traitement et risque de diminution de la fertilité. En effet, il existait une association significative entre le fait d'être traité et : le fait de consulter pour difficultés de procréation (OR 2.29, IC 95% [1.38–3.81]), ou de recevoir un traitement d'aide médicale à la procréation (OR 3.44, IC 95% [1.76–6.73]) [TABLEAU 10]. De plus, la fécondité était également affectée puisque les filles traitées avaient un OR significativement diminué d'avoir au moins une naissance vivante (OR 0.26, IC 95% [0.13– 0.52]). Par ailleurs la durée du traitement était corrélée avec le temps nécessaire pour obtenir une grossesse ($r = 0.23$, $p = 0.008$). Les femmes traitées avec un temps nécessaire pour obtenir une grossesse supérieur à 12 mois avaient reçu en moyenne 3.2 mois de traitement supplémentaires (IC 95% [0.38– 5.96] mois, $p = 0.02$). Il existait une différence significative entre la probabilité cumulée de grossesse des filles traitées et celle des filles non traitées, en défaveur des filles traitées. La fonction ovarienne a été évaluée chez 174 patientes (119 traitées, 55 non traitées). 23% d'entre elles avaient un profil hypergonadotrope. Après ajustement sur l'âge, les femmes traitées avaient un OR significativement plus élevé concernant le fait d'avoir une diminution de la fonction ovarienne avec augmentation du taux de FSH et diminution du compte de follicules antraux et du taux d'AMH (OR 2.83, IC 95% [1.04–7.68]). Ils concluaient donc que : « les filles de grande taille constitutionnelle traitées par œstrogènes à hautes doses étaient plus tard à risque de diminution de la fertilité. La fécondité était significativement réduite. Il était retrouvé des signes d'accélération de la dégradation de la fonction ovarienne avec diminution du pool de follicules ce qui pourrait être la raison de la baisse de fertilité. »

Dans l'étude d'Hendriks de 2012, une cohorte rétrospective de filles de grande taille constitutionnelle comprenant : 43 filles traitées par EE 200 µg / jour, 52 filles traitées par EE 100 µg / jour et 30 filles non traitées (sur la cohorte complète de 222 filles suivies entre 1979 et 1999 dans un hôpital universitaire hollandais) il était retrouvé une relation dose dépendante entre le traitement par EE et le risque de diminution de la fertilité [48]. Il existait une relation significative entre le temps nécessaire à l'obtention d'une grossesse et la dose de traitement reçue. Parmi les patientes non traitées, traitées par 100 µg / jour d'EE et par 200 µg / jour d'EE, la proportion de femmes obtenant une grossesse en moins d'un an était respectivement de 80%, 69% et 59%. Après analyse multivariée, la fécondabilité (probabilité cumulative de conception) était diminuée chez les femmes traitées, OR 0.42 [IC 95% 0.19-0.95] chez les filles traitées par plus faibles doses et OR 0.30 [IC 95% 0.13-0.72] chez les filles traitées par plus fortes doses. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant le risque de fausses-couches. La fécondité évaluée par les naissances vivantes

était diminuée chez les filles traitées par 200 µg / jour d'EE uniquement avec une diminution de l'OR significative (OR 0.13 [IC 95% 0.02-0.81]).

TABLEAU 10. Proportions des différents paramètres permettant une évaluation de la fertilité à long terme chez les filles de grande taille constitutionnelle traitées vs non traitées dans les études de Venn et Hendriks.

	Venn			Hendriks		
	Traitées N=371 (%)	Non traitées N=409 (%)	OR (IC 95%) Ajusté sur l'âge	Traitées N=157 (%)	Non traitées N=128 (%)	OR (IC 95%) Ajusté sur l'âge
Consultation médicale pour difficultés de procréation	34.2	17.9	1.80 (1.39-2.32)	43.3	25.0	2.29 (1.38-3.81)
Traitements, procréation médicalement assistée	18.3	8.3	2.05 (1.39-3.04)	28.0	10.2	3.44 (1.76-6.73)
Grossesse	77.4	76.5	0.93 (0.87-0.99)	82.2	95.3	0.22 (0.09-0.55)
Naissance vivante	66.9	65.3	0.87 (0.79-0.95)	70.5	89.7	0.26 (0.13-0.52)

Cancer

Il a été rapporté dans la littérature que la grande taille était associée à un risque accru de certains cancers [49].

Dans l'étude de cohorte rétrospective de De Waal *et al.* de 1995, aucun cas de cancer n'était rapporté mais le suivi moyen était de 10 ans seulement [36].

Le travail de Benyi en 2014 concernait spécifiquement l'évaluation de l'association entre traitement par œstrogènes à hautes doses chez les filles de grande taille constitutionnelle et risque de développer une tumeur [50]. Une étude de cohorte de 369 femmes suédoises (172 traitées par 100 à 1000 µg / jour d'EE et 197 non traitées) évaluées entre 1973 et 1993 a été conçue. Il était retrouvé

une association significative entre traitement et risque de mélanome uniquement. Chez les sujets traités, l'OR global du risque de développer une tumeur (bénigne ou maligne) était de 1.7 (IC 95% [0.8 – 3.8]). Les OR étaient de 2.3 (IC 95% [0.4 – 12.8]) pour les tumeurs du sein, de 0.8 (IC 95% [0.2 – 2.6]) pour les tumeurs gynécologiques, et 6.1 (IC 95% [1.04 - ∞]) pour le mélanome. Lorsque l'analyse était limitée aux tumeurs malignes, les OR étaient similaires : OR de 3.0 (IC 95% [0.9 – 9.7]) pour l'ensemble des tumeurs, de 2.3 (IC 95% [0.4 – 12.8]) pour le cancer du sein, 2.3 (IC 95% [0.2 – 25.6]) pour le cancer gynécologique, et de 2.8 (IC 95% [0.3 - ∞]) pour le mélanome malin. Ils concluaient donc : « l'OR statistiquement significatif pour les mélanomes suggérait un risque accru de mélanome associé au traitement par œstrogènes à fortes doses pendant l'adolescence ». Le taux de cancers observé était plutôt faible et l'étude était de faible puissance. Il n'y avait pas d'ajustement sur les facteurs confondants. Le fait que les filles ayant des antécédents familiaux de cancers du sein ou de thromboses aient été moins traitées est un facteur de confusion qui pourrait masquer un réel risque accru de cancer dans le groupe traité. Un autre facteur de confusion possible de l'association entre le traitement et le développement du mélanome était le fait que les filles ayant choisi d'être traitées étaient possiblement plus attentives à leur apparence et pouvaient donc avoir plus tendance à s'exposer au soleil. Le dernier facteur de confusion est le fait qu'il a été rapporté que la grande taille était associée à un risque accru de cancer, les tailles finales des deux groupes étant similaires, on peut penser que la taille du groupe traité aurait été plus élevée sans traitement. Par ailleurs l'OR pour le mélanome malin était non significatif et il n'y avait pas de précision dans l'étude sur la différence entre mélanome classé dans les tumeurs globales et dans les tumeurs malignes.

L'étude de Jordan, en 2010, a comparé les mammographies de 167 femmes ayant été traitées pour leur grande taille constitutionnelle à l'adolescence (EE 0.150 mg) à 142 femmes non traitées, toutes âgées de plus de 40 ans au moment de l'étude [51]. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les densités mammaires à la mammographie, sachant que l'augmentation de la densité mammographique est connue pour être un facteur de risque de cancer du sein.

Allaitement

Une étude, celle de Jordan en 2007 s'est intéressée au retentissement du traitement par œstrogènes à hautes doses sur l'allaitement [52]. Elle comparait 371 femmes qui avaient été traitées pour une grande taille constitutionnelle à 409 femmes non traitées. Après ajustement, il n'y avait pas de différence significative entre les proportions de femmes ne commençant pas l'allaitement ni entre les durées moyennes d'allaitement. Ils concluaient donc « qu'il n'y avait pas de retentissement du traitement par œstrogènes à hautes doses sur la capacité à allaiter ».

Etudes concernant les évènements indésirables du traitement par stéroïdes sexuels chez les garçons de grande taille constitutionnelle

Proportions d'évènements indésirables rapportés dans les études de cohortes

Dans les différentes cohortes, il y avait entre 33% et 95.4% de garçons traités qui rapportaient des évènements indésirables, tous considérés comme mineurs. A posteriori, la proportion de garçons satisfaits du traitement variait de 86% à 92.3%. On observait un arrêt prématuré du traitement dans 4.9% des cas maximum dans les cohortes incluses. Il n'y avait pas d'évènement indésirable grave dans les cohortes incluses.

Dans l'essai de Decker, 2 patients soit 4.9% ont arrêté le traitement prématurément suite à une acné conglobata [28].

Dans l'étude de cohorte rétrospective de De Waal *et al.* de 1995, 86% des 64 garçons traités étaient satisfaits du traitement, et 78% d'entre eux ont rapporté au moins un évènement indésirable au cours du traitement [36]. Les évènements indésirables étaient mineurs. Il n'y avait pas d'arrêt de traitement prématuré rapporté.

Dans la cohorte de Thomsett, 5 garçons traités soit 33% ont rapporté la survenue d'au moins un évènement indésirable, tous mineurs (acné ou œdème) [39].

Dans l'étude de Binder en 1997, il y avait deux arrêts prématurés du traitement chez les garçons : un pour acné fulminans et un pour comportement agressif, soit 4.7% [12]. Via le questionnaire, 95.4% des garçons rapportaient des évènements indésirables, la plupart étant considérés comme mineurs.

TABLEAU 11. Proportions d'évènements indésirables à court terme rapportés du traitement par testostérone dans les études de cohorte incluses le précisant.

Evènements indésirables	De Waal N=64 (jusqu'à 1000mg / 4 semaines) (%)	Reinher N=47 (250mg/14 j) (%)	Binder N=33 (500 mg/14 j) (%)
Acné	39	46	28
Problèmes psycho-sociaux	5	10	7
Injections douloureuses	16	-	ND
Prise de poids	14	-	ND
Hypertricchose	-	-	13
Œdème généralisé	9	7	ND
Douleurs osseuses, articulaires et musculaires	13	5	ND
Perte de cheveux	-	4	ND
Gynécomastie	13	4	ND
Nausées	-	1	ND
Abcès au point d'injection	-	1	ND

Acné

L'acné est l'évènement indésirable le plus souvent rapporté. Elle est le plus souvent modérée.

Traupe en 1988 a rapporté 3 cas d'acné fulminans sur les 150 patients traités par testostérone pour une grande taille constitutionnelle à Münster en Allemagne par TE 250 mg / semaine ou 500 mg toutes les deux semaines [53]. Il donnait donc une incidence de 1 à 2% pour cette complication. Deux des cas ont présenté des manifestations systémiques majeures après introduction d'isotrétinoïne. A noter que l'acné pouvait persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement par testostérone.

Dans l'essai de Decker, il était rapporté sur les 41 patients traités une acné sévère chez un patient et une acné conglobata chez deux patients conduisant à l'arrêt du traitement (dose de 250mg/semaine) [28].

Conséquences sur l'axe gonadotrope

Dans l'étude de Decker, les taux de testostérone, DHEAS et gonadotrophines (basal et pic après test LHRH) étaient dans la norme pour l'âge et le stade pubertaire avant et après traitement dans les deux groupes (250 mg / semaine avec ou sans EE dans la période initiale) (test réalisé en moyenne 11.9+/-3.7 mois après l'arrêt du traitement) [28]. Le volume testiculaire au décours du traitement était dans la norme : 15.0+/-1.2 mL.

L'étude de Bramswig en 1984 évaluait la réponse à un test LHRH réalisé chez 100 garçons traités par TE à 500 mg toutes les deux semaines [54]. La réponse des gonadotrophines était supprimée 14 jours après la fin du traitement pour l'ensemble des patients et elle se normalisait à partir du test suivant réalisé 6 semaines après la fin du traitement chez 93 patients. Chez les autres patients, il était observé un profil hypergonadotrope transitoire jusqu'à 11 mois après la fin du traitement maximum.

L'étude de De Waal en 1995 comparait 43 hommes de grande taille constitutionnelle traités à 30 hommes de grande taille constitutionnelle non traités et ne rapportait pas d'effet à long terme sur la testostéronémie, sur le volume testiculaire ou sur la qualité du sperme. 42% des hommes inclus présentaient une varicocèle [55].

Pour finir, l'étude de Lemcke en 1996 a comparé les paramètres biologiques et du spermogramme de 47 hommes de grande taille à 123 volontaires, 10.6 +/- 2.5 années après l'arrêt du traitement en moyenne [56]. Les groupes différaient par une proportion plus importante de varicocèles et cryptorchidie chez les hommes de grande taille traités antérieurement. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant le volume testiculaire et le taux de gonadotrophines. En revanche le taux de testostérone était significativement plus faible chez les hommes traités antérieurement (19.9 +/- 7.4 vs. 23.9 +/- 7.0 nmol/L). Concernant le spermogramme, il existait une diminution significative de la mobilité des spermatozoïdes chez les hommes de grande taille et une tendance à une diminution de la concentration, du compte total de spermatozoïdes et de leur taille. Après analyse en sous-groupe en excluant les hommes avec varicocèle ou cryptorchidie pour prendre en compte ces facteurs de confusion, il n'y avait plus de différence entre les groupes.

Discussion

Résumé des résultats

Evaluation de l'efficacité des traitements freinateurs de croissance

Au total, 12 études correspondaient aux critères d'inclusion, dont 11 études de cohorte et un essai randomisé. Toutes les études concernaient les stéroïdes sexuels, il n'y avait aucune étude sur les analogues de la somatostatine correspondant aux critères d'inclusion, la plupart étant des séries de cas sans comparaison.

Dans toutes les études comparant la réduction de taille dans un groupe traité par stéroïdes sexuels par rapport à un groupe contrôle, on retrouvait une différence statistiquement significative.

Cependant la réduction de taille est basée sur la prédiction de taille lors de l'évaluation initiale et varie donc selon la méthode utilisée avec une certaine marge d'erreur. D'une part, les prédictions se réalisent à partir de l'estimation de l'âge osseux qui est soumise à une variabilité inter et intra observateurs. Une petite différence d'âge osseux peut conduire à une différence considérable de prédiction de taille adulte. De plus, avec la méthode de Greulich et Pyle, les âges osseux féminins de 11 et 12 ans sont pratiquement identiques ce qui affecte la validité de la méthode de prédiction de Bayley et Pinneau dans cette tranche d'âge. D'autre part, les méthodes de prédiction sont basées sur des données de « croissance normale » hormis la méthode de TWII qui a inclus un petit échantillon d'enfants de grande taille constitutionnelle [8]. La méthode de Bayley et Pinneau est la plus utilisée en pratique courante et dans les études. Cependant, dans les études comparant différentes méthodes de prédiction chez les adolescents de grande taille constitutionnelle, il ressort qu'elle n'est pas parfaitement adaptée dans cette population et que l'effet des traitements freinateurs de croissance est plus important en l'utilisant par rapport aux autres méthodes [11-12 ; 17 ; 31]. Comme il n'existe pas de méthode parfaitement adaptée, pour être valide, la réduction de taille observée au décours du traitement doit donc être comparée à un groupe contrôle non traité [8]. Le groupe contrôle doit cependant être comparable concernant la taille initiale, l'âge osseux initial et la prédiction de taille [17 ; 31]. On utilise donc la correction de la prédiction de la taille adulte par l'erreur systématique moyenne mais cela reste cependant difficile compte tenu des grandes variations individuelles (larges déviations standards de la moyenne) [17].

Dans toutes les études comparant la réduction de taille entre filles traitées par œstrogènes et non traitées, il existe une différence statistiquement significative [FIGURES 2-5]. Il est retrouvé dans

toutes les analyses en sous-groupes, en fonction de la prise en compte ou non des deux facteurs de confusion principaux, une réduction significative de taille chez les groupes traités par rapport aux non traités, l'estimation de l'effet traitement commun variant de 2.5 à 3.9 cm. Du fait de la taille importante de l'échantillon, l'étude de Venn est prépondérante dans les analyses [34]. Dans cette étude, les deux facteurs de confusion principaux étaient pris en compte, l'estimation de l'effet traitement commun dans les analyses en sous-groupes d'études prenant en compte chacun de ces facteurs est donc de 2.5 cm comme dans l'étude de Venn. Cette même moyenne de réduction de taille était observée dans l'étude de De Waal après analyse multivariée (2.4 cm).

Chez les garçons, dans les études comparant l'effet du traitement sur la réduction de taille entre garçons traités et non traités, les groupes n'étaient pas comparables initialement concernant les facteurs de confusion principaux et la différence de réduction était de 2 et 4.4 cm [12 ; 17] [FIGURE 9]. On ne pouvait pas réaliser d'analyses quantitatives pour réaliser une méta-analyse. Après analyse multivariée dans l'étude de De Waal, l'effet du traitement était moindre avec un effet moyen ajusté qui variait de -0.5+/-2.4 cm à 0.3+/-1.4 cm (-4.6 à 15.8 cm) en fonction des différentes méthodes de prédiction [17].

Les études ayant évalué l'effet de différentes doses de traitement ne mettent pas en évidence de corrélation entre la dose de traitement et la réduction de taille chez les filles [29 ; 31-32 ; 35] [FIGURE 8] et les garçons [33]. A noter que dans une étude chez les filles [32], il existait une différence statistiquement significative entre les réductions de taille des groupes traités par différentes doses d'EE mais lorsque les réductions de taille étaient comparées en prenant en compte l'âge osseux initial et la durée du traitement, la différence n'était plus significative. La plus faible dose testée avec un effet bénéfique du traitement était donc de 0.1 mg par jour d'EE chez les filles et de 250 mg toutes les deux semaines de TE.

Une corrélation négative entre l'âge osseux initial et la réduction de taille est observée dans toutes les études chez les deux sexes [FIGURES 7 ET 10], et notamment celle d'Ignatus chez les filles dont l'objectif principal était l'évaluation de l'influence de l'âge osseux initial sur la réduction de taille [30]. L'étude de Bettendorf rapportait un échec du traitement de courte durée par TE [11]. Il en résulte donc que le traitement doit être débuté le plus tôt possible mais cela est à confronter aux désavantages psychologiques et sociaux, d'autant plus que le choix ne peut se faire de manière indépendante à cet âge et que les méthodes de prédictions sont moins fiables, d'où l'importance d'une évaluation psychologique et d'une préparation aux effets du traitement [30]. Par ailleurs, le traitement doit être poursuivi jusqu'à la fusion des cartilages de croissance.

A noter que la taille adulte était bien définie dans la plupart de ces études, ce qui est un critère important pour l'évaluation de la réduction de taille en tenant compte de la croissance post-traitement.

Les tailles chez les filles n'avaient pas tendance à varier selon la période des différentes études incluses [FIGURE 6].

Evaluation de la satisfaction et du retentissement psychologique

Une étude, celle de Binder, a tenté d'évaluer le retentissement psychologique de la grande taille via un questionnaire et rapportait que [12] :

- Une grande proportion des filles non traitées ne considéraient pas la grande taille comme désavantageux.
- Le niveau d'étude était significativement plus élevé chez les personnes de grande taille par rapport à la population générale.

A posteriori, selon les cohortes, 84.6% à 93% des filles traitées et 86% à 92.3% des garçons traités étaient satisfaits du traitement.

Evaluation des événements indésirables

Dans les différentes cohortes, il y avait entre 38% et 77% de filles traitées et entre 33% et 95.4% de garçons traités qui rapportaient des événements indésirables, la plupart étant considérés comme mineurs. On observait un arrêt prématuré du traitement dans 3% à 9.4% des cas chez les filles et dans 4.9% des cas maximum chez les garçons dans les cohortes incluses. Il n'y avait pas d'événement indésirable grave dans les suivis de cohorte.

Les événements indésirables à court terme chez les filles traitées sont considérés comme mineurs, les principaux étant : une prise pondérale, des céphalées, de l'acné, des nausées, une dysménorrhée, des douleurs des membres inférieurs à type de crampes, une galactorrhée, un hirsutisme, des vergetures, des pathologies bénignes du sein, des kystes ovariens. Au niveau de l'axe gonadotrope, à court terme, il n'est pas retrouvé de conséquence particulière, avec survenue de cycles réguliers spontanés dans les mois suivants l'arrêt du traitement pour la majorité des patientes et des réponses dans les normes aux tests LHRH effectués au décours du traitement dans une étude [40]. Concernant le risque de thrombophilie, il existe quelques cas sporadiques de thrombose veineuse profonde rapportés, toujours dans le cadre d'autres facteurs de risque associés. Dans les cohortes incluses, il n'y avait aucun cas rapporté. Plusieurs études ont évalué les différents paramètres biologiques de la

coagulation et rapportent toutes des modifications à la fois dans le sens anticoagulant et dans le sens pro-coagulant.

A long terme, les complications des traitements par œstrogènes à hautes doses étudiées sont essentiellement les conséquences sur la fertilité et le risque de cancer. Trois grandes études de cohorte rétrospective concluent à une diminution de la fertilité à long terme, et à une atteinte de la fécondité [37 ; 47-48]. On retrouve une relation dose dépendante entre le traitement par EE et le risque de diminution de la fertilité dans l'étude d'Hendricks [48]. Une étude s'est intéressée au risque de cancer à long terme, mais le taux de cancer était faible et l'étude de faible puissance. Une association significative entre traitement et risque de mélanome était retrouvée uniquement, sans prise en compte des facteurs de confusion. Au niveau de l'allaitement, une étude n'a pas retrouvé de retentissement du traitement par stéroïdes sexuels à hautes doses.

Chez les garçons, les événements indésirables chez les adolescents traités les plus souvent rapportés sont : une acné, des problèmes psycho-sociaux, des injections douloureuses, une prise de poids, une hypertrichose, un œdème généralisé, des douleurs osseuses, articulaires et musculaires, une perte de cheveux, une gynécomastie, des nausées, un abcès au point d'injection. Le plus fréquent est l'acné, et plusieurs cas d'acné fulminans et conglobata sont rapportés sporadiquement. Aucune étude n'a mis en évidence un retentissement sur l'axe gonadotrope à court ou long terme.

Forces, limites et biais de la revue

Concernant le risque de biais de sélection de la revue, il existe un biais de publication, les études avec résultats positifs sont plus souvent publiées. Cependant, le sujet étant assez controversé, on remarque l'existence d'études plus récentes rapportant un effet moindre du traitement, ceci limite en partie ce biais de publication. La recherche a été effectuée dans deux bases de données uniquement, mais elle a été complétée par une recherche via les références bibliographiques des études sélectionnées et une exploration de la littérature grise. Les recommandations PRISMA préconisent la participation d'au moins deux personnes pour les phases de sélection des articles et d'extraction de données, afin de réduire les risques de méconnaître certaines études ou données. Cela n'a pu être réalisé par deux personnes différentes mais la sélection des articles a été réalisée deux fois par la même personne pour limiter ce risque. Par ailleurs concernant le risque de biais de sélection dans les différentes études, dans toutes les études les cas correspondaient à priori à l'ensemble des cas traités des cohortes mais il n'y avait pas que très rarement de diagramme de flux clairs. Les cas et contrôles étaient le plus souvent issus de la même population.

Les études incluses étant principalement des études non randomisées, il existe donc des facteurs de confusion connus et inconnus. Parmi les études sélectionnées, seulement 3 études avaient réalisé une analyse multivariée pour prendre en compte les facteurs de confusion connus. Nous avons donc distingué les études prenant en compte les deux facteurs de confusion principaux qui sont l'âge osseux initial et la prédiction de taille en réalisant une analyse multivariée, en appariant les groupes sur ces facteurs ou en précisant l'absence de différence significative entre les groupes initialement concernant ces paramètres. En effet, si l'âge osseux est inférieur dans le groupe traité, la prédiction de taille peut être plus élevée et l'effet du traitement surestimé. De la même façon, un biais de classement peut être présent dans ces études, l'évaluation du critère de jugement se basant sur la mesure de taille et la prédiction de taille adulte grâce à l'âge osseux n'est réalisée en aveugle que dans une seule étude. Le plus souvent, la technique de mesure était bien définie et l'interprétation de l'âge osseux réalisée par plusieurs évaluateurs indépendant pour diminuer ce risque.

Les études évaluant l'efficacité des traitements datent principalement des années 1990, les recommandations de présentation des articles sont plus récentes, ce qui explique en grande partie l'évaluation assez médiocre de la qualité du report de ces études. Nous avons utilisé des grilles d'évaluations validées pour juger la méthodologie et la qualité des études dans le but de hiérarchiser les articles d'une manière objective pour présenter les résultats.

Il existe plusieurs difficultés à la comparaison de ces études [12 ; 17 ; 27 ; 30-31] :

- Utilisation de différentes méthodes de prédiction et définition de la taille adulte pour évaluer la réduction de taille.
- Absence d'indication définie à l'instauration du traitement se traduisant par des différences d'âge osseux et du potentiel de croissance à la prise en charge, des durées et doses de traitement différentes.
- Absence de correction de la prédiction de la taille adulte avec un groupe contrôle dans de nombreuses études ou non comparabilité initiale des groupes concernant les facteurs de confusion.

Ceci se traduit par une hétérogénéité importante entre les études et ne permet pas de réaliser des analyses quantitatives pour réaliser une méta-analyse hormis pour la comparaison des filles traitées versus non traitées.

Cette revue de littérature comporte deux parties, l'évaluation de l'efficacité des traitements freinateurs de croissance et l'évaluation des événements indésirables des stéroïdes sexuels ce qui

permet de donner une information globale pour la prise en charge thérapeutique des adolescents de grande taille constitutionnelle, en l'absence de recommandation officielle.

Interprétation des résultats et implications

Actuellement, il n'y a pas de recommandation stricte visant à instaurer un traitement freinateur de croissance chez les adolescents de grande taille constitutionnelle. L'instauration est dépendante du retentissement psychologique mais il n'existe pas d'échelle validée pour l'évaluer. Selon les études, il semble que le retentissement survienne au-delà de 180-185 cm chez la fille et 200 cm chez le garçon. Dans l'étude de Binder, une évaluation via un questionnaire rapportait qu'une grande proportion des filles non traitées ne considéraient pas la grande taille comme désavantageux et que le niveau d'étude était significativement plus élevé chez les personnes de grande taille par rapport à la population générale [12].

Au total, dans toutes les études concernant l'évaluation des stéroïdes sexuels sur la réduction de taille chez les adolescents de grande taille constitutionnelle, on retrouve une réduction de taille significative à l'âge adulte par rapport à la taille adulte prédite initialement dans les groupes traités par rapport aux groupes non traités. L'effet est toutefois très modéré et les études observationnelles incluses ne prenaient pas en compte les facteurs de confusion pour la plupart. Dans les analyses en sous-groupes réalisées où les deux facteurs de confusion principaux sont pris en compte, l'effet traitement commun chez les adolescents traités par rapport aux non traités, en utilisant la méthode de Bayley et Pinneau, est de 2.5 chez les filles. Chez les garçons, une analyse quantitative n'a pas pu être réalisée. Les groupes traités et contrôles différaient concernant les facteurs de confusion principaux et la réduction de taille était de 2 à 4.4 cm et moindre après analyse multivariée dans une étude. La méthode de prédiction de Bayley et Pinneau est celle qui donne la réduction de taille la plus importante. Il n'y a pas de corrélation mise en évidence entre la dose de stéroïdes sexuels et la réduction de taille observée. Les doses les plus faibles testées, avec un résultat significatif, sont : 0.1 mg par jour d'EE PO et 250 mg toutes les deux semaines de TE IM. Il existe une corrélation négative entre l'âge osseux initial au moment de l'introduction du traitement et la réduction de taille. Le traitement doit être instauré le plus tôt possible dans la période entre 11 et 14 ans en moyenne chez les filles et entre 12.5 et 14 ans en moyenne chez les garçons. Il doit être poursuivi jusqu'à la fusion des épiphyses.

A posteriori environ 90% des patients sont satisfaits du traitement. La plupart des patients rapportent des événements indésirables, considérés comme mineurs à court terme. Un arrêt de

traitement survient jusqu'à 9.4% des cas chez les filles et jusqu'à 4.9% des cas chez les garçons. A long terme, les études de cohortes concernant les filles traitées n'ont pas mis en évidence d'association significative entre traitement et risque de cancer mais en revanche il a été retrouvé dans trois études une association significative entre traitement et risque de diminution de la fertilité voire de la fécondité. De plus, une relation dose dépendante entre le traitement par EE et le risque de diminution de la fertilité est rapportée. Aucune étude n'a mis en évidence de retentissement sur l'axe gonadotrope chez les garçons.

Compte tenu de l'effet modeste du traitement observé dans ces études observationnelles, avec leurs limites, et du risque d'évènements indésirables notamment à long terme, dans l'état actuel des connaissances, le traitement doit être évité au maximum et ne doit être instauré qu'exceptionnellement, en cas de pronostic de taille élevé, et de retentissement psychologique important. L'évaluation psychologique du retentissement et la préparation au traitement est indispensable. L'effet modeste du traitement et le risque d'évènements indésirables notamment à long terme doivent être expliqués.

Les études incluses concernaient les adolescents de grande taille issus d'Australie, d'Europe et Etats-Unis uniquement. La définition de la grande taille était donc variable selon les études et les courbes de croissance utilisées.

Plus récemment, deux séries de cas ont été publiées sur le traitement chirurgical des grandes tailles constitutionnelles par épiphysiodèse au niveau des genoux. Benyi en 2010 a publié une étude sur 21 adolescents des deux sexes, la réduction de taille par rapport à la taille adulte prédite était significative : en moyenne 4.1 ± 0.7 cm chez les filles et 6.4 ± 0.7 cm chez les garçons. Il n'y avait pas de comparaison par rapport à un groupe non traité [24]. Le suivi à court terme n'a pas relevé d'effet indésirable en dehors de la douleur post-opératoire. Dans l'étude d'Odink en 2006, il était observé une réduction de taille 7 cm en moyenne par rapport à la taille adulte prédite chez les 15 garçons de grande taille, sans modification des proportions corporelles [25]. Il n'y avait pas d'effets indésirables rapportés à court terme.

Conclusion

Nous avons effectué une revue systématisée de la littérature qui incluait 11 études de cohorte rétrospectives et un essai contrôlé randomisé évaluant l'utilisation des stéroïdes sexuels à hautes doses dans les grandes tailles constitutionnelles de l'enfant et l'adolescent.

Il existe une réduction de taille statistiquement significative dans toutes les études évaluant un groupe traité par stéroïdes sexuels en comparaison à un groupe contrôle non traité. L'effet est toutefois très modéré. La réduction de taille moyenne chez les adolescents traités par rapport aux non traités, en utilisant la méthode de Bayley et Pinneau, était de 2.5 à 4 cm chez les filles et de 2 à 4.4 cm chez les garçons. Cette méthode de prédiction donne la réduction de taille la plus importante. Il n'y a pas de corrélation entre la dose de stéroïdes sexuels et la réduction de taille observée. Il existe une corrélation négative entre l'âge osseux au moment de l'introduction du traitement et la réduction de taille. Le traitement doit donc être instauré le plus tôt possible et poursuivi jusqu'à la fusion des épiphyses.

Il n'y a pas de recommandation stricte visant à instaurer un traitement freinateur de croissance chez les adolescents de grande taille constitutionnelle. La décision se base essentiellement sur le retentissement psychologique mais il n'existe pas d'échelle validée pour l'évaluer. A posteriori, 90% des patients étaient satisfaits du traitement.

La majorité des patients traités rapportent des effets indésirables, entre 38% et 77% des filles et entre 33% et 95.4% des garçons, selon les cohortes incluses. On observe un arrêt prématuré du traitement dans 3% à 9.4% des cas chez les filles et dans 4.9% des cas maximum chez les garçons. 33 études de tous types ont été incluses pour évaluer le risque d'effets indésirables du traitement par stéroïdes sexuels à hautes doses. A court terme, ils sont considérés comme mineurs, les plus fréquents étant une prise pondérale chez les filles et une acné chez les garçons. Quelques cas de thromboses veineuses ont été sporadiquement rapportés chez les filles, toujours dans un contexte d'autres facteurs de risque associés. Il n'y a pas de mise en évidence de retentissement sur l'axe gonadotrope à court terme mais il est retrouvé une association entre traitement et diminution de la fertilité chez les filles. Aucune étude ne rapporte d'association entre traitement et cancer.

Il ressort donc de cette étude que le traitement ne doit être instauré qu'exceptionnellement, en cas de pronostic de taille élevée et de retentissement psychologique important. L'effet modeste du

traitement et le risque d'effets indésirables, notamment à long terme, doivent être expliqués et la préparation au traitement est indispensable.

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président

Signature

Marc Nicouino
MN

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 01 OCT. 2015

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Lyon-Est



Professeur Jérôme ETIENNE
LYON

VU :

Pour Le Président de l'Université

Le Président du Comité de

Coordination des Etudes Médicales



Professeur François Noël GILLY

Bibliographie

- [1] Hindmarsh PC, Stanhope R, Kendall BE, Brook CG. Tall stature: a clinical, endocrinological and radiological study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986 Sep;25(3):223-31.
- [2] Davies JH1, Cheetham T2. Investigation and management of tall stature. *Arch Dis Child*. 2014 Aug;99(8):772-7. doi: 10.1136/archdischild-2013-304830. Epub 2014 May 15.
- [3] Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age, revised for use with the Greulich and Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40:423-41.
- [4] Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and predicting of adult height: TW2 method. New York: Academic Press, 1975.
- [5] Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and predicting of adult height: TW2 method. 2nd Ed. New York: Academic Press, 1983.
- [6] Roche AF, Wainer H, Thissen D. Predicting adult stature for individuals. *Monographs in paediatrics*. Vol 3. Basel: Karger, 1975.
- [7] Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and the wrist. 2nd Ed. Stanford: Stanford University Press, 1959.
- [8] Joss EE, Temperli R, Mullis PE. Adult height in constitutionally tall stature: accuracy of five different height prediction methods. *Arch Dis Child*. 1992 Nov;67(11):1357-62.
- [9] Drayer NM1. Clinical usefulness of bone age determination in the management of tall stature. *Acta Paediatr Suppl*. 1997 Nov;423:115-6.
- [10] Thodberg HH, Juul A, et al. Adult Height Prediction Models. *The Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease* Springer Nov 2009.
- [11] Bettendorf M, Heinrich UE, Schonberg DK, Grulich-Henn J. Short-term, high-dose testosterone treatment fails to reduce adult height in boys with constitutional tall stature. *Eur J Pediatr*. 1997 Dec;156(12):911-5.
- [12] Binder G, Grauer ML, Wehner AV, Wehner F, Ranke MB. Outcome in tall stature. Final height and psychological aspects in 220 patients with and without treatment. *Eur J Pediatr*. 1997 Dec;156(12):905-10.
- [13] Carel JC1, Blumberg J, Bougeard-Julien M, Rochiccioli P, Chaussain JL, Tauber M. Long-acting lanreotide in adolescent girls with constitutional tall stature. *Horm Res*. 2009;71(4):228-36. doi: 0.1159/000201112. Epub 2009 Mar 4.
- [14] Hazebroek-Kampschreur AA, Hofman A, van Dijk AP, van Ling B. Determinants of trunk abnormalities in adolescence. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 1 242–1247.
- [15] Rayner JA1, Pyett P, Astbury J. The medicalisation of 'tall' girls: A discourse analysis of medical literature on the use of synthetic oestrogen to reduce female height. *Soc Sci Med*. 2010 Sep;71(6):1076-83. doi: 10.1016/j.socscimed.2010.06.026. Epub 2010 Jul 13.
- [16] Goldzieher MA. Treatment of excessive growth in the adolescent female. *J Clin Endocrinol Metab*. 1956 Feb;16(2):249-52.

- [17] De Waal WJ, Greyn-Fokker MH, Stijnen T, van Gurp EA, Toolens AM, de Munick Keizer-Schrama SM, et al. Accuracy of final height prediction and effect of growth-reductive therapy in 362 constitutionally tall children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Mar;81(3):1206-16.
- [18] Barnard ND, Scialli AR, Bobela S. The current use of estrogens for growth-suppressant therapy in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2002 Feb;15(1):23-6.
- [19] Radivojevic U1, Thibaud E, Samara-Boustani D, Duflos C, Polak M. Effects of growth reduction therapy using high-dose 17beta-estradiol in 26 constitutionally tall girls. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Apr;64(4):423-8.
- [20] Hindmarsh PC, Pringle PJ, Stanhope R, Brook CG. The effect of a continuous infusion of a somatostatin analogue (octreotide) for two years on growth hormone secretion and height prediction in tall children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 May;42(5):509-15.
- [21] Noordam C, van Daalen S, Otten BJ. Treatment of tall stature in boys with somatostatin analogue 201-995: effect on final height. *Eur J Endocrinol.* 2006 Feb;154(2):253-7.
- [23] Tauber MT, Tauber JP, Vigoni F, Harris AG, Rochicchioli P. Effect of the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 on growth rate and reduction of predicted adult height in ten tall adolescents. *Acta Paediatr Scand.* 1990 Feb;79(2):176-81.
- [24] Benyi E1, Berner M, Bjernekuil I, Boman A, Chrysis D, Nilsson O, Waehre A, Wehtje H, Sävendahl L. Efficacy and Safety of Percutaneous Epiphysiodesis Operation around the Knee to Reduce Adult Height in Extremely Tall Adolescent Girls and Boys. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:740629. doi: 10.1155/2010/740629. Epub 2010 Dec 2.
- [25] Odink RJ1, Gerver WJ, Heeg M, Rouwé CW, van Waarde WM, Sauer PJ. Reduction of excessive height in boys by bilateral percutaneous epiphysiodesis around the knee. *Eur J Pediatr.* 2006 Jan;165(1):50-4. Epub 2005 Oct 26.
- [26] Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- [27] Bartsch O, Weschke B, Weber B. Oestrogen treatment of constitutionally tall girls with 0.1 mg/day ethinyl oestradiol. *Eur J Pediatr.* 1988 Jan;147(1):59-63.
- [28] Decker R, Partsch CJ, Sippell WG. Combined treatment with testosterone (T) and ethinylestradiol (EE2) in constitutionally tall boys: is treatment with T plus EE2 more effective in reducing final height in tall boys than T alone? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1634-9.
- [29] Gruters A, Heidemann P, Schluter H, Stubbe P, Weber B, Helge H. Effect of different oestrogen doses on final height reduction in girls with constitutional tall stature. *Eur J Pediatr.* 1989 Oct;149(1):11-3.
- [30] Ignatius A, Lenko HL, Perheentupa J. Oestrogen treatment of tall girls: effect decreases with age. *Acta Paediatr Scand.* 1991 Jun-Jul;80(6-7):712-7.
- [31] Joss EE, Zeuner J, Zurbrugg RP, Mullis PE. Impact of different doses of ethinyl oestradiol on reduction of final height in constitutionally tall girls. *Eur J Pediatr.* 1994 Nov;153(11):797-801.

- [32] Normann EK, Trygstad O, Larsen S, Dahl-Jorgensen K. Height reduction in 539 tall girls treated with three different dosages of ethinyloestradiol. *Arch Dis Child*. 1991 Nov;66(11):1275-8.
- [33] Reinehr T, Gueldensupp M, Wunsch R, Bramswig JH. Treatment of tall stature in boys: comparison of two different treatment regimens. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(5):343-7.
- [34] Venn A1, Hosmer T, Hosmer D, Bruinsma F, Jones P, Lumley J, Pyett P, Rayner JA, Werther G. Oestrogen treatment for tall stature in girls: estimating the effect on height and the error in height prediction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jun;68(6):926-9. Epub 2007 Nov 19.
- [35] Svan H, Ritzen EM, Hall K, Johansson L. Estrogen treatment of tall girls: dose dependency of effects on subsequent growth and IGF-I levels in blood. *Acta Paediatr Scand*. 1991 Mar;80(3):328-32.
- [36] De Waal WJ, Torn M, de Muinck Keizer-Schrama SM, Aarsen RS, Drop SL. Long term sequelae of sex steroid treatment in the management of constitutionally tall stature. *Arch Dis Child*. 1995 Oct;73(4):311-5.
- [37] Hendriks AE, Laven JS, Valkenburg O, Fong SL, Fauser BC, de Ridder MA, et al. Fertility and ovarian function in high-dose estrogen-treated tall women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):1098-105.
- [38] Rask O, Nilsson KO, Berntorp E. Oestrogen treatment of constitutional tall stature in girls: is there a risk of thrombosis or bleeding? *Acta Paediatr*. 2008 Mar;97(3):342-7.
- [39] Thomsett MJ. Referrals for tall stature in children: a 25-year personal experience. *J Paediatr Child Health*. 2009 Jan-Feb;45(1-2):58-63.
- [40] Weimann E, Bergmann S, Bohles HJ. Oestrogen treatment of constitutional tall stature: a risk-benefit ratio. *Arch Dis Child*. 1998 Feb;78(2):148-51.
- [41] Atares M, Zachmann M, Prader A. Estrogen-induced weight gain cannot be predicted in individuals. *Klin Wochenschr*. 1986 Jul 1;64(13):623-4.
- [42] Kaiser R, Kloppenburg W, Ehmke H, Schwenk H. [The menstrual cycle after hormonal growth inhibition in girls]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1987 Jun;47(6):410-3.
- [43] Van Ommen CH, Fijnvandraat K, Vulsma T, Delemarre-Van De Waal HA, Peters M. Acquired protein S deficiency caused by estrogen treatment of tall stature. *J Pediatr*. 1999 Oct;135(4):477-81.
- [44] Weimann E, Brack C. Severe thrombosis during treatment with ethinylestradiol for tall stature. *Horm Res*. 1996;45(6):261-3.
- [45] Werder EA, Waibel P, Sege D, Flury R. Severe thrombosis during oestrogen treatment for tall stature. *Eur J Pediatr*. 1990 Mar;149(6):389-90.
- [46] Blomback M, Hall K, Ritzen EM. Estrogen treatment of tall girls: risk of thrombosis? *Pediatrics*. 1983 Sep;72(3):416-9.
- [47] Venn A, Bruinsma F, Werther G, Pyett P, Baird D, Jones P, et al. Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility. *Lancet*. 2004 Oct 23-29;364(9444):1513-8.
- [48] Hendriks AE, Drop SL, Laven JS, Boot AM. Fertility of tall girls treated with high-dose estrogen, a dose-response relationship. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):3107-14.

- [49] Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V: Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol* 2011; 12: 785–794.
- [50] Benyi E, Kieler H, Linder M, Ritzen M, Carlstedt-Duke J, Tuvemo T, et al. Risks of malignant and non-malignant tumours in tall women treated with high-dose oestrogen during adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(2):89-96.
- [51] Jordan HL, Hopper JL, Thomson RJ, Kavanagh AM, Gertig DM, Stone J, et al. Influence of high-dose estrogen exposure during adolescence on mammographic density for age in adulthood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Jan;19(1):121-9.
- [52] Jordan HL, Bruinsma FJ, Thomson RJ, Amir LH, Werther GA, Venn AJ. Adolescent exposure to high-dose estrogen and subsequent effects on lactation. *Reprod Toxicol*. 2007 Nov-Dec;24(3-4):397-402.
- [53] Traupe H, von Muhlendahl KE, Bramswig J, Happle R. Acne of the fulminans type following testosterone therapy in three excessively tall boys. *Arch Dermatol*. 1988 Mar;124(3):414-7.
- [54] Bramswig JH, Nieschlag E, Schellong G. Pituitary-gonadal function in boys after high dose testosterone treatment for excessively tall stature. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984 Sep;107(1):97-103.
- [55] De Waal WJ, Vreeburg JT, Bekkering F, de Jong FH, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL, et al. High dose testosterone therapy for reduction of final height in constitutionally tall boys: does it influence testicular function in adulthood? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):87-95.
- [56] Lemcke B, Zentgraf J, Behre HM, Kliesch S, Bramswig JH, Nieschlag E. Long-term effects on testicular function of high-dose testosterone treatment for excessively tall stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jan;81(1):296-301.
- [57] Bruinsma FJ, Rayner JA, Venn AJ, Pyett P, Werther G. Looking back in time: conducting a cohort study of the long-term effects of treatment of adolescent tall girls with synthetic hormones. *BMC Public Health*. 2011;11 Suppl 5:S7.
- [58] Mahoney CP, Patterson SD, Ryan J. Granular cell tumor of the thyroid gland in a girl receiving high-dose estrogen therapy. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1995 Sep-Oct;15(5):791-5.
- [59] Trygstad O. Oestrogen treatment of adolescent tall girls; short term side effects. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1986;279:170-3.

Annexe 1 : Recommandations PRISMA



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Annexe 2 : Score de JADAD

On doit répondre par oui ou non à 3 questions. Pour un oui, il y a un point et pour un non, aucun point. Il n'y a pas de valeurs intermédiaires.

1. Est-ce que cet article est décrit comme randomisé ?
2. Est-ce que cet article est décrit comme en double aveugle ? (On doit plutôt dire maintenant que le patient, le soignant et l'évaluateur sont en aveugle.)
3. Existe-t-il une description des retraits d'études et des abandons ?

Pour recevoir les points correspondants, un article doit décrire le nombre de retraits d'études et d'abandons dans chacun des groupes d'étude et les raisons. Des points supplémentaires sont données si :

- la méthode de randomisation a été décrite dans l'article et que cette méthode est appropriée ;
- la méthode d'aveugle est décrite et appropriée.

Des points sont cependant retirés si :

- la méthode de randomisation est décrite mais non appropriée ;
- la méthode d'aveugle est décrite mais non appropriée.

Annexe 3 : Echelle de New Castle Ottawa

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability
Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ☐
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community ☐
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort ☐
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) ☐
 - b) structured interview ☐
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes ☐
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) ☐
 - b) study controls for any additional factor ☐ (This criteria could be modified to indicate specific _____ control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment ☐
 - b) record linkage ☐
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ☐
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for ☐
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ %
(select an _____ adequate %) follow up, or description provided of those lost) ☐
 - c) follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Annexe 4 : Grille d'évaluation CONSORT

Section/Topic	Item No	Checklist item
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)
Introduction Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale
	2b	Specific objectives or hypotheses
Methods Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons
Participants	4a	Eligibility criteria for participants
	4b	Settings and locations where the data were collected
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons
Sample size	7a	How sample size was determined
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines
Randomisation: Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions

Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses
Results		
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up
	14b	Why the trial ended or was stopped
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)
Discussion		
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence
Other information		
Registration	23	Registration number and name of trial registry
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders

Annexe 5 : Grille d'évaluation STROBE

Recommendation		
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why

Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i>—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i>—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i>—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i>—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i>—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

DOYE Emilie : EFFICACITE ET TOLERANCE DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX FREINATEURS DE CROISSANCE CHEZ LES ADOLESCENTS DE GRANDE TAILLE CONSTITUTIONNELLE : REVUE SYSTEMATISEE DE LA LITTERATURE.

Nbr f.11 ill.0 tab.11

Th. Méd : Lyon 2015 n°

RESUME :

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité des traitements médicamenteux freinateurs de croissance sur la réduction de taille chez les adolescents de grande taille constitutionnelle et leur tolérance à court, moyen et long terme par une revue systématique de la littérature.

Concernant l'efficacité, 11 études de cohorte et un essai contrôlé randomisé évaluant l'utilisation des stéroïdes sexuels à hautes doses chez les adolescents des deux sexes ont été inclus. Il existait une différence statistiquement significative entre les réductions de taille observées chez les groupes traités par rapport aux non traités mais l'effet clinique était très modéré après prise en compte des deux facteurs de confusion principaux. Il n'y avait pas de corrélation mise en évidence entre la réduction de taille et la dose de traitement. Une corrélation négative entre la réduction de taille et l'âge osseux initial était retrouvée. La majorité des patients traités rapportaient des événements indésirables, tous considérés comme mineurs à court terme. Il n'y avait pas d'évènement indésirable grave déclaré dans les cohortes mais il existe quelques cas sporadiques de thromboses veineuses décrits chez les adolescentes traitées par hautes doses d'œstrogènes, toujours en association à d'autres facteurs de risque. A plus long terme, il est retrouvé une diminution de la fertilité chez les femmes ayant été traitées dans plusieurs études. Aucune étude ne le rapporte chez les hommes traités. Il n'a pas été mis en évidence d'association au risque de cancer.

Dans l'état actuel des connaissances, le traitement doit être évité au maximum et ne doit être instauré qu'exceptionnellement.

MOTS CLES : grande taille, gigantisme, stéroïdes sexuels, œstrogènes, testostérone.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur NICOLINO

Membres : Monsieur le Professeur KASSAI-KOUPAI

Monsieur le Professeur RAVEROT

Madame le Docteur BERNOUX

DATE DE SOUTENANCE : 21 octobre 2015

Adresse de l'auteur : mimi.doye@gmail.com