

Conférences d'internat 2019

## CONDUITE À TENIR DEVANT UN RETARD DE CROISSANCE

A.Ladjouze  
Maitre de conférences de grade A  
Service de Pédiatrie  
CHU Bab El Oued

a.ladjouze@yahoo.fr

## CAS N°1

**H, fillette de 3 ans et 2 mois, adressée  
pour Retard de croissance**

### QU'APPELLE T'ON UN RETARD DE CROISSANCE?

- Une taille < à -2 DS
- Une taille < au 3<sup>ème</sup> percentile
- Une vitesse de croissance inférieure à la norme pour l'âge
- Une taille inférieure à la taille cible parentale
- Aucune réponse exacte

### QU'APPELLE T'ON UN RETARD DE CROISSANCE

- > Une taille < à -2 DS: petite taille
- > Une taille < au 3<sup>ème</sup> percentile
- > Une vitesse de croissance inférieure à la norme pour l'âge
- > Une taille inférieure à la taille cible parentale
- > Aucune réponse exacte

En pratique on parle souvent de:  
- petite taille,  
- retard de croissance,  
- retard statural

### QUELS FACTEURS INFLUENCENT LA CROISSANCE NORMALE?

- Les paramètres génétiques
- Le sexe
- L'alimentation
- Les hormones
- La grossesse

### QUELS FACTEURS INFLUENCENT LA CROISSANCE NORMALE?

- > Les paramètres génétiques
- > Le sexe
- > L'alimentation
- > Les hormones
- > La grossesse

### FACTEURS DE RÉGULATION DE LA CROISSANCE

- Hormones**
  - Hormone de croissance
  - IgFI
  - Hormones thyroïdiennes
  - Hormones sexuelles
  - Glucocorticoïdes (excès)
- Nutrition**
  - Croissance fœtale+++
  - Facteurs nutritionnels
    - Carences prolongées
    - malabsorption
    - maladie chronique
  - Facteurs socioéconomiques et psychoaffectif
- Environnement**
  - Variations ethniques
  - Différence selon sexe
  - Corrélations familiales
  - Anomalies génétiques

### Quels éléments rechercher à l'interrogatoire devant une petite taille/ un retard de croissance?

Three colored ovals with arrows pointing down to two dark ovals:

- Famille
- Naissance
- Histoire évocatrice?

Diagnostic étiologique?      Signes de gravité?

### H, 3ans 2 Mois consulte pour petite taille

**Famille**

- Père: 175 cm
- Mère: 165 cm
- Taille cible parentale (TCP): 163,5 cm
- Consanguinité 3<sup>ème</sup> degré

$$TCP = \frac{\text{taille du père} + \text{taille de la mère} + 13}{2} \text{ chez le garçon}$$

$$TCP = \frac{\text{taille du père} + \text{taille de la mère} - 13}{2} \text{ chez la fille}$$

### Quels éléments rechercher à l'interrogatoire devant une petite taille/ un retard de croissance?

Three colored ovals with arrows pointing down to two dark ovals:

- Famille
- Naissance
- Histoire évocatrice?

Diagnostic étiologique?      Signes de gravité?

### H, 3ans 2 Mois consulte pour petite taille

**Naissance**

- Née à 40 SA
  - PN: 2,9kg
  - TN: 47 cm
  - PCN: 34 cm

Ces paramètres sont ils normaux?

## QUELS FACTEURS JOUENT UN RÔLE SUR LA CROISSANCE INTRA-UTÉRINE?

- L'environnement maternel
- Les hormones maternelles et fœtales
- La vascularisation maternelle
- Les gènes
- Aucun facteur

## QUELS FACTEURS JOUENT UN RÔLE SUR LA CROISSANCE INTRA-UTÉRINE?

- L'environnement maternel
- Les hormones maternelles et fœtales
- La vascularisation maternelle
- Les gènes
- Aucun facteur

## QUELLES HORMONES JOUENT UN RÔLE DANS LA CROISSANCE FOETALE?

- L'hormone de croissance
- L'IGF1
- L'IGF2
- L'insuline
- Le cortisol

## QUELLES HORMONES JOUENT UN RÔLE DANS LA CROISSANCE FOETALE?

- L'hormone de croissance
- L'IGF1
- L'IGF2
- L'insuline
- Le cortisol

## CROISSANCE FOETALE



▪ **La croissance fœtale** est sous la dépendance de l'apport Énergétique maternel

### ▪ Facteurs materno-placentaires

- Nutriments
- O<sub>2</sub>
- Vascularisation

### ▪ Facteurs hormonaux

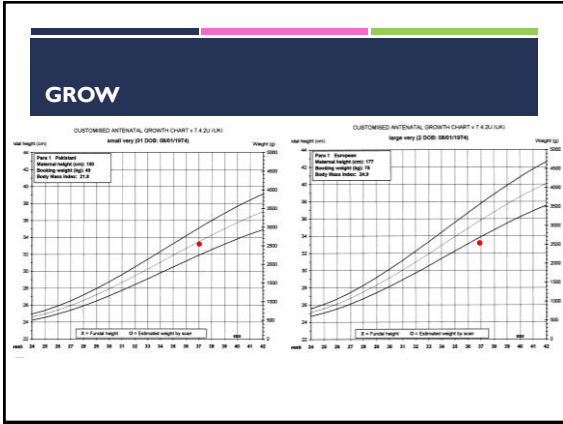
- Insuline
  - hyperinsulinisme maternel → macrosomie fœtale
  - diabète néonatal → RCIU

▪ Ne dépend pas de la GH hypophysaire

▪ Facteurs de croissance: IGF2 ++, IGF1

## COURBES UTILISÉES POUR L'ÉVALUATION DE LA CROISSANCE FOETALE

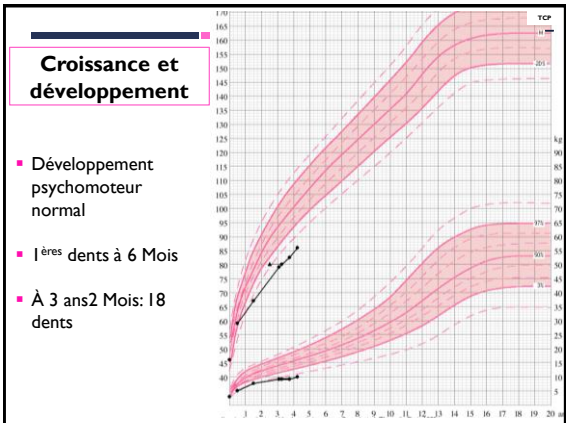
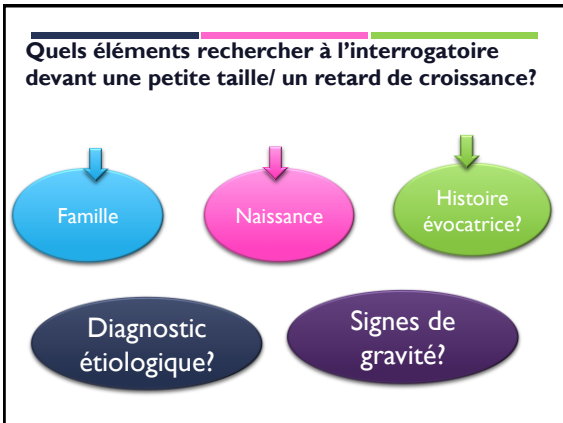
Auteur principal	Année de publication	Nombre d'enfants	Pays (région)	Durée	Exclusion	Âge gestationnel	Mesures à naissance
Lubchenco	1966	4716	USA (Colorado)	1948-1961	Non caucasiens	26-42	P, T, PC
Uthner	1969	7	USA		Non caucasiens	25-44	P, T, PC
Gairdner	1971	7	Grande Bretagne			28-40	P, T, PC
Largo	1980	5613	Suisse (Winterthur)	1969-1974		27-44	P, T, PC
Bishop	1984	1231	Canada	1974-1975		31-43	P, T, PC
Beeby	1996	29 090	Australie (NSW)	1982-1995	Naissances multiples	22-43	P, T
Cole <sup>1)</sup>	1998	33 700	Grande Bretagne	1987-1994	Non blancs	23-42	P, T, PC
Alexander	1999	9,6 Mio	USA	1994-1996	Naissances multiples	20-44	P
Kramer	2001	676 605	Canada	1994-1996	Aucune	22-43	P
Oken	2003	6,7 Mio	USA	1999-2000		22-44	P
Tentoni	2004	1,4 Mio	Italie	1990-1994	3 <sup>ème</sup> enfant et ultérieurs	21-34	P
Voigt <sup>1)</sup>	2006	1,8 Mio	Allemagne	1995-2000	Naissances multiples	20-43	P, T, PC
Janssen	2007	2695	Canada (British Columbia)	2000-2003	Mère tabagique	37-41	P, T, PC



## H, 3ans 2 Mois consulte pour petite taille

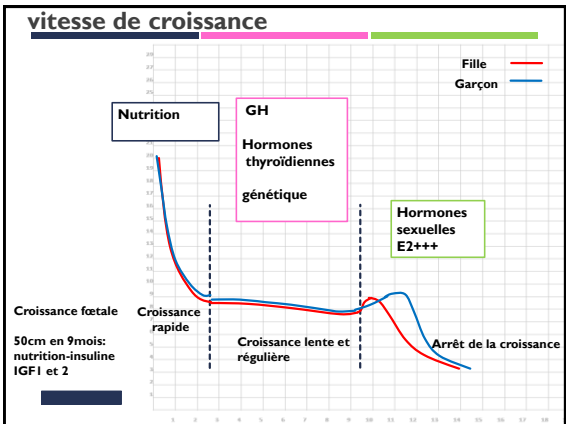
### Naissance

- Née à 40 SA
  - PN: 2,9kg (11<sup>ème</sup> p)
  - TN: 47 cm (6<sup>ème</sup> p)
  - PCN: 34 cm (36<sup>ème</sup> p)
  - Hypoglycémies néonatales



## A QUELLE PÉRIODE DE LA VIE L'ENFANT GRANDIT LE PLUS?

- Pendant la première année de vie
- Pendant la 2<sup>ème</sup> année de vie
- Pendant l'enfance
- Pendant la période pubertaire
- Après la puberté

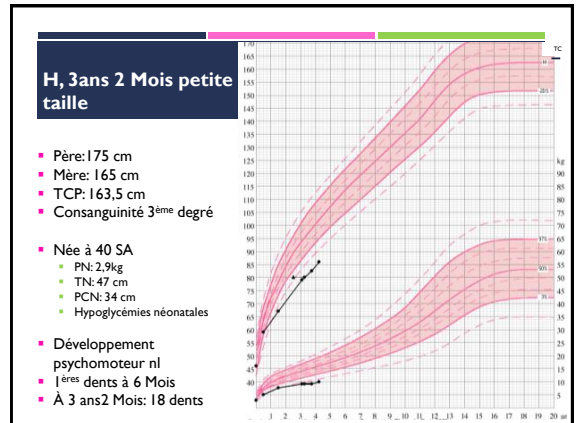
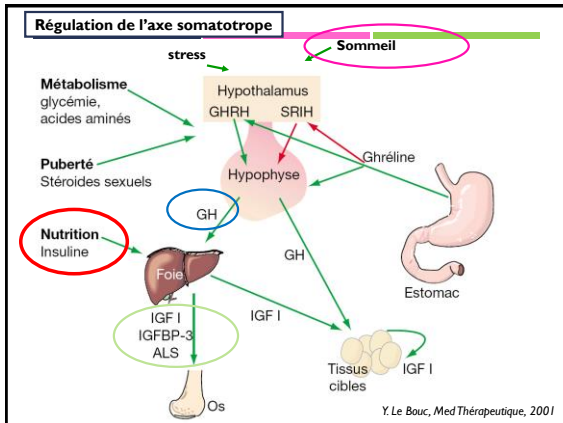


### QUELLES HORMONES INTERVIENNENT DANS LA CROISSANCE POSTNATALE

- L'hormone de croissance
- Les hormones thyroïdiennes
- Le cortisol
- Les hormones sexuelles
- L'insuline

### QUELLES HORMONES INTERVIENNENT DANS LA CROISSANCE POSTNATALE

- L'hormone de croissance
- Les hormones thyroïdiennes
- Le cortisol
- Les hormones sexuelles
- L'insuline



### Quels éléments rechercher à l'interrogatoire?

Diagnostic étiologique?

- Hypoglycémies néonatales?
- P...
- L...
- Co...
- O...
- Pr...

Signes de gravité?

- Cas...
- Trou...
- Signe...
- Sym...

### QUEL INTERROGATOIRE CHEZ ENFANT ADRESSÉ POUR PETITE TAILLE ?

#### Famille

- Age et taille des parents
- Taille cible parentale
- Notion de petites tailles dans la famille
- Autres ATCD familiaux?

#### Naissance

- Terme
- Paramètres anthropométriques de naissance
- RCIU ou SGA?
- Notion d'ictère
- Hypoglycémies néonatales?

#### Histoire personnelle

- Développement psychomoteur
- Croissance
- Malformations cardiaques, rénales?
- Maladies chroniques
- Diabète, Maladie coeliaque, thyroïdite, AII?
- Otites répétées?
- Traumatisme crânien
- Tumeur cérébrale, Radiothérapie?

#### Signes fonctionnels

- Troubles digestifs?
- Céphalées?
- Troubles visuels?

## INTERROGATOIRE

- **Anamnèse:**
  - Début du retard de croissance?
  - Croissance régulière ou «arrêt de croissance »?
  - Calcul de la vitesse de croissance
- Anomalies associées:
  - Troubles digestifs
  - Céphalées
  - Troubles visuels

## QUELS ÉLÉMENTS RECHERCHER À L'EXAMEN CLINIQUE?

## L'EXAMEN CLINIQUE

- **Paramètres auxologiques:**
  - Taille
  - Poids
  - PC
  - Calcul BMI, obésité?
  - $\pm$  taille assise
  - $\pm$  envergure
- Etablir la courbe de croissance
- Calcul de la vitesse de croissance



## EXAMEN CLINIQUE

### Examen somatique complet

Enfant dévêtu entièrement

Rechercher en particulier:

- cutané:
  - tâches café au lait (NFI), Naevi (Turner)
- Dysmorphie faciale
  - Implantation des oreilles
  - Palais ogival, Implantation des cheveux
  - Front bombé, ensellure nasale....



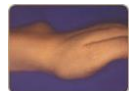
## EXAMEN CLINIQUE

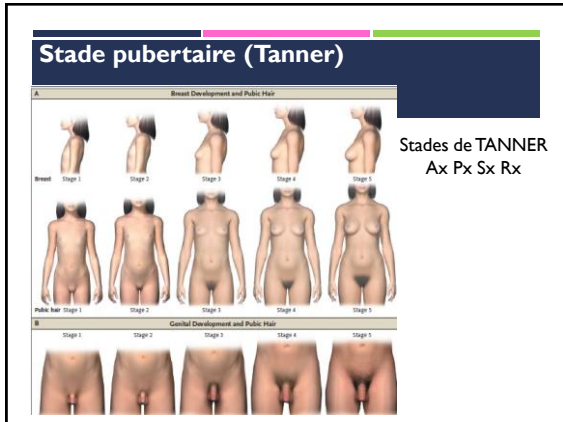
### Examen somatique complet

Enfant dévêtu

Rechercher en particulier:

- Adiposité abdominale/ pli cutané
- Cardiaque: souffle? HTA?
- Développement psychomoteur
- Squelette: déformations? Asymétrie?





### Quels diagnostics évoquez vous?

- Syndrome de Turner?
- Déficit en hormone de croissance tumoral?
- RCIU sans rattrapage?
- On ne peut pas savoir il faut faire des explorations
- Déficit en hormone de croissance congénital?

### Quel diagnostic est le plus probable?

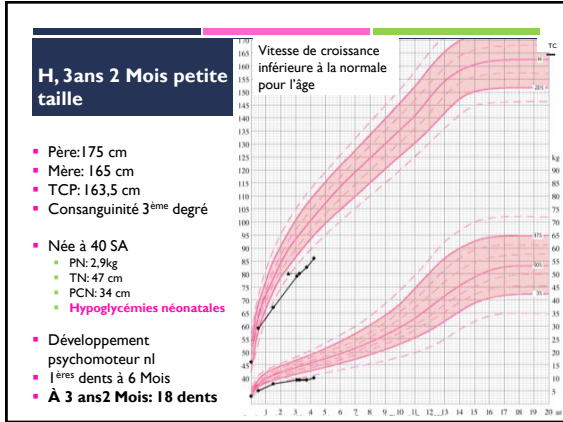
- Syndrome de Turner?
- Déficit en hormone de croissance tumoral?
- RCIU sans rattrapage?
- On ne peut pas savoir il faut faire des explorations
- Déficit en hormone de croissance congénital?

### Quels diagnostics évoquez vous?

- **Syndrome de Turner?**
- Déficit en hormone de croissance tumoral?
- RCIU sans rattrapage?
- On ne peut pas savoir il faut faire des explorations
- **Déficit en hormone de croissance congénital?**

### Quel diagnostic est le plus probable?

- Syndrome de Turner?
- Déficit en hormone de croissance tumoral?
- RCIU sans rattrapage?
- On ne peut pas savoir il faut faire des explorations
- **Déficit en hormone de croissance congénital?**



**GHD CONGÉNITAL DIAGNOSTIC CLINIQUE**

- **Autre cas dans la famille (3-30%)\***
- **Présentation néonatale**
  - Taille de naissance normale
  - Hypoglycémies+++ (surtout si déficit ACTH)
  - Micropénis+ cryptorchidie (surtout si déficit gonadotrope associé)
  - Anomalies de la ligne médiane
- **Dysmorphie faciale:** Aspect poupin
- Adiposité abdominale
- Voix haut perchée

E Webb, MT Dattani, Endocr Dev, 2010  
Perez, Horm Res, 1994

**Quel élément est le plus important pour le diagnostic de Déficit en hormone de croissance?**

- Le Taux d'IGFI
- Le pic de GH après test de stimulation par insuline
- Le pic de GH après test de stimulation couplé (Glucagon-Bxolol)
- La vitesse de croissance
- L'IRM cérébrale

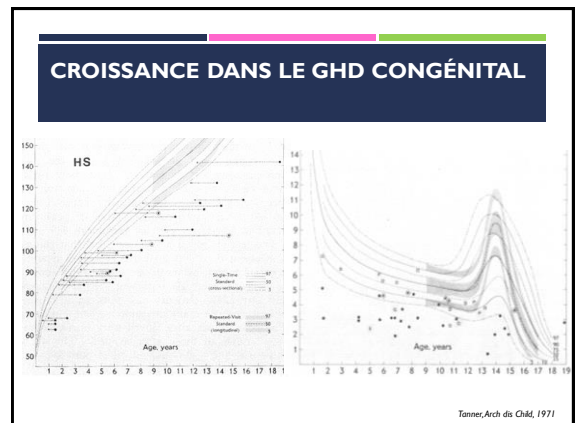
**Quel élément est le plus important pour le diagnostic de Déficit en hormone de croissance?**

- Le Taux d'IGFI
- Le pic de GH après test de stimulation par insuline
- Le pic de GH après test de stimulation couplé (Glucagon-Bxolol)
- La vitesse de croissance
- L'IRM cérébrale

**Diagnostic Controversy: The Diagnosis of Childhood Growth Hormone Deficiency Revisited**

RON D. ROSENFIELD, KERSTIN ALBERTSSON-WIKLAND, FERNANDO CASSORLA, S. DOUGLAS FRASIER, YUKIHIRO HASEGAWA, RAYMOND L. HINTZ, STEPHEN LAFRANCHI, BARBARA LIPPE, LYNN LORBAUX, SHLOMO MELMED, MICHAEL A. PREECE, MICHAEL B. RANKE, EDWARD O. REITER, ALAN D. ROGOL, LOUIS E. UNDERWOOD, AND GEORGE A. WERTHER

« L'évaluation clinique de l'enfant avec retard de croissance est le paramètre le plus utile pour le diagnostic du déficit en hormone de croissance »





*Acta Paediatr Scand [Suppl] 143: 73-76, 1988*  
**Auxological and Biochemical Assessment of Short Stature**  
 F.C. HINDMARSH and C.G.D. BROOK  
 From the Endocrine Unit, Middlesex Hospital, London.

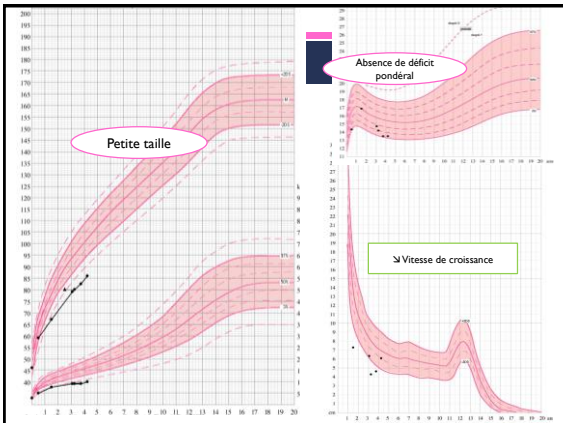
- La Vitesse de croissance (VC) est le paramètre le plus discriminant pour le diagnostic de GHD
- VC corrélée à la sécrétion de GH
- VC: « gold standard » pour le diagnostic de GHD

## NOTRE PATIENTE

- Hypoglycémies depuis la naissance
- Retard statural sans retard pondéral
- Dysmorphie
  - facies poupin
  - Front bombé
  - Ensellure nasale marquée
- Vitesse de croissance très diminuée

↓

**Très évocateur d'un Déficit en GH congénital**



## COMMENT CONFIRMER LE DIAGNOSTIC DE DÉFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE?

## 1ÈRE ÉTAPE

### ELIMINER CE QUI N'EST PAS UN GHD

## Exploration d'un Retard de croissance

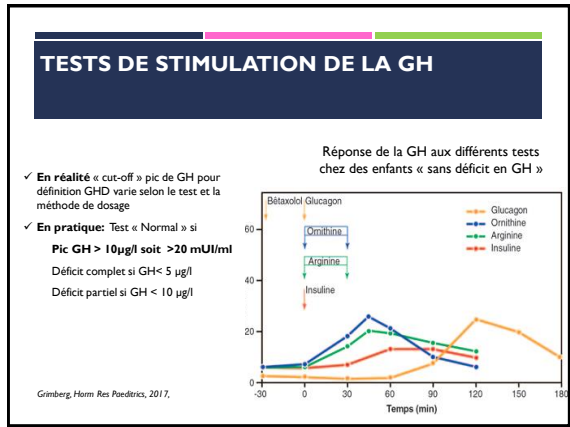
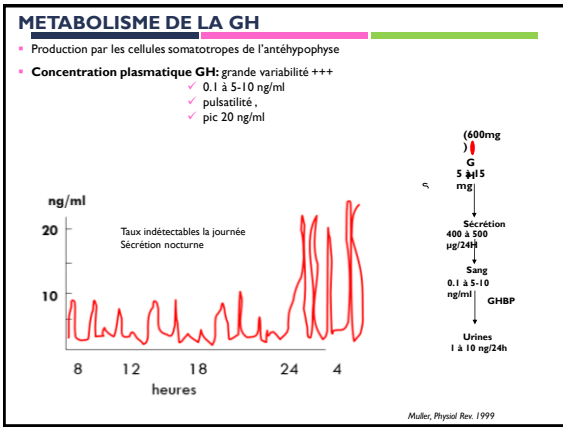
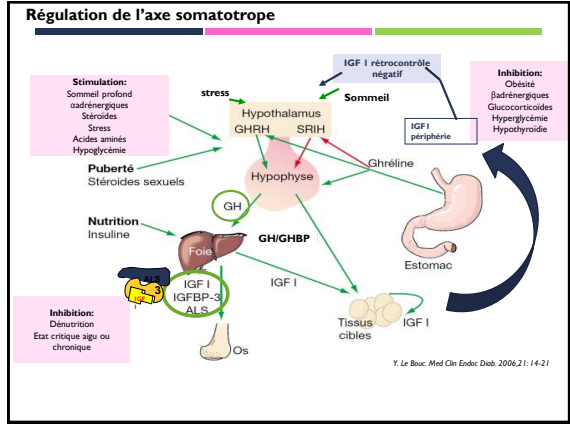
**Hadil:**

- Absence de syndrome de Malabsorption
- Ca: 102 mg/l, Ph:50mg/l, Ionogramme: nl, GDS: RAS
- IGA anti-Transglutaminase: négatifs,
- AO:9 Mois à 2 ans
- T4l: 17ng/ml, TSH:1.31 µUI/ml
- IgF1 < 25 ng/ml
- Urée:0.1 g/l, Créat:3 mg/l,
- Caryotype: non fait

Laboratory determinations	To detect or exclude
<b>Blood</b>	
Hb, Ht, leukocytes, red cell indices, leukocyte differentiation, ESR	Anemia, infections
Creatinine, sodium, potassium, calcium, phosphate, alkaline phosphatase, iron, ferritin, albumin	Renal disorders, calcium phosphate disorders, malabsorption
Acid-base balance (0-3 years) <sup>a</sup>	Renal tubular acidosis
IgA-anti-endomysium antibodies <sup>b</sup>	Celiac disease
IgA-anti-tissue transglutaminase	
<b>serum TSH</b>	
TSH, free T <sub>4</sub>	Hypothyroidism
IGF-1	Growth hormone deficiency
<b>Urine</b>	
Glucose, protein, blood, sediment	Kidney disorders
<i>If the above tests are negative<sup>c</sup></i>	
<b>Blood</b>	
Chromosome analysis	Turner syndrome

Oostdijk, W, et al *Horm Res* 2009;72:206-217

## 2<sup>ND</sup>E ÉTAPE CONFIRMER LE GHD



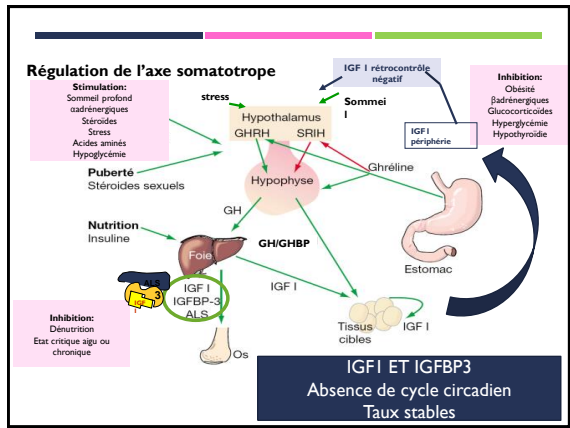
### Limitation des tests de stimulation de la GH

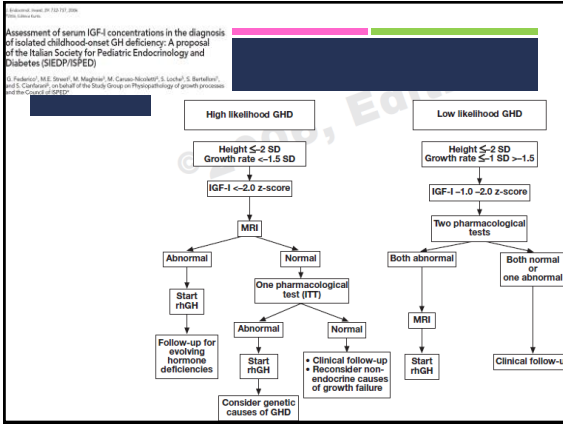
- Méthode non physiologique
- « Normalité » définie arbitrairement,
- Pauvre reproductibilité, sensibilité correcte, faible spécificité
- Réponse affectée par
  - L'âge et les stéroïdes sexuels
  - Le statut nutritionnel, la composition corporelle (adiposité)
- Absence de standard pour la technique de dosage de la GH, variations entre les différents dosages (jusqu'à 200%)
- Prix non négligeable
- Effets secondaires parfois graves

Pour conforter le diagnostic  
Réalisation de 2 tests différents

Consensus pour standardisation des méthodes de dosage de la GH

Rosenfeld, JCEM 1995  
Adan, JCEM 1994  
Trainer, EJE 2006  
Webb, Endocr Dev, 2010





### En 2017 comment poser le diagnostic de Déficit en hormone de croissance?

HORMONE RESEARCH IN PEDIATRICS

Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency

Basé sur données de Tailles Finales

- Le Diagnostic de Déficit en GH peut être établi sans test de Stimulation si:
  - 3 critères:
    - Critère auxologique
    - Et anomalie hypophysaire
      - Malformation congénitale majeure (posthypophyse ectopique/ hypoplasie antéhypophyse avec anomalie de la tige pituitaire)
      - ou Tumeur ou irradiation
    - Et Déficit d'au moins une autre hormone antéhypophysaire
  - Le Diagnostic de déficit en GH congénital peut être établi sans test de stimulation si:
    - 2 critères:
      - Chez un nouveau-né, Hypoglycémie avec dosage de la GH en hypoglycémie < 5µg/l
      - Et déficit d'au moins une autre hormone antéhypophysaire
    - Et/ou la triade classique à l'IRM (PHE, Hypoplasie antéhypophysaire, section de la tige pituitaire)

HORMONE RESEARCH IN PEDIATRICS

Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency

IGFI non pris en compte car absence de données sur la Taille Finale

- En l'absence de ces critères:
  - 2 Tests de provocation de la GH
  - Dosage GH standardisé
  - Attention si obésité
  - Priming avant test en période pubertaire
    - Garçons après 11 ans (testostérone ou E2)
    - Filles après 10 ans (E2)

### HADIL

- Hypoglycémies depuis la naissance
- Retard statural sans retard pondéral
- Dysmorphie
  - facies poupin
  - Front bombé
  - Ensellure nasale marquée
- Âge osseux << Âge chronologique
- IGFI effondrée

Très évocateur d'un Déficit en GH

Comment le Confirmer?

### Exploration de l'axe somatotrope

IGFI < 25 ng/ml

IGFI effondrée  
En faveur d'un GHD

Test de stimulation (Glucagon)

T	T0	T90	T120	T150	T180
GH (µUI/ml)	0.107	0.12	0.87	2.9	1.31

Pic GH < 10 → Déficit en Gh complet

What's next?

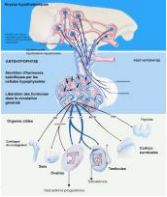
**Confirmer le diagnostic** → IGF1 de base/GH sous stimulation

**Rechercher d'autres atteintes hypophysaires** → Exploration endocrinienne (déficit isolé ou multiple)

**Rechercher l'étiologie** → IRM hypophysaire/génétique

### EXPLORATION DES AUTRES AXES

- Axe Thyroïdote:**
  - T4I
  - Attention TSH normale, basse ou même modérément élevée
- Axe Corticotrope:**
  - Cortisol de base à 8h00 (< 150nmol/l)
  - Et sous insuline/glucagon/ACTH faible (< 500nmol/l)
- PRL**
- Axe gonadotrope:** (puberté/minipuberté)
  - Testostérone, E2
  - FSH, LH
- ADH (SUPD?)**
  - Test de restriction/test au DDAVP



### Exploration de l'axe somatotrope

IGF1 < 25 ng/ml

IGF1 basse  
En faveur d'un GHD

**Test de stimulation (Glucagon)**

T	T0	T90	T120	T150	T180
GH (µU/ml)	0.107	0.12	0.87	2.9	1.31
Cortisol Nmol/l	890	540	740	890	1088

### HADIL, → AUTRES AXES


- T4I: 18.13 pmol/l (12-24)
- Cortisol: 407.6 nmol/l (>150)
- Pic cortisol 1088 nmol/l (>500)
- LH: 0.0U/l
- FSH: 0.53 U/l

**Déficit en Hormone de croissance isolé**

Pour le moment

Nécessité d'une surveillance des autres axes au long cours même dans le déficit isolé en GH!

What's next?



**Confirmer le diagnostic** → IGF1 de base/GH sous stimulation

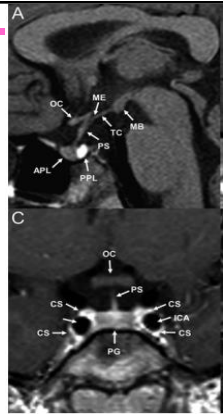
**Rechercher d'autres atteintes hypophysaires** → Exploration endocrinienne (déficit isolé ou multiple)

**Rechercher l'étiologie** → IRM hypophysaire/génétique

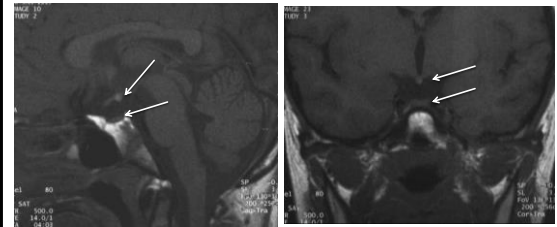
### IRM de la région Hypothalamo-hypophysaire

Déficit congénital	Déficit acquis
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalies congénitales de la région</li> <li>Hypoplasie antéhypophysaire</li> <li>Ectopie de la post-hypophyse</li> <li>Section de la tige pituitaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumeurs de la région+++</li> <li>Craniopharyngiome</li> <li>Gliome des voies optiques</li> <li>hystiocytose</li> </ul>

### Morphologie de l'Hypophyse



### Hadil,



Antéhypophyse hypoplasique, tige pituitaire non visualisée, Post-hypophyse ectopique au niveau de l'émience médiane.

Antéhypophyse hypoplasique (2.8mm), tige pituitaire non visualisée, Post-hypophyse ectopique au niveau de l'émience médiane.

### Aurait on pu se passer du test de stimulation?

HORMONE RESEARCH IN PEDIATRICS  
 Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1 Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency

Basé sur données de Tailles Finales

- Le Diagnostic de Déficit en GH peut être établi sans test de Stimulation si:
  - 3 critères
    - Critère auxologique
    - Et anomalie hypophysaire
      - Malformation congénitale majeure (posthypophysaire ectopique/ hypoplasie antéhypophysaire avec anomalie de la tige pituitaire)
      - ou Tumeur ou irradiation
    - Et Déficit d'au moins une autre hormone antéhypophysaire
  - Le Diagnostic de déficit en GH congénital peut être établi sans test de stimulation si:
    - 2 critères
      - Chez un nouveau-né, Hypoglycémie avec dosage de la GH en hypoglycémie <5ug/l
      - Et déficit d'au moins une autre hormone antéhypophysaire
    - Et/ou la triade classique à l'IRM (PHE, Hypoplasie antéhypophysaire, section de la tige pituitaire)

### QUEL DIAGNOSTIC?

#### Diagnostic

- Déficit en hormone de croissance congénital
- Syndrome d'interruption de la tige pituitaire

### QUEL DIAGNOSTIC?

#### Diagnostic

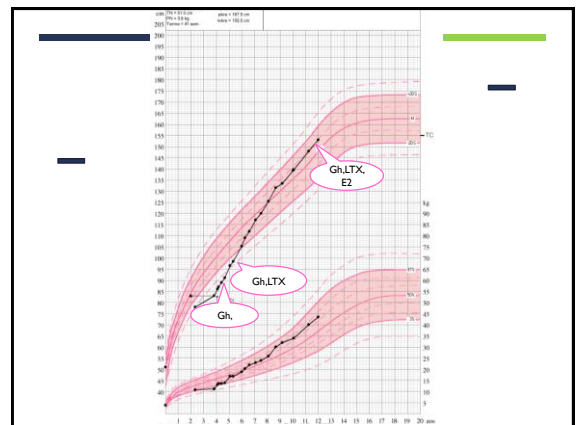
- Déficit en GH congénital
- Syndrome d'interruption de la tige pituitaire

#### surveillance

### QUELLE PRISE EN CHARGE

#### Prise en charge

- Traitement par Hormone de croissance recombinante
- Posologie faible: 0,025-0,035 mg/kg/j
- Efficacité:
  - Courbe de croissance
  - IGFI
- Tolérance
  - ESI cliniques (céphalées, œdèmes...)
  - HBA1C, glycémie
- Autre atteinte hypophysaire:
  - T4i, Cortisol, puberté



## CAS N°2

**fillette de 11 ans 4 Mois  
adressée pour retard de croissance**

**Quels éléments rechercher à  
l'interrogatoire à visée étiologique?**

Famille

Naissance

Histoire  
évocatrice?

Diagnostic  
étiologique?

Signes de  
gravité?

**FILLE DE 11 ANS 4 MOIS  
ADRESSÉE POUR RETARD DE CROISSANCE**

### ATCD familiaux

#### Famille

- Père: 160cm, HTA
- Mère: 158 cm
- Taille cible: 152,5 cm

#### Taille cible génétique:

$$TCP = \frac{\text{taille du père} + \text{taille de la mère} + 13}{2} \text{ chez le garçon}$$

$$TCP = \frac{\text{taille du père} + \text{taille de la mère} - 13}{2} \text{ chez la fille}$$

- 6 sœurs
- 3 FCS

**FILLE DE 11 ANS 4 MOIS  
ADRESSÉE POUR RETARD DE CROISSANCE**

### Naissance

- Née à 40 SA
- PN: 3450g (60<sup>ème</sup> p)
- TN: 50 cm (55,54<sup>ème</sup> p)
- PCN: 35 cm (67<sup>ème</sup> p)

### ATCD médicaux

- Bronchiolites à répétition
- Hospitalisée 3 fois

**Quels éléments rechercher à  
l'interrogatoire à visée étiologique?**

Famille

Naissance

Histoire  
évocatrice?

Diagnostic  
étiologique?

Signes de  
gravité?

### Interrogatoire signes à rechercher de façon systématique

**Mode de vie**

- Scolarisée en 1<sup>ère</sup> année moyenne
- Très bonne élève: moyenne de 16/20

**A rechercher!!!!**

- Pas de signes digestifs
- Pas de céphalées
- Pas de Syndrome polyuro-polydipsique
- Pas de troubles visuel

### Quels éléments rechercher à l'examen clinique à visée étiologique?

↓

Courbe de croissance

↓

Dysmorphie

↓

Histoire évocatrice?

### COURBE DE CROISSANCE

- Poids: 26,3 (-1,96 DS)
- Taille: 125 cm (-3,31 DS)
- IMC: 16,8 (-0,33 DS)
- Calcul de la vitesse de croissance

### Quels éléments rechercher à l'examen clinique à visée étiologique?

↓

Courbe de croissance

↓

Dysmorphie

↓

Histoire évocatrice?

### L'examen clinique

- **Examen somatique complet**
- Enfant dévêtu entièrement
- Cutané: tâches café au lait (NF1), Naevi (Turner)
- Dysmorphie faciale
  - Asymétrie, Implantation des oreilles
  - Palais ogival, Implantation des cheveux
  - Front bombé, ensellure nasale....
- Adiposité abdominale/ pli cutané
- Cardiaque: souffle? HTA?
- Développement psychomoteur
- Squelette: déformations? Asymétrie?

### EXAMEN

- Poids: 26,3 (-1,96 DS)
- Taille: 125 cm (-3,31 DS)
- IMC: 16,8 (-0,33 DS)
- Calcul de la vitesse de croissance?
- VC: en 2 mois:
- AO: 10 -11 ans

What's next?

### QUELLES PATHOLOGIES? QUELLES EXPLORATIONS?

En première intention en l'absence d'orientation

Exploration	Maladie à rechercher
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sang                             <ul style="list-style-type: none"> <li>NFS, VS, Ferritine → Anémie, Infections</li> <li>Ionogramme, Urée, Créatinine → IRC</li> <li>Ca, Ph, PAL, PTH → Anomalies du métabolisme phosphocalcique</li> <li>Protidémie, albuminémie, cholestérol, TG, glucose → Malabsorption</li> <li>Ph, GDS → Tubulopathie</li> <li>IGA anti-endomysium, IGA antitransglutaminase, IGA totales → Maladie coeliaque</li> <li>TSH, T4l → Hypothyroïdie</li> <li>IGFI → Déficit en Gh ou résistance GH</li> <li>Caryotype (filles) → Syndrome de Turner</li> </ul> </li> <li>Urines                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Ph, glucose, Protides, Sang → Maladies rénales</li> </ul> </li> </ul>	

Classik, W. et al Horm Res 2009;72:206-217

### EXPLORATION DE 1<sup>ÈRE</sup> INTENTION

Bilan:

- Malabsorption, Ac Maladie coeliaque
- Fonction rénale
- Ca, Ph
- Caryotype
- TSH normale


RAS

### EXPLORATION ENDOCRINIENNE

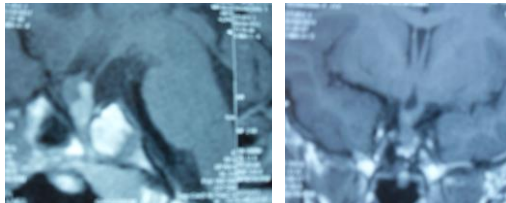
- T4l: 4.66 pmol/l (10-24) ↓
- TSH: 3.33 µUI/ml (0,2-4)
- PRL: 405.27 µUI/ml
- FSH: 0.54 mUI/ml
- LH: 0.23 mUI/ml
- Cortisol: 50.36 nmol/l ↓
- IGFI: 28,55 ng/ml (140-496) ↓

Déficit antéhypophysaire multiple!!!


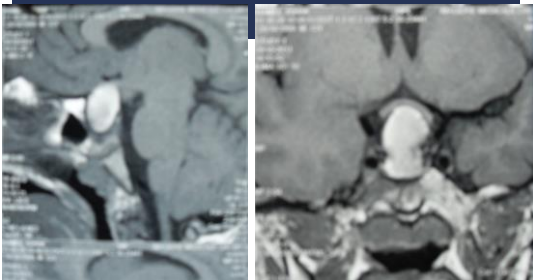
Urgence!



### IRM en Urgence



→ processus intra et supra-sellaire  
gliome des voies optiques

craniopharyngiome

### Peut on se passer du test de stimulation?

HORMONE RESEARCH IN PEDIATRICS

Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency

Basé sur données de Tailles Finales

critères

- Le Diagnostic de Déficit en GH peut être établi sans test de Stimulation si:
  - Critère auxologique
  - Et anomalie hypophysaire
    - Malformation congénitale majeure (posthypophyse ectopique/ hypoplasie antéhypophyse avec anomalie de la tige pituitaire)
    - ou Tumeur ou irradiation
  - Et Déficit d'au moins une autre hormone antéhypophysaire
- Le Diagnostic de déficit en GH congénital peut être établi sans test de stimulation si:
  - Chez un nouveau-né, Hypoglycémie avec dosage de la GH en hypoglycémie <5µg/l
  - Et déficit d'au moins une autre hormone antéhypophysaire
  - Et/ou la triade classique à l'IRM (PHE, Hypoplasie antéhypophysaire, section de la tige pituitaire)



## EXPLORATION ENDOCRINIENNE

### Test à l'insuline

	T0	T30	T45	T60	T90
Hypoglycémie > 30%					
GH (mUI/ml)					0,35
Cortisol (nmol/l)					1,44

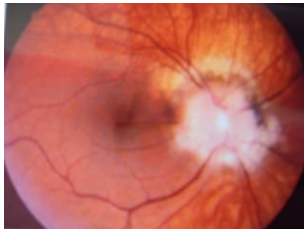
**Déficit GH:**

- pic <20 mUI/ml
- Complet <10 mUI/ml

**Déficit ACTH:**


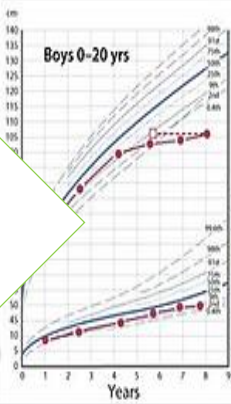
- pic cortisol <500 nmol/l

**Déficit somatotrope, corticotrope, thyroéotrope**



**Bilan d'extension:**

- FO: atteinte papillaire
- Champ visuel: amputation
- Pas d'atteinte post-hypophysaire

**Boys 0-20 yrs**

- Cassure de la courbe de croissance
- Céphalées, troubles visuels
- SPUPD
- Attention aux tumeurs cérébrales!!!!

**IRM en URGENCE**  
Si impossible TDM


**Table 3 Acquired causes of GHD**

<b>At birth</b>	
Foot or breech delivery	Pituitary stalk damage
	Thrombosis of cerebral vessels?
	Asphyxia
<b>At a later age</b>	
At a later age	Craniopharyngioma
Vascular malformations	Optic glioma
Tumours	Dysgerminoma
	Hamartoma
	Adenoma
	Suprasellar arachnoid cyst
Hydrocephalus	
Post-neurosurgery	
Cranial irradiation	
Trauma	
Infiltrative diseases	Histiocytosis, sarcoidosis
Infections	Hypophysitis
	Encephalitis
	Chronic meningitis
Other diseases	Neurofibromatosis
	Hemochromatosis
	Thalassaemia
	Fanconi's disease?
	Psychosocial deprivation


## DIAGNOSTIC:

### Déficit antéhypophysaire multiple lié à une tumeur cérébrale

**Quelle prise en charge?**



## URGENCE THÉRAPEUTIQUE!



**Opothérapie substitutive**

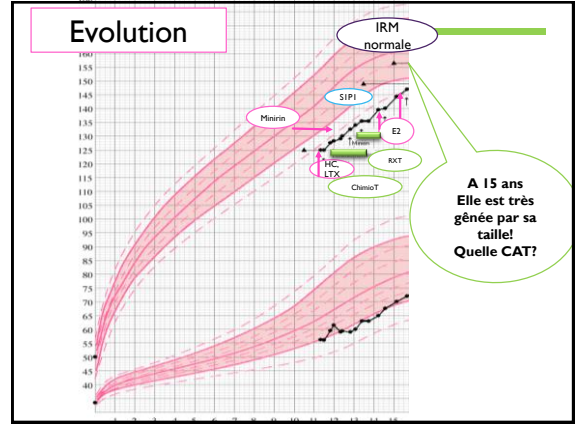
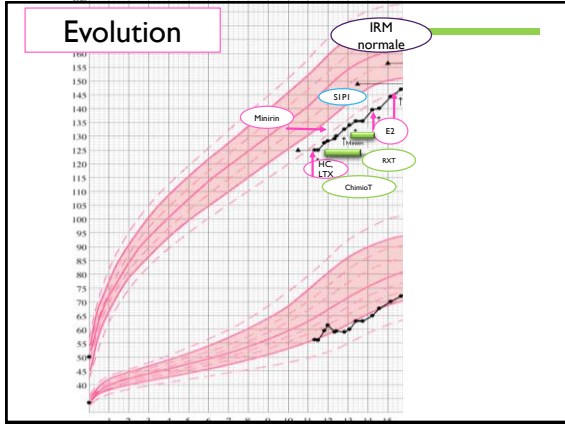
- Hydrocortisone 10mg/m<sup>2</sup>/j
- L-thyroxine: 3µg/kg/j

**Traitement de la tumeur**

- Chimiothérapie « gliome de bas grade »


**Surveillance**

- Suivi et surveillance rapprochés (11 mois puis/ 3 mois)
- En oncologie pédiatrique: traitement efficacité/ ESI
- En endocrinologie pédiatrique:
  - Clinique: Taille, Poids, signes d'hypo/ hyperThyroïdie, signes d'insuffisance surrénale
  - Hormones: T4I, cortisol (-)
- Autre atteinte (Diabète insipide?)




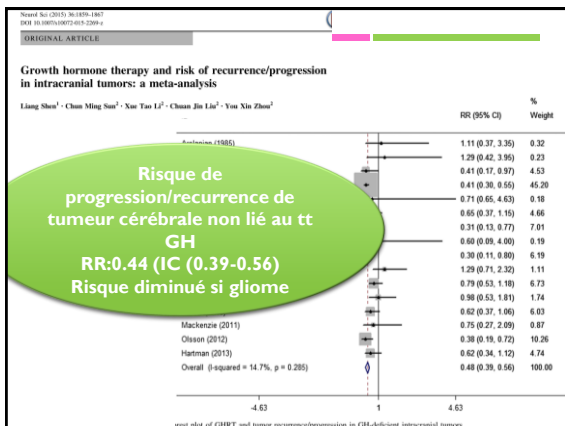
### Peut on prescrire de l'hormone de croissance à un enfant qui a eu une tumeur cérébrale?

- Non c'est formellement contre-indiqué
- Non car elle sera inefficace
- Oui, il n'y a aucune risque
- On peut le faire en respectant certaines conditions
- Il n'y a pas de données suffisantes pour répondre à cette question



### Peut on prescrire de l'hormone de croissance à un enfant qui a eu une tumeur cérébrale?

- Non c'est formellement contre-indiqué
- Non car elle sera inefficace
- Oui, il n'y a aucune risque
- On peut le faire en respectant certaines conditions
- Il n'y a pas de données suffisantes pour répondre à cette question

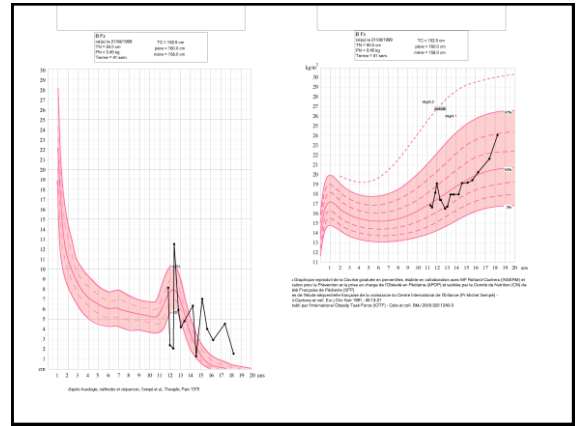
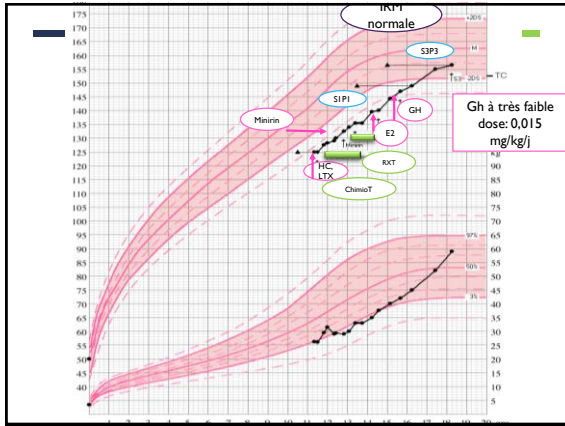
CLINICAL PRACTICE COMMITTEE PUBLICATION

#### Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1 Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency

Arda Grimbarg<sup>1,2</sup>, Sara A. D'Alati<sup>1</sup>, Constantinos Papanicolaou<sup>3</sup>, David B. Allen<sup>4</sup>, Lorelei E. Colborn<sup>5</sup>, Jesse Hernandez-Quintero<sup>6</sup>, Willem C. Meuwissen<sup>7</sup>, Gary Pothof<sup>8,9,10</sup>, Mohammed Hassan Muzaffar<sup>11</sup> on behalf of the International Consensus on the Pediatric Endo...

4.5.1.1. For children with acquired GHD due to effects of a primary malignancy:  
4.5.1.1.1. We recommend shared decision-making that involves the patient, family, oncologist, and treating endocrinologist. Before initiation of GH treatment, we recommend sharing with families the most recent data about risks, including the potential effect of GH treatment on the timing of second neoplasm occurrence. (Ungraded good practice statement)

4.5.1.1.2. For GH initiation after completion of tumor therapy with no evidence of ongoing tumor, a standard waiting period of 12 months to establish "successful therapy" of the primary lesion is reasonable, but can also be altered depending on individual patient circumstances. (Ungraded good practice statement)



## CAS N°3

## MELISSA, 6 ANS EXAMEN CLINIQUE

- **A 6 ans 3 Mois**
- Poids: 15 kg (-2,25 DS)
- Taille: 106 cm (-1,96 DS)
- IMC: 13,3 (-1,46 DS)
- Examen somatique normal
- PA=90/50 mmHG
- Dysmorphie?

## MELISSA, 6 ANS EXAMEN CLINIQUE

Cubitus varus    Normal    Cubitus valgus

Any variation of the angle that is more than 15° is known as cubitus valgus or less than 5° are called cubitus varus.

## QUELLES EXPLORATION EN PREMIÈRE INTENTION?

- Rien elle est sur -2 DS → à surveiller dans 6 mois
- L'âge osseux
- Rechercher un syndrome de malabsorption et une maladie cœliaque
- Rechercher une insuffisance rénale chronique
- Faire un caryotype sanguin
- Faire un test de stimulation de la GH
- IGF1
- T4, TSH

**MELISSA, 6 ANS  
ADRESSÉE POUR RETARD DE CROISSANCE**

- Croissance
- Bon développement psychomoteur pour l'âge
- Pas d'ATCD particulier
- Pas d'otite, pas de malformations
- Pas de céphalées, pas de troubles visuels

**QUELLES EXPLORATIONS EN PREMIÈRE INTENTION?**

- Rien elle est sur > -2 DS → à surveiller dans 6 mois
- L'âge osseux
- Rechercher un syndrome de malabsorption et une maladie cœliaque
- Rechercher une insuffisance rénale chronique
- Faire un caryotype sanguin
- Faire un test de stimulation de la GH
- IGF1
- T4I, TSH

**DEVANT UN RETARD DE CROISSANCE  
QUELLES PATHOLOGIES?**

En première intention en l'absence d'orientation

Exploration	Maladie à rechercher
NFS, VS, Ferritine	Anémie, Infections, AJI, maladie chronique inflammatoire
Ca, Ph, PAL, PTH	Anomalies du métabolisme phosphocalcique, Rachitisme, PHP
Protidémie, albuminémie, cholestérol, TG, glucose	Malabsorption
IGA antitransglutaminase, IGA totales	Maladie cœliaque
Ionogramme, Urée, Créatinine	Maladie rénale chronique
Ph, GDS	Tubulopathie
Urines: Ph, glucose, Protides, Sang	Maladies rénales
TSH, T4I	Hypothyroïdie
IGF1	Déficit en Gh ou résistance GH
Caryotype (filles)	Syndrome de Turner

Chenais, M. et al. Horm Res 2008;72:208-217

**EXPLORATION INITIALE**

**Générale**

- NFS:
  - GB: 12800
  - Hb: 12.9 g/dl
  - PLT: 282
- Ferritine: 14,7 ng/ml, Fer sérique: 39,07 µg/dl
- GAJ: 0,91 g/dl
- Urée: 0,22 g/l, Créat: 0,4 mg/l
- Ca: 88 mg/l, Ph: 42 mg/l, PTH: 35 mg/l
- NA: 138 mmol/l, K: 4,3 meq/l
- Chol: 1,45 g/l, TG: 1,50 g/l
- Prot: 71 g/l
- IGA antitransglutaminase négatifs

**Endocrinienne**

- Age Osseux: 5 ans (AC: 6 ans 3 Mois)
- IGF1: 77 ng/ml (50-286)
- T4I: 18 pmol/l (10-24)
- TSH: 5 µU/ml (0,5-4,5)
- ATPO: 10 UI/l (< 50)

**QUE PRÉSENTE CETTE PETITE FILLE?**

- Rien, tout est correct
- Un déficit en GH
- Une maladie cœliaque
- Une pseudo-hypoparathyroïdie
- Une hypothyroïdie périphérique compensée, elle doit recevoir un traitement par L-Thyroxine
- Une thyroïdite à surveiller

**QUE PRÉSENTE CETTE PETITE FILLE**

- Rien, tout est correct
- Un déficit en GH
- Une maladie cœliaque
- Une pseudo-hypoparathyroïdie
- Une hypothyroïdie périphérique compensée, elle doit recevoir u traitement par L-Thyroxine
- Une thyroïdite à surveiller

## COMMENT COMPLÉTER L'EXPLORATION?

- Par une échographie de la thyroïde
- Par des radiographies du squelette
- Par une scintigraphie au tc99m
- Par un test de stimulation de la GH
- Par un caryotype Sanguin
- Par une FISH avec sonde centromère du X?

### Clinical Practice Guidelines

**Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting**

- Rechercher le syndrome de Turner chez toutes les filles avec signes évocateurs
- Rechercher le Syndrome de Turner chez toutes les filles avec **retard de croissance** ou **retard pubertaire** même en l'absence de signes cliniques autres

**Guidelines for Growth Hormone and Insulin Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency**

- Chez les filles, le Syndrome de Turner doit être éliminé avant d'effectuer des tests de stimulation à la recherche de GHD si le diagnostic de ce dernier n'est pas très probable

## CARYOTYPE

- **46 XX (18), 45,X (01)**
- Soit 5,26% des cellules :45,X
- **Melissa a-t-elle un syndrome de Turner?**

## LE SYNDROME DE TURNER

**Définition du syndrome de Turner**

- Individus de **phénotype féminin**
- **Caryotype contient :**
  - Un chromosome X
  - et l'absence complète ou partielle du second chromosome X
- **Avec une ou plus manifestations clinique du syndrome de Turner**
- Sont exclus:
  - les filles avec délétion distale du Xq24 (IOP)
  - Les femmes de plus de 50 ans avec une mosaïque <5% de 45,X
  - (avant 50 ans, pas de limite/% de monosomie (5%))

C.H Grawholt et al EJE 2017

## FORMULES CHROMOSOMIQUES DANS LE SYNDROME DE TURNER

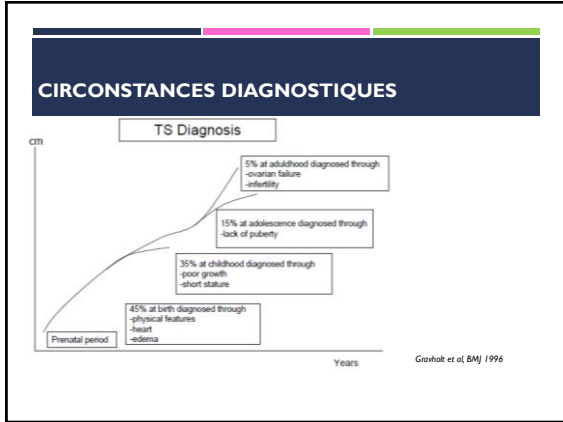
**Table 1** Type and frequency of chromosome abnormalities in Turner syndrome.

Karyotype	%	Description
45,X	40-50	Monosomy X
45,X/46,XX	15-25	
45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX	3	Mosaicism with 'Triple X'
45,X/46,XY	10-12	Mixed gonadal dysgenesis
46,XX, del(p22.3); 46,X,r(X)46,XX		Deletion Xp22.3
46,X (i(Xq); 46,X,idi(Xp)	(10%)	Ring X chromosome
X-autosome translocation, unbalanced	Rare	Isochromosome Xq; isodicentric Xp
46,XX,del(q24)		Various
46,X,idi(X)(q24)		Not TS; premature ovarian failure
		Not TS; isodicentric Xq24

C.H Grawholt et al EJE 2017

## CARYOTYPE

- **46 XX (18), 45,X (01)**
- Soit 5,26% des cellules :45,X
- **Melissa a un syndrome de Turner!**



### DIAGNOSTIC PRÉCOCE PÉRIODE ANTÉNATALE

- Echographie fœtale**
  - Hygroma kystique du cou (à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre)
  - Rarement RCIU ou anomalies morphologiques
    - membres courts et brachycéphalie,
    - anomalies urologiques et cardiologiques.
- Diagnostic prénatal** (caryotype fœtal /biopsies de villosités chorales)
  - 10 % des anomalies chromosomiques dépistées
  - 99% FCS

### DIAGNOSTIC À LA NAISSANCE

- Syndrome de Bonnevie Ullrich
  - RCIU
  - Ptérygium Coli
  - Œdème des mains et pieds
- Cardiopathie congénitale
  - Coarctation de l'Aorte (pouls faiblement perçus)
  - Bicuspidie aortique?
- Malformation rénale

### QUELLE EST LA CARDIOPATHIE CONGÉNITALE LA PLUS FRÉQUENTE DANS LE SYNDROME DE TURNER?

- Tétralogie de Fallot
- CIA
- CIV
- Coarctation de l'aorte
- Bicuspidie Aortique**
- Retour veineux pulmonaire anormal

### ATTEINTE CARDIAQUE DANS LE SYNDROME TURNER

- 1/3 des patientes
- Malformations congénitales (cœur gauche)**
  - BicuspidieAo, CoA, hypoplasie du Cœur G, Anomalie du retour veineux pulmonaire
- Conditions cardiovasculaires (HTA...)**
- Fragilité de la paroi Aortique avec allant jusqu'à Complications graves : **Dissection aortique**
  - 6 cas / 100 000 population générale/ an
  - 36 / 100 000 Turner syndrome/ an
- Dépistage surveillance adaptée jusqu'à l'âge adulte
- Morbidité et Mortalité++++

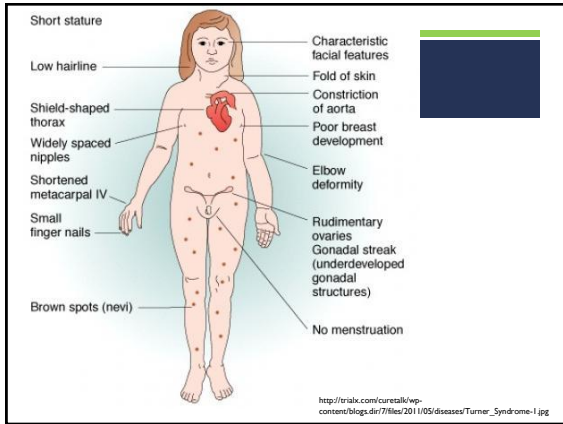
Gravholt OJ, Cardiology of the Young, 2006  
Bavali C, Current Opinion in Cardiology, 2008  
Gravholt OJ (2002), Nat Clin Pract Endocrinol Metabol

### AHA SCIENTIFIC STATEMENT

#### Cardiovascular Health in Turner Syndrome

A Scientific Statement From the American Heart Association

Med. 2018;11:e000048



### ATTEINTES DU SYNDROME DE TURNER

**Table 2** Detailed list of more common abnormalities associated with Turner syndrome and their approximate prevalence (see also Table 7).

Feature	Frequency (%)
Growth failure and reduced adult height	95-100
Failure to thrive during first year of life	50
Endocrinopathies	
Glucose intolerance	15-50
Type 2 diabetes	10
Type 1 diabetes	?
Thyroiditis and hypothyreosis	15-30, ann. incidence -3%
Hypertension	50
Androgenic body composition	?
Gastrointestinal and hepatic disorders	
Elevated hepatic enzymes	50-80
Celiac disease	8
Inflammatory bowel disease	2-3

C.H. Gravholt et al EJE 2017

### Quand penser au syndrome de Turner et faire un caryotype

**As the only clinical feature**

- Fetal cystic hygroma, or hydrops, especially when severe
- Idiopathic short stature
- Obstructive left-sided congenital heart defect\*
- Unexplained delayed puberty/menarche
- Couple with infertility
- Characteristic facial features in a female\*

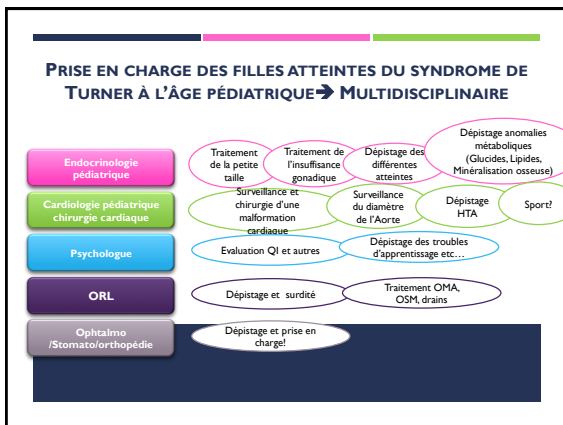
**At least two of the following:**

- Renal anomaly (horseshoe, absence, or hypoplasia)
- Madelung deformity
- Neuropsychologic problems, and/or psychiatric issues
- Multiple typical or melanocytic nevi
- Dysplastic or hyperconvex nails
- Other congenital heart defects<sup>5</sup>
- Hearing impairment <40 years of age together with short stature

### QUELLE PRISE EN CHARGE? PRINCIPES

- Traitement du **déficit statural** dès que possible
- Traitement de l'**insuffisance gonadique**, à l'âge le plus proche possible de la puberté
- Dépistage et surveillance des Malformations**, facteurs de morbidité et mortalité
- Accompagnement des patientes jusqu'à l'âge adulte-Transition

→ Vie « la plus normale et épanouie possible »



### Syndrome de Turner

Protocole national de diagnostic et de soins

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

**Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome\***

January 2008

**CLINICAL PRACTICE GUIDELINE**

Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group

**Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting**

## CONCLUSION

- Examen clinique!
- Courbe de croissance!
- Vitesse de croissance!
- Examens hiérarchisés