

Exploration des retards de croissance en Endocrinologie

1/Introduction

- Le retard de croissance statural (RCS) est une pathologie de plus en plus fréquente en consultation d'endocrinologie pédiatrique. Il peut-être le 1er signe d'un processus pathologique qui peut mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel de l'enfant.
- Constitutionnel dans 70 % des cas ;
- La pathologie endocrinienne en est responsable dans 10% des cas.

2/Définition

- Définition du RCS : statistique
- Taille et/ou poids : \leq 3^{ème} percentile ou < -2 DS par rapport aux courbes de références de la population dont il est issu.
- Sévère : taille < -3 DS (un enfant /1 000)

3/Épidémiologie

La cause principale de retard de croissance dans le monde est **la malnutrition protéino-énergétique**.

- En 2010 : 171 millions d'enfants (167 M dans les pays en développement) étaient en RC.
- Le retard de croissance est évalué à **11,3 %** en Algérie (ONS 2008).

4/Quelques rappels utiles...

Les grandes phases de la croissance

Tableau 1.

Phases de la croissance anté- et postnatale.

Phase fœtale	Vitesse de croissance très rapide (50 cm en 9 mois)
De la naissance à 4 ans	Vitesse de croissance très rapide Première année : 24 cm Deuxième année : 12 cm Troisième année : 8 cm Quatrième année : 6 cm Diminution de l'influence des facteurs intra-utérins au profit des facteurs génétiques : changement possible de couloir de croissance
Phase prépubère	Vitesse de croissance stable 5–6 cm/an avec souvent un ralentissement prépubertaire
Phase pubertaire	Développement des caractères sexuels secondaires Accélération de la vitesse de croissance staturale qui passe de 5 à 8–10 cm/an Synchrone des premiers signes pubertaires, vers 10,5 ans chez la fille/retardée d'un an par rapport aux premiers signes pubertaires, vers 13 ans chez le garçon Pic à 12 ans fille/14 ans garçon Gain total moyen : 20–25 cm fille/25–30 cm garçon La taille passe en moyenne de 140 à 164 cm chez la fille à 16 ans/de 150 à 177 cm chez le garçon à 18 ans
Indicateurs de fin de croissance	Gain statural < 2 cm/an Âge osseux > 15 ans fille/ > 16 ans garçon

Quand adresser un enfant pour évaluation diagnostique ?

Devant : - une taille < -2 DS

- une taille de l'enfant inférieure à celle donnée par la taille cible

- une vitesse de croissance ralentie pour l'âge

- un retard de l'âge osseux supérieur ou égal à 2 à 3 ans.

5/Démarche diagnostic

Devant un enfant qui consulte pour une petite taille, on doit répondre à trois questions :

A/ Le niveau de taille et de croissance sont-ils réellement anormaux ?

B/Quelle en est la cause en cas d'anomalie ?

C/Quelles sont les possibilités de traitement et le gain staturo-pondéral espéré après un éventuel traitement ?

A/Pour répondre à la 1^{ère} question : Il faut évaluer la croissance :

A/1- Evaluation de la croissance : Les paramètres mesurés

- Taille : mesurée en position couchée (toise) jusqu'à l'âge de 2-3 ans puis debout (stadiomètre).
 - Poids : sujet déshabillé/balance électronique précise à 100g près
 - Périmètre crânien : à l'aide d'un ruban métrique gradué en millimètre
 - Segment supérieur, segment inférieur, envergure
 - Les courbes de croissances staturo-pondérales : **Les courbes sont spécifiques des populations dans lesquelles elles sont utilisées pour des raisons génétiques, nutritionnelles et environnementales**
 - ❖ Courbes Sempé et Pédrón 1979 – 1995
 - ❖ L'OMS a établi des courbes (0-5 ans et 5-19 ans) qui peuvent être utilisées universellement selon les percentiles ou selon le Z score et que l'Algérie a adoptées. Ailleurs beaucoup de pays ont établi chacun ses propres courbes.
 - ✓ **Les âges....**
 - Age chronologique (AC) : correspond à l'âge réel selon la date de naissance de l'enfant (âge civil).
 - Age statural (AS) : correspond à l'âge de l'enfant lorsque la taille mesurée est projetée sur la moyenne (les courbes de référence)
 - Age osseux : N'apporte que des informations **pronostiques** approximatives.
Il faut connaître la variabilité normale de l'AO par rapport à l'AC (extrêmes de l'ordre de 18 mois)
Plusieurs méthodes sont utilisées en fonction de l'âge de l'enfant
 - ✓ La méthode la plus couramment utilisée est la radiographie de la main et du poignet gauche, que l'on compare à celle de l'atlas de référence de Greulich et Pyle
 - ✓ Après la puberté, l'index de **Risser** au niveau du bassin permet de déterminer la fin de la croissance (Lorsque le test de Risser est à 5, la croissance est terminée).
- Détermination de l'âge osseux : Intérêt diagnostique et pronostique**
- ✓ Enfant normal : $AO = AS = AC$
 - ✓ Retard staturopondéral familial : $AS < AO = AC$
 - ✓ Hypothyroïdie : $AO \ll AS < A$
 - ✓ Déficit en GH : $AO < AS < AC$
 - ✓ Syndrome de Turner : $AS < AO < AC$
 - ✓ Insuffisance rénale : $AS < AO < AC$

A/2-Evaluation de la croissance : Les paramètres calculés

- Vitesse de croissance (cm/an) : nombre de cm acquis en une année.
- Elle peut se calculer sur une période plus réduite, au moins 6 mois.
- Indice de masse corporelle (IMC) BMI

B/Si la réponse est oui à la 1^{ère} question ; il faut chercher l'anomalie ...:

B-1/Anamnèse

Antécédents familiaux :- Poids - taille - l'âge de début de puberté des 2 parents

- La taille cible génétique (F de Tanner) = $(M + P) / 2 \pm 6,5 \text{ cm } (+\sigma / -\sigma)$ A pondérer selon le gain générationnel (environ 2,5 cm).
- Contexte socio-économique

Antécédents personnels :- Grossesse (HTA, infection, tabac), accouchement, terme (prématurité), poids et taille à la naissance

- Néonataux (hypoglycémie, ictère, cryptorchidie) /développement psychomoteur, scolarité
- Pathologie chronique / traitement au long cours (corticoïdes)

Signes fonctionnels :- Céphalées, troubles visuels, asthénie, polyuropolydipsie

- Troubles digestifs, perte de l'appétit
- Troubles neurologiques / Syndrome hypophysaire

B-2/Examen clinique :

- Visage++ : tête, oreilles, yeux, palais
- Signes d'une maladie chronique

- Évaluation état nutritionnel : masses musculaires, trouble de phanères, œdèmes ...
- Coter la puberté (Tanner)
- Rechercher une dysmorphie particulière
- Réalisation et analyse de la courbe de croissance ++

B-3/Paraclinique :

- En cas d'orientation clinique : voir tableau ci-dessous

Tableau 3 : Evaluation biologique d'une petite taille

Paramètres biologiques	Pathologie recherchée
<p>sang</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemogramme (FNS, équilibre leucocytaire, VS) - Créatinine, sodium, potassium, calcium, phosphate, phosphatase Alcaline, fer, ferritine, albumine - Equilibre acido-basique (0-3 ans) - Anticorps: IgA anti-endomésium, IgA anti transglutaminase, IgA totale (si un de ces dosages est positif → faire biopsie jéjunale) - FT4, TSHus - IGF1 	<ul style="list-style-type: none"> Anémie, infections Troubles rénaux, troubles du métabolisme phosphocalcique, malabsorption Acidose tubulaire rénale Maladie coeliaque Hypothyroïdie Déficit en GH
<p>Urine</p> <p>Glucose, protéines, sang, sédiments</p>	<ul style="list-style-type: none"> Troubles rénaux
<p>Si examens sus-cités négatifs</p> <p>Sang</p> <p>Caryotype</p>	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome de Turner

- Si l'exploration de 1^{ère} intention est revenue négative, faire une exploration dynamique de la GH
- Principaux tests pharmacologiques de stimulation de la GH (en couleur orange les tests les plus utilisés).

HYPOGLYCEMIE INSULINIQUE	IV	- 0.1 UI/kg rapide en bolus - Nadir glycémique < 0.45 g/l - GH – glycémie 0, 15, 30, 45, 60, 90 minutes.
ORNITHINE	IV	- Ornithine hydrochloride : 15 g/m ² en IV en 30 mn. - GH : - 60, 0, 60, 30, 60, 90, 120
CLONIDINE	Oral	- 0.15 mg/m ² orale. - GH = - 60, 0, 30, 60, 90, 120 minutes.
L DOPA	Oral	- 125 mg (poids < 15 kg). - 250 mg (15 – 30 kg). - 500 mg (> 30 kg). - GH = - 60, 30, 60, 90, 120, 180 minutes.
ARGININE INSULINE	IV	- Chlorhydrate d'arginine 0.5 g/kg en 30 minutes. - Insuline à 90 minutes. 0.1 UI/kg - GH : - 60, 0, 30, 45, 60, 110, 120, 135, 150, 180 minutes. - Glycémie : 90, 110, 120, 135, 150, 180 minutes.
GLUCAGON + PROPRANOLOL BETAXOLOL	IM Oral	- Propranolol orale 0.75 mg/kg (Max 40 kg). - Ou Bétaxolol oral 0.25 mg/kg (Max 20 kg) et glucagon 1 mg. - GH et glycémie = -60, 0, 30, 90, 120, 150, 180 minutes.
CLONIDINE + BETAXOLOL	Oral	- Clomidine 0.15 mg/m ² . - Betaxolol : 0.25 mg/kg (max 20 kg) - GH : -60, 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 minutes.
GLUCAGON (IM)		- 1 mg (0.1/kg). - GH, Glycémie :-60,0,30,90,120,150,180.

- **Déficit en GH affirmé par 2 tests de stimulations de la GH**
 - Déficit complet :
si pic de GH < 10 mU/L (5 ng/ml) aux 2 tests dynamiques
 - Déficit partiel :
si pic GH entre 10 et 20 mU/L (5- 10 ng/ml)
 - Un seul pic > 20 mU/L (10ng/ml) : exclut le déficit en GH
 - Favoriser la technique radio immunométrique
- Si le GHD (déficit en GH) se confirme : - il faut explorer les autres fonctions hypophysaires : déficit simple ou multiple ? (FT4, TSH, Cortisol, ACTH, PRL, FSH, LH, T, E2)+ IRM hypothalamo-hypophysaire

B-4/ Etiologies des retards de croissance

**Dans la classification de l'European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE), 3 groupes de déficits staturaux sont identifiés

- Troubles de croissance primitifs (causes intrinsèques)
- Troubles de croissance secondaires
- Pas de cause décelable (petite taille idiopathique)

**L'ensemble des étiologies des RC est résumé dans le tableau qui suit :

Etiologies des retards staturaux.

Causes nutritionnelles et psychoaffectives	Carence alimentaire profonde Anorexie mentale Nanisme psychosocial Sport intensif associant restriction calorique et dépense énergétique élevée Maladie cœliaque
Affections chroniques sévères et leurs traitements	Maladies respiratoires : mucoviscidose, insuffisance respiratoire chronique Hépatopathies sévères Insuffisance rénale chronique, tubulopathies Cardiopathies Maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn) Corticothérapie prolongée, radiothérapie cérébrale
Causes endocriniennes	Hypothyroïdie Déficit en hormone de croissance : congénital, acquis secondaire à une tumeur hypothalamohypophysaire ou à une irradiation cérébrale, ou idiopathique Hypercortisolisme exogène ou endogène (central ou périphérique)
Causes chromosomiques ou syndromiques	Syndrome de Turner Autres anomalies chromosomiques (trisomie 21) Causes syndromiques diverses (syndromes CHARGE, de Di Georges, de Seckel, de Noonan, de Silver-Russell)
Causes squelettiques	Dyschondrostéose Hypochondroplasie Pseudo-hypo-parathyroïdie Dysplasie spondyloépiphyse
Retard de croissance intra-utérin	Simple Pathologique (hypogonadisme hypogonadotrope ou hypergonadotrope)
Retard pubertaire	
Petite taille idiopathique ou constitutionnelle ou familiale	

Pour le déficit en GH (GHD) :

Le GHD est une cause rare mais importante de retard de C chez l'enfant (prévalence 1/4000)

Manifestations cliniques du GHD en période néonatale :

- Poids et taille : normaux à la naissance ++
- Hypoglycémie (80%) : hypotonie, somnolence, hypothermie, bradycardie, convulsions...
- Micropénis (50%)
- Ictère prolongé (40%)
- Cryptorchidie bilatérale
- Anomalies craniofaciales

Manifestations cliniques du GHD dans l'enfance :

- Taille <-2DS +++,
- AO < AS < AC
- Déficit sévère :

- Visage poupin
- Saillie des bosses frontales
- Ensellure nasale marquée
- Retard d'éruption dentaire
- Adiposité tronculaire...
- Asthénie et sensations d'hypoglycémie
- Aspect vieillot juvénile

Quand rechercher un déficit en hormone de croissance ? (GRS/ESPE/LWPES)

Critère	Commentaire
taille <-3 DS	la sévérité du retard statural justifie à elle seule les explorations
taille <-1.5 DS en dessous de la taille cible en DS	95% des enfants ont une taille à ± 1.5 DS autour de la taille cible
taille <-2 DS et vitesse de croissance <-1 DS ou perte de 0.5 DS ou plus en 1 an	petite taille avec ralentissement modéré de la vitesse de croissance
taille >-2 DS vitesse de croissance <-2 DS sur 1 an ou <-1.5 DS sur 2 ans	peut s'observer dans le déficit hypophysaire du nourrisson ou en cas de déficit organique (tumeur)
signe évocateur d'une lésion intracrânienne ou d'un déficit endocrinien multiple	

6/Traitement : Le traitement sera proposé en fonction de l'étiologie

- Pour ce qui est du traitement par hormone de croissance :
- Les différentes indications approuvées par la FDA sont représentées dans le tableau suivant

TABLE 3.

FDA-Approved Conditions for the Use of Growth Hormone Therapy for Short Stature

Condition	Year approved by FDA
Childhood growth hormone deficiency	1985
Chronic renal insufficiency	1993
Turner syndrome	1997
Prader-Willi syndrome	2000
Born small for gestational age	2001
Idiopathic short stature	2003
SHOX gene deficiency	2006
Noonan syndrome	2007

FDA – US Food and Drug Administration.

- 5 indications ont reçu l'AMM (autorisation de mise sur le marché) en Algérie :
 - *le déficit en GH de l'enfant (la dose habituellement utilisée chez l'enfant est de 25-35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) et de l'adulte,
 - *Le syndrome de Turner (45-67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$)
 - *l'insuffisance rénale chronique de l'enfant (50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$)
 - * le retard de croissance intra-utérin (35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$)
- Le remboursement est obtenu depuis 2007 dans toutes ces pathologies sauf pour le retard de croissance intra-utérin.

Contre-indications :

- Hypersensibilité.
- Processus tumoral connu et/ou évolutif.
- Intervention chirurgicale, polytraumatisme, insuffisance respiratoire aiguë.
- Transplantation rénale

Effets indésirables :

- Douleurs articulaires et musculaires.
- Raideurs.
- Gonflement ou enflure des mains et des pieds.
- Nausées.

Surveillance et tolérance du TRT : globalement bonne

- Diabète et intolérance au glucose :
- Surveillance de la glycémie +HBA1C/06 mois puis annuelle (Syndrome de Turner, patients obèses, Syndrome de Prader Willi....)
- Bilan lipidique, cardiaque
- L'hypertension I crânienne bénigne : 1/1000 (déficit sévère++) arrêt du TRT++
- Complications orthopédiques : risques accru d'épiphysiolyse des têtes fémorales ou aggravation de scoliose
- Récurrence tumorale : le TRT ne doit pas être entrepris en cas de tumeur évolutif
- En cas de résection tumorale partielle (craniopharyngiome) →s'assurer de la stabilité du reliquat pendant un an avant d'envisager le TRT