

EXPLORATION D'UN RETARD STATURAL CHEZ L'ENFANT

Jean-Claude CAREL, Laetitia MARTINERIE, Amélie POIDVIN, Juliane LEGER

Le retard statural de l'enfant est la porte d'entrée dans de nombreuses pathologies de l'enfant et de l'adolescent. Si, le plus souvent, on conclut à un non-diagnostic de petite taille idiopathique, la priorité est de ne pas méconnaître des pathologies sévères qui nécessitent une prise en charge parfois urgente. En l'absence de consensus sur la meilleure stratégie d'exploration d'un retard statural et de donnée « *evidence-based* » sur les performances diagnostiques des différentes investigations, l'analyse individuelle des cas est essentielle pour ne pas rater un diagnostic sévère tout en limitant les explorations inutiles (1).

Les grandes phases de la croissance

On subdivise la croissance staturale en quatre phases : fœtale, nourrisson (0 à 4 ans), enfance (environ 4 à 10 ans) et puberté. Ces phases ne sont ni indépendantes ni séparées et il existe des causes spécifiques de ralentissement statural à chaque phase. Les facteurs de variation de la croissance sont génétiques, nutritionnels et énergétiques, endocriniens et environnementaux. On peut donner de façon schématique les facteurs qui sous-tendent la croissance aux différentes étapes :

- phase fœtale rapide (50 cm en 9 mois) et sous la dépendance des apports nutritionnels par le placenta, de l'insuline et de l'IGF-II ;
- croissance du nourrisson rapide, mais rapidement décroissante (24 cm la première année, 12 la seconde) et sous la dépendance essentielle de la nutrition et des hormones thyroïdiennes ;
- croissance de l'enfance plus lente et décroissant progressivement jusqu'à la puberté (7 cm/an à 4 ans et 4,5 cm/an à 12 ans) ; elle est sous la dépendance de la génétique (notion de couloir de croissance), de l'axe GH/IGF-I et des hormones thyroïdiennes ;
- croissance pubertaire largement dépendante des stéroïdes sexuels mais nécessitant l'ensemble des facteurs nécessaires à la croissance de l'enfance pour se dérouler normalement.

Évaluation des courbes de poids, taille et IMC ; analyse clinique

La première phase est l'évaluation de la croissance staturo-pondérale qui doit être reportée sur une courbe adaptée à la population et si possible mise à jour. En France, les courbes « actualisées » sont celles de Sempe et datent de la fin des années 1970 (taille adulte moyenne de 163,3 cm chez les femmes et 174,5 cm chez les hommes). Ces courbes sont en dessous de la taille actuelle de la population pédiatrique française (différence d'environ 3 à 4 cm soit environ 0,5 DS (2) pendant l'enfance, moins à l'âge adulte.). Par définition, le retard statural désigne un enfant dont la taille est inférieure à -2 DS pour son âge, ce qui concerne statistiquement 2,5 p. 100 des enfants. Ce critère doit être complété par l'analyse de la *courbe pondérale*. La sévérité du retard statural est un critère important et une taille inférieure à -3 DS concerne statistiquement un enfant sur 1 000 et constitue un motif d'exploration même isolément. Il faut aussi mesurer la *vitesse de croissance* et l'interpréter en fonction des normes pour l'âge. La vitesse de croissance est très variable avec l'âge et décrit une courbe à deux bosses avec une diminution physiologiquement avec l'âge jusqu'à la puberté.

La *taille cible*, décrit le potentiel statural génétique de l'individu, du fait de la forte héritabilité de la taille (> 80 p. 100 de la variance). Plusieurs formules sont disponibles pour la calculer. La plus utilisée est la formule de Tanner (père + mère/2 \pm 6,5 cm selon qu'il s'agit d'une fille ou d'un garçon) ; en France, cette formule tend à surestimer la taille cible des garçons et sous-estimer celle des filles. Nous préférons le calcul de la taille moyenne des parents en DS (taille père en DS + taille mère en DS/2) ; la taille des parents en DS peut être facilement calculée graphiquement sur la courbe de croissance du sexe correspondant. Quelle que soit la méthode employée, le calcul de taille cible permet de calculer l'intervalle de taille cible : les études de population indiquent que 95 p. 100 des enfants ont une taille adulte située à $\pm 1,5$ DS de leur taille cible. Ceci signifie qu'une taille adulte à -2 DS est normale pour un enfant dont la taille cible est à $-0,5$ DS. Quand l'écart de taille entre les parents est très important, la taille cible perd de sa valeur.

L'évolution de la *courbe de croissance* est importante et les données du carnet de santé permettent en général de retracer le parcours de croissance staturo-pondéral depuis la naissance. Schématiquement il faut distinguer les courbes d'allure régulière et les courbes qui marquent un infléchissement ou une cassure (Figures 139-1 à 139-4). Entre ces deux extrêmes, il y a peu de données permettant de définir objectivement les seuils d'alerte de la variation de la taille en DS. Ce seuil dépend de la cinétique (plus la déflexion est rapide, plus elle est inquiétante) et de l'âge de l'enfant (plus grande variabilité chez les enfants plus jeunes et autour de la puberté). Les données suédoises (3) permettent de dériver la valeur seuil de la variation de taille que l'on peut considérer comme physiologique : cette valeur est à 2 ans de 0,8 DS/an et de 3 à 7 ans de 0,4 DS/an. L'analyse de la courbe de vitesse de croissance est également intéressante.

À noter qu'une croissance régulière sur la courbe – 2 DS correspond à une vitesse de croissance modérément diminuée (–1 DS) et qu'une vitesse de croissance inférieure à – 2 DS est considérée comme pathologique. Dans tous les cas, une vitesse de croissance inférieure à 3,5 cm/an doit être considérée comme abaissée.

Les caractéristiques à la naissance doivent être notées : durée de la gestation, développement in utero, notion de retard de développement intra-utérin, poids et taille de naissance à exprimer en DS pour l'âge gestationnel en utilisant des outils comme ceux d'AUDIPOG.

L'analyse de la *courbe de poids* permet de déterminer l'existence d'un excès ou d'un déficit pondéral en comparant la taille et le poids en DS, en calculant le poids théorique pour la taille (poids moyen correspondant à l'« âge statural ») et doit être complétée par la courbe d'IMC. De façon simple, un poids insuffisant pour la taille ou un ralentissement pondéral précédant celui de la taille orientent vers une cause nutritionnelle ; un excès pondéral s'accompagne en principe d'une accélération staturale et donc l'association d'un excès pondéral à un ralentissement de la croissance orientent vers un hypercorticisme, un hypopituitarisme ou une hypothyroïdie.

L'interrogatoire doit analyser les antécédents (période néonatale, antécédents médicaux, prise médicamenteuse, ...) et les étapes du développement neurocognitif et psychosocial. L'analyse auxologique doit être complétée par un *examen clinique* complet dont nous ne détaillerons pas les éléments, mais qui doit rechercher des signes associés aux différentes étiologies possibles de retard statural. Les éléments à ne pas oublier nous paraissent : l'analyse du morphotype (hypopituitarisme, syndrome dysmorphique, aspect des mains, ...), l'analyse du développement pubertaire à coter selon la classification de Tanner, l'examen de tous les systèmes, l'analyse du contexte psychoaffectif et du retentissement psychologique de la petite taille, toujours difficile en l'absence d'outil standardisé. La mesure de la taille assise peut être utile pour quantifier le développement segmentaire. Il faudra compléter l'analyse auxologique par l'établissement d'un *arbre généalogique* étendu comportant les poids et tailles, des informations sur l'âge du développement pubertaire et l'existence d'une consanguinité parentale.

La détermination de l'âge osseux fait traditionnellement partie de la consultation pour retard statural. Elle est en pratique peu déterminante dans la démarche diagnostique, en dehors de la période péripubertaire. Il faut connaître la variabilité normale de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique (extrêmes de l'ordre de ± 24 mois) et la grande variabilité de la mesure (âge osseux à lire par le pédiatre endocrinologue ou par un outil informatique). Un retard osseux majeur peut être le marqueur d'une cause organique de retard statural (grande dénutrition, déficit endocrinien) mais s'observe aussi chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel où elle est faussement rassurante. L'âge osseux peut permettre de calculer un pronostic de taille adulte au-delà de 7 ans. Ce pronostic est particulièrement imprécis avant des âges osseux de l'ordre de 10 ans chez la fille et 12 ans chez le garçon. Même à ce stade, si les performances moyennes sont satisfaisantes dans le cadre d'essais cliniques, l'erreur de prédiction individuelle (intervalle de confiance à 95 p. 100) est de l'ordre de ± 6 cm.

Principales causes acquises de retard statural

Elles sont globalement rares mais potentiellement graves (tumeurs) et en principe accessibles à un traitement étiologique. Elles sont donc une priorité dans la démarche d'évaluation d'une petite taille. Elles se caractérisent typiquement par une diminution franche de la vitesse de croissance avec ralentissement ou cassure de la courbe et par une diminution de la taille par rapport à la taille cible.

Tableau 139-I Principales causes acquises de retard statural de l'enfant.

Type de cause	Diagnostic	Test diagnostique
Digestives	Maladie coeliaque Maladie de Crohn Malabsorption	IgA anti-transglutaminase Clinique, syndrome inflammatoire, explorations digestives, examen fonctionnel des selles, test de la sueur
Pulmonaires	Asthme et son traitement Mucoviscidose (++)	Interrogatoire, recherche d'une insuffisance corticotrope associée, test de la sueur
Pathologie inflammatoire chronique	Arthrite juvénile (traitement) Infection chronique	Le ralentissement de croissance peut être le premier signe Syndrome inflammatoire
Endocriniennes	Hypothyroïdie Hypercorticisme (iatrogène ++)	T4L, TSH Ralentissement de la vitesse de croissance +++ avec courbe pondérale ascendante ou stable, les signes d'hypercorticisme sont souvent discrets FLU
	Hypopituitarisme	Recherche d'une étiologie par l'IRM (craniopharyngiome ++), signes associés et génétique IGF-I, tests pharmacologiques de stimulation
	Résistance GH	Constitutionnel mais décélération de la courbe de croissance dans l'enfance IGF-I abaissée avec GH habituellement élevée Autosomique récessif, exceptionnel
Rénales	Insuffisance rénale chronique Tubulopathie Syndrome néphrotique	Créatinine Ionogramme (acidose métabolique), exploration fonctionnelle rénale Protéinurie
Hématologiques	Anémie chronique (thalassémie, drépanocytose)	NFS
Métaboliques	Rachitisme hypophosphatémique Pathologies mitochondriales	Bilan phosphocalcique Dosages lactate/pyruvate, analyse génétique, biopsie musculaire, fond d'œil (rétinite pigmentaire)
Psychogènes	Nanisme psychosocial Anorexie mentale	Contexte Courbe de poids

Le tableau 139-I énumère les principales causes acquises de retard statural. Il n'est pas possible dans le cadre de ce chapitre de décrire la symptomatologie associée à chacune de ces causes, mais on appréciera la diversité des causes et le spectre large des explorations à envisager. Le retard statural peut être la porte d'entrée dans un grand nombre de maladies graves de l'enfant et la priorité diagnostique est de ne pas méconnaître un craniopharyngiome, une maltraitance, une mucoviscidose, une maladie coeliaque ou une maladie mitochondriale par exemple.

Un des points les plus litigieux est la stratégie diagnostique d'évaluation du déficit en hormone de croissance et les indications des tests de stimulation de l'hormone de croissance. Dans la majorité des cas, le dosage d'IGF-I plasmatique permet de détecter les déficits sévères en hormone de croissance, à condition d'utiliser un test sensible et des normes adaptées à l'âge et au stade pubertaire. La stratégie traditionnelle consiste à diagnostiquer le déficit en hormone de croissance sur la base des tests dynamiques de stimulation et de compléter par une IRM chez les patients ayant un déficit. Le tableau 139-II résume les indications retenues pour les explorations hypophysaires par la conférence de consensus sur le diagnostic du déficit en hormone de croissance de l'enfant. Cependant, les tests dynamiques de stimulation de l'hormone de croissance sont peu fiables et peu reproductibles (4). Certains ont proposé de les abandonner au profit du dosage d'IGF-I en association avec l'IRM de la région hypophysaire. En tout état de cause, il est indispensable de réaliser ces tests après sensibilisation (priming) par les stéroïdes sexuels dès l'âge physiologique de la puberté atteint (8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon) et utiliser largement l'IRM cérébrale dans les circonstances qui font suspecter une tumeur ou une anomalie structurelle (ralentissement net de la vitesse de croissance, retard statural sévère, a fortiori céphalées). Nous renvoyons au chapitre sur le déficit antéhypophysaire de l'enfant pour une discussion plus complète sur la stratégie d'exploration (voir Chapitre 138).

Tableau 139-II Indications des explorations antéhypophysaires à la recherche d'un déficit en hormone de croissance (d'après (5)).

<i>Critère</i>	<i>Commentaire</i>
Taille < -3 DS	La sévérité du retard statural justifie à elle seule les explorations
Taille < -1,5 DS en dessous de la taille moyenne des parents en DS	95 p. 100 des enfants ont une taille à $\pm 1,5$ DS autour de la taille parentale moyenne
Taille < -2 DS et vitesse de croissance mesurée sur 1 an < -1 DS ou perte de 0,5 DS ou plus en 1 an après l'âge de 2 ans	Définit une petite taille avec ralentissement modéré de la vitesse de croissance
En l'absence de retard statural (taille > -2 DS) : <ul style="list-style-type: none">• Vitesse de croissance < -2 DS mesurée sur 1 an ou < -1,5 DS mesurée sur 2 ans• Signe évocateur d'une lésion intracrânienne ou d'un déficit endocrinien multiple	Peut s'observer dans le déficit hypophysaire du nourrisson ou en cas de déficit organique (tumeur)

Principales causes constitutionnelles de retard statural

Les causes constitutionnelles de retard statural sont de loin les plus fréquentes. Si les diagnostics sont souvent moins urgents que pour certaines des causes acquises, tumorales en particulier, il est important de ne pas méconnaître la plupart des diagnostics listés dans le tableau 139-III, afin de pouvoir préciser le pronostic de taille, prendre en charge de façon optimale le retard statural (indication des traitements par l'hormone de croissance dans certains cas), détecter les pathologies associées (syndrome de Turner) et orienter la surveillance et le suivi.

Tableau 139-III Principales causes constitutionnelles de retard statural de l'enfant.

<i>Type de cause</i>	<i>Diagnostic</i>	<i>Moyen diagnostique</i>
Anomalies cytogénétiques	Trisomie 21	Contexte évocateur, jamais identifié sur le retard statural
	Syndrome de Turner	Petite taille de naissance, ralentissement statural progressif (peut faire évoquer un retard statural acquis), syndrome dysmorphique très inconstant, anomalies rénales et cardiaques Analyse des chromosomes sexuels par FISH (a remplacé le caryotype) chez toute fille ayant un retard statural < -2 DS
Syndromes pédiatriques divers	Syndrome de Noonan	Dysmorphie évocatrice, malformation cardiaque, anomalie de l'hémostase, mutations de PTPN11 ou de KRAS
	Pseudohypoparathyroïdie	Ralentissement progressif de la croissance avec croissance pubertaire très diminuée, syndrome dysmorphique (ostéodystrophie d'Albright), calcifications sous-cutanées, résistance PTH et TSH, mutation de GNAS
Maladies osseuses constitutionnelles	Achondroplasie	Caricaturale, diagnostic rarement fait sur la petite taille du fait du nanisme « dysharmonieux »
	Hypochondroplasie	Retard statural modéré et régulier, absence d'élargissement du canal rachidien, mutation activatrice de FGFR3
	Dyschondrostéose	Retard statural modéré et régulier, mésomélie (raccourcissement prédominant sur les avant-bras et les jambes), déformation de Madelung du poignet et de l'avant-bras, mutation du gène SHOX ; ces mutations sont présentes chez environ 5 p. 100 des patients ayant une petite taille idiopathique
Petites tailles associées à un retard de croissance intra-utérin	Syndrome de Silver-Russel	Dysmorphie (front bombant, visage triangulaire), asymétrie corporelle (membres inférieurs), disomie uniparentale du chromosome 7 ou anomalie de méthylation du chromosome 11
	Enfants nés petits pour l'âge gestationnel	Définis par poids ou taille de naissance < -2 DS ; dans la majorité des cas rattrapage statural dans les 2 premières années de vie : les enfants chez qui persiste un retard statural au-delà ont un risque élevé de petite taille adulte

Typiquement, les causes constitutionnelles de retard statural donnent un déficit statural stable dans le temps, parfois à début anténatal. Cependant, la distinction entre retard statural constitutionnel et acquis est parfois difficile puisque, par exemple, le syndrome de Turner donne un ralentissement progressif de la croissance alors que certains déficits en hormone de croissance peuvent parfois donner une croissance régulière sur -3 DS. La multiplicité des causes syndromiques (le tableau 139-III n'est pas exhaustif) indique qu'un avis spécialisé en endocrinologie pédiatrique et en génétique sont utiles pour identifier ces pathologies syndromiques. Les explorations qui nous paraissent importantes sont l'analyse en FISH des gonosomes chez toute fille dont la taille est inférieure à -2 DS ou inférieure à -1,5 DS au-dessous de la taille parentale moyenne, et le bilan radiologique osseux à la recherche d'une maladie osseuse constitutionnelle, surtout si existe cliniquement une disproportion ou une transmission dominante. Ce bilan comprend habituellement des clichés de rachis lombaire face et profil, bassin de face, genou de face et main + avant-bras de face. Le reste du bilan dépend des orientations cliniques d'où l'importance d'une évaluation clinique exhaustive (cognitive en particulier).

Quand faut-il parler de petite taille « idiopathique » ?

Le « diagnostic » le plus fréquent quand on explore une petite taille reste celui de petite taille idiopathique. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, basé en principe sur l'absence de cause identifiée de petite taille. Aux États-Unis, la petite taille « idiopathique » est une indication reconnue des traitements par l'hormone de croissance (6). Le tableau 139-IV résume les principaux critères qui permettent de conclure à une petite taille idiopathique.

Tableau 139-IV Quand peut-on parler de petite taille idiopathique ?

Petite taille chez un enfant en bonne santé générale
Exclusion des autres causes de petite taille, en particulier génétiques, syndromiques, organiques et psychosociales
Âge osseux dans la zone de normalité pour l'âge (± 2 DS)
Absence de déficit en hormone de croissance
Absence de retard pubertaire

Retard pubertaire simple

Le retard pubertaire simple est une cause fréquente de retard statural aux âges pubertaires. Typiquement, on observe un ralentissement progressif de la croissance qui peut s'infléchir dès la préadolescence, parfois même vers l'âge de 8 à 9 ans (7). La perte staturale en DS est souvent importante, mais rarement supérieure à 2 DS, due au ralentissement statural contemporain de l'accélération pubertaire sur les courbes standard. Les antécédents familiaux sont souvent évocateurs (retard pubertaire) et l'examen montre l'absence de signe de développement pubertaire (S2 ou G2) après l'âge de 13 ans chez la fille et 14 ans chez le garçon. L'âge osseux est nettement retardé d'où un pronostic statural relativement conservé. Ce diagnostic reste un diagnostic d'exclusion, et bon nombre de causes acquises de retard statural (voir Tableau 139-I) peuvent se présenter comme un retard « simple ». Il faut donc avant d'affirmer ce diagnostic réaliser des investigations visant à éliminer les principaux diagnostics, en particulier celui de tumeur de la région hypophysaire. En revanche, dans ce contexte, l'exploration de l'axe somatotrope n'est pas recommandée car la sécrétion d'hormone de croissance est dépendante des stéroïdes sexuels à cet âge (8). Les dosages d'IGF-I sont souvent abaissés car très dépendants de la maturation pubertaire (utiliser des normes pour l'âge et le stade pubertaire (9)) et les tests de stimulation de l'hormone de croissance sont fréquemment dans la zone déficitaire (10). Si une exploration somatotrope est envisagée, il est indispensable de la réaliser après sensibilisation par stéroïdes sexuels. Les dosages de gonadotrophines sont utiles pour éliminer un déficit gonadique et il faut parfois discuter un déficit gonadotrope. Dans la majorité des cas, un traitement de courte durée par stéroïdes sexuels à faible dose permet d'induire les caractères sexuels secondaires et s'accompagne d'une accélération de la croissance sans effet sur la taille adulte.

Conclusion

L'exploration d'une petite taille reste un exercice difficile qui ne saurait en aucun cas se limiter à la réalisation de tests de stimulation de l'hormone de croissance. Elle doit être réalisée par un pédiatre familier avec le spectre de pathologies qui peuvent se cacher derrière ce motif de consultation fréquent.

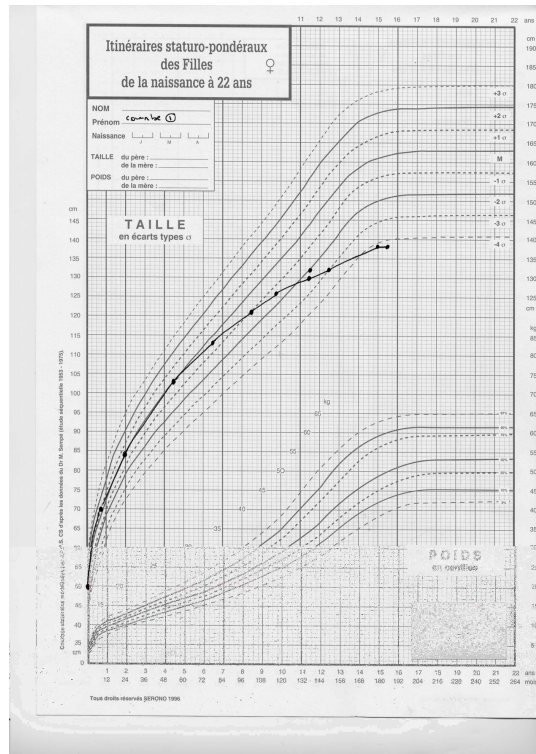


Figure 139-1 Craniopharyngiome révélé à l'âge de 15 ans par des troubles visuels. Notons que l'infléchissement s'amorce vers l'âge de 5 ans avec une vitesse de croissance qui s'effondre vers l'âge de 9 ans.

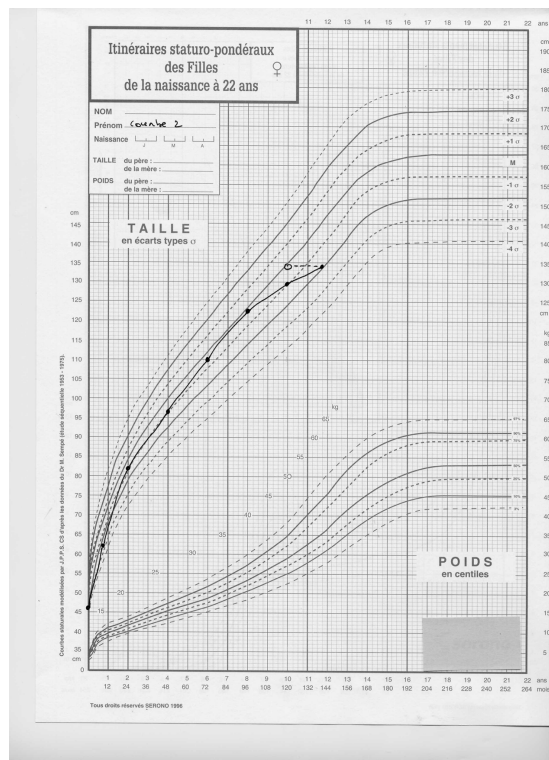


Figure 139-2 Hypothyroïdie par thyroïdite de Hashimoto. Notons une taille de naissance abaissée (petite taille familiale) et un ralentissement de la croissance dès l'âge de 8 ans, avec un retard de maturation osseuse modéré (2 ans).

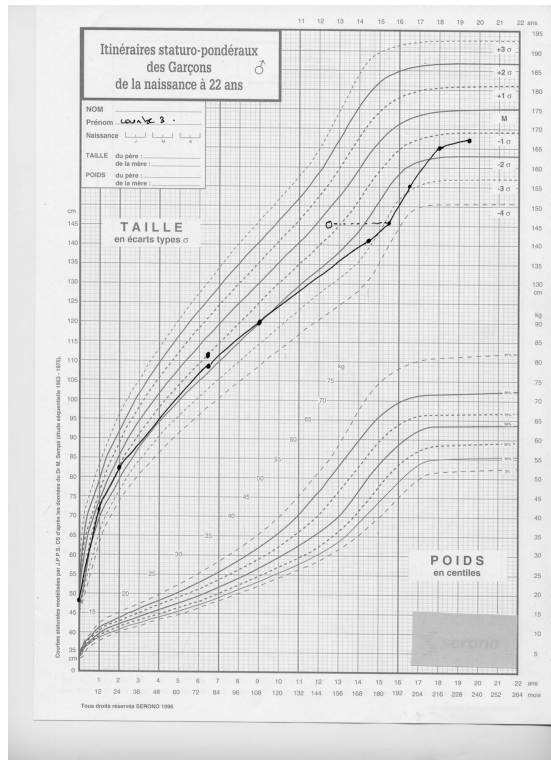


Figure 139-3 Retard simple de la croissance et de la puberté chez un individu dont la croissance prépubère était à la limite inférieure de la normale ; noter la croissance régulière sur $-1,5$ DS dans la petite enfance avec un infléchissement progressif à partir de l'âge de 9 ans, et surtout l'absence d'accélération pubertaire ; l'âge osseux est très retardé lors du diagnostic ; la taille adulte correspond à un gain de $0,5$ DS par rapport à la croissance de l'enfance.

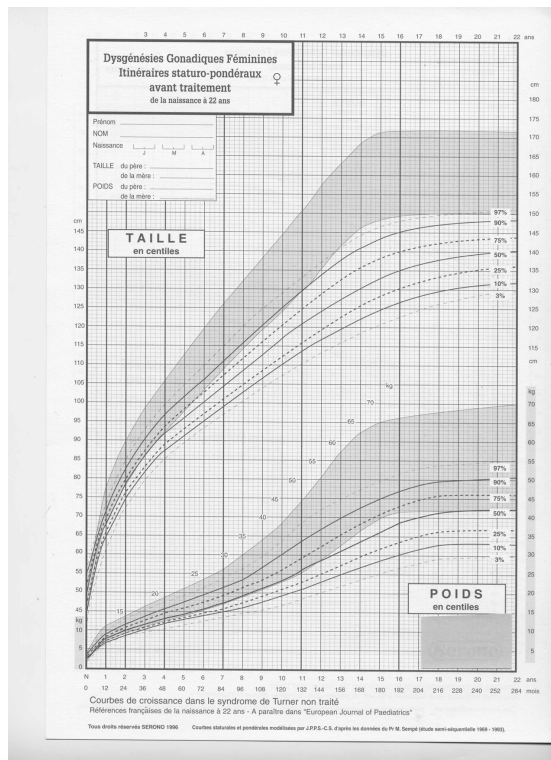


Figure 139-4 Courbes standard dans le syndrome de Turner (en centiles) superposées avec la courbe de la population générale (en grisé entre la moyenne et -2 DS) ; on note que la moyenne du syndrome de Turner correspond à -2 DS de la population générale jusqu'à 4 ans ; vers 13 ans, 97 p. 100 des patientes ayant un syndrome de Turner sont en dessous de -2 DS de la population générale.

Bibliographie

1. Scherdel P, Dunkel L, van Dommelen P, Goulet O, Salaun JF, Brauner R, et al. Growth monitoring as an early detection tool: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(5):447-56.
2. Deheeger M, Rolland-Cachera MF. Etude longitudinale de la croissance d'enfants parisiens suivis de l'age de 10 mois a 18 ans. *Arch Pediatr.* 2004;11(9):1139-44.
3. Karlberg J, Kwan CW, Albertsson-Wikland K. Reference values for change in body mass index from birth to 18 years of age. *Acta Paediatr.* 2003;92(6):648-52.
4. Carel JC, Tresca J-P, Letrait M, Le Bouc Y, Job J-C, Chaussain JL, et al. Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: a population register-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2117-21.
5. GH Research Society. Consensus. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-89.
6. Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood--challenges and choices. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1220-8.
7. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med.* 2012;366(5):443-53.
8. Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, et al. Adult height after long-term recombinant growth hormone treatment for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow-up study of the French population-based registry. *BMJ.* 2002;325:70-3.
9. Alberti C, Chevenne D, Mercat I, Josserand E, Armoogum-Boizeau P, Tichet J, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-1/IGFBP-3 ratio, and markers of bone turnover: reference values for French children and adolescents and z-score comparability with other references. *Clin Chem.* 2011;57(10):1424-35.
10. Marin G, Domene H, Barnes K, Blackwell B, Cassorla F, Cutler G, Jr. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):537-41.