

# Conduite à tenir devant un retard de croissance staturale à l'adolescence

Natacha Bouhours-Nouet, Aurélie Donzeau, Régis Coutant, Frédéric Illouz, Patrice Rodien

**Mots clés :** Retard de croissance, adolescence, retard pubertaire, taille

Il n'est pas exceptionnel qu'un endocrinologue d'adulte soit amené à voir en consultation un(e) adolescent(e) se plaignant de son retard de croissance. A cet âge, le retard statural est le plus souvent consécutif à un retard pubertaire simple mais il faut savoir ne pas méconnaître d'authentiques étiologies organiques.

## Croissance et puberté normales

### Croissance normale

La croissance normale se déroule en 3 phases (Tableau 1, Figure 1). Elle nécessite un système endocrinien normal (hormone de croissance, *Insulin-like growth Factor 1* (IGF1), stéroïdes sexuels, hormones thyroïdiennes), un squelette normal. Elle est contrôlée par des facteurs génétiques divers, est influencée par l'état

nutritionnel et des facteurs socio-environnementaux.

Le niveau de taille est exprimé en déviation standard (DS) ou en percentiles, en références aux courbes de croissance d'enfants du même sexe de Sempé et Pédrón [2]. Un percentile donné est la limite en dessous de laquelle se trouve le pourcentage correspondant de la population normale (par exemple 3<sup>ème</sup> des enfants ont une taille en dessous du 3<sup>ème</sup> percentile). Les tailles de 95 % des enfants bien portants sont entre -2 (proche du 3<sup>ème</sup> percentile) et +2 (proche du 97<sup>ème</sup> percentile) DS. Cela correspond à une taille adulte comprise entre 151 et 174 cm chez les filles et entre 163 et 187 cm chez les garçons.

### Puberté normale [3, 4]

La puberté correspond à la maturation rapide de la fonction hypothalamo-hypophysio-gonadique, aboutissant au développement complet des caractères sexuels secondaires, à l'acquisition de la taille définitive, de la fonction de reproduction, et de la fertilité. L'adolescence s'associe également à des modifications psychologiques et affectives profondes, au début des comportements sociaux et sexuels des adultes.

Le phénomène initiateur de la puberté est encore mal connu. Le déclenchement de la puberté résulte de la réactivation de la fonction gonadotrope après la période de quiescence de cette fonction tout au long de l'enfance : la sécrétion pulsatile de LH-RH (*Luteinizing Hormone - Releasing Hormone*) va entraîner une sécrétion accrue et pulsatile de LH (*Luteinizing Hormone*) et FSH (*Follicle Stimulating Hormone*), abou-

**Tableau 1. Phases de la croissance postnatale**

#### De la naissance à 2-3 ans

- Vitesse de croissance très rapide
  - 1<sup>ère</sup> année : 24 cm
  - 2<sup>e</sup> année : 11 cm
  - 3<sup>e</sup> année : 8 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 9 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 23 cm fille / 25 cm garçon
  - la taille passe en moyenne de 140 cm à 163 cm chez la fille à 16 ans / de 150 à 175 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

tissant à une augmentation de la production de stéroïdes gonadiques appelée «gonadarche» (testostérone chez le garçon, œstradiol chez la fille). Les surrénales participent au développement de la pilosité sexuelle :

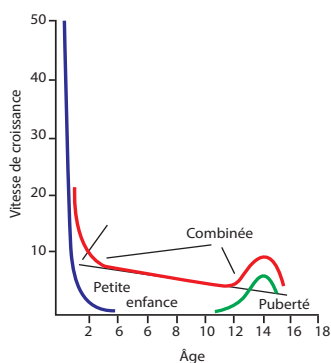
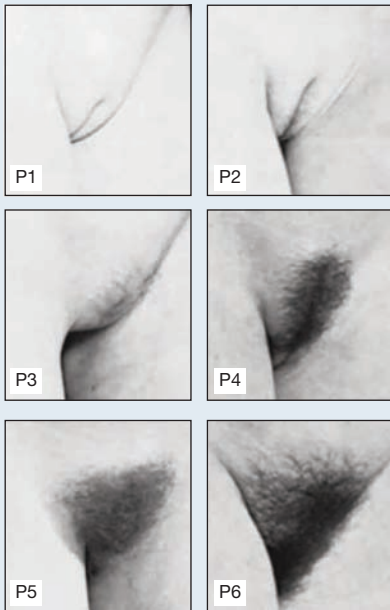


Figure 1. La vitesse de croissance peut être divisée en 3 composantes (petite enfance : décroissance rapide, enfance : décroissance lente linéaire, et adolescence : pic de croissance). Lorsque la puberté tarde, le pic de vitesse de croissance de l'adolescence est déplacé vers la droite : la vitesse de croissance reste celle de l'enfance, et se ralentit. D'après Karlberg [1]

**Tableau 2. La pilosité pubienne (fille) selon Tanner [5]**

- P1 Absence de pilosité.
- P2 Quelques poils longs sur le pubis.
- P3 Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse.
- P4 Pilosité pubienne fournie.
- P5 Pilosité adulte.



ceci constitue «l'adrénarche» qui précède la gonadarche.

Chez le garçon, comme chez la fille, les différents stades du développement pubertaire sont cotés de 1 (absence de développement pubertaire) à 5 (développement complet adulte) selon la classification de Marschall et Tanner [5,6] (tableaux 2,3 et 4).

#### Chez la fille [4]

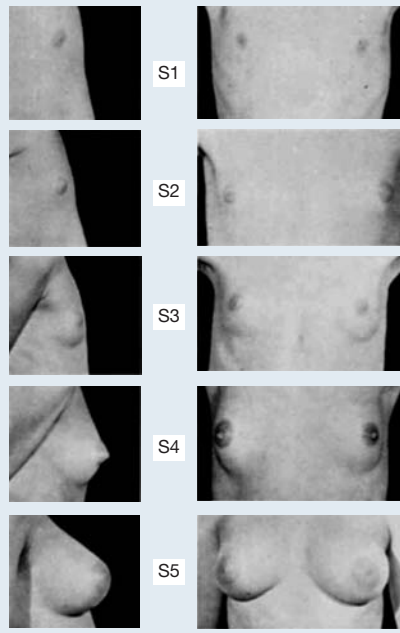
La première manifestation pubertaire est le **développement des glandes mammaires** (Tableau 3), débutant en moyenne à partir de 10,5/11 ans (entre 8 et 13 ans pour 95 % des filles) et qui est complet 4 ans plus tard.

**La pilosité de la région pubienne** (Tableau 2) débute le plus souvent 6 mois après la glande mammaire, et prend un aspect d'adulte en 2-3 ans en triangle à base supérieure horizontale.

**La pilosité axillaire** apparaît en moyenne 12 à 18 mois plus tard. Elle évolue en 2-3 ans.

**Tableau 3. Le développement mammaire selon Tanner [5]**

- S1 Absence de développement mammaire.
- S2 Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole.
- S3 La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole.
- S4 Développement maximum du sein (sillon sous mammaire). Saillie de l'aréole sur la glande.
- S5 Aspect adulte. Disparition de la saillie de l'aréole.



**La vulve** s'horizontalise, avec hypertrophie des petites lèvres, accentuation des grandes lèvres, augmentation discrète du clitoris, et devient sécrétante (leucorrhées).

**Les premières règles (ménarche)** apparaissent autour de 13 ans (entre 10 et 16 ans), 2-2,5 ans après l'apparition des premiers signes pubertaires (au maximum 4 ans après). Les hémorragies ne sont pas cycliques d'emblée, le devenant au bout de 18-24 mois, quand les cycles seront devenus ovulatoires.

#### Chez le garçon [3]

Le premier signe de puberté est l'**augmentation de volume testiculaire** (Tableau 4), en moyenne vers l'âge de 12-13 ans (entre 9 ans et 14 ans pour 95 % des garçons). Il témoigne du développement des tubes séminifères, induit par

**Tableau 4. Le développement des organes génitaux externes du garçon selon Tanner [6]**

- G1 Testicules et verge de taille infantile.
- G2 Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 ml (L 25 à 30 mm)
- G3 Continuation de l'accroissement testiculaire de 6 à 12 ml (L 30-40 mm)
- G4 Accroissement testiculaire de 12 à 16 ml (L 40-50 mm) et de la verge
- G5 Morphologie adulte.



l'augmentation de la FSH. Le volume testiculaire devient  $\geq 4$  ml ou la longueur testiculaire  $\geq 2,5$  cm.

**La pilosité pubienne** (Tableau 4) apparaît entre 0-6 mois après le début du développement testiculaire, et évolue en 2-3 ans vers un aspect adulte, s'étendant à la racine de la cuisse et s'allongeant vers l'ombilic.

**L'augmentation de la verge** au-delà de 5-6 cm débute vers l'âge de 13 ans, un an après l'augmentation de volume testiculaire.

**La pilosité axillaire** apparaît 12 à 18 mois après l'augmentation de volume testiculaire. La pilosité faciale est encore plus tardive, de même que la pilosité corporelle, inconstante et variable, et que la modification de la voix.

Le développement de la pilosité pubienne, axillaire, l'augmentation de taille de la verge et la mue sont liés à l'augmentation de la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig sous l'influence de la LH et des hormones surrénaliennes.

Chez 30 % des garçons, apparaît en

milieu de puberté une discrète gynécomastie uni ou plus souvent bilatérale, qui régressera en quelques mois dans la quasi totalité des cas.

## Diagnostic d'un retard de croissance à l'adolescence

Bien que dans la grande majorité des cas, le retard de croissance soit secondaire à un retard pubertaire, la démarche à l'adolescence doit être la même que celle conduite à l'âge pédiatrique devant un retard de croissance.

Pris isolément, le niveau de taille ne permet pas de conclure quant au caractère normal ou non de la croissance. L'allure de la courbe de croissance est un élément crucial d'orientation diagnostique.

### Enquête auxologique

Il faudra reporter la taille mesurée en cm sur la courbe de croissance et déterminer ainsi la taille en DS [2]. Il faudra faire de même pour le poids, et calculer l'Indice de Masse Corporelle (IMC) [7].

A l'aide du carnet de santé, nous tracerons les courbes de croissance staturale et pondérale de manière à les analyser en parallèle.

Les mensurations de naissance seront reportées. Surtout, la notion de retard de croissance intra-utérin (RCIU) sera à identifier : il s'agit d'une taille de naissance et/ou d'un poids de naissance inférieur à -2DS pour le terme selon les références AUDIPOG [8] ou Usher et McLean [9].

La taille cible génétique est la taille que le patient devrait avoir si n'intervenaient que des facteurs génétiques. Elle est calculée selon la formule [10] :

Taille cible (cm) = taille père (cm) + taille mère (cm) + 13 si garçon (-13 si fille)/2.

Ce calcul doit être interprété avec précaution: il donne un ordre de grandeur et pas une valeur précise; il est ininterprétable si la taille des deux parents est trop différente; il ne doit pas être confondu avec une taille prédictive, prenant en compte d'autres données telles que le stade pubertaire et l'âge osseux.

Dans l'enquête auxologique, il est important de repérer si la taille se situe à  $\pm 1,5$  DS de la taille cible.

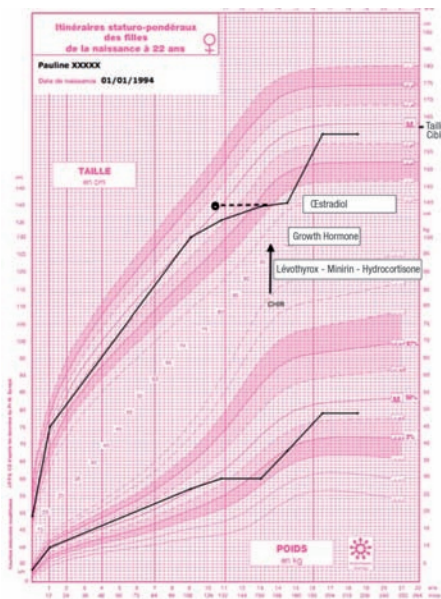


Figure 2. Courbe de croissance d'une adolescente présentant une cassure staturale ayant révélé un craniopharyngiome

La courbe d'IMC permet d'orienter le diagnostic étiologique.

Enfin, il est important d'apprécier la vitesse de croissance staturale afin de confirmer ou non un infléchissement statural pouvant motiver un bilan complémentaire.

**En résumé, la courbe de croissance permet de déterminer 5 points fondamentaux de l'analyse :**

- Les mensurations de naissance
- L'allure de la courbe
- La vitesse de croissance
- Le rapport poids taille / IMC
- Le couloir de croissance par rapport à la taille cible génétique.

### Premiers éléments d'orientation :

*On suspectera un retard de croissance:*

- Si la taille de l'individu est inférieure à -2DS
- Si la taille de l'individu se situe à +1,5DS sous sa taille cible génétique
- Si le ralentissement de la vitesse de croissance staturale est telle que la taille a changé de deux couloirs de croissance (perte de 2 DS).

*L'étude en parallèle de l'évolution de la taille et du poids orientera l'analyse:*

- Un infléchissement statural précédé d'un infléchissement pondéral (ou d'une diminution de la corpulence) orientera vers

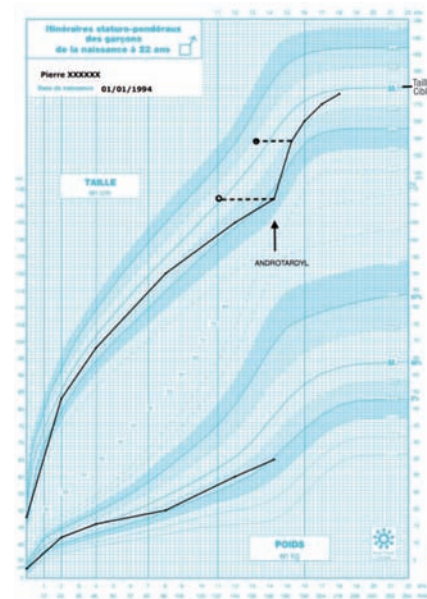


Figure 3. Courbe de croissance d'un adolescent présentant un infléchissement statural progressif en rapport avec un retard simple de croissance et de puberté.

une cause nutritionnelle ou une pathologie des grands appareils.

• Un infléchissement statural s'accompagnant d'une prise de poids orientera vers une cause endocrinienne (hypercorticisme, hypothyroïdie, déficit somatotrope, pseudohypoparathyroïdie, craniopharyngiome) ou bien un syndrome de Turner chez la fille.

*Enfin, quatre situations seront repérables :*

- Une cassure brutale de la croissance staturale oriente vers une organicité et impose des explorations rapides (Figure 2).
- Un ralentissement régulier de la croissance, sans cassure, conduisant à perdre au moins 2 DS de taille ou bien à éloigner de +1,5DS de la taille cible génétique conduira à des explorations (Figure 3).
- Un infléchissement de la taille en période pubertaire correspond très souvent à un retard pubertaire simple mais il s'agit d'un diagnostic d'élimination (Figure 3).
- Une vitesse de croissance régulière mais avec une taille située plus de 1,5 DS sous la taille cible génétique ou inférieure à -2DS.

### Enquête anamnestique

#### Familiale

Il faudra se faire préciser les tailles et âges pubertaires des parents et de la fratrie, les

**Tableau 5. Signes dysmorphiques orientant le diagnostic clinique**

Syndrome de Turner	Pterygium colli (cou bref et large), thorax large, écartement mamelonnaire accru, implantation basse des cheveux, oreilles basses implantées et proéminentes, palais ogival, naevi nombreux, cubitus valgus, brachymétacarpie III, IV et V
Syndrome de Noonan	Ptosis, oreilles basses implantées, implantation basse des cheveux, pectus excavatum
Syndrome de Silver Russell	Sclérotiques bleutées, clinodactylie des Vèmes doigts, faciès triangulaire, micrognathie, bosses frontales saillantes, tâches cutanées café au lait, asymétrie corporelle...
Dyschondrostéose	Taille assise/taille > 55,5%, envergure/ taille < 96,5%, IMC > 50ème percentile, cubitus valgus, mésomélie, déformation de Madelung
Hypochondroplasie	Brièveté des membres, lordose lombaire accentuée
Pseudohypoparathyroïdie	Faciès lunaire, obésité, brachymétacarpie IV et V

tailles des grands parents et des oncles et tantes, cousins. La notion d'un retard pubertaire familial est informative. On recherchera d'éventuels éléments dysmorphiques. Des précisions sur le contexte socio-économique et psychologique sont utiles.

### Personnelle

Outre les cordonnées de naissance et le terme, la notion de pathologie chronique ou de traitement pouvant retentir sur la croissance sera recherchée. La notion d'hypoglycémie néonatale, de micropénis, d'ictère néonatal prolongé orientera vers un déficit hypophysaire congénital. Les troubles fonctionnels éventuels seront repérés: céphalées et/ou vomissements, troubles du transit, anorexie, polyuropolydipsie, frilosité... Les apports alimentaires seront précisés. Le contexte psycho-socio-affectif sera évalué.

### Examen clinique

L'examen doit être général : poids, taille, IMC, stade pubertaire selon la cotation de Tanner [5,6], pression artérielle, envergure, taille assise.

Une insuffisance nutritionnelle (peau sèche, cheveux ternes, extrémités violacées et froides, absence de pannicule adipeux, hypotrophie musculaire) ou une obésité seront facilement repérées.

Des éléments dysmorphiques (Tableau 5) seront recherchés: ceux orientant vers un syndrome de Turner chez la

filles, vers d'autres causes syndromiques (pseudohypoparathyroïdie, Noonan, Silver Russell...), vers une anomalie osseuse constitutionnelle (dyschondrostéose, hypochondroplasie...) ou vers d'autres anomalies chromosomiques ou génétiques.

Des éléments associés aux hypopituitarismes congénitaux seront recherchés: fente labiopalatine, incisive médiane unique, colobome irien, anomalie ophtalmique....

Les éléments en faveur d'une endocrinopathie comme le syndrome de Cushing ou l'hypothyroïdie seront recherchés.

### Examens complémentaires

#### La détermination de l'âge osseux

La réalisation d'un âge osseux doit être systématique, permettant d'évaluer la maturation globale de l'organisme. Elle utilise une radiographie de la main et du poignet gauches de face, lue par un radiologue entraîné en utilisant l'atlas de Greulich et Pyle [11].

Le début de la puberté se situe pour un âge osseux proche de 11 ans chez la fille, 13 ans chez le garçon, correspondant à l'apparition du sésamoïde du pouce.

L'âge osseux permet d'approcher la fraction de sa taille adulte qu'un enfant a déjà prise, et donc sa potentialité de croissance résiduelle jusqu'à la taille adulte. La prédiction de taille adulte se calcule, pour un enfant donné, à partir de sa taille actuelle et de son âge osseux, la méthode la plus communément utilisée étant celle de Bayley et Pinneau [12]. Cependant, il y a une marge

**Tableau 6. Bilan effectué en première intention à la recherche de l'étiologie d'un retard statural**

NFS, VS
Ionogramme sanguin, urée et créatinine sanguine, bandelette urinaire
Dosage pondéral des Ig G, A, M et Ac antitransglutaminases
IGF1
TSH, FT4
FSH, LH, Oestradiol ou testostérone, inhibine B et AMH, PRL
Caryotype standard chez la fille
Radiographies de squelette : rachis lombaire face et profil, avant bras gauche face, genou gauche face, bassin face
NFS: numération formule sanguine, VS : vitesse de sédimentation, IGF1 : Insuline-like Growth Factor 1, TSH : Thyroid Stimulating Hormone, FT4: Free thyroxine, FSH : Follicle Stimulating Hormone, LH : Luteinizing Hormone, AMH : Antimüllerian Hormone, PRL, prolactine

d'erreur entre la taille prédite et la taille finale, d'autant plus grande que l'enfant est plus jeune et la différence entre l'âge osseux et l'âge chronologique plus grande.

En cas de retard pubertaire, l'âge osseux est souvent en rapport avec le retard de maturation physique, et donc inférieur à 11 ans chez la fille, inférieur à 13 ans chez le garçon, sans préjuger de la cause. A l'inverse, un âge osseux supérieur à 11 ans chez la fille, ou supérieur à 13 ans chez le garçon, alors que le patient est impubère, est anormal et oriente en premier lieu vers un hypogonadisme.

### Bilan complémentaire

Le bilan que nous proposons de réaliser en première intention est indiqué dans le tableau 6.

Une imagerie cérébrale devra être effectuée sans tarder en cas de cassure staturale.

En seconde intention, un test de stimulation de l'hormone de croissance pourra être programmé, et en cas de déficit somatotrope prouvé, une IRM hypothalamohypophysaire sera réalisée. En cas de prise de poids excessive, la mesure du cortisol libre

urinaire des 24h sera effectuée (hypercortisolisme), ainsi qu'un bilan phosphocalcique (pseudohypoparathyroïdie).

En cas de retard pubertaire associé, la mesure des gonadotrophines hypophysaires de base et sous stimulation, le dosage de l'inhibine B et de l'hormone antimüllerienne (AMH), la réalisation d'une échographie pelvienne et d'un caryotype standard chez la fille seront informatifs. Le caryotype sera également exigible chez le garçon en cas de suspicion d'insuffisance testiculaire.

## Etiologies du retard de croissance

### Causes nutritionnelles et psycho-socio-affectives

L'anorexie mentale est plus fréquente chez les filles, après le début de leur puberté. L'amaigrissement et l'aménorrhée sont au premier plan.

Le «nanisme psychosocial» se présente comme un ralentissement marqué de la vitesse de croissance staturale, des taux plasmatiques effondrés d'IGF1, une réponse variable de la GH (*Growth Hormone*) au test de stimulation. Les difficultés psychosociales ne sont pas forcément faciles à authentifier. L'augmentation rapide du taux d'IGF1 au cours d'une hospitalisation de quelques jours est en faveur de ce diagnostic. Le critère diagnostique est la réaccélération staturale lorsque le patient est séparé de son milieu familial.

Les sports intensifs alliant restriction calorique, contrôle excessif du poids et dépense énergétique élevée peuvent être responsables d'un retard de croissance, surtout en induisant un retard pubertaire par hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel. Les sports concernés sont essentiellement la gymnastique et la danse à haut niveau (> 15h par semaine).

Enfin, la maladie cœliaque doit être systématiquement éliminée, même en l'absence de signes digestifs évocateurs.

### Toutes les affections chroniques induisant un surcroît de dépense énergétique

Toute pathologie chronique sévère peut être responsable d'un retard de croissance et de

puberté : cardiopathie, mucoviscidose, maladie inflammatoire du tube digestif... Le traitement d'une affection chronique pourra, à lui seul, être responsable du retard statural (corticothérapie à forte dose).

Il faudra se méfier des néphropathies asymptomatiques à rechercher systématiquement, même en l'absence de symptomatologie évocatrice.

*En pratique, dans les pathologies cardiaques, pulmonaires, hépatiques, le ralentissement de la croissance ne fait pas découvrir les pathologies chroniques sous-jacentes déjà bien connues. Par contre, lorsqu'un adolescent ralentit sa vitesse de croissance sans raison évidente, il faut de principe évoquer l'intestin et le rein dont les atteintes peuvent être cliniquement discrètes.*

### Causes endocriniennes

La pathologie endocrinienne est importante à reconnaître puisqu'elle conduit à un traitement spécifique.

#### L'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie acquise pendant l'enfance ou l'adolescence est le plus souvent périphérique ou primitive, liée à une thyroïdite auto-immune (Hashimoto). Le ralentissement de la vitesse de croissance est le plus souvent associé à une prise de poids excessive en regard, et à d'autres signes cliniques d'hypothyroïdie, et parfois un goitre. L'âge osseux est souvent largement inférieur à l'âge chronologique (> 2 ans). Le diagnostic est porté sur un taux élevé de TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*). Le diagnostic de thyroïdite est porté sur l'existence d'anticorps antithyroïdiens à des taux augmentés. La supplémentation par L thyroxine permet un rattrapage statural.

L'hypothyroïdie est moins fréquemment d'origine centrale, hypothalamohypophysaire. En général, dans ce cas, elle s'accompagne d'autres signes accompagnateurs et est le plus souvent d'origine tumorale. On trouve ici une T4I basse et une TSH anormalement normale (inappropriée).

#### Le déficit en hormone de croissance (GHD)

Bien que le diagnostic de GHD repose conventionnellement sur la mesure d'une

faible réponse de la GH sérique lors de deux tests de stimulation pharmacologique différents, l'un simple, l'autre couplé, il est rendu difficile par le continuum existant entre GHD sévère et sécrétion de GH subnormale, la spécificité limitée des tests de stimulation de la GH, la variabilité des méthodes de dosage de la GH, les valeurs seuils arbitrairement choisies pour définir le GHD (> 20 mUI/L ou 10 ng/ml) et la faible reproductivité des tests de stimulation [13].

La probabilité d'identifier un **GHD profond congénital** à l'adolescence est très faible. Le diagnostic est en général porté soit en période néonatale, soit vers l'âge de 4-6 ans.

**Le GHD acquis et organique, secondaire à une tumeur de la région hypothalamohypophysaire**, très souvent un craniopharyngiome, sera marqué par des signes cliniques évocateurs (signes d'insuffisance hypophysaire, signes visuels, signes d'hypertension intracrânienne), une cassure staturale franche et sera souvent accompagné d'autre déficit hormonal. Le GHD secondaire à une irradiation de la région hypothalamohypophysaire ne posera pas de difficulté diagnostique puisque sa recherche fera l'objet de la surveillance post-thérapeutique recommandée.

Dans plus de 70 % des cas, il s'agira d'un **déficit isolé en hormone de croissance, d'origine idiopathique**. L'infléchissement statural est dans ce cas lentement progressif et l'examen clinique parfaitement normal. L'IRM est soit normale, soit ne montre qu'une hypoplasie isolée de l'antéhypophyse. Un certain nombre d'enfants ayant une capacité normale de sécrétion de la GH ne répondent pas au test de stimulation. Ceci est particulièrement vrai pour les enfants en surpoids, en période prépubertaire, ou en cas de retard pubertaire. Dans 40 à 70 % des cas, la réévaluation en fin de croissance d'enfants traités par GH dans l'indication GHD idiopathique montre que la réponse de la GH aux tests de stimulation est normalisée [14]. Il est difficile de dire s'ils ont eu un déficit transitoire en GH qui aurait réduit leur taille adulte s'ils n'avaient pas été traités, ou s'ils ont eu une non-réponse transitoire aux tests de stimulation. En cas de premier test déficitaire en période prépubertaire, la sensibilisation par l'ad-

ministration de stéroïdes sexuels quelques jours avant le deuxième test permet de réduire le nombre de faux positifs.

Lorsque le diagnostic de GHD est porté alors que la taille est inférieure à -2DS, le traitement par hormone de croissance biosynthétique pourra être prescrit en injections sous-cutanées quotidiennes à la posologie de 0,025 à 0,035 mg/kg/J. La posologie du traitement sera secondairement adaptée à l'accroissement de la taille, au poids, et à l'IGF1. Le traitement sera interrompu à la fin de la croissance, lorsque la vitesse de croissance sera inférieure à 2 cm par an. Une réévaluation de l'axe somatotrope sera effectuée 1 mois minimum après l'arrêt.

### ***L'hypercortisolisme***

Qu'il soit endogène (syndrome de cushing) ou exogène (secondaire à une corticothérapie), il peut être à l'origine d'une cassure très franche de la courbe de croissance staturale, contrastant avec une prise de poids excessive. Le diagnostic de syndrome de Cushing repose dans ce cas sur le dosage du cortisol libre urinaire des 24 h.

### ***Causes chromosomiques ou syndromiques***

#### ***Le syndrome de Turner [15-17]***

Ce diagnostic doit être systématiquement évoqué chez la fille présentant un retard de croissance, surtout s'il existe un retard pubertaire, même en l'absence des signes cliniques classiques. Il touche 1/2500 filles à la naissance. Le caryotype le plus fréquent est 45 X, plus rarement une mosaïque 45X/46XX ou 45X/46XY, ou une anomalie de structure de l'X. Les deux signes majeurs sont une petite taille et une dysgénésie gonadique. Les éléments dysmorphiques peuvent être plus ou moins marqués. Il existe des atteintes cardiaques dans 30 % des cas, des atteintes rénales, des otites fréquentes et assez souvent un déficit de l'audition, et une fragilité vasculaire (avec risque de dissection aortique ou d'anévrisme aortique chez l'adolescente ou l'adulte jeune). La taille adulte spontanée moyenne est de 142 cm, elle peut être améliorée de 7 à 10 cm en moyenne par un traitement par hormone de croissance débuté suffisamment tôt [18, 19]. Près de 90 % des filles atteintes ont une dysgénésie

**Tableau 7. Arguments en faveur du diagnostic présomptif de retard simple de puberté**

Retard simple de puberté	Déficit gonadotrope
Antécédents familiaux de puberté tardive	Antécédents familiaux d'infertilité ou d'anosmie
Infléchissement statural progressif < 1 DS	Cassure de la taille
Age osseux retardé < 13 ans (11 ans chez la fille)	Age osseux > 13 ans (11 ans chez la fille)
Pas d'obésité	Obésité
Pas d'anosmie	Anosmie
Examen clinique normal	Antécédent de cryptorchidie ou micropénis
Puberté débutante	Signes d'hypertension intracrânienne et/ou déficit visuel
	Signes d'autres déficits hypophysaires

DS: déviation standard

gonadique qui entraîne une augmentation du taux plasmatiques des gonadotrophines (FSH et LH) facilement détectables à partir de l'âge de 10 ans, et 70 à 80 % n'ont pas de puberté spontanée.

#### ***Les autres anomalies chromosomiques***

La plupart des pathologies chromosomiques autosomiques s'accompagnent d'un retard de croissance (trisomie 21 pour la plus connue). Le diagnostic sera déjà connu.

#### ***Les causes syndromiques diverses***

De multiples syndromes malformatifs avec petite taille sont répertoriés, évoqués sur l'association d'éléments dysmorphiques divers, et très souvent, à un retard mental. Parmi ces syndromes, évoquons le syndrome CHARGE, le syndrome de Di Georges, le syndrome de Noonan...

#### ***Les causes squelettiques***

En cas d'antécédent familial de petite taille, de croissance régulière sur un faible couloir, de pic de croissance pubertaire insuffisant voire inexistant, d'anomalies morphologiques évocatrices (Tableau 5), de retard d'âge osseux faible voire inexistant, il faudra éliminer une anomalie osseuse constitutionnelle : pseudohypoparathyroïdie, dyschondrostéose, dysplasie spondylépiphyse, hypochondroplasie... Les radiographies de squelette effectuées de manière systématique en cas de retard sta-

tural < -2DS, même en l'absence de signes cliniques évocateurs, permettront d'orienter vers une anomalie osseuse constitutionnelle et de conduire à l'analyse génétique permettant de la confirmer. En effet, la dyschondrostéose, liée à l'haploinsuffisance du gène SHOX, situé dans la région pseudoautosomale des chromosomes sexuels, est désormais une indication reconnue de traitement par hormone de croissance.

#### ***Le Retard de Croissance Intra-Utérin***

Environ 15-20 % des enfants nés avec un RCIU ne présentent pas de rattrapage statural. Ils sont à risque d'avoir une taille < -2DS à l'âge adulte [20, 21].

Le RCIU peut par définition correspondre à un extrême de la normale, être secondaire à une anomalie chromosomique, faire partie d'un syndrome, à un facteur d'environnement (infection, tabac, drogue, alcool, malnutrition...) ou le plus souvent être idiopathique.

En l'absence de déficit en hormone de croissance, si la taille est inférieure à -2,5DS, l'antécédent de RCIU est une indication de traitement par hormone de croissance.

#### ***Le retard pubertaire [22, 23]***

Le retard pubertaire est défini par l'absence de développement des caractères sexuels secondaires au-delà de 13 ans chez la fille

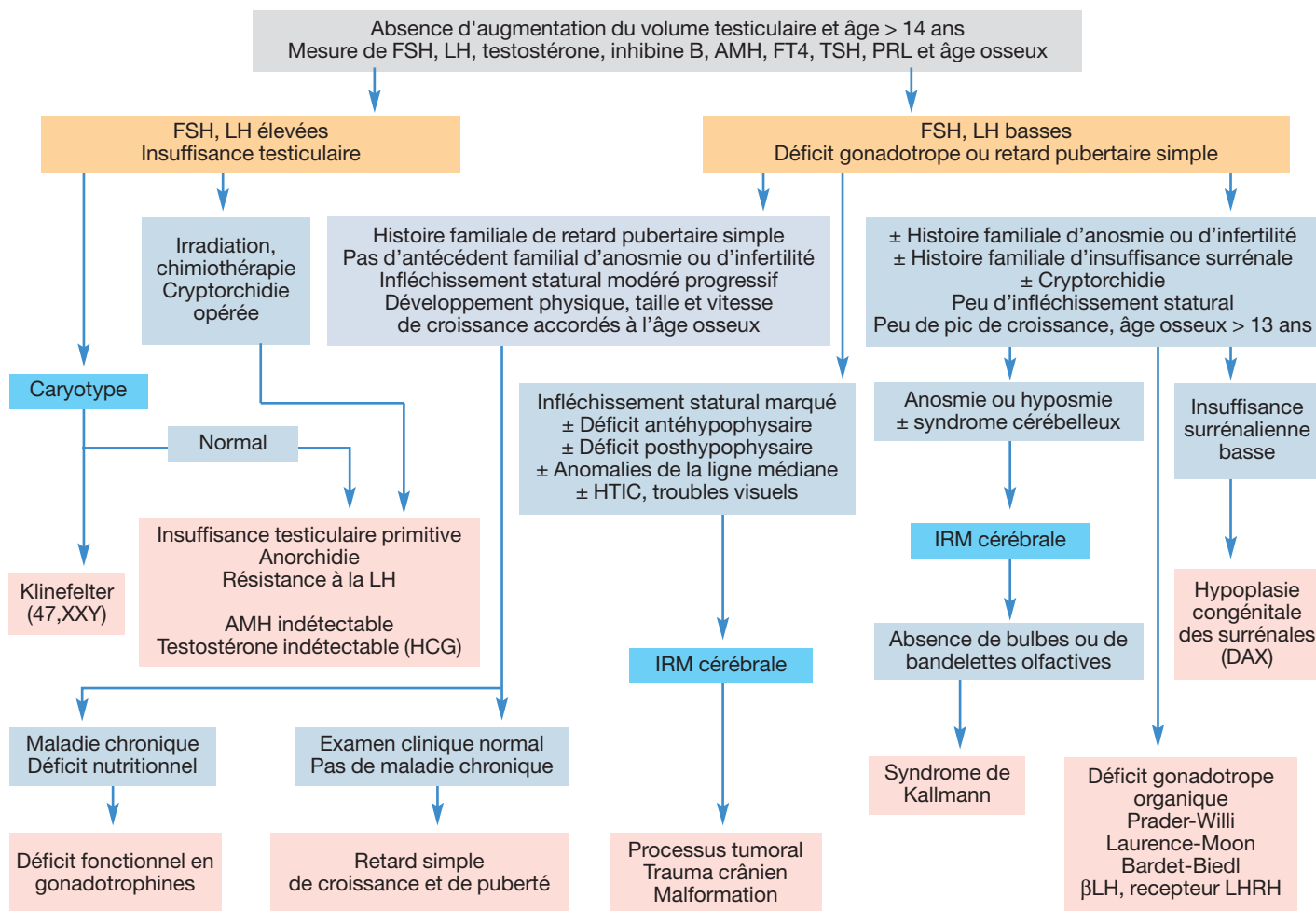


Figure 4. Diagnostic d'un retard pubertaire du garçon.

FSH: Follicle Stimulating Hormone, LH: Luteinizing Hormone, AMH: Antimüllerian Hormone, FT4: Free Throxine, TSH: Thyroid Stimulating Hormone, PRL: prolactine, HCG: Hormone Chorionic Gonadotropin, IRM: imagerie par résonance magnétique.

ou de 14 ans chez le garçon. Il peut également s'agir d'une puberté qui, après avoir débuté à un âge normal, ne progresse plus. Ainsi, l'absence de menstruations 4 ans après le début d'apparition des seins est anormale.

On distingue le retard pubertaire pathologique du retard pubertaire simple, c'est-à-dire suivi d'un développement pubertaire complet spontané. Le retard pubertaire pathologique peut être d'origine centrale hypothalamohypophysaire, ou bien périphérique gonadique. Il est responsable d'un retard à l'accélération de la vitesse de croissance staturale. Ceci explique que le motif de consultation soit souvent la petite taille.

La conduite diagnostique chez un adolescent vu pour retard pubertaire se fait en quatre étapes successives.

• **S'agit-il d'une absence totale de puberté ou y a-t-il des signes de démarrage pubertaire ?**

Très souvent, au moment de la consultation pour retard pubertaire, on peut observer un début de développement des seins chez la fille, d'augmentation du volume testiculaire chez le garçon. Ceci signifie que l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique est probablement normal.

• **S'agit-il d'un retard pubertaire pathologique ou simple ?**

Chez le garçon, il s'agit dans 80 % des cas d'un retard pubertaire simple. Les éléments en faveur de ce diagnostic (Tableau 7) sont : antécédents familiaux de retard pubertaire, l'absence d'antécédent familial d'infertilité ou d'anosmie, un inflé-

chissement statural progressif et modéré < 1DS, l'absence d'anosmie, d'obésité, de micropénis, de cryptorchidie, de signe fonctionnel, une puberté débutante cliniquement, un âge osseux retardé < 11 ans chez la fille, 13 ans chez le garçon.

Un minimum d'examen complémentaires est nécessaire car le diagnostic de retard pubertaire simple est un diagnostic d'élimination (Figure 4).

Chez la fille, il s'agit dans 70 % des cas d'un retard pubertaire pathologique (Figure 5).

• **En cas de retard pubertaire pathologique, est-il d'origine centrale ou gonadique ? (Figures 4 et 5)**

Chez le garçon, des antécédents de cryptorchidie et de micropénis sont en faveur

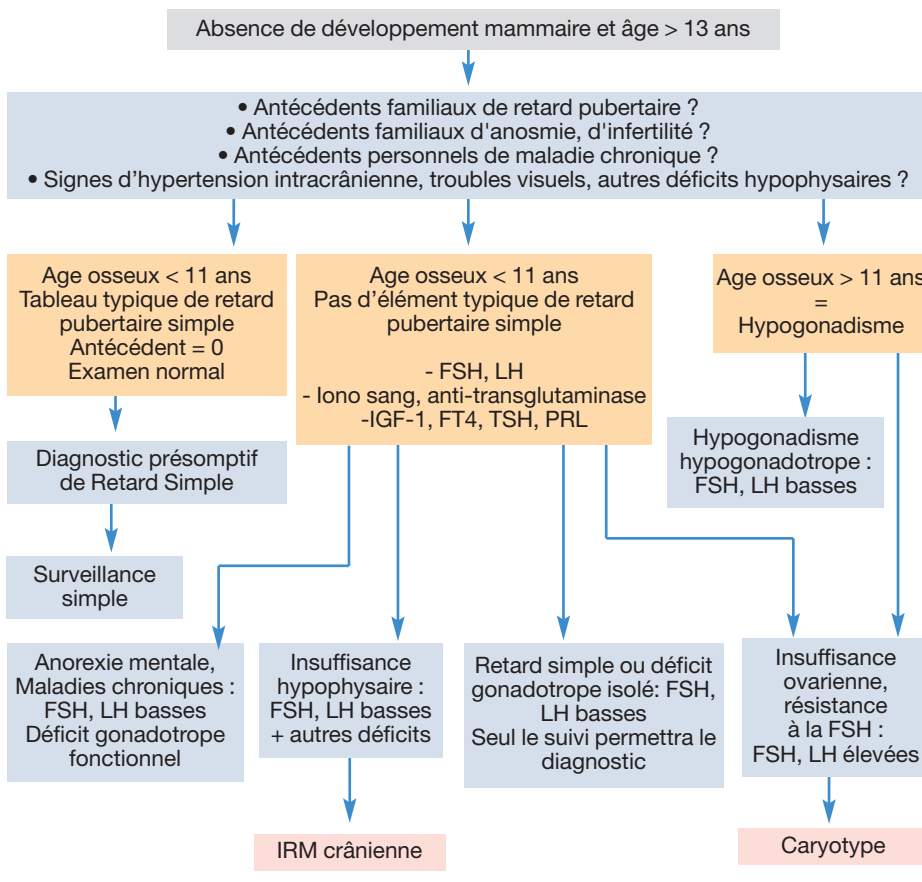


Figure 5: Diagnostic d'un retard pubertaire chez la fille

FSH: Follicle Stimulating Hormone, LH: Luteinizing Hormone, IGF1: Insulin-like Growth Factor 1, FT4: Free Throxine, TSH: Thyroid Stimulating Hormone, PRL: prolactine, IRM: imagerie par résonance magnétique.

d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital.

Le dosage plasmatique de la FSH et de la LH permet de différencier une origine gonadique au retard de puberté (FSH et LH élevées correspondant à un hypogonadisme hypergonadotrope), d'une origine haute (FSH et LH basses). Des valeurs basses ne permettent pas de différencier un retard pubertaire simple (l'axe gonadotrope n'est pas encore sorti de la quiescence de l'enfance) d'un hypogonadisme hypogonadotrope (une pathologie empêche l'activation de l'axe).

Pour différencier un déficit gonadotrope d'un retard pubertaire simple, des mesures hormonales plus délicates (inhibine B produite par les cellules de Sertoli) que les tests dynamiques (tests de stimulation par le LH-RH sur la FSH et la LH, test de stimulation par l'hCG sur la testostérone) sont utiles. Des valeurs basses d'inhibine B et d'AMH

sont en faveur d'un déficit gonadotrope. Ces mesures ne sont pratiquées qu'en seconde intention, lorsque l'enquête et les premières mesures hormonales ne permettent pas de retenir le diagnostic de retard simple.

La mesure des autres hormones hypophysaires est utile si on suspecte un déficit hypophysaire global (T4 libre, TSH, IGF-1, prolactine), en présence de signes d'atteinte des autres axes ou bien d'une cassure de la courbe de croissance.

Une imagerie par résonance magnétique nucléaire de la région hypothalamo-hypophysaire est nécessaire si l'on suspecte un hypogonadisme hypogonadotrope. Elle permet en premier lieu de rechercher une tumeur cérébrale

En présence d'une anosmie ou d'une hyposmie, et en cas de suspicion d'hypogonadisme hypogonadotrope aux premiers examens, une IRM cérébrale centrée sur

les bulbes olfactifs sera effectuée à la recherche d'une agénésie des bulbes olfactifs, en faveur d'un syndrome de Kallmann.

Un caryotype est nécessaire dans le cadre d'un hypogonadisme hypergonadotrope en l'absence d'antécédents pouvant expliquer une pathologie gonadique, qu'il existe ou non une dysmorphie évocatrice, pour faire un diagnostic de syndrome de Turner chez la fille, ou de syndrome de Klinefelter chez le garçon.

Des arbres décisionnels sont représentés dans les figures 4 et 5.

### • La petite taille est-elle due uniquement au retard pubertaire ?

En cas de retard pubertaire, l'accélération de la vitesse de croissance est retardée, ce qui induit un changement de couloir de croissance (Figure 3). Il ne faut donc pas méconnaître une pathologie qui serait responsable à la fois du retard pubertaire et de l'infléchissement statural. L'intensité de l'infléchissement statural pose la question de savoir s'il y a une indication à évaluer la sécrétion de GH. Dans le cas de l'identification d'un GHD isolé idiopathique, le caractère majoritairement transitoire de ce déficit pose la question de l'intérêt réel du traitement par hormone de croissance si la l'infléchissement statural n'est que modéré, si la taille n'est pas trop éloignée de la taille cible et si le retard d'âge osseux laisse présager un pronostic de taille conforme à la taille cible.

### Petite taille constitutionnelle ou idiopathique ou familiale

Les éléments en faveur du diagnostic sont des antécédents familiaux de petite taille, une croissance staturale régulière < -2DS conforme à la taille cible génétique, un examen clinique normal, un âge osseux en rapport avec l'âge chronologique, des explorations complémentaires normales. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Ce diagnostic aux Etats-Unis est une indication reconvenue du traitement par hormone de croissance, pas en France.

### Prise en charge du retard de croissance

Le traitement dépend de la cause du retard de croissance. En cas de maladie chro-



nique, le traitement de cette maladie permet en général de corriger le retard statural. La diminution d'une corticothérapie permet à la croissance staturale de reprendre. Le régime sans gluten en cas de maladie cœliaque permet de ré-accélérer la croissance.

En cas d'hypothyroïdie, la substitution en hormones thyroïdiennes permet le rattrapage statural.

### **Le traitement par hormone de croissance**

Les indications du traitement par hormone de croissance à l'âge pédiatrique en 2014 sont les suivantes: retard statural lié à un déficit en hormone de croissance, à un syndrome de Turner, à une insuffisance rénale chronique, à un RCIU n'ayant pas rattrapé son retard de croissance à 4 ans ou plus, avec une taille < -2,5DS, au syndrome de Prader Willi, et à la dyschondrostéose. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible pour obtenir un rattrapage statural satisfaisant, et maintenu tout au long de la croissance jusqu'à la soudure complète des cartilages de conjugaison (vitesse de croissance < 2 cm par an).

### **L'induction pubertaire...**

Lorsque le retard pubertaire est secondaire à une pathologie hypothalamohypophysaire ou gonadique, le développement pubertaire doit être induit par un traitement hormonal substitutif, à l'âge normal de début de la puberté lorsque le diagnostic a été fait suffisamment tôt. Les objectifs du traitement sont d'induire un pic de croissance pubertaire satisfaisant, le développement des caractères sexuels secondaires, puis une activité sexuelle adulte normale et si possible une fertilité. Il débute par l'administration de petites doses de stéroïdes sexuels, dont la posologie est augmentée tous les 6 mois progressivement, de manière à mimer le développement pubertaire normal. Au bout de 2-3 ans chez la fille, lorsque le développement mammaire et utérin est jugé satisfaisant, le traitement par les œstrogènes est associé à de la progestérone de manière cyclique pour induire les menstruations. En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope chez le garçon, le choix peut être fait d'in-

duire la puberté avec des injections de FSH et HCG (*Hormone Chroric Gonadotropin*) recombinantes pour induire, outre l'apparition des caractères sexuels secondaires, le développement des tubes séminifères, la spermatogenèse, la progression du volume testiculaire et donc la fertilité.

### **...Ou l'aide au démarrage pubertaire**

Dans le retard pubertaire simple, le développement pubertaire se fait de manière complète mais retardée. La question se pose donc de savoir s'il faut accélérer le développement pubertaire. Le traitement du retard simple de croissance et de puberté dépend de sa tolérance psychologique et de l'importance du retard statural. S'il est responsable d'un stress psychologique important et d'une faible estime de soi, s'il perturbe le travail scolaire et gêne les activités sportives, un traitement bref de 3 à 6 mois par de faibles doses de stéroïdes sexuels peut être utile. On le propose à partir de 14-15 ans chez le garçon, 13-14 ans chez la fille. Ce traitement induit les manifestations physiques de la puberté et accélère la vitesse de croissance sans entraîner de progression excessive de la maturation osseuse ni compromettre la taille finale (Figure 3). Si la puberté ne se produit pas dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement, une seconde cure peut être proposée. L'absence de puberté spontanée après une seconde cure est en faveur d'un déficit gonadotrope.

### **Conclusion**

Pour l'endocrinologue d'adultes, moins souvent confronté à cette demande, quelques messages simples doivent être retenus :

- Le grand adolescent veut une réponse rapide, souvent centrée sur le développement pubertaire, moins sur la taille, au moins à cet âge.
- Garder en tête, l'éventualité d'une pathologie générale sous-jacente.
- Après la réalisation du bilan étiologique, savoir prendre rapidement un avis auprès des endocrinologues pédiatres sur l'opportunité ou non d'un traitement par hormone de croissance avant induction pubertaire.

• Un certain nombre de consultations ne se justifient que par la nécessité de confirmer la fin de la croissance et l'absence de thérapeutique.

**Natacha Bouhours-Nouet<sup>1,3</sup>, Aurélie Donzeau<sup>1</sup>, Régis Coutant<sup>1,3</sup>, Frédéric Illouz<sup>2,3</sup>, Patrice Rodien<sup>2,3</sup>**  
<sup>1</sup>Endocrinologie et Diabétologie Pédiatriques  
<sup>2</sup>Endocrinologie diabétologie, Nutrition  
<sup>3</sup>Centre de référence des maladies rares de la réceptivité hormonale  
 CHU Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9.

### **Correspondance :**

Dr Natacha Bouhours-Nouet  
 tel: 02 41 35 44 06 - fax: 02 41 35 41 73  
 nabouhours-nouet@chu-angers.fr

### **Références**

1. Karlberg J, Acta Paediatr Scand Suppl 1989 ; 356:26.
2. Sempé M, Pédrón G, Roy-Pernot MP. Auxologie, méthodes et séquences. Laboratoires Théraplix, Paris, 1979.
3. Coutant R & Bouhours-Nouet N, In : Traité d'Endocrinologie. Médecines-Sciences Flammarion, Paris, 2007, p. 594.
4. Edouard T et al, In : Traité d'Endocrinologie. Médecines-Sciences Flammarion, Paris, 2007, p.714.
5. Marschall WA, Tanner JM, Arch Dis Child 1969; 44:291.
6. Marschall WA, Tanner JM, Arch Dis Child 1969; 45:13.
7. Rolland-Cachera MF et al, Eur J Clin Nutr 1991; 45:13.<http://www.audipog.net>
8. <http://www.audipog.net>
9. Usher R, McLean F, J Pediatr 1969 ; 74:901.
10. Tanner JM et al, Arch Dis Child 1970 ; 45:755.
11. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and the wrist. University Press, Stanford, 1959.
12. Bayley N, Pinneau SR, J Pediatr 1952 ; 40:423.
13. GH Research Society, J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85:3990.
14. Tauber M et al, J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82:352.
15. Sybert VP, McCauley E, N Engl J Med 2004 ; 351:1227.
16. Bondy CA, The Turner Syndrome Consensus Study group, J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92:10.
17. Davenport ML, J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95:1487.
18. Soriano-Guillen et al, J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92:10.
19. Van Parenen YK et al, J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88:1119.
20. Karlberg J & Albertsson-Wickland K, Pediatr Res 1995 ; 38:733.
21. Léger J et al, BMJ 1997; 315: 341.
22. Coutant R, Bouhours-Nouet N, In : Traité d'Endocrinologie. Médecines-Sciences Flammarion, Paris, 2007, p.662.
23. Edouard T et al, In : Traité d'Endocrinologie. Médecines-Sciences Flammarion, Paris, 2007, p.720.