

# La croissance, un processus central

## 2<sup>e</sup> partie: Troubles de croissance<sup>1</sup>

Primus-E. Mullis, Marco Janner

Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie und Metabolik, Universitäts-Kinderklinik, Inselspital, Bern

### Quintessence

- La croissance normale, quelle que soit la taille atteinte, est définie par une vitesse de croissance normale. Donc la mesure correcte de la taille a une importance fondamentale.
- La vitesse de croissance anormale est la meilleure indication à un examen adéquat de la croissance, aussi bien pour le gigantisme que pour le nanisme.
- Un nanisme peut être un «symptôme d'accompagnement» d'un syndrome dysmorphique. Chez toute fillette naine, il faut penser à un syndrome de Turner, ce qui impose une analyse chromosomique.
- Le syndrome de Klinefelter est la cause la plus fréquente d'hypogonadisme et d'infertilité ultérieure. Il touche environ un homme sur 500.

### Introduction

Dans la première partie de ce travail, nous avons présenté la croissance normale et, dans cette seconde partie, nous aimerions aborder les troubles de croissance les plus importants.

### Contrôle hormonal de la croissance

La croissance est pour l'essentiel contrôlée et régulée par l'axe GH-IGF-I [1]. De nombreuses autres hormones jouent cependant un rôle non négligeable, par ex. les hormones thyroïdiennes, les androgènes (surrénales en général et testicules en particulier), les glucocorticoïdes, l'insuline, de même que la leptine et la vitamine D [2].

### Contrôle hypothalamique de la sécrétion d'hormone de croissance

L'hormone de croissance est sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse toutes les 3–4 heures, en bolus pouvant durer 1–2 heures [2]. Entre les bolus, la concentration sanguine d'hormone de croissance baisse jusqu'à des valeurs très basses. Un seul dosage de l'hormone de croissance dans le sérum/plasma n'a donc pas une très grande valeur! Ce mode de sécrétion est déterminé par interaction de la GH-Releasing-Hormone (GHRH), de la ghréline et de la somatostatine. Si le tonus de la somatostatine baisse (fréquence des bolus), la GHRH qui déterminera l'amplitude de la sécrétion d'hormone de croissance est sécrétée. La ghréline, un peptide de 28 acides aminés, a un effet agoniste à celui de la GHRH sur la sécrétion d'hormone de croissance. La ghréline est en outre très importante comme

stimulant de l'appétit, ce qui montre bien la relation entre alimentation et croissance.

### Hormone de croissance

Alors que la fréquence de la sécrétion intermittente d'hormone de croissance reste constante, son amplitude augmente légèrement dans l'enfance et très fortement à la puberté. Cette augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance est en corrélation avec l'augmentation des hormones sexuelles et diminue par la suite à l'âge adulte. Il est donc important de préciser qu'il y a chez l'être humain une différence sur le profil de l'hormone de croissance sur 24 heures qui est fonction du sexe. Chez l'homme, les amplitudes des bolus sont plus faibles la journée et plus marquées la nuit, et chez la femme, c'est la fréquence qui change et les sécrétions sont plus nombreuses la nuit que la journée, les amplitudes restant généralement constantes [2].

Ensuite, l'hormone de croissance se lie à ses récepteurs, qui se trouvent dans toutes sortes de tissus, mais surtout dans le foie. La cascade de signaux qui s'ensuit provoque la transcription et par là-même l'expression de l'IGF-I, le véritable facteur de croissance. Les IGF (I et II) sont des hormones polypeptidiques dont la structure est très proche de celle de l'insuline (insulin-like growth factors). L'IGF-I et l'IGF-II sont extrêmement importants pour la croissance intra-utérine mais, après la naissance, seul importe l'IGF-I, qui semble contrôlé partiellement par l'hormone de croissance. Il faut bien souligner que l'IGF-I a également des normes en fonction de l'âge et du sexe (fig. 1 [6]). C'est à chaque laboratoire de les fixer! Ce n'est qu'ainsi qu'un diagnostic exact est fiable [3, 4].

### Troubles de croissance

#### Nanisme et ralentissement de la vitesse de croissance

Le nanisme est clairement défini. Un individu, enfant ou adulte, est dit nain si sa taille est en dessous du percen-

#### Abréviations

GH	Growth Hormone (hormone de croissance)
GHRH	GH-Releasing-Hormone
IGF	Insulin-like growth factors
IGF-I	Insulin-like Growth Factor 1
SGA	small for gestational age
TGF-β	Transforming Growth Factor β

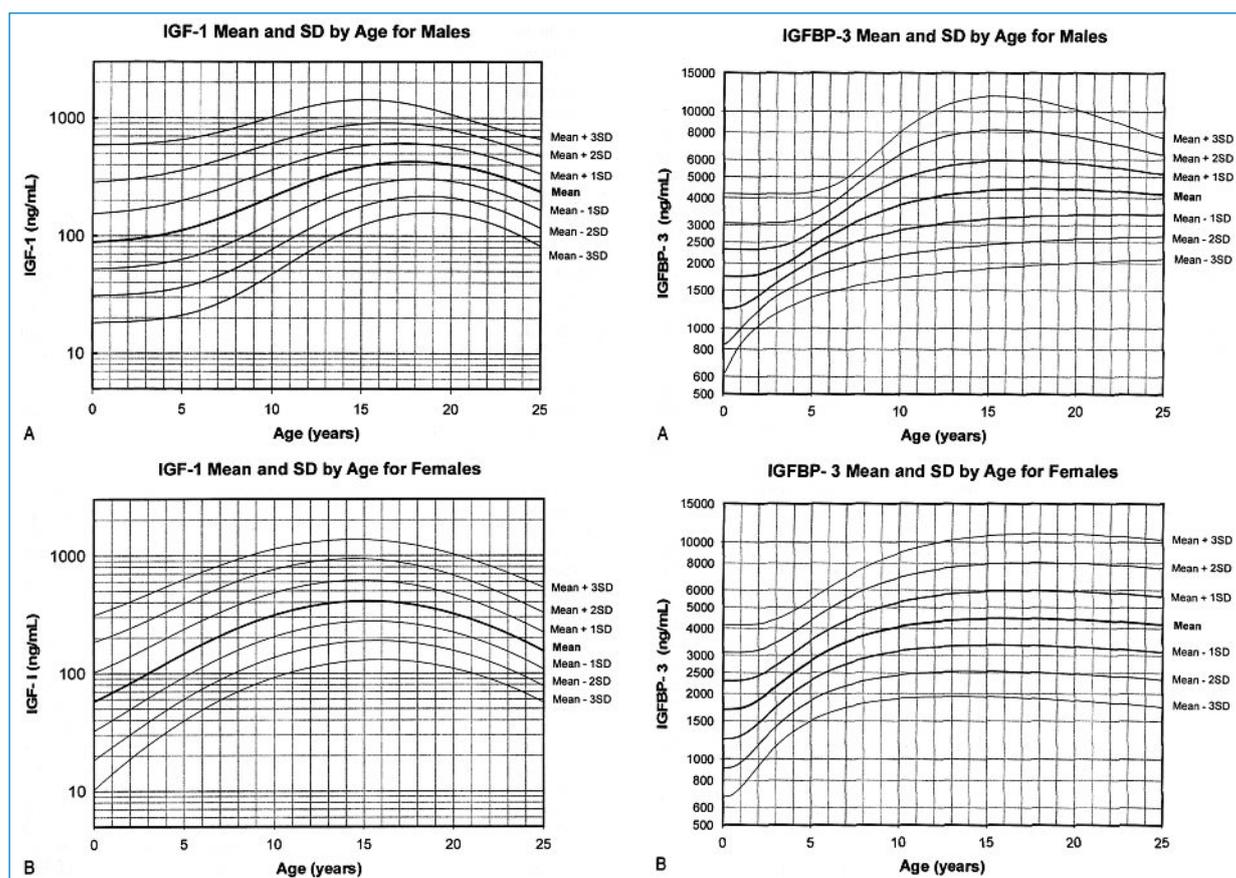
1 La 1<sup>re</sup> partie «Croissance: qu'est-ce qui est normal?» a été publiée dans le numéro 33 du 12.8.09. Voir aussi sous [www.medicalforum.ch/d/set\\_archiv.html](http://www.medicalforum.ch/d/set_archiv.html)



Primus-E. Mullis

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 579 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch).



**Figure 1**

Normes pour l'IGF-I et l'IGFBP-3 en fonction de l'âge et du sexe. Les taux d'IGF-I et d'IGFBP-3 doivent être donnés en écarts-type en fonction du sexe et du statut pubertaire. Il y a des normes à leur sujet. Ce n'est qu'ainsi qu'un diagnostic est possible.

tile 3 de sa population. Une telle définition arbitraire ne tient cependant absolument aucun compte de la base génétique ni de la vitesse de croissance du moment. Des enfants de parents grands par exemple peuvent très bien se situer sur le percentile 10 mais être trop petits par rapport à leur famille. Des enfants peuvent par ailleurs être en dessous du percentile 3 et être grands, par ex. en cas de maladie/syndrome donnés. Nanisme et ralentissement de la vitesse de croissance ne doivent pas forcément aller de pair. En cas de maladie intercurrente, il est parfaitement possible que la vitesse de croissance soit insuffisante et que l'enfant ne soit pas (encore) nain. Si la maladie est efficacement traitée (par ex. régime sans gluten dans la cœliaquie), l'enfant peut retrouver sa courbe de croissance génétiquement déterminée, en d'autres termes rattraper son retard (catch-up growth).

Le tableau 1 [↩](#) présente les diagnostics différentiels du nanisme. Mais il est important de bien préciser que 3% des enfants doivent être normalement nains par définition. Il est donc d'autant plus important de prendre une anamnèse correcte, de mesurer la taille des parents et de calculer la vitesse de croissance. Si elle est dans les normes et les parents sont de petite taille (en dessous du percentile 3), le diagnostic le plus probable est: nanisme familial. Si l'enfant est petit, si son développement osseux et pubertaire est retardé, mais si la taille cible est normale et les parents ont également eu du retard dans leur développement

pubertaire, le diagnostic le plus probable est: retard constitutionnel de puberté et de croissance.

Une évaluation au Service Universitaire de Pédiatrie de Berne a montré que quelque 39% des enfants qui nous ont été présentés avaient un nanisme familial et 26% un retard constitutionnel; 15% avaient les deux formes. Ce qui montre bien que chez 20% seulement il y a une étiologie endocrinienne au sens le plus large, qu'il s'agit cependant de diagnostiquer. Figurent également dans cette catégorie les troubles psychosociaux, et il n'est pas rare qu'ils puissent se cacher derrière des troubles hormonaux, véritable casse-tête de la clinique!

En plus des indications ci-dessus, le tableau 2 [↩](#) présente les indications absolues à l'examen d'un nanisme.

## Etiologies endocriniennes du nanisme

### Manque d'hormone de croissance

Le manque d'hormone de croissance peut être soit congénital, un défaut génique, dans le cadre d'un syndrome de la ligne médiane, soit secondaire (par ex. à une tumeur cérébrale ou à une radiothérapie, etc.) [2]. Ce manque peut être isolé ou associé à des insuffisances d'autres axes hypophysaires. Les examens ad hoc, le laboratoire et l'imagerie diagnostique sont nécessaires. Le manque d'hormone de croissance ne doit pas nécessairement être absolu

Tableau 1. Diagnostic du nanisme.

Nanisme		Nanisme		
Normalement proportionné, aucune dysmorphie		Dysmorphique et/ou disproportionné		
Vitesse de croissance normale	Vitesse de croissance insuffisante		Syndrome dysmorphique	Disproportionné
	Maigre	Poids normal pour la taille		
<b>Familial</b>	<b>Psychosocial</b>		<b>SGA/IUGR</b> Syndrome de Silver-Russell, syndrome de Seckel	
<b>Constitutionnel</b>	<b>Maladie systémique</b> Respiration – Mucoviscidose, asthme Cardiovasculaire – Malformation cardiaque congénitale Gastrointestinal – Coeliaquie, M. Crohn Nutrition – Malnutrition, rachitisme Reins – Néphropathie chronique Infection – HIV, TBC Musculosquelettique – Arthrite Neurologique – Tumeurs	<b>Etiologie endocrinienne</b> Hypothyroïdie Manque d'hormone de croissance Hypopituitarisme Syndrome de Cushing Pseudohypoparathyroïdisme	<b>Etiologie chromosomique</b> Syndrome de Turner Syndrome de Prader-Willi Autosomal-dominant: – Syndrome de Noonan Autosomal-récessif: – Syndrome de Bloom – Syndrome de Fanconi – Mulibrey Nanism X-linked-dominant: – Syndrome d'Aarskog	<b>Extrémités courtes</b> Achondroplasie Hypochondroplasie Dyschondrostose Chondrodysplasie métaphysaire Dysplasie épiphysaire multiple <b>Extrémités courtes avec tronc trop court</b> Metatropic dysplasia <b>Tronc trop court</b> Mucopolysaccharidose Dysplasie spondyloépi-physaire

Tableau 2. Indications absolues à des examens du nanisme..

Taille actuelle	<-3 écarts-type pour l'âge et le sexe
Taille actuelle	<-1,5 écarts-type en dessous de la taille cible
Courbe de croissance	Croisement de $\geq 2$ percentiles
Vitesse de croissance	<-1,5 écarts-type pour l'âge et le sexe

et peut donc ne se manifester que tard dans l'enfance. Le tableau clinique est évident: ralentissement de la vitesse de croissance avec circonférence céphalique normale, obésité tronculaire frappante, hypogonadisme et myasthénie progressive (fig. 2 ). Les problèmes métaboliques tels qu'hypoglycémies témoignent de déficits hormonaux hypophysaires multiples (ACTH et GH).

### Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie congénitale est recherchée dans le dépistage des nouveau-nés en Suisse au 4<sup>e</sup>/5<sup>e</sup> jour. Diagnostiquée si tôt, elle ne devrait poser absolument aucun problème. Mais il faut également penser aux autres formes d'hypothyroïdie, comme la thyroïdite de Hashimoto, la carence en iode, etc.

### Etiologies non endocriniennes du nanisme

Les nourrissons venant au monde trop petits et/ou maigres (SGA) doivent ici aussi être mentionnés. Depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2008, le traitement par hormone de croissance est pris en charge par les caisses maladie pour les enfants qui n'ont pas encore rattrapé leur retard après 4 ans. Une autre étiologie fréquente de nanisme est la cœliaquie, qui peut ne se présenter que très discrètement par un ralentissement de la croissance sous sa forme monosympto-

matique. Le tableau clinique complet et bien connu de cette maladie ne se voit que chez le petit enfant, les formes oligo- et monosymptomatiques étant plus fréquentes à l'âge préscolaire et scolaire, de même qu'à l'adolescence. Les piliers du diagnostic de la cœliaquie sont: 1) anamnèse et examen clinique (classique, oligosymptomatique, silencieux, latent), 2) sérologie (anticorps antigliadine-IgA, IgA totales, anticorps antiendomysiaux-IgA, gliadine-IgA, anticorps anti-IgG), 3) typisation HLA (HLA-DQ2; HLA-DQ8), 4) biopsie du grêle et 5) réponse au régime sans gluten après pose du diagnostic.

### Syndromes avec nanisme

Le syndrome de Turner est fréquent (1/2500 fillettes nées vivantes) et doit être recherché chez toute fillette de petite taille [5], même en l'absence de tout signe dysmorphique (fig. 3 ). 50% des fillettes ayant un syndrome de Turner ont un caryotype 45, XO, bien que ce résultat obtenu la plupart du temps sur les lymphocytes ne représente pas nécessairement toutes les cellules. Dans le syndrome de Turner, le nanisme s'explique par l'haplo-insuffisance du gène *SHOX* (short stature homeobox). Ce gène se trouve sur la fraction pseudoautosomale des chromosomes X et Y (Xpter-p22.23 et Yp11.3). Il est rarement responsable du nanisme idiopathique et de la dyschondrostose de Léri-Weill, ce qui a été prouvé. Du point de vue endocrinologique, une thyroïdite de Hashimoto avec hypothyroïdie est diagnostiquée dans 30% des cas.

Les fillettes ayant un syndrome de Turner et non traitées sont environ 20 cm plus petites que la moyenne (Suisse: env. 145 cm). Le traitement par hormone de croissance est nécessaire chez elles et est pris en charge par les caisses maladie et par l'assurance invalidité (infirmités congéni-

tales: IC 466). Il faut en outre être attentif à temps à l'évolution «normale» de la puberté pour mettre en route le traitement substitutif qui s'impose. Environ 25% des fillettes ayant un syndrome de Turner déclenchent spontanément

leur puberté et environ 6% leur ménarche. Mais leurs règles s'interrompent rapidement et, endocrinologiquement, ces futures jeunes femmes auront une ménopause prématurée.

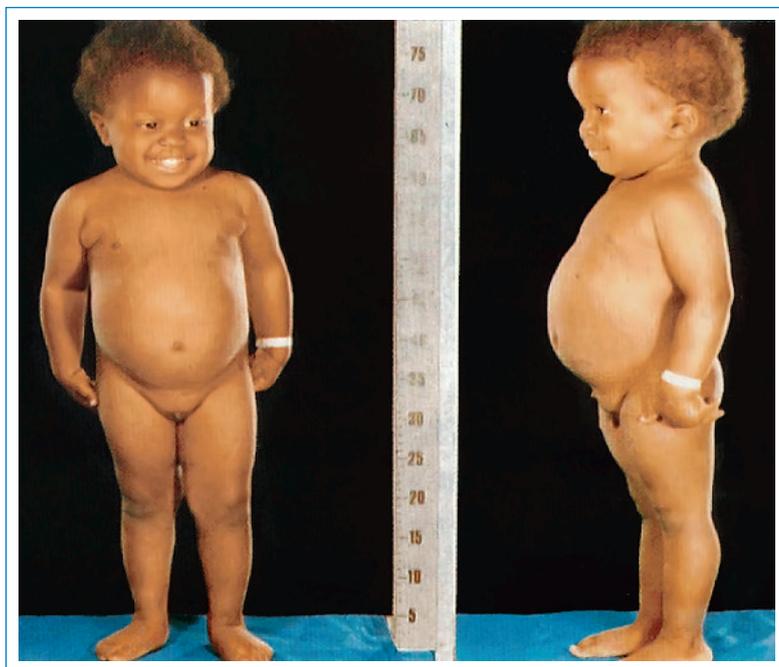
#### Syndrome de Prader-Willi

L'incidence du syndrome de Prader-Willi est de 1/15 000 naissances [5]. Il peut toucher les deux sexes. Ses symptômes typiques sont hypotonie musculaire, graves problèmes d'alimentation du nourrisson qui se transformeront en hyperphagie avec obésité massive. Endocrinologiquement, il y a un manque d'hormone de croissance «fonctionnelle». Son étiologie est la plupart du temps une anomalie chromosomique, à savoir la perte de l'allèle paternel sur la région q11-13 du chromosome 15.

#### Syndrome de Noonan

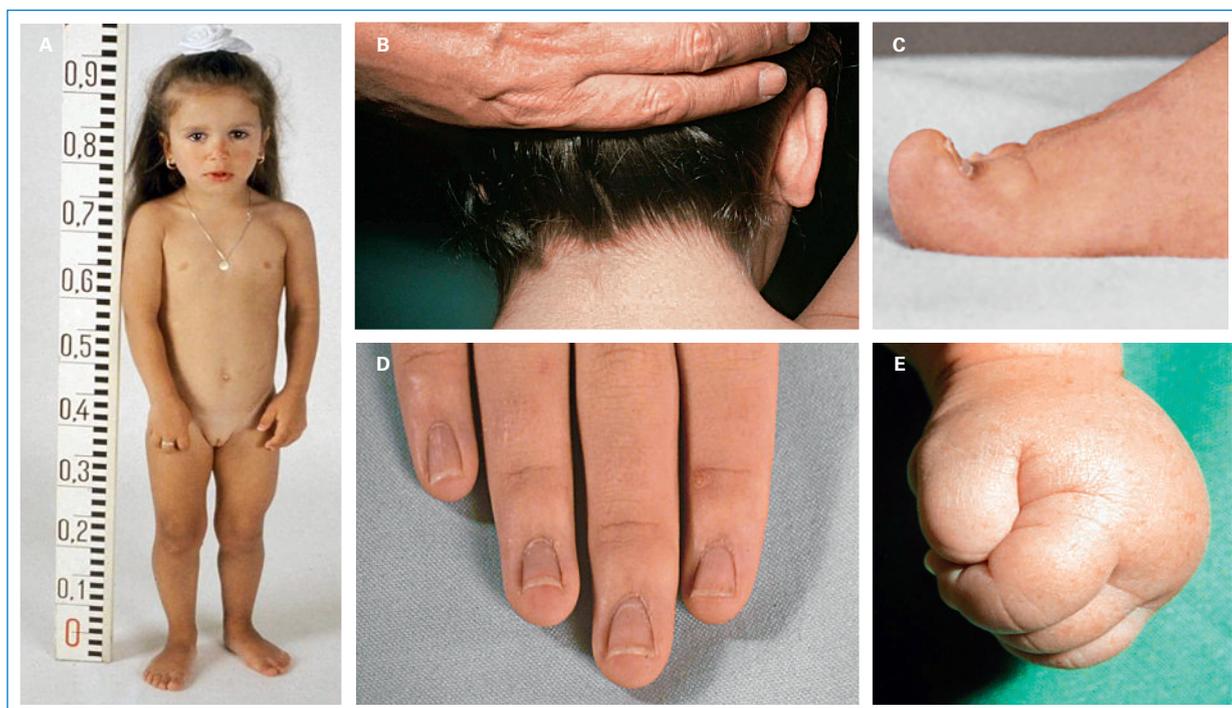
Le syndrome de Noonan a été décrit pour la première fois par la cardiologue pédiatrique américaine Jacqueline Noonan (1953) (fig. 4) [5]. Il est relativement fréquent, son incidence allant de 1/500 à 1/2500. Ce syndrome touche les deux sexes à la même fréquence et après le syndrome de Down (trisomie 21), c'est la deuxième étiologie génétique à l'origine d'une malformation cardiaque (sténose pulmonaire).

La grande majorité des personnes ayant un syndrome de Noonan présente des malformations (mutations) du gène *PTPN-11*, qui se trouve sur le bras long du chromosome 12q24.1. Ce gène est responsable d'une protéine (SHP-2) ayant une fonction centrale dans la régulation de la croissance et influençant de très nombreuses réactions métaboliques et de croissance. De telles réactions, nombreuses,



**Figure 2**

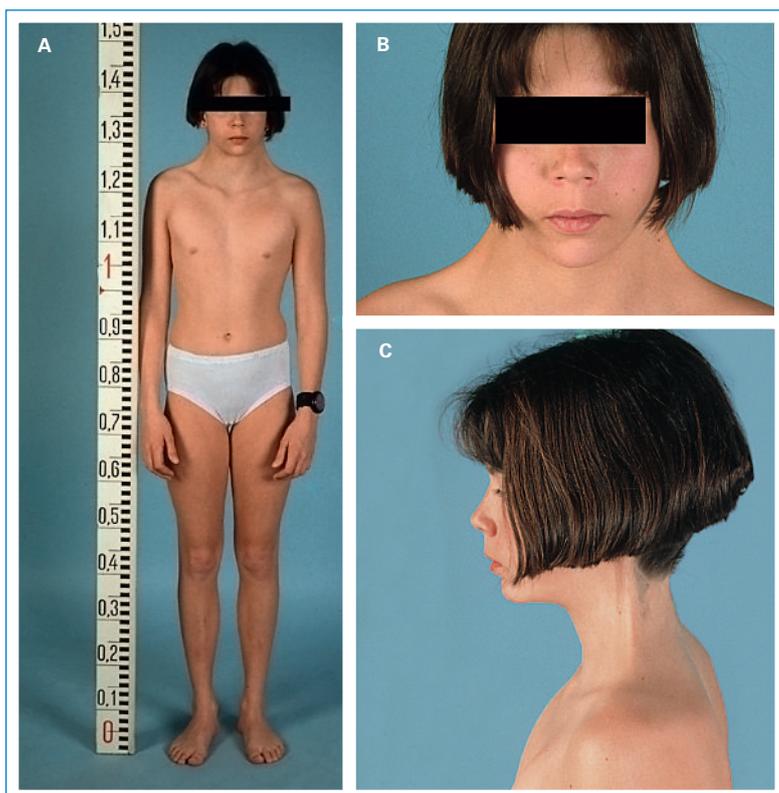
Enfant ayant un manque d'hormone de croissance. L'obésité tronculaire et des épaules est frappante, de même que l'hypogonadisme, le front bombé et l'hypotonie marquée de la musculature abdominale. (Le patient et ses parents ont donné leur accord pour la publication de ces clichés.)



**Figure 3**

Stigmates du syndrome de Turner. (La patiente et ses parents ont donné leur accord pour la publication de ces clichés.)

- A Nanisme et thorax de tortue avec mamelons très éloignés l'un de l'autre
- B Replis cutanés au niveau du cou et insertion basse des cheveux
- C, D Anomalies unguéales
- E Lymphoedème du dos des mains à la naissance



**Figure 4**  
Syndrome de Noonan avec nanisme (A), pterygium colli ou peau ailée occasionnel (B) et insertion basse des cheveux au niveau du cou (C). (La patiente et ses parents ont donné leur accord pour la publication de ces clichés.)



**Figure 5**  
Syndrome de Silver-Russell. Nous voyons bien l'asymétrie des hémicorps (A, C), la forme triangulaire frappante du visage avec les oreilles bas situées et très en arrière, le menton pointu (B) et la clinodactylie (5<sup>e</sup> doigt courbe, partiellement raccourci) (C). (Le patient et ses parents ont donné leur accord pour la publication de ces clichés.)

sont régulées par activation de la cascade de la «mitogen-activated-protein-kinase». Des mutations ont été découvertes par la suite chez des patients Noonan sur la protéine-kinase RAF-1, qui se trouve à l'extrémité supérieure de la voie de la kinase MAP.

#### *Syndrome de Silver-Russel*

Le syndrome de Silver-Russel est une forme de retard de croissance intra-utérin. Il a été décrit pour la première fois par le Dr Russel (Angleterre) et le Dr Silver (Etats-Unis) [5]. Cliniquement, ces enfants ont un retard de croissance intra-utérin avec ses dysmorphies typiques (fig. 5). Une disomie 7 (mUPD7) maternelle monoparentale a pu être découverte chez quelque 10% de ces patients présentant le syndrome de Silver-Russel. Ceci signifie que l'enfant a hérité de sa mère biologique deux copies du chromosome 7 et pas comme normalement une copie de sa mère et une de son père, ce qui parle en faveur d'un imprinting. La copie du chromosome 7 paternel est soit totalement absente, soit endommagée chez les patients présentant le syndrome de Silver-Russel. Comme il s'agit d'une forme de nanisme intra-utérin, ces enfants peuvent actuellement être traités par hormone de croissance, ce qui fait que connaître ce syndrome est devenu indispensable.

#### **Gigantisme**

Par définition et contrairement au nanisme, 3% des enfants normaux sont trop grands [2]. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'un gigantisme familial ou constitutionnel. L'obésité est une autre étiologie fréquente du gigantisme, celui-ci est alors généralement associé à une maturation osseuse précoce. Les enfants atteints de gigantisme familial grandissent généralement à une vitesse de croissance normale, dans les marges de la cible familiale. Ils seront également grands une fois adultes. Les enfants ayant un gigantisme constitutionnel grandissent en dessus de la cible familiale, mais ont par définition un âge osseux plus avancé. La crise de croissance pubertaire a donc lieu plus tôt et la croissance se termine aussi plus tôt, ce qui fait que la taille finale reste dans les marges du canal cible familial.

Les indications absolues à des examens du gigantisme sont: taille  $>+3$  écarts-type, vitesse de croissance au dessus du percentile 97 pendant un certain temps et stigmates cliniques évoquant tel ou tel syndrome (par ex. Klinefelter, Marfan). Indépendamment de cela, de nombreux parents sont actuellement inquiets de la taille de leur enfant et aimeraient bien savoir de leur médecin/pédiatre s'il est possible de freiner cette croissance en longueur excessive.

Dans l'examen d'enfants trop grands figure l'anamnèse détaillée (souffrance, plaintes actuelles, activité sportive, anamnèse familiale avec âge de la puberté des parents et de la fratrie), poids, taille, proportions corporelles, envergure des bras, circonférence céphalique, vitesse de croissance et examen clinique complet sans oublier le status pubertaire. Mesurer finalement les deux parents. Une radiographie de la main gauche viendra compléter ces examens pour déterminer l'âge osseux.

Si la croissance en longueur est excessive (pronostic de la taille finale  $>185$  cm chez la fille et  $>205$  cm chez le gar-

çon) il est possible de la freiner. Ce traitement se fait chez la fille par œstrogènes à hautes doses, et chez le garçon par testostérone à hautes doses également, jusqu'à la fermeture des cartilages de conjugaison (en règle générale pendant au moins 2 ans). La croissance résiduelle moyenne chez la fille ayant un âge osseux de 12,5 ans sera de 2 cm, et de 1,5 cm chez le garçon ayant un âge osseux de 13,5 ans. Après ces âges osseux, un traitement freinant n'est plus recommandé.

Il est rare de devoir faire le diagnostic différentiel entre étiologies endocriniennes et syndromales d'un gigantisme (tab. 3 [4]). Les étiologies endocriniennes les plus fréquentes sont une puberté précoce (premiers signes de puberté chez les filles à 8 ans et chez les garçons à 9 ans) et des troubles liés à un hypogonadisme. Il faut penser à un excès d'androgènes, comme c'est le cas dans un syndrome

adrénogénital «late-onset». L'hyperthyroïdie provoque également une accélération de la croissance mais est rarement responsable d'un gigantisme au sens strict. Et enfin l'adénome produisant de l'hormone de croissance et la carence familiale en glucocorticoïdes sont excessivement rares.

### Syndrome de Klinefelter

Le syndrome de Klinefelter est une aberration numérique (aneuploïdie) des chromosomes sexuels qui ne se voit que chez les garçons adolescents et les hommes. Il est fréquent (env. 1/700) et peut également être associé à un gigantisme [5]. La cause est un ou plusieurs chromosomes X excédentaires, 47, XXY (93%); mais d'autres caryotypes se voient également (46, XY / 47, XXY; 48, XXXY). Phénotypiquement, ces patients sont grands, la plupart avec des bras et jambes longs à la fin de leur puberté et ont souvent un hypogonadisme primitif avec petits testicules (<6 ml). Ils n'ont pratiquement aucun problème les premières années. Les adolescents ont un développement entièrement normal, comme leurs contemporains, jusqu'au début de leur puberté. Leur pénis et leurs testicules restent infantiles, ils ont un type plutôt féminin et souvent une légère gynécomastie. Mais tous ces symptômes ne sont pas nécessairement présents ni remarqués, ce qui fait que de nombreux porteurs symptomatiques ne sont jamais diagnostiqués ou uniquement lorsqu'ils se font examiner dans l'espoir d'avoir des enfants. La stérilité est le symptôme le plus déterminant du syndrome de Klinefelter.

### Syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan est une particularité systémique du tissu conjonctif secondaire à une mutation génique; la transmission peut être autosomale-dominante ou nouvelle (comme néomutation). L'incidence de cette particularité est de 1/5000–1/10000, et 6 cas sur 7 sont familiaux. Le pourcentage de néomutation est de 25–40%. Comme la définition «syndrome de Marfan» se fait actuellement selon certains critères et qu'il y a plusieurs «maladies parallèles» très semblables, il vaudrait mieux parler de phénotype Marfan. Le diagnostic du syndrome de Marfan se fait cliniquement à l'aide de critères nosologiques (fig. 6 [4]) [5]. Le groupe de pathologies du phénotype Marfan est appelé depuis peu «fibrillopathies». Le gène responsable du syndrome de Marfan est situé sur le bras long du chromosome 15 (15q21) et sa séquence a été déterminée. Une mutation du gène de la fibrilline (Fibrillin-1-Gen = FBN1) donne un produit raccourci ou une mutation missense du récepteur du TGF-β-II.

Le syndrome de Marfan se manifeste dans la structure fine du tissu conjonctif (les microfibrilles). Ce dernier est mal organisé, ce qui provoque une instabilité plus ou moins prononcée de tous les tissus conjonctifs de l'organisme. Les symptômes concernant le cœur et les vaisseaux, y compris les organes internes, les yeux et le système squelettique, sont fréquents dans le syndrome de Marfan, mais tous les patients n'en présentent pas toutes les caractéristiques, ou alors elles sont plus ou moins marquées. Les enfants ont des membres longs et graciles avec une laxité ligamentaire nette (le score de Beighton permet de la quantifier; tab. 4 [4]). L'envergure brachiale est nettement plus grande que la taille et l'index métacarpien est >8,4 (quotient lon-

Tableau 3. Etiologies du gigantisme.

Primitif	Endocrinien	Syndrome
Familial	Obésité	Sotos
Constitutionnel	Puberté précoce	Marfan
	Hypogonadisme	Klinefelter
	Adénome producteur d'hormone de croissance	Wiedemann-Beckwith
	Carence familiale en glucocorticoïdes	Weaver
		Homocystinurie XYY

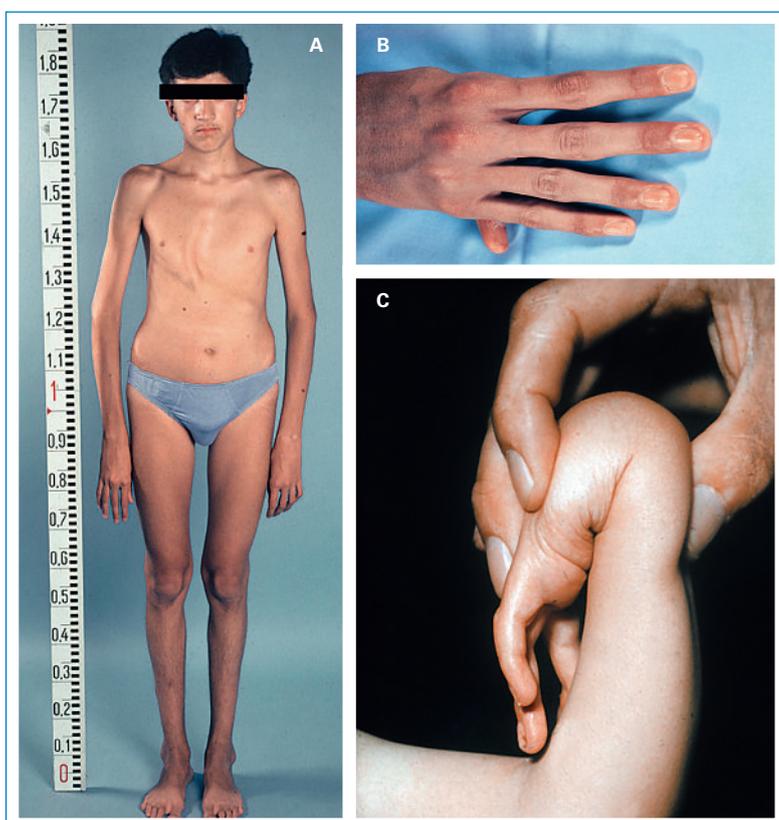


Figure 6  
Syndrome de Marfan (le patient et ses parents ont donné leur accord pour la publication de ces clichés).

A, B Extrémités extrêmement longues et graciles avec arachnodactylie  
C Importante laxité ligamentaire

**Tableau 4. Laxité ligamentaire – score de Beighton en 9 points.**

Item	Score
Dorsiflexion passive de la 5 <sup>e</sup> articulation métacarpo-phalangienne >90°	1 point par côté
Opposition du pouce à la face antérieure de l'avant-bras homolatéral	1 point par côté
Hyperextension du coude à >10°	1 point par côté
Hyperextension du genou à >10°	1 point par côté
Les jambes tendues poser les mains à plat sur le sol	1 point

gueur/largeur du plus grand métacarpien sur une radiographie AP de la main gauche). Cette faiblesse du tissu conjonctif provoque en outre une insuffisance mitrale et souvent une subluxation du cristallin.

Une option thérapeutique envisageable est donnée par les résultats d'une étude publiée en avril 2006 dans le magazine scientifique «Science» qui, sur un modèle de souris du syndrome de Marfan, a pu associer la cytokine TGF- $\beta$  au

développement typique d'anévrismes et de dissections aortiques. Un traitement par l'antagoniste de l'AT-II losartan (antagoniste du récepteur de l'angiotensine II sous-type 1), déjà utilisé comme hypotenseur en médecine humaine, a permis de protéger efficacement les souris avant la manifestation de ces lésions potentiellement fatales de la paroi artérielle, car le losartan antagonise l'effet du TGF- $\beta$  hyperactif. Les lésions déjà présentes au niveau du cœur se sont de plus très largement normalisées, et partiellement celles d'autres endroits de l'organisme

**Correspondance:**

Prof. Primus-E. Mullis  
Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie und Metabolik  
Universitäts-Kinderklinik  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
[primus.mullis@insel.ch](mailto:primus.mullis@insel.ch)

**Références**

- 1 Goldenberg N, Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36 (1):37–55.
- 2 Kelnar CJH, Savage MO, Saenger P, Cowell CT, editors. *Growth disorders.* 2<sup>nd</sup> ed. London: Hodder Arnold; 2007.
- 3 Laron Z, Bidlingmaier M, Strasburger CJ. Indications, limitations and pitfalls in the determination of human growth hormone, IGF-I and their binding proteins. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;5(Suppl 1):555–69.
- 4 Bidlingmaier M, Strasburger CJ. What endocrinologists should know about growth hormone measurements. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(1):101–8.
- 5 Jones KL, editor. *Smith Recognizable Patterns of Human Malformation.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Sanders; 2006.