

Conduite pratique devant une anomalie de la croissance

N. Bouhours-Nouet, A. Donzeau, R. Coutant

Les courbes de croissance statur pondérale et de corpulence sont les éléments essentiels pour statuer sur une éventuelle anomalie de la croissance. La croissance d'un enfant à un âge donné est dite « anormale » si elle se situe au-delà de +2 déviations standard (DS) ou en deçà de -2DS. Elle mérite également exploration en cas d'accélération ou de ralentissement excessif de la vitesse de croissance conduisant à un changement de couloir. Enfin, la notion de couloir génétique de croissance est essentielle. La petite taille est le plus souvent (> 70 % des cas) de type constitutionnel (d'hérédité polygénique). La pathologie endocrinienne représente moins de 10 % des étiologies. Le déficit en hormone de croissance peut être secondaire à une lésion (tumeur) ou à une irradiation de la région hypothalamohypophysaire, être d'origine génétique (anomalie monogénique ou syndrome), malformative (interruption de tige pituitaire avec posthypophyse ectopique, rarement de cause monogénique) ou être idiopathique (imagerie par résonance magnétique [IRM] hypothalamohypophysaire normale). Pour ce dernier, le diagnostic est difficile et souvent fait par excès. Il faut systématiquement évoquer le syndrome de Turner chez la fille et réaliser un caryotype, même en l'absence d'élément dysmorphique évocateur. Le retard de croissance intra-utérin est la cause de 10 % des petites tailles, mais il nécessite une démarche diagnostique étiologique, à la recherche d'une maladie ayant perturbé la croissance dès la période anténatale. Dans un contexte familial, la réalisation systématique de radiographies de squelette permet d'identifier des anomalies osseuses constitutionnelles caractéristiques de dyschondrostéose ou d'hypochondroplasie. La fréquence des anomalies osseuses dans les retards staturaux est mal précisée, mais on peut l'estimer à près de 5 % des cas. Le retard pubertaire est responsable d'un retard à l'accélération de la vitesse de croissance staturale. Cela explique que le motif de consultation soit souvent la petite taille. Chez le garçon, il s'agit d'un retard pubertaire simple dans plus de 80 %. Chez la fille, il est plus souvent d'origine organique. La grande taille, constitutionnelle dans plus de 90 % des cas, est un motif beaucoup plus rare de consultation.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Croissance ; Retard de croissance ; Hormone de croissance ; Déficit en hormone de croissance ; Syndrome de Turner ; Puberté ; Retard pubertaire ; Grande taille

Plan

■ Introduction	1	■ Avance staturale	15
■ Croissance et puberté normales	2	Diagnostic étiologique de la grande taille	16
Croissance normale	2	Enjeu du pronostic de taille à l'âge adulte	19
Puberté normale	3	Prise en charge thérapeutique	19
■ Diagnostic d'une anomalie de la croissance	5	■ Conclusion	20
Enquête auxologique	5		
Quand s'inquiéter	5		
■ Retard de croissance statural	5		
Enquête auxologique	5		
Enquête anamnesticque	6		
Enquête clinique	6		
Enquête paraclinique	7		
Étiologies du retard de croissance	7		
Prise en charge du retard de croissance	14		

■ Introduction

Le suivi de l'état de santé d'un enfant comporte obligatoirement la surveillance régulière de la croissance de sa taille, de son poids, de sa corpulence et de son périmètre crânien, qui sont le reflet de son état de santé, de ses conditions de vie et de son potentiel génétique. Le plus souvent, le médecin peut rassurer les parents ou l'enfant sur la normalité de

Tableau 1.

Phases de la croissance anté- et postnatale.

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

la croissance. À l'inverse, son rôle est d'être interpellé par les extrêmes de la croissance et/ou du développement pubertaire, pour savoir effectuer les investigations complémentaires si nécessaire, afin de ne pas méconnaître une authentique pathologie qui en serait responsable et dont le traitement étiologique permettrait de normaliser au plus vite la croissance et/ou le développement pubertaire.

■ Croissance et puberté normales

Croissance normale

La croissance en taille normale permet à l'enfant d'atteindre une taille adulte considérée comme normale. La taille moyenne à 20 ans est actuellement en France de 177 cm pour les hommes, et de 164,6 cm pour les femmes^[1].

Physiologie de la croissance

La croissance staturale normale, liée à l'allongement des os longs et à la croissance vertébrale, se déroule en quatre phases en fonction de la vitesse de croissance et de l'influence prépondérante d'un facteur de croissance donné (Tableau 1) (Fig. 1)^[2]. De façon générale, les facteurs influençant la croissance sont génétiques, nutritionnels, endocriniens, squelettiques et environnementaux.

Croissance fœtale intra-utérine

Elle est rapide (50 cm en neuf mois). Elle est peu influencée par les facteurs génétiques (tailles parentales) mais surtout par les apports nutritionnels du placenta, l'insuline et l'*insulin-like growth factor 2* (IGF-2). La croissance intra-utérine peut être appréciée en échographie grâce à l'étude du diamètre bipariétal (entre 15 et 26 semaines) et de la taille du fémur (jusqu'à la trentième semaine surtout). À la naissance, et en fonction du terme, des tables permettent d'apprécier la normalité de la taille, du poids et du périmètre crânien, et éventuellement d'identifier les enfants présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU)^[3].

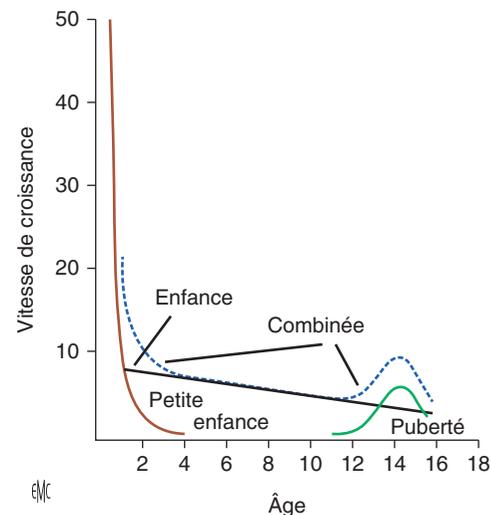


Figure 1. La vitesse de croissance peut être divisée en trois composantes (petite enfance : décroissance rapide, enfance : décroissance lente linéaire, et adolescence : pic de croissance). Lorsque la puberté tarde, le pic de vitesse de croissance de l'adolescence est déplacé vers la droite : la vitesse de croissance reste celle de l'enfance, et se ralentit (d'après^[2]).

Croissance postnatale de 0 à 4 ans

Elle est également rapide, mais décroît rapidement : 24 cm la première année, 12 cm la deuxième année, 8 cm la troisième année et 6 cm la quatrième année. Cette phase de croissance est marquée par la diminution de l'influence des facteurs intra-utérins au profit des **facteurs génétiques**, de la **nutrition** et des facteurs **hormonaux** (hormones thyroïdiennes, puis hormone de croissance). Durant cette période de croissance, l'existence d'une accélération de la vitesse de croissance, ou à l'inverse d'un ralentissement progressif et modéré de la vitesse de croissance, **peut être physiologique** si cela conduit l'enfant à « entrer » dans son couloir de croissance génétiquement programmé.

De 4 ans à la période pubertaire

La croissance de l'enfant est plus lente, régulière et décroît progressivement jusqu'à la puberté (de 7 cm/an à 4 ans dans les deux sexes, à 5 cm/an en moyenne vers l'âge de 11–12 ans pour les garçons et 5,5 cm/an pour les filles entre 9 et 10 ans). Elle est sous l'influence importante de la génétique (notion de couloir de croissance), de l'axe somatotrope et des hormones thyroïdiennes. Plusieurs points intéressants sont à signaler : normalement, **la croissance doit se faire régulièrement et être située dans le couloir de croissance génétique**. Tout changement de couloir, tout ralentissement excessif de la vitesse de croissance (< 4 cm/an) doivent alerter. En cas de retard pubertaire, cette période de ralentissement de la vitesse de croissance se poursuit, aboutissant à une vitesse de croissance très lente, un changement de un ou plusieurs couloirs, voire à un authentique retard statural^[2].

Croissance pubertaire

Elle est marquée par une accélération de la vitesse de croissance staturale largement **dépendante des stéroïdes sexuels**, en plus des facteurs cités précédemment. Chez la **fille**, l'accélération pubertaire est **synchrone** des premiers signes pubertaires, **vers 10,5 ans**. La vitesse de croissance passe de 5 cm/an à un pic de 8 cm/an vers 12 ans. La taille passe de 140 cm à 11 ans à 163,7 cm en moyenne en France **vers l'âge de 18 ans**. **La croissance pubertaire totale est de 20 à 25 cm**. Chez le **garçon**, l'accélération pubertaire est **retardée d'environ un an par rapport aux premiers signes pubertaires, vers 13 ans**. La vitesse de croissance passe de 5 cm/an à un pic de 10 cm/an vers l'âge de 14 ans. La taille passe de 150 cm à 12 ans et demi à 177 cm en moyenne en France, vers l'âge de 18 ans. La croissance pubertaire totale moyenne est de 25 à 30 cm. Dans les deux sexes, les repères de croissance sont donnés pour un début pubertaire à un âge moyen : ils sont plus précoces si la puberté démarre plus tôt, et plus tardifs si elle démarre plus tard. Le gain

statural pubertaire dépend en partie de l'âge de démarrage pubertaire: il est d'autant plus élevé que la puberté démarre tôt. Mais l'âge de démarrage de la puberté ne modifie pas de façon importante la taille finale, à condition que la puberté démarre dans les limites physiologiques.

L'accélération de la vitesse de croissance s'accompagne d'une maturation du cartilage de croissance qui va progressivement se souder. La fin de la croissance (gain statural < 2 cm/an) survient lors de la disparition du cartilage de croissance et de la soudure épiphysométaphysaire, correspondant à un âge osseux de 15 ans pour la fille, 16 ans pour le garçon.

Mesure de la taille

La taille doit être mesurée avec soin, par une personne entraînée, et avec un matériel fiable. Les enfants sont généralement mesurés en position couchée jusqu'à l'âge de 2 ans (genoux étendus, pieds à angle droit sur les jambes), puis en position debout avec une toise murale (talons collés l'un contre l'autre et contre le mur, genoux étendus, regard horizontal). La taille mesurée couchée est souvent supérieure de 1 cm à la taille mesurée debout.

Les tailles des enfants pour un âge chronologique donné se distribuent de manière gaussienne. Le niveau de taille est exprimé en déviation standard (DS) ou en percentile, en références aux courbes de croissance d'enfants du même sexe de Sempé et al.^[4]. Un percentile donné est la limite en dessous de laquelle se trouve le pourcentage correspondant de la population normale (par exemple 3 % des enfants ont une taille en dessous du 3^e percentile). Les tailles de 95 % des enfants bien portants sont entre -2DS (proche du 3^e percentile) et +2DS (proche du 97^e percentile). Cela correspond à une taille adulte comprise entre 152 et 174 cm chez les filles et entre 163 et 187 cm chez les garçons.

Évolution de la prise pondérale

L'appréciation de la courbe pondérale comprend le poids (rapporté à la taille) et l'indice de masse corporelle (IMC) (ou indice de corpulence ou indice de Quetelet) qui correspond au rapport poids (kg)/taille² (m²). Cet indice permet de ne pas tenir compte de la taille et reflète indirectement la masse grasse corporelle. Chez l'enfant, cet indice varie avec l'âge et le sexe^[5]. Il augmente la première année et passe par un maximum à 12 mois, pour diminuer ensuite et passer par un minimum vers 6 ans, pour remonter ensuite et atteindre vers 20 ans une valeur proche de celle de l'adulte (20,5 kg/m² chez la fille et 22 kg/m² chez le garçon). La remontée de l'IMC après 6 ans est appelée « le rebond d'adiposité ». S'il survient trop tôt et en excès, il comporte un risque élevé de développer une obésité dès l'enfance et surtout à l'âge adulte. Tracer systématiquement la courbe de corpulence à chaque consultation à partir des courbes de référence permet donc de repérer précocement un changement de couloir de corpulence et d'en alerter la famille^[5]. Ces courbes de corpulence françaises figurent depuis 1995 dans le carnet de santé des enfants français. Elles sont établies en centiles, ce qui permet de définir les zones d'insuffisance pondérale (< 3^e percentile), de normalité (3^e-97^e percentile) et d'excès pondéral (> 97^e percentile).

Évolution du périmètre crânien

De la naissance à l'âge de 3 ans, l'évaluation de la croissance comprend la mesure du périmètre crânien, rapportée à l'âge chronologique. Entre la naissance et 3 ans, le périmètre crânien augmente de 15 cm, entre 3 et 18 ans de 5,5 cm. La différence entre garçon et fille est de 1 cm tout au long du développement.

Puberté normale

Physiologie de la puberté

La puberté est la période de transition entre l'enfance et l'âge adulte. Elle 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.

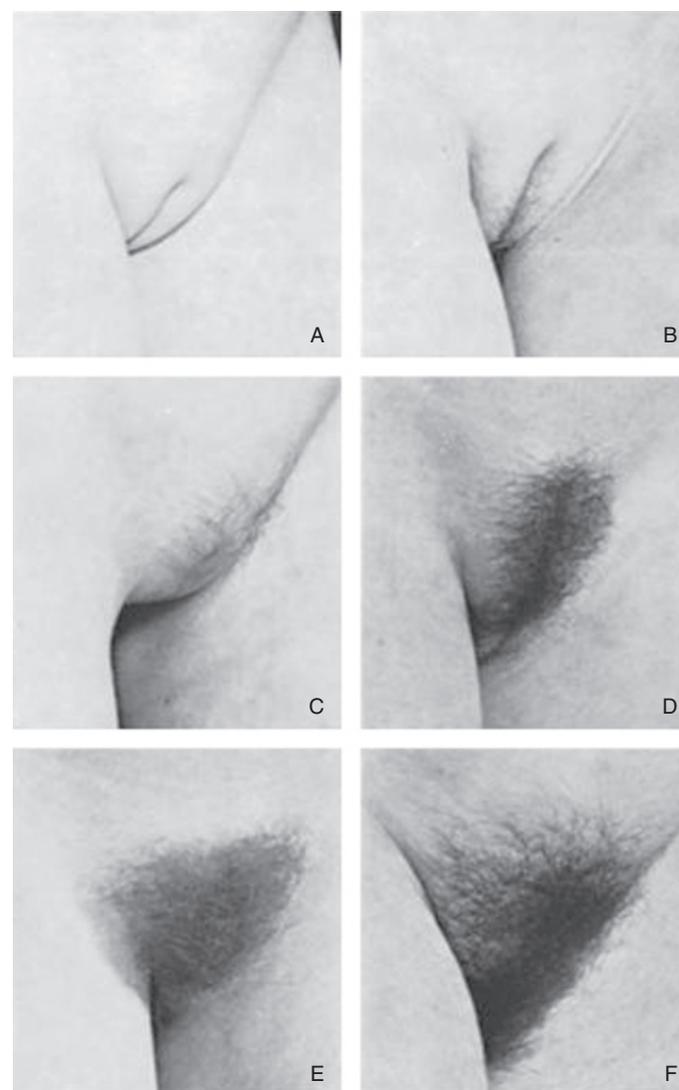


Figure 2. La pilosité pubienne (fille) (d'après^[6]).

- A. Absence de pilosité.
- B. Quelques poils longs sur le pubis.
- C. Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse.
- D. Pilosité pubienne fournie.
- E, F. Pilosité adulte.

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 *luteinizing hormone-releasing hormone* (LH-RH) (*gonadotrophin-releasing hormone* [GnRH]) va entraîner une sécrétion accrue et pulsatile de LH et *follicle stimulating hormone* (FSH), aboutissant à une augmentation de la production de stéroïdes gonadiques appelée « gonadarche » (testostérone chez le garçon, estradiol chez la fille). Les surrénales participent au développement de la pilosité sexuelle: cela constitue « l'adrénarche ».

Déroulement normal de la puberté

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^[6,7] (Fig. 2 à 5).

Chez la fille^[8]

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

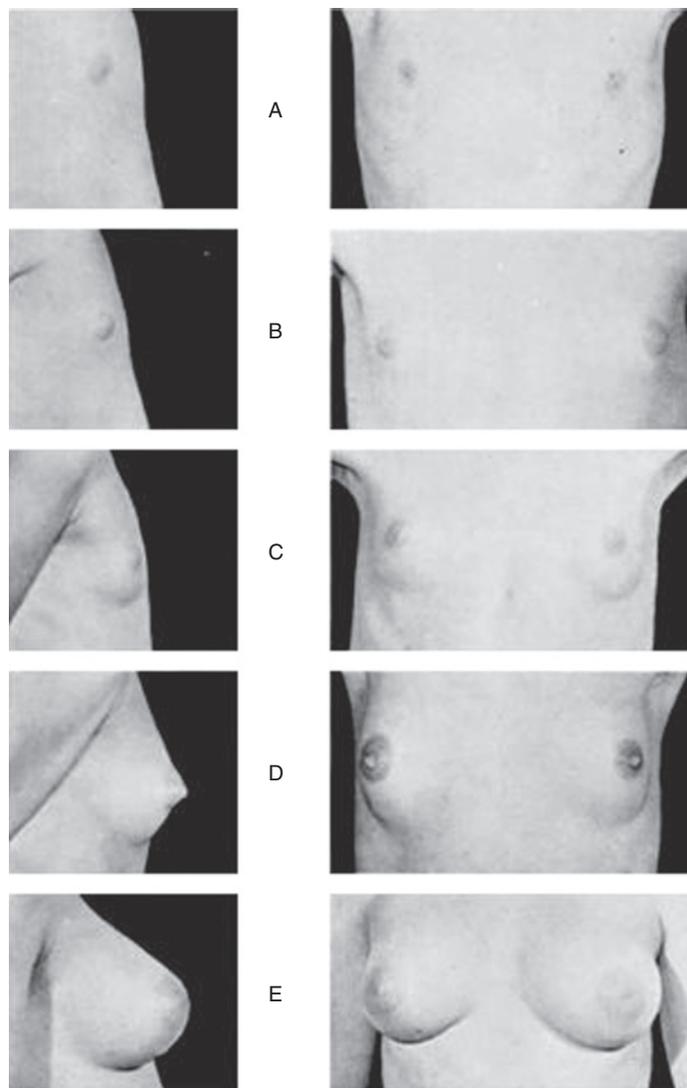


Figure 3. Le développement mammaire (d'après [6]).
A. Absence de développement mammaire.
B. Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole.
C. La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole.
D. Développement maximum du sein (sillon sous-mammaire). Saillie de l'aréole sur la glande.
E. Aspect adulte. Disparition de la saillie de l'aréole.

La pilosité de la région pubienne (Fig. 2) débute le plus souvent six à 12 mois après la glande mammaire, et prend un aspect d'adulte en deux à trois ans en triangle à base supérieure horizontale.

La pilosité axillaire apparaît en moyenne 12 à 18 mois plus tard. Elle évolue en deux à trois ans.

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), entre deux et deux ans et demi après l'apparition des premiers signes pubertaires (au maximum quatre ans après). Les hémorragies ne sont pas cycliques d'emblée, le devenant au bout de 18 à 24 mois, quand les cycles sont devenus ovulatoires.

Chez le garçon [9]

Le premier signe de puberté est l'augmentation de volume testiculaire (Fig. 4), en moyenne vers l'âge de 11 à 13 ans (entre 9 et 14 ans pour 95% des garçons). Il témoigne du développement des tubes séminifères, induit par l'augmentation

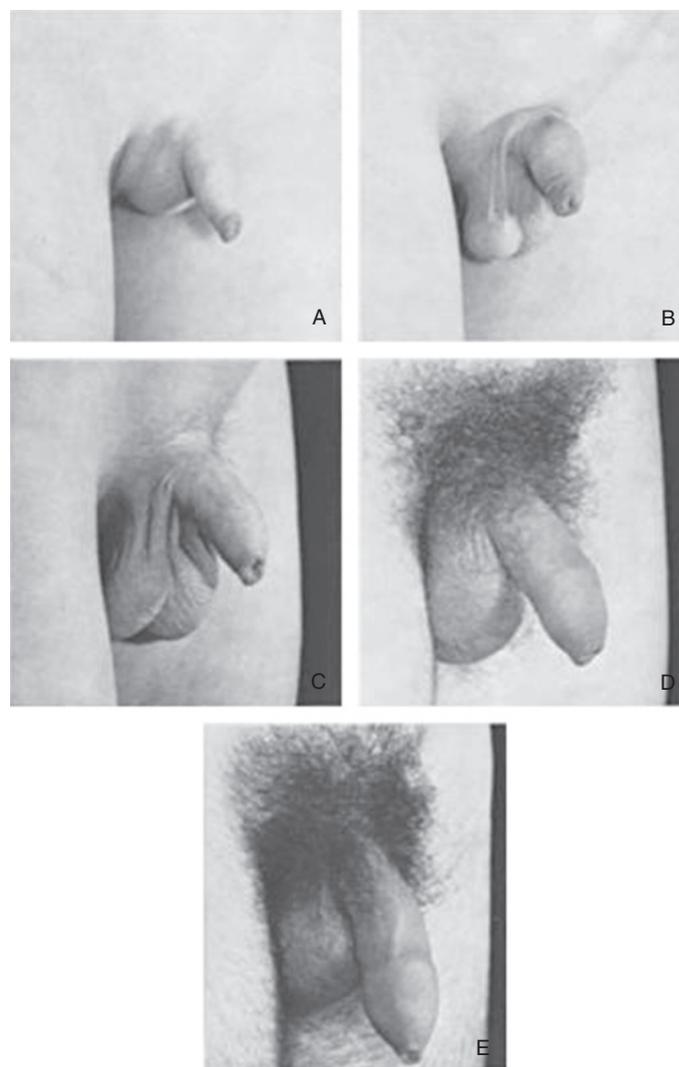


Figure 4. Le développement des organes génitaux externes du garçon (d'après [6]).
A. Testicules et verge de taille infantile.
B. Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 ml (L : 25 à 30 mm).
C. Poursuite de l'accroissement testiculaire de 6 à 12 ml (L : 30–40 mm).
D. Accroissement testiculaire de 12 à 16 ml (L : 40–50 mm) et de la verge.
E. Morphologie adulte.

de la FSH. Le volume testiculaire devient supérieur ou égal à 4 ml ou la longueur testiculaire supérieure ou égale à 2,5 cm.

Pilosité pubienne (Fig. 4). Elle apparaît entre 0 et 6 mois après le début du développement testiculaire, et évolue en deux à trois ans vers un aspect adulte, s'étendant à la racine de la cuisse et s'allongeant vers l'ombilic.

Augmentation de la verge. Au-delà de 5 à 6 cm, elle débute vers l'âge de 13 ans, un an après l'augmentation de volume testiculaire.

Pilosité axillaire. Elle 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 régresse en quelques mois dans la quasi-totalité des cas.

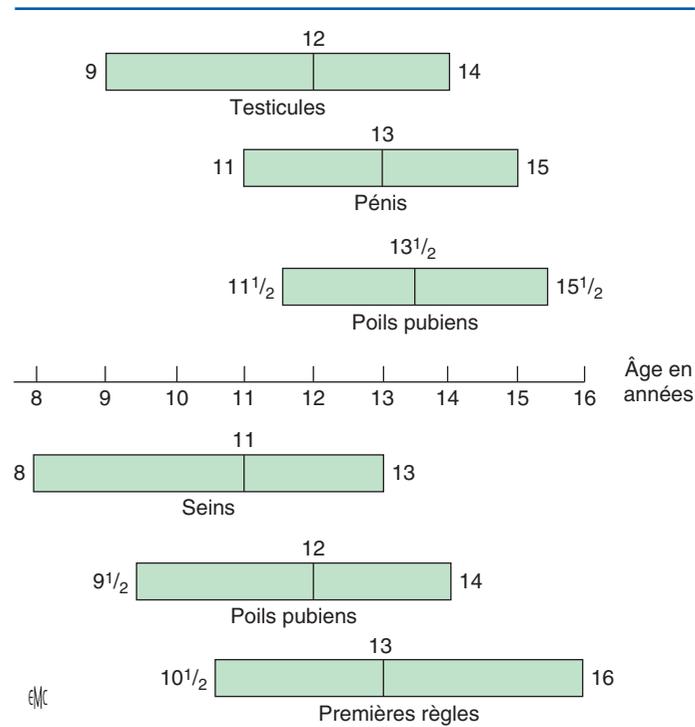


Figure 5. Calendrier pubertaire.

■ Diagnostic d'une anomalie de la croissance

Pris isolément, le niveau de taille ne permet pas de conclure quant au caractère normal ou non de la croissance. La courbe de croissance statur pondérale et celle de l'IMC sont les documents clés permettant d'analyser la croissance et de statuer sur sa normalité ou son anormalité.



Enquête auxologique

Il faut reporter la taille mesurée en centimètre sur la courbe de croissance et déterminer ainsi la taille en DS pour l'âge et le sexe [4]. Il faut faire de même pour le poids et le reporter sur la courbe de croissance pondérale pour en déterminer sa DS pour l'âge et le sexe. On complète en calculant l'IMC et en le reportant sur la courbe de corpulence de manière à en déterminer le percentile pour l'âge et le sexe [5].

À l'aide du carnet de santé, on trace les courbes de croissance staturale, pondérale et de corpulence de manière à les analyser en parallèle. En effet, il est important d'apprécier la vitesse de croissance staturale en parallèle de l'allure de la courbe de corpulence afin d'identifier une vitesse de croissance staturale anormale, une croissance pondérale anormale pouvant motiver un bilan complémentaire.

Les mensurations de naissance sont reportées. Surtout, la notion de RCIU est 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 de Usher et McLean [3].

La taille cible génétique est déterminée. C'est la taille que le patient devrait avoir si n'intervenaient que des facteurs génétiques. Elle est calculée selon la formule [10] : $\text{taille cible (cm)} = \frac{\text{taille père (cm)} + \text{taille mère (cm)} + 13 \text{ si garçon } (-13 \text{ si fille})}{2}$.

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 plus ou moins 1,5 DS de la taille cible.

Tableau 2.

Quand s'inquiéter en ce qui concerne la croissance.

Niveau de taille supérieure à +2 DS ou inférieure à -2 DS pour l'âge et le sexe
Taille située à +1,5 DS au-dessus ou au-dessous de la taille cible génétique
Vitesse de croissance anormale s'accompagnant d'un changement d'au moins un couloir de croissance

Notion difficile avant 4 ans et au moment de la puberté

Analyser en parallèle la courbe de taille et la courbe de poids ou de corpulence

Cassure staturale brutale : éliminer une tumeur cérébrale

Infléchissement pondéral avant infléchissement statural : cause nutritionnelle ou affection générale chronique

Infléchissement statural et prise de poids excessive : pathologie endocrinienne

Infléchissement statural > 1 DS ou taille inférieure de plus de 1,5 DS par rapport à la taille cible : explorations

DS : déviation standard.

“ Point fort

La courbe de croissance permet de déterminer cinq 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.

Quand s'inquiéter (Tableau 2)

On suspecte une anomalie de croissance :

- si la taille de l'individu est inférieure à -2 DS ou supérieure à +2 DS pour l'âge et le sexe ;
- si la taille de l'individu se situe à +1,5 DS au-dessous ou au-dessus de sa taille cible génétique ;
- si la vitesse de croissance est anormale, s'accompagnant d'un changement de couloir de croissance (attention, le changement de couloir peut être physiologique entre 0 et 4 ans si c'est pour se mettre sur son couloir de croissance génétique ; à la puberté, le changement de couloir peut être secondaire à un retard ou au contraire une avance pubertaire).

■ Retard de croissance statural

La petite taille constitue un motif très fréquent de consultation en pédiatrie. Par définition statistique, 2,5 % des enfants normaux ont une taille inférieure à -2 DS. La prise en charge de la petite taille doit être rigoureuse afin d'explorer les enfants chez qui une pathologie est suspectée et qui pourraient éventuellement bénéficier d'une thérapeutique adaptée. Trop souvent, les enfants sont adressés tardivement alors que le diagnostic d'une petite taille pathologique doit être fait le plus tôt possible car l'efficacité à long terme du traitement peut dépendre, pour une part, de la précocité de son démarrage. Il faut se méfier du retard statural trop facilement attribué à la petite taille des parents, alors qu'en fait la taille de l'enfant est en réalité bien inférieure à celle de sa famille. Enfin, il faut se méfier lorsque l'un ou l'autre des parents signale qu'il était également petit au même âge, mais qu'il a rattrapé ensuite, etc. Il n'est pas rare que l'enfant soit en réalité beaucoup plus petit que son parent au même âge.



Enquête auxologique

Au terme de l'enquête auxologique effectuée chez un enfant consultant pour une petite taille et décrite précédemment, on suspecte un retard de croissance statural :

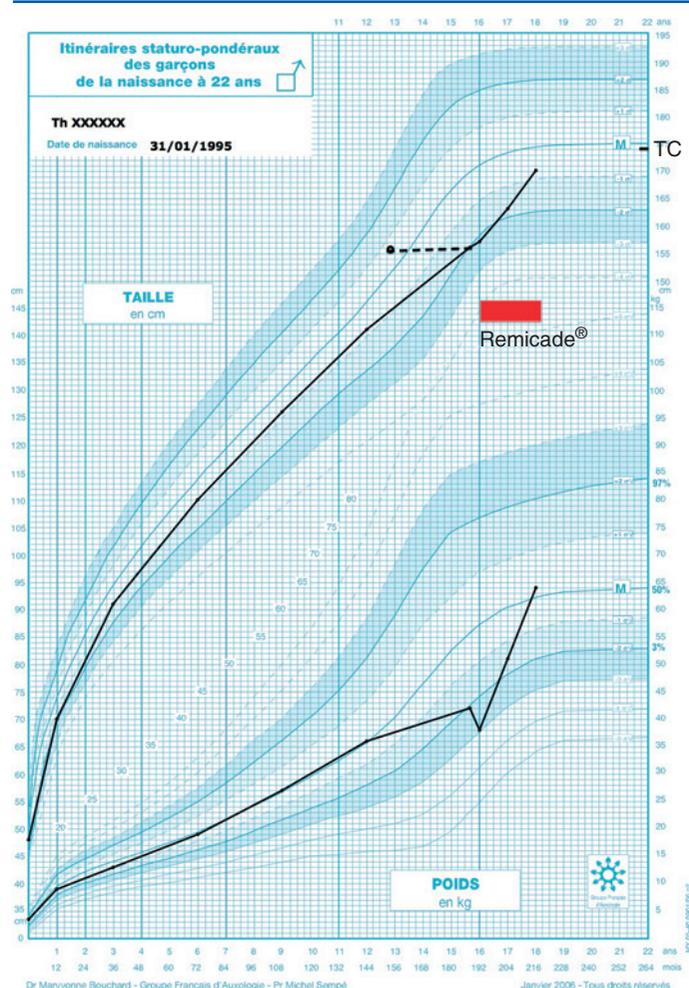


Figure 6. Courbe de croissance statur pondérale d'un adolescent consultant pour petite taille et retard pubertaire. L'infléchissement pondéral marqué précède l'infléchissement statural bien progressif. Le diagnostic après bilan étiologique est une maladie de Crohn. Le traitement étiologique (Remicade®) permet à lui seul un redémarrage pubertaire et une normalisation de la croissance. TC : taille cible.

- si la taille de l'individu est inférieure à -2 DS ;
- si la taille de l'individu se situe à $+1,5$ DS sous sa taille cible génétique ;
- si le ralentissement de la vitesse de croissance staturale est telle que l'enfant a perdu plus d'un couloir de croissance (perte supérieure à 1 DS).

L'étude en parallèle de l'évolution de la taille et du poids oriente l'analyse (Tableau 2) :

- une cassure brutale de la croissance staturale oriente vers une pathologie acquise et évolutive et impose des explorations rapides ;
- un ralentissement régulier de la croissance, sans cassure, conduisant à perdre plus de 1 DS de taille ou bien à éloigner de $+1,5$ DS de la taille cible génétique conduit à des explorations ;
- un infléchissement statural précédé d'un infléchissement pondéral (ou d'une diminution de la corpulence) oriente vers une cause nutritionnelle ou une pathologie des grands appareils (Fig. 6) ;
- un infléchissement statural s'accompagnant d'une prise de poids ou d'un maintien de la croissance pondérale oriente vers une cause endocrinienne (hypercorticisme, hypothyroïdie, déficit somatotrope, pseudohypoparathyroïdie, craniopharyngiome) ou bien un syndrome de Turner chez la fille ;
- 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.

Tableau 3.

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 cinquièmes doigts, faciès triangulaire, micrognathie, bosses frontales saillantes, tâches cutanées café au lait, asymétrie corporelle, etc.
Dyschondrostéose	Taille assise/taille $> 55,5\%$, envergure/taille $< 96,5\%$, IMC $> 50^e$ percentile, cubitus valgus, mésomélie, déformation de Madelung
Hypochondroplasie	Brièveté des membres, lordose lombaire accentuée
Pseudo-hypo-parathyroïdie	Faciès lunaire, obésité, brachymétacarpie IV et V

IMC : indice de masse corporelle.

Enquête anamnestique

Familiale

Il faut se faire préciser les tailles des parents et de la fratrie, les tailles des grands-parents et des oncles et tantes, cousins (notion de petite taille familiale). Il faut identifier les âges pubertaires des parents et de la fratrie. Pour les femmes, cette donnée est facilement recueillie à partir de l'âge de la ménarche. Pour les hommes, la datation est plus complexe : il faut rechercher l'âge auquel la croissance s'est accélérée, ou la mue est survenue, ou à défaut si la personne se souvient avoir ressenti un décalage par rapport à ses camarades en termes de puberté. La notion d'un retard pubertaire familial est informative. On recherche d'éventuels éléments dysmorphiques. Des précisions sur le contexte socioéconomique et psychologique sont utiles, pouvant orienter vers d'éventuelles carences nutritionnelles et/ou psychoaffectives.

Personnelle

Outre les coordonnées de naissance et le terme, la notion de pathologie chronique ou de traitement pouvant retentir sur la croissance (corticothérapie, radiothérapie, etc.) est recherchée. Un antécédent de traumatisme crânien grave est un élément d'orientation vers un hypopituitarisme acquis. La notion d'hypoglycémie néonatale, de micropénis, d'ictère néonatal prolongé oriente vers un déficit hypophysaire congénital. Les troubles fonctionnels éventuels sont repérés : céphalées et/ou vomissements (signes d'hypertension intracrânienne), troubles du transit, anorexie, polyuropolydipsie, frilosité, etc. Les apports alimentaires sont précisés. Le contexte psycho-socio-affectif est évalué.

Enquête clinique

Elle a débuté par une analyse attentive de la croissance statur pondérale à l'aide des courbes de référence, et se poursuit par l'examen clinique. L'examen doit être général et complet : poids, taille, IMC, stade pubertaire selon la cotation de Tanner (Fig. 2 à 4)^[6,7], pression artérielle, rapport envergure sur taille, rapport taille assise sur taille.

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

Des éléments dysmorphiques (Tableau 3) sont recherchés : ceux orientant vers un syndrome de Turner chez la fille,

vers d'autres causes syndromiques (pseudo-hypo-parathyroïdie, Noonan, Silver-Russell, etc.), vers une anomalie osseuse constitutionnelle (dyschondrostéose, hypochondroplasie, etc.) ou vers d'autres anomalies chromosomiques ou génétiques.

Des éléments associés aux hypopituitarismes congénitaux sont recherchés (**anomalie de la ligne médiane**: fente labiopalatine, incisive médiane unique, colobome irien, anomalie ophthalmique, etc).

Les éléments en faveur d'une endocrinopathie comme le syndrome de Cushing (érythrose faciale, vergetures pourpres, *buffalo neck*, amyotrophie, etc.) ou l'hypothyroïdie (goitre, peau pâle, jaunâtre ou cireuse et froide, visage bouffi avec lèvres épaissies, œdème palpébral, infiltration des extrémités, sourcils rares, signe de la queue du sourcil, bradycardie, douleurs musculaires, etc.) sont recherchés.

Enquête paraclinique

Détermination de l'âge osseux

La détermination de l'âge osseux fait classiquement partie de la consultation pour retard statural. Elle est en pratique peu discriminante dans la démarche diagnostique, en dehors de la période péripubertaire. Elle permet 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 ou l'endocrinologue pédiatre en utilisant l'atlas de Greulich et Pyle^[11]. Il faut prendre en compte la variabilité normale de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique (extrêmes de l'ordre de ± 18 mois) et la grande variabilité de l'interprétation de la mesure.

Un retard osseux majeur peut être le marqueur d'une cause organique de retard statural mais se rencontre aussi chez les enfants nés avec un RCIU, où il est alors souvent faussement rassurant.

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 au-delà de 7 ans, à partir de sa taille actuelle et de son âge osseux, la méthode la plus communément utilisée étant celle de Bayley et Pinneau^[12]. Ce pronostic est particulièrement imprécis avant des âges osseux de 10 ans chez la fille et 12 ans chez le garçon. L'erreur de prédiction individuelle entre la taille prédite et la taille finale est 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. À 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 (Tableau 4)

Le bilan proposé en première intention est indiqué dans le Tableau 4. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) crânienne doit être réalisée sans tarder en cas de cassure staturale.

En seconde intention, une exploration fonctionnelle (un test de stimulation de l'hormone de croissance) peut être programmée. En cas de déficit somatotrope prouvé, une IRM hypothalamohypophysaire est réalisée^[13,14].

En cas de prise de poids excessive, la mesure du cortisol libre urinaire des 24 heures est effectuée (hypercortisolisme), ainsi qu'un bilan phosphocalcique (pseudo-hypo-parathyroïdie).

En cas de retard pubertaire associé, la mesure des gonadotrophines hypophysaires de base, FSH et LH, le dosage de l'inhibine B et de l'hormone antimüllérienne (AMH)^[15], la réalisation d'une échographie pelvienne et d'un caryotype standard chez la fille sont informatifs. Le caryotype est également exigible chez le garçon en cas de suspicion d'insuffisance testiculaire.

Tableau 4.

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 IgA et anticorps IgA antitransglutaminase
IGF-1
TSH, FT4
FSH, LH, estradiol 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
En cas de prise de poids excessive: cortisol libre urinaire des 24 heures
IRM cérébrale rapide si cassure staturale

NFS: numération formule sanguine; VS: vitesse de sédimentation; Ig: immunoglobulines; IGF-1: *insulin-like growth factor 1*; TSH: *thyroid stimulating hormone*; FT4: *free thyroxine*; FSH: *follicle stimulating hormone*; LH: *luteinizing hormone*; AMH: *antimüllerian hormone*; PRL: prolactine; IRM: imagerie par résonance magnétique.

Étiologies du retard de croissance (Tableau 5)

Causes nutritionnelles et psycho-socio-affectives

L'anorexie mentale est plus fréquente chez les filles, après le début de leur puberté^[16]. L'amaigrissement et l'aménorrhée sont au premier plan. Il est donc rare qu'elle se manifeste sous la forme d'un retard statural franc.

Le « nanisme psychosocial » se présente comme un ralentissement marqué de la vitesse de croissance staturale, des taux plasmatiques effondrés d'IGF-1, une réponse variable de la *growth hormone* (GH) au test de stimulation. Les difficultés psychosociales ne sont pas forcément faciles à authentifier. L'augmentation rapide du taux d'IGF-1 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^[17].

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 (> 15 heures 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 (Fig. 6), etc. Le traitement d'une affection chronique peut, à lui seul, être responsable du retard statural (corticothérapie à forte dose par exemple).

Il faut se méfier des néphropathies asymptomatiques à rechercher systématiquement, même en l'absence de symptomatologie évocatrice (recherche d'une hypertension artérielle, existence d'une nycturie).

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. En revanche, lorsqu'un enfant 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.

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie acquise pendant l'enfance ou l'adolescence est le plus souvent périphérique ou primitive, liée à une thyroïdite

Tableau 5.
Étiologies des retards staturaux.

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

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 à un goitre. L'âge osseux est souvent largement inférieur à l'âge chronologique (> 2 ans). Le diagnostic est porté sur un taux élevé de *thyroid stimulating hormone* (TSH) (supérieur à 10 mUI/l, et souvent beaucoup plus élevée dans les hypothyroïdies périphériques responsables d'infléchissement statural). 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 et est le plus souvent d'origine tumorale. On trouve ici une T4l (thyroxine libre) basse et une TSH anormalement normale (inappropriée), parfois même discrètement élevée.



Déficit en hormone de croissance

Bien que le diagnostic de *growth hormone deficiency* (GHD) repose conventionnellement sur la mesure d'une faible réponse de la GH sérique lors de deux tests de stimulation pharmacologique différents (GH Research Society), 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 (de l'ordre de 25 à 50 % en prépuberté immédiate) [18], la variabilité des méthodes de dosage de la GH, les valeurs seuils arbitrairement choisies pour définir le GHD (supérieur à 20 mUI/l) et la faible reproductivité des tests de stimulation [19].

Les déficits en hormone de croissance peuvent être congénitaux ou acquis, complets (pics de GH aux deux tests < 10 mUI/l) ou partiels (pics entre 10 et 20 mUI/l), isolés ou associés à d'autres déficits hormonaux, idiopathiques ou organiques, transitoires ou définitifs.

Le GHD congénital est suspecté en période néonatale devant l'association d'une hypoglycémie néonatale, d'un micropénis (longueur de la verge chez le garçon né à terme < 25 mm) [20]. En cas de déficit gonadotrope associé, le garçon peut présenter une cryptorchidie. En cas de déficit corticotrope associé, un ictère prolongé peut exister. Peuvent alors s'y associer des anomalies malformatives de la ligne médiane telles qu'une fente labiale ou palatine,

un colobome irien, une incisive médiane unique, une dysplasie septo-optique, etc. Le RCIU n'est pas habituel : le déficit en hormone de croissance aboutit à une taille de naissance en moyenne entre -0,5 et -1 DS.

L'âge moyen du diagnostic de GHD congénital se situe entre 3 et 6 ans, car souvent les signes néonataux, hypoglycémies, micropénis, pourtant présents dans 25 à 50 % des cas, ont été négligés [21,22]. Il est porté devant un infléchissement statural marqué (voire une cassure) (Fig. 7) associé à des signes cliniques évocateurs : adiposité abdominale, voire surcharge pondérale relative, front bombé, ensellure nasale marquée, hypoplasie malaire, visage poupin, voix haut perchée, aspect potelé des mains et des pieds, faible développement musculaire, etc.

Dans ces cas de GHD congénitaux, le GHD est en général profond. Le GHD congénital peut être isolé (sporadique ou familial, par délétion ou mutation du gène de la GH, du gène du récepteur de *growth hormone-releasing hormone* [GHRH], etc., l'IRM hypothalamohypophysaire est alors normale) ou associé à d'autres déficits hypophysaires (anomalie des gènes codant pour des facteurs de transcription HESX1, PITX2, LHX3, LHX4, PROP1, Pit1, SOX3, etc.) [23-25]. Enfin, le GHD congénital peut s'associer à des anomalies malformatives : anomalies de la ligne médiane précédemment décrites, syndrome de posthypophyse ectopique, avec ou sans hypoplasie de l'antéhypophyse, avec ou sans interruption de la tige pituitaire, agénésie du corps calleux, etc. [14].

Le GHD acquis et organique, secondaire à une tumeur de la région hypothalamohypophysaire, majoritairement un craniopharyngiome (moins souvent un gliome du chiasma, un dysgerminome, un astrocytome, un épendymome, etc.), est marqué par des signes cliniques évocateurs (signes d'insuffisance hypophysaire, signes visuels, signes d'hypertension intracrânienne), une cassure staturale franche et est souvent accompagné d'autre(s) déficit(s) hypophysaire(s) [26].

Le GHD secondaire à une irradiation de la région hypothalamohypophysaire ne pose pas de difficulté diagnostique puisque sa recherche fait l'objet de la surveillance post-thérapeutique recommandée [27]. Il concerne la radiothérapie pour tumeur de la face et du cou, tumeurs intracrâniennes comme le médulloblastome. En général, le GHD survient dans les deux ans qui suivent la radiothérapie. Les facteurs de risque majeurs de GHD après irradiation sont la dose totale de grays (Gy) (GHD quasi constant au-delà de 30 Gy, plus rare en deçà de 18 Gy) et l'âge à l'irradiation (les plus

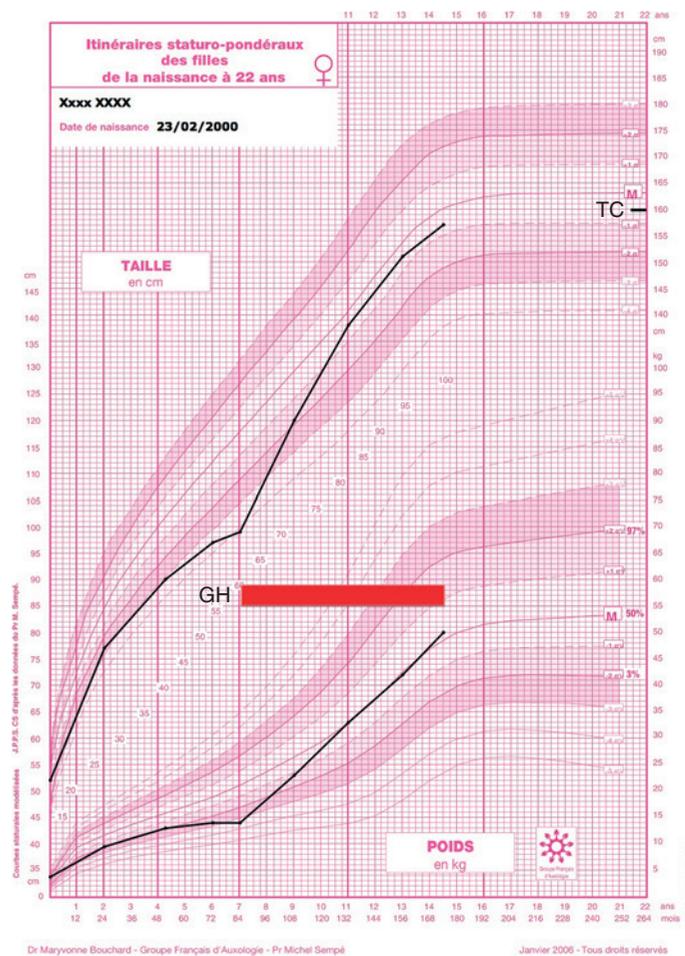


Figure 7. Courbe de croissance statur pondérale d'une fille présentant une cassure staturale conduisant au diagnostic de déficit somatotrope profond congénital par interruption de tige pituitaire. Le déficit somatotrope est resté isolé. Le traitement par hormone de croissance a permis de normaliser la taille. GH : *growth hormone*; TC : taille cible.

jeunes sont les plus sensibles). Il peut apparaître plus tardivement et la fonction hypophysaire des sujets ayant eu une irradiation crânienne doit être prolongée. On estime que le GHD concerne près de 60 % des sujets pour une irradiation de 18 Gy, et atteint 90 % pour une irradiation de 40 Gy [28].

Dans plus de 70 % des cas, il s'agit 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 normale, ou ne montre qu'une hypoplasie isolée de l'antéhypophyse, de signification pathologique discutée, vraisemblablement faible. Dans 40 à 85 % 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 [29-31].

Le dosage de la GH est le plus souvent bas en base. Les valeurs de base de la GH ne sont pas discriminantes par rapport au sujet normal, la GH étant sécrétée par pulses au cours du nyctémère, la sécrétion maximale se produisant pendant la période de sommeil lent profond. La réalisation d'un test de stimulation de l'hormone de croissance permet l'étude de sa sécrétion provoquée par des stimulants pharmacologiques, tels que les acides aminés, ou bien l'effet stimulant de l'hypoglycémie. L'intensité de la réponse est exprimée par le pic maximal. L'insuffisance de sécrétion de GH est suspectée si le pic est inférieur à 20 mUI/l, lors de deux tests de stimulation successifs à quelques jours d'intervalle [19]. Un certain nombre d'enfants ayant une capacité normale de sécrétion de la GH ne répondent pas au test de stimulation (faux positifs). Cela est particulièrement vrai pour les enfants en surpoids, en période prépubertaire, ou en cas de retard pubertaire. En cas de

premier test déficitaire en période péripubertaire, la sensibilisation par l'administration de stéroïdes sexuels quelques jours avant le deuxième test peut permettre de réduire le nombre de faux positifs (mais l'utilisation de stéroïdes sexuels ne fait pas l'objet de recommandations consensuelles).

Les valeurs de concentration sériques d'IGF-1 et d'IGF-BP3 sont abaissées dans les insuffisances somatotropes. Elles doivent être interprétées en fonction de l'âge, du sexe et du stade pubertaire [19, 32].

L'IRM de la région hypothalamohypophysaire s'impose en cas de diagnostic de GHD [14]. Elle comprend des séquences de coupes sagittales et coronales de la région hypothalamohypophysaire, pondérées en T1, de 1,5 à 3 mm d'épaisseur, et une séquence de coupes coronales en T1 ou T2 après injection de gadolinium [33]. Elle permet le diagnostic des tumeurs, des infiltrations de la tige et des malformations cérébrales.

Hypercortisolisme

C'est une cause rare d'infléchissement statural marqué, voire de cassure, à évoquer systématiquement en cas de prise pondérale excessive en parallèle, ou de maintien de la prise pondérale malgré l'infléchissement statural. Il faut rechercher des signes cliniques évocateurs : faciès arrondi, bouffi, érythrosique, pilosité accrue, acné, adiposité tronculaire contrastant avec un aspect grêle des membres, fragilité cutanée, *buffalo neck*, vergetures pourpres à la racine des membres, hypertension artérielle, etc. L'hypercortisolisme exogène ne pose pas de problème diagnostique lorsque de fortes doses de corticoïdes sont administrées par voie générale. Il faut veiller à réduire leur posologie dès que possible, et à les administrer un jour sur deux quand l'état de santé le permet, pour minimiser leurs effets sur la croissance staturale. À l'inverse, les corticothérapies de courte durée, inférieure à 15 jours, n'ont pas d'effet sur la croissance lorsqu'elles ne sont pas trop souvent répétées. La méfiance doit être de rigueur en cas de corticothérapie locale prolongée, notamment cutanée. Alors qu'aux posologies habituelles, les corticoïdes inhalés retentissent peu sur la croissance [34], l'excès d'usage de ce type de corticoïdes peut également infléchir significativement la croissance.

L'hypercortisolisme endogène est très rare chez l'enfant. Le diagnostic d'hypercortisolisme repose sur le dosage du cortisol libre urinaire des 24 heures, qui est franchement élevé, et sur l'abolition du rythme nyctéméral de la sécrétion de cortisol.

Causes chromosomiques ou syndromiques

Syndrome de Turner [35-37] (Fig. 8)

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. Sa prévalence est de 1/2500 filles à la naissance. Dans 50 % des cas, il s'agit d'une monosomie 45X. Moins fréquemment, il s'agit d'une mosaïque 45X/46XX ou 45X/46XY ou 45X/47XXX, ou d'une anomalie de structure de l'X (isochromosome X, délétion du bras court ou du bras long de l'X, chromosome X en anneau) [35, 38]. Lorsque le diagnostic n'a pas été porté en anténatal (devant des signes échographiques motivant la pratique d'une amniocentèse et d'un caryotype, tels qu'un hygroma kystique du cou, une nuque épaisse, des membres courts, une cardiopathie, des anomalies rénales) ou en période néonatale (RCIU, lymphœdème des extrémités, pterygium colli, cardiopathie congénitale, etc.), les signes évocateurs orientant le diagnostic pendant l'enfance sont le retard statural (présent dans 95 % des cas), des éléments dysmorphiques plus ou moins marqués : élargissement du thorax avec écartement mamelonnaire accentué, cou bref et large (pterygium colli), implantation basse des cheveux, anomalies oculaires (ptosis, épicanthus), cubitus valgus, brachymétacarpie du quatrième doigt, hypoplasie unguéale, palais ogival, naevi multiples. L'âge au diagnostic s'avance significativement depuis 15 ans : il est de plus en plus souvent effectué dans la petite enfance et l'enfance, devant un déficit statural en moyenne à -2,2 DS. Malheureusement, encore 20 % des jeunes filles sont diagnostiquées après l'âge de 12 ans, alors que leur déficit statural est très important, proche de -3 DS [39].

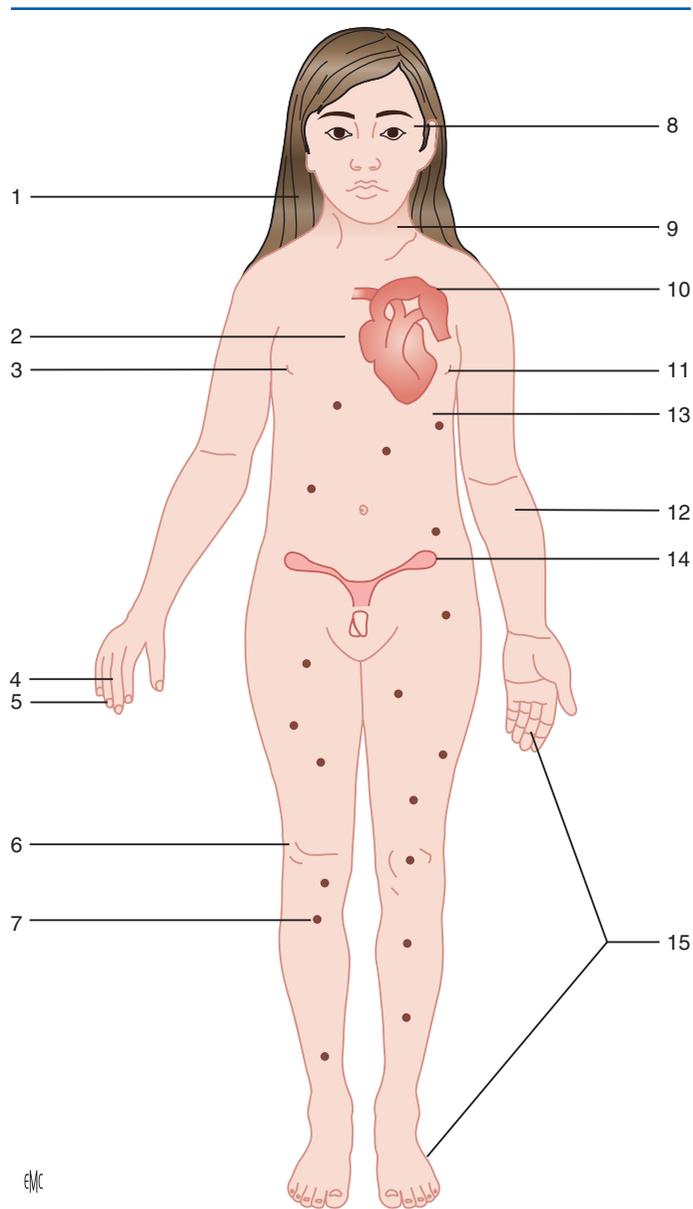


Figure 8. Principales anomalies du syndrome de Turner : retard de croissance intra-utérin (50 %) et retard statural (99 %). 1. Implantation basse des cheveux (80 %) ; 2. thorax large en bouclier (80 %) ; 3. écartement des mamelons ; 4. brachymétabarpie du IV (60 %) ; 5. hypoplasie des ongles (50 %) ; 6. genou : signe de Kosowicz (60 %) ; 7. naevi pigmentaires multiples (40 %) ; 8. anomalies oculaires : ptosis (44 %), épicanthus (20 %), myopie ; 9. pterygium colli (50 %) ; 10. coarctation de l'aorte (25 %) ; 11. développement insuffisant des seins ; 12. cubitus valgus (50 %) ; 13. malformations rénales (exemple : rein en fer à cheval) (50 %) ; 14. ovaires rudimentaires (10 %), bandelettes fibreuses (90 %), aménorrhée primaire (80 %) ; 15. lymphœdème des pieds et des mains : lymphœdème congénital (20 %).

Près de 90 % des filles atteintes ont une dysgénésie gonadique qui entraîne une augmentation du taux plasmatiques des gonadotrophines (FSH et LH) facilement détectables dans les deux premières années de la vie et à partir de l'âge de 10 ans, et 70 à 80 % n'ont pas de puberté spontanée. Les organes génitaux internes sont féminins normaux dans la quasi-totalité des cas. Dans les mosaïques 45X/46XX et les délétions distales du bras court de l'X, une puberté complète avec règles est possible. Par la suite, peu de femmes avec un syndrome de Turner maintiennent une fonction ovarienne suffisante pour être fertiles. Des grossesses ne sont possibles que dans 2 % des cas, tous caryotypes confondus. Il existe des malformations cardiaques dans 30 % des cas (bicuspidie aortique, coarctation de l'aorte), des atteintes rénales (malposition rénale, rein en fer à cheval), des otites fréquentes par anomalies

anatomiques et fonctionnelles des trompes d'Eustache et assez souvent une hypoacousie, une hypertension artérielle et une fragilité vasculaire (avec risque de dissection aortique ou d'anévrisme aortique chez l'adolescente ou l'adulte jeune). L'association à des maladies auto-immunes est plus fréquente chez ces jeunes filles que dans la population générale (thyroïdite de Hashimoto, diabète, etc.). La majorité des patientes ayant un syndrome de Turner ont une intelligence normale (90 %), à l'exclusion de certaines patientes ayant un chromosome X en anneau avec disparition du centre d'inactivation de l'X. On observe souvent des difficultés d'orientation spatiotemporelles, de coordination motrice, de compréhension mathématique et géométrique. La taille adulte spontanée moyenne est de 142 cm (20 cm en dessous de la taille adulte moyenne féminine). Le syndrome de Turner est une indication de traitement par hormone de croissance, dès lors qu'existe un infléchissement statural (la taille s'écarte de la taille cible), ou un retard statural inférieur ou égal à -2 DS. L'induction pubertaire par les estrogènes doit débuter vers 12 ans si le diagnostic a été fait suffisamment tôt pour permettre plusieurs années de traitement par hormone de croissance « prépubertaire ». La féminisation trop tardive serait un élément favorisant une moindre qualité de vie à l'âge adulte. Le traitement substitutif par estrogènes, d'abord à très faibles doses, augmentées progressivement, puis par estroprogestatifs, permet une croissance pubertaire normale, un développement des seins, puis la survenue de menstruations, une vie sexuelle normale^[35-37]. Le don d'ovocytes permet actuellement à ces jeunes femmes d'envisager une grossesse, en l'absence de contre-indications, notamment cardiovasculaires.

Autres anomalies chromosomiques

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

Causes syndromiques diverses

De multiples syndromes malformatifs avec petite taille sont répertoriés. Leur diagnostic est évoqué devant l'association d'éléments dysmorphiques divers (Tableau 3), et très souvent un retard mental. Quelques-uns sont décrits succinctement parmi les moins rares.

Le syndrome CHARGE est un syndrome dont l'acronyme est défini de la manière suivante : C pour colobome irien, H pour *heart defects* (anomalies cardiaques), A pour atrésie des choanes, R pour retard de croissance et de développement, G pour hypoplasie des organes génitaux (cryptorchidie, hypogonadisme hypogonadotrope), E pour *ear abnormalities* (anomalies des oreilles qui sont basses et petites \pm surdité)^[40]. D'autres anomalies peuvent y être associées, en particulier un retard mental de degré variable. L'élément majeur du diagnostic est l'existence d'une agénésie des canaux semicirculaires sur le scanner des rochers. *Chromodomain helicase DNA-binding protein 7 (CHD7)* est actuellement le seul gène dont les mutations ou délétions ont été décrites comme associées au syndrome CHARGE. Dans les formes typiques de CHARGE, une mutation dans le gène de *CHD7* est identifiée dans plus de 90 % des cas.

Le syndrome de Di Georges est lié à une microdélétion 22q11.2. Il associe des malformations cardiaques conotruncales (tétralogie de Fallot, interruption de l'arche aortique, communication interventriculaire, tronc artériel commun), des malformations palatines (fente palatine ou labiopalatine, insuffisance vélopharyngée), un retard mental de degré variable, une dysmorphie faciale (ptosis, hypertélorisme, base nasale proéminente, hypoplasie malaire) et un déficit de l'immunité cellulaire par agénésie thymique^[41]. S'y associent très souvent une hypocalcémie par hypoparathyroïdie primaire, une auto-immunité, des anomalies vertébrales, des anomalies rénales, des malformations gastro-intestinales, des troubles psychiatriques.

Le syndrome de Seckel est aussi appelé « nanisme à tête d'oiseau » en raison d'une dysmorphie faciale caractéristique associant une microcéphalie, un front fuyant, une micrognathie contrastant avec un étage moyen de la face saillant où le nez est incurvé en bec d'oiseau. Il s'y associe une microphthalmie avec craniosténose dans 50 % des cas. Le retard statural est majeur et le retard mental très important.

Le syndrome de Noonan associe un retard statural, une dysmorphie faciale caractéristique et des anomalies cardiaques^[42]. Les éléments dysmorphiques sont les suivants : au niveau du visage, un hypertélorisme, un ptosis, une orientation antimongoloïde des fentes palpébrales, une hypoplasie malaire, des oreilles basses implantées en rotation postérieure, une implantation basse des cheveux, un cou large et court. Le thorax est large avec fréquemment un pectus excavatum. Les anomalies cardiaques associées sont évocatrices : dysplasie valvulaire pulmonaire avec ou sans sténose, myocardiopathie hypertrophique du ventricule gauche. Il existe fréquemment un retard de développement et des difficultés d'apprentissage. Dans 50 % des cas, le syndrome est provoqué par des mutations faux sens du gène *PTPN11*. Récemment, des mutations d'autres gènes de la voie RAS MAPK (gènes *KRAS*, *SOS1*, et *RAF1*) ont été identifiées chez une petite proportion de patients atteints du syndrome de Noonan.

Le syndrome de Silver-Russell se caractérise par un RCIU sévère et au moins trois des cinq critères majeurs suivants : un retard de croissance postnatal, une macrocéphalie relative, des signes dysmorphiques évocateurs (faciès triangulaire, bosses frontales saillantes, micrognathie, bouche large et lèvres fines, clinodactylie du cinquième doigt, sclérotiques bleutées, etc.), des difficultés alimentaires et/ou un faible IMC et une asymétrie corporelle (hémihypotrophie)^[43]. Le retard mental est rare. La plupart des cas sont sporadiques. Une disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 est retrouvée chez 5 à 10 % des patients. Environ 55 % des cas ont une hypométhylation du domaine *imprinted control region* (ICR1) (région du centre d'empreinte) paternel dans la région 11p15, conduisant à une perte d'expression de l'IGF-2 et à une expression biallélique de H19. Celle-ci résulte le plus souvent d'un mécanisme épigénétique ou d'un microréarrangement génomique, notamment une microduplication maternelle de la région. Récemment, une mutation gain de fonction de *cyclin dependent kinase inhibitor 1C* (CDKN1C), un inhibiteur de la prolifération cellulaire codé par un gène situé dans le domaine ICR2 de la région 11p15, qui est normalement méthylé sur l'allèle maternel, a été décrite dans des cas familiaux de Silver-Russell à transmission maternelle^[44].

Causes squelettiques^[45]

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 3), de retard d'âge osseux faible, voire inexistant, il faut évoquer une anomalie osseuse constitutionnelle : pseudo-hypo-parathyroïdie, dyschondrostéose, dysplasie spondyloépiphysaire, hypochondroplasie, etc.

Les radiographies de squelette effectuées de manière systématique en cas de retard statural inférieur à -2 DS, même en l'absence de signes cliniques évocateurs, permettent 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'haplo-insuffisance du gène *SHOX*, situé dans la région pseudoautosomale des chromosomes sexuels, est désormais une indication reconnue de traitement par hormone de croissance.

Hypochondroplasie

L'hypochondroplasie est une ostéochondrodysplasie très proche de l'achondroplasie, dans laquelle le déficit statural est moins sévère et dont les signes radiologiques sont plus discrets. Le visage est en général non dysmorphique, en dehors d'une macrocéphalie fréquente. Les membres sont courts. Le raccourcissement des membres prédomine au niveau proximal. Il peut exister une limitation de l'extension des coudes. L'hyperlordose lombaire et le surpoids sont classiques. La taille moyenne à l'âge adulte est de 146 cm chez l'homme, 137 cm chez la femme. Radiologiquement, les ailes iliaques sont carrées, l'espace interpédiculaire ne s'élargit pas au niveau des dernières vertèbres lombaires, les grands trochanters sont proéminents, les cols fémoraux sont courts et larges et les os longs sont trapus. La transmission est autosomique dominante et cette maladie est due à une mutation de *fibroblast growth factor receptor 3* (FGFR3) au codon 450 le plus souvent.

Dyschondrostéose

La dyschondrostéose, ou maladie de Léri-Weill, se caractérise par un retard statural de degré variable, un raccourcissement mésomélique des membres (avant-bras et jambes) et une déformation caractéristique de l'avant-bras, la déformation de Madelung. Le crâne, le tronc et la face sont normaux. La déformation du poignet, bilatérale, en « dos de fourchette », se caractérise par des radius et des cubitus courts et arqués avec luxation dorsale du cubitus distal, incurvation en dehors du radius et limitation des mouvements du poignet et du coude.

L'expression de la maladie est variable, même chez les individus d'une même famille. Le seul signe évocateur peut être une absence de pic de croissance pubertaire se traduisant par une taille adulte inférieure à -2 DS. Les radiographies de la main et de l'avant-bras montrent une incurvation radiale accentuée dans le plan frontal, une incurvation cubitale dans le plan sagittal, un raccourcissement des deux os de l'avant-bras, un aspect ogival du carpe. La taille est voisine de 145 cm chez la femme et de 155 cm chez l'homme à l'âge adulte.

La transmission est autosomique dominante. Dans 70 % des cas environ, la maladie est due à une haplo-insuffisance du gène contenant une séquence impliquée dans le contrôle de la taille (*SHOX*), localisé dans la région pseudoautosomale 1 (PAR-1) des chromosomes sexuels (Xp22.33 et Yp11.32). L'haplo-insuffisance est due à des mutations hétérozygotes et des délétions du gène *SHOX* ou de la région PAR-1 située en aval (où se trouvent des éléments activateurs de *SHOX*). Dans les autres cas (30 %), l'anomalie moléculaire demeure inconnue.

Pseudo-hypo-parathyroïdie

La pseudo-hypo-parathyroïdie de type 1a se caractérise par une ostéodystrophie d'Albright (brachymétacarpie des quatrième et cinquièmes doigts, brachymétatarsie, canal lombaire étroit), et un retard statural. La maladie est due à une anomalie fonctionnelle de la protéine Gs alpha. Il s'agit d'une maladie de transmission autosomique dominante avec une expressivité variable au sein de la même famille. Des mutations du gène de la protéine Gs alpha (*GNAS*) sur le chromosome 20q13.2-q13.3 en sont à l'origine. Lorsque ces mutations sont transmises sur l'allèle maternel, le tableau est complété par un faciès arrondi et lunaire, une obésité, des calcifications sous-cutanées, souvent un retard mental, et des calcifications des noyaux gris centraux. Biologiquement, il existe une résistance à la parathormone (PTH) (d'où le nom de « pseudo-hypo-parathyroïdie » : la calcémie est basse, la phosphorémie est élevée et la PTH est augmentée). D'autres résistances hormonales sont fréquemment associées : résistance à la TSH (responsable d'une hypothyroïdie avec hypoplasie de la glande thyroïde, parfois diagnostiquée lors du dépistage néonatal), plus rarement aux gonadotrophines. Lorsque la mutation de *GNAS* est transmise par l'allèle paternel, seule les manifestations osseuses (et staturales) sont présentes, mais il n'existe pas de résistance hormonale. Cette différence de phénotype est expliquée par le fait que le locus *GNAS* est soumis à empreinte dans certains tissus.



Retard de croissance intra-utérin

La définition du RCIU a été vue précédemment^[3]. Le RCIU, par définition, touche 2,5 % des enfants à la naissance. Les causes fœtales représentent 20 % des cas (anomalies chromosomiques, syndromes malformatifs, infections virales), les causes maternelles : 60 % des cas (toxémie gravidique, hypertension artérielle chronique, intoxications [tabac, drogue, alcool], malnutrition, affection chronique, malformation utérine, prise médicamenteuse, etc.), les causes placentaires : 20 % des cas (placenta praevia, ischémie placentaire, grossesses multiples, etc.).

La plupart de ces enfants ont un rattrapage statural, en règle générale avant l'âge de 1 an. Environ 15 à 20 % des enfants nés avec un RCIU ne présentent pas de rattrapage statural. Ils sont à risque d'avoir une taille inférieure à -2 DS à l'âge adulte^[46, 47] (Fig. 9).

La démarche diagnostique est identique à celle des retards staturaux postnataux : le RCIU peut être dû à une maladie ayant perturbé la croissance dès la période anténatale, et le diagnostic de RCIU idiopathique est un diagnostic d'élimination.

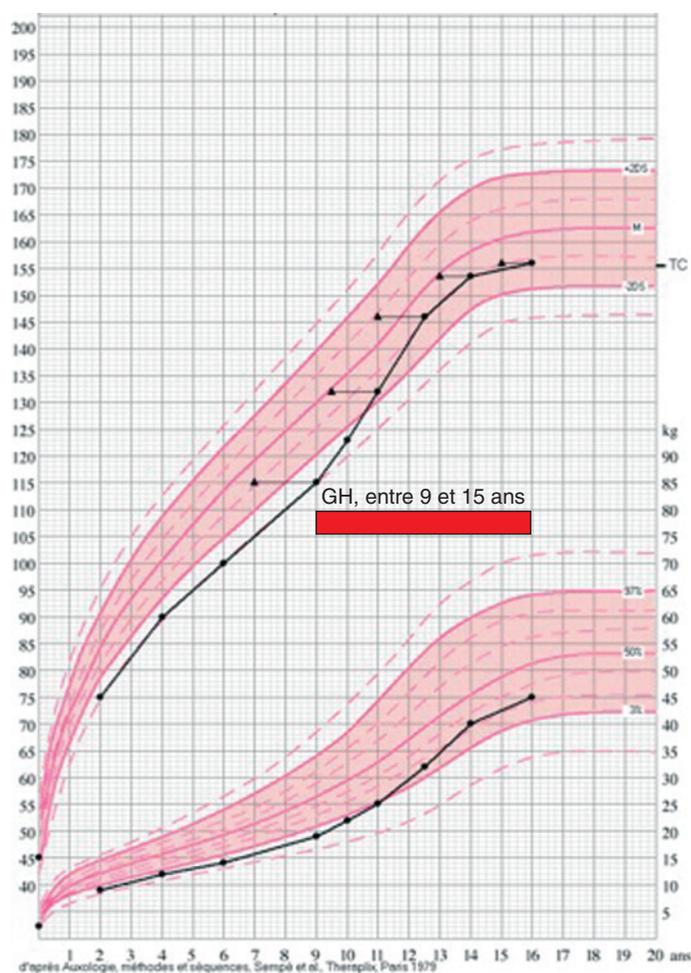


Figure 9. Courbe de croissance staturopondérale d'une fille née avec un retard de croissance intra-utérin qu'elle n'a pas rattrapé : sa taille à 9 ans est à -3 DS. Le traitement par hormone de croissance (GH) de 9 à 15 ans lui a permis de normaliser sa taille.

Retard pubertaire^[48, 49]

En période pubertaire, le retard de croissance est souvent associé à un retard pubertaire. Le retard de croissance représente un motif de consultation très fréquent en endocrinologie pédiatrique, même si le retard pubertaire qui s'y associe est encore plus mal vécu par l'adolescent qui se trouve différent de ses camarades, par le simple fait qu'il ne voit pas encore son corps se transformer.

Le retard pubertaire est défini par l'absence de développement des caractères sexuels secondaires au-delà de 13 ans chez la fille ou de 14 ans chez le garçon. Par définition, il concerne 2,5 % des filles et des garçons. Il peut également s'agir d'une puberté qui, après avoir débuté à un âge normal, ne progresse plus. Ainsi, l'absence de menstruations quatre ans après le début d'apparition des seins chez la fille, ou l'absence de développement pubertaire complet quatre ans après le début pubertaire chez le garçon, 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 (Fig. 1)^[2]. Cela explique que le motif de consultation soit souvent la petite taille, et que les garçons consultent beaucoup plus souvent que les filles pour ce motif.

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

Absence totale de puberté ou signes de démarrage pubertaire

Très souvent, au moment de la consultation pour retard pubertaire, on peut observer un début de développement des seins chez

Tableau 6.

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
Âge osseux retardé < 13 ans (11 ans chez la fille)	Âge 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.

la fille, d'augmentation du volume testiculaire chez le garçon. Cela signifie que l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique est probablement normal.

Retard pubertaire pathologique ou simple

Chez le garçon, il s'agit dans 80 % des cas d'un retard pubertaire simple. Il correspond par définition à 2,5 % des garçons normaux dont la puberté débute spontanément après 14 ans : le tempo du développement pubertaire est simplement retardé. Ces garçons atteignent une maturité sexuelle complète, mais ce processus prend plus de temps que chez leurs pairs. Les éléments en faveur de ce diagnostic sont : des antécédents familiaux de retard pubertaire (dans plus de 50 % des cas), l'absence d'antécédent familial d'infertilité ou d'anosmie, un infléchissement statural progressif et modéré inférieur à 1 DS, l'absence d'anosmie, d'obésité, de micropénis, de cryptorchidie, de signe fonctionnel, une puberté débutante à un âge osseux retardé inférieur à 11 ans chez la fille, 13 ans chez le garçon (Tableau 6).

Un minimum d'examen complémentaires est nécessaire car le diagnostic de retard pubertaire simple est un diagnostic d'élimination (Fig. 10).

Chez la fille, il s'agit dans 70 % des cas d'un retard pubertaire pathologique. Il faut systématiquement évoquer la possibilité d'un syndrome de Turner chez la fille en cas de retard pubertaire associé à une insuffisance staturale (Fig. 11).

Retard pubertaire pathologique d'origine centrale ou gonadique (Fig. 10, 11)

Le bilan biologique comporte au minimum le dosage des gonadotrophines hypophysaires de base et des stéroïdes sexuels, de l'inhibine B et de l'AMH, les valeurs en base des autres hormones hypophysaires (T4 libre, TSH, IGF-1, prolactine), l'étude de la fonction rénale (créatininémie) et la recherche d'une maladie cœliaque.

Un caryotype est nécessaire dans le cadre d'un hypogonadisme hypergonadotrope en l'absence d'antécédent 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.

Chez la fille, l'échographie pelvienne est indispensable et complète l'examen clinique. Elle permet de vérifier la présence d'un utérus, de visualiser les signes d'imprégnation estrogénique de l'utérus, de visualiser les ovaires (taille des ovaires, présence de follicules).

Une IRM de la région hypothalamohypophysaire 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 est effectuée à la recherche d'une agénésie des bulbes olfactifs, en faveur d'un syndrome de Kallmann.

Petite taille due uniquement au retard pubertaire ou pas

En cas de retard pubertaire, l'accélération de la vitesse de croissance est retardée, ce qui induit un changement de couloir de croissance (Fig. 1).

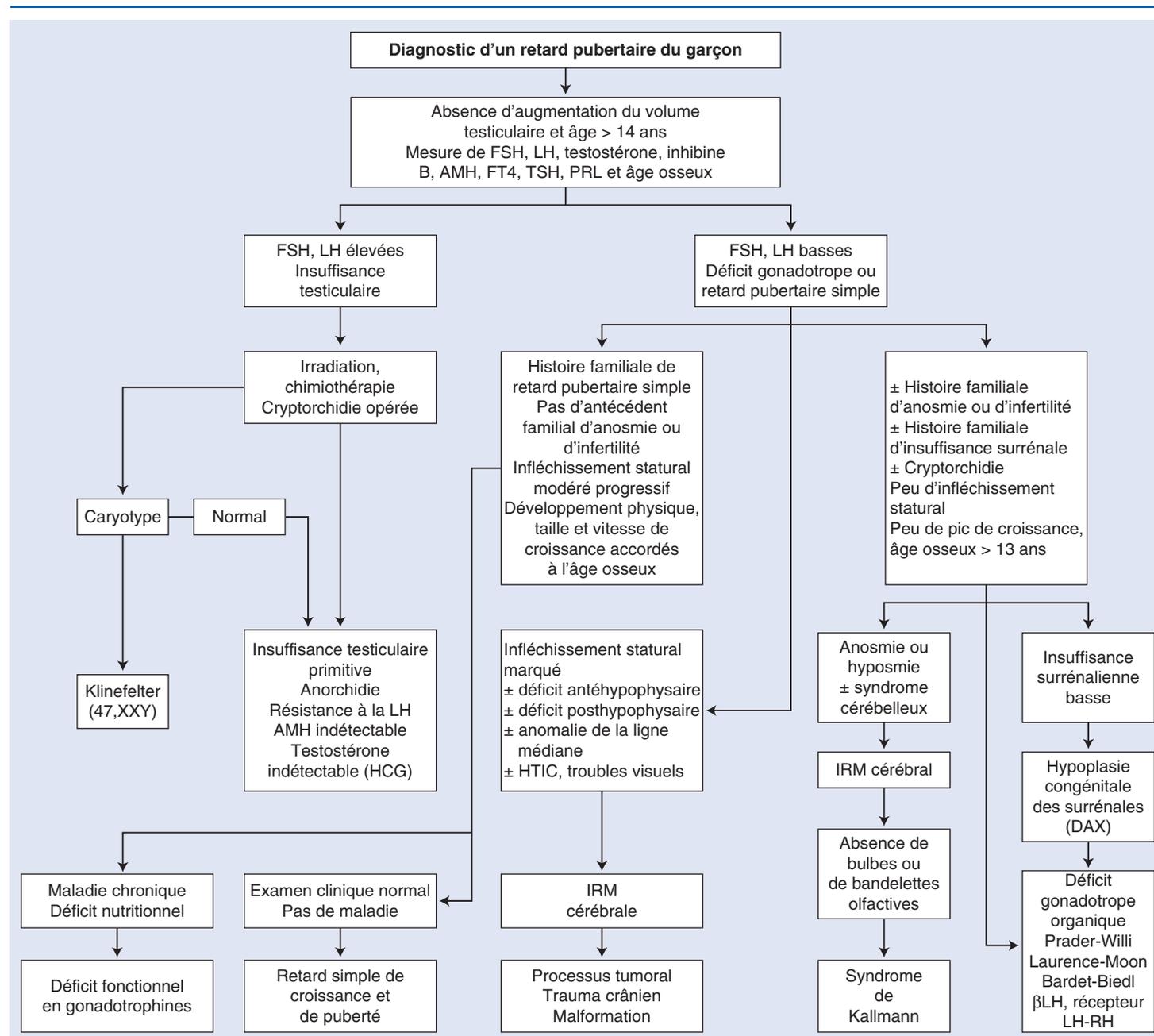


Figure 10. Arbre décisionnel. Diagnostic d'un retard pubertaire du garçon. FSH : follicle stimulating hormone ; LH : luteinizing hormone ; AMH : antimüllerian hormone ; FT4 : free thyroxine ; TSH : thyroid stimulating hormone ; PRL : prolactine, IRM : imagerie par résonance magnétique ; HCG : human chorionic gonadotropin ; LH-RH : luteinizing hormone-releasing hormone ; HTIC : hypertension intracrânienne.

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. En effet, la sécrétion somatotrope est physiologiquement à son plus bas niveau en prépuberté. Dans les retards pubertaires simples, l'étude de la sécrétion de la GH en réponse aux tests de stimulation montre très souvent un pic sérique faible de GH, dans la zone du « déficit en GH ». Le taux d'IGF-1 est également faible relativement à l'âge, mais normal (souvent dans la moitié inférieure de la normale) par rapport au stade pubertaire. Lorsque le développement pubertaire s'effectue, la production de GH augmente nettement, les concentrations d'IGF-1 s'élèvent également. Ainsi, l'administration brève d'androgènes ou d'estrogènes exogènes (énantate de testostérone, une injection intramusculaire de 100 à 125 mg une semaine avant l'évaluation ; 17 β -estradiol oral, un comprimé à 2 mg par jour les trois jours précédant l'évaluation) entraîne la « normalisation » de la sécrétion de GH lors des tests de stimulation^[50]. Cela est également le cas lorsque les tests sont effectués une fois que la puberté est bien engagée. Tous ces

éléments confirment le caractère transitoire de la faible sécrétion de GH dans les retards pubertaires simples. 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 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.

Si le diagnostic de retard pubertaire simple est retenu, il est nécessaire de suivre ces adolescents jusqu'au véritable démarrage pubertaire et l'accélération staturale associée.

Petite taille constitutionnelle ou idiopathique ou familiale^[51] (Tableau 7)

Par définition, ce sont des enfants présentant une petite taille en comparaison avec leurs pairs du même âge alors qu'aucune étiologie n'a pu être mise en évidence au terme d'un examen clinique et paraclinique approfondi et rigoureux.

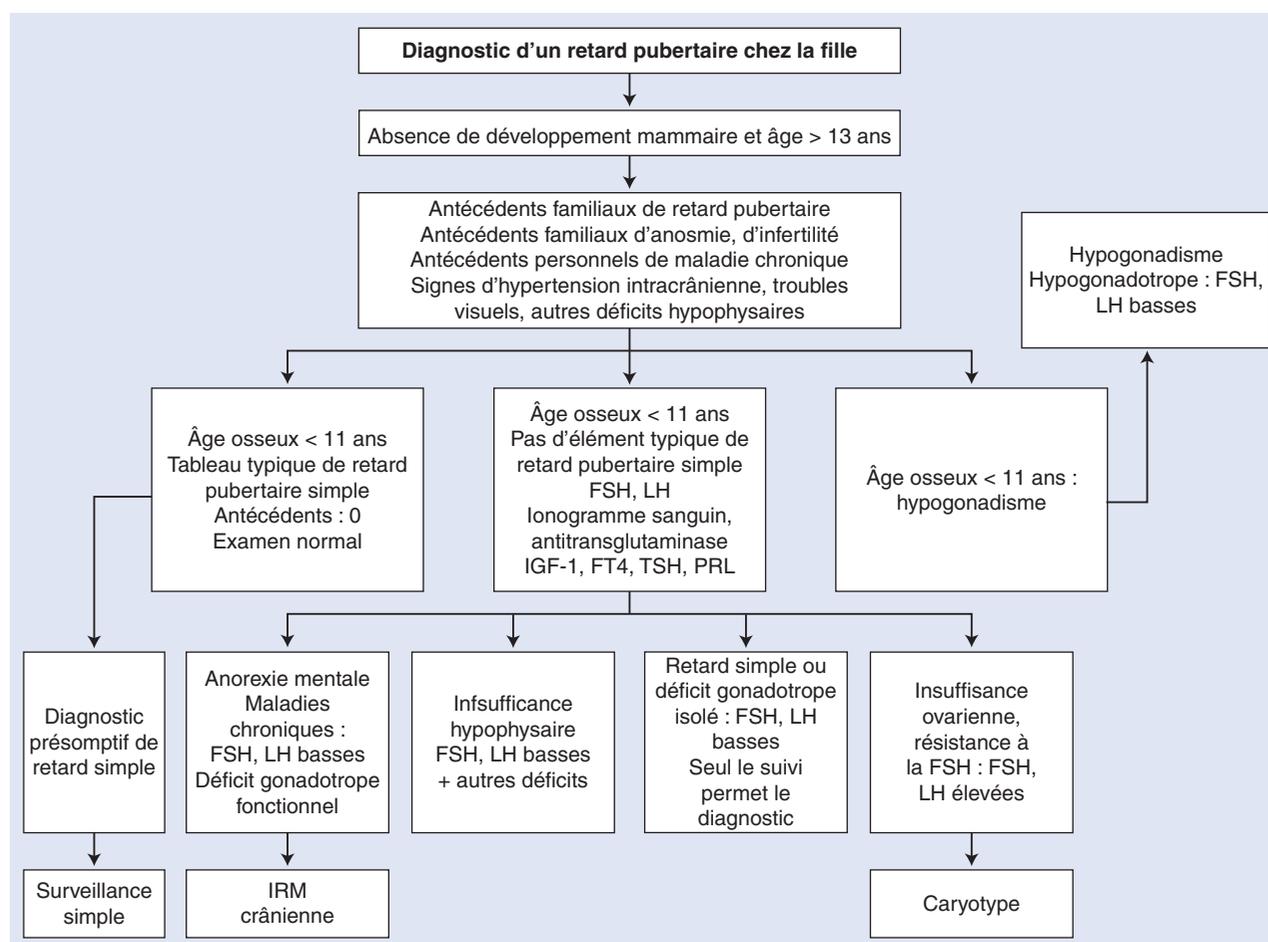


Figure 11. Arbre décisionnel. Diagnostic d'un retard pubertaire chez la fille. FSH : follicle stimulating hormone ; LH : luteinizing hormone ; IGF-1 : insulin-like growth factor 1 ; FT4 : free throxine ; TSH : thyroid stimulating hormone ; PRL : prolactine ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

Tableau 7.

Éléments en faveur d'une petite taille idiopathique.

Antécédents familiaux de petite taille
Petite taille < -2 DS pour l'âge et le sexe
Taille conforme à la taille cible
Croissance staturale régulière
Examen clinique normal
Absence de retard pubertaire
Âge osseux dans la zone de normalité pour l'âge (± 2 DS)
Absence de déficit en hormone de croissance
Exclusion des autres causes de petite taille, en particulier génétiques, syndromiques, organiques et psychosociales
Diagnostic d'élimination

Les éléments en faveur du diagnostic sont des antécédents familiaux de petite taille, une croissance staturale régulière, une taille inférieure à -2 DS, conforme à la taille cible génétique, un examen clinique normal, un âge osseux dans la zone de normalité pour l'âge, des explorations complémentaires normales. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination, incluant une population très hétérogène. Il faut en particulier penser à une maladie squelettique (qui peut atteindre plusieurs membres de la famille puisque la majorité de ces maladies osseuses se transmettent sur le mode autosomique dominant).

Ce diagnostic aux États-Unis est une indication reconnue du traitement par hormone de croissance, pas en France. L'intérêt du traitement par hormone de croissance dans cette indication en termes de balance coût/bénéfice est controversé.

Prise en charge du retard de croissance

Traitement étiologique

Le traitement dépend de la cause du retard de croissance. En cas de maladie chronique, 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 coeliaque permet de réaccélérer la croissance. En cas d'hypothyroïdie, la substitution en hormones thyroïdiennes permet le rattrapage statural.

Traitement par hormone de croissance

Selon le *Journal officiel* des 20 janvier 1997 et 11 février 1997, la GH biosynthétique est un médicament soumis à prescription restreinte dont les conditions de prise en charge relèvent de la procédure des médicaments d'exception. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Agence du médicament place l'hormone de croissance dans la catégorie des médicaments à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou endocrinologie et maladies métaboliques. Le renouvellement de la prescription initiale dans les périodes intermédiaires est possible à l'identique par tout médecin. 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 quatre ans ou plus, avec une taille inférieure à -2,5 DS, 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/an).

Déficit en hormone de croissance

En ce qui concerne le déficit somatotrope dûment prouvé par des explorations appropriées, l'indication de traitement par hormone de croissance, telle qu'elle est indiquée dans la fiche d'information thérapeutique, concerne les enfants dont la taille est inférieure à -2 DS avec vitesse de croissance staturale annuelle inférieure à -1 DS ou 4 cm/an. En cas de déficit somatotrope diagnostiqué en période néonatale, ou de GHD profond organique, il n'existe pas de critère de taille. Le traitement par hormone de croissance biosynthétique peut être prescrit en injections sous-cutanées quotidiennes, six ou sept jours sur sept, le soir, à la posologie de 0,025 à 0,035 mg/kg par jour. La posologie du traitement est secondairement adaptée tous les six mois à l'accroissement de la taille, au poids, et à l'IGF-1. Durant les deux premières années de traitement, un rattrapage statural rapide est attendu, en moyenne de 1 à 2 DS, dont l'effet est grossièrement de ramener l'enfant sur son couloir génétique de croissance. Après cette phase initiale de rattrapage, la trajectoire de croissance est plus régulière (Fig. 7).

Le traitement est interrompu à la fin de la croissance, lorsque la vitesse de croissance est inférieure à 2 cm par an. Une réévaluation de l'axe somatotrope (IGF-1 et/ou test de stimulation de l'hormone de croissance) est effectuée un mois minimum après l'arrêt. En termes de taille finale, le traitement par hormone de croissance, dans les GHD sévères congénitaux ou acquis secondaires à une pathologie tumorale, normalise la taille finale. Dans les GHD isolés et idiopathiques, le gain statural obtenu grâce à la GH est de l'ordre de 1,1 à 1,5 DS selon les études, conduisant à une taille finale de $-1,4$ à $-1,6$ DS, pas forcément dans l'intervalle de la taille cible génétique [52-54].

Syndrome de Turner

Si le diagnostic de syndrome de Turner est confirmé par un caryotype, le traitement par hormone de croissance est indiqué dès lors que la taille est inférieure ou égale à -2 DS. Il n'y a pas de limite inférieure à l'âge de démarrage du traitement. Selon la fiche d'intérêt thérapeutique, la posologie est de 0,045 à 0,05 mg/kg par jour en injections sous-cutanées six ou sept jours sur sept. Commencée suffisamment tôt, la taille adulte peut être améliorée de 7 à 10 cm en moyenne [35-37, 55, 56]. L'efficacité du traitement dépend essentiellement de la précocité du traitement, de sa durée, de la posologie utilisée, du nombre d'injections hebdomadaires, des tailles parentales, de l'âge au début de la puberté et des modalités de l'induction pubertaire.

Retard de croissance intra-utérin

En l'absence de déficit en hormone de croissance, si sa taille est inférieure à $-2,5$ DS après l'âge de 4 ans (et ≥ 1 DS en dessous de la taille cible parentale), et si sa vitesse de croissance est inférieure à 0 DS au cours de l'année précédente, l'enfant né RCIU peut bénéficier d'un traitement par hormone de croissance. Le remboursement n'est en théorie accordé que si la taille est inférieure à -3 DS. L'objectif du traitement est d'obtenir une croissance de rattrapage, de normaliser sa taille pendant la période prépubertaire pour améliorer sa taille définitive. La posologie actuellement recommandée est de 0,035 mg/kg par jour. Les différents essais thérapeutiques ont montré un gain statural variant de 3 à 14 cm, gain statural d'autant meilleur que le traitement a été débuté plus tôt, et surtout en prépubertaire, qu'il dure longtemps et que la posologie est plus forte [57, 58]. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la fin de la croissance, sous peine de ralentissement net de la croissance et de perte progressive du gain statural (Fig. 9).

Dyschondrostéose

Un laboratoire pharmaceutique d'hormone de croissance dispose de l'indication « dyschondrostéose ». L'instauration du traitement ne doit se faire qu'en présence d'une petite taille inférieure à -2 DS pour l'âge chronologique, associée à des signes cliniques chez des enfants dont le déficit du gène *SHOX* a été confirmé par un test génétique. La posologie recommandée est de 0,045 à 0,05 mg/kg par jour. Peu d'études randomisées



contrôlées rapportant le gain statural du traitement par hormone de croissance et les tailles finales ont été publiées à ce jour. Il semble cependant que le gain statural soit identique à celui observé chez les patientes avec un syndrome de Turner [59].

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 (énanthate de testostérone chez le garçon, 17β -estradiol chez la fille), dont la posologie est augmentée tous les six mois progressivement, de manière à mimer le développement pubertaire normal. Au bout de deux à trois ans chez la fille, lorsque les développements mammaire et utérin sont jugés satisfaisants, le traitement par estrogènes est associé à de la progestérone de manière cyclique pour induire les menstruations. En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope chez le garçon, après un traitement bref par la testostérone, le choix peut être fait d'induire la puberté avec des injections de FSH et *human chorionic gonadotropin* (HCG) recombinantes pour induire, outre l'apparition des caractères sexuels secondaires, le développement des tubes séminifères, la spermatogénèse, la progression du volume testiculaire et donc la fertilité [60].

Ou 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 trois à six mois par de faibles doses de stéroïdes sexuels (énanthate de testostérone chez le garçon, 17β -estradiol chez la fille) peut être utile. On le propose à partir de 14 à 15 ans chez le garçon, 13 à 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.

Si la puberté ne se produit pas dans les six 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.

■ Avance staturale

La grande taille est définie par un niveau statural supérieur à $+2$ DS pour l'âge chronologique et le sexe. À l'âge adulte, il s'agit d'une taille supérieure à 187 cm chez l'homme, supérieure à 175 cm chez la femme. Alors qu'autant d'enfants grandissent au-delà de $+2$ DS qu'au-dessous de -2 DS, l'avance staturale est un motif moins fréquent de consultation en endocrinologie pédiatrique, car elle est souvent mieux vécue et inquiète moins. Les enfants de grande taille qui consultent sont surtout les filles de taille supérieure à $+3$ ou $+4$ DS. Dans la majorité des cas ($> 90\%$), quel que soit le sexe, la grande taille est d'origine génétique, constitutionnelle, et ne correspond pas à un processus pathologique. Les très grandes tailles entraînent néanmoins une gêne psychologique et dans la vie quotidienne, conduisant certains patients, surtout les filles, à une demande thérapeutique pressante. La démarche médicale doit vérifier l'absence de processus pathologique (il faut s'inquiéter en cas d'accélération staturale significative, conduisant à un changement de couloir de croissance), établir un pronostic de taille à l'âge adulte, et décider si nécessaire de l'indication et de la nature du traitement freinateur, en tenant compte de la balance bénéfiques/risques.

Diagnostic étiologique de la grande taille ^[61, 62]

(Tableau 8) (Fig. 12)

La démarche diagnostique comprend le recueil d'éléments anamnestiques, auxologiques et cliniques simples, permettant souvent une orientation étiologique précise (Fig. 12). Ce sont : les tailles parentales et celles de la fratrie, les âges pubertaires dans la famille, des indications sur le développement psychomoteur, la reconstitution de la courbe de croissance staturopondérale (notion d'accélération de la vitesse de croissance et de changement de couloir de croissance, notion d'obésité) et du périmètre crânien (notion de macrocrânie), l'existence d'éléments dysmorphiques ou le caractère dysharmonieux de la grande taille, l'évaluation du stade pubertaire, l'examen neurologique et musculo-cutané et l'évaluation de la maturation osseuse par la réalisation d'un âge osseux.

Le dosage de l'IGF-1, la réalisation d'une IRM crânienne, d'une échographie pelvienne, d'une échographie cardiaque et d'un examen ophtalmologique peuvent parfois être nécessaires.

Causes endocriniennes

La grande taille s'accompagne le plus souvent d'une accélération de la vitesse de croissance staturale, d'une avance de maturation osseuse supérieure à deux ans et d'anomalies à l'examen clinique.

Puberté précoce (Tableau 9)

La puberté précoce est définie par l'apparition de signes pubertaires avant 8 ans chez la fille (développement mammaire), avant 9 ans chez le garçon (développement testiculaire). Elle s'accompagne d'une accélération de la vitesse de croissance staturale et d'une avance de la maturation osseuse (Fig. 13). Celles-ci sont dues à la sécrétion prématurée des stéroïdes sexuels. Cette sécrétion peut être d'origine centrale (le plus souvent idiopathique, plus rarement tumorale), conséquence d'une réactivation prématurée du gonadostat : les gonadotrophines hypophysaires activent les gonades qui sécrètent alors les stéroïdes sexuels. Chez la fille, comme au cours de la puberté normale, l'accélération

Tableau 8.

Étiologies des grandes tailles.

Causes endocriniennes	Sécrétion anormale des stéroïdes sexuels Puberté précoce centrale idiopathique ou organique Hyperplasie congénitale des surrénales Tumeur surrénalienne Tumeur gonadique Tumeur sécrétant FSH-LH Syndrome de McCune-Albright Hyperthyroïdie Acromégalogigantisme (adénome hypophysaire, syndrome de McCune-Albright) Néoplasie endocrinienne multiple 2B Mutation du gène de l'aromatase Mutation du gène du récepteur aux estrogènes
Causes non endocriniennes	Syndrome de Klinefelter Syndrome de Marfan Syndrome de Sotos Syndrome de Weaver Syndrome de Wiedemann-Beckwith Syndrome de Simpson-Golabi Syndrome X fragile Homocystinurie Obésité commune
Grande taille constitutionnelle	

FSH : follicle stimulating hormone ; LH : luteinizing hormone.

staturale précède le développement des seins dans un tiers des cas. Le risque de la puberté précoce centrale est la petite taille définitive par soudure prématurée des cartilages de conjugaison.

Cette sécrétion peut également être d'origine périphérique (surrénalienne ou gonadique). La cause la plus fréquente de puberté précoce périphérique est l'hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21 hydroxylase dans sa forme non classique. Elle se manifeste le plus souvent par une pilosité pubienne précoce,

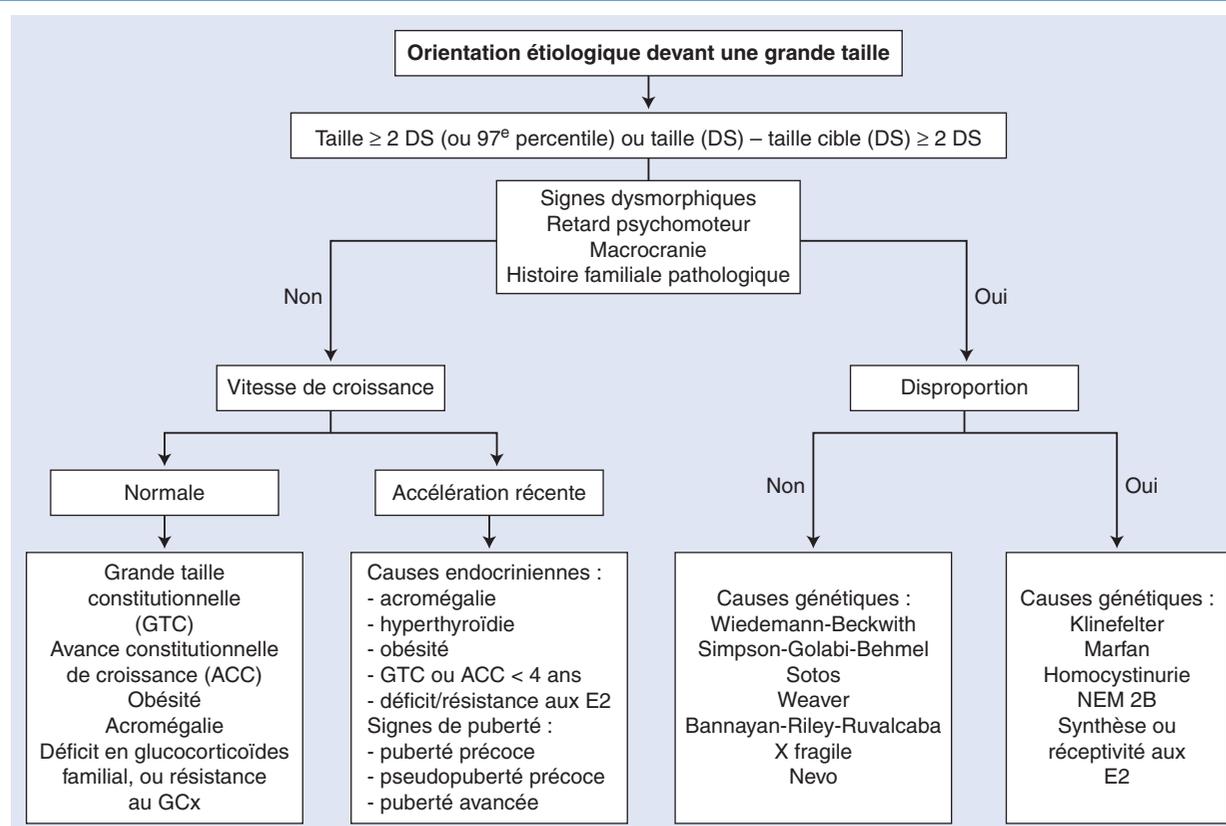


Figure 12. Arbre décisionnel. Orientation étiologique devant une grande taille (d'après ^[62]). DS : déviation standard ; GTC : grande taille constitutionnelle ; ACC : avance constitutionnelle de croissance ; GC : glucocorticoïdes ; E2 : estrogènes ; NEM : néoplasie endocrinienne multiple.

Tableau 9.
Étiologies des pubertés précoces.

<p>Puberté précoce centrale Idiopathique Organique, secondaire à une lésion de la région hypothalamohypophysaire : hydrocéphalie, tumeurs (gliome des voies optiques, hamartome, tératome, épendymome, pinéalome, etc.), traumatisme crânien, irradiation cérébrale, inflammation (méningite, encéphalite)</p>
<p>Puberté précoce périphérique Hyperplasie congénitale des surrénales Tumeur surrénalienne Tumeur gonadique Tumeur sécrétant FSH-LH Syndrome de McCune-Albright Kyste sécrétant de l'ovaire Iatrogène</p>

FSH : follicle stimulating hormone ; LH : luteinizing hormone.

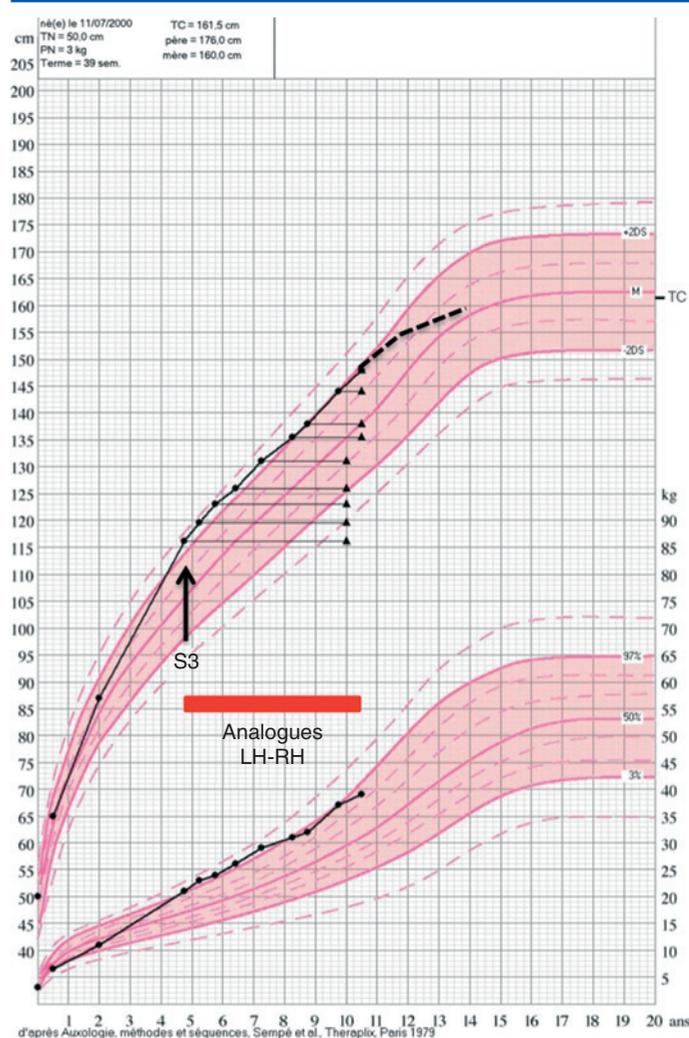


Figure 13. Courbe de croissance statur pondérale d'une petite fille consultant à l'âge de 5 ans avec un développement mammaire côté S3, une accélération staturale et un âge osseux de 10 ans. Il s'agit d'une puberté précoce centrale idiopathique. La freination par les analogues de la luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) pendant cinq ans permet d'obtenir une taille adulte normale. TC : taille cible.

une hypertrophie clitoridienne chez la fille, une accélération de la vitesse de croissance staturale et une avance de la maturation osseuse (Fig. 14). Les taux augmentés de 17OH progestérone et de testostérone sont très évocateurs du diagnostic. Les autres causes de puberté précoce périphérique sont le syndrome de

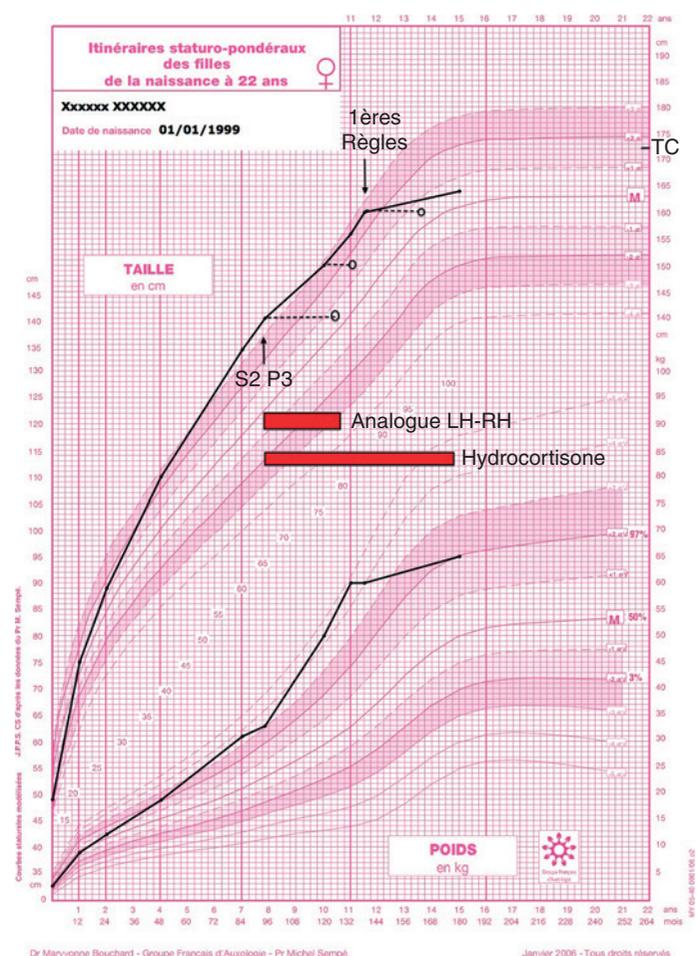


Figure 14. Courbe de croissance d'une fille ayant consulté pour des signes de puberté précoce. L'existence d'une pubarche prématurée associée à une avance d'âge osseux significative a conduit au diagnostic de forme non classique d'hyperplasie congénitale des surrénales ayant engendré une activation précoce de l'axe gonadotrope. L'association d'analogues de la luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) et de l'hydrocortisone a permis de normaliser la croissance. La taille finale est de 164 cm. TC : taille cible.

McCune-Albright, les tumeurs ovariennes ou testiculaires, la testotoxicose, les tumeurs surrénaliennes virilisantes ou féminisantes, les causes iatrogènes.

Hyperthyroïdie

L'accélération de la vitesse de croissance et l'avance de maturation osseuse est due à l'augmentation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. L'hyperthyroïdie est le plus souvent due à une maladie de Basedow. Au cours de celle-ci, des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH stimulent la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les signes cliniques d'hyperthyroïdie comprennent la tachycardie, les palpitations, l'amaigrissement, l'accélération du transit, la nervosité, les troubles du comportement. La palpation cervicale retrouve un goitre. Biologiquement, l'hyperthyroïdie est confirmée par l'augmentation des taux plasmatiques de T3 et T4 libres, associée à l'effondrement de la TSH. Les anticorps antirécepteurs de la TSH sont détectables dans le plasma.

Acromégalogigantisme

Il est exceptionnel dans les deux premières décades. Il est le plus souvent dû à un adénome de l'hypophyse qui sécrète de manière excessive l'hormone de croissance. Les taux plasmatiques d'IGF-1 sont très élevés. La sécrétion de GH n'est pas freinée par l'hyperglycémie provoquée par voie orale. L'IRM hypothalamo-hypophysaire permet de visualiser l'adénome.

Devant un acromégalogigantisme, il faut rechercher les signes cliniques associés de manière à éliminer une éventuelle association syndromique : le syndrome de McCune-Albright (tâches cutanées, activation endocrinienne et dysplasie fibreuse de l'os), la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (adénomes antéhypophysaires et surrenaliens, tumeurs endocrines du pancréas et hyperparathyroïdie).

Causes non endocriniennes

Il s'agit des grandes tailles syndromiques. Elles se caractérisent par l'aspect dysharmonieux de l'avance staturale et par l'existence de traits dysmorphiques.

Syndrome de Klinefelter

Ce syndrome chromosomique touche 1/500 nouveau-nés masculins et se caractérise par la présence d'un à trois chromosomes X supplémentaires, le caryotype le plus fréquemment rencontré étant 47XXY. Les effets sur le phénotype physique et sur le développement physique et cognitif sont d'autant plus importants que le nombre de X supplémentaires est élevé. Le diagnostic peut être fait en anténatal suite à une amniocentèse. Dans la petite enfance, une analyse chromosomique peut être réalisée face à un hypospadias, un micropénis, une cryptorchidie, ou un retard de développement. Les enfants en âge d'être scolarisés peuvent présenter un retard de langage, des difficultés d'apprentissage ou des troubles du comportement. La grande taille est habituelle dès l'enfance avec un aspect dysproportionné, eunuchoïde du patient. Plus tard, le diagnostic peut être posé à l'adolescence en raison d'un développement pubertaire incomplet avec gynécomastie et microrchidie (la fonction leydigienne étant au départ préservée, la pilosité pubienne et la verge se développent mais les testicules restent petits car la fonction sertolienne est très altérée). Les adultes sont souvent diagnostiqués pour un problème de stérilité par azoospermie ou un cancer du sein. Biologiquement, il existe une insuffisance testiculaire avec élévation de la FSH, testostérone basse, inhibine B basse, AMH basse. Le diagnostic est confirmé par le caryotype. La substitution androgénique doit être commencée dès la puberté (vers l'âge de 14 ans en général) pour parfaire la virilisation et prévenir l'ostéopénie.



Syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan est une maladie systémique du tissu conjonctif, très souvent familiale, de transmission autosomique dominante, plus rarement sporadique (25%). Sa prévalence est de 1/5000 à 1/10000, avec une atteinte des deux sexes. La forme classique est due à des mutations du gène *FBN-1* (15q21) qui code pour la fibrilline-1, une protéine essentielle du tissu conjonctif. La forme classique associe des manifestations cardiovasculaires, musculosquelettiques, ophtalmologiques et pulmonaires. Le diagnostic est complexe, porté sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et parfois évolutifs, selon des critères majeurs et mineurs.



La grande taille est disproportionnée (extrémités longues). L'atteinte cardiovasculaire se caractérise par une dilatation progressive de l'aorte s'accompagnant d'un risque élevé de dissection aortique qui conditionne le pronostic, d'une insuffisance aortique et d'une insuffisance mitrale qui peut se compliquer (arythmies, endocardite, insuffisance cardiaque). Les signes squelettiques sont souvent des signes d'appel et peuvent comprendre une grande taille, une dolichosténomélie (longueur excessive des extrémités), une arachnodactylie, une hyperlaxité ligamentaire, une déformation scolioïtique, un pectus carinatum ou un pectus excavatum, une dolichocéphalie. L'atteinte ophtalmologique comporte une myopie axiale qui peut favoriser un décollement rétinien et un déplacement du cristallin (ectopie ou luxation, signe caractéristique). Les complications oculaires, essentiellement l'ectopie du cristallin, peuvent conduire à la cécité.

Syndrome de Sotos

Le syndrome de Sotos ou « gigantisme cérébral » est caractérisé par une croissance excessive durant l'enfance, une macrocéphalie, un visage aux traits caractéristiques et un retard mental de degré variable. La prévalence exacte de ce syndrome n'est pas connue. À la naissance, la taille, le poids et le périmètre crânien sont

supérieurs à la moyenne. Le diagnostic est généralement suspecté par la suite devant une taille et un périmètre crânien excessifs, un âge osseux avancé, un décalage des acquisitions et un visage aux traits particuliers (visage étroit et allongé, menton pointu, front large et bombé, cheveux fins et parsemés, hypertélorisme, fentes palpébrales obliques, en bas et en dehors). Des retards variables du développement cognitif et moteur sont également observés. Ce syndrome peut être associé à un risque accru de survenue de tumeurs cancéreuses. Les adultes sont de grandes tailles mais la question de freiner la croissance se pose rarement à l'adolescence. Des mutations et des délétions du gène *NSD1* (5q35) sont responsables de plus de 75 % des cas de syndrome de Sotos. La plupart des anomalies de *NSD1* se produisent de novo, et peu de cas familiaux ont été rapportés.

La taille définitive des individus est difficile à prévoir, mais la croissance tend à se normaliser après la puberté.

Syndrome de Wiedemann-Beckwith^[63]

Le syndrome de Wiedemann-Beckwith est un syndrome génétique de croissance excessive caractérisé par une macrosomie (néonatale et/ou postnatale) avec macroglossie, omphalocèle ou hernie ombilicale, organomégalie (essentiellement des reins, du foie et de la rate), une hémihypertrophie et des signes mineurs tels que les hypoglycémies néonatales, le naevus flammeus et les anomalies du lobule de l'oreille. Dès la petite enfance, le risque accru de survenue de tumeurs embryonnaires (tumeurs de Wilms, hépatoblastomes, neuroblastomes, corticosurrénales, rhabdomyosarcomes, etc.) représente toute la gravité de ce syndrome (prévalence comprise entre 4 et 25%). Chez 80 % des patients, une anomalie moléculaire de la région 11p15 est identifiée. Cette région contient deux domaines contrôlés par deux centres d'empreintes (ICR1 et ICR2). Plusieurs gènes de la région 11p15 sont soumis à empreinte, résultant en une expression exclusivement sur l'allèle d'origine maternelle (comme *CDKN1C* ou *H19*) ou en une expression exclusivement sur l'allèle paternel (comme *IGF-2* ou *KCNQ1OT1*). Plusieurs mécanismes moléculaires conduisant au syndrome de Wiedemann-Beckwith ont été identifiés ; certains sont génétiques (mutations germinales de l'allèle maternel de *CDKN1C*, isodisomie paternelle de la région 11p15, duplications de la région 11p15) ; plus fréquents sont les mécanismes épigénétiques (perte de méthylation du domaine maternel *ICR2/KvDMR1*, gain de méthylation du domaine maternel *ICR1*). La taille finale à l'âge adulte serait en moyenne de 1,8 plus ou moins 1,2 DS.

Homocystinurie

L'homocystinurie est un trouble héréditaire du métabolisme des acides aminés dû au déficit d'une enzyme clé du métabolisme de la méthionine et de l'homocystine : la cystathionine- β -synthétase. L'incidence est rare entre 1/200000 et 1/335000. Elle se manifeste par un phénotype marfanoïde avec arachnodactylie, pectus excavatum ou recurvatum, genu valgum, scoliose, troubles ophtalmologiques (subluxation du cristallin, myopie, astigmatisme, etc.), un retard mental, une ostéoporose (50%) et des thromboses vasculaires qui constituent toute la gravité de cette affection. La déficience intellectuelle est inconstante. Les troubles psychiatriques sont fréquents. Le diagnostic biologique repose sur des taux élevés de méthionine et d'homocystéine dans le sang, et d'homocystéine dans les urines. Cette maladie métabolique, transmise sur le mode autosomique récessif, est due à des mutations du gène *CBS* (21q22.3) codant pour la cystathionine- β -synthétase. Le diagnostic est confirmé par l'analyse de l'activité enzymatique de la cystathionine- β -synthétase ou la mise en évidence de mutations de *CBS*. Le traitement repose sur un régime pauvre en méthionine, enrichi en cystine, associé à des suppléments en pyridoxine, acide folique et vitamine B₁₂.

Obésité commune^[64]

L'obésité commune, lorsqu'elle est d'apparition précoce, s'accompagne d'une avance staturale, en général modérée : l'enfant est plus grand que prévu génétiquement. En moyenne, un excès de poids à 150 % du poids idéal pour la taille avant la puberté entraîne une avance de +1 DS par rapport à la taille cible, et une avance d'âge osseux d'un à deux ans. Cette avance staturale, associée à l'obésité, permet d'éliminer les causes endocriniennes

Tableau 10.

Éléments en faveur d'une grande taille constitutionnelle.

Coordonnées de naissance entre +1 et +2 DS
Antécédents familiaux de grande taille
Croissance des quatre premières années accélérée
Après 4 ans, croissance régulière > +2 DS pour l'âge et le sexe
Taille conforme à la taille cible
Examen clinique normal
Absence d'élément dysmorphique
Absence de retard mental
Absence de puberté précoce (mais la puberté peut être un peu avancée)
Âge osseux dans la zone de normalité pour l'âge (± 2 DS)
Taux d'IGF-1 plutôt élevés
Freinage normale ou insuffisante de la GH lors de l'HGPO
Hormones thyroïdiennes, gonadotrophines hypophysaires, stéroïdes sexuels, androgènes surrénaliens, prolactine normaux
Diagnostic d'élimination

DS: déviation standard; IGF-1: *insulin-like growth factor 1*; GH: hormone de croissance; HGPO: hyperglycémie provoquée par voie orale.

d'obésité (hypothyroïdie et hypercorticisme). L'excès pondéral s'accompagne d'une avance globale de maturation: l'adrénarchie et la puberté surviennent souvent plus tôt que chez l'enfant de poids normal, si bien que la taille adulte est normale, proche de la taille cible. Des retards pubertaires sont néanmoins possibles, surtout chez le garçon obèse.

Alors que l'obésité s'accompagne d'une avance staturale, la fonction somatotrope est perturbée: en effet, la réponse de la GH aux tests de stimulation est abaissée chez le patient obèse [65]. En revanche, les taux d'IGF-1 sont élevés: la surnutrition et l'hyperinsulinisme favoriseraient la production hépatique d'IGF-1. Cette dernière, du fait du feedback négatif, inhiberait la sécrétion de la GH.

Grandes tailles constitutionnelles (Tableau 10) (Fig. 15)

C'est le diagnostic de loin le plus fréquent. Dans la famille, plusieurs personnes ont une grande taille (un parent, voire les deux, frères ou sœurs, grand parents, cousins, etc.). Les coordonnées de naissance se situent en général entre +1 et +2 DS. La croissance des quatre premières années est accélérée, puis se stabilise sur une courbe supérieure à +2 DS après l'âge de 4 ans, conforme à la taille cible. La puberté a parfois tendance à survenir en avance chez ces enfants. L'examen clinique est normal. La grande taille est harmonieuse sans élément dysmorphique, sans retard de développement. L'âge osseux est en général en accord avec l'âge civil (± 2 ans). L'axe GH-IGF-1 se caractérise par une plus grande sécrétion de GH et d'IGF-1, une sensibilité accrue à la GH par rapport aux individus de taille normale [57]. Les explorations complémentaires doivent comporter un bilan thyroïdien (normal), le dosage de l'IGF-1 (taux plutôt élevés), de la prolactine (normale), des gonadotrophines hypophysaires et des stéroïdes sexuels (normaux), des androgènes (normaux). Lorsqu'il semble nécessaire d'éliminer un adénome hypophysaire, il peut être utile de réaliser un test de freinage de la GH (épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale [HGPO]). Parfois, la sécrétion de GH n'est pas freinée au cours de l'HGPO, elle est augmentée de manière paradoxale au cours de la *thyrotropin-releasing hormone* (TRH), comme on peut le voir dans l'acromégalie.

Enjeu du pronostic de taille à l'âge adulte

Comme vu précédemment, la prédiction de taille définitive se fait à partir des tables de Bayley et Pinneau [12] fondée sur la détermination scrupuleuse et attentive de l'âge osseux par l'atlas de Greulich et Pyle [11]. La précision de cette méthode est de l'ordre de quelques centimètres, meilleure lorsque la puberté a débuté [66]. Toute taille prédite ne correspond pas forcément à la taille finale mais à un intervalle de tailles possibles. L'évaluation du pronostic statural est un prérequis obligatoire à toute décision thérapeutique.

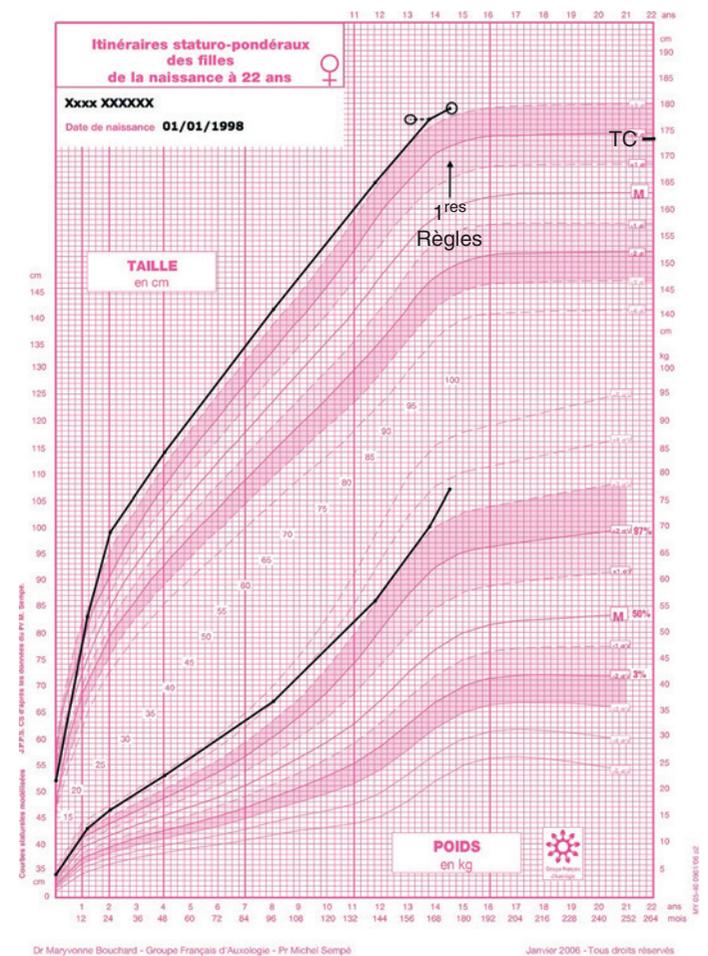


Figure 15. Courbe de croissance d'une enfant consultant à l'âge de 13 ans et demi, inquiète de son pronostic statural. Le bilan endocrinien est normal. Il n'y a pas d'argument pour une cause syndromique génétique. Le diagnostic retenu est une grande taille constitutionnelle. Son âge osseux est de 13 ans, laissant augurer un pronostic statural à 185 cm. À l'âge adulte, la taille va finalement être légèrement inférieure. Aucun traitement freinateur n'est proposé. TC: taille cible.

Prise en charge thérapeutique

Pour beaucoup, la question du traitement à proposer à ces enfants de grande taille parfaitement normaux mais qui souhaitent réduire leur pronostic statural peut paraître incongrue, délicate et discutable. La très grande taille, surtout chez la jeune fille, peut, comme le retard statural, constituer un handicap social (crainte de ne pas trouver de conjoint par exemple) et générer une souffrance psychologique qu'il est important de prendre en considération. Les conséquences orthopédiques de la grande taille en cas de constitution d'une cyphose ou d'une scoliose peuvent aussi faire discuter une thérapeutique freinatrice.

Les risques inhérents à ces traitements ne doivent pas non plus être négligés. La décision thérapeutique doit être mûrement réfléchie avec l'enfant et ses parents à la lumière de son âge osseux, de l'estimation de son pronostic statural et de l'ampleur attendue de la réduction de la taille finale. En général, ces traitements freinateurs sont discutés chez les filles dont le pronostic statural est supérieur à 185 cm, et chez les garçons dont la taille prédite est supérieure à 200 cm. Par conséquent, dans la majorité des cas, aucune thérapeutique n'est nécessaire et la simple réassurance et le soutien suffisent.

Administration de stéroïdes sexuels à fortes doses

Pendant longtemps, l'administration de fortes doses de testostérone ou d'estrogènes a été utilisée pour réduire le pronostic de taille finale en accélérant la soudure des cartilages de croissance. Ils ne sont pratiquement plus prescrits aujourd'hui. Leur prescription

a significativement diminué depuis 20 ans, du fait de la mise en évidence d'effets indésirables importants^[67]. Il a été montré que les femmes traitées par les estrogènes à forte dose avaient une fertilité réduite à l'âge adulte du fait d'une diminution du capital folliculaire et de la constitution d'une insuffisance ovarienne primaire^[68]. Cet effet néfaste semble dose-dépendant^[69]. Les fortes doses d'estrogènes peuvent occasionner une prise de poids, des nausées, des affections bénignes du sein, des ménorragies, des kystes ovariens et des accidents thromboemboliques en cours de traitement. Les estrogènes doivent être prescrits après une enquête familiale soigneuse (à la recherche de cancers du sein, de l'utérus, de l'ovaire et d'antécédents thromboemboliques) et la réalisation d'un bilan glucidique, lipidique et d'hémostase complet. Le traitement est classiquement débuté lorsque les premiers signes pubertaires apparaissent, ou lorsque la taille atteint 170 cm. Il est poursuivi jusqu'à la soudure complète de tous les cartilages de croissance. Selon les études, la réduction de taille est comprise entre 2 et 10 cm^[67].

L'efficacité de la testostérone à forte dose (quatre fois la dose physiologique) chez le garçon passe par sa conversion en estrogènes par l'aromatase. Elle a pour effets indésirables immédiats acné et gynécomastie. À ce jour, la testostérone à forte dose n'a pas montré d'effet néfaste à long terme sur la fertilité masculine. La réduction de taille est de 5 cm lorsqu'elle est administrée en début de puberté. Ce traitement freinateur n'est plus utilisé en France actuellement.

“ Points essentiels

- La surveillance de la croissance staturopondérale et de la courbe de corpulence, en référence aux normes françaises, constitue un élément essentiel de la consultation pédiatrique.
- Une anomalie de la croissance doit être investiguée si la taille de l'enfant est inférieure à -2 DS ou supérieure à $+2$ DS pour l'âge et le sexe, si la taille se situe à $+1,5$ DS au-dessous ou au-dessus de sa taille cible génétique, si la vitesse de croissance est anormale, s'accompagnant d'un changement de couloir de croissance.
- Le bilan paraclinique d'un retard statural comporte au minimum un âge osseux, la recherche d'une maladie cœliaque, la créatininémie, le caryotype standard chez la fille, un IGF-1 en base, un bilan thyroïdien et des radiographies de squelette.
- Les étiologies les plus fréquentes des retards staturaux sont le déficit somatotrope partiel idiopathique, le RCIU, les maladies osseuses constitutionnelles, le retard simple de croissance et de puberté et la petite taille idiopathique.
- L'efficacité du traitement par hormone de croissance, quelle que soit l'indication, dépend notamment de la durée du traitement; le traitement est d'autant plus efficace qu'il a été institué en prépubertaire, d'où l'importance d'adresser les enfants tôt au spécialiste.
- La grande taille est un motif de consultation moins fréquent que le retard statural. Les filles consultent plus souvent que les garçons. Leur souffrance psychologique est à prendre en compte.
- Dans la majorité des cas ($> 90\%$), il s'agit d'une grande taille constitutionnelle, pour laquelle l'enjeu de la consultation est prioritairement l'évaluation du pronostic statural à l'âge adulte. Un traitement freinateur de la croissance n'est que très rarement indiqué.
- La démarche diagnostique systématique doit porter sur l'identification d'un retard de développement, d'anomalies dysmorphiques, ophtalmologiques, cardiovasculaires, musculosquelettiques et endocriniennes orientant vers des étiologies spécifiques.

Prise en charge thérapeutique des acromégalogismes

Les traitements médicamenteux utilisés pour réduire la croissance dans les acromégalogismes comprennent l'octréotide et le pegvisomant, les deux en administration sous-cutanée. L'octréotide, un analogue de la somatostatine, supprime la sécrétion de GH, a des effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, crampes abdominales, lithiases biliaires) et peut induire une intolérance aux hydrates de carbone. Le pegvisomant est un antagoniste sélectif du récepteur à la GH: il se lie au récepteur de la GH mais bloque la transduction du signal en aval. Il réduit efficacement la croissance. Ses principaux effets indésirables sont hépatiques.

Les analogues de la somatostatine sont utilisés hors AMM dans les grandes tailles constitutionnelles. La réduction de taille est de l'ordre de 5 à 9 cm, probablement inférieure à celle obtenue par les estrogènes chez la fille. Leur utilisation dans cette indication ne fait pas encore l'objet d'un consensus.

Épiphysothèses

Cette technique chirurgicale visant à détruire les cartilages de croissance au niveau des genoux est très controversée, et rarement discutée en France.

Conclusion

À partir de la surveillance régulière de la croissance staturopondérale et de la corpulence en référence aux normes pour l'âge et le sexe, les médecins généralistes, pédiatres ou endocrinologues pédiatres, se doivent d'être interpellés par les extrêmes de la croissance et/ou du développement pubertaire, pour savoir effectuer les investigations complémentaires si nécessaire, afin de ne pas méconnaître une authentique pathologie qui en serait responsable et dont le traitement étiologique permettrait de normaliser au plus vite la croissance et/ou le développement pubertaire.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Références

- [1] Insee. Enquête permanente sur les conditions de vie, mai 2001.
- [2] Karlberg J. On the construction of the infancy-childhood-puberty growth standard. *Acta Paediatr Scand [suppl]* 1989;**356**:26-37.
- [3] Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969;**74**:901-10.
- [4] Sempé M, Pédrón G, Roy-Pernot MP. *Auxologie, méthodes et séquences*. Paris: Laboratoires Théraplix; 1979.
- [5] Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991;**45**:13-21.
- [6] Marschall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;**44**:291-303.
- [7] Marschall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1969;**45**:13-23.
- [8] Edouard T, Pienkowski C, Tauber MT. Puberté normale chez la fille. In: Chanson P, Young J, editors. *Traité d'endocrinologie*. Paris: Médecines-Sciences Flammarion; 2007. p. 714-9.
- [9] Coutant R, Bouhours-Nouet N. Puberté normale chez le garçon. In: Chanson P, Young J, editors. *Traité d'endocrinologie*. Paris: Médecines-Sciences Flammarion; 2007. p. 594-600.
- [10] Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child* 1970;**45**:755-62.
- [11] Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and the wrist*. Stanford: University Press; 1959.
- [12] Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;**40**:423-41.

- [13] Delman BN, Fatterpekar GM, Law M, Naidich TP. Neuroimaging for the pediatric endocrinologist. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;**5**(Suppl. 2):708–19.
- [14] Argyropoullou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol* 2005;**35**:1045–55.
- [15] Lahlou N, Roger M. Les peptides gonadiques : physiologie et sémiologie. In: Chanson P, Young J, editors. *Traité d'endocrinologie*. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 2007. p. 609–21.
- [16] Miller KK. Endocrine dysregulation in anorexia nervosa update. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;**96**:2939–49.
- [17] Albanese A, Hamill G, Jones J, Skuse D, Matthews DR, Stanhope R. Reversibility of physiological growth hormone secretion in children with psychosocial dwarfism. *Clin Endocrinol* 1994;**40**:687–92.
- [18] Marin G, Domene HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler JB. 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**:537–41.
- [19] GH Research Society. 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**:3990–3.
- [20] Coutant R, Bouvattier C, Bouhours-Nouet N, Limal JM. Déficits hypophysaires congénitaux : physiologie, aspects cliniques et thérapeutiques. In: Bourillon A, Benoist G, editors. *Endocrinologie périnatale, Progrès en pédiatrie*. Rueil-Malmaison Doin Editeurs; 2005. p. 78–107.
- [21] Gascoïn-Lachambre G, Brauner R, Duche L, Chalumeau M. Pituitary stalk interruption syndrome: diagnostic delay and sensitivity of the auxological criteria of the growth hormone research society. *PLoS One* 2011;**6**:e16367.
- [22] Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, Brunelle F, Souberbielle JC, Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:3450–4.
- [23] Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? *Clin Endocrinol* 2005;**63**:121–30.
- [24] Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, Vallette-Kasic S, Enjalbert A, Brue T, et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:3329–36.
- [25] Romero CJ, Pine-Twaddell E, Radovick S. Novel mutations associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Mol Endocrinol* 2011;**46**:R93–102.
- [26] Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zerah M, et al. Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *J Pediatr* 2012;**161**:855–63.
- [27] Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. *Endocr Dev* 2009;**15**:1–24.
- [28] Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, Hartmann O, Brauner R. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:5245–51.
- [29] Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:352–6.
- [30] Castro C, Trivin C, Souberbielle JC, Zerah M, Brauner R. Growth hormone deficiency: permanence and diagnosis in young adults. *Horm Res* 2002;**58**:165–71.
- [31] Attanasio AF, Shalet SM. Growth hormone and the transition from puberty into adulthood. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;**36**:187–201.
- [32] Peters CJ, Dattani MT. How to use insulin-like growth factor 1 (IGF1). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012;**97**:114–8.
- [33] Di Lorgi N, Allegri AE, Napoli F, Bertelli E, Olivieri I, Rossi A, et al. The use of neuroimaging for assessing disorders of pituitary development. *Clin Endocrinol* 2012;**76**:161–76.
- [34] Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;**343**:1064–9.
- [35] Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;**351**:1227–38.
- [36] Bondy CA, The Turner Syndrome Consensus Study group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:10–25.
- [37] Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;**95**:1487–95.
- [38] Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:3897–902.
- [39] Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, et al. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2005;**90**:267–8.
- [40] Bergman JE, Janssen N, Hoefsloot LH, Jongmans MC, Hofstra RM, van Ravenswaaij-Arts CM. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanded phenotype. *J Med Genet* 2011;**48**:334–42.
- [41] Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011;**159**:332–9.
- [42] Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013;**381**:333–42.
- [43] Netchine I, Rossignol S, Dufourg MN, Azzi S, Rousseau A, Perin L, et al. 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:3148–54.
- [44] Brioude F, Oliver-Petit I, Blaise A, Praz F, Rossignol S, Le Jule M, et al. CDKN1C mutation affecting the PCNA-binding domain as a cause of familial Russell Silver syndrome. *J Med Genet* 2013;**50**:823–30.
- [45] Maroteaux P, Le Merrer M. *Maladies osseuses de l'enfant*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2002.
- [46] Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small for gestational age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;**38**:733–9.
- [47] Léger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, et al. Reduced final height and indications for early development of insulin resistance in a 20 year old population born with intra uterine growth retardation. *Br Med J* 1997;**315**:341–7.
- [48] Coutant R, Bouhours-Nouet N. Retard pubertaire chez le garçon. In: Chanson P, Young J, editors. *Traité d'endocrinologie*. Paris: Médecines-Sciences Flammarion; 2007. p. 662–8.
- [49] Edouard T, Pienkowski C, Tauber MT. Retard pubertaire chez la fille. In: Chanson P, Young J, editors. *Traité d'endocrinologie*. Paris: Médecines-Sciences Flammarion; 2007. p. 720–5.
- [50] Gourmelen M, Pham-Huu-Trung MT, Girard F. Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. *Pediatr Res* 1979;**13**:221–4.
- [51] Cohen P, Rogol A, Deal C, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary statement of the growth hormone research society in association with the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;**93**:4210–7.
- [52] August GP, Julius JR, Blethen SL. Final height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics* 1998;**102**(2 Pt 3):512–6.
- [53] Cutfield W, Lindberg A, Albertsson Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. *Acta Paediatr [suppl]* 1999;**88**:72–5.
- [54] Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *Br Med J* 2002;**325**:70–3.
- [55] Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Léger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:10–25.
- [56] Van Pareren YK, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment with three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:1119–25.
- [57] Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:1587–93.

- [58] Van Pareden Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:3584–90.
- [59] Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Kalifa G, et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicentre trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;**98**:E1383–92.
- [60] Young J. Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:707–18.
- [61] Davies JH, Cheetham T. Investigation and management of tall stature. *Arch Dis Child* 2014;**99**:772–7.
- [62] Visser R, Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Overgrowth syndromes: from classical to new. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;**6**:375–94.
- [63] Brioude F, Lacoste A, Netchine I, Vazquez MP, Auber F, Audry G, et al. Beckwith-Wiedemann Syndrome: Growth pattern and tumor risk according to molecular mechanism, and guidelines for tumor surveillance. *Horm Res Pediatr* 2013;**80**:457–65.
- [64] He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res* 2001;**49**:244–51.
- [65] Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Boux de Casson F, Rouleau S, Coutant R. The insulin-like growth factor-I response to growth hormone is increased in prepubertal children with obesity and tall stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:629–35.
- [66] Zachmann M, Sobradillo B, Franck M, Frisch H, Prader A, Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions. *J Pediatr* 1978;**93**:749–55.
- [67] De Waal WJ, Greyn-Fokker MH, Stijnen T, van Gurp EA, Toolens AM, de Munick Keizer Schrama SM, et al. Accuracy of final height prediction and effect of growth-reductive therapy in 362 constitutionally tall children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;**81**:1206–16.
- [68] Venn A, Bruinsma F, Werther G, Pyett P, Baird D, Jones P, et al. Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility. *Lancet* 2004;**364**:1513–8.
- [69] Hendriks AE, Drop SL, Laven JS, Boot AM. Fertility of tall girls treated with high-dose estrogen. a dose-response relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:3107–14.

N. Bouhours-Nouet, Praticien hospitalier.

Service d'endocrinologie et de diabétologie pédiatriques, Pôle Femme-Mère-Enfant, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France.
Centre de référence des pathologies rares de la réceptivité hormonale, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France.

A. Donzeau, Chef de clinique-assistante des Hôpitaux.

Service d'endocrinologie et de diabétologie pédiatriques, Pôle Femme-Mère-Enfant, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France.

R. Coutant, Professeur des Universités, praticien hospitalier (recoutant@chu-angers.fr).

Service d'endocrinologie et de diabétologie pédiatriques, Pôle Femme-Mère-Enfant, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France.
Centre de référence des pathologies rares de la réceptivité hormonale, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bouhours-Nouet N, Donzeau A, Coutant R. Conduite pratique devant une anomalie de la croissance. *EMC - Pédiatrie* 2015;10(4):1-22 [Article 4-005-A-10].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)

11 iconographies supplémentaires

Iconosup 16

Courbe de croissance staturale d'une fille présentant une taille inférieure à -3 DS pour l'âge et le sexe (124 cm à 11 ans) devant conduire à une évaluation. Taille du père : 175 cm ; taille de la mère : 163 cm ; taille cible corrigée : 166 cm.

[Cliquez ici](#)

Iconosup 17

Courbe de croissance staturale d'une fille présentant une petite taille en référence à celle de ses parents devant conduire à une évaluation. La taille de cette jeune fille de 9 ans est de 125 cm, soit -1 DS sur la courbe. La taille cible génétique est de 173 cm, soit +1,8 DS. La taille actuelle est inférieure de -2,8 DS (soit 2,8 couloirs de croissance) à la taille cible génétique. Taille du père : 182 cm ; taille de la mère : 170 cm ; taille cible corrigée : 173 cm.

[Cliquez ici](#)

Iconosup 18

Courbe de croissance staturale d'un garçon présentant un infléchissement statural significatif devant conduire à une évaluation. La taille de ce garçon de 9 ans est de 121 cm, soit -1,8 DS sur la courbe. La taille ne se maintient pas dans un couloir de croissance stable. Taille du père : 174 cm ; taille de la mère : 162 cm ; taille cible corrigée : 177 cm.

[Cliquez ici](#)

Iconosup 19

Courbe de croissance staturopondérale d'une fille montrant clairement le contraste entre l'infléchissement statural marqué et la prise de poids très rapide. Il doit faire éliminer une cause endocrinienne de principe, en premier lieu l'hypercorticisme.

[Cliquez ici](#)

Iconosup 20

Courbe de croissance staturopondérale présentant une cassure staturale marquée conduisant au diagnostic de craniopharyngiome. Il existait un panhypopituitarisme en préopératoire. Normalisation de la croissance staturale sous traitement hormonal substitutif - Minirin[®]; Lévothyrox[®]; hydrocortisone, hormone de croissance, estrogènes, GH : *growth hormone* ; TC : taille cible ; E2 : estrogènes.

[Cliquez ici](#)

Iconosup 21

Courbe de croissance staturopondérale d'un adolescent présentant un infléchissement statural progressif marqué. Il s'agit d'un déficit somatotrope partiel idiopathique. La puberté a démarré spontanément dans les six mois suivant la mise en route du traitement par hormone de croissance. La taille finale est légèrement supérieure à la taille cible génétique. GH : *growth hormone* ; TC : taille cible.

[Cliquez ici](#)

Iconosup 22

Courbe de croissance staturale d'une jeune fille ayant consulté tardivement, une fois sa puberté achevée, pour petite taille. La puberté fut chez elle spontanée et complète. Le paradoxe entre sa taille finale et sa taille cible génétique conduit bien évidemment

à la réalisation d'un caryotype standard qui retrouve une mosaïque turnerienne 45X0 ; 46XX. Taille du père : 182 cm ; taille de la mère : 170 cm ; taille cible corrigée : 173 cm. TC : taille cible.

[Cliquez ici](#)

Iconosup 23

Courbe de croissance staturopondérale d'une fille porteuse d'une dyschondrostéose dans le cadre d'une délétion familiale du gène *SHOX*. Son retard statural initial est significatif, à -3 DS. Elle bénéficie d'un traitement par hormone de croissance pendant neuf ans, lui permettant d'acquérir une taille finale à 150 cm. TC : taille cible.

[Cliquez ici](#)

Iconosup 24

Courbe de croissance d'un adolescent présentant un retard simple de croissance et de puberté. Il a consulté à 15 ans pour son retard statural et son impubérisme. Des injections de testostérone retard à petites doses pendant trois mois ont permis d'induire le démarrage pubertaire, l'accélération staturale. La croissance et le développement pubertaire se sont ensuite normalisés. TC : taille cible.

[Cliquez ici](#)

5 informations supplémentaires

Infosup 1

Morbidité et mortalité mondiales de la trichinellose.

[Cliquez ici](#)

Infosup 2

Étiologies des déficits en hormone de croissance.

[Cliquez ici](#)

Infosup 3

Causes des retards de croissance intra-utérins.

[Cliquez ici](#)

Infosup 4

Critères diagnostiques du syndrome de Marfan.

[Cliquez ici](#)