

République Algérienne Démocratique et Populaire  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ⵜⴰⵎⴰⵎⵓⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵎⵓⵔⴰⵏⵜ  
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B.BENZERDJEB - TLEMEN



جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د.ب.بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THEME

Retard staturopondérale chez l'enfant  
Focus sur le déficit en hormone de croissance GH.

**SERVICE:**Endocrinologie-Diabétologie CHU Tlemcen.

**PRESENTE PAR :**

BELADJERI Fatima Zohra.

BELMIMOUN Fatima Zahra Yasmine.

SADOK Mohammed.

**ENCADRE PAR Professeur KHELIL Nour EL Houda.**

«Professeur en Endocrinologie-Diabétologie CHU Tlemcen».

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024.

## **Remerciements:**

On tiens à exprimer notre plus profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire de fin d'études en médecine.

En premier lieu, on remercie sincèrement notre encadrant, le Professeur KHELIL Nour El Houda, pour son accompagnement précieux tout au long de ce travail.

Votre expertise, vos conseils avisés et votre soutien inconditionnel ont été des éléments essentiels dans l'aboutissement de ce projet. Merci pour votre disponibilité, votre patience et pour avoir partagé avec moi votre passion pour la médecine.

On souhaite également remercier tous les membres du corps enseignant et le personnel de la faculté de médecine pour leurs enseignement de qualité et leur aide précieuse durant nos années d'études.

Nos remerciements vont également à nos camarades de promotion pour leurs amitiés, leurs soutiens moraux et les moments de partage qui ont enrichi cette expérience académique.

On n'oublie pas nos familles, en particulier nos parents, pour leurs amours, leurs soutiens constants et leurs encouragements. Votre confiance a été une source de motivation inestimable.

Enfin, on remercie tous les patients et le personnel médical qu'on a eu la chance de côtoyer lors de nos stages cliniques. Vos témoignages et vos expériences sont été des sources d'apprentissage inestimables.

Merci à tous.

## **Table des matières :**

1	Introduction.....	5
2	Physiologie de la croissance .....	6
2.1	Etapes de croissance.....	6
2.1.1	• Croissance fœtale intra-utérine .....	6
2.1.2	• Croissance postnatale de 0 à 4 ans .....	7
2.1.3	• De l'âge de 4 ans à la puberté.....	7
2.1.4	• Évolution de la puberté .....	7
2.1.5	Tanner (stades du développement pubertaire) :.....	10
2.1.5.1	Chez la fille le développement mammaire est classé : .....	10
2.1.5.2	Chez le garçon :.....	11
2.2	Biométrie de la croissance :.....	12
2.2.1	Paramètres mesurés .....	12
2.2.1.1	Mesures staturales .....	12
2.2.1.1.1	Taille :.....	13
2.2.1.1.2	Vitesse de croissance :.....	14
2.2.1.1.3	Envergure : .....	14
2.2.1.1.4	Segment supérieur et inférieur :.....	14
2.2.1.1.5	Taille cible :.....	15
2.2.1.1.6	Périmètre crânien :.....	15
2.2.1.1.7	Courbes de croissance : .....	15
2.2.1.2	Mesures pondérales : .....	16
2.2.1.2.1	Le poids :.....	16
2.2.1.3	Paramètres calculés :.....	22
2.2.1.3.1	L'indice de masse corporelle :.....	22
2.2.1.3.2	Le calcul du rapport périmètre brachial/périmètre céphalique : .....	22
2.2.1.3.3	Le poids par rapport à la taille :.....	22
2.2.1.3.4	L'indice de corpulence ou indice de Quetelet (kg/m <sup>2</sup> ) : .....	22
2.3	Facteurs influençant la croissance.....	22
2.3.1	Déterminants environnementaux :.....	22
2.3.2	Déterminants génétiques : .....	23
2.3.3	Facteurs osseux :.....	23
2.3.3.1	Méthode morphologique de Greulich et Pyle (1959) .....	24
2.3.3.2	Test de Risser .....	25

2.3.3.3	Méthode de Sauvegrain et Nahum .....	26
2.3.4	Déterminants hormonaux : .....	27
2.3.4.1	Les stéroïdes sexuelles : .....	27
2.3.4.2	Hormones thyroïdiennes : .....	27
2.3.4.3	Hormone de croissance et système des IGF : .....	27
3	Croissance pathologique : .....	30
3.1	DEFINITION DU RETARD DE CROISSANCE STATURO-PONDERAL : .....	30
3.2	HISTORIQUE : .....	30
3.3	EPIDEMIOLOGIE : .....	31
3.4	CLINIQUE ET PARACLINIQUE DANS LA RECHERCHE DU RETARD DE CROISSANCE : .....	31
3.4.1	Examen clinique .....	31
3.4.1.1	Anamnèse : .....	31
3.4.1.1.1	Antécédents familiaux : .....	31
3.4.1.1.2	Les antécédents personnels : .....	32
3.4.1.1.3	Les troubles fonctionnels : .....	32
3.4.1.2	Examen physique : .....	32
3.4.1.3	Établissement d'une courbe de croissance : .....	33
3.4.2	Le bilan paraclinique : .....	33
3.4.2.1	Biologie : .....	34
3.4.2.1.1	Analyses sanguines : .....	34
3.4.2.1.2	Analyses d'urine : .....	34
3.4.2.2	Imagerie : .....	34
3.4.2.2.1	Radiographie thoracique : .....	34
3.4.2.2.2	Radiographie de la main et du poignet gauches : .....	34
3.4.2.2.3	Échographie transfontanellaire : .....	34
3.4.2.2.4	Échographie abdominale : .....	34
3.4.2.2.5	Échocardiographie : .....	35
3.4.2.2.6	IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) : .....	35
3.4.2.2.7	Scanner (CT scan) : .....	35
3.4.2.3	Tests spécifiques.....	35
3.4.2.3.1	Tests génétiques : .....	35
3.4.2.3.2	Tests de dépistage néonatal : .....	35
3.4.2.3.3	Tests allergologiques : .....	35

3.4.3	ETIOLOGIES DU RETARD DE CROISSANCE STATURO-PONDERAL :.....	35
3.4.3.1	Causes viscérales :.....	35
3.4.3.2	La maladie cœliaque :.....	36
3.4.3.3	Causes nutritionnelles :.....	36
3.4.3.4	Causes affectives :.....	36
3.4.3.5	Causes génétique :.....	37
3.4.3.6	Les maladies osseuses :.....	37
3.4.3.7	Les syndromes poly malformatifs :.....	37
3.4.3.7.1	Syndrome de Turner :.....	37
3.4.3.7.2	Syndrome de Prader-Willy :.....	39
3.4.3.7.3	Le syndrome de Rubinstein-taybi :.....	40
3.4.3.7.4	Le syndrome de Noonan :.....	40
3.4.3.7.5	Le syndrome des 3M :.....	41
3.4.3.8	Etiologies endocriniennes :.....	42
3.4.3.8.1	Thyroïdiennes.....	42
3.4.3.8.2	Surréaliennes :.....	44
3.4.3.8.3	Déficit en hormone de croissance.....	46
4	Déficit en hormone de croissance :.....	47
4.1	Introduction :.....	47
4.2	Epidémiologie :.....	47
4.3	Physiologie :.....	48
4.4	Clinique et symptomatologie :.....	50
4.5	Etiologies :.....	50
4.5.1	Étiologies Congénitales :.....	50
4.5.2	Les étiologiesaquisées :.....	51
4.6	Physiopathologie :.....	52
4.7	Examens paracliniques :.....	53
4.7.1	Tests statiques :.....	54
4.7.2	Tests hormono dynamiques :.....	55
4.7.2.1	Test de Stimulation à l'Insuline.....	55
4.7.2.2	Test de Stimulation à l'Arginine.....	55
4.7.2.3	Test de Stimulation au Glucagon.....	56
4.8	Traitement du déficit en hormone de croissance :.....	57
5	Références :.....	59

# **1 Introduction**

La croissance est un processus complexe influencé par de multiples facteurs, notamment la génétique, le contenu énergétique des aliments, la teneur en oxygène des cellules et des facteurs sociaux.

La croissance linéaire du jeune enfant est reflétée par l'indice taille/âge. Un déficit de cet indicateur (plus de deux écarts-types au-dessous des valeurs définies pour la population de référence NCHS/OMS) révèle des problèmes de santé et de nutrition aux effets cumulatifs et on parle alors de retard de croissance. En dépit de sa grande fréquence à travers le monde en développement, et malgré plusieurs réunions scientifiques consacrées spécifiquement à ce sujet, on ne sait pas encore de manière précise quelles sont les causes métaboliques à l'origine de ce phénomène de malnutrition. S'agissant d'un phénomène chronique, de développement lent, dont l'indicateur de référence indiqué ci-dessus ne donne qu'une idée rétrospective et cumulative, on en est souvent réduit à des hypothèses quant au moment exact de son apparition et de son développement chez différents enfants (1). Le retard de croissance peut apparaître très tôt, dès les premiers mois de la vie.

Aussi, le retard peut dépendre bien des facteurs liés à la période prénatale que des conditions de vie au cours des premières années après la naissance. Cette vision générale du phénomène, basée sur différentes observations et modèles(1, 2)

La taille est donc une mesure du patrimoine génétique, de la santé et des conditions de vie d'une personne. En l'absence de maladie préexistante, ces facteurs externes, lorsqu'ils sont présents, permettent à chaque individu d'atteindre son potentiel de croissance génétiquement prédéterminé(3)

Le retard de croissance ou retard staturo-pondéral (RSP) est l'une des conséquences d'une faible croissance. C'est une maladie courante chez les enfants(4).

Les retards de poids et/ou de taille supérieurs à deux écarts types doivent faire l'objet d'une enquête.

Un retard lié au poids conduira en priorité à rechercher une maladie digestive ou une maladie chronique (cardiaque, rénale ou hépatique) ; tandis qu'un retard lié à la taille conduira en priorité à rechercher une maladie endocrinienne constitutionnelle (5).

Aussi, un retard de croissance peut être causé par un problème du système hormonal qui se caractérise par un manque d'hormones de croissance (GHD) associé à une pathologie au niveau hypophysaire, ou plus communément, idiopathique(6).

Le déficit en hormones de croissance est une cause rare de retard de croissance, pouvant être d'origine congénitale ou acquise, et se manifestant généralement pendant l'enfance ou à l'âge adulte (7).

Son diagnostic est souvent retardé en raison du retard de croissance significatif ; cela est confirmé par l'absence de réponse aux tests de stimulation de la GH, d'insuline et de glucagon. Un diagnostic erroné et un traitement précoces peut entraîner des difficultés évidentes dans le développement (8).

Le déficit en hormones de croissance est difficile à diagnostiquer. Les tests de stimulation GH, qui ont des valeurs seuils prédéfinies, font partie du processus d'évaluation. Plusieurs tests sont utilisés en fonction de l'âge de l'individu. Une fois le diagnostic confirmé par deux examens, le traitement se poursuit jusqu'à la fin de la croissance(9).

Établir un diagnostic de déficit en hormone de croissance est crucial pour le traitement à long terme du patient. Un diagnostic précis est essentiel, car la thérapie de substitution en hormone de croissance (rGH) est très efficace pour le GHD, permettant aux patients d'atteindre une taille adulte normale selon leur potentiel génétique. Un diagnostic erroné peut entraîner des coûts inutiles et exposer les patients à des effets indésirables rares (10).

## **2 Physiologie de la croissance**

La croissance humaine commence par le clivage du zygote et se termine à la fin de l'adolescence, lorsque la croissance des os longs s'arrête. La croissance linéaire dépend de la structure squelettique : les chondrocytes du cartilage de la plaque de croissance prolifèrent, augmentent de volume, puis s'ossifient, ce qui conduit à la fusion des régions épiphysaire distale et métaphysaire centrale. Ce processus complexe est influencé par des facteurs génétiques, nutritionnels, environnementaux et hormonaux, et évolue selon les étapes de la croissance, qui incluent la période prénatale, la petite enfance, l'enfance et l'adolescence (11).

### **2.1 Etapes de croissance**

#### **2.1.1 •Croissance foetale intra-utérine**

Le retard de croissance intra-utérin, une complication obstétricale fréquente, affecte jusqu'à 10 % des grossesses et est souvent causé par une pathologie placentaire(12).

Elle est très agile (50 cm en un an). Les facteurs génétiques (tailles parentales) ont peu d'influence sur la croissance intra-utérine, contrairement aux apports nutritionnels du placenta, comme l'insuline et l'IGF-2. L'échographie permet d'évaluer cette croissance en mesurant le diamètre bipariétal (entre 15 et 26 semaines) et la taille du fémur (jusqu'à la trentième semaine). Des tables de référence aident à estimer la taille, le poids et le périmètre crânien à la naissance en fonction du terme, ce qui permet d'identifier les enfants présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU) (13).

#### 2.1.2 • Croissance postnatale de 0 à 4 ans

Il s'agit d'une croissance rapide, mais elle diminue rapidement : 24 cm la première année, 12 cm la deuxième année, 8 cm la troisième année et 6 cm la quatrième. L'évolution de cette phase de croissance se caractérise par une réduction de l'influence des facteurs intra-utérins au profit des facteurs génétiques, de la nutrition et des facteurs hormonaux (hormones thyroïdiennes, puis hGH).

Au cours de cette période de développement, l'accélération de la vitesse de croissance, ou à l'inverse un ralentissement progressif et modéré, peut être physiologique si cela entraîne l'entrée de l'enfant dans son cheminement de croissance génétiquement programmé (13).

#### 2.1.3 • De l'âge de 4 ans à la puberté

L'enfant grandit plus lentement, régulièrement et diminue progressivement jusqu'à la puberté (de 7 cm/an à 4 ans dans les deux sexes, à 5 cm/an en moyenne vers 11–12 ans pour les garçons et 5,5 cm/an pour les filles entre 9 et 10 ans par exemple). La génétique (concept de couloir de croissance), l'axe somatotrope et les hormones thyroïdiennes ont une influence significative sur elle.

Différents aspects intéressants sont à souligner : En règle générale, il est nécessaire de faire une croissance régulière et de se situer dans le processus de croissance génétique. Il est important de signaler tout changement de couloir ou tout ralentissement excessif de la vitesse de croissance (< 4 cm/an). Si l'on a un retard pubertaire, cette période de ralentissement de la croissance continue(13).

#### 2.1.4 • Évolution de la puberté

Elle se caractérise par une accélération de la vitesse de croissance staturale qui est largement influencée par les stéroïdes sexuels. Les repères de croissance pour un début

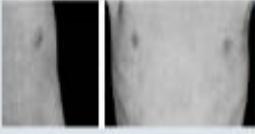
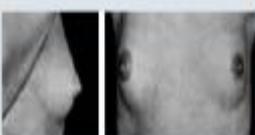
pubertaire à un âge moyen sont donnés dans les deux sexes : ils sont plus précoces si la puberté commence plus tôt et plus tardifs si elle commence plus tard.

Le gain statural de la puberté est partiellement lié à l'âge de début de la puberté : il est d'autant plus important que la puberté commence tôt. Cependant, la taille finale n'est pas significativement influencée par l'âge de début de la puberté, à condition que la puberté commence dans les limites physiologiques.

Chez le garçon, tout comme chez la fille, les étapes du développement pubertaires sont cotées de 1 (absence de développement pubertaire) à 5 (développement complet adulte) selon la classification de Marschall et Tanner(13).

- Chez les filles, la première manifestation de la puberté est le développement des glandes mammaires, qui commence en moyenne à 11 ans (entre 8 et 13 ans pour 95 % des filles) et se complète en quatre ans(13). L'apilosité pubienne apparaît généralement six à douze mois après le début du développement mammaire et atteint son aspect adulte en deux à trois ans. La pilosité axillaire apparaît en moyenne 12 à 18 mois plus tard et se développe en deux à trois ans. La vulve subit des changements : horizontalisation, hypertrophie des petites lèvres, accentuation des grandes lèvres, augmentation discrète du clitoris, et sécrétions (leucorrhées). Les premières règles (ménarche) surviennent vers 13 ans (entre 10 et 16 ans), environ deux à deux ans et demi après les premiers signes de puberté (au maximum quatre ans après). Les hémorragies ne deviennent cycliques qu'au bout de 18 à 24 mois, lorsque les cycles deviennent ovulatoires.
- Chez les garçons, le premier signe de puberté est l'augmentation du volume testiculaire, qui survient en moyenne entre 11 et 13 ans (entre 9 et 14 ans pour 95 % des garçons). Cela reflète le développement des tubes séminifères, induit par l'augmentation de la FSH. Le volume testiculaire devient supérieur ou égal à 4 ml, ou la longueur testiculaire supérieure ou égale à 2,5 cm. La pilosité pubienne 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 des cuisses et vers l'ombilic. L'augmentation de la taille de la verge, qui commence vers 13 ans, survient environ un an après l'augmentation du volume testiculaire et dépasse 5 à 6 cm. La pilosité axillaire apparaît 12 à 18 mois après l'augmentation du volume testiculaire, tandis que la pilosité faciale, la pilosité corporelle, et la mue de la voix se développent plus tardivement. Ces changements 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(13).

TABLEAU 1		TABLEAU 2			
Le développement mammaire selon Tanner		La pilosité pubienne (fille) selon Tanner			
S1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Absence de développement mammaire</li> </ul>		P1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Absence de pilosité</li> </ul>	
S2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole</li> </ul>		P2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quelques poils longs sur le pubis</li> </ul>	
S3	<ul style="list-style-type: none"> <li>La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole</li> </ul>		P3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse</li> </ul>	
S4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Développement maximum du sein (sillon sous-mammaire)</li> <li>Saillie de l'aréole sur la glande</li> </ul>		P4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pilosité pubienne fournie</li> </ul>	
S5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspect adulte</li> <li>Disparition de la saillie de l'aréole</li> </ul>		P5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pilosité adulte</li> </ul>	

**Figure 02 :le développement mammaire et de la pilosité pubienne chez la fille selon la classification de Tanner(14).**

Le développement des organes génitaux externes du garçon selon Tanner		
G1	■ Testicules et verge de taille infantile	
G2	■ Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 mL (L 25 à 30 mm)	
G3	■ Continuation de l'accroissement testiculaire de 6 à 12 mL (L 30-40 mm)	
G4	■ Accroissement testiculaire de 12 à 16 mL (L 40-50 mm) et de la verge	
G5	■ Morphologie adulte	

i

**Figure 03 :développement des organes génitaux externe du garçon selon la classification de Tanner(14).**

### 2.1.5 Tanner (stades du développement pubertaire) :

Evaluation clinique de l'évolution pubertaire avec classement en cinq stades du développement mammaire (S) et de la pilosité pubienne (P) chez la fille, du développement des organes génitaux (G) et de la pilosité pubienne (P) chez le garçon.

#### 2.1.5.1 Chez la fille le développement mammaire est classé :

- S1 : stade impubère ; pas de développement mammaire,
- S2 : légère voussure du sein, auréole élargie, mamelon un peu saillant (« bourgeon de sein ») parfois unilatérale au début ; âge : 10 ½ à 11 ans ±2,
- S3 : augmentation du volume du sein dont la forme se dessine ; sein et aréole sur le même plan ; 12 ± 2 ans ;
- S4 : le sein est nettement dessiné, l'aréole est surélevée par rapport à la peau adjacente ; 13 ± 2 ans ;
- S5 : développement type adulte, sillon sous-mammaire dessiné ; 14 ½ ± 3.½ ans.

L'évolution de la pilosité pubienne est classée :

- P1 : stade impubère, simple duvet clair, vulve verticale,
- P2 : apparition de quelques poils colorés, droits, clairsemés sur les grandes lèvres et le pubis ; vulve horizontale ; âge :  $11 \frac{1}{2} \pm 2$  ans
- P3 : la pilosité s'étend vers le pubis, les poils sont incurvés ;  $12 \frac{1}{2} \pm 2$  ans,
- P4 : extension vers le haut et latéralement de la pilosité ;  $12 \frac{3}{4} \pm 2$  ans,
- P5 : stade adulte : aspect triangulaire à base supérieure horizontale, extension à la racine des cuisses ; âge  $14 \frac{1}{2} \pm 2$  ans.

La pilosité axillaire apparaît un an à un an et demi après l'apparition de la pilosité pubienne. Les premières règles surviennent environ deux ans et demi après le début du développement mammaire S2, soit entre onze et quinze ans, en moyenne à treize ans et trois mois.

#### 2.1.5.2 Chez le garçon :

- G1 : stade prépubère : pas de modification de la taille des testicules (2 x 1 cm) ni du pénis ;
- G2 : augmentation de la taille des testicules, supérieure à 25x13 mm, et de leur volume : 4 à 6ml, modification de la peau du scrotum ; âge :  $11 \frac{1}{2} \pm 1$  ans ;
- G3 : augmentation de la longueur du pénis ; testicules : 30 à 40mm de long, vol. 6 à 12ml ; âge :  $12,5 \pm 2$  ans ;
- G4 : élargissement du pénis, développement du gland ; testicules : 40 à 50mm ; vol. : 12 à 16 ml ; âge :  $13,8 \pm 2$  ans ;
- G5 : aspect adulte ; testicules : 4 à 5cm x 3cm ; âge :  $14,9 \pm 2$  ans.

Pilosité pubo-scrotale :

- P1 : impubère, fin duvet ;
- P2 : apparition à la base du pénis de poils droits, légèrement colorés ; âge moyen : 13,4 ans

- P3 : extension d'une pilosité clairsemée, colorée vers le pubis et la base du scrotum qui se pigmente, vers 14 ans ;
- P4 : la pilosité pubienne s'étend vers le scrotum et les plis génito-cruraux ; âge 14 ½ ans ;
- P5 : pilosité type adulte remontant en pointe sus-pubienne ; âge moyen : 15ans.

La pilosité axillaire apparaît un à deux ans après le stade P2.

Une gynécomastie transitoire peut se produire en début d'évolution pubertaire chez le garçon.

Dans les deux sexes le début de la puberté est lié à l'augmentation de la sécrétion hormonale de l'axe hypothalamo--hypophyso-gonadique. L'apparition des premiers poils pubiens colorés (pub arche) est liée à la stimulation de la glande surrénale par la corticostimuline avec sécrétion de la DHA (déhydro-épiandrostérone) et à la sécrétion de testostérone chez le garçon.

La puberté est dite précoce si les caractères secondaires apparaissent avant 8 ans chez la fille et 9 à 10 ans chez le garçon. Elle est tardive si le début du développement mammaire (thélarche) est au-delà de 13 ans chez la fille et, chez le garçon en l'absence de développement génital à 14 ans(15).

## **2.2 Biométrie de la croissance :**

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(13).

### **2.2.1 Paramètres mesurés**

#### **2.2.1.1 Mesures staturales**

Mesurer les enfants est un geste sémiologique de routine mais qui nécessite néanmoins une certaine précision et une certaine reproductibilité. Les différentes mesures staturales doivent idéalement être effectuées par le même observateur utilisant le même instrument.

Plusieurs mesures doivent être prises et une moyenne de ces mesures doit être réalisée pour obtenir la taille de l'enfant.

Afin de bien surveiller la croissance d'un enfant, il convient de le mesurer tous les mois la première année, tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 2 ans puis tous les ans, avec un rapprochement de la surveillance tous les 6 mois lors de la période pubertaire.

Si un infléchissement de la vitesse de croissance est constaté, il sera impératif de revoir l'enfant dans les deux mois suivants s'il est âgé de moins de 12 mois, dans les 4 mois suivants s'il est âgé de 1 à 4 ans et dans les 6 mois suivants si l'enfant a plus de 4 ans.

En cas de confirmation de l'infléchissement statural, il sera alors nécessaire de réaliser des explorations biologiques.

#### 2.2.1.1.1 Taille :

La taille peut être mesurée couchée ou debout. La taille couchée est appelée longueur.

. Ces mesures doivent être répétées au cours du même examen et effectuées par le même observateur. Il existe de petites variations entre plusieurs mesures successives (faire 3 mesures et retenir la moyenne). Ces mesures exprimées en cm sont représentées sur des courbes de référence. Celles-ci permettent de définir l'âge staturale (AS) c'est-à-dire l'âge auquel la taille moyenne est celle retrouvée pour le sujet mesuré. L'âge chronologique (AC) étant l'âge réel du sujet.

Jusqu'à l'âge de 2-3 ans environ, l'enfant doit être mesuré en position allongée à l'aide d'une toise rigide. Cette mesure est plus précise. La position de l'enfant est bloquée par deux personnes.

L'une maintiendra l'appui de la tête contre la planchette servant de support fixe et l'autre appuiera la plante des pieds contre la planche mobile. Quant aux enfants plus grands, ils sont mesurés debout, tête défléchie, à l'aide d'une toise murale fixée. L'enfant se tient sur un plancher plat, sans chaussure, les talons joints à 45°.

Il doit être droit avec 4 points d'appui au mur (l'occiput, les épaules, les fesses et les talons joints)

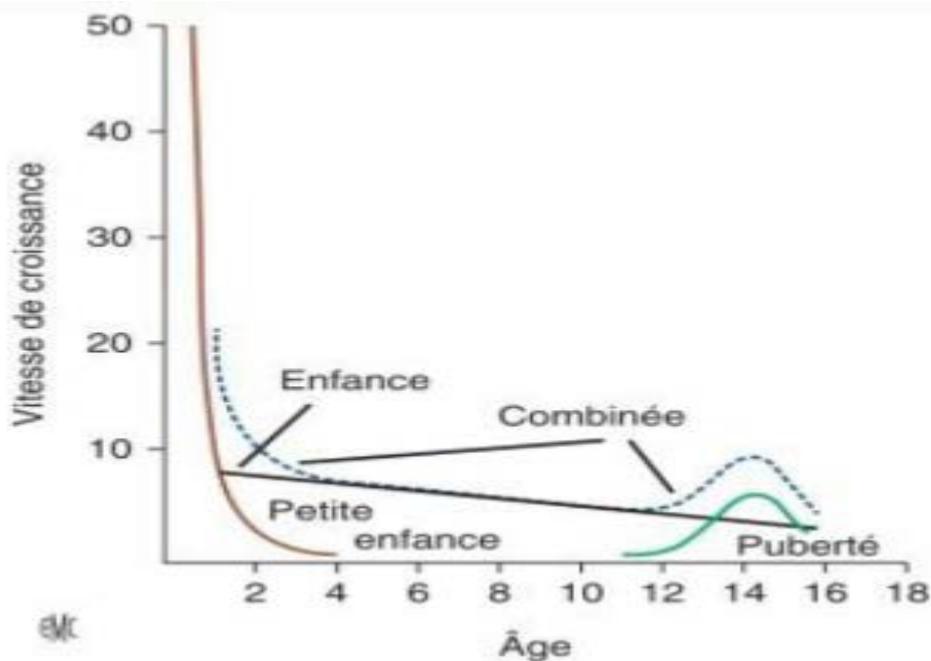
La taille peut être exprimée en

-Percentiles : on admet que la population normale se situe entre le 3° et 97° percentile.

-Déviation standards : ce sont les courbes de l'organisation mondiale de la santé (OMS). On admet que 95 % de la population se répartit de part et d'autre de la moyenne entre +2 DS et -2 DS(16).

#### 2.2.1.1.2 Vitesse de croissance :

Il s'agit d'une mesure exprimée en nombre de centimètres gagnés par année, reportée sur les courbes et possiblement exprimée en déviations standards c'est à dire le nombre de centimètres acquis en une année. Elle peut se calculer sur une période plus réduite (mais d'au moins 6 mois)(17).



**Figure 04: Courbe de vitesse de croissance (VC) selon l'âge et les différentes phases de la croissance(13).**

#### 2.2.1.1.3 Envergure :

Il s'agit de la distance séparant l'extrémité des deux médius, bras tendu à l'horizontal. Elle doit être sensiblement équivalente à la mesure de la taille. Une différence significative peut orienter vers une anomalie osseuse = distance séparant l'extrémité des deux médius, patient debout bras en croix(17).

#### 2.2.1.1.4 Segment supérieur et inférieur :

L'évolution comparée des deux segments donne des informations sur l'évolution de la croissance en parallèle des membres et du tronc. Le segment supérieur représente la

distance entre le vertex et l'ischion (ou évaluation de la taille assis). Le segment inférieur est quant à lui évalué par la distance pubis-sol(14).

#### 2.2.1.1.5 Taille cible :

La taille cible décrit le potentiel statural génétique de l'individu, du fait de la forte héritabilité de la taille. Il s'agit d'une mesure statistique du potentiel de croissance. Elle est déterminée par la formule de Tanner :

$$(Taille\ du\ père\ en\ cm + Taille\ de\ la\ mère\ en\ cm) / 2 + ou - 6,5$$

Selon qu'il s'agit d'une fille (- 6,5) ou d'un garçon (+ 6,5) (3, 6, 37).

Elle est cependant difficilement interprétable en cas de différence importante entre les tailles des deux parents(18).

#### 2.2.1.1.6 Périmètre crânien :

Jusqu'à l'âge de cinq ans, la mesure du périmètre crânien doit être effectuée à chaque examen clinique.

Elle est réalisée en plaçant un mètre-ruban souple au-dessus des sourcils, en passant par la bosse occipitale et au-dessus des oreilles. La valeur retenue est la plus élevée en ayant pris soin d'éliminer l'épaisseur des cheveux.

La courbe de périmètre crânien permet de surveiller la croissance en général (dépistage d'une insuffisance ou d'un excès de croissance) et celle du cerveau plus particulièrement afin de détecter de manière précoce des anomalies de développement du système nerveux(3).

Il s'agit d'un indicateur du développement cérébral.

#### 2.2.1.1.7 Courbes de croissance :

Il s'agit d'une représentation gaussienne réalisée à partir de données de poids, taille et périmètre crânien de centaines de milliers d'enfants. Cela implique que 95% des enfants ont des mesures comprises entre -2 DS et +2 DS.

Ces courbes de croissance sont la pierre angulaire du diagnostic. Elles apportent une notion de dynamique au retard statural et il peut alors être constaté un infléchissement ou une cassure de la croissance, signe majeur qui doit alerter le médecin en charge du suivi de l'enfant.

En France, les courbes de croissance ont été actualisées en 2018 et sont désormais celles de « l'AFPA-CRESS/Inserm-CompuGroupMedical ». Les précédentes courbes (deSempé) avaient été établies sur des enfants nés dans les années cinquante et ne correspondaient plus aux tailles actuelles des enfants.

Sur ces nouvelles courbes, le comité d'expertise a souhaité insister sur la nécessité de prendre en compte la taille cible parentale dans l'interprétation des valeurs. La formule de calcul de la taille cible est donc désormais proposée en haut des courbes de taille et une flèche guide son report à la fin de la courbe de l'enfant. Pour chaque enfant, il est donc nécessaire non seulement d'évaluer l'allure globale de la courbe mais également la distance entre le couloir de croissance de l'enfant et la taille cible parentale.

De plus, si les courbes des filles et des garçons étaient déjà différentes pour les plus de 3 ans, il existe désormais également deux courbes entre 0 et 3 ans, et ce pour la taille et pour le poids. Sur l'ensemble des courbes, un nombre plus important de couloirs de croissance sont désormais représentés, ce qui permet de suivre plus aisément les trajectoires des courbes(19, 20).

#### 2.2.1.2 Mesures pondérales :

Les mesures staturales nécessitent en parallèle l'évaluation de la courbe pondérale puis le calcul et le report sur la courbe de l'IMC (indice de masse corporelle) avec la formule  $\text{poids en kg} / \text{taille}^2$  (en mètre). L'enfant doit être pesé nu, de préférence à distance des repas (à la même heure), si possible vessie vide et sur la même balance.

##### 2.2.1.2.1 Le poids :

Le poids est mesuré avec une balance chez un enfant déshabillé(17).

S'exprime soit en Kg ou en DS par rapport à la taille(16).











### 2.2.1.3 Paramètres calculés :

#### 2.2.1.3.1 L'indice de masse corporelle :

Doit être calculé ( $\text{poids [kg]}/\text{taille [cm]}^2$ ) ; il est le reflet de l'état nutritionnel et de la masse grasse(17).

#### 2.2.1.3.2 Le calcul du rapport périmètre brachial/périmètre céphalique :

Est le reflet de l'état nutritionnel chez l'enfant jusqu'à 5-6 ans. Ce rapport est normal lorsqu'il est supérieur à 0,3 ; on parle de dénutrition modérée lorsqu'il est entre 0,28 et 0,3 et de dénutrition sévère lorsqu'il est inférieur à 0,28 (23).

#### 2.2.1.3.3 Le poids par rapport à la taille :

s'obtient en comparant le poids par rapport au poids moyen pour la taille de l'enfant (âge statural) Il s'exprime en déviation standard (DS) par rapport à la taille ou mieux en pourcentage(4).

#### 2.2.1.3.4 L'indice de corpulence ou indice de Quetelet ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) :

Rapport du poids sur la taille au carré ; s'exprime en percentile et reflète au mieux l'état nutritionnel et la masse grasse(24)

## 2.3 Facteurs influençant la croissance

### 2.3.1 Déterminants environnementaux :

Facteurs nutritionnels Lors de la croissance, les besoins nutritionnels de l'enfant sont d'autant plus importants qu'ils doivent couvrir le métabolisme de base, les différentes fonctions nécessaires au maintien d'un bon état général, mais aussi permettre la croissance et le développement de l'enfant. Les besoins énergétiques sont particulièrement importants, surtout les 12 premiers mois de la vie. Les apports protéiques doivent compenser les pertes obligatoires, assurer les besoins de maintenance et permettre le développement de la masse musculaire et du squelette. Les glucides doivent assurer 50 à 55 % de l'apport énergétique total. Ils doivent aussi fournir à l'enfant les acides gras polyinsaturés, des sels minéraux, des oligoéléments et les vitamines nécessaires à la croissance de l'enfant, notamment la vitamine D pendant la 1ère année de vie puis pendant la période hivernale jusqu'à l'âge de 3 ans (6, 26).

L'importance des facteurs psychologiques dans le modèle pathologique constitué par le nanisme psychosocial, dans lequel le retard de croissance s'accompagne d'un taux d'IGF-1 (insuline-like growth factor 1) effondré, alors que la sécrétion de GH est normale. Les facteurs socio-économiques sont d'autant plus importants que le pays est pauvre (6).

### 2.3.2 Déterminants génétiques :

La taille est un caractère héritable. Selon des estimations, 70 à 90% de la taille d'un adulte sont génétiquement déterminés (27).

Le mécanisme génétique intervenant sur la croissance concerne différents gènes impliqués dans la synthèse des hormones et de leurs récepteurs. Les caractères anthropométriques se transmettent selon un mode polygénique complexe et mal connu.

Le patrimoine héréditaire joue un rôle majeur et la taille finale de l'enfant est d'ores et déjà en partie déterminée par la taille de chacun de ses parents, ce qui donne la notion de taille cible parentale ou taille génétique.

Cela se constate également par le fait que de nombreuses anomalies génétiques s'accompagnent d'un déficit de croissance (6).

### 2.3.3 Facteurs osseux :

L'os est un organe récepteur. Toute anomalie de la structure du cartilage ou de l'os peut avoir un retentissement sur la croissance staturale.

La formation osseuse dépend fortement du nombre de cellules ostéoblastiques. Les facteurs de simulation qui recrutent les cellules ostéoblastiques jouent un rôle essentiel dans la régulation de la formation osseuse. Plusieurs facteurs de croissance produits localement par les cellules de la moelle osseuse et les ostéoblastes régulent la croissance cellulaire et la différenciation des cellules ostéoblastiques. Ces facteurs de croissance peuvent être systémiques ou locaux et peuvent être stockés dans la matrice. Les facteurs sécrétés localement jouent un rôle de régulation dominant et sont stockés sous une forme active dans la matrice osseuse. Les facteurs de croissance agissent à la fois par des effets autocrines et paracrines, ou comme médiateurs locaux des hormones et des forces de compression. Le large éventail d'effets des facteurs de croissance locaux et des cytokines sur les cellules osseuses ainsi que les nombreuses interactions entre ces facteurs conduisent à une régulation précise de la fonction ostéoblastique. Ces facteurs jouent donc un rôle extrêmement important dans la régulation locale, la croissance cellulaire et la différenciation ostéoblastique, et sont fortement impliqués dans le contrôle local de la formation osseuse. Marie P. Facteurs de croissance et tissu osseux. Implications dans la formation de la matrice osseuse (28, 29).

La mesure de l'âge osseux s'effectue de manière courante chez l'enfant dans le bilan des troubles de croissance et de puberté, et en médecine légale afin d'évaluer l'âge chronologique.

De nombreuses méthodes ont été proposées, elles sont basées sur la corrélation de l'âge osseux avec l'âge chronologique. La méthode actuellement la plus utilisée est la méthode de Greulich et Pyle, qui fait appel à un atlas. Bien que relativement fiable, certains aspects de cette technique sont critiquables.

De nouvelles méthodes automatiques sont actuellement en cours d'évaluation(30, 31).Évaluer la maturation c'est évaluer la croissance résiduelle.

L'âge osseux est un indicateur de cette maturation. Sa détermination peut se faire par plusieurs méthodes qui chacune ont leurs limites et leurs inconvénients. Toutes les méthodes radiographiques font appel à une évaluation qualitative ou quantitative des noyaux d'ossification des os(32).

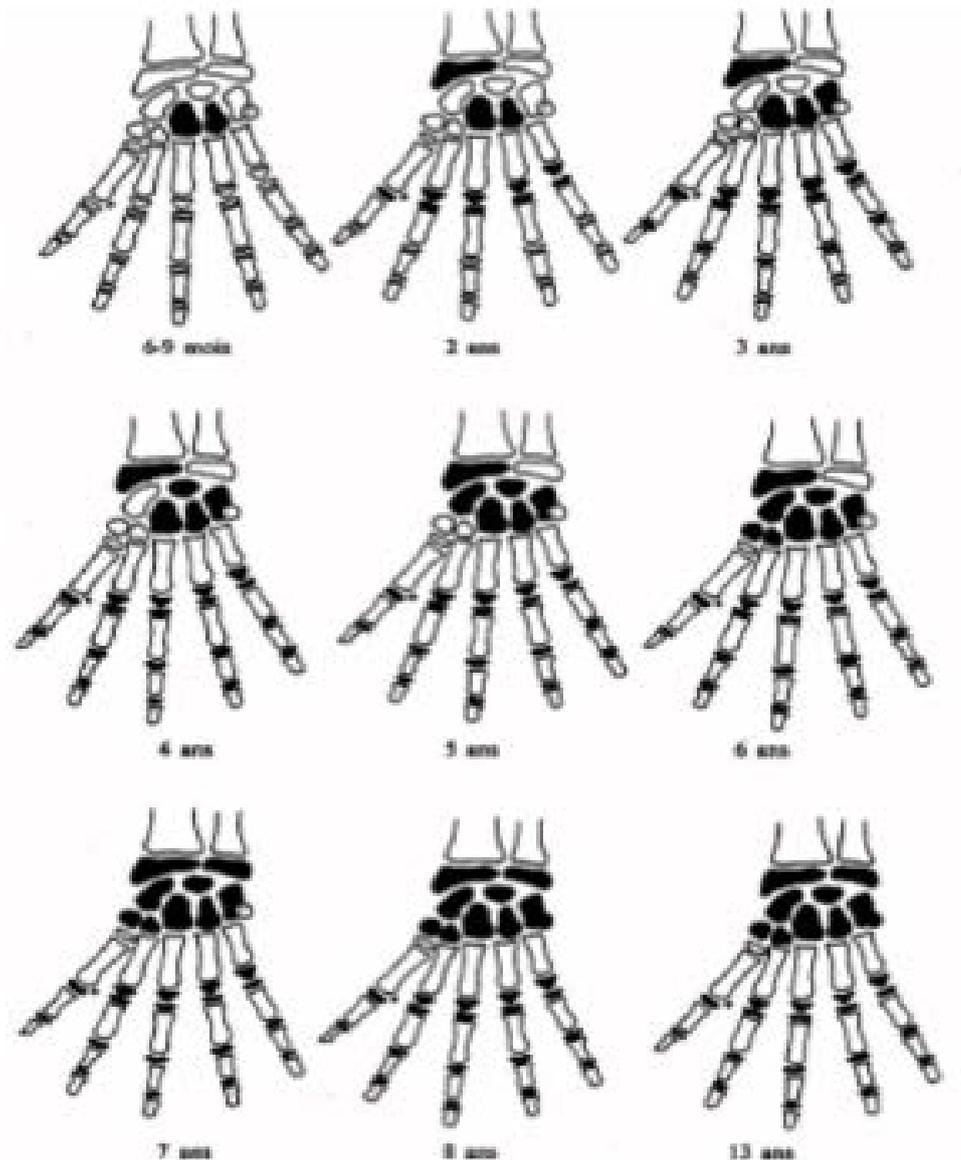
Il faut connaître l'existence des méthodes les plus utilisées détaillées plus loin :

- Méthode morphologique de Greulich et Pyle (1959)
- Test de Risser
- Méthode de Sauvegrain et Nahum

#### 2.3.3.1 Méthode morphologique de Greulich et Pyle (1959)

Elle compare les radiographies du patient (main et poignet gauches) à des radiographies de référence groupées dans un Atlas établi par Greulich et Pyle en 1959, chez des enfants américains de race blanche, en bonne santé, de Cleveland (Ohio,U.S.A.), dont les ancêtres étaient originaires d'Europe du Nord, de niveau d'éducation et de rang social au-dessus de la moyenne.

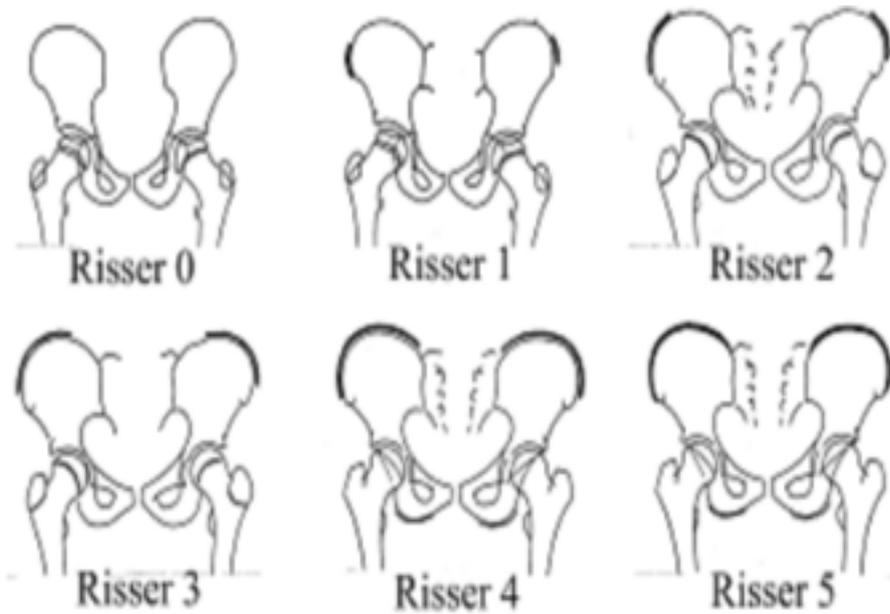
L'âge osseux est apprécié par le degré de maturation des points épiphysaires des phalanges, des métacarpiens et des os du carpe(33, 34).



**Figure 07 :maturation osseuse de la main(33, 34).**

### 2.3.3.2 Test de Risser

Gradient d'ossification qui se déroule autour de la crête iliaque à partir de 13 ans d'âge osseux pour les filles, et 15 ans d'âge osseux pour les garçons. Il s'inscrit sur le versant descendant du pic de croissance pubertaire, quelques mois après l'apparition des premières règles. A Risser 5, la maturation est complète(30, 35).



**Figure 08 :évaluation de Risser(30).**

### 2.3.3.3 Méthode de Sauvegrain et Nahum

D'après une radiographie du coude, on attribue une cote à chaque noyau épiphysaire ; toutes ces cotes sont additionnées et la somme reportée sur l'ordonnée : selon le sexe, on en déduit l'âge osseux sur l'abscisse. Cette méthode n'est applicable qu'au-delà de 10 à 11 ans. Elle peut être précieuse car c'est à ce moment de la croissance que l'âge osseux calculé selon Greulich et Pyle est le plus imprécis(36).



**Figure 09 :Evaluation de la maturation osseuse selon la technique de Sauvegrain et Nahum(36).**

#### 2.3.4 Déterminants hormonaux :

##### 2.3.4.1 Les stéroïdes sexuelles :

Augmentent la vitesse d'ossification des épiphyses (6).

Ils accélèrent la vitesse de la croissance à la puberté par deux mécanismes, l'Augmentation de la sécrétion de GH → IGF-I, et l' Action directe sur le cartilage de croissance.

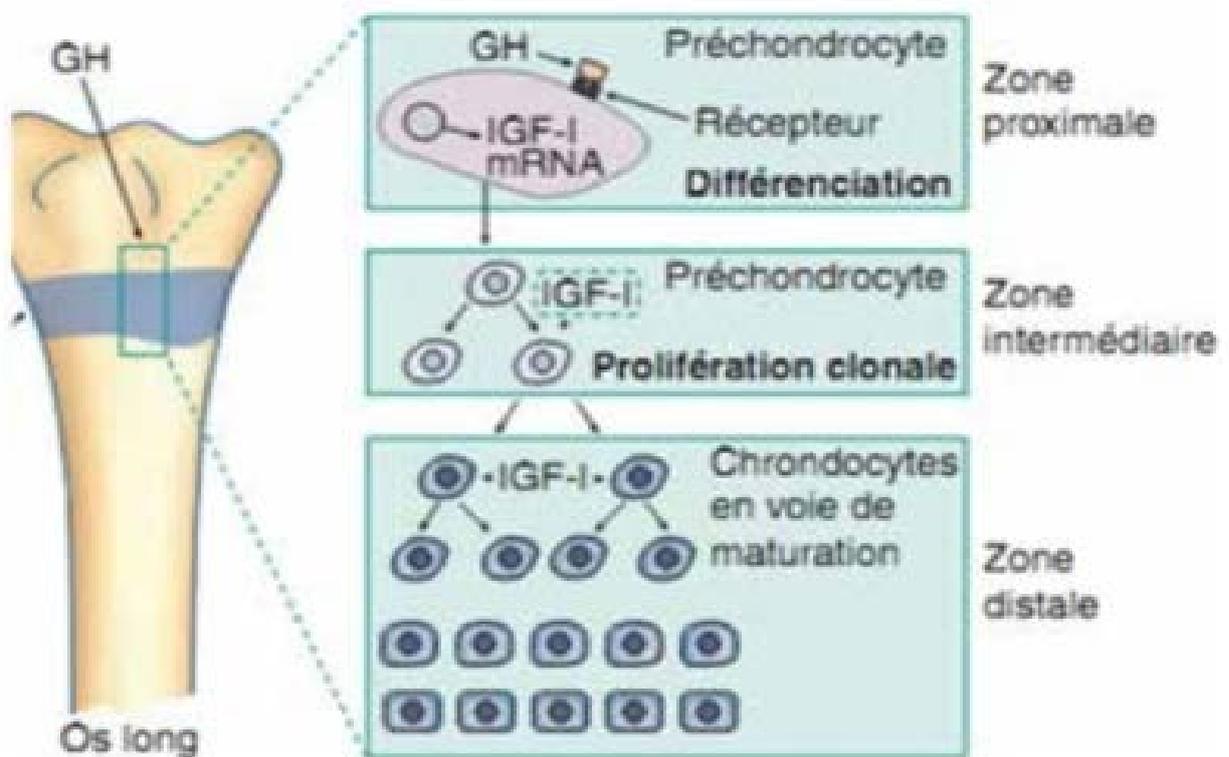
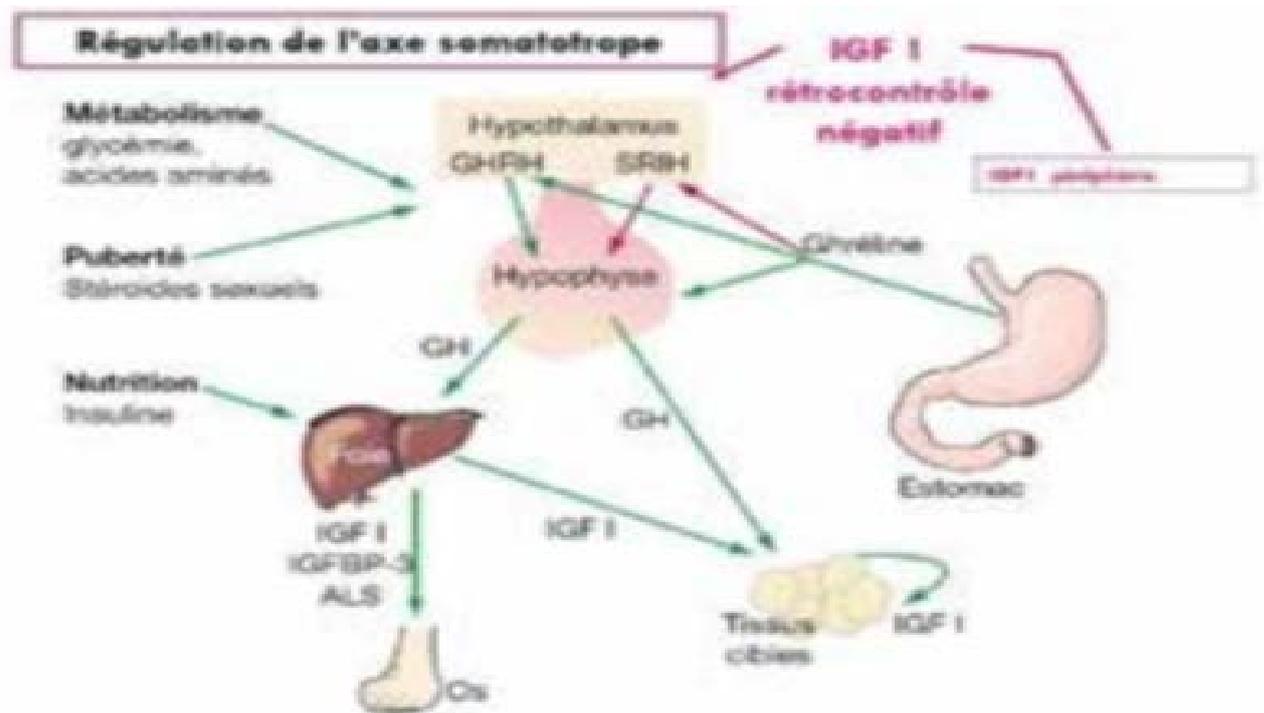
Une accélération de la maturation osseuse, se traduisant à la fin de la puberté, par une soudure du cartilage de conjugaison(6).

##### 2.3.4.2 Hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes agissent essentiellement sur la maturation osseuse au niveau des épiphyses, mais ont aussi une action locale sur le cartilage de croissance(37).

##### 2.3.4.3 Hormone de croissance et système des IGF :

L'hormone de croissance (GH) agit directement ou via le système des IGFs (InsulinGrowthFactors), principalement IGF1 et IGF2, dont elle régule la sécrétion, notamment au niveau hépatique. L'IGF1 joue un rôle crucial en se liant aux récepteurs IGFR dans les cartilages de croissance pour induire la chondrogenèse. Les IGF1 et IGF2 sont produits par de nombreux tissus, mais principalement par le foie, qui régule leur sécrétion en fonction de la nutrition. Leur action est à la fois endocrine et paracrine. La sécrétion de l'IGF1 est stimulée par la GH. Les IGFs circulent dans le sang liés à six protéines porteuses, les IGFBP (InsulinGrowth Factor Binding Proteins 1 à 6). En particulier, l'IGFBP3 libère continuellement l'IGF1 au niveau des tissus cibles. L'action des IGFs sur la croissance cartilagineuse se poursuit jusqu'à l'ossification complète de la plaque de croissance, qui survient à la puberté sous l'effet des œstrogènes(9).



Figure(10): Représentation de l'effet de la GH et de l'IGF1 sur le cartilage de croissance (16).

L'hormone de croissance est sécrétée par les cellules somatotropes de l'hypophyse et régulée par la somatolibérine (GHRH), qui stimule sa synthèse et sa libération, ainsi que par la somatostatine (SMS), qui inhibe sa production. La GH et l'IGF1 exercent un rétrocontrôle négatif sur ce processus. D'autres hormones, telles que la leptine, la ghréline, les hormones sexuelles, les glucocorticoïdes et les hormones thyroïdiennes, participent également à la régulation de la sécrétion de GH.

La ghréline est un facteur qui stimule l'appétit et favorise le stockage des graisses, tandis que l'hormone de croissance (GH) favorise la dégradation des graisses. La ghréline informe le cerveau sur les réserves lipidiques du corps tout en stimulant la sécrétion de GH(38).

### **3 Croissance pathologique :**

#### **3.1 DEFINITION DU RETARD DE CROISSANCE STATURO-PONDERAL :**

Le retard de croissance staturo-pondéral se manifeste quand un enfant présente un ralentissement à la fois de sa taille et de son poids par rapport aux standards considérés comme normaux pour son âge et son sexe. Ce ralentissement peut être causé par divers facteurs tels que des pathologies, une alimentation inadéquate, des conditions environnementales défavorables ou des influences génétiques. Il peut y avoir des conséquences significatives sur le développement physique et mental de l'enfant, nécessitant souvent une intervention médicale ou nutritionnelle pour stimuler une croissance et un développement adéquats.

Il est défini par une courbe de taille et ou poids inférieurs ou égaux à -2DS ou 3<sup>e</sup> percentile pour un âge et un sexe donné. Dite sévère si inférieure ou égale -3DS. Signifiant que l'individu en question présente une courbe de croissance qui est inférieure à 97% de la population générale dont la courbe de croissance a été standardisée(39, 40).

L'intérêt du suivi des courbes de croissance est important pour plusieurs raisons tels la recherche de pathologies mettant au jeu le pronostic vital comme les craniopharyngiomes ou le syndrome de Turner. Ainsi que des conséquences physiques et psychiques affectant l'individu dès son jeune âge jusqu'à l'âge adulte. Donc un bon suivi permet potentiellement de détecter une situation ou pathologie qui peut être traitée et ou évitée.

#### **3.2 HISTORIQUE :**

Le retard de croissance a été étudié et documenté depuis de nombreuses années. Les premières observations remontent à l'Antiquité, lorsque des médecins comme Hippocrate ont noté des variations dans la croissance physique des individus.

Au fil du temps, des études plus systématiques ont été menées pour comprendre les facteurs qui influent sur la croissance des enfants. Au 19<sup>e</sup> et au début du 20<sup>e</sup> siècle, des chercheurs ont commencé à collecter des données sur la croissance des enfants dans différentes populations et à développer des normes de croissance basées sur l'âge, le sexe et d'autres facteurs(41).

Dans les années 20 et 30, des études ont mis en évidence le lien entre la malnutrition et le retard de croissance, en particulier dans les pays industrialisés touchés par la Grande Dépression. Ces travaux ont contribué à sensibiliser davantage sur l'importance de la nutrition pour la croissance des enfants.

Au cours des décennies suivantes, les progrès dans les domaines de la médecine, de la nutrition et de la santé publique ont permis de mieux comprendre les multiples facteurs qui peuvent influencer la croissance, notamment l'alimentation, les conditions socio-économiques, les maladies chroniques et génétiques, ainsi que les facteurs environnementaux.

### **3.3 EPIDEMIOLOGIE :**

En 2021, environ 149,2 millions d'enfants de moins de 5 ans dans le monde souffraient de retard de croissance. La prévalence mondiale du retard de croissance chez les enfants de moins de 5 ans est d'environ 22 %.

En Afrique sub-saharienne Environ 34,1 % des enfants de moins de 5 ans souffrent de retard de croissance. En Asie du Sud La prévalence est d'environ 30,9 %. Moyen-Orient et Afrique du Nord Environ 17 % des enfants sont touchés(42).

### **3.4 CLINIQUE ET PARACLINIQUE DANS LA RECHERCHE DU RETARD DE CROISSANCE :**

#### **3.4.1 Examen clinique**

##### **3.4.1.1 Anamnèse :**

En recherchant de l'Âge gestationnel à la naissance, poids de naissance. Et des antécédents familiaux et maternels (maladies génétiques, infections durant la grossesse, habitudes toxiques).

On recherche aussi les Complications durant la grossesse tôt en notant le Type d'accouchement (voie basse, césarienne), et la durée du travail. On recherche le score Apgar et l'état post natal immédiat.

##### **3.4.1.1.1 Antécédents familiaux :**

- Taille des parents permettant de définir la taille cible.
  - Tailles dans la famille.
  - Recherche de croissance et de puberté tardives dans la famille surtout chez les sujets masculins.
  - Recherche de pathologies familiales pouvant retentir sur la croissance.
  - Taille cible calculée en fonction des tailles de la mère et du père selon la formule de Tanner
- pour les garçons : la **taille cible** = (**taille** du père en cm + **taille** de la mère en cm + 13)/2.

- pour les filles : la **taille cible** = (**taille** du père en cm + **taille** de la mère en cm - 13)/2.

#### 3.4.1.1.2 Les antécédents personnels :

Poids et taille à la naissance en différenciant en cas de petite taille néonatale les enfants prématurés des enfants présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU) c'est à dire les enfants présentant une taille à la naissance  $< - 2$  DS par rapport à celle attendue pour le terme. Plus de 90 % des RCIU reviennent dans une croissance normale dans les deux ans suivant la naissance, tandis que le petit pourcentage restant sera petit jusqu'à l'âge adulte. Les Circonstances de l'accouchement en précisant le mode d'accouchement. La Qualité de la nutrition durant les années précédentes(43, 44).

#### 3.4.1.1.3 Les troubles fonctionnels :

- Appétit actuel.
- Existence d'un syndrome polyurique polydipsie.
- Troubles digestifs
- Troubles neurologiques, dont céphalées, troubles visuels
- Etat psychologique et affectif.
- Rendement scolaire(43, 44).

#### 3.4.1.2 Examen physique :

- **Système respiratoire** : laFréquence respiratoire, travail respiratoire.les Bruits respiratoires (crépitants, sibilances). Et la Symétrie des mouvements thoraciques.
- **Système cardiovasculaire** : la fréquence cardiaque, bruits du cœur (souffles).la Perfusion périphérique (remplissage capillaire, coloration). La palpation des pouls périphériques (fémoraux, brachiaux).
- **Système digestif** : recherche d'un Abdomen (mou, distendu, présence de masses). Ecouter les Bruits intestinaux. Avec un examen proctologique.
- **Système génito-urinaire** : l'examen des Organes génitaux externes (anomalies, hypospadias, cryptorchidie chez les garçons). Et la recherche des anomalies de miction.
- **Système nerveux** : la recherche des Réflexes primitifs (Moro, succion, grasping). Des Réponses à la stimulation (auditives, visuelles). Et l'évaluation du Tonus et symétrie musculaire.
- **Examen des yeux, des oreilles, du nez et de la gorge (ORL)** : l'Inspection des conjonctives, sclères, réflexe pupillaire. L'Inspection des oreilles (forme,

position). L'examen du Nez (perméabilité des narines) et de la Bouche (palais, langue, freins).

- **Peau :** avec l'évaluation de la Coloration, présence de cyanose, ictère. Et la recherche de Lésions cutanées, éruptions(43, 44).

Paramètres mesurés :

- **Taille :** mesurée en position couchée (longueur) jusqu'à l'âge de 2-3 ans puis debout (hauteur)
- **Le poids :** sujet déshabillé au 01/10 de kilogramme
- **Périmètre crânien :** à l'aide d'un ruban mètre mesurant le périmètre céphalique maximal
- **L'envergure :** sujet debout avec les bras en croix, d'extrémité d'un médius à l'autre
- **Le segment supérieur :** hauteur cumulée du tronc du cou et de la tête correspondant approximativement à la mesure de la taille assise .
- **Le segment inférieur :** différence entre la taille et le segment supérieur.

**Paramètres calculés :**

- **Vitesse de croissance :** en cm/an
- **Rapport poids/taille :** s'obtient en comparant le poids par rapport au poids moyen pour la taille de l'enfant (âge statural) Il s'exprime en déviation standard (DS) par rapport à la taille ou mieux en pourcentage.
- **L'indice de corpulence ou indice de Quetelet :** rapport du poids sur la taille au carré(kg/m<sup>2</sup>) ; s'exprime en percentile et reflète au mieux l'état nutritionnel et la masse grasse.

3.4.1.3 Établissement d'une courbe de croissance :

Étape indispensable, en prenant les mesures précédentes à des intervalles réguliers, tous les 03 à 06 mois pour observer et tracer une courbe nous permettant de suivre et d'objectiver un retard de croissance en comparant la courbe du patient avec les courbes standardisées(45).

3.4.2 Le bilan paraclinique :

En fin d'investigation clinique, on distingue plusieurs situations de retard de croissance secondaires à une affection chronique connue traitée ou non. Le retard de croissance est donc une des manifestations de ces affections et donc la recherche de

l'étiologie en cause améliore fortement les résultats de la prise en charge thérapeutique.

#### 3.4.2.1 Biologie :

##### 3.4.2.1.1 Analyses sanguines :

- **Numération formule sanguine (NFS)** : pour détecter des anomalies telles que l'anémie, les infections, ou les troubles de la coagulation.
- **Glycémie** : pour évaluer le taux de sucre dans le sang, particulièrement important chez les nouveau-nés à risque d'hypoglycémie.
- **Gaz du sang** : pour évaluer l'équilibre acido-basique et les fonctions respiratoires.
- **Bilan infectieux** : hémocultures, CRP, PCT (procalcitonine) pour détecter des infections bactériennes.
- **Bilan hépatique** : bilirubine totale et fractionnée, transaminases (ASAT, ALAT) pour évaluer la fonction hépatique.
- **Bilan rénal** : urée, créatinine, ionogramme pour évaluer la fonction rénale.

##### 3.4.2.1.2 Analyses d'urine :

- **Bandelette urinaire** : pour dépister les infections urinaires, la présence de protéines, de glucose.
- **ECBU (examen cyto bactériologique des urines)** : pour confirmer et typifier une infection urinaire.

#### 3.4.2.2 Imagerie :

##### 3.4.2.2.1 Radiographie thoracique :

Pour évaluer la structure et la fonction pulmonaires, rechercher des malformations ou des infections.

##### 3.4.2.2.2 Radiographie de la main et du poignet gauches :

Systématiquement pratiqués habituellement évalués selon la méthode de Greulich et Pyle.

##### 3.4.2.2.3 Échographie transfontanellaire :

Pour détecter des anomalies cérébrales chez les nouveau-nés.

##### 3.4.2.2.4 Échographie abdominale :

Pour évaluer les organes abdominaux, détecter des malformations, des masses ou des anomalies rénales.

#### 3.4.2.2.5 Échocardiographie :

Pour évaluer les structures cardiaques et détecter des malformations cardiaques congénitales.

#### 3.4.2.2.6 IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) :

Pour des études détaillées des structures cérébrales ou d'autres organes internes en cas de suspicion de pathologies complexes.

#### 3.4.2.2.7 Scanner (CT scan) :

Utilisé en cas de besoin d'images détaillées, notamment pour les lésions osseuses ou certaines anomalies internes.

#### 3.4.2.3 Tests spécifiques

##### 3.4.2.3.1 Tests génétiques :

Caryotype, tests de dépistage génétique pour des maladies héréditaires ou anomalies chromosomiques.

##### 3.4.2.3.2 Tests de dépistage néonatal :

Guthrie test (pour dépister des maladies métaboliques et génétiques telles que la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale).

##### 3.4.2.3.3 Tests allergologiques :

Tests cutanés, dosages des IgE spécifiques en cas de suspicion d'allergies.

#### 3.4.3 ETIOLOGIES DU RETARD DE CROISSANCE STATURO-PONDERAL :

##### 3.4.3.1 Causes viscérales :

- Syndromes néphrotiques corticodépendants.
- Insuffisance rénale chronique.
- Tubulopathies : acidoses tubulaires, syndrome de Fanconi, cystinoses, syndrome de Lowe, diabète insipide néphrogénique.
- Affections hépatiques: glycogénoses, cirrhoses, cholestases chroniques.
- Affections digestives: maladie cœliaque, maladie de Crohn, chirurgies étendues.
- Affections ostéo-articulaires: polyarthrite juvénile.
- Affections hématologiques: Thalassémie majeure: pancytopénie de Fanconi, Leucémie (chimiothérapie, radiothérapie, greffe de moelle osseuse).
- Tumeurs solides du SNC: après chirurgie et radiothérapie du SNC.

- Affections pulmonaires: Asthme sévère cortico-dépendant.  
Mucoviscidose mal équilibrée, Disomie du chromosome 7.
- Les affections du système nerveux : encéphalopathies chroniques.
- Les affections du système cardiorespiratoire: cardiopathies congénitales ou non.
- hépatopathies chroniques : Cirrhoses, hépatite chronique active, anomalies des voies biliaires.
- Les diarrhées chroniques : mucoviscidose, maladie de Crohn, colite ulcéreuse.
- Les affections sanguines chroniques et plus particulièrement les anémies hémolytiques congénitales: thalassémies, drépanocytose.

#### 3.4.3.2 La maladie cœliaque :

Elle peut se manifester uniquement par un retard de croissance isolé.

Elle est recherchée de façon systématique par une évaluation des anticorps antigliadine et antiendomysium. En cas de positivité une biopsie jéjunale est effectuée pour mettre en évidence une atrophie villositaire qui signe le diagnostic. Le traitement repose sur la prescription d'un régime sans gluten(46).

#### 3.4.3.3 Causes nutritionnelles :

Le retard de croissance est dû à un trouble aigu ou chronique qui perturbe l'apport, l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion des nutriments ou à une augmentation des besoins en énergie.

Une maladie de n'importe quel organe peut être une cause(20).

#### 3.4.3.4 Causes affectives :

Elles sont rares, observées chez un nourrisson. Le comportement de ces enfants hors de leur milieu familial est significatif avec notamment un appétit normal voire augmenté. On note un retard psychoaffectif qui ira en s'améliorant une fois l'enfant soustrait à sa famille. L'enquête sociale met en évidence de graves perturbations du comportement parental.

#### 3.4.3.5 Causes génétique .

#### 3.4.3.6 Les maladies osseuses :

Le diagnostic repose sur L'étude de l'arbre généalogique mettant en évidence d'autres cas dans la famille L'aspect dysmorphique.

- L'achondroplasie (absence de croissance du cartilage) : Par conséquent, les enfants atteints présentent une petite taille et une croissance osseuse anormale.
- L'hypochondroplasie : est une dysplasie du squelette caractérisée par une petite taille, une corpulence trapue des bras et des jambes disproportionnellement courts, des mains et des pieds larges et courts et une légère laxité articulaire et une macrocéphalie.
- Pseudoachondroplasie :est un nanisme en rapport avec une maladie constitutionnelle de l'os d'origine génétique.
- Dyschondrostéose de Léri-Weill : dysplasie osseuse primaire d'origine génétique marquée par une petite taille disproportionnée et une déformation du poignet comparable a la déformation de Madelung.
- L'ostéogenèse imparfaite ou maladie des os de verre : est une affection génétique caractérisée par une fragilité osseuse et une faible masse osseuse a l'origine de fractures à répétition survenant à la suite de traumatismes bénins(47-49).

#### 3.4.3.7 Les syndromes poly malformatifs :

##### 3.4.3.7.1 Syndrome de Turner :

Le syndrome de Turner est causé par la délétion partielle ou totale de l'un des deux chromosomes X. Les filles présentant ce syndrome sont généralement de petite taille, un excès de peau au niveau de la nuque et présentent des troubles de l'apprentissage et une absence de puberté

Le diagnostic est confirmé par l'analyse des chromosomes .et

Un traitement hormonal peut stimuler la croissance et initier la puberté.

À l'échelle mondiale, le syndrome de Turner touche environ 1 nouveau né fille sur 2 500. Une fausse couche spontanée survient pour presque tous les fœtus atteints(50, 51).

Un retard de croissance, s'aggravant progressivement au fil des années. A la naissance, une fois sur deux il existe un retard de croissance intra-utérin avec une taille qui se situe en moyenne à 46.8 +/- 2.5 cm. 1

l'évolution spontanée des syndromes de Turner montre une cassure staturale progressive dès l'âge de 3 ans, de sorte que la taille moyenne à l'âge de 5-6 ans se situe en dessous de -2DS. A la puberté, ce retard s'accroît du fait de l'absence de poussées pubertaires et la taille finale en l'absence de tout traitement et malgré une croissance tardive est en moyenne de 142 +/- 5cm. Cette taille définitive se situe à environ 20cm en dessous de la taille moyenne de la population féminine.

Le syndrome dysmorphique est caractérisé par une hypertélorisme, un ptérygion colli, un cubitus valgus, un écartement mamelonnaire, un thorax bombé, une implantation basse des cheveux, un lymphoedème des extrémités, Un impubérisme dans 60 à 80 % des cas secondaire la dysgénésie gonadique. Une cardiopathie dans 10% des cas a type de coarctation de l'aorte, sténose de l'artère pulmonaire repérée habituellement en période néonatale.

Des manifestations ORL à type d'otites fréquentes pouvant entraîner une otite sérumqueuse chronique et un retentissement sur l'audition voire le langage si les manifestations sont particulièrement précoces et intenses. Le développement psychomoteur reste parfaitement normal par ailleurs, sauf dans quelques cas de petit chromosome X en anneau(50).

Le diagnostic repose sur le caryotype qui met en évidence une anomalie d'un chromosome X en mosaïque. On retrouve une monosomie de X (45X) dans environ 50% des cas.

Une anomalie de X dans 30% des cas.

Une mosaïque 45X, 46XX dans 15% des cas.

Une mosaïque avec la présence d'un Y ou d'un fragment de y dans 5% des cas.

#### 3.4.3.7.2 Syndrome de Prader-Willy :

Une atteinte du chromosome 15, consistant en une délétion totale du chromosome dans 70% des personnes atteintes, et d'une atteinte de la fonction dans 30% des cas(52).

Les symptômes du syndrome de Prader-Willy sont nombreux et varient en fonction de l'âge. Les nouveaux nés atteints de ce syndrome sont mous, ont du mal à s'alimenter et présentent un retard de prise de poids. Puis de 1 à 6 ans cette symptomatologie s'atténue donnant place à un appétit insatiable avec une prise de poids rapide. Les mains et les pieds restent petits, avec un retard statural.

Ils présentent des yeux écarquillés, une lèvre supérieure fine et les coins de la bouche tombants. Les enfants souffrent aussi de troubles osseux (tels une scoliose ou une cyphose).

Les comportements obsessionnels compulsifs et le déficit intellectuel sont fréquents.

Les problèmes hormonaux sont fréquents, et la fonction des organes reproducteurs est considérablement diminuée, ce qui retarde la croissance et le développement sexuel.

Les garçons ont une cryptorchidie et un scrotum et un pénis peu développés. La prise de poids se poursuit souvent à l'âge adulte; elle est excessive et peut entraîner d'autres problèmes de santé, notamment une obésité (52, 53)

Le diagnostic du syndrome de Prader-Willi peut être suspecté avant la naissance ou évoqué par les caractéristiques physiques de l'enfant après la naissance.

Le diagnostic peut être confirmé par des analyses chromosomiques(54).

Des recherches sont actuellement en cours pour identifier la place de l'hormone de croissance dans le traitement de ce syndrome.

#### 3.4.3.7.3 Le syndrome de Rubinstein-taybi :

Est dus à une mutation sporadique, des micro délétions au niveau du gène « CREBBP » localisé sur le chromosome 16, ou du gène EP300, localisé sur le chromosome 22.

Les manifestations, dont certaines sont visibles dès la naissance, sont très variables d'un sujet à l'autre. Le syndrome entraîne un déficit intellectuel modéré ou sévère, un retard de croissance, un syndrome dysmorphique caractéristique, avec des malformations osseuses. D'autres anomalies sont parfois présentes, notamment des malformations ophtalmiques du myocarde et du système digestif.

Le diagnostic est clinique et confirmé par l'étude génétique. La prise en charge est pluridisciplinaire et dépend de la sévérité de l'atteinte(55).

#### 3.4.3.7.4 Le syndrome de Noonan :

Le syndrome de Noonan est une maladie génétique caractérisée par une combinaison de caractéristiques faciales distinctives, de malformations cardiaques, de retards de croissance et de divers autres symptômes.

Il est généralement hérité de manière autosomique dominante.

Le syndrome de Noonan est principalement causé par des mutations dans plusieurs gènes, notamment **PTPN11**, **SOS1**, **RAF1**, **KRAS**, et d'autres. Ces gènes jouent un rôle dans la voie de signalisation RAS/MAPK.

Les patients présentent souvent des traits distinctifs tels qu'une implantation basse des oreilles, un hypertélorisme, une ptose palpébrale, et un cou court et palmé. Les anomalies cardiaques sont fréquentes, notamment la sténose pulmonaire, les cardiomyopathies hypertrophiques et les défauts septaux atriaux. Beaucoup d'enfants atteints de syndrome de Noonan présentent un retard de croissance intra-utérin et postnatal.

La thrombocytopénie et des anomalies de la fonction plaquettaire, peuvent être présents. Un retard mental léger à modéré est observé dans certains cas, bien que l'intelligence puisse varier considérablement.

Le diagnostic du syndrome de Noonan est principalement clinique, basé sur les signes et symptômes caractéristiques.

Les tests génétiques peuvent confirmer la mutation dans les gènes associés.

Le pronostic du syndrome de Noonan varie en fonction de la gravité des symptômes et des complications associées.

Avec une prise en charge appropriée, les patients peuvent avoir une bonne qualité de vie. une approche multidisciplinaire impliquant des cardiologues, des généticiens, des endocrinologues, des hématologues et des spécialistes du développement est souvent nécessaire(56).

#### 3.4.3.7.5 Le syndrome des 3M :

Le syndrome des 3M, ou syndrome 3M (également appelé syndrome des nanismes de type Majewski, Marshall et Michael), est une maladie génétique rare caractérisée par une stature courte sévère, des traits faciaux distinctifs et diverses anomalies squelettiques. Les enfants atteints du syndrome 3M ont généralement une croissance très limitée dès la naissance et présentent des proportions corporelles caractéristiques.

La symptomatologie inclue Une petite taille disproportionnée, un thorax étroit, un visage caractéristique avec un front proéminent, un nez plat et des yeux écartés, il comporte aussi des anomalies squelettiques, comme de clavicules courtes et des omoplates déformées.

La maladie est généralement due à des mutations dans les gènes CUL7, OBSL1 ou CCDC8. Elle se transmet selon un mode autosomique récessif. Les soins sont essentiellement symptomatiques et peuvent inclure des interventions orthopédiques, des soins dentaires et une surveillance endocrinienne(57).

### 3.4.3.8 Etiologies endocriniennes :

#### 3.4.3.8.1 Thyroïdiennes

L'hypothyroïdie est un déficit en hormones thyroïdiennes. Les symptômes chez les nourrissons comprennent une prise alimentaire insuffisante et un retard de croissance ; les symptômes chez l'enfant plus âgé et l'adolescent sont semblables à ceux des adultes, auxquels s'ajoutent le retard de croissance et/ou le retard pubertaire. Le diagnostic biologique repose sur la mesure des fonctions thyroïdiennes (p. ex., dosage de la thyroxine sérique et de la TSH). Le traitement repose sur la supplémentation en hormones thyroïdiennes(58).

#### ➤ Congénitale :

La dysgénésie peut impliquer une ectopie, une agénésie ou une hypoplasie de la thyroïde. La cause est habituellement inconnue, mais on estime que 2 à 5% des cas sont héréditaires, souvent liées à des gènes associés à la formation de la glande thyroïde (TSHR) ou à des facteurs de transcription.

La dyshormonogénèse comprend plusieurs types, qui peuvent résulter d'un défaut dans l'une des étapes de la biosynthèse de l'hormone thyroïdienne.

La carence iodée pendant la gestation peut être une cause surtout dans les pays où l'iode n'est pas présent dans les sels de table. Vu l'augmentation des besoins iodés de la femme pendant la grossesse. L'hypothyroïdie centrale est une autre cause rare. L'hypothyroïdie centrale est causée par des problèmes structurels qui surviennent au moment du développement de l'hypophyse.

Dans de rares cas, les médicaments utilisés pour traiter les maladies thyroïdiennes ou des substances contenues dans les aliments traversent la barrière placentaire et causent une hypothyroïdie congénitale temporaire(58-60).

#### ➤ Acquise :

Dans la thyroïdite auto-immune d'Hashimoto, atteinte congénitale la plus répandue causant un déficit en hormones thyroïdiennes, le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules de la thyroïde, causant une inflammation chronique et une diminution de la production des

hormones thyroïdiennes. Environ 50 % des enfants touchés ont des antécédents familiaux de maladie thyroïdienne auto-immune.

La thyroïdite auto-immune survient le plus souvent pendant l'adolescence, mais elle peut également survenir chez les enfants plus jeunes, généralement après les premières années de vie. Les enfants atteints du syndrome de Down présentent un risque accru de thyroïdite auto-immune.

Dans le monde, la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie est la carence en iode, mais cette cause est rare aux États-Unis et les autres pays développés.

Cependant, si l'hypothyroïdie n'est pas traitée, le développement cérébral ralentit et les nourrissons peuvent présenter un tonus musculaire faible, une perte auditive, une hypertrophie de la langue, une mauvaise alimentation et des pleurs rauques. Le diagnostic et le traitement tardifs d'une hypothyroïdie sévère peuvent conduire à un déficit intellectuel et à une petite taille.

Chez les enfants plus grands et les adolescents, certains symptômes sont similaires à ceux de l'hypothyroïdie chez les adultes comme la prise de poids, la fatigue, la constipation, des cheveux secs et épais, et une peau épaisse et sèche. Les symptômes qui n'apparaissent que chez les enfants comprennent un ralentissement de la croissance, un retard du développement osseux et un retard de la puberté(61).

### ➤ **Diagnostic et dépistage :**

Comme les nourrissons atteints d'hypothyroïdie à la naissance ne présentent souvent pas de résultats anormaux, les médecins réalisent des tests de dépistage de routine sur tous les nouveau-nés.

Si le dépistage est positif, des tests permettant de déterminer les taux d'hormones thyroïdiennes dans le sang (dosage des hormones thyroïdiennes) sont réalisés pour confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie. Si le diagnostic est confirmé, les nouveau-nés doivent être rapidement traités pour empêcher tout retard du développement.

Les médecins peuvent aussi réaliser des examens d'imagerie tels que la scintigraphie radio-isotopique ou l'échographie pour déterminer la taille et la localisation de la thyroïde(61, 62).

➤ **Pronostique :**

Chez la plupart des enfants traités durant l'enfance, le contrôle des mouvements et le développement intellectuel sont normaux. La plupart des enfants souffrant d'hypothyroïdie qui prennent correctement leurs médicaments ont une croissance et un développement normaux.

➤ **Traitement :**

Les enfants souffrant d'hypothyroïdie congénitale ou acquise reçoivent généralement l'hormone thyroïdienne de synthèse lévothyroxine. Un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes est généralement administré aux enfants sous forme de comprimés. Pour les nourrissons, les comprimés peuvent être écrasés, mélangés avec une petite quantité (1 à 2 millilitres) d'eau, de lait maternel ou de formule sans soja, et administrés par voie orale à l'aide d'une seringue.

La plupart des enfants qui sont atteints d'une hypothyroïdie congénitale ou acquise doivent prendre un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes à vie.

Cependant, certains enfants souffrant d'hypothyroïdie congénitale, en général ceux pour qui il n'a pas été nécessaire d'augmenter la dose après la petite enfance, peuvent être en mesure d'arrêter le traitement après l'âge de 3 ans environ. Il est impératif de surveiller les enfants en réalisant régulièrement des analyses de sang selon leur âge(60, 63).

#### **3.4.3.8.2 Surréaliennes :**

➤ **Les hypercorticismes endogènes :**

Les hypercorticismes endogènes sont des syndromes caractérisées par une hyperproduction de cortisol par les glandes surrénales. Voici les principales formes d'hypercorticisme endogène :

➤ **La maladie de cushing :**

Définie comme une hypersécrétion de cortisol dont la cause est une hypersécrétion d'ACTH (hormone corticotrope) par l'hypophyse, généralement à cause d'un adénome hypophysaire.

Chez les enfants, la maladie de Cushing peut entraîner un retard de croissance significatif. Les effets inhibiteurs du cortisol sur la GH et l'IGF-1, combinés à une résistance à l'insuline et à des altérations métaboliques, compromettent la croissance normale.

La croissance staturale est particulièrement affectée, et les enfants peuvent présenter une obésité centrale disproportionnée par rapport à leur taille.

Plusieurs outils diagnostique existent tel le dosage du cortisol urinaire des 24heures et les tests de suppression à a dexaméthasone.

Le traitement comporte Chirurgie Trans sphénoïdale pour enlever l'adénome et la Radiothérapie ou médicaments inhibiteurs de l'ACTH en cas de récidence ou de non-réponse à la chirurgie(64, 65).

➤ **Le syndrome de cushing surrénalien :**

Ce syndrome est causé par une production autonome de cortisol par une tumeur surrénalienne (adénome ou carcinome). La symptomatologie est similaire à celle de la maladie de cushing. Le diagnostic comporte les mêmes tests biologiques avec l'addition d'un bilan radiologique surrénalien.

Le traitement est chirurgical avec excision de la tumeur et une radio chimiothérapie adjuvante(66).

➤ **Syndrome de Cushing ectopique :**

Bien que moins fréquent chez les enfants, le syndrome de Cushing ectopique peut également causer un retard de croissance similaire, avec des symptômes souvent plus sévères et à progression rapide(66).

➤ **Hyperplasie surrénalienne bilatérale :**

Cette condition peut également entraîner un retard de croissance en raison de la production excessive de cortisol.

L'hyperplasie surrénalienne entraîne une suppression de la croissance osseuse et tissulaire par des mécanismes similaires à ceux décrits pour les autres formes de Cushing(67).

➤ **Les petites tailles constitutionnelles :**

Cause fréquente du retard de croissance. Elle Représente autour de 40% des cas. C'est une variation normale de la croissance sans cause pathologique sous-jacente, caractérisée par une taille inférieure à la moyenne, une croissance proportionnelle et harmonieuse, et un rattrapage de croissance à l'adolescence.

La plupart des enfants avec une PTC atteignent une taille adulte dans les limites normales de la famille. Le retard de croissance est généralement compensé par une poussée de croissance tardive, souvent durant la puberté. Souvent, ces enfants ont un âge osseux retardé par rapport à leur âge chronologique, mais ils rattrapent généralement leur retard de croissance plus tard. Il y a souvent une histoire familiale de petite taille. Les parents et/ou d'autres membres de la famille peuvent également être de petite taille.

En dehors de leur petite taille, ces enfants ont un développement physique et pubertaire normal.

Les enfants avec une PTC doivent être suivis régulièrement pour surveiller leur croissance et s'assurer qu'ils continuent à grandir le long de leur courbe de croissance(68).

3.4.3.8.3 Déficit en hormone de croissance .

## **4 Déficit en hormone de croissance :**

### **4.1 Introduction :**

L'hormone de croissance humaine (hGH) est une protéohormone sécrétée par la glande pituitaire. Elle agit en se liant au récepteur de l'hGH, induisant soit des effets directs, soit en initiant la production du facteur de croissance similaire à l'insuline I (IGF-I), le médiateur le plus important des effets de l'hGH. L'hormone de croissance est principalement connue pour promouvoir la croissance longitudinale chez les enfants et les adolescents, mais elle a également diverses fonctions métaboliques importantes tout au long de la vie adulte.

L'hormone de croissance est maintenant connue d'exercer des effets généralisés sur le métabolisme des protéines, des lipides et des glucides. D'autres rôles pour l'hormone de croissance dans la physiologie humaine sont susceptibles d'être découverts dans les domaines de la recherche sur le sommeil et la reproduction. En outre, il existe certaines indications que l'hormone de croissance pourrait également être impliquée dans la régulation de la fonction immunitaire, du bien-être mental et du processus de vieillissement.

C'est une endocrinopathie caractérisée par une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance (GH) par l'adénohypophyse. Cette condition peut être congénitale ou acquise et peut se présenter de manière isolée ou en association avec d'autres déficiences hypophysaires (panhypopituitarisme). Chez les enfants et les adolescents, la DHC est une étiologie majeure de retard statural, conduisant à une taille significativement inférieure aux normes pour l'âge et le sexe. Chez les adultes, la DHC peut entraîner des altérations métaboliques telles qu'une diminution de la masse musculaire, une augmentation de la masse grasse, une ostéopénie ou ostéoporose, ainsi que des anomalies psychologiques, y compris la fatigue, la dépression et une diminution de la qualité de vie.

le déficit en HC est la déficience hormonale pituitaire la plus courante et est l'une des principales causes de petite taille chez les enfants et les adolescents(39, 69).

Il existe des controverses importantes dans le diagnostic et la gestion du déficit en hormone de croissance (DHC). Les tests de stimulation de l'hormone de croissance (HC) continuent de jouer un rôle clé dans le diagnostic du DHC, mais la concentration mesurée de HC peut varier considérablement en fonction du test de stimulation et du dosage de HC utilisé, créant des difficultés pour la précision diagnostique. Ces problèmes, ainsi que l'utilisation de marqueurs biochimiques adjoints tels que l'IGF-I et l'IGFBP-3 pour le diagnostic du DHC.

### **4.2 Epidémiologie :**

Au cours des 70 dernières années, des études sur l'épidémiologie du déficit en hormone de croissance (DHC) ont été publiées. Elles étaient principalement basées sur des dossiers hospitaliers, des registres institutionnels ainsi que sur des registres nationaux.

La première étude jamais enregistrée sur l'incidence du déficit en hormone de croissance (DHC) a été menée par Parkin et al. en 1974, qui a enregistré des données d'enfants acceptés dans l'essai de traitement par hormone de croissance du Medical Research Council à Newcastle Upon Tyne (Royaume-Uni). Ils ont montré que l'incidence annuelle du déficit en hormone de croissance est de 1 pour 30 000 nouveau-nés, étant donné que le nombre de naissances dans la région de Newcastle est d'environ 48 000 par an.

Une des dernières études a rapporté une incidence cumulée sur 20 ans de 127/100 000 pour les garçons et de 93/100 000 pour les filles(70).

On estime qu'une carence en GH isolée se produit chez 1/4000 à 1/10 000 enfants. Elle est généralement idiopathique, mais chez environ 25% des patients, l'étiologie est identifiable. Les causes congénitales d'anomalies comprennent les anomalies du récepteur de la GH-releasing hormone et du gène *GHI*, et certaines malformations du système nerveux central. Les causes acquises comprennent l'irradiation thérapeutique du système nerveux central (une dose élevée peut provoquer un hypopituitarisme généralisé), une méningite, une histiocytose et des lésions cérébrales. L'irradiation du rachis, à visée prophylactique ou thérapeutique, peut altérer ultérieurement le potentiel de croissance des vertèbres et donc compromettre la croissance(70).

### **4.3 Physiologie :**

La sécrétion d'hormone de croissance par l'hypophyse dépend de la double régulation exercée par l'hormone de libération de l'hormone de croissance et la somatostatine, qui sont les voies d'intégration finales de plusieurs signaux atteignant l'hypothalamus. Les signaux régulateurs comprennent les neurotransmetteurs, les neuropeptides et les signaux périphériques tels que les hormones ou les nutriments. Dans la circulation, l'hormone de croissance est liée à des protéines de liaison spécifiques et, en activant des récepteurs spécifiques, exerce diverses actions périphériques.

L'hormone de croissance humaine est produite par l'hypophyse antérieure du cerveau dans les cellules acidophiles somatotrophes. Sa production est étroitement régulée par plusieurs mécanismes de rétroaction complexes en réponse au stress, à l'exercice, à la nutrition, au sommeil et à l'hormone de croissance elle-même. Les principaux facteurs de régulation sont l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH) produite dans l'hypothalamus, la somatostatine, produite dans divers tissus du corps, et la ghréline, produite dans le tractus gastro-intestinal. GHRH fonctionne pour promouvoir la production et la libération de HGH. La somatostatine inhibe la libération de GHRH ainsi que la réponse de libération de HGH au stimulus de GHRH et augmente l'hypoglycémie. La ghréline est une hormone produite par l'estomac dans le cadre de la réponse à la faim. Sur le plan fonctionnel, la réponse à la ghréline protège contre l'hypoglycémie. Lorsqu'elle est élevée, la ghréline se lie aux somatotrophes pour stimuler la sécrétion de HGH. Le facteur de croissance 1 analogue à l'insuline agit également pour inhiber l'HGH à la fois en inhibant directement la libération somatotrophique de HGH et indirectement en augmentant de manière synergique la libération de somatostatine. De plus, HGH aura un retour négatif dans l'hypothalamus, diminuant ainsi la production de GHRH. L'effet net de ce mécanisme de régulation produit une libération

pulsatile de HGH dans la circulation qui varie toutes les heures. En général, les niveaux de HGH augmentent pendant l'enfance, atteignent leurs niveaux les plus élevés pendant la puberté, puis diminuent avec l'âge.

Les rôles de la GH dans l'organisme varient affectant sa totalité. On en cite :

- **Croissance Osseuse** : La GH stimule la prolifération des chondrocytes dans les plaques de croissance des os longs, favorisant ainsi la croissance en longueur. Elle induit également la différenciation des précurseurs ostéoblastiques en ostéoblastes matures, augmentant ainsi la formation osseuse (71).
- **Synthèse des Protéines** : La GH favorise l'anabolisme protéique en augmentant l'absorption des acides aminés et en stimulant la synthèse des protéines dans les muscles squelettiques et autres tissus. Elle réduit aussi la protéolyse musculaire, contribuant ainsi à la conservation de la masse musculaire(41).
- **Lipolyse** : La GH stimule la lipolyse dans le tissu adipeux, augmentant la libération d'acides gras libres dans le sang. Ces acides gras sont ensuite utilisés comme source d'énergie, réduisant ainsi les réserves de graisse corporelle. (72).
- **Effet Anti-insulinique** : La GH a des effets anti-insuliniques, diminuant la sensibilité des tissus à l'insuline et augmentant ainsi la glycémie(73).
- **Gluconéogenèse Hépatique** : La GH stimule la gluconéogenèse dans le foie, contribuant à la production de glucose et à la régulation de la glycémie(74).
- **Augmentation de la Masse Musculaire** : La GH stimule la différenciation des myoblastes et la synthèse des protéines musculaires, augmentant ainsi la masse et la force musculaires(75).
- **Renforcement des Os** : La GH augmente la minéralisation osseuse et améliore la densité osseuse, renforçant ainsi le squelette(76).
- **Cicatrisation des Plaies** : La GH favorise la cicatrisation des plaies en stimulant la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène. La GH et l'IGF-1 favorisent la régénération des tissus, y compris les muscles, la peau et les organes internes(77).
- **Effet cardio vasculaires** : La GH influence la fonction cardiaque et la santé vasculaire. Un déficit en GH peut être associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires(78).
- **Effet sur le système immunitaire** : La GH peut moduler le système immunitaire en influençant la prolifération et l'activité des cellules immunitaires(79).

#### 4.4 Clinique et symptomatologie :

Les manifestations du déficit en hormone de croissance dépendent de l'âge du patient, de l'étiologie sous-jacente, et des carences hormonales spécifiques.

Le déficit en hormone de croissance proprement dit se manifeste généralement comme un retard de croissance parfois avec retard du développement des dents. La taille est inférieure au 3e percentile, la vitesse de croissance est  $< 6$  cm/an avant l'âge de 4 ans,  $< 5$  cm/an entre 4 et 8 ans et  $< 4$  cm/an avant la puberté. Bien que de petite taille, un enfant ayant un hypopituitarisme conserve des proportions normales entre les segments supérieurs et inférieurs du corps. La maturation osseuse, évaluée par la détermination de l'âge osseux, est en retard de  $> 2$  ans par rapport à l'âge chronologique.

D'autres anomalies peuvent être présentes, selon la malformation sous-jacente, et l'enfant peut voir son développement pubertaire retardé ou absent. La prise de poids peut ne pas correspondre à la croissance, ce qui provoque une obésité relative. Les nouveau-nés qui ont des malformations congénitales de l'hypophyse ou de l'hypothalamus peuvent présenter une hypoglycémie (qui peut également survenir chez des enfants plus âgés), hyperbilirubinémie, des défauts de la ligne médiane (p. ex., une fente palatine), ou un micropénis, ainsi que des manifestations d'autres déficits endocriniens.

Le déficit en GH peut avoir des causes génétiques, impliquant des mutations héréditaires ou sporadiques. Dans de tels cas, des anomalies d'autres systèmes d'organes sont possibles, en particulier des malformations de la ligne médiane, telles que des fentes palatines ou une dysplasie septo-optique, qui associe une absence de septum pellucidum, une atrophie du nerf optique et un hypopituitarisme(80).

#### 4.5 Etiologies :

Les étiologies du déficit en hormone de croissance (GH) sont diverses et peuvent être classées en plusieurs catégories : congénitales, acquises, idiopathiques et génétiques(80).

##### 4.5.1 Étiologies Congénitales :

- Les Anomalies Structurelles de l'Hypophyse ou de pouvant inclure une hypoplasie hypophysaire, une ectopie hypophysaire ou des malformations de la selle turcique(81).
- Les Syndromes Génétiques comme le syndrome de Turner, le syndrome de Prader-Willi, et le syndrome de Noonan(82).
- Les mutations dans le gène GH1 peuvent entraîner une production insuffisante ou une fonction anormale de l'hormone de croissance. Ces mutations peuvent être des Mutations Faux-Sens, non-sens, Décalant le Cadre de Lecture, des Mutations au Niveau des Sites d'Épissage et des délétions génétiques(69).
- Mutations dans le gène GHRHR, Mutations dans le gène PROP1 codant pour un facteur de transcription essentiel à la différenciation des cellules hypophysaires qui produisent la GH, ainsi que d'autres hormones hypophysaires. Les mutations dans

PROP1 peuvent entraîner des déficits multiples en hormones hypophysaires (CPHD), y compris un déficit en GH(69).

- Les Mutations dans le gène PIT1 (POU1F1) codant pour un facteur de transcription nécessaire à la production de GH, ainsi que de la prolactine et de la thyrotropine(83).
- Les Mutations dans le gène LHX3 et LHX4 codant pour des facteurs de transcription impliqués dans le développement de l'hypophyse(83).
- Les Mutations dans le gène HESX1 impliqué dans le développement de l'hypophyse. Les mutations dans HESX1 peuvent causer des anomalies structurelles de l'hypophyse associées à d'autres anomalies congénitales(83, 84).
- Mutations dans le gène SOX3 et SOX2 jouant un rôle dans le développement embryonnaire de l'hypophyse(85).
- Mutations dans le gène IGHD (Isolated Growth Hormone Deficiency) causés par différentes mutations dans les gènes GH1 et GHRHR, et sont classés en fonction du mode de transmission (autosomique récessif ou dominant) et de la sévérité du déficit en GH(86).

#### 4.5.2 Les étiologies acquises :

- Les traumatismes peuvent endommager l'hypophyse ou l'hypothalamus
- Les tumeurs comme les craniopharyngiomes peuvent comprimer l'hypophyse ou l'hypothalamus, entraînant un déficit en GH.
- Infections du Système Nerveux Central (SNC) comme Les méningites, les encéphalites et autres infections du SNC peuvent perturber la fonction hypothalamo-hypophysaire.
- Radiothérapie ou Chirurgie Crânienne dans Les traitements des cancers cérébraux peuvent endommager l'hypophyse ou l'hypothalamus. Se sont des causes iatrogènes(87, 88).

<b>GHD primaires – congénitales</b>	<b>GHD secondaires – acquises</b>
<p><b>1. Malformations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Interruption tige pituitaire</li> <li>– Anomalie ligne médiane, dysplasie septo-optique</li> </ul> <p><b>2. Génétiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Génétique-absence de GH, ou GHRH (mutation gène)</li> <li>– GH bio-inactive</li> <li>– Insuffisance pituitaire GH</li> <li>– Insuffisance hypothalamique GHRH</li> <li>– Déficit neurosécrétoire de GH</li> <li>– Anomalies en F-I récepteurs IGF-I</li> <li>– Résistance GH/anomalies récepteurs</li> </ul> <p><b>3. Idiopathique</b></p>	<p><b>1. Organique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Traumatisme</li> <li>– Infection</li> <li>– Vasculaire</li> <li>– Infiltration : histiocytose, tumorale (compression, résection, radiothérapie)</li> </ul> <p><b>2. Fonctionnel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Malnutrition</li> <li>– Maladie chronique (IRC)</li> <li>– Stress</li> <li>– Péripubertaire</li> <li>– Hypercorticisme</li> <li>– Psychosocial</li> </ul>

**Tableau(11) :étiologies du déficit en GH(80).**

#### **4.6 Physiopathologie :**

La somatotropine est une hormone polypeptidique de 191 AA, à une seule chaîne, stabilisée par deux ponts disulfures. Sécritée par les cellules somatotropes de l'hypophyse antérieure. La GH a une sécrétion pulsatile, obéit à un profil circadien ; elle est sécrétée majoritairement durant le sommeil et 3 heures après le repas.

C'est une hormone protéique qui circule majoritairement liée à la GHBP.

Toute atteinte de l'axe somatotrope peut entraîner un déséquilibre de la sécrétion de cette dernière.

Les syndromes congénitaux et les atteintes génétiques affectent la chaîne de production protidique qui aboutissent en fin à la sécrétion de hormones défailantes non fonctionnelles(89, 90).

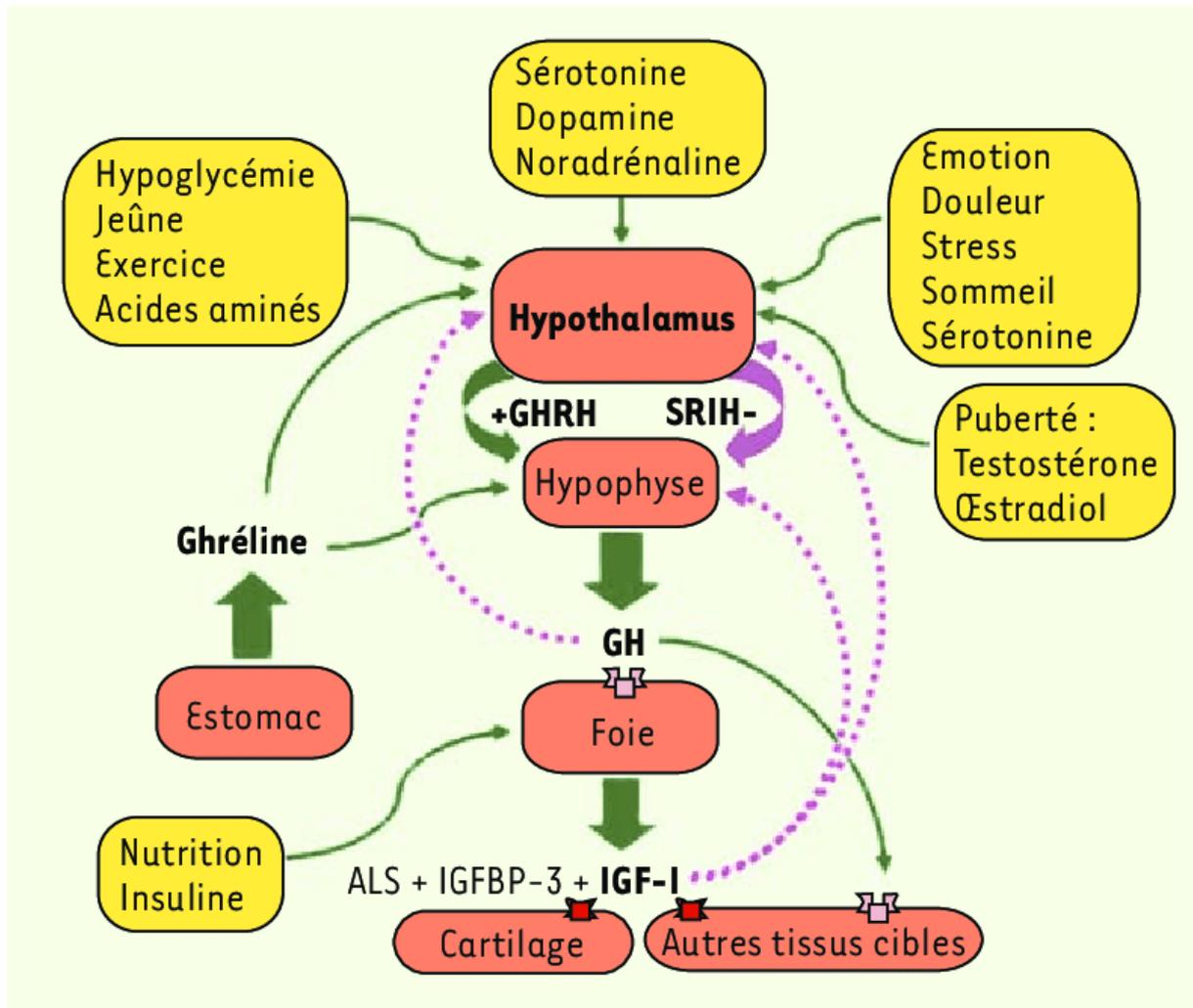


Figure (12) : Durée de vie génétique et axe somatotrope(90).

#### 4.7 Examens paracliniques :

Une fois le diagnostic du retard de croissance posé, languète étiologique doit débiter dans le but d'établir un diagnostic étiologique avec lequel une prise en charge ciblée et adaptée pourrait aboutir à une amélioration clinique du déficit.

Une fois le bilan de base retournant normal soit il biochimique et radiologique et que les arguments mènent vers une étiologie déficitaire en GH.

Une batterie d'examens complémentaires peutêtre mis en œuvre pour mettre en évidence un diagnostic positif de déficit en GH.

Le diagnostic se pose sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Deux tests déficitaires (pic d'hormone de croissance < 20 mUI/L ou 7 µg/L) sont nécessaires pour le diagnostic de déficit en hormone de croissance isolé idiopathique s'il n'y a pas de lésions hypophysaires connues en imagerie(89).

Il existe des tests qui permettent l'orientation étiologique, les tests statiques et dynamiques.

Un nombre limité d'agents de stimulation doit être utilisé après un jeûne nocturne dans le cadre d'un protocole bien standardisé. Ces agents incluent l'arginine, la clonidine, le glucagon, l'insuline et la L-dopa. Ces tests doivent être surveillés attentivement par une équipe expérimentée. Une grande prudence doit être exercée lors de l'utilisation de l'insuline ou du glucagon chez un jeune enfant.

Chez les nourrissons, Une seule mesure basse de l'hormone de croissance (GH) est traditionnellement utilisée pour confirmer la suspicion clinique de déficit en hormone de croissance néonatal.

L'échantillon est de préférence prélevé pendant des épisodes d'hypoglycémie (échantillon critique), dans le plasma, le sérum ou sur des cartes de dépistage néonatal, et ce, dans la première semaine de vie.

Cependant, la spécificité d'une mesure unique de GH pendant une hypoglycémie spontanée a été remise en question, et certains auteurs ne la jugent pas suffisante pour diagnostiquer un GHD. Cependant, l'observation d'une concentration normale de GH peut être utile pour exclure un déficit en hormone de croissance. Au fil des années, diverses valeurs seuils de GH indicative d'une suffisance en hormone de croissance chez le nouveau-né ont été proposées, variant de 7 à 20 µg/L pendant un épisode d'hypoglycémie.

Récemment, Binder et al ont démontré qu'une concentration de GH <7 µg/L sur la carte de dépistage néonatal confirme un GHD sévère avec une grande précision chez les nouveau-nés à terme présentant un phénotype spécifique tel que l'hypoglycémie récurrente, des déficiences hormonales hypophysaires supplémentaires et/ou une anomalie hypothalamo-hypophysaire significative à l'IRM cérébrale. L'utilisation de la carte de dépistage néonatal doit encore être validée car sa fiabilité n'a pas été confirmée.

Selon les directives actuelles, le diagnostic de GHD chez les nouveau-nés est possible en présence de concentrations de GH  $\leq 5$  ng/mL(91).

#### **4.7.1 Tests statiques :**

La mesure des taux d'IGF-1 et d'IGFBP-3 est la première analyse de l'évaluation de l'axe GH/IGF-1.

Les taux d'IGF-1 reflètent l'activité de la GH et sont le principal médiateur des effets stimulants de la croissance de la GH. L'IGFBP-3 est le principal vecteur des peptides IGF. Les taux d'IGF-1 et d'IGFBP-3 sont mesurés car les taux de GH sont pulsatiles, extrêmement variables et difficiles à interpréter.

Les taux d'IGF-1 varient avec l'âge, et ils doivent être interprétés par rapport à l'âge osseux plutôt que par rapport à l'âge chronologique. Les taux d'IGF-1 sont les plus bas au cours de l'enfance et de la petite enfance (< 5 ans) et ne permettent donc pas une discrimination fiable entre les valeurs normales et anormales dans ces groupes d'âge.

À la puberté, les taux d'IGF-1 augmentent et des taux normaux permettent d'exclure une carence en GH. Des bas niveaux d'IGF-1 chez les enfants plus âgés suggèrent une carence en GH; cependant, des valeurs basses d'IGF-1 peuvent être observées dans d'autres affections que le déficit en GH. Cependant, les taux d'IGFBP-3 contrairement à l'IGF-1, sont moins touchés par la dénutrition et permettent la discrimination entre normal et inférieur à la normale chez les jeunes enfants.

Les tests génétiques destinés au diagnostic des syndromes spécifiques (p. ex., un syndrome de Turner) peuvent être indiqués par les signes cliniques ou si le modèle de croissance diffère sensiblement de celui de la famille. Si un déficit en GH est fortement suspecté, des examens complémentaires de la fonction hypophysaire sont effectués(92).

#### 4.7.2 **Tests hormono dynamiques :**

##### 4.7.2.1 Test de Stimulation à l'Insuline

Le patient est généralement invité à jeûner pendant la nuit (habituellement 10 à 12 heures) pour assurer des niveaux stables de glucose et de GH au départ.

Les niveaux de glucose sanguin et les niveaux sériques de GH sont mesurés avant le début du test.

Une dose standard d'insuline régulière (généralement de 0,1 à 0,15 unité/kg de poids corporel) est administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire, puis une surveillance des niveaux de glucose sanguin sont surveillés étroitement à intervalles fréquents (toutes les 15 à 30 minutes) après l'administration de l'insuline.

L'hypoglycémie est généralement définie comme un niveau de glucose sanguin inférieur à 55-60 mg/dL (3,0-3,3 mmol/L).

Ce seuil stimule la libération de GH par l'hypophyse. Les échantillons sont analysés pour mesurer les niveaux sériques de GH à l'aide d'un dosage sensible afin de détecter les variations de la sécrétion de GH en réponse à l'hypoglycémie(93, 94).

##### 4.7.2.2 Test de Stimulation à l'Arginine

Le patient doit être à jeun pendant au moins 8 heures avant le test avec un arrêt des médicaments qui pourraient interférer avec le test.

le patient est en position semi-couchée et insérez une voie intraveineuse (IV).un premier échantillon de sang (base) pour mesurer les niveaux de GH est prélevé. Ensuite une dose d'arginie HCL est injectée en IVL en perfusion lente sur 30 minutes (0,5 g/kg de poids corporel, avec un maximum de 30 g). on prends des échantillons de sang à intervalles réguliers (par exemple, à 30, 60, 90 et 120 minutes) après le début de la perfusion pour mesurer les niveaux de GH.

Une surveillance des constantes hémodynamiques est vitale pour éviter les complications comme les réactions allergiques.

Un pic de GH inférieur à 10 ng/mL (selon les standards du laboratoire) peut indiquer un déficit en GH(94, 95).

#### 4.7.2.3 Test de Stimulation au Glucagon

Ce test associe l'effet du glucagon sur les récepteurs alpha-adrénergiques intervenant dans la sécrétion de GH-RH et l'effet inhibiteur du bêta-bloquant sur la sécrétion de la somatostatine, d'où une réponse plus importante en hGH. Ce test de première intention est parmi les plus performants.

Sujet à jeun de préférence. L'enfant peut manger avant le début de l'épreuve. à l'abri de tout stimulus 2 heures avant le début de l'épreuve. Mise en place d'une perfusion de sérum physiologique 30 minutes avant l'épreuve. Puis Prélèvement de sang sur tube sec au temps - 30 min (T-30) et une Prise orale de la dose appropriée de propranolol (0,75 mg/kg de poids corporel sans dépasser 40 mg per os en tout). Suivis par un Prélèvement de sang à T0. On injecte 1 mg de glucagon ( 1 mg ou 0,5 mg si enfant de moins de 1 an, en injection IV lente) en IM puis on effectue des Prélèvements de sang sur tube sec aux temps : T+30, T+60, T+90, **T+120, T+150 et T+180 min.**

**On surveille le sujet en raisons de risque de bradycardie et de malaise (risque lié au propranolol) et de vomissement et d'hypoglycémie en fin d'épreuve (risque lié au glucagon)(96).**

**Tableau (13) : tests de stimulation de la GH(95).**

Test	Contre-indications	Effets indésirables	Mécanisme d'action
<b>Insuline Tolerance Test (ITT) ou test d'hypoglycémie provoquée</b>	Jeune enfant, épilepsie, maladies cardiovasculaires	Hypoglycémie	Activation d'un mécanisme central neuro-endocrine hypothalamique de réaction au stress avec augmentation de la GHRH, diminution de la somatostatine et augmentation des catécholamines par activation alpha-adrénergique. Permet également de mesurer la réponse de l'axe corticotrope
<b>Test à l'arginine</b>	–	Vomissements en cas de perfusion trop rapide ou de surdosage. Risque d'acidose	Agit au niveau hypothalamique en diminuant la sécrétion de la somatostatine (la somatostatine étant le modulateur négatif hypothalamique de la GH, sa diminution entraînera un pic de GH)
<b>Test au glucagon</b>	–	Vomissements	Mode d'action peu clair et indirect. Agit par l'intermédiaire de ses produits de dégradation et stimule également l'axe corticotrope
<b>Test au GHRH</b>	Suspicion d'atteinte supra-hypophysaire	Flush	La GHRH est la neuro-hormone hypothalamique stimulant la synthèse de GH par les cellules somatotropes de l'hypophyse par l'intermédiaire de récepteurs de la GHRH. Il s'agit de la stimulation la plus puissante (avec l'ITT), mais elle ne permet pas de diagnostiquer les déficits supra-hypophysaires
<b>Test à la clonidine</b>	–	Risque d'hypotension	La clonidine est un alpha-adrénergique qui va stimuler (faiblement) la GHRH et diminuer la somatostatine

#### **4.8 Traitement du déficit en hormone de croissance :**

Avant le développement de la GH recombinante, la GH était extraite de glandes hypophysaires. Ces traitements ont été responsables de rares cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob 20 à 40 ans après le traitement.

La GH extraite de l'hypophyse a été utilisée pour la dernière fois dans les années 1980.

À ce jour, des essais avec des agents GH à longue durée d'action suggèrent que les effets du traitement sur la vitesse de taille sont similaires à ceux observés avec la GH recombinante quotidienne.

dépendent de la formulation et du moment de la dernière injection.

La GH recombinante est indiquée chez tous les enfants de petite taille qui ont un déficit documenté en hormone de croissance(96).

La dose recommandée pour l'administration de l'hormone de croissance recombinante (GH) est généralement de 0,03 à 0,05 mg/kg par injection sous-cutanée une fois par jour.

Ce traitement entraîne souvent une accélération de la croissance, avec une augmentation annuelle de la taille atteignant 10 à 12 cm au cours de la première année.

Par la suite, bien que la vitesse de croissance diminue, elle reste supérieure à celle observée en l'absence de traitement.

Le traitement se poursuit jusqu'à ce que la taille cible soit atteinte ou que la vitesse de croissance tombe en dessous de 2,5 cm par an.

Les taux de IGF-1 sont utilisés pour ajuster la vitesse de croissance chez l'enfant présentant un déficit en GH. Les taux cibles d'IGF-1 sont souvent situés dans la moitié supérieure de la normale (entre 0 et +2 écarts-types).

Si les taux sont inférieurs à ce niveau, les doses de GH peuvent être augmentées de 10 à 20% pour stimuler la croissance.

En cas de déficit en GH, plusieurs agents à action prolongée sont disponibles.

Ces formulations hebdomadaires, qui comportent diverses modifications pour prolonger la demi-vie des agents par rapport à la GH recombinante quotidienne, ont des doses initiales spécifiques.

Ces agents de GH comprennent des formes hebdomadaires et des formes journalières :

##### 1. Les formes journalières :

- La Norditropine.
- L'Omnitrope.
- La Ionapégsomatropine (chez les sujets de > 1 an qui pèsent > 11,5 kg; formulation de promédicament avec GH non modifiée transitoirement liée à un porteur pégylé inerte).

##### 2. Les formes hebdomadaires :

- Le somapacitan (chez les sujets de > 2,5 ans d'âge; mutation ponctuelle de la GH, avec liaison à un fragment d'albumine attaché) .

- le somatogon (pour les sujets de > 3 ans; glycoprotéine de fusion recombinante avec séquence codante de la GH fusionnée à 3 copies du peptide C-terminal de la gonadotrophine chorionique humaine [hCG])(98).

Les effets indésirables du traitement par la GH sont peu nombreux et comprennent l'hypertension intracrânienne idiopathique (pseudotumor cerebri), l'épiphysiolyse de la tête fémorale, et des œdèmes périphériques modérés et transitoires.

Les effets indésirables résultant de nouveaux agents GH à longue durée d'action sont supposés être similaires à ceux de la GH quotidienne, mais ils doivent être ultérieurement étudiés plus en raison de leurs mécanismes différents(98)

### **5 -conclusion :**

Le retard de croissance staturo-pondéral désigne un ralentissement significatif de la croissance d'un enfant par rapport aux courbes de croissance physiologiques. Il existe plusieurs étiologies possibles, et leur diagnostic précoce améliore le succès d'un traitement ciblé. Le déficit en hormone de croissance demeure la cause la plus fréquente, avec l'apparition de traitements modernes permettant une substitution adéquate et favorisant une croissance normale.

## 5 Références :

1. Waterlow JCJEJCN. Introduction. Causes and mechanisms of linear growth retardation (stunting). 1994;48(Suppl 1):S1-S4.
2. El Ati J, Alouane L, Mokni R, Béji C, Hsaïri M, Oueslati A, et al. Le retard de croissance chez les enfants tunisiens d'âge préscolaire. Analyse des causes probables et interprétation de son évolution au cours des 25 dernières années. 2002;51-70.
3. Dupont C, Brevet M, Souquet P, Jullien T, Kiakouama L, Beynel P, et al. Cancers bronchiques non à petites cellules avec mutation HER2: étude du microenvironnement immunitaire et efficacité des anti-PD-1. 2020;12(1):45.
4. De Onis M, Branca FJM, nutrition c. Childhood stunting: a global perspective. 2016;12:12-26.
5. Feillet FJRP. Retard de croissance staturo-pondérale. 2005;55:285-90.
6. Radouani MA, Chahid N, Benmiloud L, Elammari L, Lahlou K, Barkat AJTPAMJ. Epidémiologie et facteurs de risque des anomalies de fermeture du tube neural: données marocaines. 2015;22.
7. Ranke MB, Wit JMjNRE. Growth hormone—past, present and future. 2018;14(5):285-300.
8. Bozzola M, Meazza CJERoE, Metabolism. Growth hormone deficiency: diagnosis and therapy in children. 2010;5(2):273-84.
9. Fatio S, Dirlewanger M, Meier C, Schwitzgebel VJRMS. Traitement par hormone. 2005;1:426-31.
10. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao AJEr. Advances in the treatment of prolactinomas. 2006;27(5):485-534.
11. Rosenbloom ALJAN. Physiology of growth. 2008;65(3):97-108.
12. Kingdom J, Ashwal E, Lausman A, Liauw J, Soliman N, Figueiro-Filho E, et al. Directive clinique no 442: Retard de croissance intra-utérin: Dépistage, diagnostic et prise en charge en contexte de grossesse monofœtale. 2023;45(10):102155.
13. Donzeau A, Bouhours-Nouet N, Fauchard M, Decrequey A, Mathieu E, Boux de Casson F, et al. Birth weight is associated with the IGF-1 response to GH in children: programming of the anabolic action of GH? 2015;100(8):2972-8.
14. Emmanuel M, Bokor BR. Tanner stages. 2017.
15. Piccand LJE-Rdss. «A fairly typical boy», «a fairly typical girl»: les stades de Tanner, une cristallisation photographique de la binarité du sexe biologique. 2015(15):87-102.
16. Zenagui S, Louh H, Asli H, Bendeddouche SJA. Etude descriptive de la croissance staturo-pondérale des adolescents garçon en milieu scolaire dans la willaya de Tlemcen (Algérie). 2020(43):17-26.
17. Soussou M, El Mghari G, El Ansari N, editors. Prise en charge du retard staturopondéral chez l'insuffisant rénal chronique: à la lumière des dernières recommandations. Annales d'Endocrinologie; 2016: Elsevier.
18. Hermanussen M, Cole TJHRiP. The calculation of target height reconsidered. 2003;59(4):180-3.
19. Frasier SDJER. Human pituitary growth hormone (hGH) therapy in growth hormone deficiency. 1983;4(2):155-70.
20. Dattani MT, Malhotra NJP, Health C. A review of growth hormone deficiency. 2019;29(7):285-92.
21. Zahzeh T, Bouchikhi B, Meghit B-K, Belbraouet SJJdpedp. Statut nutritionnel des enfants âgés de 0 à 36 mois admis au CHU de Sidi-Bel-Abbès (Ouest algérien). 2006;19(2):56-60.
22. Pour RJPCH. Le guide d'utilisation des nouvelles courbes de croissance de l'OMS à l'intention du professionnel de la santé. 2010;15(2):91-8.

23. Sasanow SR, Georgieff MK, Pereira GRJTJop. Mid-arm circumference and mid-arm/head circumference ratios: standard curves for anthropometric assessment of neonatal nutritional status. 1986;109(2):311-5.
24. Lehingue Y, Remontet L, Munoz F, Mamelle NJAJoHBTOJotHBA. Birth ponderal index and body mass index reference curves in a large population. 1998;10(3):327-40.
25. Saari A, Sankilampi U, Hannila M-L, Kiviniemi V, Kesseli K, Dunkel LJAom. New Finnish growth references for children and adolescents aged 0 to 20 years: length/height-for-age, weight-for-length/height, and body mass index-for-age. 2011;43(3):235-48.
26. Straus DSJTFJ. Nutritional regulation of hormones and growth factors that control mammalian growth. 1994;8(1):6-12.
27. Arlan RJEuN. Rosenbloom. physiologie de la croissance. division d'endocrinologie département de pédiatrie, university of fordia of medecine Gainesville. 2007;65:99-110.
28. Marie P, editor Growth factors and bone tissue. Implications in the formation of bone matrix. Annales d'endocrinologie; 1994.
29. Roche AF. Bone growth and maturation. Postnatal Growth Neurobiology: Springer; 1986. p. 25-60.
30. Ribeiro C, Clarot F, Eurin D, Le Dosseur P, Dachet J-NJFdr. Comment nous faisons un âge osseux chez un enfant. 2005;45(3):209-16.
31. Mughal AM, Hassan N, Ahmed AJPjoms. Bone age assessment methods: a critical review. 2014;30(1):211.
32. Satoh MJCPE. Bone age: assessment methods and clinical applications. 2015;24(4):143-52.
33. Liliequist B, Lundberg MJARD. Skeletal and tooth development: a methodologic investigation. 1971;11(2):97-112.
34. De Roo T, Schröder H. Atlas de l'âge osseux: Librairie Maloine; 1977.
35. Modi HN, Modi CH, Suh SW, Yang J-H, Hong J-YJJoOS, Research. Correlation and comparison of Risser sign versus bone age determination (TW3) between children with and without scoliosis in Korean population. 2009;4:1-8.
36. Chaumoitre K, Colavolpe N, Sayegh-Martin Y, Pernoud N, Dutour O, Panuel MJJdR. Fiabilité de la détermination de l'âge osseux par la méthode de Sauvegrain et Nahum. 2006;87(11):1679-82.
37. Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GRJPr. Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth. 2002;52(2):137-47.
38. Hussain S, Bloom SJJjoo. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. 2013;37(5):625-33.
39. Richmond EJ, Rogol ADJP. Growth hormone deficiency in children. 2008;11:115-20.
40. Waters MJJGH, Research I. The growth hormone receptor. 2016;28:6-10.
41. Devesa J, Almengló C, Devesa PJCMIE, Diabetes. Multiple effects of growth hormone in the body: is it really the hormone for growth? 2016;9:CMED. S38201.
42. Stochholm K, Christiansen JSJGHRD, Molecular TA, Clinician PPft. The epidemiology of growth hormone deficiency. 2011:153-67.
43. Society GRJTJoCE, Metabolism. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. 2000;85(11):3990-3.
44. Stanley TJCOiE, Diabetes, Obesity. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. 2012;19(1):47-52.
45. Tanner J, Whitehouse R, Marubini E, Resele LJAohb. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. 1976;3(2):109-26.
46. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. 2014;63(8):1210-28.
47. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
48. Laederich MB, Horton WAJCoip. Achondroplasia: pathogenesis and implications for future treatment. 2010;22(4):516-23.
49. Horton WA, Hall JG, Hecht JTJTL. Achondroplasia. 2007;370(9582):162-72.

50. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. 2017;177(3):G1-G70.
51. Lippe BJE, America mcoN. Turner syndrome. 1991;20(1):121-52.
52. Cassidy SB, Driscoll DJEjohg. Prader-willi syndrome. 2009;17(1):3-13.
53. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-willi syndrome. 2017.
54. Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lalande MJN. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. 1989;342(6247):281-5.
55. Hennekam RJEjohg. Rubinstein-Taybi syndrome. 2006;14(9):981-5.
56. da Silva FM, Jorge AA, Malaquias A, da Costa Pereira A, Yamamoto GL, Kim CA, et al. Nutritional aspects of Noonan syndrome and Noonan-related disorders. 2016;170(6):1525 -31.
57. Huber C, Munnich A, Cormier-Daire VJBP, Endocrinology RC, Metabolism. The 3M syndrome. 2011;25(1):143-51.
58. Smith DW, Blizzard RM, Wilkins LJP. The mental prognosis in hypothyroidism of infancy and childhood: A review of 128 cases. 1957;19(6):1011-22.
59. Rastogi MV, LaFranchi SHJOjrd. Congenital hypothyroidism. 2010;5:1-22.
60. Léger JJEjoe. Endocrinology and adolescence: congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. 2015;172(2):R67-R77.
61. Almandoz JP, Gharib HJMC. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. 2012;96(2):203-21.
62. Chiovato L, Magri F, Carlé AJAit. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. 2019;36:47-58.
63. Chakera AJ, Pearce SH, Vaidya BJDd, development, therapy. Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. 2011:1-11.
64. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat JJBP, Endocrinology RC, Metabolism. Cushing's disease. 2009;23(5):607-23.
65. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao AJEr. The treatment of Cushing's disease. 2015;36(4):385-486.
66. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LKJTL. Cushing's syndrome. 2006;367(9522):1605-17.
67. Alaya W, Bouchahda H, Fradi A, Zantour B, Sfar MHJTPAMJ. Macro-adrenal adenoma masking micronodular adrenal hyperplasia in patients with ACTH-independent Cushing's syndrome and refractory hypokalaemia. 2017;26:230-.
68. Ananth CV, Vintzileos AMJEhd. Distinguishing pathological from constitutional small for gestational age births in population-based studies. 2009;85(10):653-8.
69. Procter AM, Phillips III JA, Cooper DNJHg. The molecular genetics of growth hormone deficiency. 1998;103:255-72.
70. Dattani M, Preece MJTL. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. 2004;363(9425):1977-87.
71. Kaji HJJobm. Interaction between muscle and bone. 2014;21(1):29-40.
72. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PJJAP. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. 1991;70(2):688-94.
73. Holt R, Sönksen PJBjop. Growth hormone, IGF-I and insulin and their abuse in sport. 2008;154(3):542-56.
74. Davidson MBEr. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. 1987;8(2):115-31.
75. Ehrnborg C. Growth Hormone in Athletes: Inst of Medicine. Dept of Internal Medicine; 2007.
76. Lund J. Regulation of energy metabolism in cultured skeletal muscle cells: Effects of exercise, donor differences and perilipin 2: University of Oslo; 2017.
77. Chang C-H, Tsai W-C, Hsu Y-H, Su Pang J-HJM. Pentadecapeptide BPC 157 enhances the growth hormone receptor expression in tendon fibroblasts. 2014;19(11):19066-77.
78. Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini AJE. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. 2015;48:25-35.
79. Hattori NJGH, Research I. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. 2009;19(3):187-97.

80. de Boer H, Blok G-J, van der Veen EAJEr. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. 1995;16(1):63-86.
81. Spampinato MV, Castillo MJTimri. Congenital pathology of the pituitary gland and parasellar region. 2005;16(4):269-76.
82. Isojima T, Yokoya SJAoPE, Metabolism. Development of disease-specific growth charts in Turner syndrome and Noonan syndrome. 2017;22(4):240-6.
83. Pfäffle R, Klammt JJBp, endocrinology rC, metabolism. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency. 2011;25(1):43-60.
84. Brickman JM, Clements M, Tyrell R, McNay D, Woods K, Warner J, et al. Molecular effects of novel mutations in *Hesx1/HESX1* associated with human pituitary disorders. 2001.
85. Quiroz O'Donova Y. Role of transcription factor *sox4b* in the differentiation of pituitary cells in zebrafish. 2014.
86. Mullis PEJJocripe. Genetics of isolated growth hormone deficiency. 2010;2(2).
87. Boguszewski MCJRiE, Disorders M. Growth hormone deficiency and replacement in children. 2021;22(1):101-8.
88. Mitrović K, Milenković T, Todorović S, Vuković R, Rakočević I, Zdravković DJSazcl. Etiology of growth hormone deficiency in children and adolescents. 2013;141(1-2):35-40.
89. Ranke MB. Growth hormone deficiency: diagnostic principles and practice. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents: Karger Publishers; 2011. p. 102-37.
90. Carroll PV, Christ the members of Growth Hormone Research Society Scientific Committee ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen J, Clemmons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. 1998;83(2):382-95.
91. Juul A, Bernasconi S, Chatelain P, Hindmarsh P, Hochberg Z, Hokken-Koelega A, et al. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency and the use of GH in children with growth disorders. 1999;51(6):284-99.
92. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Keller FJN. Renal osteodystrophy: New insights in pathophysiology and treatment modalities with special emphasis on the insulin-like growth factor system. 1998;79(3):249-64.
93. Clemmons DRJHr. Commercial assays available for insulin-like growth factor I and their use in diagnosing growth hormone deficiency. 2001;55(Suppl. 2):73-9.
94. Ghigo E, Aimaretti G, Arvat E, Camanni FJE. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. 2001;15:29-38.
95. Utz AL, Yamamoto A, Hemphill L, Miller KKJTJoCE, Metabolism. Growth hormone deficiency by growth hormone releasing hormone-arginine testing criteria predicts increased cardiovascular risk markers in normal young overweight and obese women. 2008;93(7):2507-14.
96. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance MLJTJoCE, Metabolism. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. 2011;96(6):1587-609.
97. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. 2017;86(6):361-97.
98. Miller BSJFiE. What do we do now that the long-acting growth hormone is here? 2022;13:980979.
99. Díez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido FJIjoms. Treatment with growth hormone for adults with growth hormone deficiency syndrome: benefits and risks. 2018;19(3):893.