



FACULTE DE MEDECINE
Dr Benzerdjeb Benaouda

MEMOIRE DE FIN D ETUDES

En vue de l'obtention du diplome de doctorat en medecine

THEME

Avance Staturale Chez L' enfant

Présenté par :

* **LASRI** Hanane

Encadéré par :

Dr : KORTI Wafaa

Pr : BENDEDOUCHE



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ مَالِكِ يَوْمِ الدِّينِ

الَّذِينَ إِتَّكَمُوكُمْ فِيمَا هَدَيْنَاكُمْ لَقَدْ أَخَذْنَا

الضَّرَاطَ الْمُسْتَقِيمَ صِرَاطَ الَّذِينَ أَنْعَمْتَ

عَلَيْهِمْ غَيْرِ الْمَغْضُوبِ عَلَيْهِمْ وَلَا الضَّالِّينَ

- 
- Remerciement
 - Introduction
 - **Partie théorique**

- *Ce qu'il faut retenir.*

2- Définition.

- *Généralités*

- *A : Croissance normale.*

- *Référentiel*

- *B : Evolution de la croissance / la puberté.*

3- Repères biologiques.

a-âge civil et âge osseux.

b-évaluation de l'âge osseux.

- 4- *Qu'est ce qu'une avance staturale.*

- 5- *Axiologie.*

- 6- *Examen clinique.*

a-Générale.

b-Clinique.

- *Syndrome de sotos.*
- *Syndrome de klinefelter.*
- *L'homocystinurie*
- *Syndrome de wiedmann bekwith.*
- *Syndrome de x fragile.*
- *La grande taille constitutionnelle.*
- *Syndrome de marfan.*



- *Obésité infantile.*

- *Hormone de croissance.*

7- *Quels examens prescrire*

8- *Peut-on confondre cette maladie avec d'autres. Comment faire la différence.*

9- *Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare.*

10- *Quels sont les risques de transmission aux enfants.*

11- *Quelle est son évolution.*

12- *Quelle discussion thérapeutique faut-il avoir avec les patients de grande taille.*

13- *Quels sont les moyens thérapeutiques disponibles.*

14- *Effets indésirables du traitement par hormones sexuelles.*

15- *Traitement chirurgical*

16- *Epiphysiodésé.*

17- *Radiothérapie.*

18- *Soutien psychologique.*

19- *Peut-on prévenir cette maladie.*

20- *les conséquences d la maladie.*

21- *Les prestations sociales en France.*

22- *vivre avec l'acromégalie.*

23- *Qui peut vous aider*

24- *Message.*

➤ *Partie pratique*

➤ *1-Matériels d'étude.*

➤ *a-type d'étude.*

➤ *b-lieu d'étude.*

➤ *c-population d'étude.*

➤ *2-Méthodes d'étude.*

➤ *a-Anamnétique.*



P

➤ *b- en consultation.*

➤ *Clinique.*

➤ *Radiologique.*

➤ *Biologique.*

➤ *3-Résultats.*

➤ *a/étude descriptive.*

➤ *Selon le sexe.*

➤ *Selon l'âge.*

➤ *Selon l'âge de découverte.*

➤ *Selon la pathologie associée.*

➤ *Selon la scolarisation.*

➤ *4-Antécédents.*

➤ *a-Personnels*

➤ *b-Familiaux.*

➤ *5-Révélation de l'avance statural.*

➤ *6-Examen paraclinique.*

➤ *a-Radiologique.*

➤ *b-biologique.*

➤ *7-conduite à tenir.*

➤ *Discussion*

➤ *Conclusion*

➤ *Bibliographie*

➤ *Liste des abréviations*

REMERCIEMENTS

A notre maitre le professeur

A.S.BENDEDDOUCHE

Vos compétences, votre disponibilité, votre modestie sont au-dessus de toute admiration, et Votre amour pour l'enfant nous a marqué à jamais.

A tous mes maitres

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples et dévoués.

merciiii



INTRODUCTION

Introduction :

L'avance staturale est définie par une taille supérieure ou égale à deux déviations standards par rapport à la taille moyenne des courbes de référence pour une population donnée, on parle de gigantisme quand la taille est supérieure à deux déviations standards. L'interrogatoire, l'examen clinique et des examens simples permettent souvent d'orienter rapidement le diagnostic. Le plus souvent, la grande taille est constitutionnelle ou familiale, cependant, elle peut parfois être le signe d'une affection grave avec des complications sévères et justifier d'une surveillance ou d'un traitement spécifique. Les avances staturales pathologiques sont soit primitives s'intégrant dans une pathologie génétique, soit secondaires à une anomalie hormonale. Dans les avances staturales primitives, un diagnostic précis permet un dépistage précoce des complications essentiellement tumorales ou cardiovasculaires. Dans les grandes tailles constitutionnelles, le motif de consultation est le plus souvent l'évaluation du pronostic statural afin de discuter un traitement freinateur de la croissance. En effet, le vécu psychologique peut être difficile en particulier chez les filles. Il existe aujourd'hui deux possibilités thérapeutiques de diminuer la taille adulte : la première, largement utilisée, est l'utilisation des stéroïdes sexuels (œstrogènes chez la fille et testostérone chez le garçon) en début de puberté pour accélérer le développement sexuel et la fusion des cartilages de conjugaison, la deuxième, plus théorique, est de diminuer la sécrétion ou l'action de l'hormone de croissance par les analogues de la somatostatine ou plus récemment par les antagonistes du récepteur à la *growth hormone* (GH). Une meilleure connaissance de la physiopathologie de la grande taille permettra de développer de nouveaux traitements adaptés et efficaces.

PARTIE THÉORIQUE

❖ **CE QU'IL FAUT RETENIR**

- La surveillance de la croissance est un temps important de la consultation pédiatrique. Elle doit être intégrée de l'observation clinique. La croissance est dite « normale » relativement à certains indicateurs biométriques retenus comme paramètres de référence : pour être considérés comme normaux, la taille ou le poids d'un enfant doit évoluer dans le couloir déterminé par les courbes de références spécifiques de son sexe, entre - 2 et +2 déviations standard

- Chez l'Homme la croissance post-natale suit une cinétique particulière de l'enfance à l'adolescence où se succèdent 3 phases : croissance rapide (de 0 à 4 ans), croissance intermédiaire (4 ans à la pré puberté), poussée de croissance pubertaire. Pour les prévisions de croissance il faut tenir compte de l'âge osseux.

- La croissance est sous l'influence de nombreux facteurs biologiques : génétiques, environnementaux, nutritionnels, hormonaux mais aussi psychoaffectifs. Elle peut être affectée par des carences ou des maladies de la petite enfance ou des maladies génétiques.

1- DEFINITION :

GÉNÉRALITÉS

- La croissance est un processus biologique quantitatif par essence, puisqu'il correspond à l'augmentation des dimensions, du poids ou du volume corporels objectivés par la science métrique de la croissance : l'axiologie. Elle s'accompagne du phénomène de maturation des tissus ou des organes qui est de nature qualitative, correspondant à l'acquisition des fonctionnalités.

La croissance fait partie d'un schéma ontogénique normal propre à chaque espèce dans le développement des êtres vivants.

La surveillance de la croissance est un temps important de la consultation pédiatrique. Elle doit être intégrée de l'observation clinique. Elle porte normalement sur la taille, le poids, et le périmètre crânien jusqu'à 3 ans, l'Indice

de Masse Corporelle, dont les valeurs doivent être consignées dans le carnet de santé.

En Orthopédie dento-faciale, la prévision de croissance est utile pour apprécier l'intérêt ou le suivi d'un traitement (cf Methode de Sassouni).

2- CROISSANCE NORMALE :

RÉFÉRENTIEL :

- La croissance est dite « normale » relativement à certains indicateurs biométriques retenus comme paramètres de référence : taille, poids, périmètre crânien résultant de mesures physiques, à partir desquels sont calculés la vitesse de croissance (cm/an) ou l'indice de corpulence (indice de masse corporelle (IMC) = body mass index (BMI) : rapport du poids en kg sur le carré de la taille en m²).

En France les standards de référence utilisés sont :

- ✓ celui de Sempé et Pédrón (actualisé en 1979 et 1995) pour la taille, le poids et la vitesse de croissance. de références spécifiques de son sexe, entre - 2 et +2 déviations standard (DS ou écart type) ou entre le 3^{ème} et le 97^{ème} percentile, c'est à dire le pourcentage d'enfants comparables (âge, sexe, ethnie) de la population générale, qui atteint une valeur inférieure ou égale à la valeur atteinte par l'enfant

- ✓ celui de Rolland-Cachera (1991) pour l'IMC.

Pour être considérés comme normaux, la taille ou le poids d'un enfant doit évoluer dans le couloir déterminé par les courbes.

Les courbes de références représentent les valeurs normales pour 95 % de la population. Toute mesure en dehors de ces limites, bien qu'elle puisse être encore normale, augmente la probabilité qu'elle ne le soit pas. Mais plus que la position relative sur la courbe de référence, c'est l'évolution qui doit être prise en compte : il faut être attentif aux ruptures qui évoque un processus pathologique.

Durant les trois premières années de la vie, il est important de mesurer le périmètre crânien qui matérialise la croissance cérébrale et permet de surveiller le développement harmonieux du cerveau.

	<i>T (cm)</i>	<i>P (kg)</i>	<i>PC (cm)</i>
NAISSANCE	50	3.5	35.2
12 MOIS	74	10	46.7
18 ANS	175	64	56

Tableau 1 : Taille, Poids et Périmètre crânien à 0, 1, 18 ans ♂.

3- EVOLUTION DE LA CROISSANCE ET DE LA PUBERTÉ

Chez l'Homme la croissance post-natale suit une cinétique particulière de l'enfance à l'adolescence où se succèdent 3 phases encadrées par un temps de croissance très rapide durant la gestation, et un temps de croissance ralentie, voire nulle ou négative... La taille de naissance dépend de facteurs génétiques, intra-utérins (fonction placentaire), maternels (malnutrition) et environnementaux (tabagisme...).

a. Les 3 phases de croissance

- **Phase 1 : de 0 à 4 ans**

C'est une phase de croissance rapide, bien que sa vitesse soit inférieure à celle de la croissance pré-natale. Durant cette période la taille de naissance va doubler et le poids, après une petite perte durant les premiers jours, plus que quadrupler.

La croissance s'effectue normalement dans une zone dite « couloir de croissance » à l'intérieur des valeurs de référence en fonction de paramètres génétiques, à un rythme dépendant des facteurs nutritionnels avec une décélération progressive de la vitesse de croissance.

- **Phase 2 : de 4 ans au démarrage pubertaire**

C'est une phase de croissance intermédiaire. Durant cette période la taille augmente au rythme de 5 à 6 cm par an et le poids est multiplié par un facteur 8 ou 10, de naissance pour se situer entre 25 kg et 35 kg à 10 ans. La vitesse de croissance, qui est alors fortement dépendante des hormones de croissance et thyroïdienne, atteint un minimum juste avant le démarrage du pic pubertaire.

- **Phase 3 : la poussée de croissance pubertaire**

C'est une phase de croissance rapide, qui n'est pas homogène mais suit un ordre particulier : d'abord les extrémités (mains et pieds), puis les membres, et enfin le rachis. Le pic de croissance pubertaire correspond à une augmentation de la hauteur des vertèbres.

Plus que dans les phases précédentes, il existe des différences notables suivant le sexe et elle est normalement associée à la maturation sexuelle:

- Elle démarre plus tôt chez les filles (10,5-11 ans) que chez les garçons (12,5-13 ans)
- La vitesse de croissance et le gain final est plus important chez les garçons
- Chez les filles, Le pic de croissance pubertaire pondérale est postérieur au pic de croissance statural (PCS) ; alors que chez les garçons, les 2 pics sont synchrones.

b. Puberté

Les mécanismes précis du déclenchement et du contrôle de la puberté restent hypothétiques mais elle est consécutive à la réactivation de l'axe hypothalamus-hypophyse-gonade qui est mis en veille après la naissance. Cette réactivation est liée la sécrétion intermittente de gonadolibérine GnRH d'abord durant le sommeil puis durant la journée.

Le démarrage de la puberté s'accompagne d'une modification du taux de certains neuromédiateurs dans l'hypothalamus médian : augmentation du glutamate, excitateur et baisse du taux de GABA, inhibiteur, en même temps

que s'élève le taux de gonadolibérine GnRH. La puberté commence lors d'une augmentation de la sécrétion de gonadotropines (FSH et LH).

Le contrôle du déclenchement de la puberté serait le fait d'une appréciation du poids corporel et de la masse adipeuse par le système nerveux central. Outre l'hormone de croissance GH et le facteur IGF-1 qui sont impliqués, ce serait la leptine, sécrétée par le tissu adipeux qui jouerait un rôle majeur. C'est l'élévation du taux de leptine qui activera les neurones à GnRH.

L'âge de début de la puberté est sous la dépendance de facteurs génétique et environnementaux. La malnutrition ou l'excès d'exercice physique réduit la masse adipeuse et retarde l'apparition de la puberté.

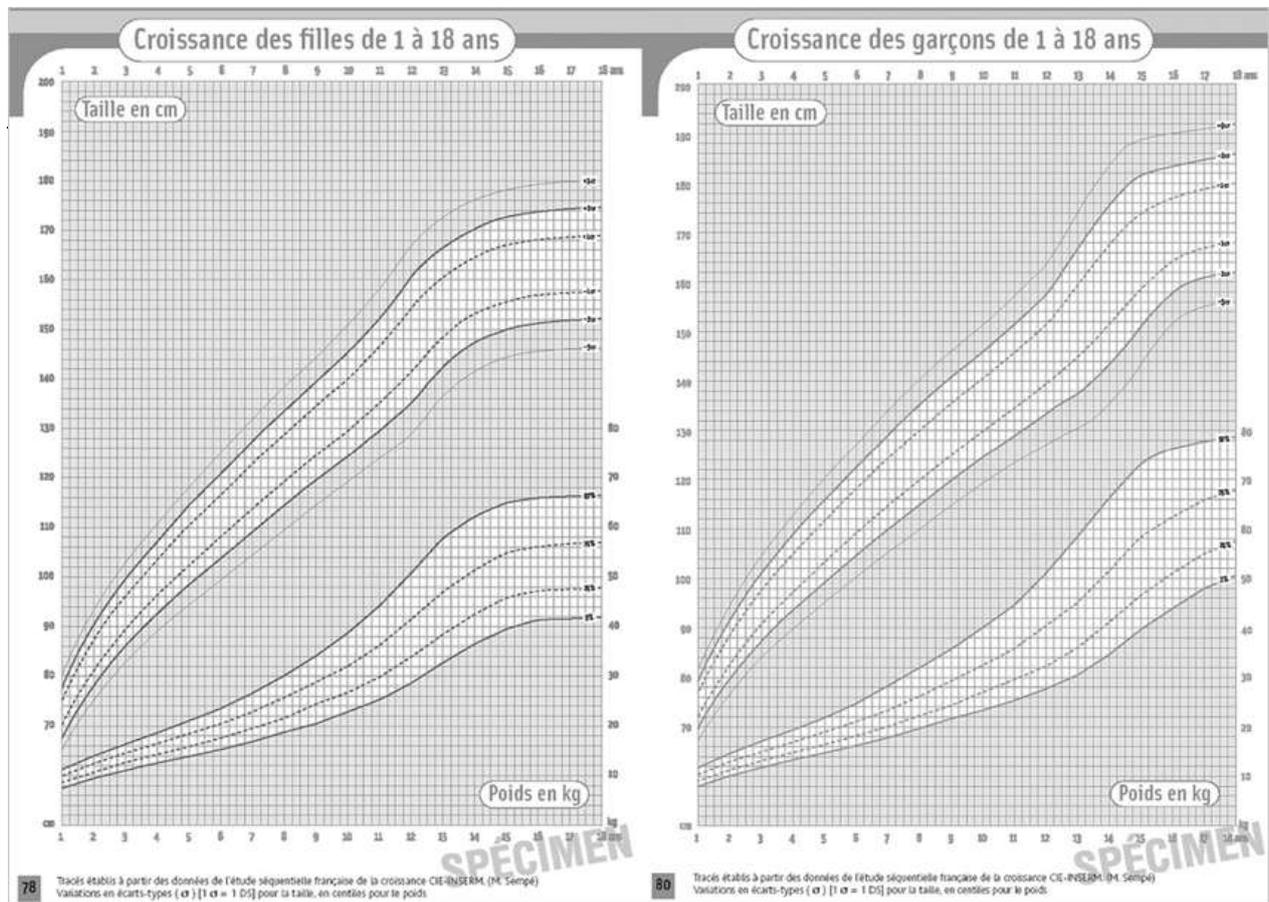
La puberté n'a pas seulement des conséquences sur la croissance et la maturation physiologique, elle s'accompagne de transformations psychologiques et comportementales marquées par la recherche d'identité et d'autonomie, en opposition avec le milieu parental qui font partie de la construction normale de l'individu.

	<i>Fille</i>		<i>garçon</i>	
	<i>Taille (cm)</i>	<i>Poids (kg)</i>	<i>Taille (cm)</i>	<i>Poids (kg)</i>
<i>naissance</i>	48	3.2	50	10
<i>1 an</i>	72	9	74	12
<i>2 ans</i>	84	11	86	14
<i>3 ans</i>	92	13	94	16
<i>4 ans</i>	100	15	102	18
<i>5 ans</i>	106	16	108	20
<i>6 ans</i>	112	18	114	22
<i>7 ans</i>	118	21	120	25
<i>8 ans</i>	124	23	126	28
<i>9 ans</i>	128	27	131	31
<i>10ans</i>	135	30	136	33
<i>11 ans</i>	140	33	140	37
<i>12 ans</i>	148	38	146	43
<i>13 ans</i>	154	43	152	48
<i>14 ans</i>	158	48	160	54
<i>15 ans</i>	161	51	166	58
<i>16 ans</i>	162	52	172	60
<i>17 ans</i>	163	53	174	61
<i>18 ans</i>	164	54	175	64

Tableau 2 : valeurs moyennes approximatives des tailles et poids suivant les sexes

	<i>Fille</i>	<i>Garçon</i>
<i>Démarrage</i>	8-10,5-11-13 ans	9- 12,5-13 -14 ans
<i>1er signe</i>	poussée mammaire	volume testiculaire
<i>Rythme</i>	5 cm/an →8 cm/an	5 cm/an →10 cm/an
<i>max (fin)</i>	12 (16) ans	14 (18) ans
<i>Gain</i>	+ 23 cm	+ 25 cm
<i>pic pondéral</i>	après PCS	synchrone PCS

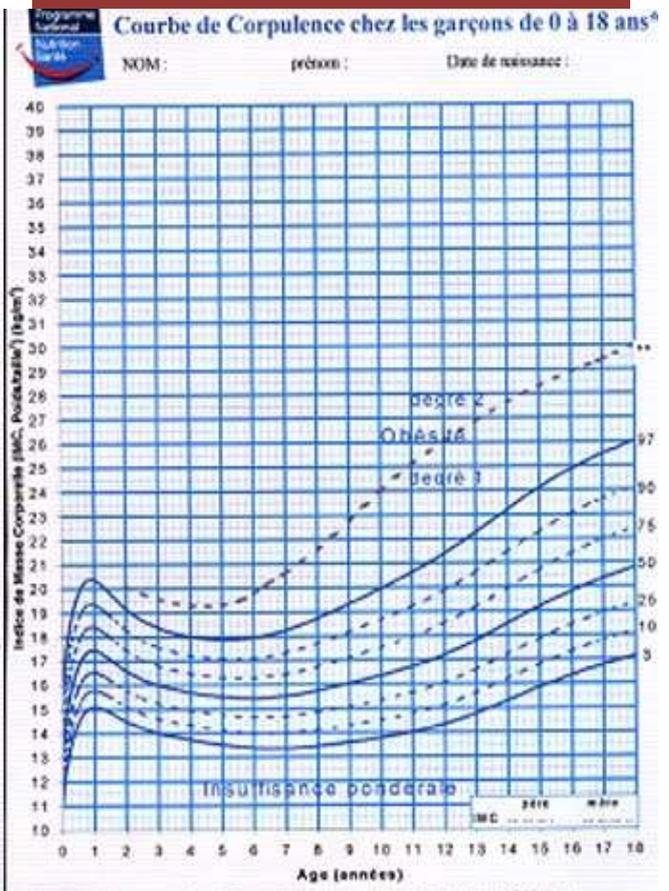
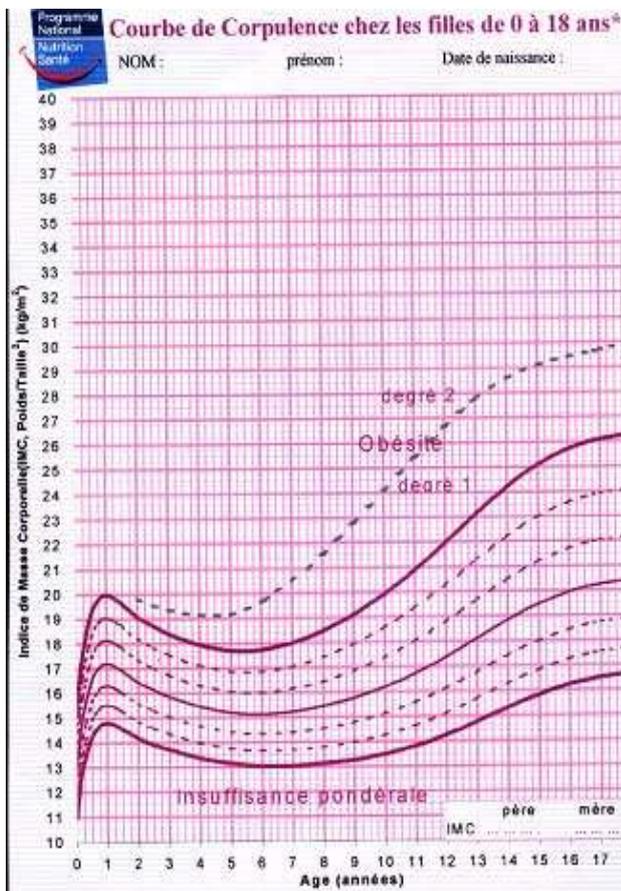
Tableau 3 : la puberté suivant le sexe



Courbes de croissance staturo-pondérale chez le garçon et la fille.

Stade	Organes génitaux externes de l'homme	Pilosité faciale de l'homme	Pilosité pubienne de l'homme	Pilosité axillaire	Pilosité pubienne de la femme	Développement mammaire	
1		0					Enfance
2		+					
3		++					Puberté
4		+++					
		++++					Âge adulte

Images montrant les différents stades de puberté.



Courbes de masse corporelle chez le garçon et la fille.

c. Repères biologiques

➤ *Age civil et âge osseux*

Si l'âge civil ou l'âge statural sont trompeurs, l'âge dentaire peu prédictif, l'âge osseux reste un repère essentiel :

- ✚ Le début de la puberté correspond à l'apparition du sésamoïde du pouce. 10 ans ½ chez les Filles, 13 ans chez les garçons

- ✚ Une prédiction de taille définitive peut être établie en évaluant le potentiel restant de croissance staturale en fonction de l'âge osseux et de la taille établis au même moment.

- ✚ Le développement musculaire est en rapport : ainsi, un enfant présentant un $AS=AO>AR$ aura un développement musculaire supérieur et une taille définitive inférieure à celui qui aura un $AS>AR=AO$. Si $AO=AS<AR$ on aura un simple retard de croissance et ces enfants auront vers 12-13 ans d'âge réel chez la fille et 13-15 ans d'âge réel chez le garçon une taille, une morphologie et

un potentiel musculaire inférieurs à ceux, qui ont une maturation pubertaire en rapport avec leur âge réel.

Certains auteurs font état d'une corrélation entre la maturation dentaire le pic pubertaire :

- Eruption des prémolaires ou des canines 2 mois après le pic de croissance chez la fille et 1 an ½ chez les garçons.
- Eruption des 2èmes molaires, 2 mois après le pic chez le garçon et 1 an après le pic chez les filles.

➤ *Evaluation de l'âge osseux*

L'évaluation de l'âge osseux se pratique habituellement après radiographie du poignet gauche et examen des os longs (radius, ulna), des os du poignets et des métacarpiens qui seront comparés à un atlas de référence (M. Sempé & C. Pavia ou W. W. Greulich & S. Idell Pyle).

- Minimum de croissance : absence du sésamoïde, du pisciforme de de labn styloïde cubitale

➤ *Départ* : présence du pisciforme, et de la styloïde

➤ *Proche du pic* : calcification du sésamoïde

➤ *Après le pic* : calcification des phalanges, et du métacarpe

➤ *Arrêt* : calcification du radius

➤ *Fin de la croissance staturale* : soudure de l'épiphyse de la phalange distale du 3e doigt

On note qu'il n'existe pas de signes permettant d'apprécier à quel moment se produira le pic de croissance : il est seulement possible de savoir s'il a eu ou s'il n'a pas eu lieu.

Pour lever certaines ambiguïtés liées à la difficulté d'interprétation, notamment au niveau du radius, des métacarpiens et des phalanges, pour des sujets de 9 à 15 ans, un cliché du coude peut être demandé en complément.

Qu'est se qu'une avance staturale

Dans notre quotidien clinique, les consultations pour une (trop) grande taille sont nettement moins fréquentes que celles pour une (trop) petite taille. Bien que l'origine d'une grande taille soit souvent familiale, une investigation et appréciation sérieuse est très importante. Différencier la normalité d'une étiologie pathologique est essentiel pour la famille autant que pour l'enfant.

D'après la définition, sont de grande taille les enfants/adolescents se trouvant en dessus du percentile 97 (+ 1.88 déviations standard, DS) sur la courbe de croissance. Du point de vue purement statistique, il y a autant d'enfants de petite taille (en dessous du percentile 3, -1.88 DS) que de grande taille. Dans la consultation médicale «générale» ou d'endocrinologie pédiatrique par contre, les consultations pour ces derniers sont beaucoup plus rares. La grande taille est mieux acceptée par la société et peut même représenter, dans certains cas, un avantage (sport, au quotidien). Cela vaut surtout pour les garçons, moins pour les filles.

La croissance est un processus très complexe, en soi harmonieux. De nombreux facteurs sont importants et méritent d'être mentionnés: la constitution génétique (dans 75 % la variabilité de la taille semble être d'origine génétique), l'alimentation, des facteurs hormonaux (notamment l'hormone de croissance, les hormones de la thyroïde et, à la puberté, les hormones sexuelles) ainsi que le bien être psychique et social.

Dans toute question touchant à la croissance, il est donc primordial de mesurer précisément la taille des parents (il s'agit d'un acte médical) et de calculer et inscrire sur la courbe de croissance la taille cible. Pour le calcul de la taille cible parentale on peut utiliser différentes formules, la plus courante étant la suivante:

a- Taille cible parentale: [taille maternelle (cm) + taille paternelle (cm) ± 13cm]/2 (-13 cm pour les filles, + 13 cm pour les garçons) La taille calculée aura donc une déviât on de ± 8.5 cm (± 2 DS).

Tendance séculaire: les facteurs socio-économiques, notamment le meilleur accès à la santé, ont largement contribué à la tendance séculaire d'augmentation de la taille adulte pendant les derniers siècles. Les données de recrutement aux Pays-Bas le documentent clairement (tabl. 1).

Cette tendance séculaire montre néanmoins un fléchissement dans un passé plus récent, comme le mettent en évidence les données de recrutement en Allemagne (tabl. 2).

Il est intéressant de relever que la tendance séculaire de la croissance est comparable à celle des glaciations. Ainsi il est prouvé que la taille moyenne du homo sapiens en Europe était de 184 cm pour l'homme et de 167 cm pour la femme (Styne DM et al. The evolution of stature in humans. *Hormone Res* 1993; 39, suppl: 3–6.). Ces données ont été recueillies à partir de fouilles de tombeaux datant de 50–2 000 av. J.-C.

La comparaison entre taille et croissance et la sécrétion d'hormone de croissance révèle une corrélation clairement positive. Les études faites sur des enfants/adolescents de grande taille montrent que la sécrétion d'hormone de croissance est certainement un élément non négligeable dans le développement d'une grande taille. Par contre, en examinant séparément les facteurs dépendant de l'hormone de croissance, comme l'IGF-1, les protéines de fixation, les récepteurs IGF ou les cascades hormone de croissance – IGF, cette corrélation ne se retrouve pas. Il est dans ces cas important de comparer les rapports. Ainsi le rapport IGF-1/IGFBP est nettement augmenté et reflète les taux élevés d'IGF-1 exerçant un effet spécifique sur les tissus. Les taux d'IGF-2 sont également élevés, tout comme chez certains syndromes avec grande taille.

<i>ANNEE</i>	<i>Taille Moyenne Des Recrus(Cm)</i>	<i>Augmentation Cm/100 Ans</i>
<i>1885</i>	<i>165</i>	<i>14</i>
<i>1965</i>	<i>178</i>	<i>16</i>
<i>1980</i>	<i>182</i>	<i>18</i>
<i>1984</i>	<i>184</i>	<i>19</i>

Tableau 1: Données de recrutement aux Pays-Bas (Fredriks AM et al. *Pediatr Res* 2000; 47: 316–23).

<i>ANNEE</i>	<i>Année De Naissance</i>	<i>TAILLE MOYENNE (Cm) Allemagne Occidentale</i>	<i>TAILLE MOYENNE(Cm) Allemagne Orientale</i>
<i>1989</i>	<i>1970</i>	<i>179.8</i>	<i>177.5</i>
<i>1992</i>	<i>1973</i>	<i>179.8</i>	<i>178.3</i>
<i>1996</i>	<i>1977</i>	<i>180.0</i>	<i>179.5</i>

Tableau 2: Données de recrutement en Allemagne (Dtsch Aerzteblatt Int 2009 Juni; 106(23): 377–82).

b- Axiologie :

Les mensurations précises des enfants/adolescents et des parents ; et la détermination de l'âge osseux/du développement osseux sont les piliers d'un pronostic précis de la taille définitive. Ce pronostic permet de conseiller ou, plus souvent, de déconseiller un traitement. Dans le quotidien clinique nous disposons de différentes méthodes pour déterminer l'âge osseux, celles d'après Tanner et d'après Greulich et Pyle étant utilisées le plus fréquemment. Une enquête auprès des endocrinologues pédiatres européens révèle que 76 % utilisent la méthode de Greulich et Pyle. Cette méthode est simple et permet d'établir le pronostic de la taille adulte d'après Bayley-Pinneau. Un point important doit pourtant être soulevé. Tous les pronostics de croissance se basent sur des données d'enfants grandissant normalement, des données qui ne sont en principe pas adaptées pour déterminer la taille définitive d'enfants de petite ou de grande taille ou avec un syndrome. Nous avons comparé dans notre clinique

les « erreurs » de pronostics de croissance basés sur différentes méthodes et avons conclu que non seulement la méthode, mais aussi l'âge de l'enfant en général et l'âge osseux tout particulièrement revêtent une grande importance.

En résumé on peut dire que a) le pronostic de la taille définitive est plus précis pour les filles que pour les garçons, b) la précision augmente avec la progression de l'âge osseux pour la méthode selon Bayley-Pinneau, c) aucune méthode pour le pronostic de la taille adulte est la meilleure, il faut surtout être conscient de la marge d'erreur.

➤ Examen clinique :

A- Général :

Tout en partant du principe que les enfants/ adolescents avec une grande taille sont en bonne santé, l'examen clinique approfondi est indispensable. Comme pour les enfants de petite taille, par définition trois pourcent des enfants en bonne santé ont une grande taille.

Dans la plupart des cas il s'agit d'une grande taille familiale. Les enfants avec une grande taille familiale grandissent en suivant le canal cible familial, généralement avec une vitesse de croissance normale. Adultes, ils auront une grande taille. Les enfants avec une grande taille constitutionnelle grandissent en dessus du canal cible familial en ayant, par définition, un âge osseux avancé. Par conséquent la poussée pubertaire a lieu plus tôt et la croissance s'arrête plus tôt, la taille adulte se situant donc normalement dans le canal cible familial. L'obésité, associée fréquemment à un âge osseux avancé, est également une cause fréquente de grande taille. Dans les situations suivantes de grande taille, des investigations complémentaires s'imposent: taille $> +2.5$ DS, vitesse de croissance pendant une période prolongée au dessus du percentile 97, stigmates cliniques indiquant un syndrome (p.ex. syndrome de Klinefelter, syndrome de Marfan).

Indépendamment de cela, de nombreux parents s'inquiètent aujourd'hui de la croissance de leur enfant et aimeraient savoir, de la part du médecin de famille/pédiatre, si la croissance excessive peut être freinée.

B- Clinique :

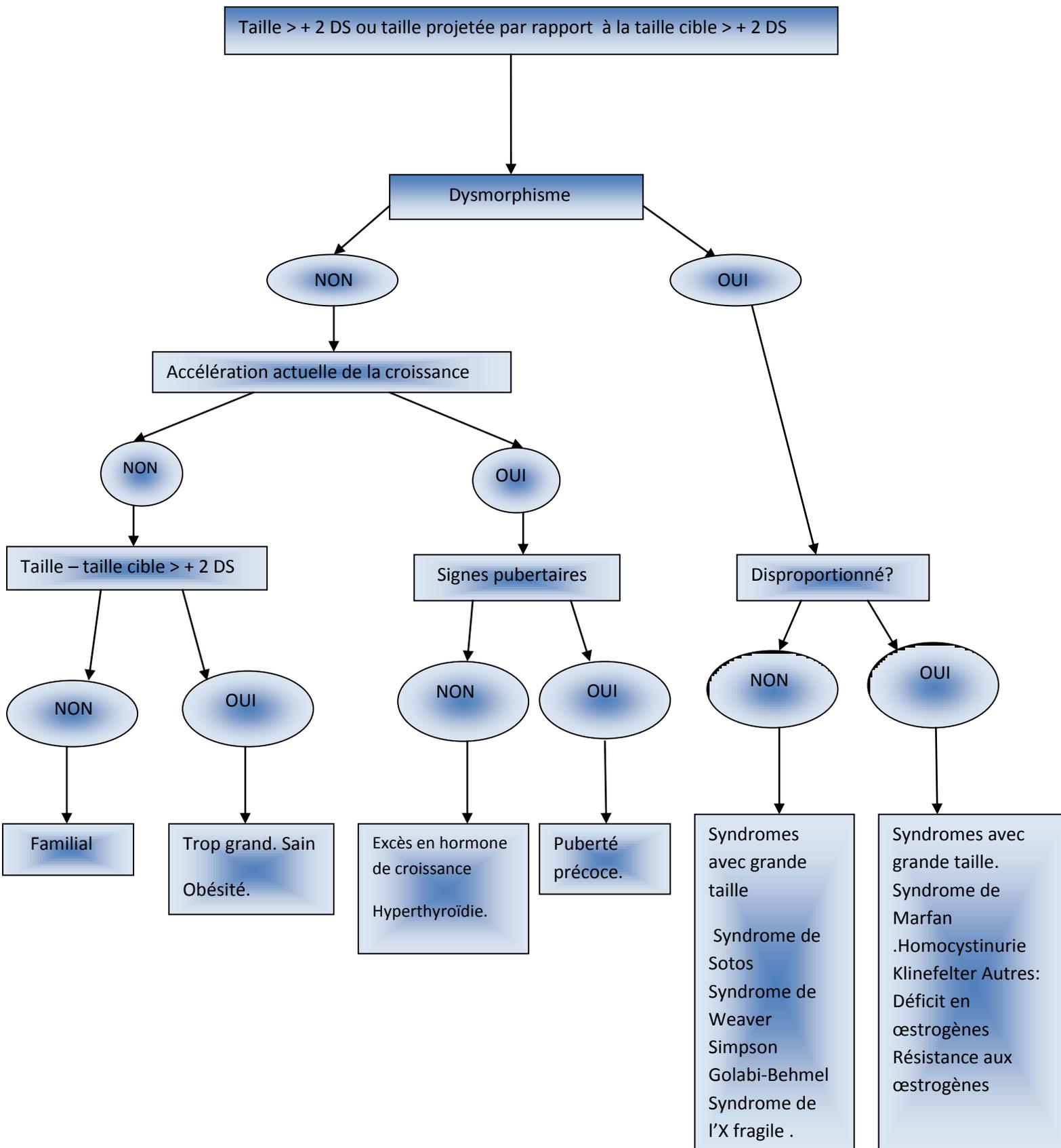
- Investigations complémentaires : Font partie des investigations d'une grande taille l'anamnèse complète (souffrance psychique, plaintes actuelles, activité sportive, anamnèse familiale comprenant l'âge du développement pubertaire des parents et de la fratrie), mensurations (taille, poids, proportions corporelles, envergure, périmètre crânien), vitesse de croissance ainsi qu'un statu complet avec signes pubertaires. La taille des deux parents doit être relevée. La radiographie de la main gauche pour déterminer l'âge osseux complète l'examen.

La figure 1 représente le schéma d'investigation relatif et dans le tableau 3 sont listés les diagnostics différentiels possibles.

<i>PRIMAIRE</i>	<i>ENDOCRINIEN</i>	<i>SYNDROMES</i>
<i>FAMILIAL</i>	<i>obésité</i>	<i>sotos</i>
<i>COSTITUTIONEL</i>	<ul style="list-style-type: none"> <i>*Puberté précoce.</i> <i>*hypogonadisme.</i> <i>*adénome à hormone de croissance.</i> <i>*déficit en glucocorticoïdes familial</i> <i>*défaut de récepteurs œstrogènes.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <i>*Marfan.</i> <i>*klinefelter.</i> <i>*wiedemann –beckwith.</i> <i>*weaver.</i> <i>*homocystinurie.</i> <i>*xyy.</i>

Tableau 3: Diagnostic différentiel de la grande taille.

• Figure 1 :



➤ **Syndrome de Sotos :**

Le syndrome de Sotos est dû à une mutation ou délétion du gène NSD-1 sur le long bras du chromosome 5. Les enfants ont un poids et une taille de naissance élevés et une macrocéphalie. Ils présentent une dysmorphie faciale typique (visage allongé, hypertélorisme [anomalie crânienne qui consiste en une distance interoculaire agrandie et une selle nasale large], front large et haut, menton pointu, limite haute entre front et chevelure, palais haut et pointu, apparition précoce des dents). Pendant la petite enfance la croissance est accélérée. La taille adulte est généralement normale.

➤ **Syndrome de Klinefelter :**

Le syndrome de Klinefelter est dû à une aberration numérique (aneuploïdie) des chromosomes sexuels, présente chez le sexe masculin uniquement. Il peut s'agir d'un ou plusieurs chromosomes X surnuméraires, 47, XXY (93 %), d'autres caryotypes étant possibles (46, XY/47, XXY; 48, XXXY). Le syndrome est fréquent (1:700) et peut être associé à une grande taille. Le phénotype se caractérise en outre par de longs bras et jambes en fin de puberté et fréquemment par un hypogonadisme primaire avec de petits testicules (< 6 ml). Pendant les premières années les problèmes sont rares ;les garçons se développent normalement et ont une intelligence normale. On constate néanmoins des difficultés langagières et motrices, rarement attribuées à l'anomalie génétique. Ces difficultés se perdent ou sont corrigées par une prise en charge adéquate. Ce n'est que lorsque chez les garçons du même âge apparaissent des signes pubertaires, une voix plus grave et les premiers poils pubiens et de la barbe, que les parents s'alertent. Le pénis et les testicules restent petits, les garçons ont un aspect plutôt féminin et développent souvent une discrète gynécomastie. Mais ces symptômes ne sont pas nécessairement présents ou remarqués. De ce fait, de nombreux porteurs de ce syndrome ne sont jamais diagnostiqués, ou alors ils le sont plus tard, lorsqu'ils consultent en raison d'infertilité. L'infertilité est le symptôme le plus éprouvant. Suite au déficit en

testostérone et à l'atrophie des tubes séminifères, la production de spermatozoïdes est fortement réduite. Contrairement au développement physique la «sexualité émotionnelle», la libido et l'attrance vers l'autre sexe sont normales.

➤ **L'homocystinurie :**

L'homocystinurie est une maladie génétique autosomique récessive rare en rapport avec un défaut de métabolisme de la méthionine par déficit en cystathionine bêtasynthase (CBS). Très proche du syndrome de Marfan par ses atteintes ophtalmologiques et squelettiques, le retard de développement psychomoteur, les troubles du comportement et les convulsions y sont constants. Une atteinte vasculaire avec des accidents thromboemboliques artérioveineux peut engager le pronostic vital. Le diagnostic repose sur le dosage de l'homocystéine totale et la chromatographie des acides aminés plasmatiques.

➤ **Le syndrome de Wiedemann-Beckwith :**

Le syndrome de WiedemannBeckwith est caractérisé par une croissance pré- et postnatale excessive, des malformations et un risque augmenté de tumeurs embryonnaires. L'expression phénotypique de ce syndrome est très variable. Le diagnostic est posé le plus souvent en période néonatale devant une macrosomie, une macroglossie, une indentation du lobe de l'oreille, des anomalies de la paroi abdominale (omphalocèle, hernie ombilicale, diastasis des grands droits) et des hypoglycémies. L'évolution se fait vers une grande taille associée à une viscéralomégalie et une hémihypertrophie. Des critères diagnostiques ont été développés. Ce syndrome est lié à des anomalies de l'empreinte au locus 11p15.5. L'empreinte génomique est le processus par lequel certains gènes, marqués pendant la gamétogenèse parentale, s'expriment différemment en fonction de leur origine parentale, ce qui conduit à l'expression préférentielle ou exclusive de l'allèle paternel ou maternel au niveau de certains tissus.

Il s'agit de modifications épigénétiques apposées à l'ADN, le plus souvent par méthylation, et transmises lors des divisions cellulaires, réversibles dans les cellules germinales et spécifiques de certaines régions.

➤ **Le syndrome de l'X fragile :**

Le syndrome de l'X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire avec une incidence estimée à 1/4 000 chez les hommes. Il existe également un retard mental léger à modéré chez les femmes. La maladie se manifeste chez les garçons par un retard de langage et des troubles du comportement (hyperactivité, comportements autistiques). Ces garçons présentent souvent une grande taille et des signes cliniques évocateurs mais non spécifiques (visage allongé avec front haut, oreilles grandes et mal ourlées, macro-orchidie pubertaire). Ce syndrome est lié à des expansions instables d'une répétition de CGG dans le premier exon du gène fragile X mental retardation 1 (FMR1) en Xq27.3.

De nombreux syndromes rares sont associés à une grande taille : le syndrome de Simpson-GolabiBehmel, le syndrome de Sotos et le syndrome de Weaver, le syndrome de Marshall-Smith.

➤ **La grande taille constitutionnelle :**

C'est un diagnostic d'élimination. Il existe souvent des antécédents familiaux de grande taille. La vitesse de croissance est habituellement accélérée dans la petite enfance, puis la courbe de croissance devient parallèle aux courbes normales. Il existe une corrélation positive forte entre la croissance et les taux d'IGF-1 pendant l'enfance. Cette association pourrait expliquer le risque augmenté de cancers (sein, endomètre, prostate, colorectal et hémopathies) et le risque réduit de maladies cardio-vasculaires et de diabète de type 2 chez les personnes de grande taille.

➤ Le syndrome de Marfan :

Qu'est-ce que le syndrome de Marfan ?

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique rare. Il est caractérisé par l'atteinte d'un ou plusieurs organes et peut notamment provoquer des troubles squelettiques (grande taille, scoliose), ophtalmologiques (ectopie du cristallin), cardiaques (dilatation de l'aorte).

Combien de personnes sont atteintes ?

La prévalence du syndrome de Marfan (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) est estimée à une personne sur 5 000. Environ 12 000 personnes seraient atteintes en France.

Qui peut être atteint ? Est-il présent partout en France et dans le monde ?

Le syndrome de Marfan se manifeste chez l'enfant mais aussi chez l'adulte. Hommes et femmes sont également atteints, sans distinction d'origine géographique ou ethnique.

À quoi est-il dû ?

Le syndrome de Marfan résulte, en général, de la production défectueuse d'une protéine, la fibrilline 1. La fibrilline 1 permet l'organisation des fibres d'élastine constituant la matrice extra-cellulaire du tissu conjonctif, dont le rôle est d'assurer le soutien des organes. Une fibrilline 1 altérée ou en moindre quantité conduit à un tissu conjonctif de mauvaise qualité, moins dense que la normale. La production de fibrilline 1 est défectueuse car le gène, qui contient l'information pour fabriquer cette protéine, est altéré (le gène est dit « muté »). Le gène, nommé FBN1, a été identifié sur le chromosome 15. C'est un gène de grande taille, par conséquent des mutations peuvent s'y produire à de nombreux endroits. Des mutations dans un autre gène nommé TGFBR2, localisé sur le chromosome 3 ont des effets proches. Mais chez certaines personnes, aucune mutation n'est retrouvée.

Quelles sont les manifestations ?

La matrice extracellulaire, constituant le tissu conjonctif, est présente dans tous les organes du corps. C'est pourquoi le syndrome de Marfan présente une grande diversité de manifestations et peut affecter le cœur, les yeux, le squelette, la peau... Une personne atteinte d'un syndrome de Marfan peut avoir une combinaison de manifestations, qui peut différer de celles d'un membre de la même famille. Celles-ci apparaissent progressivement si bien que chez l'enfant, il est souvent difficile de faire le diagnostic avant l'âge de 5 ans. Rares sont les personnes qui auront l'ensemble des manifestations décrites ci-dessous :

- Atteinte du cœur et des vaisseaux sanguins (atteinte cardiovasculaire) :

L'atteinte cardiovasculaire conditionne la gravité du syndrome de Marfan. Il existe une fragilité de la paroi de l'aorte. Le cœur (voir figure 2) éjecte le sang par à-coups, l'aorte a donc naturellement tendance à se dilater avec le temps mais cette dilatation est plus rapide chez les personnes ayant un syndrome de Marfan du fait de la fragilité de la paroi aortique. Plus l'aorte est dilatée, plus la paroi est fragilisée et plus le risque de dissection aortique est important. D'autres manifestations cardiovasculaires peuvent être présentes tels qu'un prolapsus mitral. La valve mitrale empêche que le sang du ventricule gauche ne revienne dans l'oreillette gauche. La valve est maintenue par des « cordages ».

Ces cordages peuvent se distendre par fragilité du tissu conjonctif. La valve mitrale peut alors fuir : cette insuffisance mitrale impose un travail supplémentaire au ventricule gauche qui doit non seulement éjecter le sang qui va dans l'aorte mais aussi le sang qui repart en arrière dans l'oreillette. Si la fuite est importante, la surcharge de travail risque de fatiguer le ventricule gauche ; une chirurgie réparatrice de la valve (plastie) doit alors être réalisée.

- Atteinte ophtalmologique :

Le syndrome de Marfan entraîne des modifications oculaires de gravité variable. Certaines de ces manifestations, qu'il convient de surveiller de près, peuvent passer inaperçues, notamment chez l'enfant. (Le déplacement du

cristallin (ectopie) ; La myopie est très fréquente, La rétine (qui tapisse le fond de l'œil et permet la formation des images) peut se déchirer par endroit, ce qui se traduit par la perception de « mouches volantes » ; une cataracte ou un glaucome.

- Atteinte musculo-squelettique :

L'aspect physique est souvent caractéristique : grande taille, grande envergure (dolichosténomélie), maigreur, doigts longs et fins (arachnodactylie), déformations du thorax (sternum), qui peut être creux (pectus excavatum) ou au contraire, saillant, « en carène de bateau » (pectus carinatum). Ces déformations posent surtout un problème esthétique.

La forme du visage peut présenter des caractéristiques propres au syndrome de Marfan. Le menton est peu prononcé, le palais est étroit « en ogive » (palais ogival). Les dents peuvent se chevaucher, l'occlusion dentaire dysharmonieuse peut être corrigée par un appareillage dentaire.

Les déformations de la colonne vertébrale sont fréquentes. Il s'agit de la torsion en S de la colonne vertébrale (scoliose) ou d'une convexité excessive du squelette dorsal (cyphose). Ces déformations commencent dès l'enfance et s'accroissent lors de la puberté. Elles peuvent être douloureuses. Les hanches peuvent être trop profondément articulées dans le bassin (protrusion).

Les articulations peuvent être trop mobiles car les ligaments et tendons qui les soutiennent sont trop lâches (hyperlaxité ligamentaire). Cette hypermobilité peut conduire à des entorses à répétition et des douleurs articulaires aux genoux, chevilles et pieds. Les douleurs chroniques sont volontiers source de souffrance morale et de fatigue intense. Les pieds sont souvent plats (platypodie) avec des déformations des orteils.

Entre l'âge de 4 et 6 ans, les enfants peuvent avoir des troubles de la psychomotricité fine, liés aux manifestations squelettiques, qui sont à l'origine de troubles de la coordination (difficulté à attraper de petits objets par exemple) et du graphisme.

- Atteinte neurologique :

Il existe une dilatation de l'enveloppe (cul de sac dural) qui contient la moelle épinière (ectasie durale). Ceci n'entraîne aucune manifestation dans la plupart des cas. L'ectasie durale est visible à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou au scanner.

- Atteinte cutanée :

La peau est fragile. Des vergetures peuvent apparaître dès l'enfance. Elles sont surtout localisées aux épaules, au bas du dos et peuvent poser des problèmes esthétiques. Les hernies sont fréquentes, notamment inguinales dues à la distension de la peau par l'intestin au travers de l'aîne, région située entre l'abdomen et la cuisse : elles se manifestent par des « grosseurs » sous la peau. Elles peuvent nécessiter la chirurgie. Dans certains syndrome apparentés, la peau peut être fine, transparente, et cicatriser en laissant des marques inesthétiques (cicatrices chéloïdes).

- Atteinte pulmonaire :

Des bulles peuvent se développer dans les poumons (emphysème). Ces bulles peuvent se rompre dans l'espace séparant le poumon de son enveloppe (plèvre) et provoquer un pneumothorax.

Celui-ci se traduit par une douleur soudaine dans la poitrine et l'impression de ne plus pouvoir respirer. Dans ce cas, il est nécessaire de consulter en urgence pour une évaluation, une surveillance et/ou une intervention. En effet, le pneumothorax guérit souvent spontanément, mais nécessite parfois qu'on évacue l'air contenu dans la cavité pleurale par un drainage. Ces pneumothorax peuvent être récidivants et nécessiter une intervention chirurgicale.

➤ **Obésité infantile :**

L'obésité infantile se définit à partir de l'Indice de Masse Corporelle : elle est de plus en plus fréquemment rencontrée dans les pays développés : en Europe, la prévalence des enfants de 5 à 11 ans en surpoids est passée de 0,3% en 1970 à 3% en 2003 soit 400 000 jeunes Européens en surpoids ou obèses en plus chaque année. La France occupe une position intermédiaire dans la prévalence de l'obésité infantile en Europe, avec des disparités régionales notables (régions les plus touchées : Corse, Alsace, Languedoc-Roussillon - DREES 2003).

Les graves conséquences sur la santé physique (diabète type II, hyperlipémie, risque cardiovasculaires accrus...) et mentale (estime de soi) en font d'un problème majeur de santé publique. Dépister l'obésité nécessite de compléter les courbes de croissance par la courbe d'index de masse corporelle.

La découverte d'une obésité isolée, sans cassure de courbe de taille, doit faire suspecter une cause nutritionnelle, liée au mode de vie : absence d'activité physique, alimentation déséquilibrée et grignotage, abus de « junk food » dont la publicité est abondamment relayée par la télévision (Une heure de plus en moyenne par jour devant la télévision augmente la prévalence de l'obésité de 2 %...)

➤ **Hormone de croissance**

L'excès d'hormone de croissance est responsable de l'acromégalie (éthymologiquement "extrêmement grand") ou gigantisme hypophysaire est certainement à l'origine des mythes du géant. Cette maladie qui conduit à une mort prématurée, se traduit par une augmentation de la taille avec une croissance permanente produisant des déformations de la face et des extrémités.

Robert Pershing Wadlow (1918 – 1940) détient le record vérifié de l'homme le plus grand ayant existé : 2,72 m pour 199 kg. Actuellement le record est détenu par un ukrainien Leonid Stadnyk avec une taille de 2,57 m et 200 kg.

Dans son cas il s'agirait d'une stimulation iatrogène de la production d'hormone de croissance consécutive à une intervention neurochirurgicale.

❖ *Quels examens prescrire :*

L'âge osseux est systématiquement évalué (atlas de Greulich et Pyle) afin d'évaluer la maturation osseuse. L'âge osseux permet également de calculer la taille prédite à partir des tables de Bayley et Pinneau. Lorsque l'âge osseux est supérieur à 13 ans, il est complété par une radiographie du bassin pour déterminer le stade de Risser. La fonction somatotrope doit être évaluée : IGF-1 et test de freination par de la GH sous HGPO si l'IGF-1 est élevé. L'analyse de la fonction gonadotrope (œstradiol, testostérone, test LHRH) évaluera la puberté. Le bilan thyroïdien est systématique. L'IRM hypothalamo-hypophysaire sera discutée dans un second temps.

En cas d'association de la grande taille avec une dysmorphie, des malformations, un retard des acquisitions, un caryotype sanguin et des recherches génétiques spécifiques sont discutés. D'autres examens sont effectués dans le but de rechercher la cause de l'acromégalie (adénome hypophysaire ou tumeur productrice de GHRH). Le scanner et surtout l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent de mettre en évidence l'adénome hypophysaire. La mise en évidence d'un adénome de l'hypophyse conduit le médecin à évaluer son retentissement sur l'hypophyse et sur les nerfs optiques.

Ceux-ci risquent en effet d'être comprimés par la tumeur, entraînant une réduction du champ de vision. Ainsi, un examen ophtalmologique approfondi est nécessaire. Pour savoir si les autres hormones contrôlées par l'hypophyse sont touchées par l'adénome, un bilan hormonal complet est effectué. Les taux d'hormones thyroïdiennes, surrénaliennes, sexuelles ainsi que celui de prolactine sont mesurés.

Une échographie du cœur (échocardiographie) est également utile pour évaluer l'état et le fonctionnement du cœur. Le diabète et ses complications (endommagement des yeux et des reins) sont également surveillés

régulièrement. Enfin, la recherche de polypes du côlon, fréquents dans l'acromégalie, peut nécessiter une coloscopie. Cet examen, pratiqué sous anesthésie, consiste à explorer le gros intestin (côlon) à l'aide d'un endoscope (fibre optique) introduit par l'anus. Un enregistrement du sommeil, effectué la nuit à l'hôpital, peut être recommandé pour évaluer l'importance des apnées du sommeil et éventuellement mettre en place une aide respiratoire (masque de ventilation) pour la nuit.

❖ **Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?**

L'acromégalie peut être confondue avec d'autres maladies, mais aussi avec des caractéristiques morphologiques proches de l'acromégalie (grande taille, grandes mains...) qui sont en fait des traits familiaux et non pas des pathologies.

Ceci est surtout le cas lorsqu'un enfant grandit beaucoup et très vite, et que ses parents s'en inquiètent. Par ailleurs, toutes les maladies caractérisées par une déformation des os ou des extrémités et/ou une grande taille, ainsi que les syndromes associés à une acromégalie, peuvent être évoqués. Cependant, les examens sanguins et l'IRM permettent de confirmer le diagnostic.

❖ **Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?**

Non, aucun dépistage n'est possible dans l'acromégalie.

❖ **Quels sont les risques de transmission aux enfants ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?**

L'acromégalie n'est pas une maladie héréditaire. Elle ne se transmet pas aux enfants. Seuls certains syndromes caractérisés entre autres signes par une acromégalie sont génétiques. C'est seulement dans ces situations exceptionnelles qu'une consultation en génétique est nécessaire pour une évaluation précise du risque chez les autres membres de la famille.

❖ *Quelle est son évolution ? :*

Non traitée, l'acromégalie s'aggrave, sans guérison spontanée, entraînant une diminution de 10 ans d'espérance de vie en moyenne. La sévérité de la maladie est due à l'apparition progressive des diverses complications. Les plus dangereuses sont les complications cardio-vasculaires : hypertension artérielle (trois fois plus fréquente que dans la population générale), troubles du rythme cardiaque et risque d'insuffisance cardiaque. En effet, le cœur augmenté de volume a du mal à fonctionner et risque dans certains cas de s'arrêter, lors d'un effort par exemple.

Comme on l'a vu, les perturbations hormonales peuvent entraîner un diabète, qui présente des risques supplémentaires (endommagement des reins avec nécessité de dialyses, atteinte des yeux avec risque de cécité). Les nerfs optiques (permettant la transmission des images de l'œil au cerveau), qui se trouvent à proximité de l'hypophyse, peuvent être comprimés par la tumeur, ce qui provoque une baisse de la vision, source de handicap important. De plus, il existe un risque accru de développer un cancer : l'hormone de croissance stimule plus ou moins directement la croissance des cellules, et les cancers sont donc plus fréquents chez les personnes atteintes d'acromégalie que dans la population générale. Les cancers du côlon ou les « polypes » du côlon (petites excroissances pouvant évoluer en cancer) sont les plus fréquents.

Enfin, l'acromégalie est responsable de douleurs articulaires importantes, notamment au niveau des grosses articulations (genoux, hanches...). Les douleurs de dos et les déformations de la colonne vertébrale (dos courbé) peuvent être très handicapantes et limiter la mobilité. Cependant, le traitement permet d'obtenir une guérison ou de limiter l'évolution des symptômes chez la grande majorité des malades. Ainsi, les symptômes liés aux dérèglements hormonaux (transpiration excessive, perturbation des règles...) disparaissent, la déformation du visage et des extrémités et l'atteinte des organes cessent

d'évoluer et les douleurs articulaires s'atténuent. L'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et le diabète peuvent même disparaître complètement.

❖ **Quelle discussion thérapeutique faut-il avoir avec Les patients de grande taille ?**

Le traitement des grandes tailles constitutionnelles est essentiellement fondé sur des considérations psychologiques et sociales. Il existe peu d'études dans la littérature qui ont évalué ces conséquences dans la grande taille. Le pronostic statural considéré comme pouvant motiver une discussion thérapeutique est en France > à 185 cm pour les filles et > à 200 cm pour les garçons.

La prédiction de taille adulte est l'élément majeur de la discussion thérapeutique. Les méthodes de prédiction ont été élaborées à partir d'enfants de taille normale et aucune n'est parfaite pour les enfants de grande taille. La méthode de Bayley et Pinneau utilise l'âge chronologique, la taille et l'âge osseux évalué par la méthode de GreulichPyle. Chez les filles, l'évaluation de la taille finale par Bayley et Pinneau est considérée comme satisfaisante après un âge osseux de 11-12 ans. En revanche, chez les garçons, cette méthode tend à surestimer la taille finale.

❖ **Quels sont les moyens thérapeutiques disponibles ?**

• Les stéroïdes sexuels (œstrogènes chez la fille et testostérone chez le garçon) ont été utilisés depuis de nombreuses années pour accélérer la fusion des cartilages de conjugaison.

✚ **Chez les filles**

Chez les filles, les œstrogènes les plus utilisés sont l'éthinylestradiol, avec des doses recommandées qui se sont abaissées progressivement jusqu'à 100 gamma/j, et le 17β-œstradiol (6 à 8 mg/j). Les 20-25 jours par mois d'œstrogènes sont combinés à un traitement progestatif 10-15 jours par mois pour induire des cycles et éviter l'hypertrophie endométriale. Ce traitement est prescrit après une enquête familiale soigneuse, une glycémie à jeun, un bilan

lipidique, un bilan hépatique et un bilan d'hémostase (protéine C, S, AT3 et facteur V Leiden). Le traitement est contre-indiqué s'il existe des antécédents familiaux de premier degré (parents et fratrie) d'accidents thromboemboliques sévères.

Les risques d'augmentation du délai à concevoir, d'insuffisance ovarienne, et de cancer ont fait stopper la prescription dans certains pays européens. L'utilisation des œstrogènes à fortes doses doit donc être discutée au cas par cas avec l'adolescente et ses parents. Le bénéfice en termes de diminution de la taille adulte par rapport à la taille prédite est de 2 à 10 cm.

Les études sont difficilement comparables du fait des variations de modalités de traitement (type d'œstrogènes, dosage), de durée du traitement. Le succès du traitement en termes de "bien-être psychosocial" reste très difficile à évaluer.

Chez les garçons :

Chez les garçons, l'énanthate de testostérone est utilisé à la dose de 500 mg tous les 15 jours en injection intramusculaire. La diminution de taille obtenue est variable, de 2 à 8 cm. Les séries de garçons de grande taille sont rares et concernent de petites cohortes : prise de poids, acné, gynécomastie et comportements agressifs sont rapportés sous traitement. Aucune modification du volume testiculaire ou anomalie de la spermatogenèse n'ont été rapportées à long terme.

Les analogues de la somatostatine qui freinent la sécrétion hypophysaire de GH sont utilisés dans le traitement de l'acromégalie. Un essai dans les grandes tailles a rapporté une réduction de taille en moyenne de 9 cm, comparable à l'action de l'éthinylestradiol. L'arrivée du pegvisomant (Somavert®), antagoniste puissant et sélectif du récepteur de la GH pourrait ouvrir de nouvelles possibilités de traitement des grandes tailles.

Le développement de techniques d'épiphysiodèse du genou par les orthopédistes permettra peut-être d'apporter une solution non médicamenteuse au traitement des grandes tailles.

❖ *Effets indésirables du traitement par hormones sexuelles*

Le traitement de choix était/est, pour les filles, d'une dose de 100–300 µg/jour d'éthinylestradiol combiné à un gestagène les jours 15–25, pour les garçons de 250–1000 mg d'esters de testostérone dépôt/mois, intramusculaire.

Il est connu que les hormones sexuelles ont un effet négatif sur l'hémostase, le métabolisme lipidique ainsi que sur l'axe hypothalamo-pituitogonadique. Des études ont montré que, mis à part les troubles de l'hémostase qui ne sont pas à négliger chez les femmes, les effets indésirables à court terme sont en principe discrets et réversibles (prise de poids, nausées, etc.). L'aménorrhée post-thérapeutique de plus de 6 mois n'a affecté que 5 % des femmes. Un fait régulièrement rapporté est la difficulté des femmes ayant subi un traitement de freinage à tomber enceinte ainsi qu'un vieillissement marqué des ovaires, avec une diminution accélérée du pool de follicules.

Chez les garçons, les effets secondaires pendant le traitement par de la testostérone hautement dosée sont plus sérieux. Jusqu'à 40 % des garçons se plaignent d'une intensification de l'acné, nécessitant parfois un traitement dermatologique spécialisé. Dans 13 % des cas apparaît une gynécomastie très gênante. Par contre la qualité du sperme n'est pas affectée jusqu'à 21 ans après le traitement; les taux de testostérone étaient par contre plus bas chez les hommes ayant suivi un traitement. Ce point est actuellement un sujet de recherche clinique.

❖ **Traitement chirurgical :**

Le traitement chirurgical est dans la plupart des cas le traitement de choix. Il consiste à retirer l'adénome hypophysaire. Le plus souvent, l'adénome peut être retiré par voie nasale (le chirurgien n'a alors pas besoin d'ouvrir le crâne).

Exceptionnellement, certains adénomes de taille importante doivent être retirés en ouvrant la boîte crânienne. L'opération permet de rétablir une sécrétion normale de l'hormone de croissance chez 80 à 90 % des personnes ayant un adénome suffisamment petit pour être ôté par voie nasale (micro adénomes).

En revanche, ce résultat n'est obtenu que chez 50 à 60 % des personnes qui présentent un adénome de grande taille (macro adénome, de diamètre supérieur à 10 mm).

Dans tous les cas, il s'agit d'une opération chirurgicale difficile, durant souvent plusieurs heures et non dénuée de risques.

Parfois, l'intervention a des conséquences indésirables, comme l'augmentation du volume des urines (quel que soit le volume de liquide absorbé) accompagnée d'une soif intense (on parle de diabète insipide). Cette complication est habituellement transitoire. Par ailleurs, un écoulement de liquide par le nez (rhinorrhée) peut aussi survenir après l'intervention mais il est généralement bénin.

Cependant, tous les malades ne peuvent pas être opérés : chez certaines personnes, la tumeur est trop grosse ou elle est située trop près de structures importantes du cerveau qui pourraient être lésées au cours de l'opération. En l'absence d'amélioration de l'état du malade ou en cas de récurrence (lorsque l'adénome « repousse »), un autre traitement, par radiothérapie et/ou médicaments est proposé.

❖ **Epiphysiodèse :**

L'épiphysiodèse (epiphyesthai = croître et desis = lier) est un procédé chirurgical visant à bloquer la croissance d'os longs par le pontage ou la destruction du cartilage de conjugaison. Cette technique n'est possible que jusqu'à la fin de la croissance, avant que la plaque de croissance ne se ferme.

Elle permet de réduire la croissance, à un âge osseux allant jusqu'à 13.9 ans, de 5 cm. Cette intervention chirurgicale, effectuée par des chirurgiens orthopédistes expérimentés, peut s'appliquer surtout lors de disproportions du corps.

Il est recommandé de n'effectuer l'épiphysiodèse que jusqu'à l'âge osseux de 12.5 ans pour les filles et 14 ans pour les garçons. La taille au moment de la décision ne devrait pas dépasser 185 cm pour les garçons et 170 cm pour les filles.

Une complication qu'il faut envisager, est la réduction asymétrique de la longueur des deux jambes. L'intervention, même effectuée par des spécialistes, reste controversée et plus de données cliniques sont nécessaire avant de pouvoir la conseiller aux patients.

❖ **Radiothérapie :**

La radiothérapie est l'utilisation de rayonnements (rayons X, rayons gamma, électrons...) dont l'énergie va permettre de détruire les cellules de la tumeur.

En effet ces rayons traversent les tissus et empêchent les cellules visées de se multiplier.

Les séances durent une quinzaine de minutes (dont quelques minutes seulement d'irradiation) et sont totalement indolores.

En général, une trentaine de séances réparties sur 6 semaines sont nécessaires.

La radiothérapie est très efficace pour empêcher les résidus de tumeur n'ayant pu être totalement enlevés par chirurgie de croître à nouveau. Cependant les effets de la radiothérapie sont lents et la régulation de l'hypersécrétion hormonale peut prendre jusqu'à 10 ou 15 ans.

De plus, elle entraîne un dérèglement hormonal avec des troubles divers (absence de règles, impuissance, pâleur, frilosité, peau et cheveux fins...).

Cette technique n'est donc proposée, sauf cas exceptionnel, qu'en complément du traitement chirurgical et /ou des médicaments. Une forme de radiothérapie récente, encore assez rarement employée, appelée radio chirurgie «Gamma knife », permet de diminuer le risque de complications hormonales. Cette technique utilise une multitude de faisceaux de rayons qui se concentrent sur la tumeur pour la détruire.

Elle a l'avantage de pouvoir être réalisée en une seule séance mais est réservée aux petites tumeurs.

Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Le soutien psychologique est souvent nécessaire chez les personnes atteintes d'acromégalie, en raison des retentissements psychologiques importants de la maladie (détérioration de l'image et de l'estime de soi, complexes physiques...).

Par ailleurs, le fait de vivre avec une maladie chronique, qui s'accompagne de complications potentiellement graves, entraîne souvent un sentiment d'angoisse ou une dépression pouvant être soulagés par une aide psychologique adaptée. Chez les enfants et les adolescents, souvent sujets à des moqueries en raison de leur grande taille, le soutien psychologique et familial peut être d'une grande aide. En effet, le fait d'être particulièrement grand et de se faire remarquer constamment est souvent à l'origine d'une perturbation de la confiance en soi et peut causer un mal-être important.

 **Peut-on prévenir cette maladie ?**

Non, il n'existe pas de prévention possible de l'acromégalie.

 **Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?**

Pour les enfants et les adolescents atteints, la taille « hors norme » est souvent à l'origine d'une altération de la qualité de vie et de l'image de soi, surtout pour les jeunes filles très grandes.

Trouver des vêtements, des chaussures, des meubles adaptés peut s'avérer difficile dans la vie de tous les jours. Comme chez les adultes, l'absentéisme et la fatigue peuvent entraîner des difficultés scolaires chez l'enfant ou l'adolescent. L'activité sportive est vite limitée du fait des symptômes de l'acromégalie qui rendent rapidement tout effort difficile (fatigabilité, essoufflement, douleurs articulaires...).

Dans certains cas, le parcours scolaire peut être aménagé grâce à un projet d'accueil individualisé (PAI) ou à un projet personnel de scolarisation (PPS). Il s'agit d'une convention associant la famille, l'école et le médecin scolaire, permettant de répondre aux besoins de l'enfant et d'informer les enseignants sur la maladie.

Les absences fréquentes, la fatigue ou la grande taille pouvant nuire à l'intégration et au bien-être de l'enfant à l'école, il est primordial de bien informer les professeurs et les autres élèves sur la maladie.

 **Les prestations sociales en France :**

En France, l'acromégalie peut être reconnue comme une « affection grave caractérisée de forme évolutive ou invalidante, nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois, mais ne figurant pas sur la liste des 30 affections définies par le code de la sécurité sociale ».

A ce titre, les malades atteints d'acromégalie peuvent être exonérés du ticket modérateur, c'est-à-dire que les frais médicaux inhérents à leur maladie (médicaments, examens de laboratoire, radiographies ou scanner...) peuvent être

remboursés à 100 %. Le dossier doit être établi par le médecin traitant avec l'appui des médecins spécialistes.

❖ **Message :**

✓ *L'évaluation, dans un centre d'endocrinologie pédiatrique, des enfants avec une grande taille doit se faire avant la puberté.*

✓ *Le traitement n'est justifié qu'avec une DS > 2.5*

✓ *Outre la clinique, il faut tenir compte de la situation psychosociale individuelle*

✓ *Les parents doivent être clairement informés sur les effets et les effets indésirables*

✓ *Le traitement à l'âge osseux > 13 ans est obsolète*

✓ *L'effet sur la fonction testiculaire des garçons et le risque de cancer (sein, moindre pour le carcinome de l'ovaire) chez les filles nécessitent encore des études.*

✓ *Après un traitement de freinage, la fertilité de la femme et le pool de follicules ovariens sont nettement diminués .*

✓ *Des méta-analyses futures devront clarifier ces points.*



Partie Pratique



..... Résultats

1- MATERIEL D'ETUDE :

+ Type D'étude :

Il s'agit d'une enquête rétrospective sur la prise en charge et le suivi des enfants présentant une avance staturale.

+ Lieu de l'étude :

Cette étude a été réalisée au service de pédiatrie de l'hôpital du jour DR.TIDJANI DAMERDJI-TLEMCEN (2015-2016).

+ Population d'étude :

L'étude a inclus tous les enfants présentant une avance staturale qu'elle soit idiopathique ou causée par une pathologie bien précise (ex : SD de marfan)

2- METHODES D'ETUDE

C'est une étude rétrospective pour laquelle un dossier de l'avance staturale a été préalablement établi afin de faciliter le recueil des données (anamnestiques, cliniques et biologiques) puis collecté sur une fiche d'exploitation et saisi sur des fichiers Excel et analysées par le logiciel Epi info version 7 et SPSS : Dans un premier temps, une analyse descriptive a été faite ;les variables quantitatives ont été résumés par la moyenne et l'écart type et les variables qualitatives par leurs effectifs et leurs pourcentages. Dans un second temps, une étude analytique a été menée pour rechercher une association entre les différents variables.

- Anamnestiques:

- * **Volet enfants** : l'âge, le sexe, les antécédents personnels.
- * **Volet parents** : les antécédents familiaux.
- * **Volet avance staturale** : les symptômes annonciateurs, l'existence de facteurs déclenchant, l'évolution des prodromes, l'âge et la saison de diagnostic.

- En consultation :

+ Cliniques :

- ✓ L'état général.
- ✓ pds et taille.
- ✓ BMI
- ✓ SEG sup /SEG inf.
- ✓ Puberté.
- ✓ Examen OTR
- ✓ L'état neurologique
- ✓ Pathologies associées
- ✓ Examen cutané.

+ Radiologie :

- Echo cœur
- Age osseux
- IRM
- Echographie abdomino-pelvienne
- Examen ophtalmique.

+ Biologie :

- FNS.
- CALCIUM.
- PHOSPHORE / IGF1 / PTH
- TESTOSTERONE / PROGESTERONE.
- FSH / LH.
- CORTISOL / GH de base / GH à 30mn.
- VIT D / GLYCEMIE /.
- LIPIDES / CHOLESTEROL.
- PROLACTINE / CARYOTYPE.

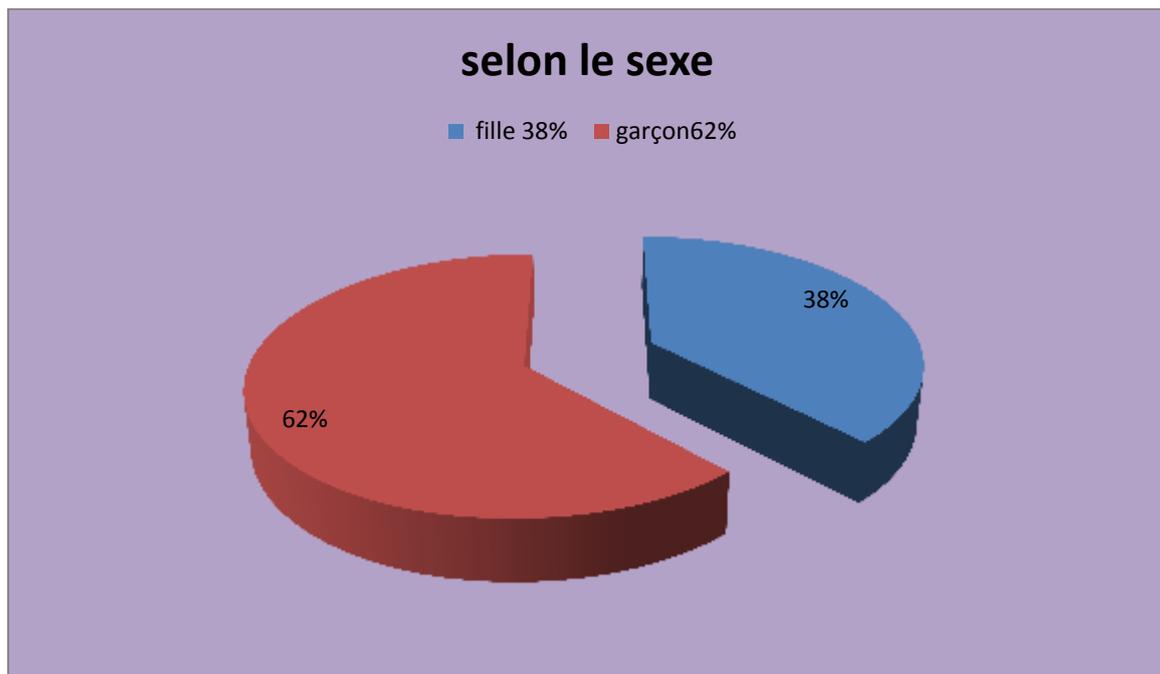
RESULTATS

1- Etude descriptive :

La première étape de notre travail est une étude descriptive portant sur 21 cas.

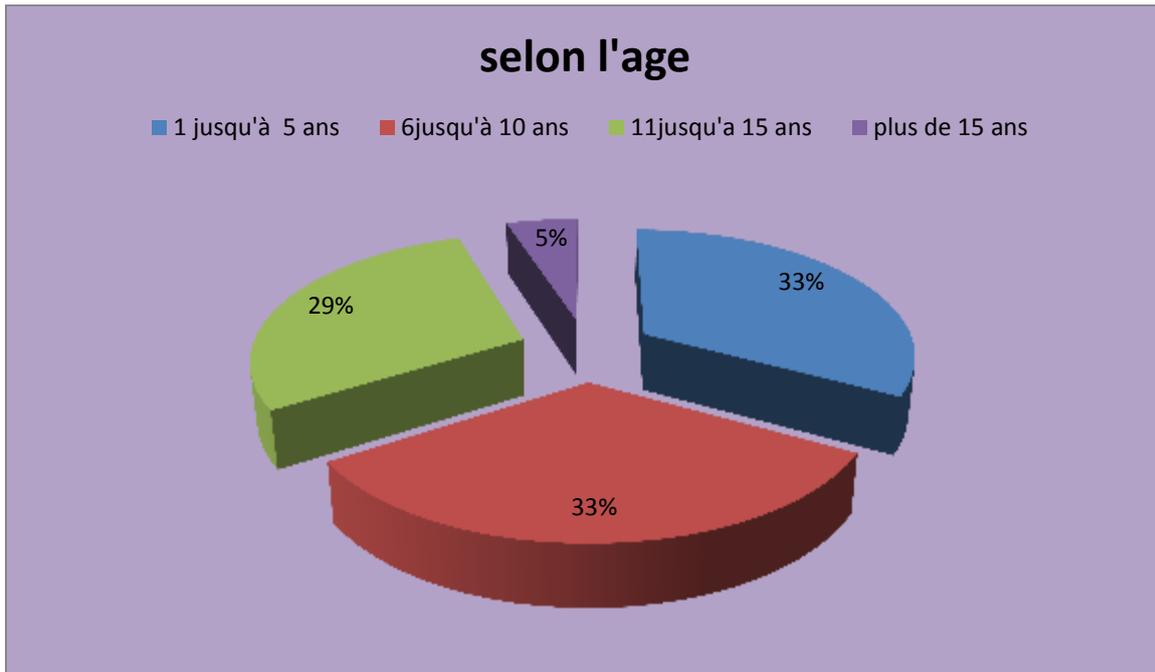
a- Analyse des paramètres épidémiologiques :

➤ Selon le sexe :

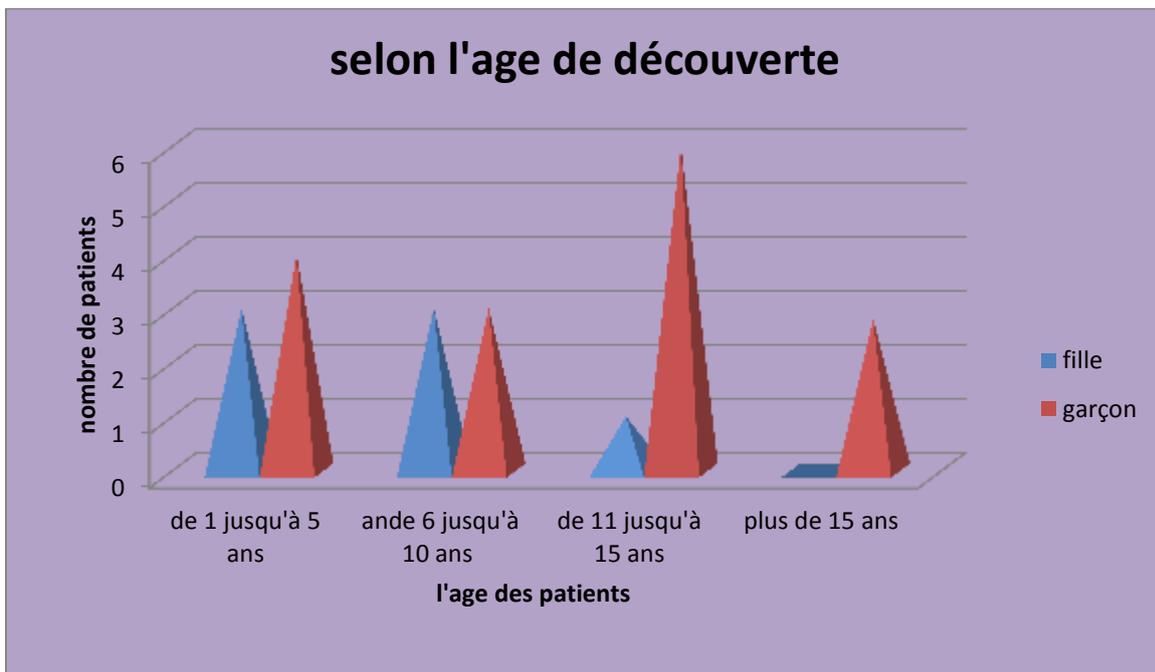


➤ Selon l'âge :

- L'âge
- L'âge actuel La moyenne d'âge actuel de nos patients était de $10 \pm 4,5$ ans avec une médiane de 10 ans (2ans-17ans), 65% avaient moins de 10ans



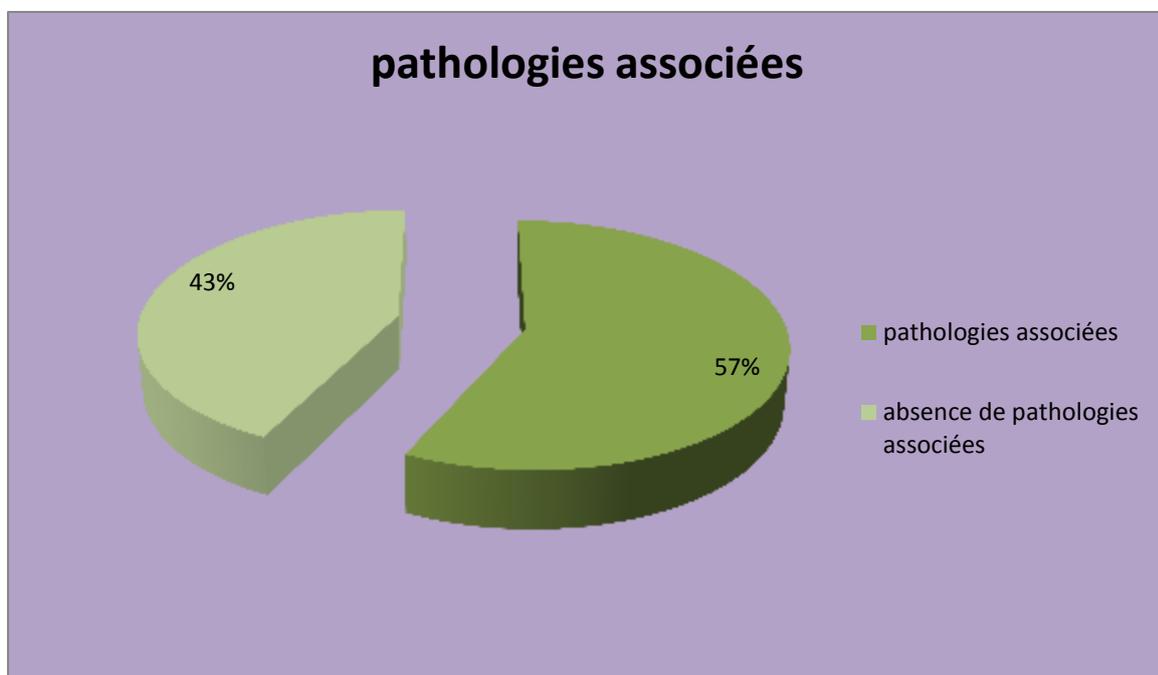
➤ *Selon l'âge de découverte :*



➤ *Selon les pathologies associer :*

Sur 21 de patients atteints on a trouvé 12 personnes qui présentaient une pathologie associé.

<i>Pathologie associée</i>	<i>Sd de marfan</i>	<i>hyperthyroïdie</i>	<i>Déficit en Vit E</i>	<i>Puberté précoce</i>	<i>obésité</i>	<i>Idiopathique</i>
<i>Nbre d'individu Atteint.</i>	2 garçons	1 fille	1 garçon	Centrale : 1 fille Périph : 4 garçons	2 filles 1 garçon	9 Patients.



➤ *Selon la scolarisation :*

71% des enfants sont scolarisés (dont 5 niveau secondaire, et 10 niveaux primaires)

Et dont il existe une concordance entre l'âge et la scolarisation, et 29% étaient non scolarisés.

2- ANTECEDENTS :

1) Personnels :

- Tous nos patients n'avaient pas d'antécédents de grossesse ou d'accouchement ou de période néonatale compliquées.
- La durée moyenne d'allaitement maternel était de $11,5 \pm 5,5$ mois.

A) Parmi 13 garçons ; 7 d'entre eux présentaient :

- * 1 garçon : adénopathie sous mandibulaire.
- * 1 garçon : cryptorchidie.
- * 1 garçon : angines à répétition + crises convulsives fébriles.
- * 1 garçon : asthme depuis l'âge de 2 ans sous ventoline.
- * 1 garçon : genu valgum ; syndrome de Bardet- Biedl.

B) Parmi 8 filles ; 2 d'entre elles présentaient :

- * 1 fille : anémie microcytaire.
- * 1 fille : hypertension artériel.

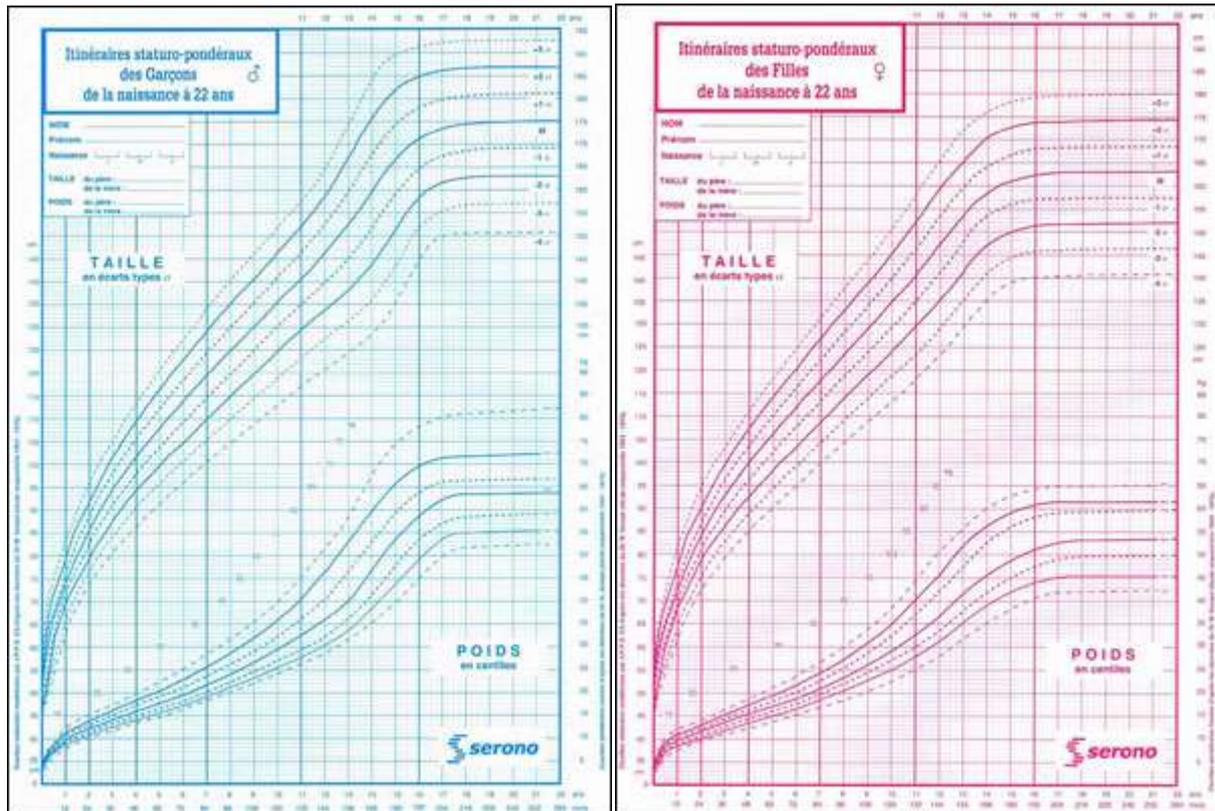
2) Familiaux :

- Consanguinité :

Dans cette étude, la consanguinité a été retrouvée dans 10% dont un seul cas issu d'un mariage consanguin de troisième degré et un autre de deuxième degré tandis que sept enfants avaient une consanguinité de premier degré.

c) REVELATION DE L'AVANCE STATURAL :

- Dans la majorité des cas présent le principal signe révélateur c'est une taille supérieur a 2DS.
- La totalité de nos patients présentent une taille supérieure à 2DS.



1-Courbe de croissance chez les garçons. 2-courbe de croissance chez les filles.
(De la naissance à 22ans)

L'âge osseux est supérieur à l'âge statural chez tous les sujets présents.(selon greulich et pyle).

le syndrome de marfan en est aussi une cause dans l'avance statural dans deux cas de nos patient car il se révèle par des signes squelettiques sont souvent des signes d'appel et peuvent comprendre une dolichosténomélie (longueur excessive des extrémités).

le syndrome de macune albright présent chez 3 patients dans notre étude.

En générale défini par une triade clinique comportant une dysplasie fibreuse des os (DFO), des taches cutanées « café au lait » et une puberté précoce (PP).

- l'obésité ; un surpoids présent chez 3 de nos patients supérieur a 3DS.
- une avance pubertaire chez 43% des patients en question.
- Une hyperthyroïdie retrouvée chez une patiente.

❖ **L'EXAMEN PARACLINIQUE :**

➤ **EXAMENS RADIOLOGIQUE :**

- ***Echo cœur*** : aucun de nos patients n'a présenté une pathologie cardiaque.
- ***Radiologie du poigné gauche du patient*** : tous les patients de notre étude présentent un âge osseux avancé par apport à l'âge chronologique de l'enfant.

Dans notre étude on a pu constater 4 de nos patients qui présentent une avance en âge osseux remarquable de 10 ans .

- ***Echographie abdomino-pelvienne*** : rien à signaler.
- ***IRM Cérébral*** : rien à signaler.
- ***Examen ophtalmique*** : une exophtalmie retrouvée chez une patiente ;

Qui souffre d'hyperthyroïdie

➤ **EXAMENS BIOLOGIQUE :**

✓ ***FNS*** : réalisé chez tous les patients ; elle a révélé une hyperleucocytose chez 25% des enfants.

✓ ***IGF1*** : augmentée chez 2 de nos patients dont l'âge osseux est supérieur a 10ans.

✓ ***PTH*** : chiffres élevée chez 3 patients dont le chiffre est remarquable chez une patiente qui présente une hyperthyroïdie.

✓ ***TSH*** : diminuée chez une de nos patientes.

✓ ***CORTISOL*** : augmentée chez 2 patients et diminuée chez 4 autres enfants

✓ ***VIT D*** : élevée chez un patient et diminuée chez quatre autres patients dont ils présentent un âge osseux avancé de plus de 5 ans.

- ✓ *PROLACTINE* : le taux de prolactine est normal chez nos patients.



PRISE EN CHARGE

&

DISCUSSION



Conduite à tenir prise devant les sujets atteints :

Devant les patients obèses : Chez nos patients obèses un régime alimentaire à été prescrit ainsi qu'une activité physique dans le but d'améliorer l'image de l'enfant dans la société ainsi que pour éviter les maladies et complications résultantes de l'obésité.

Devant les patients marfanoïdes : Dans le cas des sujets atteints de ce syndrome la conduite à tenir dépend de l'atteinte de l'enfant. On a du prescrire des beta-bloquants dans le but de limiter la dilatation aortique.une surveillance échographique régulière permet de proposer la chirurgie de remplacement de l'aorte ascendante avant la dissection.

Devant une hyperthyroïdie : devant cette pathologie le traitement prit était de donner l'antithyroïdien de synthèse. l'objectif du traitement d'une hyperthyroïdie chez un enfant est de réduire la quantité d'hormones thyroïdiennes présentes dans la circulation sanguine. Le traitement est généralement entrepris à l'aide d'antithyroïdiens, qui sont aussi efficaces chez l'enfant que chez l'adulte. Il est peu probable en revanche qu'un traitement par l'iode radioactif (destiné à détruire une partie de la glande) soit utilisé, car ses effets à long terme ne sont pas connus chez l'enfant et l'adolescent.

Devant la puberté précoce : il s'agit d'un traitement de freinage pubertaire grâce à l'utilisation d'un produit de synthèse qui freine la sécrétion des hormones hypophysaire de la puberté. Il est fonction des causes :

- Processus tumoraux intracrâniens : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ;
- Hématome hypothalamique : abstention et surveillance.
- Tumeurs gonadiques ou surrénaliennes : chirurgie, radiothérapie.
- [Hyperplasie](#) congénitale des surrénales : hydrocortisone.
- Syndrome d'autonomie ovarienne (MacCune-Albright) ou testiculaire : kétoconazole, Nizoral, acétate de cyprotérone.

- En cas de puberté précoce centrale dans tous les cas chez le garçon et dans certains cas évolutifs chez la fille : analogue de la gonadolibérine
- hypothalamique ou analogue du LH-RH :
 - Decapeptyl (triptoréline) : 50 µg/kg en 1 IM tous les 28 jours.
 - Enantone LP (leuproréline): 50 µg/kg en 1 SC tous les 28 jours.

Discussion

Selon Le Sexe :

Dans notre étude on a constaté que l'atteinte du garçon est plus remarquable que celle de la fille. On a trouvé une atteinte de 3 garçons pour une fille.

Selon L'age :

Dans notre étude l'âge le plus atteint est entre 1 et 5 ans et chez les filles et chez les garçons.

Selon l'âge de découverte :

L'âge de découverte le plus remarquable c'est entre 11 ans et 15 ans.

Selon les pathologies associées :

Plus que la moitié des patients présentent une pathologie associée.



Bibliographie

- Akinin J.-J. Croissance générale de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Odontologie/Orthopédie dentofaciale, 23-450-A-10, 2008. 2. Sizonenki PC, Criscelli C précis de pédiatrie. Edition Payot Lausanne Paris 1996 : 67-69. 3. <http://enfanceetcroissance.com/> 4. <http://www.orpha.net>.

- Aksglaede L, Link K, Giwercman A et al. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013 ; 163 : 55-63.

- Gozzi T, Flück C, L'allemand D, Dattani MT, Hindmarsh PC, Mullis PE. Do centimetres matter? Selfreported versus estimated height measurements in parents. *Acta Paediatr* 2010; 99: 569-74. • Drop SL, De Waal WJ, De MuinckKeizer-Schrama SM. Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev* 1998; 19: 540-58. Review.

- Hendriks AE, Laven JS, Valkenburg O et al. Fertility and ovarian function in high-dose estrogen-treated tall women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 1098-105

- Joss EE, Temperli R, Mullis PE. Adult height in constitutionally tall stature.

- Soejima H, Higashimoto K. Epigenetic and genetic alterations of the imprinting disorder Beckwith-Wiedemann syndrome and related disorders. *J Hum Genet* 2013 ; 58 : 402-9.

- Tauber MT, Harris AG, Rochiccioli P. Clinical use of the long acting somatostatin analogue octreotide in pediatrics. *Eur J Pediatr* 1994 ; 153 : 304-10.

- Visser R, Kant SG, Wit JM et al. Overgrowth syndromes:from classical to new. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009 ; 6 : 375-94. • Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF et al. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydro-carbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev* 2013 ; 34 : 239-77.

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ADN : acide désoxyribonucleique

CRP : C-réactive protéine

DS : Déviation standard

DST : déviation standard staturale

DPM : Développement psychomoteur

ECBU : etude cyto-bactériologique des urines

ECG : électrocardiogramme

F : Fille

FO : fond oeil

G : Garçon

GH : Growth hormone ou hormone de croissance

HTA : Hypertension artérielle

IGF : Insulin-like growth factor

IMC : Index de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LT3 : Triiodothyronine libre

LT4 : Tétraiodothyronine libre

NFS : Numération formule sanguine

AS : Avance staturale