

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2012

Thèse N° 003/12

LE DEFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE CHEZ L'ENFANT (A propos de 32 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/01/2012

PAR

Mme. YASSINE IMANE

Née le 07 Décembre 1986 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Enfant - Déficit - Hormone de croissance - Tests de stimulation

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. AJDI FARIDA.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	

PLAN

I. INTRODUCTION	6
II. MATERIEL ET METHODES	7
1. Critères d'inclusion	7
a. Les enfants inclus	7
b. Définition des valeurs seuils	7
c. Les tests de stimulation de GH utilisés	7
d. Lieu de l'étude	7
e. Les paramètres recueillis	8
2. Critères d'exclusion	8
III. RESULTATS	12
1. <i>observation type</i>	12
2. <i>Données épidémiologiques</i>	19
a. Prévalence du déficit en GH	19
b. Age d'admission	20
c. Sexe ratio (G/F)	20
3. <i>Antécédents</i>	21
A. Personnels	21
a. Terme de naissance	21
b. Accouchement	21
c. Taille et poids à la naissance	21
d. Hypoglycémie néonatale	21
e. Ictère néonatal	21
f. Autres	21
B. Familiaux	23
a. Consanguinité	23
b. Cas similaires	23

c. Notion de petite taille familiale	23
4. <i>Données cliniques</i>	24
a. Taille et poids	24
b. Courbe de croissance	26
c. Taille cible parentale.....	27
d. Morphotype	28
e. Micropénis	28
f. Stade pubertaire	28
g. Signes en faveur des autres déficits hypophysaires	28
5. <i>Données paracliniques</i>	30
a. Dosage de l'IGF1	30
b. L'âge osseux	30
c. Les tests de stimulation	30
d. Dosages des autres hormones hypophysaires	30
e. IRM cérébrale	33
f. NFS et glycémie	34
g. Caryotype	36
6. <i>Etiologies du DGH</i>	37
7. <i>Traitement</i>	38
a. L'hormone de croissance utilisée	38
b. Modalités d'administration	38
c. La posologie.....	38
8. <i>Suivi des malades traités</i>	39
IV. DISCUSSION	41
A. Rappel anatomique et embryologique	41
B. Physiologie de l'axe somatotrope.....	43

1. Structure de la GH.....	43
2. Les régulateurs de la sécrétion de GH.....	44
3. La sécrétion de la GH	48
4. Les formes circulantes de la GH.....	50
5. Les facteurs de croissance et leurs actions.....	52
a. Action sur la différenciation cellulaire.....	53
b. Action sur la prolifération cellulaire.....	54
c. Action métabolique	58
6. Les IGFBP	60
C. Epidémiologie	62
D. Etiologies des déficits en GH	65
1. Idiopathique.....	65
2. Organique.....	66
a. Formes congénitales et génétiques.....	66
b. Formes syndromiques et malformatives	70
c. Formes acquises	71
E. Diagnostic du déficit en GH.....	75
1. Interrogatoire et examen clinique	75
2. Les examens biologiques	78
3. Etude de la sécrétion pulsative de GH	79
4. Les tests de stimulation.....	83
5. Intérêt diagnostique de l'IGF1	85
6. GH urinaire	85
7. Exercice physique	85
8. Dosages des autres hormones hypophysaires	86
9. Les examens radiologiques	87

F. Traitement du DGH.....	90
1. Les présentations commerciales.....	90
2. Modalités d'administration.....	91
3. Nouvelles modalités d'administration.....	91
4. Posologie.....	92
5. Effets secondaires.....	93
6. Contre indications.....	95
7. Propriétés pharmacologiques.....	95
8. Les autres indications de la l'hormone de croissance recombinante chez l'enfant:.....	95
G. Suivi des malades traités par GH.....	96
H. L'arrêt Du Traitement.....	103
I. Perspectives et avenir.....	107
J. Consensus et recommandations.....	109
V. CONCLUSION.....	112
VI. RESUME.....	114
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	119

I. INTRODUCTION

Le retard de croissance constitue un motif fréquent de consultation en Pédiatrie, parmi les étiologies de ce retard le déficit en hormone de croissance (DGH) n'est pas une cause rare. Ses étiologies sont multiples et leur présentation clinique est variable.

Les tests dynamiques de la sécrétion de GH (hormone de croissance ou growth hormone) associés aux critères cliniques et radiologiques constituent le " gold standard "de l'exploration de la fonction somatotrope ainsi que du diagnostic du DGH.

Le diagnostic du DGH doit être précocement évoqué en raison des possibilités offertes par l'utilisation de l'hormone de croissance recombinante dont l'efficacité est d'autant meilleure que le retard est encore modéré (1).

Le traitement par GH recombinante a démontré son efficacité surtout au cours de la 1ère année de traitement. Néanmoins le coût élevé du traitement qui reste inaccessible pour la majorité des patients aboutit à une petite taille définitive avec le retentissement psychologique qui en découle (2).

A travers une étude prospective incluant les enfants suivis au service de pédiatrie du CHU HASSAN II nos objectifs sont :

1. Analyser les différents tableaux clinico-biologiques du déficit en hormone de croissance.
2. Décrire les aspects thérapeutiques du DGH en posant le problème du coût du traitement.
3. Décrire une recommandation pratique pour la prise en charge.

II. Matériel et méthodes:

Il s'agit d'une étude prospective descriptive à propos de 32 cas réalisée au service de pédiatrie du CHU HASSAN II de FES entre le mois de Septembre 2009 et le mois septembre 2011 (2ans).

1. Critères d'inclusion:

a. Les enfants inclus :

Les enfants inclus sont les garçons et filles suivis en consultation de pédiatrie pour bilan de petite taille et présentant un retard de croissance statural en rapport avec un déficit en GH prouvé sur au moins deux tests de stimulation à la GH.

b. Définition des valeurs seuils:

- Le déficit en GH est défini par de 2 tests de stimulation, dont les valeurs maximales ne dépassant pas 10 ng/ml (20mUI/L) ;
- On définit :
 - Un déficit partiel si les valeurs sont situées entre 5 et 10 ng/ml (10 et 20mUI/L).
 - Un déficit complet si les valeurs sont inférieures à 5 ng/ml (10mUI/L).
 - Une valeur supérieure à 10ng/ml exclut le diagnostic du DGH (20mUI/L).

c. Les tests de stimulation utilisés:

- Test de stimulation de GH à la l'insuline,
- Test de stimulation à la L-dopa,
- Test de stimulation au glucagon.

d. Lieu de l'étude :

Les tests de stimulation constituent une part majeure de l'activité de l'hôpital du jour en présence d'une équipe entraînée composée d'un résident de pédiatrie et d'un interne pour la prescription et la supervision du test et aussi d'un infirmier pour les prélèvements.

e. Les paramètres recueillis :

- L'ensemble des données cliniques et paracliniques a été collecté sur une fiche d'exploitation (voir fiche) et saisi sur fichier Excel. L'analyse descriptive a utilisé le logiciel SPSS version 17.
- Pour chaque patient nous avons enregistré :
 - L'âge,
 - Le sexe,
 - les antécédents personnels et familiaux,
 - la taille exprimée en valeur absolue et en écart par à la moyenne attendue pour l'âge et le sexe selon les courbes de Sempé et al (1979),
 - Le poids ;
 - Le stade pubertaire (selon la méthode de TANNER),
 - La taille cible ((taille du père + taille de la mère +/- 13)/2),
 - L'âge osseux évalué par la méthode de Greulich et Pyle sur la radiographie de la main et du poignet gauche,
 - Les types des tests effectués à l'hôpital du jour, leurs résultats ainsi que tout le bilan biologique,
 - Le diagnostic retenu, le type de DGH ainsi que la mise en route d'un éventuel traitement par GH ; le suivi des malades ont été également notés.

2. critères d'exclusion:

On a exclu de l'étude les dossiers dont les données cliniques ou paracliniques insuffisantes ainsi que les patients présentant une sécrétion de GH normale.

Fiche d'exploitation
Déficit en GH chez l'enfant

Identité :

NP :	adresse :
Date de naissance:	NE :
Sexe :	mutualiste :

• *ATCD :*

Personnels :

- Accouchement : siège : -irradiations :
- Souffrance périnatale : - infection neuromeningée :
- Traumatisme cranien : - hypoglycémie néonatale :
- Cryptorchidie : -PC à la naissance :
- Poids de naissance : -taille à la naissance :

Familiaux :

- Consanguinité : - taille des frères :
- Cas similaires : - taille des sœurs :
- taille de la mère : - taille cible :
- taille du père :

• *Signes cliniques :*

- Poids : (DS) - taille : (DS)
- vitesse de croissance (cm/an) :
- Courbe de croissance
- syndrome polyuro-polidypsique:
- Hypoglycémie :
- Constipation : -asthénie :
- Extrémités petites :
- Front bombant :

- Chevelure fine :
- Faciès poupin :
- Micro pénis :
- Malformations associées :
 - anomalies de la ligne médiane :
 - autres :
- Stade pubertaire :

• **Paraclinique :**

- NFS : -VS :
- Ionogramme :
- Bandelette urinaire :
- Age osseux :
- Dosage IGF1 :
- Tests de stimulation :
 - L dopa : - insuline :

	GLY CAP	GLY VEIN	GH	CORT I- SOL	ACT H			GLY CAP	GLY VEIN	GH	COR TI- SOL	ACTH
-15							-15					
0							0					
15							15					
30							30					
45							45					
60							60					
90							90					
120							120					

- Dosage TSH : -T3/T4 :
- dosage ACTH : - H sexuelles :
- CARYOTYPE (fille) :
- Ac anti-endomysium : , Ac anti-gliadine : , ac anti transglutaminase:
- Biopsie jéjunale:
- IRM cérébrale :

- *Traitement*

- GH utilisée:
- Date de début du traitement : -dose :
- Gain en cm/trimestre :
- Surveillance clinique :

III. Résultats:

1. Observation type :

IDENTITE:

- Il s'agit de l'enfant Hassan né le 07 août 2005.
- Cadet d'une fratrie de deux.
- Issue d'une mère âgée de 28ans femme au foyer, et d'un père âgé de 37ans journalier de profession.
- Originaire habitant à Moulay Bouchta TAOUNAT.
- De bas niveau socio-économique.
- Non mutualiste.

Motif de consultation : retard staturo-pondéral

ATCD:

- Personnels:
 - Grossesse suivie menée à terme.
 - Accouchement VB.
 - Poids à la naissance : 3,5Kg.
 - Taille à la naissance non précisée.
 - Pas d'ATCD de dystocie; de souffrance, ni d'hypoglycémie néonatale.
 - Pas d'ATCD d'infection neuromeningée, d'irradiation ou de traumatisme crânien.
 - Pas de notion d'ictère néonatal.
 - Traité pour anémie microcytaire à l'âge de 18 mois pendant 2ans.
- Familiaux:
 - Notion d'une consanguinité de 1er degré.
 - Sa sœur Salma de très petite taille (jamais bilantée), âgée actuellement de 9ans et dont la taille est proche de celle de Hassan.

- Taille de la mère : 162 cm - Taille du père : 169cm
- Taille cible : 172cm [163,5 cm; 180,5cm]

Histoire de la maladie :

Depuis l'âge de 1an Hassan présentait un retard staturo-pondéral important, chose qui a motivé ses parents à consulter à plusieurs reprises chez des pédiatres privés ;

Il a été traité pour hypothyroïdie à l'âge de 2ans (sur des taux d'hormones thyroïdiennes normaux ??) pendant 10 mois ; mis sous Levothyrox® 50µg.

Devant la non amélioration, le malade a été adressé au CHU pour prise en charge.

Par ailleurs le malade ne présente pas de signes associés, notamment neurologiques (céphalées), digestifs (diarrhées, vomissements) ou autres.

Examen clinique:

- Poids: 7kg (< -4DS)
- Taille: 73cm (< -3DS)
- PC : 44cm (-4DS)
- La courbe de croissance montre une croissance staturo-pondérale ralentie depuis l'âge de 1an (image 1).

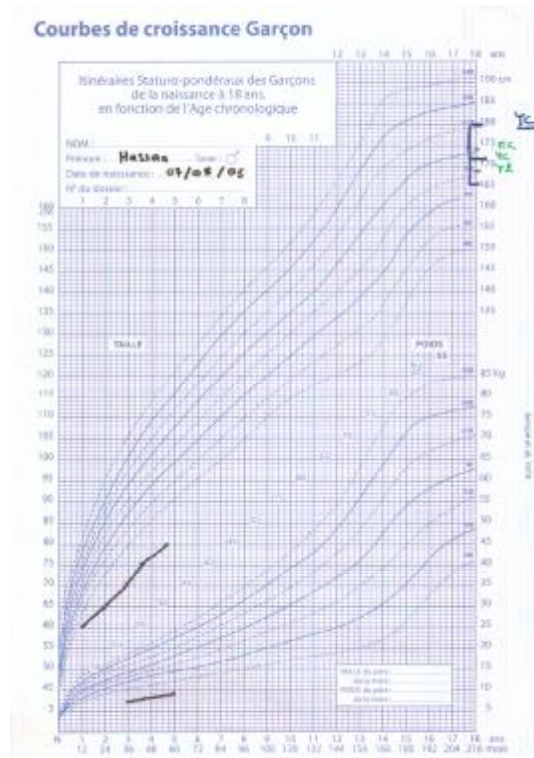


Image-1

- Un nanisme harmonieux,
Avec un visage poupin, un front bombé et une chevelure lisse. Un micropénis (20mm) avec des testicules de petite taille (1,5cm/1cm).



Photo-1



Photo-2

Examens paracliniques:

- NFS : anémie hypochrome microcytaire (HB=9g/dl, VGM=75 et TCMH=25).
- Bilan phosphocalcique et fonction rénale : sans anomalies.
- Anticorps anti-transglutaminases, anti-endomysium, anti-gliadine: négatifs
- IGF1: inférieure à 25ng/ml (valeur normale pour son âge : 50-286ng/ml).
- Age osseux: 1 an et 6 mois pour un âge chronologique de 4 ans selon la méthode de Greulich et Pyle.
- Les tests de stimulation réalisés à l'hôpital du jour ont révélé une insuffisance de sécrétion de GH dont les résultats sont résumés ci-dessous :

Tableau - 1 : Valeurs de GH après stimulation

	<i>GH de base (ng/ml)</i>	<i>Pic de GH (ng/ml)</i>
Test à l'insuline	0,14	0,86
Test à la L-DOPA	0,10	2

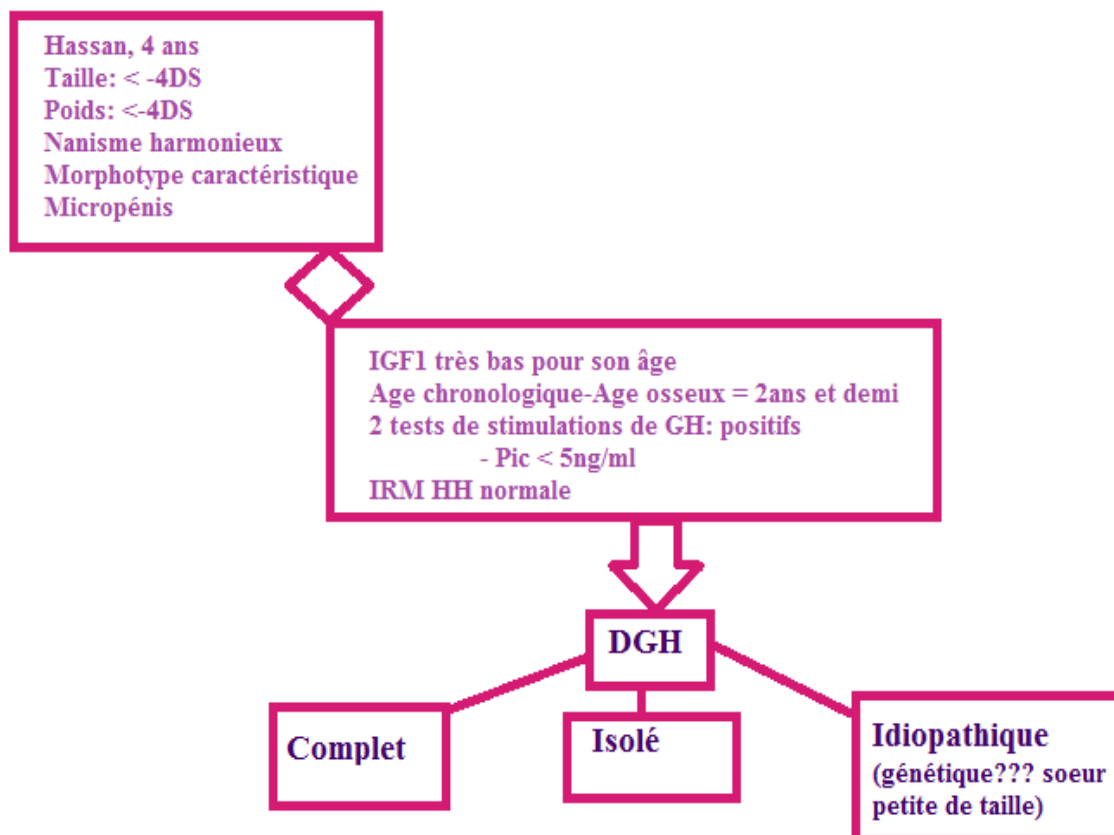
- Le malade a présenté un malaise hypoglycémique à T30 du test à l'insuline.
- Le dosage des autres hormones antéhypophysaires n'a pas objectivé de déficits associés.

- L'IRM cérébrale est sans anomalies.



Image -2

Au total :



TRAITEMENT:

- Date de début du traitement: le mois 11/09.
- Dose : 0,035mg/Kg/j soit 0,24mg par jour.
- Le traitement est donné par injection sous cutanée le soir après le dîner 7jr/ 7.

SUIVI :

✓ Le suivi clinique :

- Hassan est vu en consultation régulière au service de pédiatrie tous les 3 mois :
- Le gain statural au cours de la 1ère année de traitement était de 15cm.
- Au cours de la 2ème année, Hassan a pris 6 cm.
- La prise pondérale est associée au gain statural : elle est de 3kg au cours de la 1ère année.

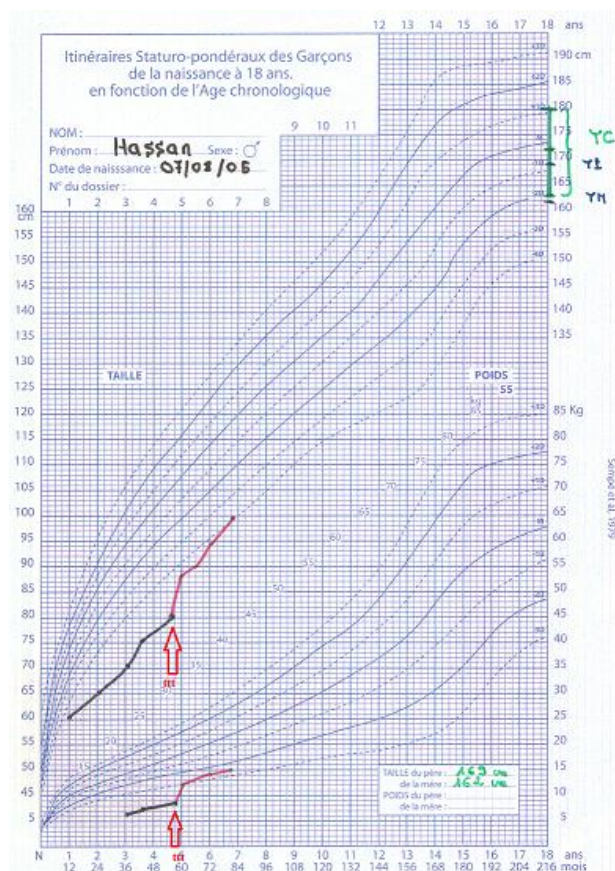


Image -3

✓ Le suivi biologique :

- Un dosage de l'IGF1 a été réalisé après la 1ère année de traitement :
- IGF1= 30ng/ml (valeur normale : 50-286ng/ml par rapport à l'âge), valeur encore basse par rapport à l'âge dû à un problème de compliance thérapeutique (manipulation du stylo injecteur et interruption du traitement).

✓ Le suivi radiologique :

- Le contrôle de l'âge osseux a montré :

Tableau -2 : Le gain de l'âge osseux

	Age chronologique (ans)	Age osseux (ans)
A la consultation	4	1,5
1 ^{ère} année	5	3,5
2 ^{ème} année	6	4

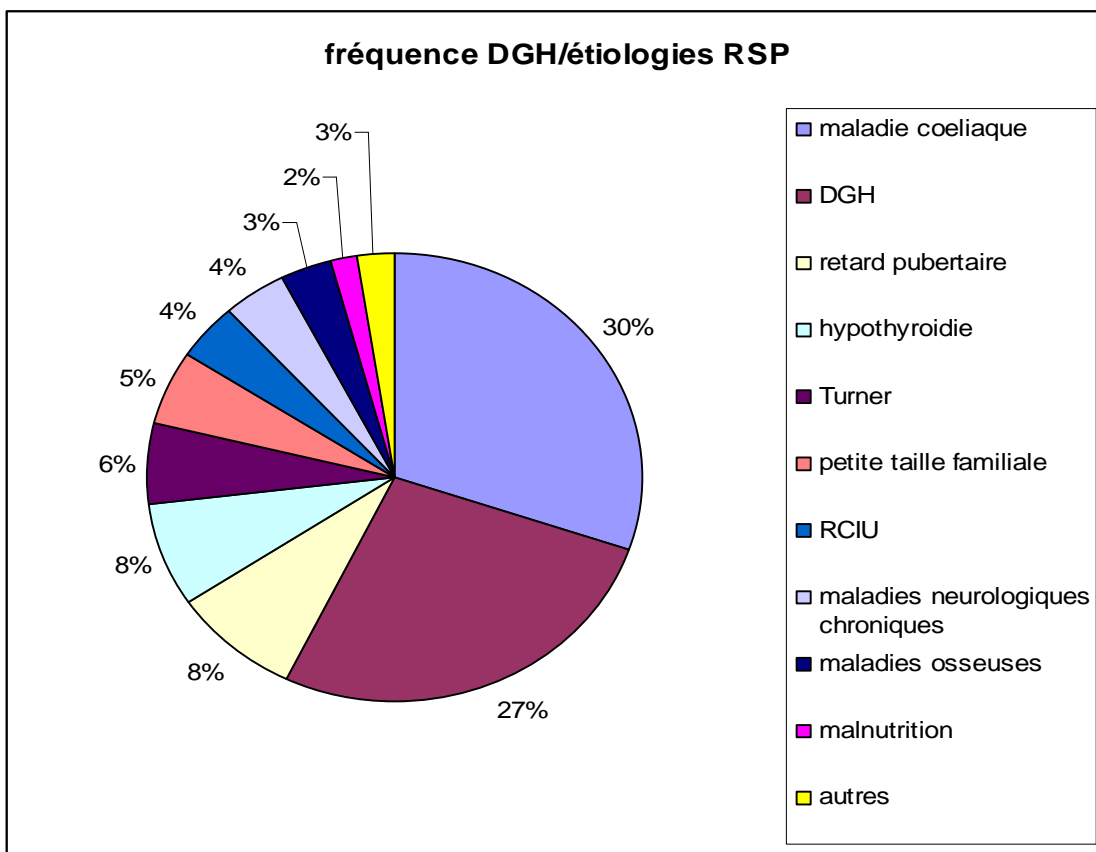
CONCLUSION :

Malgré les longues périodes de rupture du traitement vu le coût élevé de la GH biosynthétique et l'absence de couverture sociale, Hassan a pu atténuer plus ou moins son retard de croissance et a gagné 21 cm en 2ans.

2. Données épidémiologiques:

a. Prévalence du déficit en GH par rapport aux autres étiologies des retards staturo-pondéraux:

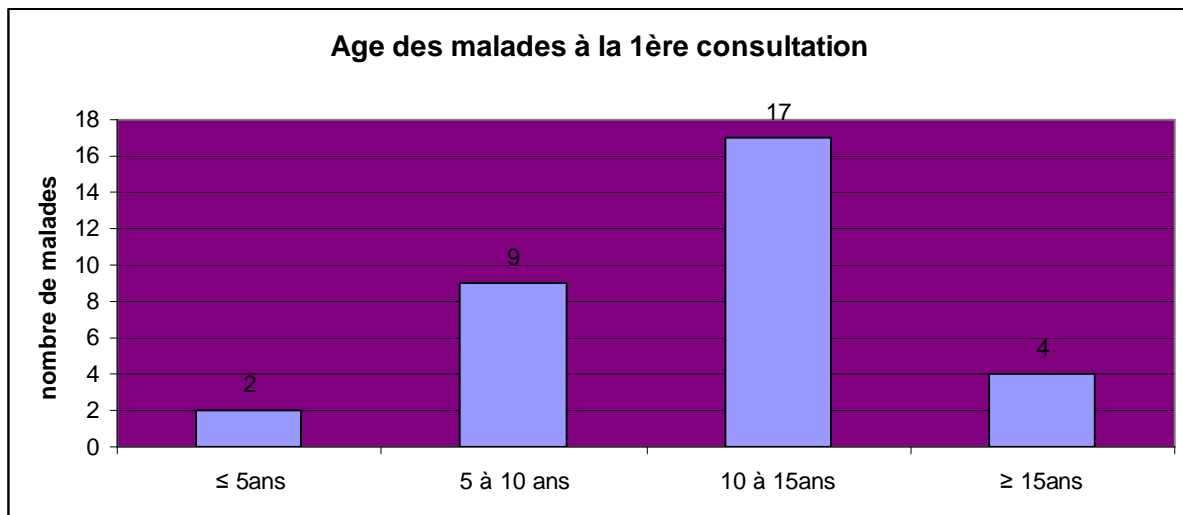
- Le déficit en GH représente 27% des étiologies des retards staturo-pondéraux (N=119) suivis en consultation de pédiatrie selon une étude réalisée au service de Pédiatrie durant la même période :
- Les autres étiologies sont réparties ainsi :



- Occupant le 2ème rang après la maladie coeliaque avec un pourcentage de 27%, ce pourcentage surestime la vraie prévalence du DGH par rapport aux autres étiologies et reste biaisé vu que les patients suivis pour RSP sont tous adressés essentiellement pour exploration hormonale.

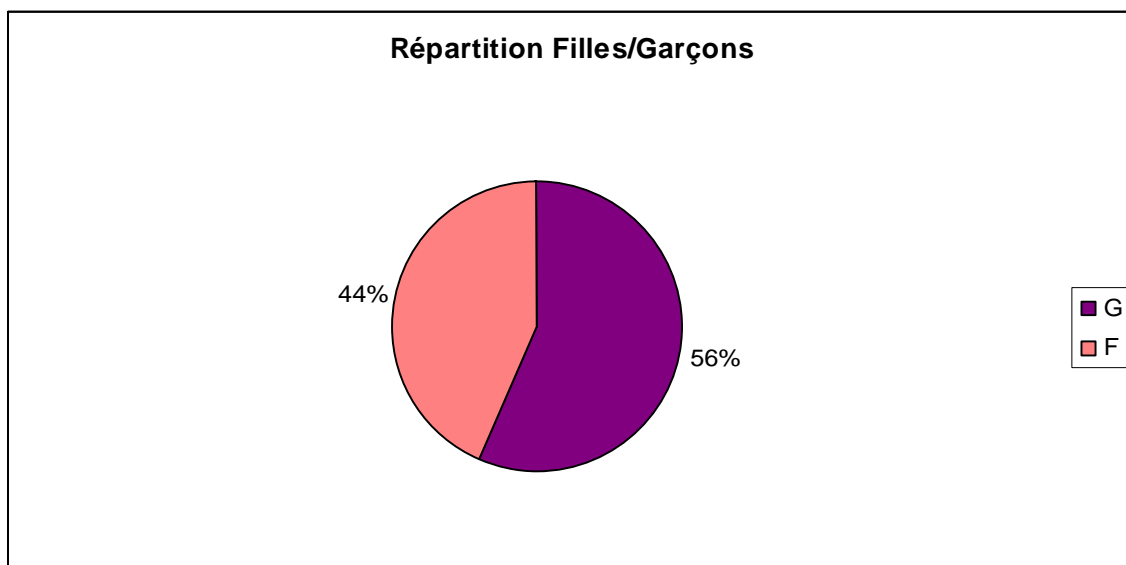
b. L'âge d'admission:

- Il s'agit de 32 patients âgés de 3ans et demi à 17 ans avec une moyenne d'âge de 11 ans.



c. . Le sexe:

- Sur 32 patients on a 14 filles (44%) et 18 garçons (56%) avec un sexe ratio de 1,28 (G/F).



3. ATCD:

A. Personnels:

a. Terme de naissance :

- La majorité des patients (91%) avait un terme supérieur ou égal à 37 SA.
- 9% sont des ex-prématurés (n= 3).

b. Accouchement:

- 97% des enfants ont été accouchés par voie basse.
- On note une prédominance nette de la présentation céphalique.
- Une dystocie foetale n'a été retrouvée que dans 3% des cas (n=1), cette dystocie est liée à un accouchement par le siège.
- Un seul cas de souffrance néonatale a été rapporté (apgar à 5).

c. Taille et poids à la naissance :

- Faute de carnets de santé correctement tenus, les paramètres à la naissance n'ont pas été documentés en totalité (pour le poids n=7 ; pour la taille n=3)
- La moyenne des tailles à la naissance chez les enfants à terme est de 49cm avec des extrêmes allant de 48cm à 51cm.
- La moyenne des poids à la naissance est de 3500g (1800g – 5000g)
- Aucun de nos patients n'a eu un RCIU associé.

d. Hypoglycémie néonatale:

- Aucun cas d'hypoglycémie néonatale n'a été retrouvé à l'interrogatoire ni documenté.

e. Pas de notion d'ictère néonatal prolongé.

f. Aucun cas de traumatisme crânien, d'infection neuromeningée ou d'irradiation cérébrale n'a été retrouvé.

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques à la naissance des patients DGH :

	Patients (N=32)
Age gestationnel	
- A terme	29
- Prématuro	3
Voie d'accouchement:	
- VH	1
- VB	31
Dystocie néonatale	1
Siège	1
Taille moyenne à la naissance (cm)	49
(n=3)	
Extrêmes :	48-51
Poids moyen à la naissance (g)	3500
(n=7)	
Extrêmes :	1800-5000
Hypoglycémie	0
Ictère	0

B. Familiaux:

a. Consanguinité:

- Parmi les enfants inclus dans l'étude 6 enfants présentent une consanguinité classée 1er degré.

b. Cas similaires:

- Dans notre série deux familles sont suspectées de présenter un DGH familial (schéma-1).

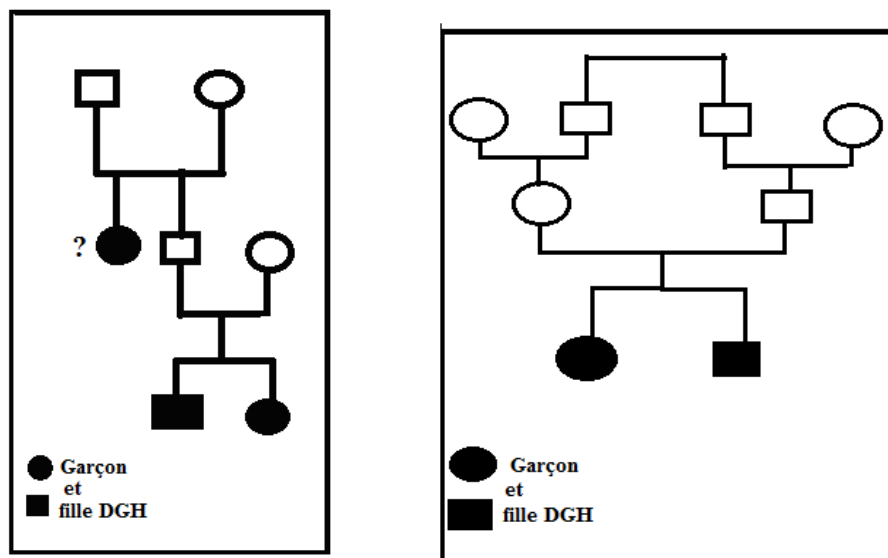


Schéma -1 : Arbres généalogiques de deux familles touchées par le DGH

c. Notion de petite taille familiale :

- Cette notion est retrouvée dans 16 % des cas (n=5).

4. Données cliniques:

a. La taille et le poids:

- La taille:

- La moyenne des déviations standards des tailles au moment de la consultation est de -3 DS avec des extrêmes allant de -1,5 DS à moins de -4DS.
- 53% des patients ont une taille comprise entre -3DS et -4DS.
- 10% des patients ont une taille inférieure à -4DS.

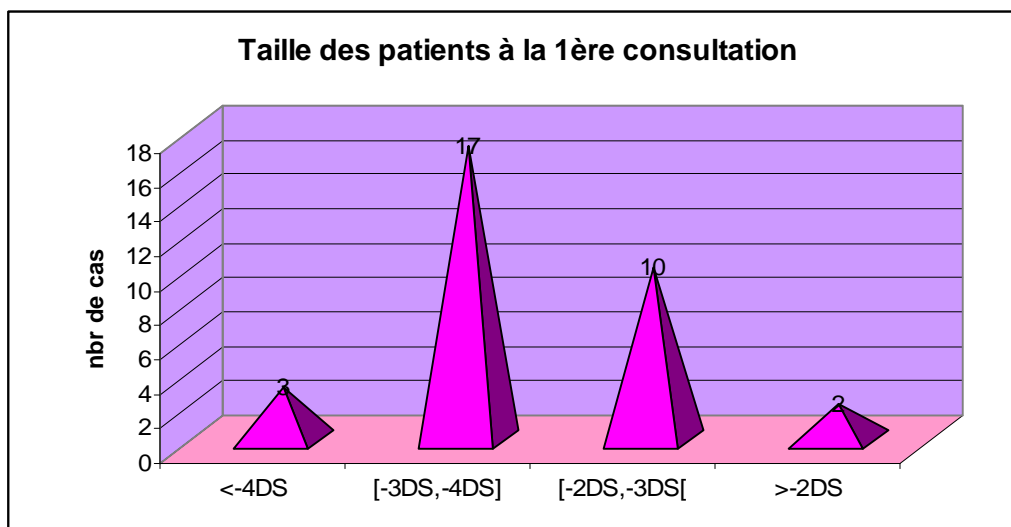
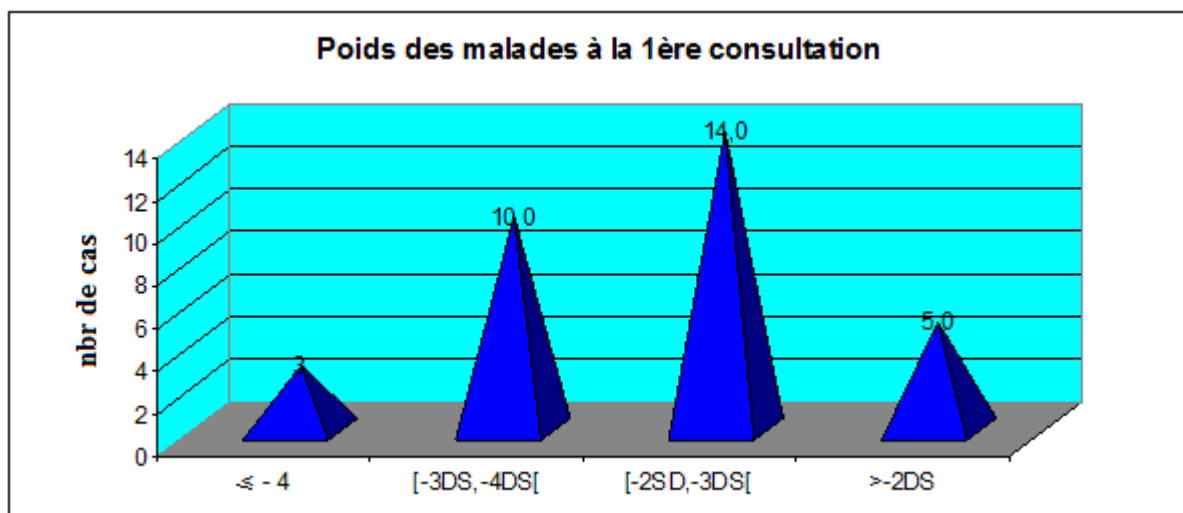




Photo 3 : enfant avec retard statural important

- Le poids:

- La moyenne des écarts types des poids est de $-2,5DS$ avec des extrêmes allant de $-1DS$ à moins de $-4DS$.
- 75% des patients ont un poids compris en $-2DS$ et $-4DS$.



b. Courbe de croissance:

- Les courbes de croissance sur les carnets de santé de 90% de nos patients ne sont pas remplies.
- Les 3 courbes disponibles avaient montré un ralentissement avec changement de couloir de croissance (image 4 - 5).

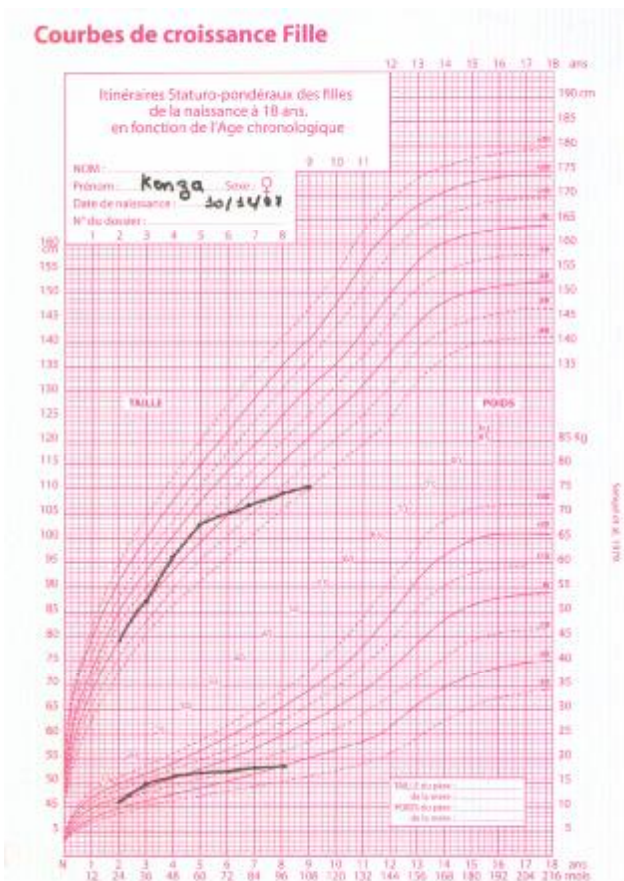


Image-4

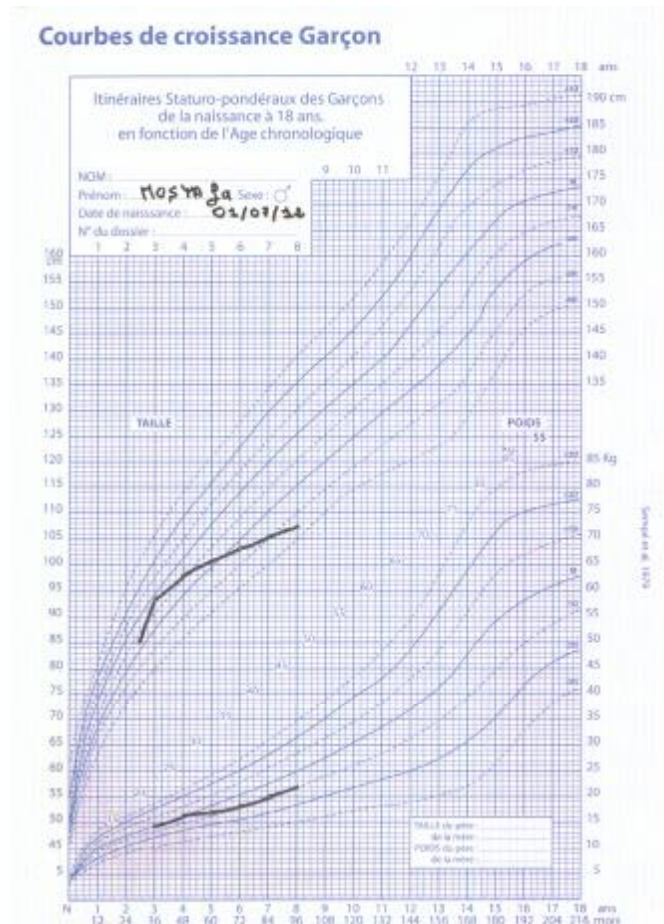


Image-5

c. Taille cible parentale :

- Le retard statural est aussi sévère lorsqu'il est analysé par rapport à la taille cible familiale.
- la moyenne des déviations standards de la taille cible parentale est de -3,5DS avec des extrêmes allant de -2DS à -4DS.

Courbes de croissance Fille

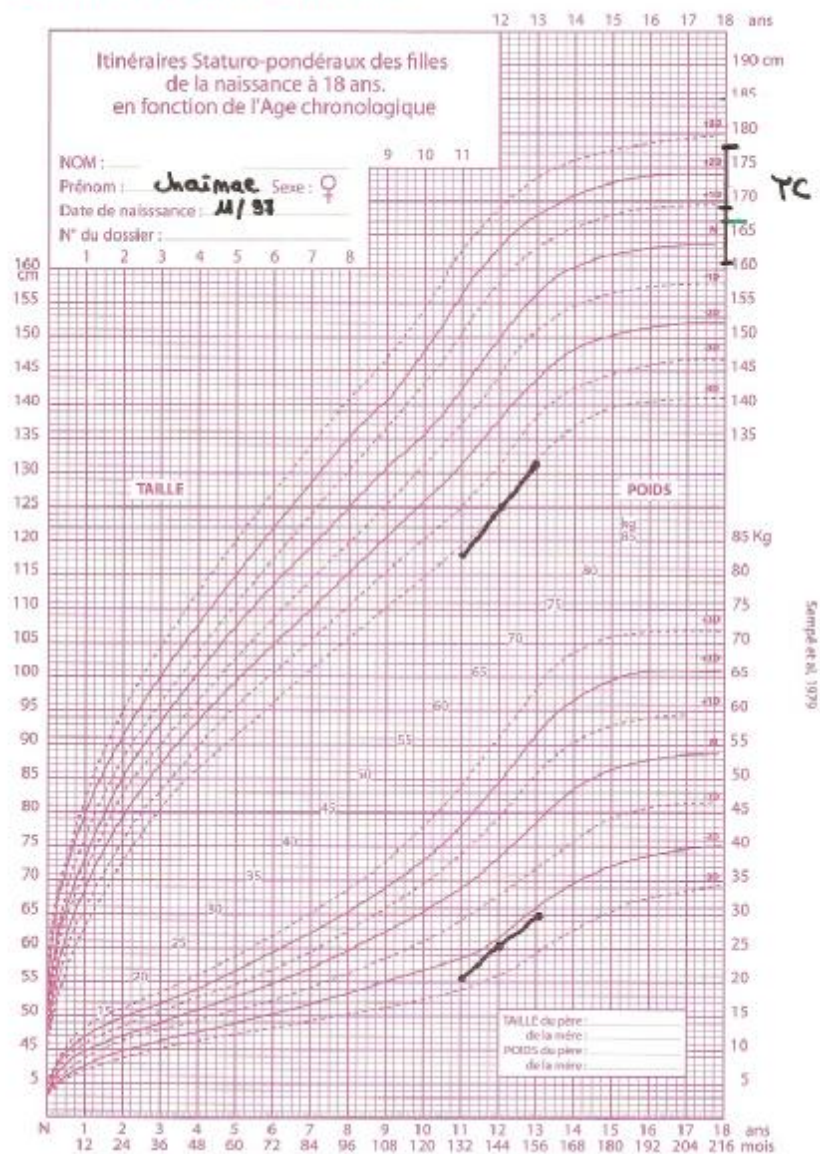


Image-6

d. Morphotype:

- Un morphotype caractéristique est retrouvé chez 12 patients :



Photo- 4



Photo-5



Photo- 6 : Acromicrie

e. Micropénis:

- On a retrouvé un micropénis chez 7 garçons sur 18 soit 38%.

f. stade pubertaire:

- 5 enfants de notre série présentent un retard pubertaire.

g. Par ailleurs aucun de nos patients ne présente des signes cliniques en faveur d'une insuffisance thyroïdienne, lactotrope ou corticotrope.

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques des GHD à la 1^{ère} consultation :

<i>N=32</i>	
-Age moyen de l'admission	
(ans) :	11
extrêmes :	3,5-17
-Taille moyenne (DS) :	
	-3DS
extrêmes :	-1,5DS à < -4DS
-Poids moyen (DS) :	
	-2,5DS
Extrêmes :	-1 à < -4DS
-Taille cible moyenne (DS) :	
	-3,5DS
Extrêmes :	-2DS à -4DS
-Morphotype :	
typique	12
atypique	20
-Micropénis	
	7
-Retard pubertaire	
	5
-Autres signes déficitaires	
	0

5. Données paracliniques:

a. NFS et glycémie :

- Une anémie est retrouvée dans 33% des cas majoritairement microcytaire.
- La glycémie est normale chez tous les enfants.

b. Dosage de l'IGF1:

- Bas chez 100% des patients par rapport à l'âge.

c. L'âge osseux:

- Il existe un retard important de l'âge osseux chez tous les patients.
- L'âge osseux moyen est 7ans et demi avec des extrêmes allant de 1an et demi à 13ans et demi.
- La différence moyenne âge chronologique – âge osseux est de 3ans.

d. Les tests de stimulation:

✓ Les tests utilisés sont :

- Le test de stimulation à La L-dopa (n=29)
- Test au glucagon (n=2)
- Test à l'insuline (n=32)

✓ Incidents : un malaise hypoglycémique est survenu chez 25 % des enfants.

NOM : _____

POIDS : _____

PRENOM : (étiquette)

TAILLE : _____

NE(E) LE : / /

DATE : / /

**TEST A L'INSULINE
STIMULATION DE LA GH**

INFIRMIER(E) :

MEDECIN DEMANDEUR :

MEDECIN SUPERVISANT LE TEST :

Contres indications vérifiées

① **PRINCIPE :** L'insuline provoque une hypoglycémie qui stimule la sécrétion de GH et de cortisol. Pour obtenir une stimulation suffisante, la glycémie doit chuter d'au moins 50% par rapport à sa valeur basale.

② **INDICATION :** Retard statural - suspicion d'insuffisance ante-hypophysaire – La dose d'insuline à utiliser doit être impérativement prescrite par le médecin senior la veille du test

③ **CONTRE INDICATION :** → Age < 1 an, prudence chez les enfants de moins de 3 ans, épilepsie

④ **PRECAUTIONS PARTICULIERES :** → Enfant à jeun strict depuis au moins 5 heures, Enfant allongé pendant toute la durée du test

⑤ **EFFETS SECONDAIRES- SURVEILLANCE :** → Signes d'hypoglycémie : faim, malaise, sueurs, pâleur, tachycardie, sensation de chaleur, endormissement, tremblements

→ Rasurer, reconforter, stimuler l'enfant lors de l'hypoglycémie ; ne pas le laisser s'endormir

→ Risque d'hypoglycémie sévère : convulsion, coma

→ Présence obligatoire d'un adulte auprès du patient, pendant la durée de l'épreuve sous la supervision de l'infirmier(e)

⑥ **MATERIEL NECESSAIRE :** → Pose d'une voie d'abord I.V. et prélèvements sanguins

→ Glucosé 30% : 3 ampoules de 10 ml;

→ **INSULINE Rapide (Actrapid®) :** flacon à 100 UI/ml, diluer 1 ml INSULINE + 9 ml NaCl 0,9% pour obtenir une dilution à 10 U/ml

→ Dynamap, lecteur de glycémie et bandelettes réactives

⑦ **SITUATION PARTICULIERE :** → si glycémie capillaire < 0,4 g/l ou < 2,2 mmol/l avant le test : ne pas injecter l'insuline et prévenir le médecin pour la poursuite éventuelle du test

→ si glycémie capillaire < 0,4 g/l ou < 2,2 mmol/l au cours du test

- prévenir le médecin responsable du test

- noter état de conscience, PA, fréquence cardiaque

- prélever glycémie labo, cortisol et GH

→ en cas de trouble de conscience ou convulsion injecter G30% : 0,5 g/kg (3 g = 10 ml, soit ml en IVD)

- puis relais par perfusion IV de B45 (soluté G10%, NaCl 2 g/l, KCl 1,5 g/l), débit selon prescription médicale

- appel médecin pour décision de poursuite ou d'arrêt du test (en général poursuivre le test jusqu'au bout du fait de l'effet stimulant de l'hypoglycémie)

DEROULEMENT DU TEST	TEMPS (EN MINUTES)											
	T -30	T -15	T 0	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90	T 120			
HEURE EFFECTIVE ☺												
GLYCEMIE LABO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IGF-1	0											
Cortisol	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INSULINE Rapide IVD, à la dose de <input type="checkbox"/> 0,1 UI/kg si poids >15 kg ou <input type="checkbox"/> 0,075 UI/kg si poids ≤ 15 kg, ou suspicion d'insuffisance hypophysaire multiple (selon prescription médicale)			Δ									
soit: _____ unités, après les prélèvements de T 0												Δ
Glucosé à 30%(10 ml = 3 g) : 20 ml en IVD, après le prélèvement de T120	à préparer	Δ										Δ
Faire manger dès la fin de l'épreuve (après l'injection du G30%)												
PA + FC : T -30 et si malaise ou glycémie ≤ 0,4 g/l ou ≤ 2,2 mmol/l	→											
glycémie "lecteur" en g/l ou en mmol/l (préciser)	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
effets secondaires à noter	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Contres indications vérifiées

INFIRMIER(E) :
MEDECIN DEMANDEUR :
MEDECIN SUPERVISANT LE TEST :

**TEST AU GLUCAGON
STIMULATION DE LA GH**

POIDS :
TAILLE :
DATE : / /

NOM :
PRENOM : (étiquette)
NE(E) LE : / /

① **PRINCIPE** : Le glucagon - hormone pancréatique hyperglycémisante stimule la sécrétion hypophysaire d'hormone de croissance (GH) via la variation de la glycémie
② **INDICATION** : → Retard statural - suspicion d'insuffisance ante-hypophysaire
→ patient présentant une contre-indication à l'utilisation du betaxolol (bêta-bloquant)

③ **CONTRE INDICATION** :
④ **PRECAUTIONS PARTICULIERES** :
→ Prudence chez les enfants de moins de 3 ans, épilepsie
→ Enfant à jeun strict depuis au moins 5 heures
→ Enfant allongé pendant toute la durée du test

⑤ **EFFETS SECONDAIRES- SURVEILLANCE** :
→ Hypoglycémie en fin de test; risque particulièrement important en cas de suspicion de déficit antehypophysaire sévère
→ Vomissements fréquents en fin de test (réalimenter de façon progressive)
→ Présence obligatoire d'un adulte auprès du patient, pendant la durée de l'épreuve sous la supervision de l'infirmier(e)
⑥ **MATERIEL NECESSAIRE** :
→ Pose d'une voie d'abord I.V. et prélèvements sanguins
→ Glucosé 30% : 3 ampoules de 10 ml;
→ Glucagon : flacon de 1 mg;

⑦ **SITUATION PARTICULIERE** :
→ Dynamap, lecteur de glycémie et bandelettes réactives
→ si glycémie capillaire <0.4 g/l ou <2,2 mmol/l au cours du test
- prévenir le médecin responsable du test

- noter état de conscience, PA, fréquence cardiaque
- prélever glycémie labo, cortisol et GH
→ en cas de trouble de conscience ou convulsion injecter G30% : 0.5 g/kg (3 g = 10 ml, soit ml en IVD)
- puis relais par perfusion IV de B45 (soluté G10%, NaCl 2 g/l, KCl 1.5 g/l), débit selon prescription médicale
- appel médecin pour décision de poursuite ou d'arrêt du test (en général poursuivre le test jusqu'au bout, du fait de l'effet stimulant de l'hypoglycémie)

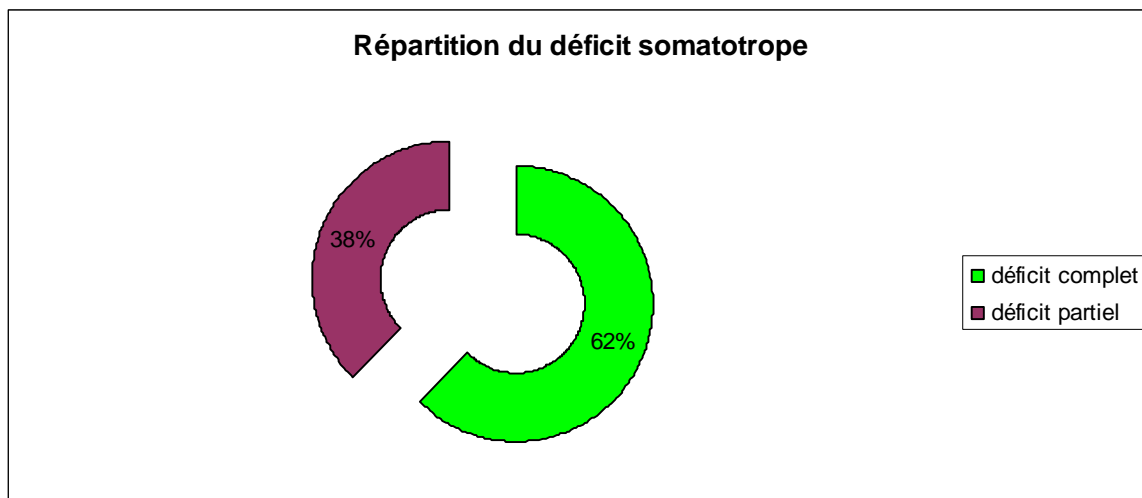
DEROULEMENT DU TEST	TEMPS (EN MINUTES)						
	T -30	T 0	T 30	T 60	T 90	T 120	T 150
Glycémie Labo							
GH	0	0	0	0	0	0	0
IGF-1	0	0	0	0	0	0	0
Cortisol	0	0	0	0	0	0	0
GLUCAGEN® Novo en injection I.V. 0,03 mg par kg de poids soit ___ mg, sans dépasser 1 mg, après le prélèvement de T 0 glucosé 30% : 10 ml en IVD, après le prélèvement de T 150	à préparer	Δ					Δ
PA + fréquence cardiaque : T -30 et si malaise et/ou glycémie ≤ 0.4 g/l ou <2,2 mmol/l	→	→	→	→	→	→	→
glycémie "lecteur" en g/l ou en mmol/l (préciser)	→	→	→	→	→	→	→
faire manger dès la fin de l'épreuve (après l'injection de G30%)							Δ

- Le pic de GH moyen après stimulation aussi bas pour le test à l'insuline que pour le test à la L-DOPA -glucagon

Tableau -5 : pic de GH après stimulation

	Valeur moyenne GH après stimulation (ng/ml)	Extrêmes (ng/ml)
Test à l'insuline	3,80	0,21-9
Test à L-DOPA/glucagon	3,07	0,2-7,94

- Les 32 patients on été reparti ainsi:
 - 20 déficits complets.
 - 12 déficits partiels.



e. Dosage des autres hormones antéhypophysaires:

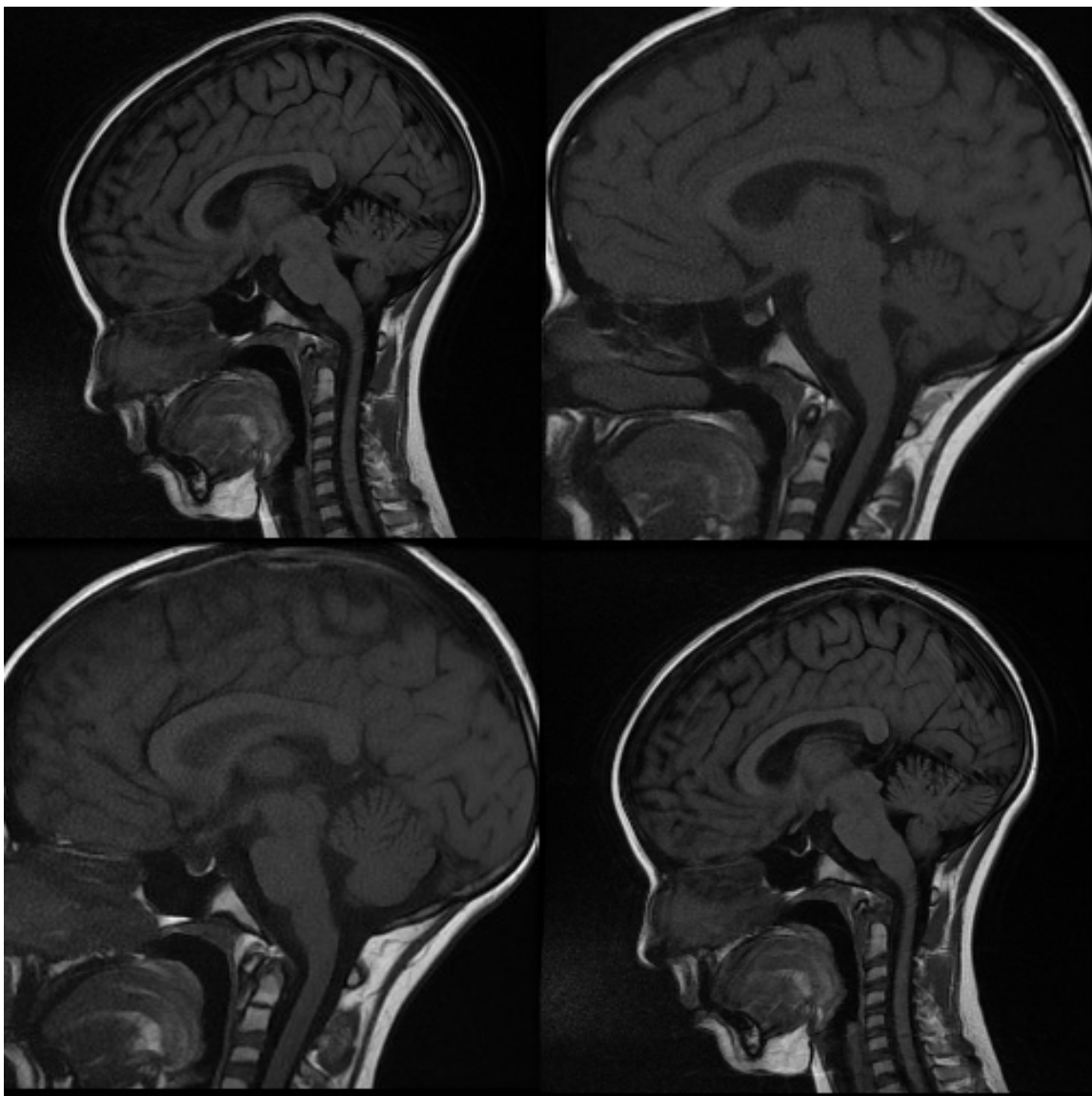
Ce dosage a montré:

- Un panhypopituitarisme chez un patient.
- Deux cas d'hypogonadisme.
- l'exploration de la fonction corticotrope ainsi que la TSH sont normales chez tous les patients.

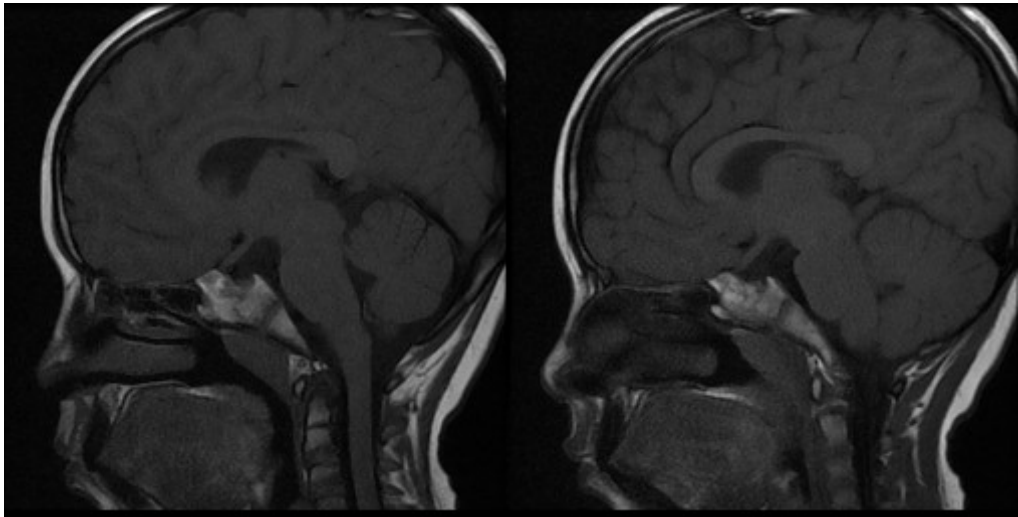
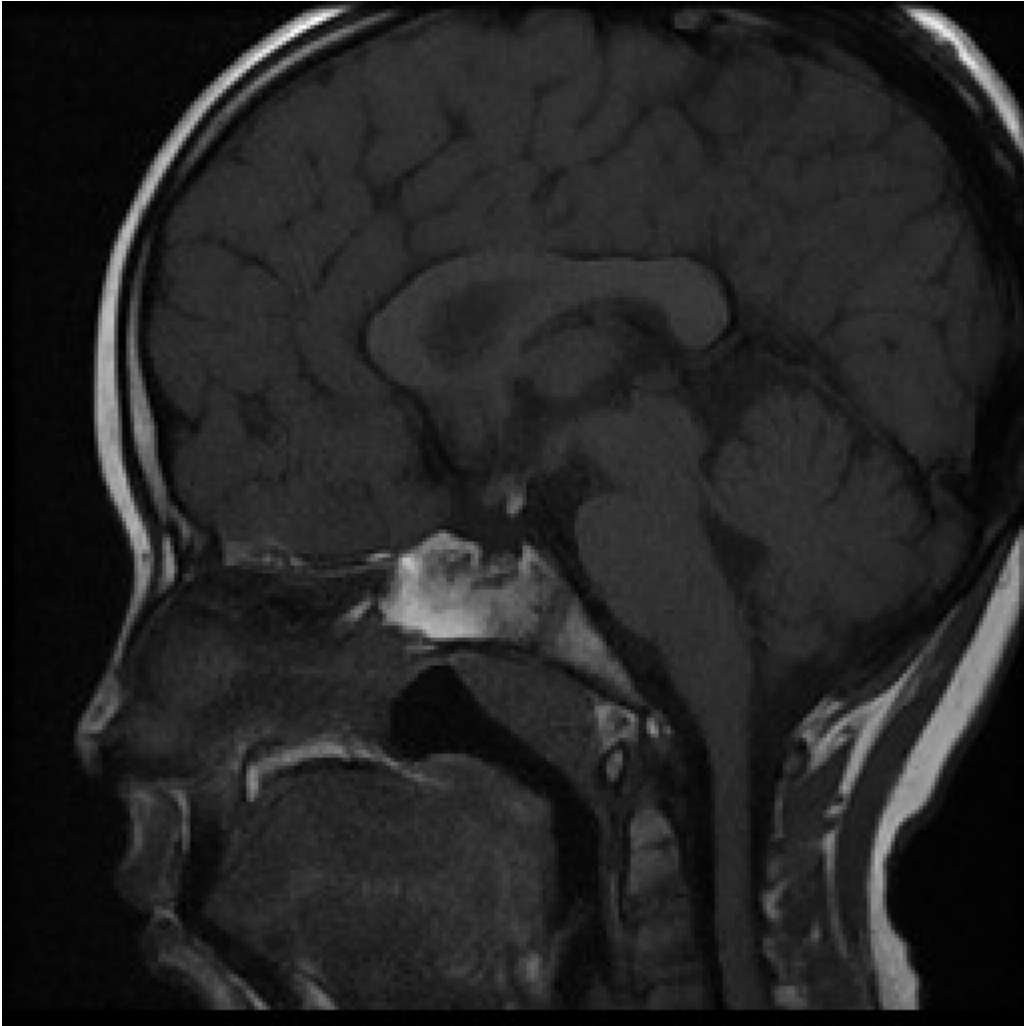
f. L'IRM:

Tous nos patients ont bénéficié d'une IRM hypothalamohypophysaire, qui est pathologique chez 4 d'entre eux:

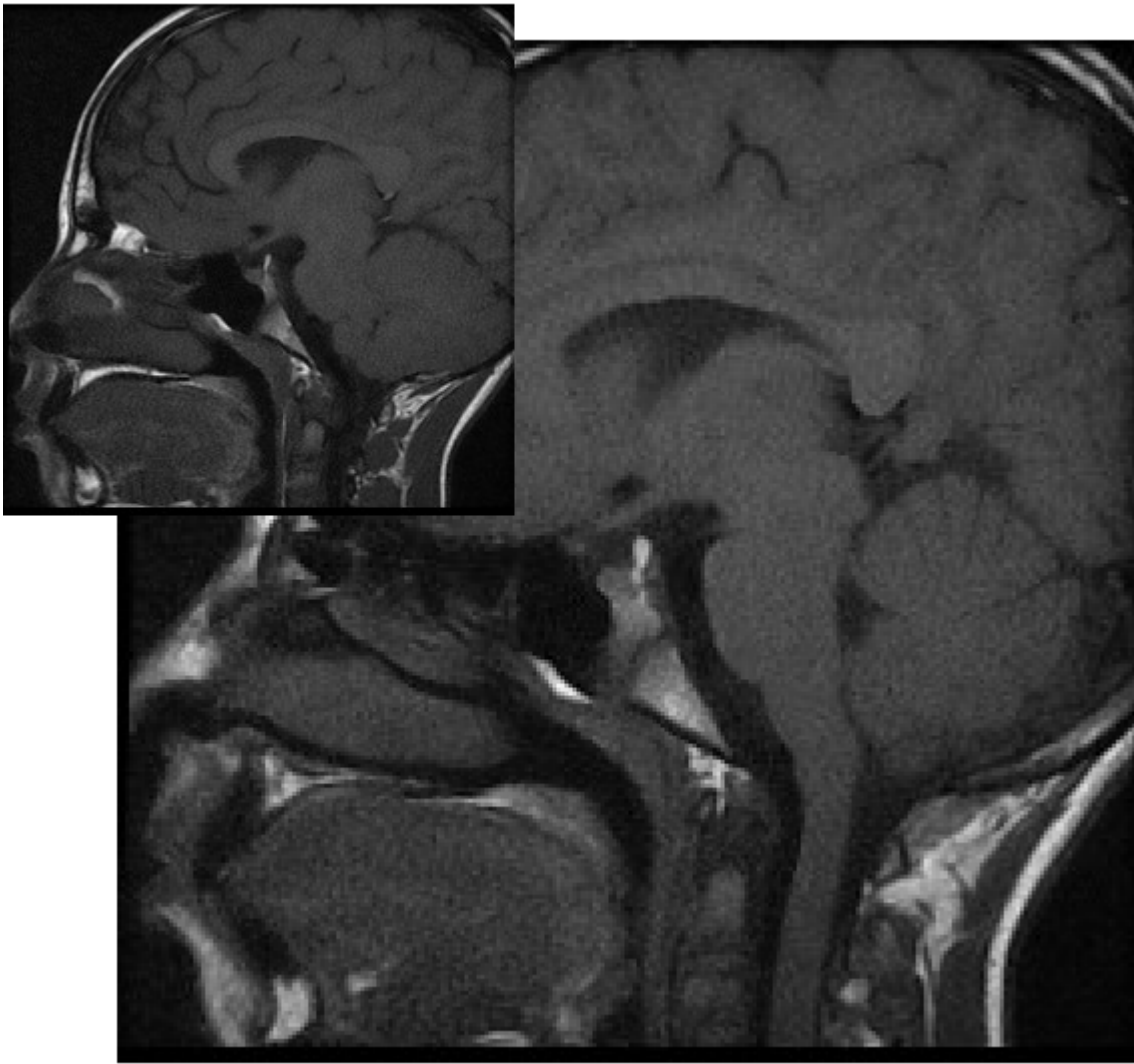
- une malformation de la tige pituitaire (hypoplasie) (cas n°1).
- un syndrome d'interruption de la tige pituitaire (STP) (cas n°2).
- un kyste dermoïde (cas n°3)
- une arachnoidocèle.



Cas n°1



Cas no2



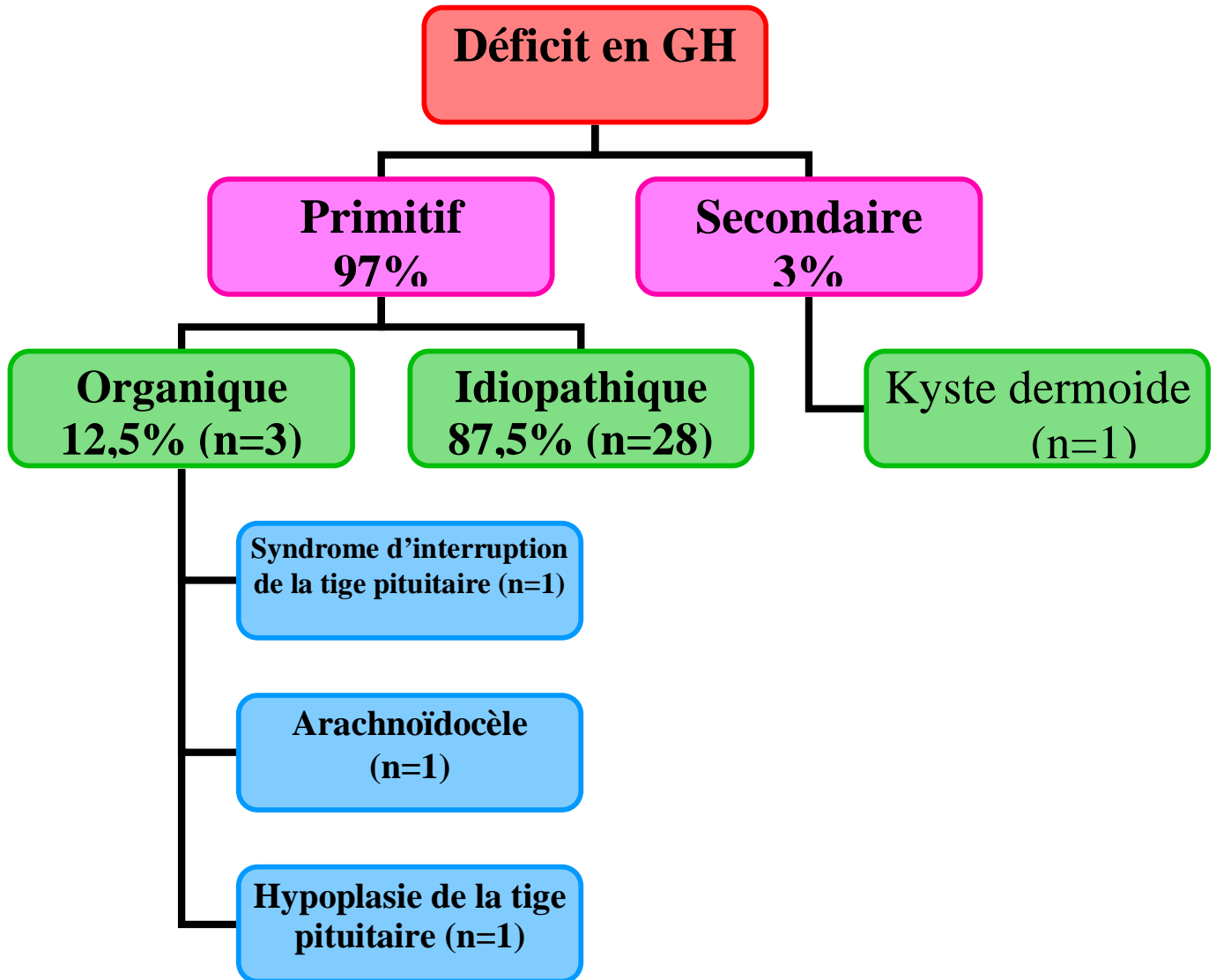
Cas n°3

g. Caryotype:

Un caryotype a été réalisé chez toutes les filles (n=14) : il est normal dans tous les cas.

6. Les étiologies:

Le diagramme ci-dessous résume les étiologies du DGH retrouvées dans notre série :



7. Traitement:

- 14 patients sur 32 ont bénéficié d'un traitement par GH, dont 5 sont non mutualistes.
- La GH n'a pas été prescrite pour l'enfant porteur du kyste dermoïde par crainte d'une augmentation du volume du kyste .
- Les 17 patients restants n'ont pas reçu le traitement vu le coût élevé de la GHr et l'absence de couverture sociale.

a. L'hormone de croissance utilisée:

- Genotropine®
- Norditropine®



Les stylos injecteurs de la GH biosynthétique

b. Modalités d'administration:

- Le traitement est donné par injection sous cutanée quotidienne le soir après le dîner.

c. Posologie:

- La posologie de la GH biosynthétique dans le DGH est de 0.025 à 0,035mg/ kg /jr, 6jr/7 ou 7jr/7 en fonction de l'importance du déficit.

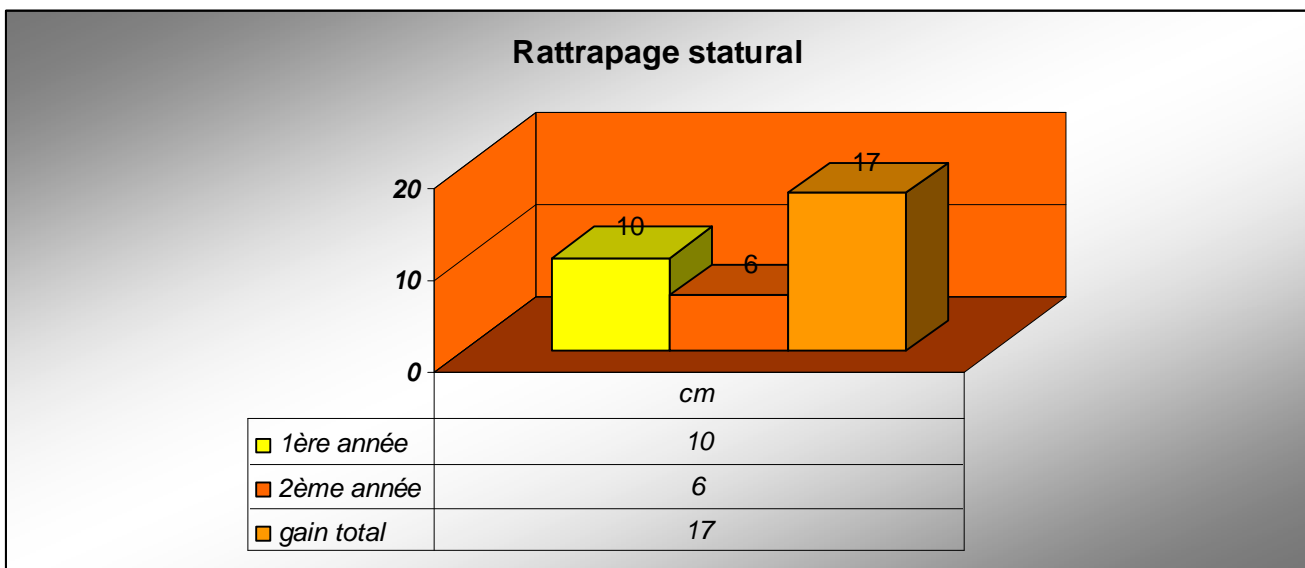
8. Le suivi des malades traités par GH:

- Les malades sont vus en consultation régulière d'endocrinologie pédiatrique au service de pédiatrie tous les 3 mois :

a. Le suivi clinique:

- La taille:

- Les centimètres gagnés après traitement par GH varient d'un enfant à l'autre avec une différence significative entre la 1^{ère} année et la 2^{ème} année de traitement.
- Au cours de la 1^{ère} année la moyenne de rattrapage statural est de 10 cm/an avec des extrêmes allant de 5cm par an à 15cm par an.
- La moyenne des centimètres gagnés au cours de la 2^{ème} année de traitement est de 6cm/an.



- Le poids:

- Le poids est le plus souvent associé à la prise de taille.
- La moyenne de la reprise pondérale est de 7,5 kg/an.

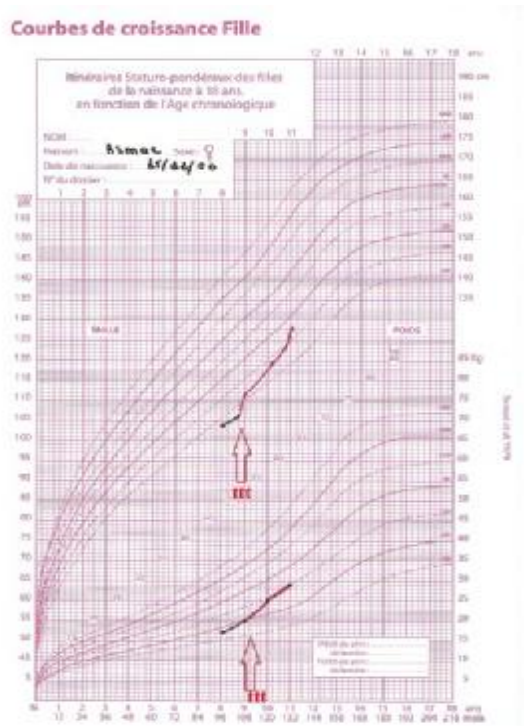


Image -7

b. Le suivi biologique:

- Le suivi biologique se fait par le dosage de l'IGF1 annuellement ainsi que la glycémie.
- Ce dosage a montré un taux d'IGF1 normal chez la grande majorité des malades.
- Un seul cas d'IGF1 basse a été retrouvé, il est dû à un problème de compliance thérapeutique.
- Aucun cas d'IGF1 élevé n'a été retrouvé.
- La glycémie est normale dans tous les cas.

c. Le suivi radiologique:

- La maturation osseuse est suivie annuellement par la réalisation d'un âge osseux.
- La moyenne de rattrapage de l'âge osseux après la 1ère année de traitement est de 1an et demi.

d. les effets secondaires :

- Aucun effet secondaire lié au traitement n'a été noté.

IV. Discussion

A. Rappel anatomique et embryologique :

- L'hypophyse est constituée de deux grandes régions fonctionnelles et anatomiques :
 - Hypophyse antérieure : organe endocrine
 - Hypophyse postérieure ou neurohypophyse
- L'hypophyse antérieure est composée de cellules endocrines spécialisées, organisées en follicules :
 - Cellules corticotropes, somatotropes, thyrotropes, gonadotropes et lactotropes.
 - Cellules parafolliculaires.
- L'hypophyse postérieure comprend les extrémités axonales des neurones magnocellulaires à ocytocine et vasopressine.

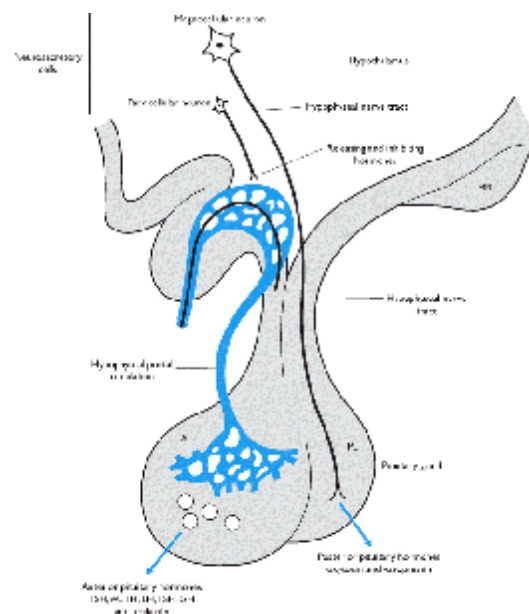


Schéma-2 : Structure de l'hypophyse

- Organogenèse de l'hypophyse :
 - Précoce: à partir de la 3ème semaine de gestation (3-9 semaines)
 - Antéhypophyse : Ectoderme du toit du stomodaeum
 - Posthypophyse : Neuro-ectoderme du diencéphale
 - Péricytes de l'antéhypophyse issus des crêtes neurales jouxtant le prosencéphale.
- Plusieurs gènes impliqués : PIT1, PROP1, HESX1, LHX3, LHX4, Sox3, Gli2...

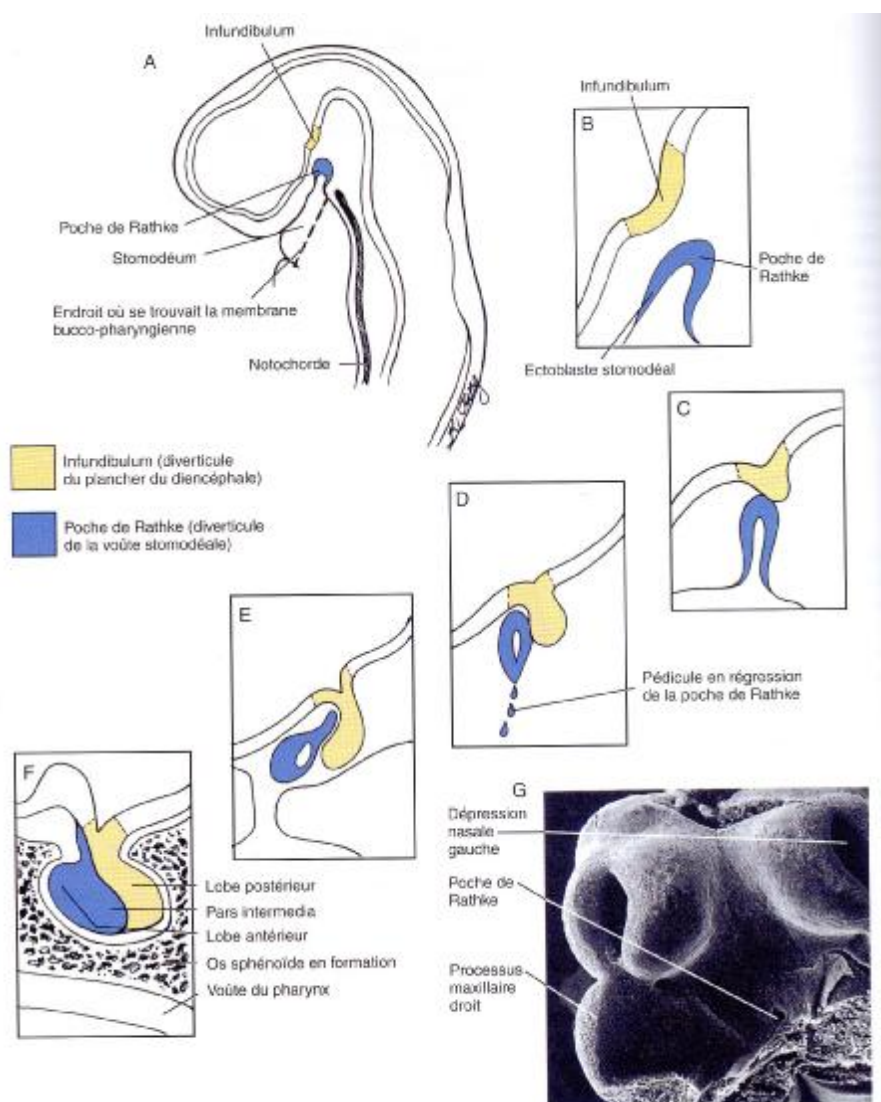


Schéma-3 : Embryologie de l'hypophyse

B. Physiologie de l'axe somatotrope

1. Structure de la GH:

- L'hormone de croissance (GH hormone) est une hormone polypeptidique synthétisée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse.
- Pour 70 à 75 %, elle est synthétisée sous la forme d'une chaîne polypeptidique de 191 acides aminés d'un poids moléculaire de 22 Kda, pour 5 à 10 % d'un poids moléculaire de 20 Kda et pour les 5 à 10 % restant il s'agit de formes diamides, acétylées ou polymérisées des 2 formes précédentes.
- Les 2 formes de 20 et 22 Kda sont codées par un seul gène GH-1 ou hGH-N (h= human N=normal) porté par le bras long du chromosome 17 (3).

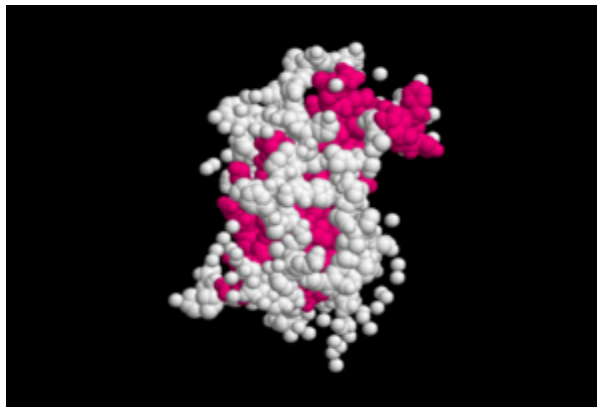


Schéma -4 : Représentation de l'hormone de croissance

- L'essentiel de l'activité biologique est portée par la forme 22 Kda même si l'on sait que l'administration de GH recombinante 20 Kda chez l'homme augmente de façon significative l'IGF1 et les acides gras libres (4).
- La sécrétion de GH par l'antéhypophyse est très complexe, elle est régulée par la GHRH stimulatrice et la somatostatine inhibitrice.
- La GH circulante agit sur de nombreux tissus cibles pour réguler les mécanismes clés de la croissance et du métabolisme.

2. Les régulateurs de la sécrétion de GH:

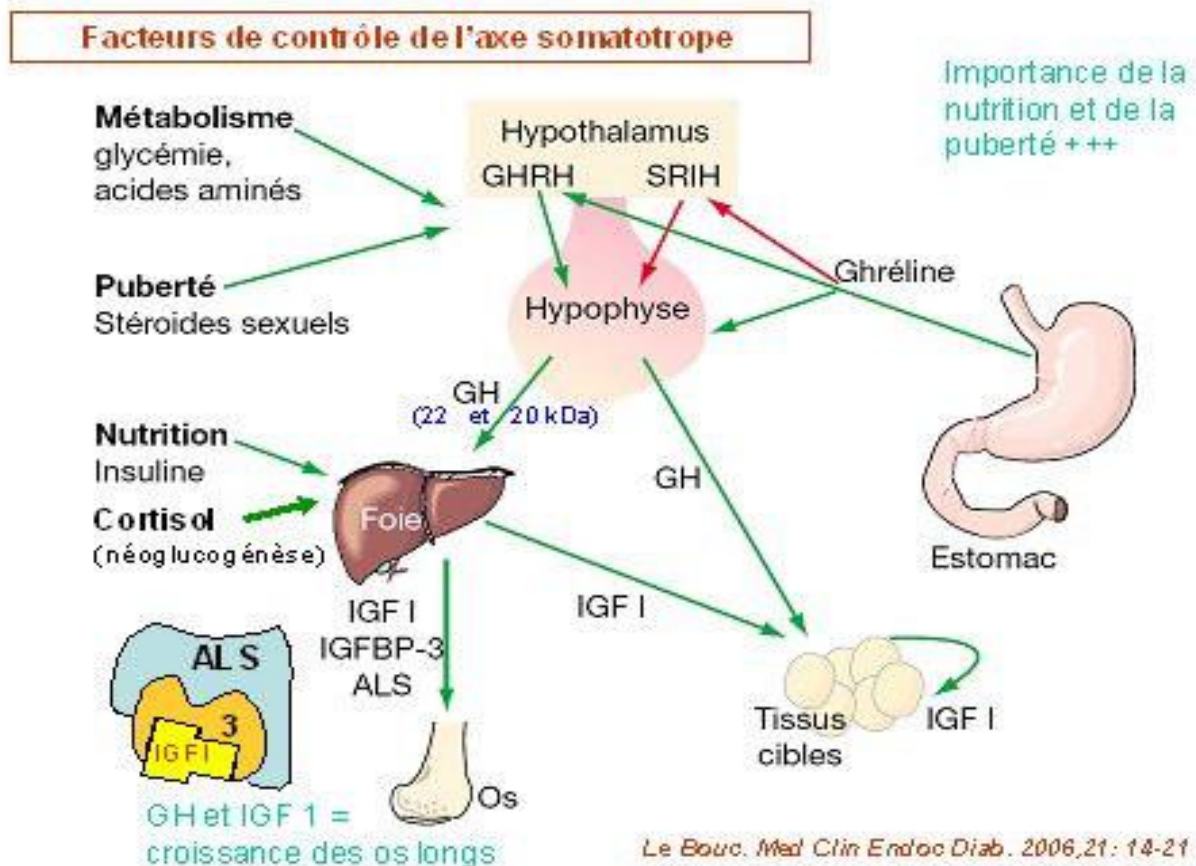


Schéma-5 : Facteurs de contrôle de l'axe somatotrope

a. Les Neurohormones:

L'hypothalamus sécrète deux Neurohormones qui modulent la GH par leur action antagoniste:

- La GHRH (growth hormone releasing hormone):
 - Elle est synthétisée par l'hypothalamus au niveau du noyau arqué essentiellement.
 - L'administration de GHRH intra veineuse entraîne une libération de GH proportionnelle à la dose administrée (5).
- La Somatostatine :
 - Elle est synthétisée au niveau du noyau arqué et du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

- Elle inhibe la libération de GH mais pas sa synthèse. Elle inhibe la sécrétion de TSH, insuline et glucagon dont les effets métaboliques interviennent dans la régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance (5).

D'autres protéines jouent un rôle dans la régulation de la sécrétion de GH.

- La ghréline :

- Il s'agit d'une protéine récemment isolée dans l'estomac de 28 acides aminés.
- Elle correspond au ligand endogène des récepteurs sécrétagogues de la GH (6).
- Cette protéine a également été retrouvée dans le noyau arqué de l'hypothalamus où elle pourrait jouer un rôle de stimulation de la GHRH et d'inhibition de la somatostatine (7).
- Elle active les récepteurs sécrétagogues de la GH mais selon des observations son rôle dans la régulation de la sécrétion de GH physiologique n'est pas clairement établi (8). Elle a des effets additifs avec la GHRH (7).

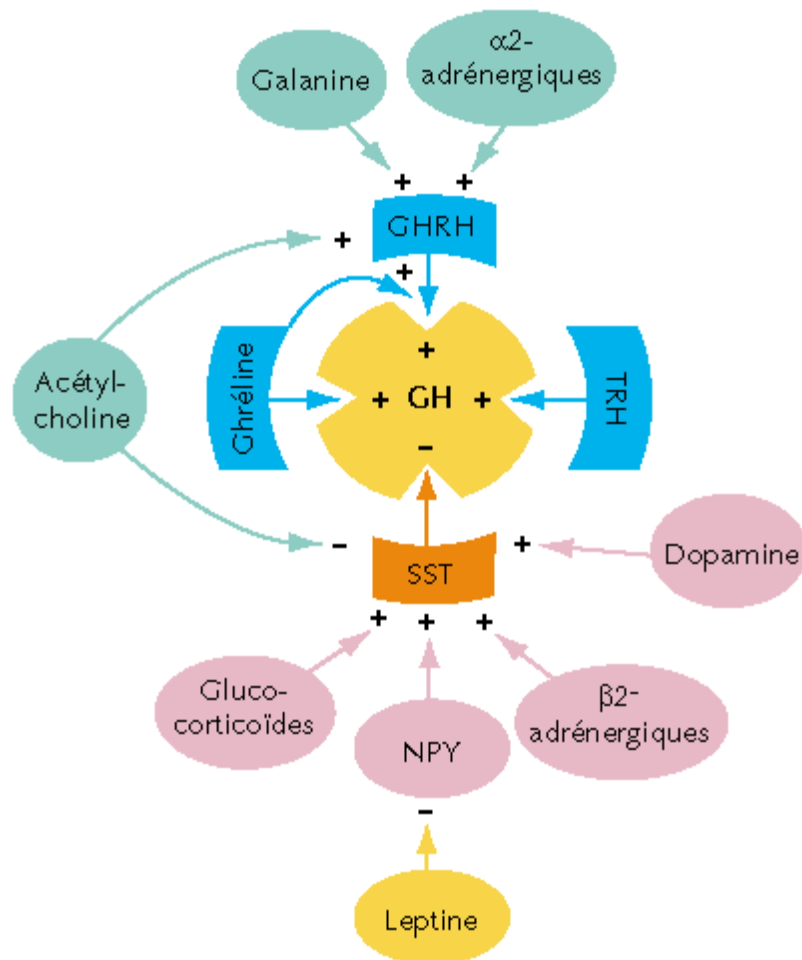
- La TRH:

- Elle stimule la sécrétion de GH dans certaines conditions pathologiques.

Il existe d'autres régulateurs indirects de la sécrétion de GH (galanine , NPY , acétylcholine. catécholamines. autres neuromédiateurs).

b. Autre modulateurs hormonaux

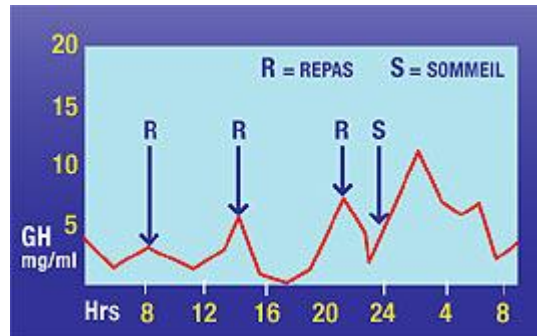
- La leptine :
 - Véritable hormone sécrétée par les adipocytes, elle agit sur l'hypothalamus et aurait un double rôle sur la sécrétion de GH (3). Un déficit somatotrope dans une famille ayant une mutation inactivatrice du récepteur de la leptine a été retrouvé (5).
- Les glucocorticoïdes :
 - Ils diminuent la sécrétion de GH (effet retrouvé dans le syndrome de cushing) et diminuent ainsi son action.
 - A noter l'effet paradoxal d'une administration aiguë chez un sujet normal qui entraîne une élévation transitoire du taux de GH (9).
- Les stéroïdes sexuels:
 - Il existe une forte corrélation entre la GH plasmatique et les hormones sexuelles.
 - La sécrétion de GH est corrélée négativement avec la concentration de progestérone et positivement avec celle de l'œstradiol.
 - Chez l'homme il existe une corrélation positive entre la sécrétion de GH et testostérone mais le mécanisme n'en est pas connu (3).
- Les hormones thyroïdiennes :
 - L'hypo et l'hyperthyroïdie peuvent modifier la sécrétion de GH par l'intermédiaire de la somatostatine et peut être de la GHRH (10).
- Le glucagon :
 - Il entraîne une sécrétion tardive de GH 2 à 3 heures après l'injection.



Shéma-6 : Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion de l'hormone de croissance

3. La sécrétion de GH:

- La GH est sécrétée selon un mode pulsatile tout au long de la journée avec un pic de grande amplitude plusieurs heures après le début du sommeil.



Shéma-7 : Cycle de l'hormone de croissance

- La sécrétion de GH est variable en fonction de plusieurs facteurs :
- *L'âge*: La fréquence des pulsations est maximale chez le nouveau né, passe par un nadir dans la période antépubertaire et s'accélère pour culminer en fin de puberté où les taux sont triplés. Elle diminue ensuite avec le vieillissement (3).

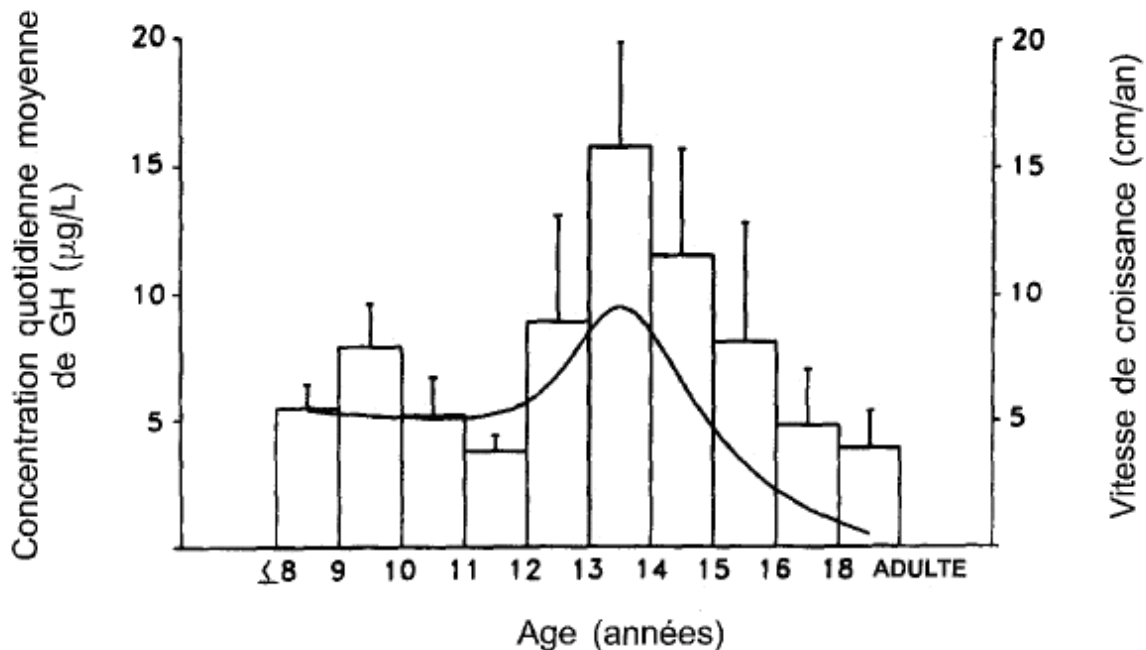


Schéma-8 : Evolution avec l'âge des concentrations quotidiennes moyennes de GH (3)

- Le sommeil: Chez l'enfant et l'adulte jeune, le pic de sécrétion nocturne atteint jusqu'à 4 ng/ml 1 à 2 heures après le début du sommeil profond puis il existe d'autres pics plus faibles voire même indétectables par les dosages radio immunologiques courants (3).
- Le sexe: En période menstruelle la sécrétion de GH est de 50 % supérieure à celle des hommes du même âge sans doute en relation avec les concentrations d'œstradiol plasmatique (3).
- Le jeûne: La sécrétion de GH est maximale le matin à jeun conséquence probable de la réduction du rétrocontrôle négatif exercé par l'IGF1; La dénutrition et le jeûne augmentent les pics alors que la réalimentation restaure des niveaux normaux (3).
- La composition corporelle: Le taux de sécrétion baisse quand l'IMC (Indice de Masse Corporelle égal au poids sur la taille au carré et exprimé en kg par m²) augmente (11).

Tableau-6 : Principaux effecteurs de la sécrétion de GH chez l'homme (3) :

Activateurs	Inhibiteurs
GHRH	Somatostatine
Sommeil (phase d'ondes lentes de stades 3 et 4)	Obésité
Puberté	Vieillesse
Exercice physique	Apport alimentaire
Stress psychologique	Atropine
Jeûne, malnutrition sévère	États cataboliques sévères (phase tardive)
Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie
Testostérone et œstradiol	
Arginine	
États cataboliques sévères (phase précoce)	

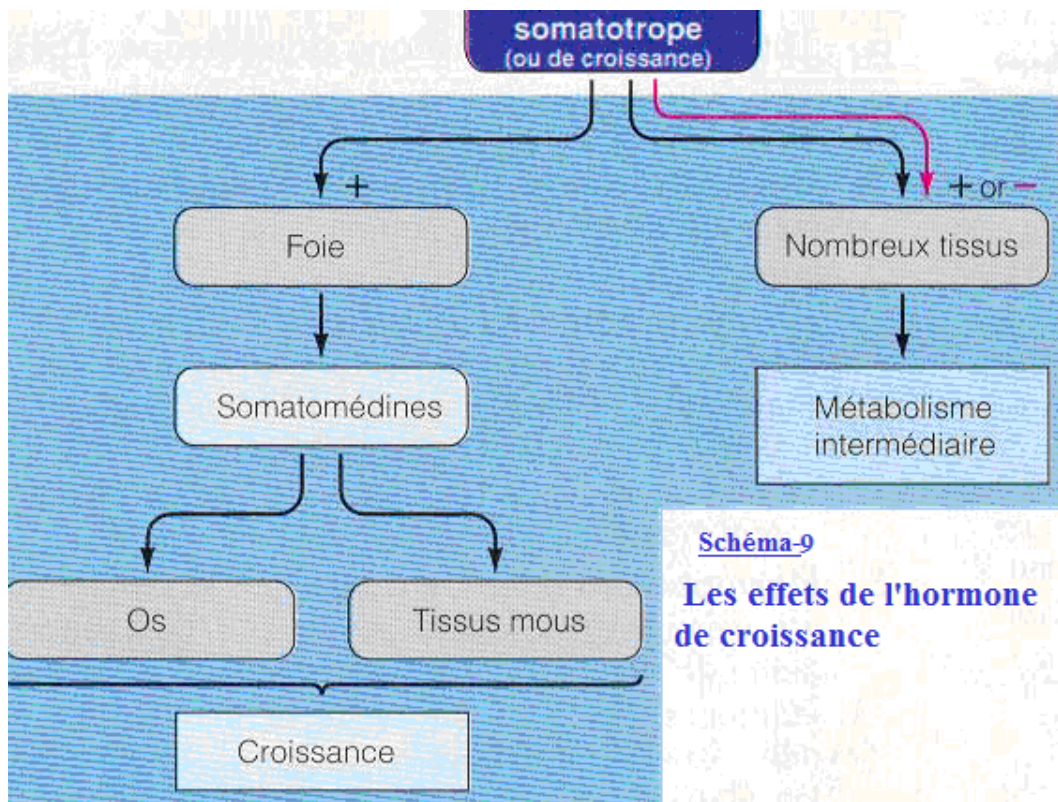
4. Formes circulantes de GH -notion de GHBP :

- La GH sérique circule sous forme libre ou liée à la GHBP ou à l'alpha 2 macroglobuline, elle lie préférentiellement la GH 22 Kda.
- Chez l'homme 45 % de la GH circulante est liée à l'état d'équilibre à la GHBP (12).
- La liaison de la GH à la GHBP sérique est 3 fois plus faible chez le nouveau né que chez l'adulte. Elle augmente rapidement dans les dix premières années pour se stabiliser à la puberté. Elle rediminue au cours de la vieillesse (11).
- A la puberté, il n'existe pas d'augmentation de la GHBP alors que la GH augmente (13).
- La GHBP est régulée positivement par les œstrogènes (24) et négativement par la testostérone (25).
- La GH liée à la GHBP reste dosable par les immunoessais courant. Il existe également un dosage fonctionnel reconnaissant uniquement les formes de GH qui se lient à la GHBP (dosage immunofonctionnel). Mais les connaissances sur l'activité biologique de la GHBP sont encore faibles ce qui la met en retrait dans le suivi des traitements pour GHD (12).
- Selon les auteurs, les résultats sont contradictoires: une étude retrouve une corrélation entre le taux de la GHBP avant le traitement et la réponse au traitement (16); une autre étude conclut qu'un traitement continu (pompe) par rhGH chez l'enfant GHD augmente la GHBP alors qu'en discontinu, les taux resteraient inchangés (17).

- Elle est abaissée dans des cas de GHD (18), malnutrition, hypothyroïdie, diabète non contrôlé (32), cirrhose hépatique (20), insuffisance rénale chronique (21).
- Elle est augmentée dans l'obésité alors que l'obésité induit une diminution de la GH. Elle est effondrée voire indétectable dans la grande majorité des patients présentant un syndrome de Laron ou résistance complète à la GH pour lequel elle serait un bon marqueur biochimique alors qu'elle ne semble pas avoir de valeur dans le diagnostic d'acromégalie ou de GHD (22).
- Chez l'enfant, on note des fluctuations rapides en relation avec la pulsatilité de la GH qui ne sont pas retrouvées chez l'adulte.
- La pulsatilité de la GH et celle de la GHBP se contre réguleraient ce qui aurait un impact important quant à l'activité biologique de la GH sur les cellules cibles (23).

5. Les facteurs de croissance et leurs actions :

- La GH exerce son action sur tous les tissus d'où son nom de somatotropine.
- Son mode d'action est soit direct soit par l'intermédiaire de facteurs de croissance.



- Les facteurs de croissance (IGFs=insulin-like growth factors) sont des protéines synthétisées par le foie et beaucoup d'autres tissus et dont les formes circulantes sont GH dépendantes. On connaît actuellement l'IGF1 et l'IGF2.
- Elles agissent la fois comme médiateurs de l'action de la GH mais aussi directement dans divers tissus notamment gonadiques (24).
- Leur nom vient de leur ressemblance structurale et fonctionnelle avec la proinsuline.
- Les IGFs agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de la membrane des cellules cibles et par celui de l'insuline.

- *L'IGF1* est une protéine qui contient 70 acides aminés, son gène est porté par le bras long du chromosome 12.

Elle est régulée par:

- La GH (effet de stimulation),
- La nutrition : le jeun entraîne une diminution de la transcription du gène de l'IGF1; une diminution de la stabilité de ses ARNm et une augmentation de la clairance de l'IGF1 par la baisse de l'IGFBP3. La restriction protéique entraîne également une résistance à l'action d'IGF1. Les états de malnutrition proteino-calorique ainsi que l'anorexie mentale retrouvent toujours un taux d'IGFI bas avec résistance biologique à la GH.
- L'œstradiol et la testostérone par stimulation de la sécrétion de GH.
- Son taux est variable en fonction de l'âge: il est bas durant la vie fœtale et augmente progressivement de la naissance à la période pré pubertaire. Sous l'action des stéroïdes sexuels lors de la puberté et par l'augmentation de la GH, le taux d'IGFI s'élève brutalement pour ne revenir à des taux adultes que bien après la fin de la puberté (25).

- *L'IGF2* : Son gène couvre 30 Kb de la région du bras court du chromosome 11 (11 p 15) qui contient également les gènes de l'insuline.

- La GH aurait un rôle de régulateur physiologique de l'IGF2 (26).
- Les IGFs ne sont pas stockées et sont directement éliminées par le rein.

a. Action sur la différenciation cellulaire

- In vitro, les IGFs agissent sur la différenciation cellulaire sur plusieurs types de cellules (myoblastes, ostéoblastes, chondrocytes, adipocytes, ostéoclastes).
- In vivo, elles agissent:
 - Sur la croissance *des cellules cartilagineuses* jusqu'à ce que les hormones stéroïdiennes sexuelles pubertaires aient ossifié la plaque cartilagineuse,

- Sur *l'ovaire et le testicule* en activant les enzymes de la stéroïdogénèse.
- Sur la *corticosurrénale* en augmentant le nombre de récepteurs à ACTH.
- Sur *le muscle*: Les IGFs contrôlent l'expression de gènes musculaires
Spécifiques : myogénine du muscle squelettique, élastine aortique du muscle lisse, chaîne lourde de la myosine cardiaque (27).
- Sur *le tissu adipeux*.

b. Action sur la prolifération cellulaire

- *In vitro* les IGFs agissent sur de nombreuses cellules: chondrocytes, ostéoblastes, kératinocytes, muscle squelettique, cellules de la granulosa, spermatogonies et cellules de sertoli, cellules folliculaires thyroïdiennes (28).
- *In vitro*, GH module la lymphoprolifération.
- Les lymphocytes périphériques possèdent des récepteurs à l'hormone somatotrope.
- *In vivo*: Ils agissent sur différents tissus:
 - Le tissu osseux: La GH par l'intermédiaire des IGFs joue un rôle dans le turn-over osseux permanent.

§ Le GHD entraîne une ostéopénie chez l'adulte dont le déficit est apparu dans l'enfance et non traité (42).

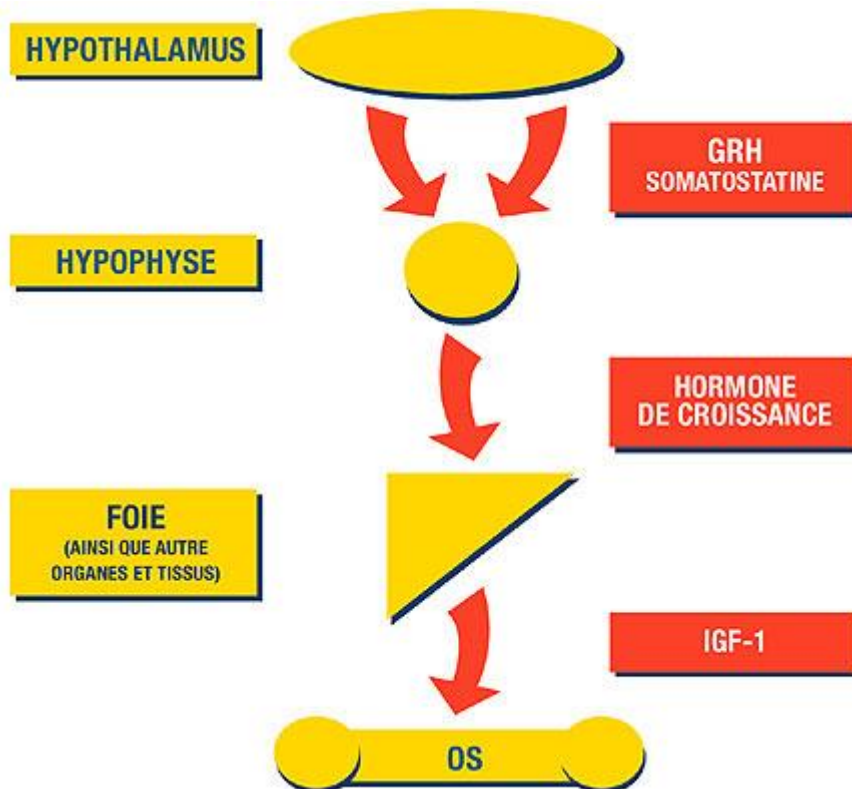


Schéma -10 : Action de la GH sur l'os

§ L'effet de GH est globalement un effet anabolique sur l'os qui met en jeu une stimulation de la résorption et de l'ostéogenèse. Même si la densité minérale vraie paraît peu modifiée dans le DGH de l'enfant, l'effet positif de GH est probable dans l'acquisition du PMO (pic de masse osseuse), dans le maintien de la trophicité de l'os et pour diminuer le risque fracturaire (30).

- Le rein:

§ Par augmentation de la filtration glomérulaire ; action dans l'hypertrophie compensatrice d'un rein seul suite à une néphrectomie unilatérale par augmentation de l'expression du gène d'IGF1 (31).

- Le poumon :
 - § De part son effet sur l'ensemble des muscles, GH agit au niveau pulmonaire (32).
 - § Au cours du GHD survenu dans l'enfance, les EFR retrouvent chez l'adulte une diminution de la capacité vitale pulmonaire totale et des pressions de ventilation inspiratoire et expiratoire (33).
- Les cellules hématopoiétiques :
 - § Par inhibition de la mort cellulaire programmée par apoptose.
 - § Le GHD s'accompagne d'une diminution de la fonction natural killer et phagocytaire.
 - § Une baisse des anticorps chez le GHD a également été rapportée et le traitement par GH chez le rat corrige ce déficit (34).
- GH a également une action trophique.
 - § Une diminution de l'épaisseur de la peau et du contenu en collagène est retrouvée au cours du GHD chez l'adulte.
 - § Chez l'enfant on a retrouvé une augmentation du procollagène de type III sérique au court du traitement par GH (27).
- Le système nerveux central
 - § Les cellules du système nerveux central sécrètent des IGFs dont l'action semble être sur le mode autocrine paracrine et dépendant peu de la GH (28).
- La GH jouerait un rôle dans la croissance de la thyroïde.
 - § In vitro, l'IGFI entraîne une prolifération des cellules thyroïdiennes folliculaires (28).
 - § Au cours du déficit en GH chez l'enfant, les taux de T3 sont diminués par rapport aux témoins.

- La GH stimule la synthèse locale d'IGFs au niveau de la corticosurrénale et des gonades.
- Chez le rat elle agit comme une gonadotrophine en stimulant la sécrétion de testostérone et œstradiol par les cellules de leydig (35).
- Le GHD chez l'enfant s'accompagne d'une diminution de la masse musculaire de l'ordre de 5 % au niveau du quadriceps et de 7.5 % au niveau des muscles de l'avant bras (31).
- La capacité pulmonaire et l'ensemble des performances physiques sont également diminués alors qu'un traitement substitutif chez l'adulte corrige ces défauts.
- Chez l'enfant de petite taille non déficitaire, le traitement par GH s'accompagne d'une tendance à l'augmentation de la masse ventriculaire gauche (36).
- La GH a une action anti-athéromateuse en agissant sur le métabolisme lipidique et en régulant la fibrinolyse par inhibition du fibrinogène plasmatique et de l'activité de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-I).
 - § Il existe en effet une corrélation négative entre la valeur de GH et celle de PAI-I (31).
 - § De plus IGF1 pourrait avoir une action directe en fluidifiant le sang par son rôle dans l'aggrégabilité et la déformabilité des globules rouges.
- la GH stimule aussi la prolifération des odontoblastes et des cellules pulpairees humaines (37).

c. actions métaboliques

À côté des effets cellulaires et tissulaires mieux connus, l'hormone de croissance a des effets métaboliques complexes sur les métabolismes glucidique, protidique (hormone anabolisante par excellence) et lipidique (hormone lipolytique).

- Effets sur le métabolisme basal :
 - Il existe une relation proportionnelle entre le taux d'IGF1 et le métabolisme de base (38).
 - Elle agit vraisemblablement par son effet anabolisant sur la masse maigre et par augmentation de l'activité métabolique cellulaire secondaire à celle de la concentration sérique de T3.
- Effets sur le métabolisme du glucose :
 - Les effets sont de type insulinique.
 - Cette action est limitée par les IGFBPs.
 - L'injection d'IGF1 entraîne une hypoglycémie par liaison des récepteurs de type 1 des cellules musculaires squelettiques.
 - Les IGFS augmentent l'utilisation du glucose diminuent sa production hépatique et augmentent la sensibilité apparente à l'insuline (3).
- Effets sur le métabolisme hydrosodé :
 - GH entraîne une rétention hydrosodée avec un effet maximum sur le compartiment extracellulaire. Plusieurs hypothèses ont été proposées: activation du système rénine angiotensine par la GH, baisse du facteur natriurétique auriculaire, activation de la réabsorption tubulaire rénale (31). Cet effet est responsable chez l'adulte lors de la mise en route du traitement avec des doses élevées d'œdèmes, de syndromes du canal carpien. Il disparaît si l'on démarre à petites doses.

- Effets sur le métabolisme protidique :
 - GH a une action anabolisante protidique, par l'intermédiaire d'IGF1 et plus ou moins par effet insulinique .Cet effet se retrouve surtout au niveau du muscle, du foie et de l'os.
 - Le GHD de l'adulte et de l'enfant retrouve fréquemment une ostéoporose et une diminution de la masse maigre.
- Effets sur le métabolisme lipidique.
 - L'une des actions métaboliques majeures de la GH est l'induction de la lipolyse.
 - Chez l'adulte et l'enfant GHD on retrouve une masse grasse augmentée (essentiellement tronculaire) et une diminution de la masse maigre (perte musculaire) associée à un trouble du bilan lipidique (hypertriglyceridemie, hypercholestérolémie, augmentation du LDL et de l'apo B, diminution du HDL cholestérol et de l'apo A1) (39). Ces perturbations lipidiques sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant.
- Effets sur le métabolisme phosphocalcique :
 - La GH, dans certaines conditions accroît l'absorption intestinale du calcium et son excrétion rénale ; elle augmente la réabsorption tubulaire du phosphate.

6. Les IGFBPs :

- Dans le plasma ou les liquides extracellulaires, les IGFs sont présentes sous forme libre ou liée à des protéines spécifiques : les IGFBPs = IGFs binding protein.
 - Actuellement au nombre de 6 .Il existe entre les 6 BPs une homologie de structure d'environ 50 %.
 - Ces 6 IGFBPs lient les IGFs sous forme d'un complexe binaire de bas poids moléculaire.
 - Leur rôle est bien souvent d'inhiber l'action des IGFs mais elles peuvent au contraire potentialiser l'action des IGFs et ont également des effets propres indépendants des IGF (40).
 - La forme majeure est l'IGFBP3 en terme de quantité circulante.
- IGFBP3 :
 - Cette protéine essentiellement synthétisée par le foie par les cellules endothéliales comporte 264 acides aminés.
 - Sa concentration plasmatique augmente de la naissance à la puberté, parallèlement à celle de l'IGF1 et se stabilise à l'âge adulte à une concentration molaire voisine de celle des deux IGFs qui lui sont en majorité associés (40).
 - Ce complexe transporte 75 % des IGF1 et 2 circulantes. Elle lie sensiblement avec la même affinité IGF1 et IGF2.
 - Parmi les IGFBPs, c'est la seule protéine qui soit essentiellement GH dépendante et elle est un excellent marqueur de la fonction somatotrope: son taux sérique est abaissé dans le GHD et augmenté dans les hypersécrétions de GH à l'exception des syndromes de résistances à la GH.

- IGFBP1 :
 - L'IGFBP1 diminue avec l'âge jusqu'à l'âge adulte.
 - Elle est régulée par l'insuline plus que par la GH: sa concentration plasmatique augmente pendant le jeûne.
 - Une perfusion continue d'IGFBP1 entraîne l'augmentation du taux d'IGF1 mais par baisse concomitante de l'insulinémie et non pas par action directe sur IGF1.
 - Son rôle dans le transport des IGFs est minime.
- IGFBP2
 - En quantité très importante dans les tissus foetaux, elle baisse rapidement à la naissance. C'est l'IGFBP principal du système nerveux central et des espaces interstitiels. Son rôle dans le transport sanguin des IGFs est significatif.
- IGFBP4
 - C'est l'IGFBP majeure du tissu osseux.
 - Son action est inhibitrice de l'action des IGFs.

C. Epidémiologie :

- Le retard de croissance constitue un motif fréquent de consultation en pédiatrie.
- De nombreux facteurs interviennent dans la croissance normale et concourent à l'acquisition de la taille adulte ; leurs dysfonctionnements peuvent être la conséquence de pathologies très variées. Cinq grands cadres étiologiques sont schématiquement distingués et doivent être envisagés lors de toute consultation pour petite taille :
 - Les maladies génétiques et malformatives
 - Les pathologies des grands appareils
 - Les pathologies hormonales
 - Les retards de croissance intra-utérins
 - Les petites tailles psychosociales
- Parmi toutes ces étiologies le DGH n'est pas une cause rare, sa prévalence est difficile à estimer;
- Dans le service de pédiatrie du CHU HASSAN II le déficit en GH constitue 27% de toutes les étiologies du RSP; ce chiffre reste élevé vu le biais de recrutement des malades (RSP) consultant essentiellement pour exploration hormonale.
- En France 600 à 700 DGH sont diagnostiqués chaque an.

Tableau -7 : Prévalence du déficit en GH :

	<i>Service de pédiatrie CHU HASSAN II (N= 32)</i>	<i>FEDALA (N= 107) (41)</i>	<i>NOURI (N= 25) (42)</i>
Prévalence DGH/RSP	27%	13,27%	13,88%

Tableau-8 : Principales causes acquises de retard statural de l'enfant :

Type de cause	Diagnostic	Moyen diagnostic
digestives	maladie coeliaque maladie de Crohn malabsorption	IgA anti-transglutaminase clinique, syndrome inflammatoire, explorations digestives examen fonctionnel des selles, test de la sueur
pulmonaires :	asthme et son traitement mucoviscidose (++)	interrogatoire, recherche d'une insuffisance corticotrope associée test de la sueur
pathologie inflammatoire chronique	arthrite juvénile (traitement) infection chronique	le ralentissement de croissance peut être le premier signe syndrome inflammatoire
endocriniennes	hypothyroïdie hypercorticisme (iatrogène ++) hypopituitarisme résistance GH	T4I, TSH ralentissement de la vitesse de croissance +++, les signes d'hypercorticisme sont parfois discrets FLU recherche d'une étiologie par l'IRM (craniopharyngiome ++), signes associés et génétique IGF-I, tests pharmacologiques de stimulation IGF-I abaissée avec GH élevée ou normale, concept de déficit primaire en IGF-I
rénales	insuffisance rénale chronique tubulopathie syndrome néphrotique	créatinine ionogramme, exploration fonctionnelle rénale protéinurie
hématologiques	anémie chronique (thalassémie)	NFS
métaboliques :	rachitisme hypophosphatémique pathologies mitochondriales	bilan phospho-calcique dosages lactate/pyruvate, analyse génétique, biopsie musculaire, fond d'oeil
psychogènes	nanisme psycho-social anorexie mentale	contexte courbe de poids

Tableau-9 : Principales causes constitutionnelles de retard statural de l'enfant :

Type de cause	Diagnostic	Moyen diagnostic
Anomalies cytogénétiques	trisomie 21 syndrome de Turner	contexte évocateur, jamais identifié sur le retard statural petite taille de naissance, ralentissement statural progressif, syndrome dysmorphique, anomalies rénales et cardiaques caryotype chez toute fille ayant un retard statural <-2 DS
Syndromes pédiatriques divers	syndrome de Noonan pseudohypoparathyroïdie syndrome d'Aarskog syndrome de Schprintzen	dysmorphie évocatrice, malformation cardiaques, anomalie de l'hémostase, mutations de PTPN11 ou de KRAS ralentissement progressif de la croissance avec croissance pubertaire très diminuée, syndrome dysmorphique (ostéodystrophie d'Albright), calcifications sous-cutanées, résistance PTH et TSH, mutation de GNAS
Maladies osseuses constitutionnelles	achondroplasie hypocondroplasie dyschondrostéose	caricaturale, diagnostic rarement fait sur la petite taille du fait du nanisme "dysharmonieux" retard statural modéré et régulier, absence d'élargissement du canal rachidien, mutation activatrice de FGFR3 retard statural modéré et régulier, mésomélie (raccourcissement prédominant sur les avant-bras et les jambes) déformation de Madelung du poignet et de l'avant bras, mutation du gène SHOX; ces mutations sont présentes chez environ 5% des patients ayant une petite taille idiopathique
Petites tailles associées à un retard de croissance intra-utérin	syndrome de Silver-Russel enfants nés petits pour l'âge gestationnel	dysmorphie (front bombant, visage triangulaire), asymétrie corporelle (membres inférieurs), disomie uniparentale du chromosome 7 ou anomalie de méthylation du chromosome 11 (++) défini par poids ou taille de naissance <-2 DS; dans la majorité des cas rattrapage statural dans les 2 premières années de vie : les enfants chez qui persiste un retard statural au delà ont un risque élevé de petite taille adulte

D. ETIOLOGIES DU DGH

- Ce tableau montre les causes possibles du DGH :

Tableau - 10 : Etiologies du DGH

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

1. déficits idiopathiques

- Dans les séries de littérature revues la fréquence des déficits idiopathiques varie entre 75 % et 100% ; dans notre série 87,5% des patients ont un déficit idiopathique.
- Des investigations sur l'axe GH-IGF1 ont révélé plusieurs défauts moléculaires et endocrinologiques. L'amélioration des méthodes diagnostiques permettra sans doute d'étiqueter des déficits jusqu'ici dits idiopathiques (44).

Tableau -11 : Fréquence des déficits idiopathiques :

	Nombre de cas	Pourcentage déficits idiopathiques
Notre série	32	87,5%
NOURI (42)	25	25%
HACHICHA (45)	16	100%

2. Les déficits organiques.

– Plusieurs formes sont classables :

a. les formes congénitales et génétiques :

Parmi les nombreux gènes humains impliqués dans la régulation de la croissance, plusieurs dont les gènes de la GH hypophysaire, du récepteur de GHRH, de facteurs de transcription hypophysaires (PIT 1-PROP 1-LHX3-HESX 1), du récepteur de GH ou IGF 1, sont mis en cause dans le GHD (46).

- Les déficits familiaux isolés en GH :

- Il s'agit d'une cause relativement rare étant donné que les cas sont le plus souvent sporadiques. La proportion des déficits isolés en GH ayant un parent du premier degré atteint est estimée entre 0.3 et 20 % (47) (48).

- Ils sont classés en 4 types selon le mode de transmission, le niveau de sécrétion de GH et la réponse au traitement par GH, c'est à dire la production d'anticorps anti GH (49) :

- ✓ *Le type Ia* est transmis sous le mode autosomique récessif. Il s'agit du phénotype le plus sévère. On note une taille subnormale à la naissance associée à une hypoglycémie néonatale fréquente, un micropénis et un retard de croissance sévère dès la première année de vie. Le traitement par GH entraîne l'apparition d'un taux

élevé d'Ac anti GH nécessitant l'arrêt, du traitement chez 30 à 80 % des patients. Le plus souvent il s'agit d'une macro délétion des allèles du gène GH-1 responsable de l'absence totale de production de GH ou alors d'une mutation homozygote (50).

✓ *Le type Ib est également transmis sous le mode autosomique récessif mais les taux de GH même bas sont mesurables lors des tests de stimulation. Le traitement par GH n'entraîne pas d'AC anti GH.*

La cause en est de petites délétions ou mutations du gène GH- 1.

✓ *Le type II présente le même phénotype clinique et une expression identique au Ib. Le traitement par GH est efficace .La transmission est autosomique dominante.*

✓ Le type III est une forme liée à l'X. Il entraîne un déficit profond en GH et une hypogammaglobulinémie responsable d'infections à répétition.

§ Une mutation du gène du récepteur de GHRH situé sur le bras court du chromosome 7 (7p14) a été isolée et s'accompagne d'un déficit profond en GH.

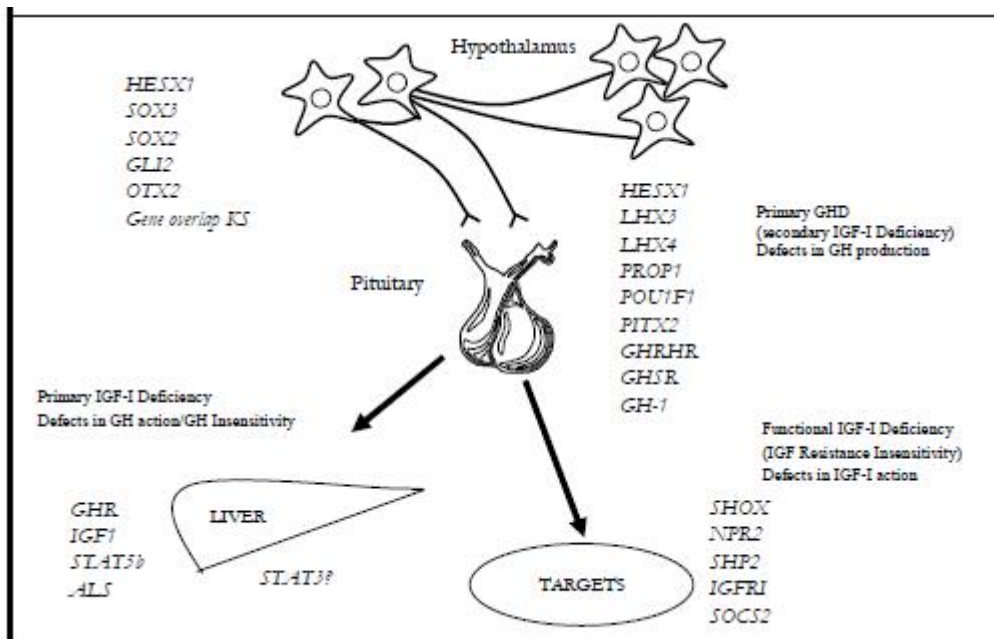
- Les déficits familiaux multiples

- Par déficit d'un facteur hypophysaire régulant la transcription des gènes GH, PRL et TSH : le PIT1 (pituitary specific factor I) ainsi que son précurseur *prophet of Pit 1-PROP-1*).

- Chez l'homme, 13 mutations du gène codant pour la protéine sont responsables de déficits hypophysaires combinés en PRL, GH et TSH ont été décrites depuis 1992 (47). Le déficit somatotrope est toujours complet, s'accompagnant d'un nanisme sévère; le déficit lactotrope est

parfois partiel; le déficit thyroïdienne peut être retardé.

- Dix mutations du gène de PROP-1 ont été décrites à l'origine de déficits hypophysaires multiples chez l'homme.
- Selon 3 études Fluck (51) Rosenbloom (52) et Cogan (53) plusieurs constatations sont à retenir :
- Les anomalies du gène de Pit 1 se révèlent en général avant deux ans alors que pour le PROP 1 elles peuvent ne se révéler qu'à partir de 8 ans.
- Une anomalie génétique telle que mutations PROP 1 et PIT-1 est à envisager si le début du retard est précoce, si il existe une histoire familiale et/ou une consanguinité, si la taille est inférieure à -3 DS, si la réponse à la GH ainsi qu' IGF1 et IGFBP3 sont bas, s'il existe un déficit en prolactine et TSH (54).
- Le corps garde ses proportions alors que la taille adulte spontanée est très basse.
- L'image de la selle turcique et de l'hypophyse montre des éléments en faveur d'une hypophyse de taille variable, souvent hypoplasique mais parfois de taille normale ou légèrement augmentée.
- Dans notre série on suspecte une forme génétique chez deux familles :
Une étude génétique est nécessaire.



Insuffisance hypophysaire	IRM	Genes
GH	N	GH-N
GH, partiel Pri	AH hypoplasique	GHRH-R
GH, Pri, \pm TSH	AH N ou hypoplasique	PIT-1
GH, Pri, TSH, LH, FSH, \pm ACTH	AH N ou Hypo/Hyperplasique	PROP-1
GH, Pri, TSH, LH, FSH, ACTH	AH Hypoplasique, N, PH ectopique	HESX1*
GH, Pri, TSH, LH, FSH	AH Hypo/Hyperplasique	LHX3 *
GH, Pri, TSH, LH, FSH, ACTH	PH ectopique	LHX4 *
GH, Pri, TSH, LH, FSH, ACTH	PH ectopique	Sox 3 *
		Gli2,

* Isolé ou associé à des anomalies extra-pituitaires

Ces gènes sont impliqués chez une faible proportion de patients

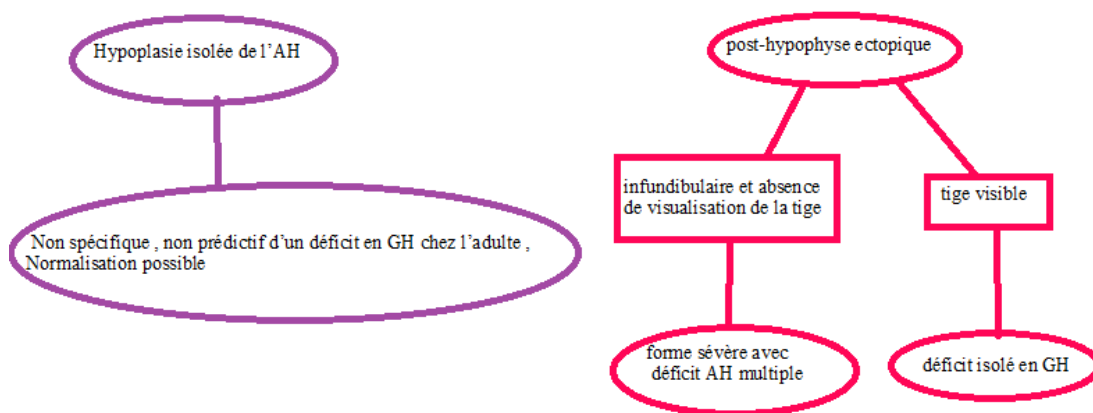
Schéma - 11 : Gènes impliqués chez l'homme dans le DGH

b. Les formes syndromiques malformatives :

Elles représentent 4 % des déficits organiques

- Les anomalies de la ligne médiane : dysplasie septo-optique ou syndrome de Morsier.
 - Elle est caractérisée par la triade hypoplasie des nerfs optiques, anomalies neuroradiologiques de la ligne médiane (agénésie du corps calleux et absence de septum pellucidum) et hypoplasie hypophysaire. Il peut exister un diabète insipide, une puberté précoce ou un déficit gonadotrope et des anomalies anatomiques ou fonctionnelles de l'hypothalamus.
 - L'infléchissement statural est souvent progressif et l'âge moyen de début de traitement par hormone de croissance est de 4 à 7 ans (55) (56).
- Syndrome d'interruption de la tige pituitaire avec post hypophyse en position ectopique d'origine vasculaire, traumatique voire génétique.
 - C'est en 1987 que Fujisawa décrit les premiers cas d'interruption de la tige pituitaire chez des enfants présentant un nanisme hypophysaire d'origine idiopathique.
 - Une interruption de la tige associée à une posthypophyse ectopique a été retrouvée chez 40 % des patients ayant un déficit complet en GH (57) (58), dans notre série on a retrouvé un cas de DGH en rapport avec le STP.
 - L'IRM retrouve soit une absence totale de tige pituitaire dans tous les plans de l'espace soit une interruption segmentaire. Sur le plan génétique, on évoque la possible intervention de gènes impliqués dans les formes mineures d'holoprosencéphalie.

- Hypoplasie antéhypophysaire isolée:
 - L'hypoplasie hypophysaire correspond à une hauteur hypophysaire inférieure à
 - 2 DS par rapport à la normale pour l'âge (59).
 - Elle peut être associée à une malformation de la tige pituitaire ou de la ligne médiane en faveur d'un processus congénital malformatif. Un cas de malformation de la tige pituitaire a été retrouvé dans notre série.



Shcéma-12 : Description de la morphologie de l'axe HH : valeur pronostique (57)

- Hydrocéphalies : Quelle que soit l'étiologie elles peuvent être à l'origine d'anomalies hypophysaires morphologiques ou fonctionnelles.
- Arachnoïdocèle: Hernie de la dure-mère en intrasellaire. on note un cas d'arachnoïdocèle dans notre série.

c. Les Formes acquises:

- Les tumeurs

✓ *Le craniopharyngiome :*

- Il s'agit de la tumeur la plus fréquente de l'enfant. C'est une tumeur à point de départ hypophysaire (30-40%) ou plus fréquemment

suprasellaire (60-70%) développée à partir de résidus de la poche de Rathke, structure précurseur de l'antéhypophyse.

- Il représente 9 % des tumeurs cérébrales. Son pic d'incidence se situe entre 5 et 10 ans.
- Il doit être suspecté devant des signes d'hypertension intracrânienne, de baisse d'acuité visuelle ou d'hémianopsie bitemporale.
- La radiographie de la selle turcique peut retrouver une calcification, un élargissement, une position supra ou intra sellaire. Le diagnostic se fait à l'IRM et montre une image calcique, charnue, kystique (image 8 et 9)

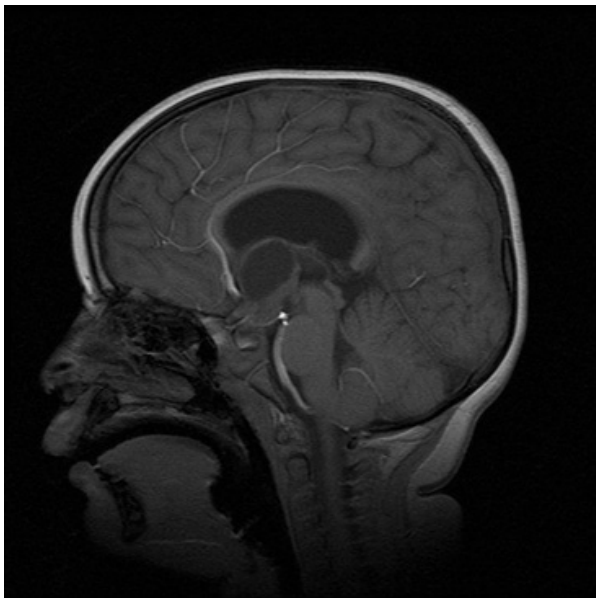


Image-9



image-8

✓ *Le gliome du chiasma*

- Les taches cutanées d'une neurofibromatose doivent l'évoquer et le faire rechercher systématiquement.

✓ Les *germinomes* et les *hamartomes* sont moins fréquemment à l'origine de déficit en GH.

✓ Les *kystes dermoïdes* : Retrouvé chez l'un de nos patients.

- Formations non tumorales:

- ✓ *Lipome*

- ✓ Kystes *arachnoïdiens* supra sellaires

- Irradiations du système nerveux central:

A fortes doses (40gray) le déficit somatotrope est quasi constant. Pour des doses plus faibles (18-24 gray) dans les leucémies le déficit est retrouvé dans au moins 50% des cas (60). Ceci explique le choix de limiter les doses dans le traitement de ces affections ce qui devrait diminuer l'incidence du GHD.

- Post infectieuses:

- ✓ *Hypophysite*

- ✓ *Encéphalite*

- ✓ *Méningite*

- Post traumatique:

- ✓ Au cours de l'accouchement:

- Syndrome d'interruption de la tige pituitaire

- Thrombose des vaisseaux cérébraux

- Asphyxie

- ✓ Ou plus tard.

- Maladies infiltrantes ou inflammatoires:

- ✓ *Histiocytose:*

- Il s'agit d'une prolifération clonale de cellules phagocytaires anormales.

Elles sont identifiables par la présence de granules de birbeck en microscopie électronique et portant des marqueurs de surface caractéristique, CDI et S 100.

- La maladie entraîne la formation d'infiltrats, diffus ou pseudo tumoraux dans certaines localisations spécifiques.

- A l'IRM, on retrouve une infiltration de la tige visible sur les coupes coronales et sagittales en séquence T 1(61).

Tableau - 12 : Etiologies des déficits en GH :

	Notre série (N=32)	DE LUCA (N=16)	NOURI (N=25) (42)
	(62)		
Anomalies ligne médiane	0	0	0
SITP	1	4	3
Malformation de la TP	1	8	0
Arachnoïdocèle	1	0	1
Kyste dermoïde	1	0	0

E. DIAGNOSTIC DU DGH

- Le déficit en hormone de croissance est suspecté devant un ralentissement de la vitesse de croissance.
- Le diagnostic est confirmé après deux tests de stimulation de la GH associés à la pratique d'une IRM.

1. Interrogatoire et l'examen clinique:

- La cassure de la courbe de croissance a souvent lieu après une phase de croissance normale dans le cas du déficit en hormone de croissance

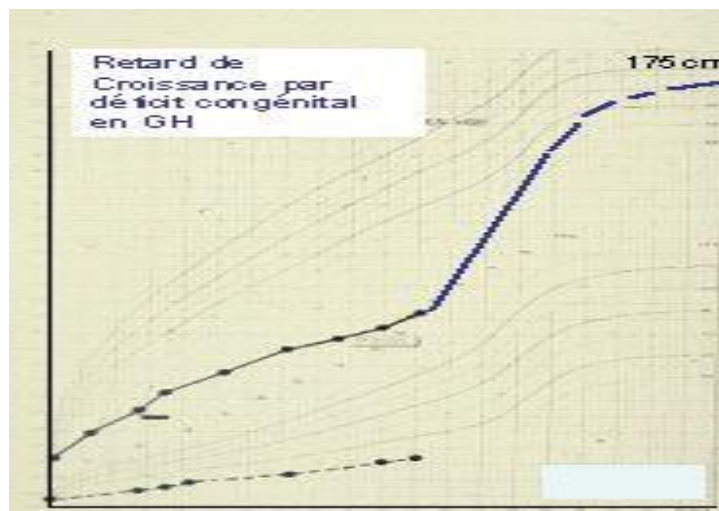


Image - 10

- Chez le nouveau né:
 - Taille des enfants à terme diminués de 2 à 8 cm.
 - Micropénis chez les garçons défini par une verge dont la longueur est inférieure à 2,5 mm après désenfouissement chez le nouveau né à terme (image 11).



Image - 11

- Hypoglycémie surtout si un déficit en ACTH est associé. Le déficit, profond entraîne des hypoglycémies apparaissant après un jeûne court qui amènent au diagnostic dans plus de 80 % des cas à cette période de vie (63).
- Cholestase néonatale et ictère prolongé présents dans 40% des cas néonataux (63).
- Anomalies de la ligne médiane du crâne et de la face.
 - Chez l'enfant plus grand :
 - Le diagnostic est évoqué lorsque la vitesse de croissance est insuffisante pour maintenir la taille sur une déviation standard stable au cours du temps. Le critère diagnostique de perte staturale est probablement sensible mais peu spécifique: durant les deux premières années de la vie, l'enfant peut changer de couloir de naissance pour atteindre son couloir « génétique » (60).
 - Il semble que la croissance en postnatal soit fonction de l'étiologie du GHD.
 - Par exemple si la cause est génétique on va observer une croissance ralentie dès la naissance alors qu'un traumatisme au cours de l'accouchement pourra s'accompagner d'une croissance normale pendant quelques mois en fonction de la sévérité de la lésion (64).
 - La vitesse de croissance est donc un paramètre notable d'alerte de retard statural. Cependant il faut 6 mois au moins pour l'évaluer.
 - Elle est également moins intéressante en période pubertaire car elle est fonction de différences physiologiques relatives à cette puberté.
 - Le seul cas retrouvé de GHD sévère avec une vitesse de croissance normale est le craniopharyngiome ou autres anomalies de la ligne

médiane, traités et devenus obèses; et il n'y a pas encore d'explication à ce cas (65).

- Il existe une disproportion chez le GHD: les extrémités sont plus petites que le corps (acromicrie); le retard statural est harmonieux.
- On peut parfois observer une nuque courte, une protrusion du front, des dents irrégulières, une obésité tronculaire, une diminution de la masse musculaire et une augmentation de la masse grasse, une voix fine, une adiposité à prédominance abdominale, une peau fine, un faciès poupin et une ensellure nasale marquée.

Tableau - 13: Caractéristiques cliniques des enfants DGH :

	Notre série	FEDALA (n=107) (2)	HUET (n=59) (66)	DE LUCA (n=16) (62)
Age moyen (ans)	11	7,7	5,8	7,56
Sexe ratio (f/G)	0,8	0,72	0,78	0,77
Taille moyenne (DS)	-3	-4,8	-3,5	-4,23
Phénotype	12	95	-	8
micropénis	7	21	17	4
hypoglycémie	0	4	50	8
Dysfonction hépatique	0	0	25	5

En comparant les caractéristiques cliniques de notre série avec d'autres séries de la littérature on déduit que :

- L'âge moyen de la consultation est plus tardif par rapport aux autres séries.
- Une prédominance masculine classiquement rapportée par tous les auteurs.
- Le déficit statural moyen est aussi sévère comparé aux données de littérature.
- Un morphotype caractéristique est retrouvé dans 37% des cas, un pourcentage plus élevé a été retrouvé dans les autres séries.
- Aucun cas d'hypoglycémie ni de dysfonction hépatique n'a été rapporté chez nos malades.

2. Etude de la sécrétion pulsatile de GH :

- Le taux basal de la GH n'a aucun intérêt dans le diagnostic de GHD sauf chez le nouveau né où il se situe à environ 20 ng/ml.
- La sécrétion pulsatile de GH est fonction de l'âge: Chez le jeune enfant, les taux de base sont élevés et les pics plus faibles que chez l'enfant plus grand (67).
- On note une nette augmentation des pics à la puberté et ce plutôt chez les filles que chez les garçons.
- Après la puberté les taux s'abaissent de 10 à 15 % à l'âge adulte.
- Une étude rigoureuse de la sécrétion pulsatile de la GH nécessite une prise de sang toutes les 20 à 30 minutes pendant 24 heures ou au moins la nuit. Ceci explique la difficulté de son utilisation en routine. On la réserve à des cas particuliers.

3. Les tests de stimulation de GH

- Les tests de provocation de la sécrétion de GH restent la clé du diagnostic même s'ils sont encore largement critiqués dans le diagnostic de GHD.
- En 2001, on a recensé 34 tests différents et 189 protocoles différents (65).
- Le test doit être standardisé et doit être renouvelé car on a retrouvé des variations d'un jour à l'autre pour 2 tests identiques ou différents (65).
- Il existe des tests uniques et des tests couplés; les principaux stimuli sont:

- Insuline : induisant une hypoglycémie

- § Il s'agit du test le plus anciennement décrit. Il vise à étudier la réponse de la tige pituitaire à l'hypoglycémie par inhibition de la somatostatine et stimulation des récepteurs adrénergiques (ce qui permet d'évaluer, le cortisol en même temps).

- § L'insuline est administrée à raison de 0.1u/kg sauf lorsque l'on a une forte suspicion de GHD.

- § C'est bien évidemment un test contre indiqué en cas de risque majeur d'hypoglycémie ou d'antécédents convulsifs.

- Arginine :

- § On obtient une stimulation de la GH par inhibition de la somatostatine et une stimulation des récepteurs adrénergiques.

- § L'arginine peut entraîner des vomissements par acidose.

- § Ces deux tests ont été retrouvés de valeur identique chez un même enfant.

- Glucagon :

- § Il stimule la GH directement et indirectement par hypoglycémie rebond de l'hyperglycémie induite.

§ Il est le plus soutient couplé au betaxolol. Il a alors l'inconvénient d'être source de nombreux effets secondaires mais entraîne peu de faux négatifs.

- Clonidine-betaxolol :

§ C'est un test d'utilisation simple, et de pouvoir sécrétagogue moyen.

- L-dopa :

§ Elle agit par stimulation des voies dopaminergiques et alpha adrénergiques.

§ Elle est souvent combinée avec l'arginine.

§ Les effets secondaires sont importants ainsi que les faux négatifs.

- GHRH :

§ Ce test serait surtout utile pour différencier l'origine pituitaire ou hypothalamique du GHD mais selon certains auteurs son utilisation dans le GHD idiopathique n'est pas valable, car 75% des GHD sont d'origine hypothalamique.

§ Il consiste en l'injection de GHRH sur plusieurs jours. La normalisation de la GH suggère une atteinte hypothalamique. L'absence d'augmentation de la GH suggère un déficit pituitaire soit par anomalie du développement soit du récepteur de GHRH soit du gène de GH.

§ Selon certains auteurs, ce test associé à l'arginine est insatisfaisant car source de faux négatifs en particulier dans l'exploration précoce après irradiation cérébrale (68).

- Ornithine :

§ Il provoque une stimulation de la sécrétion de GH à hautes doses.

- Pyridostigmine

- N'est pas utilisé chez l'enfant.
- La combinaison de GHRH, arginine et pyridostigmine augmenterait la réponse de GH avec une réduction des variations de réponse à la GH (92).
- Des sécrétagogues de GH récemment découverts sont des agents potentiels et reproductibles du relargage de GH par la glande pituitaire. Ils agissent par un récepteur spécifique récemment cloné.
- Ils ont un effet synergique avec la GHRH sur GH après administration intraveineuse ou orale une action directe sur l'hypothalamus et la glande pituitaire.
- Ils sont donc prometteurs pour le futur mais le fait que la réponse soit variable en fonction de l'âge chez l'enfant et l'adolescent lui retire cet avantage à ces âges là (70).
- De nombreuses limites à ces tests sont réelles en particulier par le fait qu'ils sont multiples et qu'aucun consensus n'a pu être établi sur le choix des tests à utiliser chez l'enfant. Les études sont donc difficilement comparables. Une étude sur plus de 5000 tests avait proposé un coefficient de pondération par rapport au type de test utilisé. Mais ceci n'a pas été retenu.
- A l'absence de test unique, reproductible, de valeur seuil s'ajoute la non prise en compte de l'âge et tout particulièrement de la puberté (5).

Tableau -14 : les tests de stimulation de la GH

Test	Contre-Indications	Effets Indésirables	Mécanisme d'action
Insuline Tolerance Test (ITT) ou test d'hypoglycémie provoquée	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
Test à l'arginine	-	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)
Test au glucagon	-	Vomissements	Mode d'action peu clair et indirect. Agit par l'intermédiaire de ses produits de dégradation et stimule également l'axe corticotrope
Test au GHRH	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
Test à la clonidine	-	Risque d'hypotension	La clonidine est un alpha-adrénergique qui va stimuler (faiblement) la GHRH et diminuer la somatostatine

4. Intérêt de l'IGF1 dans le diagnostic de GHD :

- L'avantage est qu'il existe peu de variations diurnes et qu'un simple dosage de l'état basal serait suffisant si la nutrition dans les 3, 4 jours précédant est correcte.
- Le dosage de l'IGF1 libre n'augmente pas la spécificité.
- L'IGF 1 est variable en fonction de l'âge, du sexe, du stade pubertaire, de la nutrition, du rein, du foie, de la présence d'un diabète, d'une dysthyroïdie.

Variation d'IGF1 sérique en fonction de l'âge

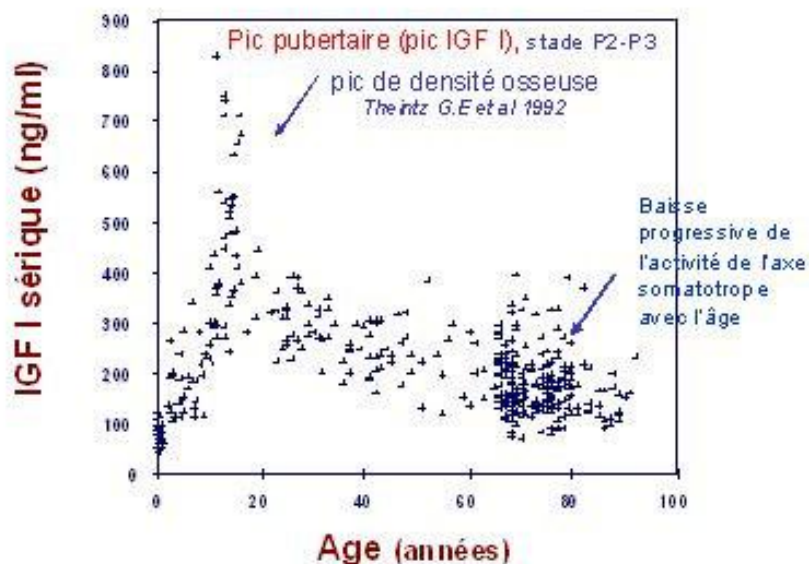


Schéma -13

- Le dosage de l'IGF1 n'est pas utilisé seul en pratique. Par contre, couplé au test de stimulation de la GH, il peut augmenter la spécificité (65).
- Il est d'usage de lui conférer une valeur seuil de -2 DS. Cependant, pour certains auteurs, la sensibilité est trop faible. Dans une étude, la sensibilité au seuil de -2 DS est de 35% contre 100% à -1 DS (5).
- Selon une autre étude, un taux d'IGF1 dans les limites de la normale pourrait éliminer un GHD idiopathique mais pas organique alors que s'il

est inférieur à la normale chez les enfants de petite taille, c'est nettement en faveur d'un GHD après avoir éliminé un problème de malnutrition ou hépatique (71).

Tableau -15 : Données paracliniques des DGH :

	Notre série (N=32)	FEDALA (N=107) (2)
GH moyen après L-DOPA/ glucagon (ng/ml) (extrêmes)	3,07 (0,2- 7,94)	2,8 (0,1-14)
GH moyen après insuline (ng/ml) (extrêmes)	3,8 (0,21- 9)	1,7 (0,1- 9,9)
IGF1	Bas chez 100% des patients par rapport à l'âge	Bas chez 95%

On comparant notre série avec d'autres études on déduit que :

- Le pic de GH moyen après stimulation est aussi bas dans le test à l'insuline que le test à la L-DOPA et ceci en concordance avec les données de la littérature.
- Le taux d'IGF1 est bas chez tous nos malades, par contre il est bas dans 95% dans l'étude de FEDALA. Dans les autres séries ce taux varie entre 90 et 100%.

5. Les IGFBPs dans le diagnostic du GHD :

- Pour l'IGFBP3, La méthode de dosage est facile en parallèle avec celui de l'IGF1.
- Chez l'enfant normal elle est rarement basse inversement en cas de GHD mais la sensibilité est meilleure chez les jeunes enfants qu'à la puberté. Elle est selon l'étude de Hasegawa et al de 84 % avant 10 ans et de 64 % après (72).
- Une autre voie non encore validée passerait par le dosage de l'ALS (acid labile subunit) qui forme un complexe avec soit IGF1 soit IGF2 et IGFBP3. Ils sont sécrétés par le foie en réponse à la GH et sont modulés par l'alimentation.
- Les autres IGFBPs n'ont pas montré d'avantage supérieur au dosage de l'IGFBP3 même si l'IGFBP2 a été jugée intéressante en plus des autres paramètres en particulier pour différencier un déficit en hormone de croissance d'une petite taille idiopathique (73).

6. Etude de la GH urinaire

- On peut citer la possibilité d'un dosage urinaire de GH mais cette concentration est faible, variable de jour en jour (il faudrait un recueil d'urine sur 5 nuits pour que ça soit fiable) et controversée malgré la corrélation existant avec la créatinine.

7. L'exercice physique

- L'exercice physique augmente la sécrétion de GH.
- On peut donc doser son taux 30 à 60 minutes après un effort mais la valeur prédictive est faible (50%) et se pose un problème de compliance chez les plus petits.

8. Dosages des autres hormones hypophysaires :

- L'insuffisance somatotrope peut être isolée ou associée à d'autres insuffisances antéhypophysaires.
- La fréquence du déficit isolé est comprise entre 49 et 85% des cas (41), dans notre série elle est de l'ordre de 90 %.
- Les déficits pluri hormonaux sont pauci symptomatiques et de découverte systématique ainsi l'exploration hormonale hypophysaire complète doit être envisagée systématiquement devant tout DGH afin de ne pas méconnaître une autre insuffisance hypophysaire associée pouvant compromettre le pronostic vital.
- Dans notre série 3 patients ont un déficit hypophysaire multiple :
 - un cas de pan hypopituitarisme.
 - deux cas d'hypogonadisme.

Tableau - 16 : Fréquence des déficits antéhypophysaires associé au DGH :

Déficit hypophysaire	Notre série	FEDALA (2) N=107	HUET (63) N=59	De LUCA (62) N=16
Déficit GH isolé	29	54	9	9
Déficit en GH associé à d'autres déficits antéhypophysaires:				
TSH	0	14	24	2
ACTH	0	15	16	2
FSH, LH	2	0	0	0
Pan hypopituitarisme	1	20	10	3
Atteinte de la post hypophyse	0	4	0	0

9. Données radiologiques

- La maturation osseuse est souvent retardée dans le GHD et plus ou moins en relation avec la sévérité du déficit.
- L'âge osseux est déterminé par des radiographies de la main gauche et du poignet comparées aux radiographies de l'atlas de Greulich et Pyle.
- Les radiographies du crâne et de la selle turcique permettent parfois de retrouver des signes d' HTIC au niveau des sutures, des impressions digitales.
 - Une selle turcique élargie,
 - Des calcifications au niveau de la selle turcique,
 - Des défauts dans l'histiocytose,
- Mais en pratique elles sont rarement demandées et en tous cas non systématique car l'IRM est justifiée dans tous les cas de GHD.
- C'est l'IRM qui va le mieux définir la glande pituitaire et ses anomalies en particulier après administration de gadolinium (possibilité de visualiser les anomalies vasculaires dont l'interruption de tige en est la conséquence).
- Elle comprend des séquences de coupes sagittales et coronales de la région hypothalamo hypophysaire pondérées en T1 et une séquence de coupe coronale en T1 ou T2 après injection de gadolinium. Elle doit être couplée à une analyse globale du système nerveux central (74).
- L'apport puis les progrès de l'IRM hypothalamo hypophysaire ont ainsi permis une meilleure approche des déficits somatotropes de l'enfant.
- Certains auteurs suggèrent même de s'appuyer sur le fait que l'IRM est normale pour retarder le diagnostic de GHD alors que les deux tests de stimulation de GH sont anormaux.

Tableau -17 : Données radiologiques des DGH :

	Notre série (N=32)	DE LUCA (62) (N=16)
Age osseux moyen (années) (extrêmes)	7,5 (1,5-13,5)	3,8 (0,25-11)
Différence moyenne (années) âge chronologique -âge osseux	3	3,9
IRM:		
Normale	28	4
Anormale	4	12

- Il existe un retard important de la maturation osseuse aussi bien dans notre étude que dans les autres séries de littérature.
- Les causes organiques constituent la majorité des causes du DGH retrouvées dans une étude italienne (De Luca), contrairement à notre série où seulement 4 patients ont un DGH organique.

AU TOTAL :

Diagnostic du DGH

Clinique:

Cassure de la courbe de croissance

Niveau statural au dessous de -2DS

Micropénis

Hypoglycémie

Cholestase néonatale et ictère prolongé

Dysmorphie: Une acromicrie, un front bombé, une obésité tronculaire, un faciès poupin et une en selle nasale élargie.

Biologie:

IGF1 bas par rapport à l'âge

Absence de sécrétion de GH sous stimulation

Dosage des autres hormones hypophysaires à la recherche de déficits associés

Radiologie:

AO < AC

IRM hypothalamo-hypophysaire à la recherche d'une cause organique

F. Traitement des GHD

- La GH a été isolée pour la première fois à partir d'hypophyses bovines en 1945 puis en 1956 dans l'espèce humaine.
- Sa première utilisation date de 1958.
- A partir de 1979 est mise au point l'hormone de croissance biosynthétique (rhGH) par génie génétique.
- Elle remplacera définitivement les extraits hypophysaires dès 1985. La maladie de Creutzfeldt Jakob, encéphalopathie spongiforme mortelle, par l'intermédiaire du prion véhiculé par les préparations d'hormone extractive a fait de très nombreuses victimes, et a généré des inquiétudes concernant le traitement.

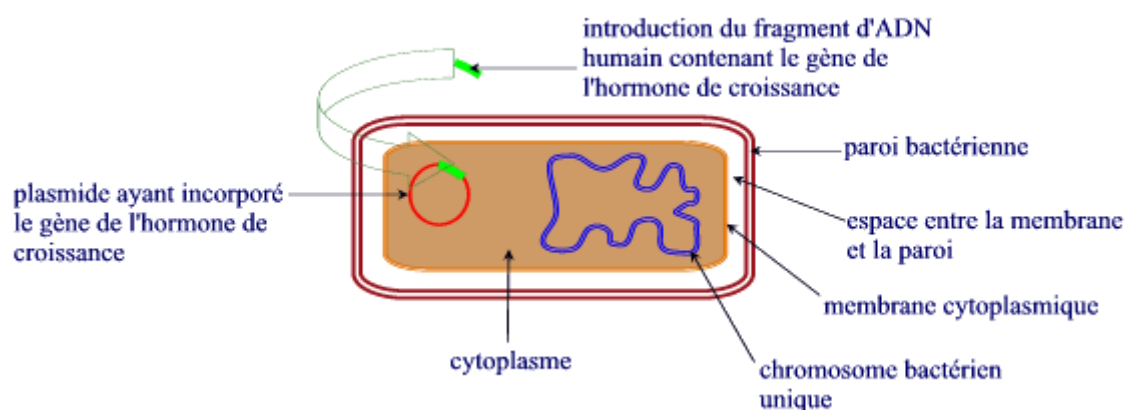


Schéma -10: Transfert du gène de l'hormone de croissance à l'Escherichia coli

1. Les différentes présentations commerciales

- Toutes sont identiques à l'hormone humaine et contiennent donc 191 acides aminés.
- Elles sont obtenues par la technique de l'ADN recombinant;
 - o Genotropine®
 - o norditropine®

2. Modalités d'administration :

- Le traitement doit commencer le plutôt possible après le diagnostic en particulier chez le tout jeune enfant avec déficit complet (75).
- Il est habituellement donné en une injection quotidienne après l'heure du dîner (même si il n'a pas été démontré de différence avec une injection matinale sur 6 mois) ; méthode plus efficace que trois injections par semaine (76) pour une même dose administrée (77).
- Il existe plusieurs méthodes pour définir le traitement par la GH: soit en mimant la physiologie en administrant une dose de GH semblable à la dose physiologique soit en visant à obtenir des taux de GH et de ses marqueurs proches de la normale.
- Chez l'enfant sain la production de GH est d'environ 14 mg /kg/semaine jusqu'à 35mg/kg/semaine tard dans la puberté même si de grandes variations existent.
- En pratique les doses sont choisies essentiellement en fonction de la réponse du traitement en terme de croissance (78).
- Il est en fait impossible de recréer la physiologie exacte de la GH en une injection quotidienne; Le but est donc surtout de corriger les signes cliniques.

3. Modalités nouvelles d'administration :

- L'administration de GH en discontinu avec des fenêtres de 6 mois a été étudiée dans une étude portant sur 10 adolescents et a retrouvé des anomalies du bilan lipidique au cours de l'interruption et donc un potentiel risque cardiovasculaire (79).

- Une autre étude récente a testé sur 56 enfants prépubères l'injection de somatropine à libération prolongée soit 1 fois par mois à 1.5 mg/kg, soit 2 fois par mois à 0.75 mg/kg. La surveillance sur 2 ans a retrouvé une évolution de la croissance, une maturation osseuse satisfaisantes; peu d'effets secondaires et une absence de modification du bilan glycémique (80).
- Ce type de traitement pourrait après des études plus poussées devenir une alternative au traitement quotidien.
- A court terme, une comparaison entre un traitement en continu ou de façon pulsatile n'a pas montré de différences notables dans les paramètres métaboliques, mais un traitement plus long chez l'enfant a entraîné une activation de la GHBP dans le cas d'une administration continue uniquement (17).

4. posologie :

La posologie est fonction de l'indication:

Pour le traitement à long terme du retard de croissance par GHD, elle est de 0.17 à 0.35mg/kg/semaine.

- Un rapport de 1998 a retrouvé à court terme une plus grande efficacité avec 0.35 que 0.17 mg/kg/semaine. Par contre des doses élevées (0.7mg/Kg/semaine) n'ont pas montré d'avantage significatif (81).
- Chez le sujet normal, la GH augmente à la puberté et une relation positive a été retrouvée entre le gain de taille pubertaire total et la dose de GH durant la puberté (82).
- Il a donc été suggéré d'augmenter les doses de GH en début de puberté.
- Cependant, Stanhope et al n'ont pas montré d'amélioration du taux de

croissance après augmentation de 15 à 30 U/m²/semaine en début de puberté chez un petit groupe d'enfants GHD (83). De même Ibertsson-Wikland et al en 1999 n'ont pas montré de gains de taille chez des garçons traités avec 0.42 mg/kg/semaine comparés à ceux traités par 0.21 mg/kg/semaine au cours de la puberté (78).

- L'explication la plus probable semble être le fait que l'augmentation de dose accélère la maturation osseuse; la fusion des épiphyses étant plus précoce.

5. Effets secondaires

- On a retrouvé un risque augmenté par deux d'épiphyse des têtes fémorales et d'aggravation de scoliose (83).
- Des signes d'hypertension intracrânienne bénigne peuvent apparaître dans les jours qui suivent le début du traitement. La première a été rapportée en 1992 (84).
- On rapproche de ceci des possibilités de convulsion au début du traitement.
- On peut retrouver une réaction cutanée transitoire au point d'injection voire même une lipoatrophie supposé être dû à un effet de lipolyse directe à des doses élevées (85).
- Des cas de gynécomastie pré pubertaire sont possibles mais il est difficile de prouver la relation de cause à effet (86).
- Par contre une étude sur 107 garçons traités depuis plus de 1 an et au moins 4 ans consécutifs a éliminé tout impact sur la progression du volume testiculaire par rapport à des sujets sains (87), effet rapporté en 2000 sur 4 cas mal documentés.

- A côté de ces effets reconnus, peu grave, il faut mentionner des données récentes qui n'ont pas encore de réponse précise: il s'agit du risque de cancer possiblement imputé au traitement par la GH et rapporté dans une étude effectuée par l'équipe d'oncoépidémiologie de Sutton et celle d'endocrinologie pédiatrique de Londres. Cette étude a retrouvé un odd ratio pour l'incidence des cancers du côlon (risque multiplié par deux) et la maladie de hodgkin.
- Ceci est à rapprocher des données épidémiologiques portant sur la population générale et montrant la corrélation entre des taux élevés d'IGF1 et le risque de cancer du côlon, du sein et de la prostate (89) (90).
- De plus les patients qui développent une acromégalie ont un risque de cancer du côlon plus élevé que la population générale (91).
- Dans une autre direction, le risque de récurrence de cancer ou récurrence a été recherché:
- Les études vont contre le l'idée d'un risque majoré de récurrence de tumeur.
- Par contre une étude a retrouvé un risque augmenté de second néoplasme chez les survivants de leucémies traités par GH (92).
- Dans les cas de craniopharyngiomes, les patients traités par GH ont un risque plus faible de récurrence ; pourtant on a retrouvé quelques cas ponctuels de récurrence sans que l'on puisse affirmer un lien de cause à effet (93).
- La prudence fait que le traitement par GH dans les cas de pathologies avec risque tumoral augmenté doit être mûrement réfléchi et suivi étroitement.

6. Contre indications :

- La seule contre indication formulée est l'existence d'un processus tumoral connu et évolutif et il s'agit d'une contre indication transitoire.
- Il est parfois nécessaire d'ajuster les doses d'insuline chez le diabétique ou d'augmenter les doses de GH en cas d'administration concomitante de glucocorticoïdes mais il ne s'agit pas d'une contre indication formelle.

7. Propriétés pharmacologiques

- La cinétique plasmatique est semblable à celle de l'hormone naturelle.
- En dose unique, la concentration maximale est obtenue dans le plasma après 3 à 6 heures et une disparition en 20 à 24 heures.
- Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose administrée.
- Environ 80 % du produit est absorbé après injection sous cutanée. Des études comparant la biodisponibilité de la GH en perfusion continue versus injection en bolus en sous cutané a montré des taux plus faibles par la voie sous cutanée (78).

8. Les autres indications de la l'hormone de croissance recombinante chez l'enfant:

- Les indications de la GHr chez les enfants en dehors du DGH incluent :
 - Le syndrome de Turner
 - L'insuffisance rénale chronique
 - Enfants nés petits pour l'âge gestationnel ou RCIU
 - Le syndrome de Prader-willi

G. suivi des enfants GHD traités par hormone de croissance

- Le suivi de l'enfant GHD traité par hormone de croissance est à la fois clinique, biologique et radiologique:

1. Le suivi clinique

- Plusieurs paramètres sont recensés dans le cadre du suivi clinique :
 - La taille
- A chaque consultation l'enfant est mesuré debout ou couché en fonction de l'âge ; parfois assis afin d'appréhender la croissance vertébrale.
- La taille est le critère majeur pour apprécier l'évolution sous traitement. Il permet de juger de son efficacité.
- Cependant l'utilisation d'une norme de taille unique pour l'ensemble de la population ne tient pas compte de l'héritabilité de la taille à laquelle vient se superposer le déficit en hormone de croissance.
- La taille cible permet de calculer cette influence. Elle s'obtient en calculant la moyenne de la taille des parents et en ajoutant 6.5 pour les garçons, en retirant 6.5 pour les filles. Une autre formule multiplie la moyenne parentale par 1,2. Ainsi on tend à considérer comme anormale une taille inférieure de 1.5 DS à la taille cible.

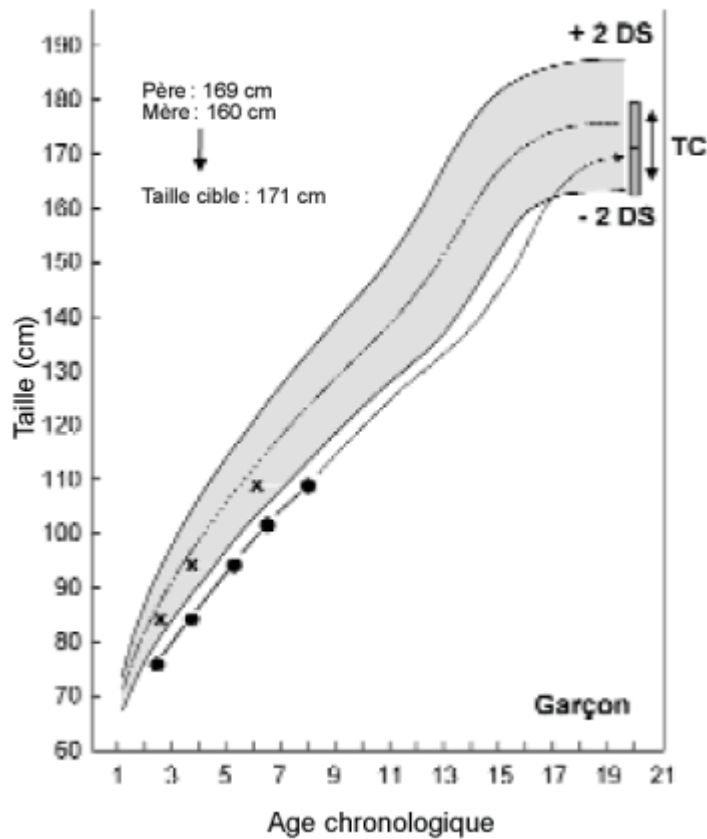


Schéma -11 : Calcul de la taille cible

- A partir de la taille prise à un intervalle de 6 mois au moins, on peut déterminer la vitesse de croissance. Elle est ensuite interprétée en fonction de l'âge.
- La vitesse de croissance, au vu de résultats, semble essentielle au cours de la première année de traitement (94).
- L'ensemble des études a montré l'énorme variabilité de la réponse staturale au traitement par l'hormone de croissance. Les facteurs de variation ont été analysés dans un modèle multivarié (modèle KIGS). Il permet d'expliquer la variance de la vitesse de croissance pendant la première année du traitement avec par ordre décroissant : le pic d'hormone de croissance après stimulation (effet négatif), l'âge au début du traitement (effet négatif), le poids de naissance (effet positif), la dose

d'hormone de croissance (effet positif), l'écart à la taille cible (effet positif), le poids au début du traitement (94).

- La précision de ce modèle décroît de façon importante au delà de la deuxième année.

Rattrapage statural sous traitement au cours de deux études: DE LUCA (62) et HUET (66)

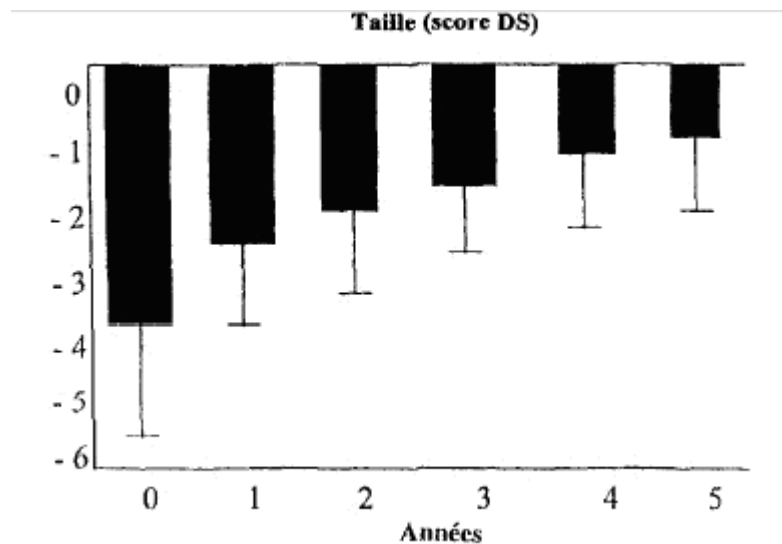


Figure -1 : Etude de DE LUCA (62)

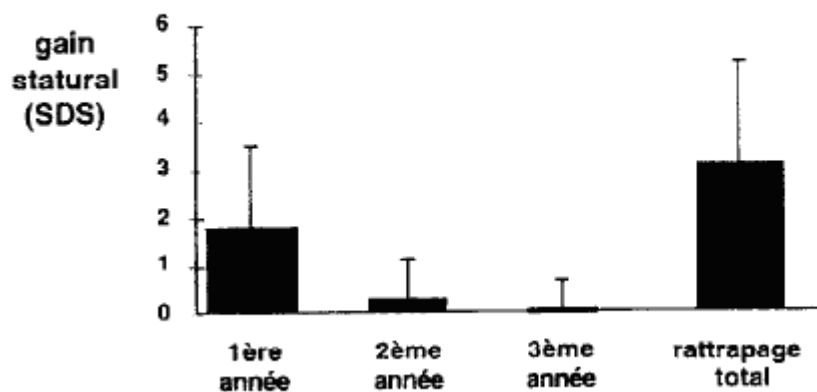


Figure -2 : Etude de HUET (66)

- Le poids-notion de BMI :
 - Le poids est le plus souvent associé à la prise de taille.
 - Le BMI (kg/m^2) est le rapport du poids sur la taille au carré en mètres.
 - Un rapport a retrouvé une inégalité d'évolution du BMI en fonction de l'étiologie du GHD.
 - Chez les enfants GHD idiopathiques le rapport poids sur taille est bas au moment du diagnostic et a tendance à augmenter en 3 ans de traitement alors que chez les enfants GHD organiques par tumeur, leucémies ou post radiothérapie, on retrouve un BMI élevé au départ qui diminue en un an de traitement (95).
- Le rapport tour de taille/tour de hanche :
 - Ce rapport permet d'évaluer indirectement l'obésité abdominale. Le traitement par la rhGH permet d'obtenir une diminution de la masse grasse abdominale (96).
- Les stades de puberté :
 - La surveillance d'une puberté normale est essentiellement clinique.
 - Elle repose sur l'observation des caractères sexuels secondaires.
 - Certaines études dont celle de Karavanali en 2001 regroupant 156 enfants GHD de cause organique et idiopathique concluent que l'âge et la taille du début de la puberté sont les facteurs déterminants les plus significatifs de la taille finale (97).

2. Le suivi biologique :

- La numération formule sanguine
 - Un rapport portant sur 19 enfants GHD retrouve une diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite, et des globules rouge avant traitement

par rapport aux témoins et une augmentation de ces mêmes paramètres sous traitement (98).

- Une autre étude italienne concernant 8 enfants confirme ces données en ajoutant l'absence de modification du VGM (99).
 - L'ionogramme sanguin
- Nous n'avons pas retrouvé d'études concernant ces paramètres.
 - Le bilan glycémique: Glycémie -hémoglobine glyquée -insulinémie
- Des études réalisées en 2000 ont retrouvé de rares anomalies de la glycémie chez le Turner ou le RCIU traités par la rhGH. Cependant il existait une augmentation de l'insulinémie avec selon un rapport un risque de diabète de type deux majoré à long terme (100). Ceci reste à être étudié chez le GHD.
 - Le bilan hépatique : Transaminases
- Une étude datant de 2000 et portant sur 78 patients GHD âgés de 4 à 20 ans a retrouvé une augmentation des transaminases légère et asymptomatique chez 6 d'entre eux, dans la première année de traitement dont 3 sont revenus à la normale en 3 à 6mois sans arrêt du traitement. Il ne semble pas que ces modifications aient eu un rapport avec le dosage ni la marque du produit (101).
 - Le bilan lipidique : Cholestérol total, LDL, HDL, VLDL- triglycérides- APO A1-APO B- lipoprotéine a
- Une étude portant Sur 20 enfants dont 28 % étaient hyperlipémiant au départ traités par la GH a retrouvé une augmentation de l' apo CIII, marqueur d'hypertriglyceridemie, au début du traitement (102).
- Un autre rapport annonce une augmentation de la lipoprotéine a sous traitement probablement par stimulation hépatique directe (103).

- Le bilan thyroïdien : TSH-T3libre-T4
- Le suivi du bilan thyroïdien montre des résultats discordant: dans une étude sur 20 enfants GHD euthyroidiens, on note une augmentation significative de la T3 totale et une diminution significative de la T4 libre et de la reverseT3 (r T3) (104).
- IGF1
- Quelques données existent sur le suivi des taux d'IGF1 au cours du traitement du GHD.
- En pratique courante, l'IGF1 plasmatique reste un marqueur sensible à l'effet de l'hormone de croissance.
- Chez les patients ayant un déficit profond, l'arrêt du traitement est suivi en quelques jours d'une diminution de l'IGF1 plasmatique et permet donc de suivre l'adhérence au traitement de façon fiable (94).
- Un taux anormalement bas sous traitement indiquerait soit un problème de compliance soit une dose sous optimale (78).
- IGFBP3

Son évolution serait plus prédictive de la réponse clinique que l'évolution de l'IGF1.

3. Le suivi radiologique

- L'âge osseux :

La maturation osseuse est suivie tous les ans ou plus fréquemment à la période pubertaire (tous les 6 mois).

- La composition corporelle :
- On observe une diminution de la masse grasse et une augmentation de la masse maigre sous traitement.
- Mais son utilisation pour le suivi présente des limites : les techniques

employées sont lourdes (scanner, DPX), les normes pédiatriques sont imprécises et sont fonction de la croissance.

- L'IRM :

- L'IRM est un outil très utile dans le suivi des patients GHD traité en particulier ceux dont l'étiologie est tumorale afin de vérifier une éventuelle récurrence (105).

H. L'ARRET DU TRAITEMENT

- Au fil du temps, l'effet sur la croissance diminue. C'est ce qu'on appelle le «catch down » ralentissement relatif de la croissance après la poussée des 12 à 18 premiers mois de traitement (106).
- On ignore les mécanismes qui limitent ainsi la croissance en réponse à des doses inchangées d'hormone exogène, mais on peut, par analogie avec d'autres syndromes, les considérer comme des phénomènes de résistance à l'action de la GH injectée.
- Cela n'est pas lié à la production d'anticorps interférant avec la biodisponibilité de la GH : seuls 3 % des déficits traités par la GH conservent, après trois mois de traitement, des anticorps anti-GH.
- Une autre explication est la désensibilisation, qui pourrait accompagner l'administration d'hormone selon une cinétique artificielle, comportant un pic journalier prolongé, fort différent de la sécrétion pulsatile physiologique.
- Une accélération franche de la vitesse de croissance, passant de moins de 4 à plus de 7 centimètres par an est actuellement l'indice le plus clair d'une réponse positive (106).

1. Arrêt définitif du traitement :

- L'arrêt du traitement est décidé lorsque :
 - Vitesse de croissance sous traitement inférieure à 2cm/an quel que soit l'âge.
 - Age osseux supérieur à 15 ans chez le garçon, supérieur à 13 ans chez la fille.

- Ce dernier critère peut être discuté en cas de déficit sévère en GH, si le potentiel statural génétique n'est pas atteint.

2. Réévaluation du déficit en fin de croissance :

- L'intérêt de réévaluer tous les patients traités par GH à la fin de la croissance tant en ce qui concerne la sécrétion de GH que la composition corporelle et les métabolismes glucidique et lipidique est confirmé.
- La réévaluation est proposée dans le service de pédiatrie en fin de croissance lorsque la vitesse de croissance est inférieure à 2 cm par an après un court arrêt de traitement de 15 jours à un mois environ. Des périodes d'interruption plus courtes (2 jours) ont été proposées mais peu de données sont actuellement disponibles sur la durée optimale de la période d'arrêt (107).
- Deux tests sont le plus souvent nécessaires. L'hypoglycémie insulinique reste le test de choix chez l'adulte mais a finalement été peu documenté à l'adolescence sans définition précise de la valeur seuil à cet âge. Les autres tests de stimulation généralement utilisés chez l'enfant peuvent être réalisés. Les dosages d'IGF1 et d'IGFBP3 exprimés en DS pour l'âge apportent des données de base intéressantes pour la surveillance.
- Une IRM hypothalamohypophysaire est également recommandée dans les déficits idiopathiques persistant lorsqu'elle a été faite il y a plus de 5 ans. Ceci a permis de diagnostiquer des syndromes d'interruption pituitaire (STP) non retrouvés auparavant.
- Dans le cas des STP, une réévaluation des autres hormones antéhypophysaires est également proposée.

3. Facteurs pronostiques de la croissance staturale sous GH dans le DGH

(108) :

- Age chronologique au début du traitement
- Taille cible parentale
- Taille au début du traitement
- Ecart (SDS) entre taille cible et taille au début du traitement
- Posologie, fréquence des injections et durée de traitement par GH
- Pic de GH (test de stimulation)
- Poids de naissance
- Etiologies organiques (tumeurs, irradiations), idiopathique.

AU TOTAL :



Posologie: 0,025 à 0,035mg/kg/jr
modalité d'administration: le soir après le dîner 7j/7
Effets secondaires:
Epiphysiolyse des têtes fémorales
HTIC
Convulsions
Réaction cutanée
Gynécomastie
Cancer
diabète
Contre indications: Processus tumoral



Clinique: taille, BMI, stades de la puberté
Biologique: NFS, Gycémie, bilan lipidique, IGF1
Radiologique: l'âge osseux, +/- IRM



Vitesse de croissance sous traitement < à 2cm/an
Age osseux:
- >15 ans chez le garçon
- >13 ans chez la fille

I. Perspectives et avenir :

Traitement des DGH par le facteur hypothalamique de libération prolongée:

- Les résultats des différents essais cliniques utilisant le facteur hypothalamique de libération de l'hormone de croissance (GRF) dans le traitement des retards de croissance sont variables, mais plutôt décevants pour la majorité d'entre eux. En utilisant un schéma pulsatile, les résultats sont bons, mais les modalités d'utilisation ne sont pas compatibles avec une pratique courante. Toutes les autres voies et autres rythmes d'administration donnent des résultats insuffisants et n'offrent pas une biodisponibilité du GRF satisfaisante.

- Des améliorations sont possibles, au niveau chimique avec le développement d'agonistes, au niveau galénique avec la mise au point d'éventuelles formes à libération retardée.

- L'approche thérapeutique par des facteurs de libération de l'hormone de croissance différents du GRF (hexa peptides, ou analogues d'hexa peptides) paraît prometteuse, mais pourrait être complémentaire de celle du GRF plus que concurrentielle (109).

Les nouveaux sécrétagogues de l'hormone de croissance:

- Les peptides de libération de l'hormone de croissance (GHRP) sont des hexapeptides de synthèse qui stimulent la sécrétion de GH par une double action, centrale et directe, au niveau des cellules somatotropes.

- Les études chez l'animal et les études cliniques montrent que les GHRP de synthèse et certains analogues synthétiques pourraient constituer d'intéressants substituts à la GH recombinante dans le traitement des déficits en GH et dans tous les autres pathologiques pouvant bénéficier d'une amplification de l'activité de l'axe GH-IGF1 (70).

Une alternative au traitement quotidien par la GH biosynthétique :

- Une étude récente a testé sur 56 enfants prépubères l'injection de somatropine à libération prolongée soit 1 fois par mois à 1.5 mg/kg, soit 2 fois par mois à 0.75 mg/kg. La surveillance sur 2 ans a retrouvé une évolution de la croissance, une maturation osseuse satisfaisantes; peu d'effets secondaires et une absence de modification du bilan glycémique (80).

- Ce type de traitement pourrait après des études plus poussées devenir une alternative au traitement quotidien.

J. Consensus et recommandations :

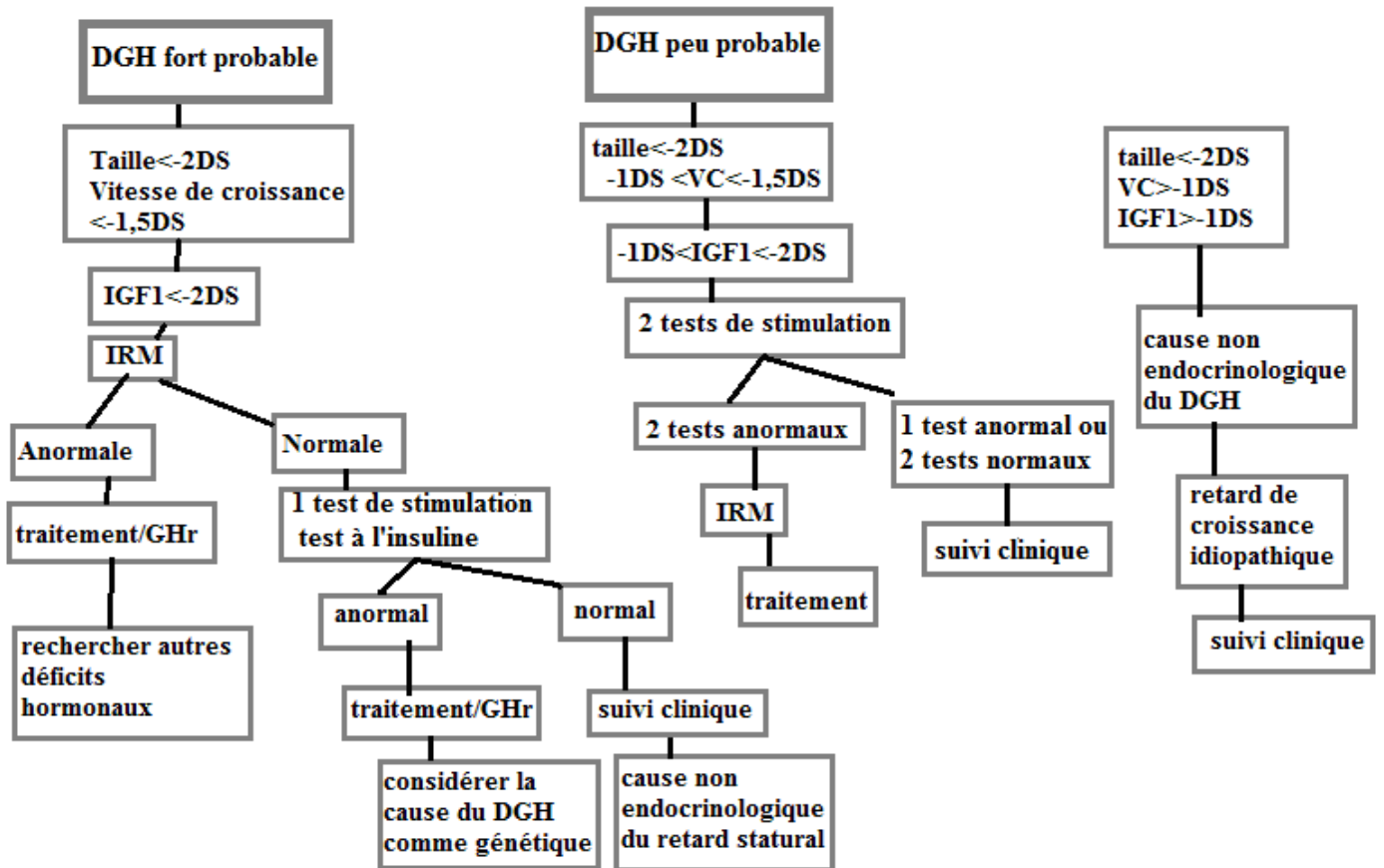
1. Quand suspecter un DGH ?

Le tableau ci-dessous résume les indications retenues pour les explorations hypophysaires par la conférence de consensus sur le diagnostic du déficit en hormone de croissance de l'enfant (109) :

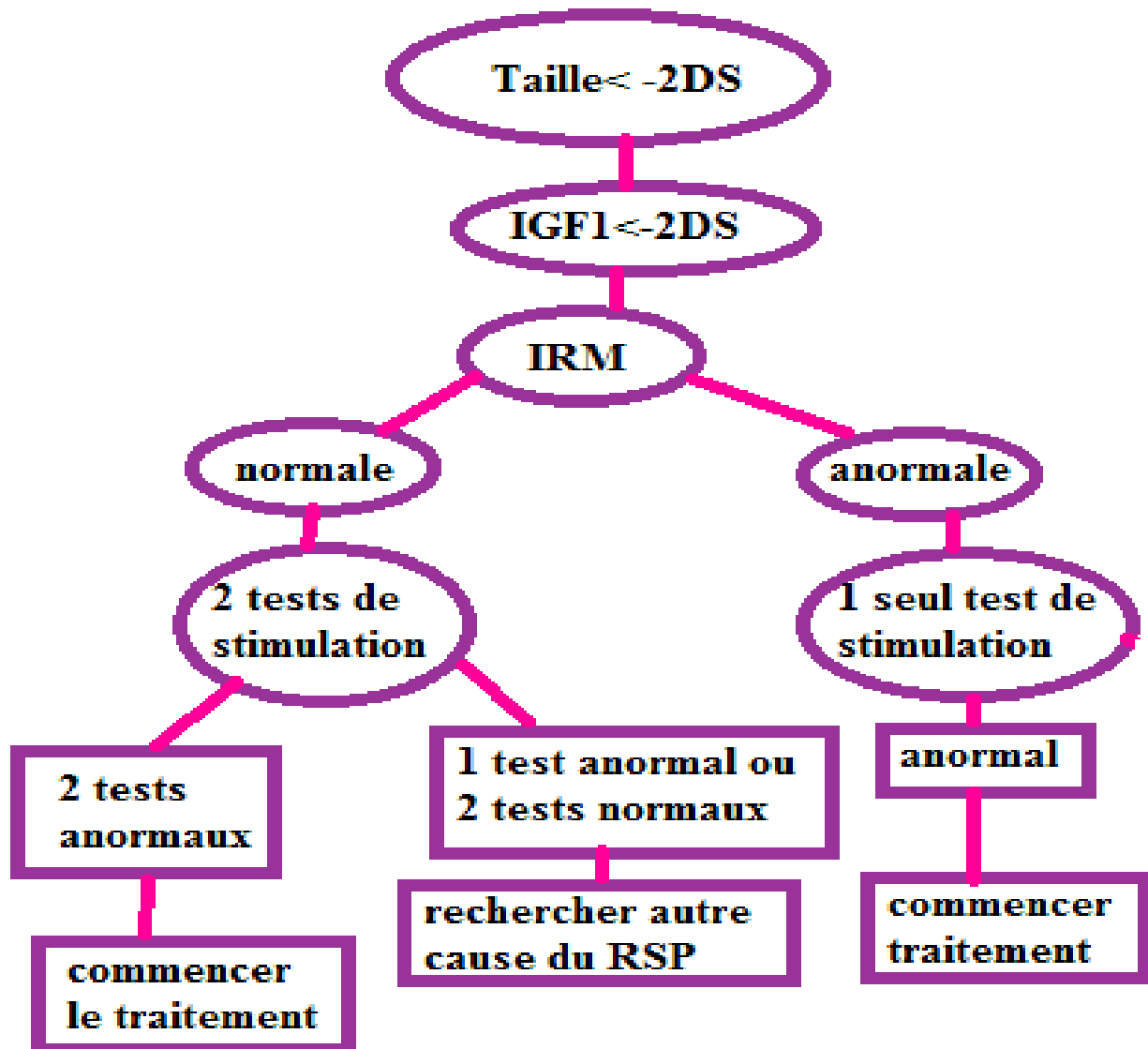
Tableau-18- Indications des explorations antéhypophysaires à la recherche d'un déficit en hormone de croissance

Critère	Commentaire
taille <-3 DS	la sévérité du retard statural justifie à elle seule les explorations
taille <-1.5 DS en dessous de la taille moyenne des parents en DS	95% des enfants ont une taille à ± 1.5 DS autour de la taille parentale moyenne
taille <-2 DS et vitesse de croissance mesurée sur un an <-1 DS ou perte de 0.5 DS ou plus en 1 an après l'âge de 2 ans	définit une petite taille avec ralentissement modéré de la vitesse de croissance
en l'absence de retard statural (taille >-2 DS) vitesse de croissance <-2 DS mesurée sur 1 an ou <-1.5 DS mesurée sur 2 ans	peut s'observer dans le déficit hypophysaire du nourrisson ou en cas de déficit organique (tumeur)
signe évocateur d'une lésion intracrânienne ou d'un déficit endocrinien multiple	

2. Conduite à tenir devant une suspicion du DGH selon (109) :



3. Conduite pratique pour la prise en charge du DGH :



V. Conclusion :

Devant un enfant présentant un retard statural avec vitesse de croissance anormale, le pédiatre ou l'endocrinologue pédiatre sont amenés à se poser la question d'un déficit en hormone de croissance.

Cette étiologie est loin d'être la plus fréquente ; ses causes sont multiples et leurs présentations cliniques sont variables.

Malgré un tableau clinique très évocateur, le diagnostic du DGH reste très tardif, il est évoqué sur un faisceau d'arguments anamnesiques, cliniques et paracliniques, le diagnostic de certitude repose sur l'absence de réponse de GH à deux tests de stimulation.

En analysant les dossiers de 32 enfants suivis en consultation on a pu déduire que le retard statural est sévère (moyenne de -3DS), son diagnostic est tardif (âge moyen de 11ans), avec une prédominance masculine. Le bilan hormonal a confirmé le diagnostic positif par la non réponse aux tests de stimulation de la GH et le dosage de l'IGF1 significativement abaissés. L'âge osseux a révélé un retard important de la maturation osseuse. Le bilan hormonal a conclu à un déficit complet chez 20 patients associé à un déficit gonadotrope dans 2cas et un panhypopituitarisme dans un cas. Le bilan étiologique était en faveur d'un déficit idiopathique dans 87,5%.

Parmi nos 32 patients, 14 ont bénéficié d'un traitement par la GHr, Chez l'ensemble des patients traités on a obtenu des résultats satisfaisants : le gain statural moyen est de 10cm à la 1^{ère} année de traitement et de 6cm la 2^{ème} année.

De nombreux écueils entravent la démarche diagnostique et thérapeutique, ainsi l'absence de diagnostic précoce et de traitement adéquat ont des conséquences néfastes : la petite taille définitive avec le retentissement psychologique qui en résulte.

VI .RESUME :

Le déficit en hormone de croissance (DGH) est une cause rare du retard staturo-pondéral (RSP). Ses étiologies sont multiples et leurs présentations cliniques sont variables.

A travers une étude descriptive prospective réalisée au service de pédiatrie du CHU HASSAN II de FES durant la période du 1^{er} septembre 2009 au 31 août 2011 ; nos objectifs étaient d'évaluer la fréquence du DGH parmi les étiologies des RSP suivis en consultation, d'en analyser les différents tableaux clinico-biologiques et enfin de s'arrêter devant le problème du coût du traitement rencontré chez nos malades.

Parmi les 119 cas de RSP consultant durant ces deux années, 32 enfants ont été inclus dans notre travail.

Le retard statural varie de -1,5DS à moins de -4DS avec une moyenne de -3DS .Il s'agit dans tous les cas d'un retard harmonieux découvert à un âge moyen de 11ans avec une prédominance masculine. Un morphotype caractéristique a été retrouvé chez 37% des malades. L'âge osseux a révélé un retard important de la maturation osseuse .Le bilan hormonal a conclu à un déficit complet chez 20 patients associé à un déficit gonadotrope dans 2cas et un panhypopituitarisme dans un cas.

Le bilan radiologique était en faveur d'un déficit organique chez 4 malades dont une hypoplasie de la tige pituitaire, un syndrome d'interruption de la tige pituitaire ; une arachnoïdocèle et un kyste dermoïde.

Parmi nos 32 patients, 14 ont bénéficié d'un traitement par la GHr.

Chez l'ensemble des patients traités on a obtenu des résultats satisfaisants : le gain statural moyen est de 10cm à la 1^{ère} année de traitement et de 6cm la 2^{ème}

année de traitement.

Le retard important de l'âge de la consultation ainsi que la lourdeur du bilan paraclinique et des tests de stimulation constituent les principales difficultés rencontrées dans la prise en charge du DGH ; mais l'obstacle majeur qui se pose c'est le coût du traitement hormonal qui est encore au stade de challenge dans notre pays.

SUMMARY :

The growth hormone deficiency (DGH) is a rare cause of growth retardation (RSP). Its causes are many and their clinical presentations are variable.

Through a prospective descriptive study conducted at the pediatric service of CHU Hassan II of FES during the period 1 September 2009 to September 1, 2011, our objectives were to assess the frequency of the DGH among the etiologies of RSP monitored in consultation, of analyze the different clinical and biological aspects and finally stop at the problem of cost of treatment found in our patients.

Of the 119 cases of RSP consultant during these two years, 32 children have been included in our work.

The stature ranges from -1.5 SDS to less than -4SDS with an average of -3DS. It is in all cases of delay harmonious discovered at an average age of 11 years with a male predominance. A characteristic morphotype was found in 37% of patients. Bone age showed a significant delay of bone maturation. The hormonal assessment concluded that a complete deficiency in 20 patients associated with a deficit in gonadotropin in 2cas and panhypopituitarism in one case.

The radiological assessment was in favor of an organic deficit in 4 patients with hypoplasia of the pituitary stalk, a syndrome of interruption of the pituitary stalk, and an arachnoïdocèle and a dermoid cyst.

Among our 32 patients, 14 received treatment with GHR. Among all patients was obtained satisfactory results: the average gain stature from 10cm to the first year of treatment and 6 cm the second year of treatment.

The delay of the age of the consultation and the heaviness of paraclinical and stimulation tests are the main difficulties in the management of the DGH, but the major obstacle that arises is the cost of treatment hormone which is still under challenge in our country.

ملخص

يعتبر النقص في هرمون النمو (DGH) سبباً نادراً في تأخر النمو عند الطفل ، كما تعتبر أسبابه ومظاهره السريرية متعددة ، بحيث إنه يتغير إكلينيكياً من وضع إلى آخر.

من خلال دراسة وصفية تتبعية أجريت في قسم طب الأطفال ، بمستشفى الحسن II بفاس ، وذلك خلال فترة زمنية تبتدئ بيوم 1 سبتمبر 2009 وتنتهي بيوم 1 سبتمبر 2011 ، حيث كانت أهدافنا عبرها هي : تقييم تردد النقص في هرمون النمو بين مسببات تأخر النمو عند الطفل ، وتحليل الصور السريرية والبيولوجية ، وأخيراً الوقوف على مشاكل تكاليف العلاج والتطبيب.

من بين 119 حالة من الأطفال الذين يعانون من تأخر النمو ، خلال العامين المذكورين ، أدرجنا منهم في دراستنا ما مجموعه 32 طفلاً فقط.

إن تغير قصر القامة يتدرج من 1.5 DS - إلى أقل من 4DS - بمتوسط 3 DS - .

في جميع الحالات ، تأخر النمو متناغم ، تم اكتشافه في عمر متوسطه 11 عاماً ، مع هيمنة ذكورية زائدة.

لقد عثر على التشكل المميز (morphotype) عند 37 ٪ من المرضى ، وظهر في عمر العظام تأخر هام في نضج العظام.

في التقييم الهرموني تتلخص نتيجة مفادها أن النقص كان كاملاً عند 20 مريضاً ، وأنه كان مرتبطاً بنقص الهرمونات الجنسية في حالتين ، وبصور نخامي شامل في حالة واحدة.

أفاد التقييم الإشعاعي وجود عجز عضوي لدى 4 مرضى ، أولهم يعاني من نقص في نسيج ساق الغدة النخامية ، والثاني من متلازمة انقطاع ساق الغدة النخامية ، والثالث من انزلاق الغشاء المخي (arachnoïdocèle) ، والرابع من وجود كيس جلداني بالمخ.

من بين مرضانا الذين يقدرون كما أسلفنا ب 32 ، 14 منهم يتلقون العلاج بواسطة الهرمون الأصبغاني. و عند

جميعهم تم الحصول على نتائج مرضية ، وذلك من حيث اكتسابهم طول القامة البالغ متوسطه 10 سم ، في السنة الأولى من العلاج ، و 6 سم في السنة الثانية .

إن التأخر الهام في سن الاستشارة الطبية ، وكذلك التناقل في إنجاز الاختبارات السريرية ، أمور تعد من الصعوبات الرئيسية التي يعاني منها مرضى نقص هرمون النمو ، ولكن هناك عقبة رئيسية أخرى ناشئة عن تكلفة العلاج ، وهذه العقبة ما تزال قيد التحدي في بلدنا.

VII. BIBLIOGRAPHIE :

1. F.Despert,
L'enfant de petite taille.
Collection conduites .2000 :Ed.doin.

2. N.FEDALLA et al.
Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant : formes cliniques et biologiques.
EMC 2009 ; revue francophone des laboratoires avril 2009 n°411

3. E. Szeszycki et al.
Les effets métaboliques de l'hormone de croissance
Nutr. Clin. Métabol ; 10 :311-323.

4. Hashimoto Y, et al 2000
Exogenous 20 Kda growth hormone suppresses endogenous 22 Kda Gh secretion in
normal men
J clin endocrinol Metab 85 :601-606

5. Lahlou N, Roger M
Traitement des déficits en hormone de croissance : physiologie de la sécrétion de
l'hormone de croissance
Mt Endocrinologie vol4 N° spécial 1, hormone de croissance, février 2002 p4-14

6. Gaytan F et al
Immunolocalisation of ghrelin and its functional receptors, in the cyclic human
ovary,
J Clin Endocrinol Metab 2003 Feb: 88(2):879-87.

7. Root AW, Root MJ,
Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues curr drug
targets immune endocr metabol disord 2002 april; 2 (1): 27-52

8. Torsello A, et al
Ghrelin and GH secretion
Minerva Endocrinol 2002 dec ; 27(4):257-64
9. Dieguez C et al
Role of glucocorticoids in the neuroregulation of growth hormone secretion
J Pediatr Endocrinol Metab 1996 jun;9 suppl3:255-60
10. Giustina A et al
Influence of thyroid hormones on the regulation of growth hormone
Eur J Endocrinol 1995 Dec;133(6):646-653
11. Douyon L, Schteingart DE
Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion.
Endocrinol Metab Clin North Am 2002 Mar; 31(1) 173-89
12. Bauman G
Growth hormone binding protein 2001.
J Pediatr Endocrinol Metab 2001 Apr; 14(4):355-75.
13. Tar A , et al
Evaluation of the growth hormone binding proteins in human plasma using high pressure liquid chromatography
J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:1202-1207.
14. Kelly JK, et al
Effects of different oral estrogens formulations on IGF1, GH and GHBP in post menopausal women,
Clin Endocrinol (oxf) 1993; 39:561-567.
15. Keenan BJ, et al
Androgen regulation of growth hormone binding protein
Metabolism 1996; 45(12): 1521-1526.

16. Martha PM, Bauman G, 1991

GHBP activity is inversely related to 24 hours GH released in normal boys,
J Clin Endocrinol Metabolic 73 175-181.

17. Tauber M, et al

Differential regulation of serum GHBP during continuous infusion versus daily injection of recombinant human growth hormone in growth hormone deficient children,

J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1135-1139.

18. Hokey SE et al

Regulation of GHBP in man: Comparison of gel chromatography and immunoprecipitation methods,

J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 302-308.

19. Menon R. et al

Diminished GHBP in children with insulin dependent diabetes mellitus.

J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 934-938,

20. Baruch Y, et al

Decreased serum GHBP in patient with liver cirrhosis,

J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 777-780.

21. Postel-Vinay M et al,

Plasma GHBP activity is low in uraemic children,

Pediatr Nephrol 1991; 5: 45-7.

22. Leung KC, Ho KK,

Measurement of growth hormone, insulin like growth factor their binding proteins: the clinical aspects,

Clin Chim Acta 2001 Nov; 313(1-2):119-23.

23. Hochberg Z, et al,
Regulation of growth hormone receptor and growth hormone binding protein by growth hormone pulsatility,
Metabolism 1993 42:1771-1623.
24. Bougneres P. Boitard C,
Mesures de l'hormone de croissance, des IGFs et de leurs proteines porteuses,
Mt Medecine Thérapeutique Maladies de la croissance Mai 1996 Hors série n°2.
25. Le Bouc Y,
Biologie des IGFs.
In : maladies de la croissance. Médecine thérapeutique.
ED John Libbey 1996: 2;22-31.
26. Von Horn H, et al
GH is a regulator of IGF2 promoter-specific transcription in human liver
J Endocrinol 2002 Mar; 172(3):457-65
27. Waago H
Local treatment of ulcers in diabetic foot with GH
Lancet 1987: 1485
28. Jones J, Clemmons D,
Insuline-like growth factors and their binding proteins: biological actions,
Endoc REV 1995; 16:3-34.
29. Ogle G. et al,
Changes in body composition and bone density after discontinuation of GH therapy in adolescence: an interim report,
Acta Pediatr 1994; 399:3-7.
30. J .P Salles
Hormone de croissance et os
Unité d'endocrinologie, pathologie osseuse, hôpital des enfants CHU de toulouse.

31. Ziegler TR et al
The effects of rGH in adults receiving maintenance hemodialysis
Am j soc nephrol 1991; 2; 1130-5.
32. Stiles A, D'Ercole A,
The insulin like growth factor and the lung,
An J Respir Cell Mol Biol 1990; 3:93-100.
33. Merola B. Sofia M,et al,
Impairment of lung volums and respiratory muscle strength in adulte patient with
GHD,
J Clin Endocrinol Metab 1995; 133:680-685.
34. Torstein R, Nylens,
Growth hormone deficit in adults: a review,
An J Med Sci 1996; 311(4):13-156.
35. Mani Maran RR, et al
Growth Hormone directly stimulated testosterone and oestradiol secretion bv rat
leydig cells in vitro and modulates the effect of LH and T3,
Endocr J 2000 Apr; 47(2) : 111-8.
36. Daubeney P. Mc Caugley E. Chase C, et al,
Cardiac effects of growth hormone in short normal children: results after 4 years of
treatment.
Arch Dis Child 1995; 72: 337-339.
37. S.lopez et al
L'hormone de croissance stimule la prolifération des odontoblastes et des cellules
pulpaies humaines
38. O'Sullivan A, Kelly J, Hoffman D. et al,
Body composition and energy expenditure in acromegaly,
J Clin Endocrinol Metab 1994: 78:381-386.

39. Gleeson MK, et al

Lipid profiles in untreated severe congenital isolated growth hormone deficiency through the lifespan,

Clin Endocrinol (oxf) 2002 Jul; 57(1):89-95.

40. Binoux M,

Proteines de liaison des IGF : leurs rôles dans la régulation de la croissance,

Médecine thérapeutique Ed John Libbey 1996: 2 ;32-39.

41. N.FEDALLA et al.

Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant : formes cliniques et biologiques.

EMC 2009 ; revue francophone des laboratoires avril 2009 n°411

42. NOURI .N et al

Retard de croissance par déficit complet en GH ; à propos de 25 cas

Ann .endocrinol .Congrès de la SFE Montpellier 2006 P1-099 pages 438

44. Blair J, Savage M,

The GH-IGFI axis in children with idiopathic short stature,

1: Trends Endocrinol Metab 2002 Oct; 13(8): 325.

45. Hachicha M et al

Retard de croissance par DGH à propos de 18 cas

Revue tunisie médicale, 2002,vol .80,pp 317-323

46. Argente J, et al

Isolated growth hormone deficiency in children and adolescents,

J Pediatr Endocrinol Metab 2001 Jul; 14 suppl 2: 1003-8.

47. Valette-Kasic Sophie et al

Causes génétiques de déficit en hormone de croissance

Mt endocrinologie vol.4 numéro spécial 1, Hormone de croissance, février 2002

48. Massa G, et al,
De novo mutations of the growth hormone gene : an important cause of congenital isolated growth hormone deficiency,
Eur J Pediatr 1998; 157: 272-275.
49. Phillips J, Cogan J,
Molecular basic of familial human growth hormone deficiency,
J Clin Endocrinol Metab 1994; 93: 213-214.
50. Phillips JA,
Inherited defects in growth hormone synthesis and action,
IN: Souvert C, Beaudet AL, Shyws, Valle D. EDC,
The metabolic and molecular bases of inherited disease,
7 The Dition, Vol 2; 1991: 3023-3044.
51. Fluck: C, et al.
Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a prop-1 gene mutation resulting in substitution of Arg-Cys at codon 120 (R 120C),
J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3727-33.
52. Rosenbloom et al,
Clinical and bioclinical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of the prop-1 gene,
J Clin Endocrinol Metab 1998; 84: 50-7.
53. Cogan JD, et al.
The prop- 1 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency,
J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3346-9.
54. Metz C
Attitude consensuelle de la GRS (GH Research Society) sur le diagnostic et le traitement du GHD chez l'enfant et l' adolescent
Journal d'endocrinologie pédiatrique 4-11 Dec 2000 :81-8

55. Cameron FJ, Khadilkar VV, Stanhope R,
Pituitary dysfunction morbidity and mortality with congenital midline malformation
of the cerebral,
Eur J Pediatr 1999; 1058: 97-102.
56. Hellstron A, et al.
Children with septo optic dysplasia. How to improve and sharpen the diagnosis,
Horm Res 2000; 53: 19-25.
57. Chen et al
Description de la morphologie de l'axe HH : valeur pronostique
JCEM 1999, 84 :2408-13
58. Kuroiwa T, et al
MR imagina of pituitary dwarfism.
AJNR 1991; 12: 161-164.
59. Argyropoulou M, et al,
Height of normal pituitary gland as a function of age evaluated by magnetic
resonance imaging in children,
Pediatr Radiol 1998; 21: 247-249.
- 60 Gleeson HK et al
Insuffisance somatotrope chez l'enfant
JCEM 2004 ; 89 : 66261. Willman CL, et al,
Langherhans cell hystiocytosis: a clonal proliferative disease,
N Engl J. Med 1994; 331: 154-160.
62. DE Luca et al
L'hypopituitarisme au cours de la 1ère année de vie
Etude italienne collaborative
Arch pédiatr 1998 ; 5 suppl 4 :313-7

63. Huet F, Carel JC, Nivelon JL, Chaussain JL
Long term results of GH therapy in GHD children treated before one year of age Eur J Endocrinol 1999;140:29-34
64. Gluckman PD.
GHD diagnosed and treated during the first two years of life; evidence of the role of GH in human périnatal growth
In: Ranke MB, Gunnarsson R (eds)
Mannheim: J-J Verly. 1994;88-9
65. Pierre C. Sizomoto, et al
Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence,
Growth Hormone and IGF research 2001. 11;137-165.
66. F Huet et al
Rattrapage statural des enfants DGH traités dès la 1^{ère} année de vie
Arch Pédiatr 1998 ;5suppl5 : 318-21
67. Boguszewski M, et al
Spontaneous 24 hour growth profiles in prepubertal children born small for gestational age
J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2599-2606
68. Darzy KH, et al
The usefulness of the combined Growth Hormone -releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependant on the post-irradiation time interval,
J Clin Endocrinol Metab 2003 Jan; 88(1): 95-102.
69. Valetto MR, et al.
Reproducibility of the GH response to stimulation with Growth Hormone - releasing hormone + arginine during life span,
Eur J Endocrinol 1996, 135: 568-572.

70. I. Ahnfelt et al

Les nouveaux sécrétagogues de GH : de la physiologie aux 1ères applications thérapeutiques

Arch pédiatr 1998 ;5 suppl 4 :390-6

71. Bussieres L, et al

The use of insulin like Growth factor 1 reference values for the diagnosis of growth hormone deficiency in pre-pubertal children,

Clin Endocrinol (OXF) 2000 Jun; 52(6): 735-9.

72. Hasegawa, a Y, Hasegawa T, Aso T, et al,

Usefulness and limitation of measurements of IGFBP3 for diagnosis of Growth Hormone deficiency,

Endocrinol J pn 1992; 39: 585-591.

73. Ranke MB, et al

Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children,

Horm Res 2000;54(2):60-8.

74. R. Mariani et al

Apports de l'IRM dans l'exploration de la région HH chez l'enfant

JCEM1997 ; 82 :352-356

75. Hirano T, et al

Height responses in complete idiopathic Growth Hormone deficient children less than 3 years of age during Growth Hormone therapy. Executive Committee of the international cooperative Growth study in Japan,

Endocr J 1999 Mar; 46 suppl : S 1-4.

76. Coste J, Letrait , Carelle JC, et al.

Long term results of GH treatment in short stature children: a population register-based study,

BNJ 1997: 315: 708-713.

77. Zanbomi G, et al,
rhGH replacement therapy and bone metabolism in children,
J Pediatr Endocrinol 1993 Jan-Mar; 6(1): 33-7.
78. Drake M, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM,
Optimizing GH therapy in adults and children.
Endocrin review 2001; 22(4): 425-450.
79. Colao A. et al
The cardiovascular risk of GH deficient adolescents,
J Clin Endocrinol Metab 2002 Aug; 87(8): 3650-5.
80. Silverman BL, et al
A long acting human Growth Hormone (nutropin depot): efficacy and safety
following 2 years of treatment in children with Growth Hormone deficiency,
J pediatr endocrinol Metab 2002 mai;15 suppl 2:715-22
81. Society for Growth Hormone research 2000,
Consensus guideleines for the diagnosis and treatment of children with GHD:
summary statement of the GH research society workshop on GHD in childhood,
J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3990-3993.
82. Ranke MB, Lindbeq, A,
Pubertal Growth in patient with idiopatic GHD,
KIGS biannual report 1993; 10:27-36.
83. Consensus 2001
Critical evaluation of the safety of rhGH administration: statement from the Growth
Hormone research society,
J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1868-1870.

84. Malozowski S, et al
Benign intracranial hypertension in children with GHD treated with GH, J Pediatr 199; 126: 996-999.
J Pediatr Endocrinol Metab 2002 Mai; 15 Suppl 2: 715-22.
85. Buyukgebiz A, et al
Localized lipoatrophy due to rrecombinent Growth Hormone therapy in a child with 6.7 kilobase gene deletion isolated Growth Hormone deficiency,
J Pediatr Endocrinol Metab 1999 Jan-Feb; 12(1):95-7.
86. Malazowski S,
Prepubertal gynecomastia during GH therapy,
J Pediatr 1995; 126: 659-661.
87. Lindgron AC, et al.
Kigs International board
Normal progressions of testicular size in boys with idiopathic short stature and isolated Growth Hormone deficiency treated with Growth Hormone: experience from the Kigs,
Horm Res 2002; 58(2): 83-7.
88. Furstenberger G, Senn HJ
IGFs and cancer
Lancet oncol 2002 May; 3(5):298-302
89. Chan JM, et al
Plasma IGF1 and prostate cancer risk: a prospective study
Science 1998; 279:563-566
90. Hankinson SE, et al
Circulating concentration of IGF1 and risk of broast cancer
Lancet 1998; 351:1393-1396

91. Orme SM, McNally Rj

Neoplasia in patients with pituitary adenomas

Clin Endocrinol (oxf) 1999 Dec; 51(6):818-20

92. Sklar CA, et al

Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the childhood cancer survivor study,

J Clin Endocrinol Metab 2002 jul; 87(7): 3136-41.

93. Niu DM, et al,

Rapid enlargement of a residual craniopharyngioma during short term growth hormone replacement,

Childs Nerv Syst 2002 Apr; 18(3-4): 164-5.

94. Carel JC

Traitement des déficits en hormone de croissance : conduite du traitement et résultats à long terme

Mt endocrinologie vol 4 N° spécial 1, hormone de croissance Fev 2002 :p37-44

95. Kaplowitz PB, Rundle AC, Blethen SL

Weight relative to height before and during growth hormone therapy in prepubertal children

Horm Metab Res 1998 sep; 30(9):565-9

96. Roemmich JN, et al

Alterations in body composition and fat distribution in growth hormone-deficient prepubertal children during growth hormone therapy

Metabolism 2001 May;50(5):537-47

97. Karavanaki K. et al

Growth response, pubertal growth and final height in Greek children with growth hormone deficiency on long term GH therapy and factors affecting outcome

J Pediatr Endocrinol Metab 2001 Apr;14(4):397-405

98. Valerio G, et al
Assessment of red blood cell indices in growth hormone treated children
Horm Res 1997;47(2):62-6
99. Ardizzi A, et al
The effect of GH on erythropoiesis in vivo
Minerva Endocrinol 1993 Jun;18(2):83-5
100. Shulman DI
Metabolic effects of growth hormone in the child and adolescent
Curr Opin Pediatr 2002 Aug;14 (4) :432-6
101. Salerno M, et al
Liver abnormalities during growth hormone treatment
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000 Aug;31(2): 149-51
102. Schaefer GB. Et al
Lipids and apolipoproteins in growth hormone deficient children during treatment
Metabolism 1994 Dec;43(12):1457-61
103. Querfeld U
Is the impact of recombinant human growth hormone (rhGH) on the plasma lipid profile beneficial or harmful?
Br J Clin Pract Suppl 1996 Aug;85:54-5
104. Portes ES, et al
Changes in serum thyroid hormones levels and their mechanism during long term growth hormone replacement therapy in GH deficient children
Clin Endocrinol (oxf) 2000 Aug;53(2):183-9
105. Frajese G, et al
Hypothalamo-pituitary surveillance imaging in hypopituitary patients receiving long-term GH replacement therapy
J Clin Endocrinol Metab 2001 Nov; 86(11):5172-5

106. Bougnères P

Traitement des déficits en hormone de croissance

Mt maladies de la croissance hors série N°2 mai 1996p85-89

107. S. Fatio et al

Traitement par GH : phase de transition à l'âge adulte

Rev Med Suisse2005 ; 1 :426-31

108. J Auzerie et al

Traitement des DGH par le facteur hypothalamique de libération de GH : état actuel et perspectives

Arch pédiatr1995 ; 2 ,365-372

109. Jean Claude Carel

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society.

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Novembre 2000, Vol. 85(11), 3990-3 p.