



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 029/17

**COMPARAISON DES RÉSULTATS DES DEUX TESTS DE
STIMULATION (ITT ET L-DOPA) DE L'HORMONE DE CROISSANCE
DANS LE DIAGNOSTIC DU DÉFICIT EN GH CHEZ L'ENFANT
(À PROPOS DE 140 CAS)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/02/2017

PAR

M. MUSTAPHA LHAZMIR

Né le 05 Mai 1990 à Tadighoust-Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Retard statural - Hormone de croissance - Déficit en hormone de croissance
Tests de stimulation - Test à la L-dopa - Hypoglycémie insulínique
Petite taille idiopathique

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. EL OUAHABI HANAN.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Endocrinologie et maladies métaboliques	

PLAN

PLAN	1
INTRODUCTION	12
MATERIELS ET METHODES	15
I.Critères d'inclusion.....	16
A. Les enfants inclus.....	16
B. Définition des valeurs seuils	16
C. Les tests de stimulation de GH utilisés.....	17
II.Critères d'exclusion	17
III.Lieu de l'étude	17
IV.Les paramètres recueillis	18
RESULTATS	21
1- Données épidémiologiques	22
a. Age d'admission.....	22
b. Le Sexe ratio	23
2. Antécédents	24
A. Personnels.....	24
a. Terme de naissance	24
b. Accouchement.....	24
c. Taille et poids à la naissance	24
d. Hypoglycémie néonatale	25
e. souffrance néonatale	25
f. Autres	25
B. Familiaux	26
a. Consanguinité	26
b. Notion de petite taille familiale	26
3. Données cliniques	27
a. Taille	27

b. Poids	28
c. Courbe de croissance	30
d. Morphotype	32
e. Micro-pénis	33
f. Stade pubertaire	34
4. Données paracliniques.....	35
a. NFS.....	35
b. Ionogramme et la fonction rénale	35
c. Bilan thyroïdien	35
d. Bilan maladie cœliaque	35
e. Dosage de l'IGF1	35
f. L'âge osseux.....	35
g. Caryotype	36
h. Les tests de stimulation	36
i. Dosages des autres hormones hypophysaires.....	44
j. IRM cérébrale	44
5. Etiologies du DGH	47
6. Traitement	48
a. L'hormone de croissance utilisée	48
b. Modalités d'administration	49
c. La posologie	49
d. Suivi des malades traités.....	49
e. effets secondaires.....	49
DISCUSSION	50
A. Rappel anatomique et embryologique.....	51
B. Physiologie de l'axe somatotrope (schéma)	55
1. Structure de la GH.....	55

2. Les régulateurs de la sécrétion de GH.....	56
3. La sécrétion de la GH	63
4. Les formes circulantes de la GH.....	65
5. Les facteurs de croissance et leurs actions.....	66
a. Action sur la différenciation cellulaire	67
b. Action sur la prolifération cellulaire	68
c. Action métabolique.....	71
6. Les IGFBNs	72
C. Epidémiologie	74
D. Etiologies des déficits en GH	78
1. primaires	78
2. secondaires	79
3. Déficits idiopathiques	80
E. Diagnostic du déficit en GH.....	82
1. Interrogatoire et examen clinique.....	82
2. Etude de la sécrétion pulsatile de GH	85
3. Les tests de stimulation	85
3.1. Test à l'insuline (Hypoglycémie Insulinique)	86
3.1.1 Historique	86
a- Contexte général	86
b- Premiers résultats	86
3.1.2 Mécanisme de réponse à l'hypoglycémie insulinique	87
3.1.3 Indications.....	88
3.1.4 Contre-indications	88
3.1.5 Effets secondaires-surveillance	89
3.1.6 Déroulement du test.....	89
a- Préparation du patient	89

b- Matériel nécessaire	89
c- Administration de l'insuline	90
d- Les paramètres mesurés	90
3.1.7 Interprétation	90
3.2 Test a L-Dopa.....	92
3.2.1 Principe	92
3.2.2 Indications.....	92
3.2.3 Contre-indications	92
3.2.4 Effets secondaires.....	92
3.2.5 Déroulement du test.....	92
a- Préparation du patient	92
b- Produit	93
c- Protocole	93
3.2.6 Interprétation	93
3.3. Les Autres tests de stimulation	94
4. Intérêt diagnostique de l'IGF1	102
5. Les IGFBPs dans le diagnostic du GHD	104
6. Etude de la GH urinaire	105
7. Exercice physique	105
8. Dosages des autres hormones hypophysaires	105
9. Les données radiologiques	106
F. Traitement du DGH	107
CONCLUSION.....	110
RESUME	112
BIBLIOGRAPHIE	119

Liste des abréviations

ACTH	: hormone corticotrope hypophysaire (ou Adréno Cortico Tropic Hormone)
AVP	: vasopressine
BMI	: body mass index (indice de masse corporelle)
DS	: déviation standard
EFR	: exploration fonctionnelle respiratoire
FSH	: hormone folliculo-stimulante
GHBP	: growth hormone binding protein
GHD	: déficit en hormone de croissance (ou growthy hormone deficiency)
GHRH	: growth hormone releasing hormone
hGH ou GH	: human growth hormone(hormone de croissance)
IGF-1	: Insulin-like growth factor 1
IGFBP	: Insulin-like growth factor-binding protein
IRM	: Imagerie par resonance magnétique
ISS	: petite taille idiopathique (PTI) idiopathique short stature,
ITT	: test de stimulation à insuline (insuline tolerance test)
L-dopa	: lévodopa .
LH	: hormone lutéinisante
OCT	: ocytocine
PDC	: produit de contraste
PRL	: prolactine
RSP	: retard staturo-pondéral
SITP	: Sd d'interruption de la tige pituitaire
SST	: Somatostatine
TRH	: thyrotropin-releasing hormone (hormone thyroïdienne)
TSH	: hormone thyroïdienne

Listes des diagrammes

Diagramme n°1 : répartition des patients dans le sous-groupe GHD selon l'âge.

Diagramme n°2 : répartition des patients dans le sous-groupe ISS selon l'âge .

Diagramme n°3 : répartition selon le sexe dans le sous-groupe GHD

Diagramme n°4: répartition selon le sexe dans le sous-groupe ISS

Diagramme n° 5 : répartition de la taille à la 1^{ère} consultation des patients dans le sous-groupe GHD

Diagramme n° 6 : répartition de la taille à la 1^{ère} consultation des patients dans le sous-groupe ISS.

Diagramme n° 7 : répartition du poids à la 1^{ère} consultation des patients dans le sous-groupe GHD

Diagramme n° 8 : répartition du poids à la 1^{ère} consultation des patients dans le sous-groupe ISS.

Diagramme n°9 : représentation des déficits retrouvés dans le sous-groupe GHD

Diagramme n°10 : variation de la concentration de GH après ITT chez les patients GHD.

Diagramme n°11 : variation de la concentration de GH après test à L-Dopachez les patients GHD.

Diagramme n°12 : variation de la concentration de GH après ITT chez les patients GHD complet

Diagramme n°13 : variation de la concentration de GH après test à L-dopachez les patients GHD complet .

Diagramme n°14 : variation de la concentration de GH après ITT chez les patients GHD partiel .

Diagramme n°15 : variation de la concentration de GH après test à L-dopa chez les patients GHD partiel .

Diagramme n°16 : variation de la concentration de GH après ITT chez les patients
ISS.

Diagramme n°17 : variation de la concentration de GH après test à L-dopa chez les
patients

Diagramme n°18 : répartition des patients GHD selon leur couverture sociale.

Listes des tableaux

Tableau n° 1 : Caractéristiques cliniques à la naissance des patients .

Tableau n° 2: répartition de la consanguinité dans les 2 sous-groupes GHD et ISS.

Tableau n°3 : Caractéristiques cliniques des patients à la 1ère consultation :

Tableau n°4 : pic moyen de GH après stimulation dans le sous-groupe GHD

Tableau n°5 : pic moyen de GH après stimulation dans le sous-groupe ISS.

Tableau n°6 : variation de la sécrétion de GH après ITT et L-dopa dans le sous-groupe GHD

Tableau n°7 : variation de la sécrétion de GH après ITT et L-dopa dans le sous-groupe ISS

Tableau n°8 : Tableau comparatif entre les 2 groupes GHD et ISS

Tableau n°9 : Prévalence du déficit en GH :

Tableau n°10 : Principales causes acquises de retard statural de l'enfant [67]

Tableau n°11 : Principales causes constitutionnelles de retard statural de l'enfant [67]

Tableau n°12 : les étiologies primaires du déficit en GH

Tableau n°13 : les étiologies secondaires du déficit en GH

Tableau n°14 : Fréquence des déficits idiopathiques :

Tableau n°15: Les étiologies des déficits en GH :

Tableau n°16 : caractéristiques cliniques des enfants GHD dans différentes séries

Tableau n°17 : Caractéristiques cliniques des enfants ISS dans différentes séries

Tableau n°18 : les mécanismes d'action des tests de stimulation de la GH

Tableau n°19 : les bases physiologiques des épreuves dynamiques [23]

Tableau n°20 : comparaison de pic de GH après tests de stimulation pour les patients GHD.

Tableau n°21 : comparaison de pic de GH après tests de stimulation pour les patients ISS.

Tableau n°22 : la sensibilité et la spécificité des tests de stimulation

Tableau n°23 : les paramètres para-cliniques des patients dans différentes séries

Tableau n°24 : fréquence des déficits antéhypophysaire associé au GHD :

Tableau n°25: les indications du traitement par GH [113].

Listes des figures

Figure n ° 1 : courbe de croissance chez un garçon (bleu) et une fille (rose) qui ont un déficit en GH.

Figure n ° 2 : courbe de croissance chez un garçon avec petite taille idiopathique.

Figure n°3 : Photo d'une fille de 7 ans avec RSP important : (P=13,8Kg (-3DS)et T=91cm (<-4 Ds)) avec une acromicrie (B).

Figure n°4 : Photos d'un garçon avec un retard statural important.

Figure n ° 5: image IRM d'une coupe sagittale en T1 montrant une hypophyse grêle

Figure n ° 6 : image IRM d'une coupe sagittale en T1 avec injection de PDC montrant l'interruption de la tige pituitaire

Figure n ° 7 Image IRM d'une coupe coronale en T1 montrant selle turcique vide

Figure n ° 8: image IRM d'une coupe sagittale en T1 injectée montrant une selle turcique vide

Figure n ° 9: image IRM d'une coupe sagittale en T1 montrant une arachnoïdocèle

Figure n°10 : localisation de l'hypophyse [9]

Figure n°11 : Schéma anatomique de l'hypophyse [10]

Figure n°12 : schéma de vascularisation de l'hypophyse [8].

Figure n ° 13 : Schéma d'embryologie de l'Hypophyse [11]

Figure n°14 : Représentation de l'hormone de croissance

Figure n ° 15 : structure tridimensionnelle du complexe GH-domaine extracellulaire du récepteur [14]

Figure n°16 : Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion de l'hormone de croissance [14]

Figure n ° 17 : Contrôle de la sécrétion de l'hormone de croissance [29]

Figure n°18 : les principales boucles de rétrocontrôle de la sécrétion de GH [14]

Figure n°19 : Cycle de l'hormone de croissance [34]

Figure n°20 : Evolution avec l'âge des concentrations quotidiennes moyennes de GH [34].

Figure n°21 : Variation du taux de sécrétion de l'hormone de croissance chez l'homme adulte en fonction de la corpulence [26]

Figure n°22 : action de l'hormone de croissance sur la prolifération cellulaire [29]

Figure n°23 : image d'un nouveau-né avec micro-pénis

Figure n°24 : fiche technique et protocole de test à la L-dopa

Figure n°25 : variation de l'IGF I sérique en fonction de l'âge [99]

INTRODUCTION

Le retard de croissance constitue un motif fréquent de consultation en médecine générale ainsi qu'en pédiatrie. Les étiologies de ce retard sont multiples de même que leur présentation clinique.

Parmi les étiologies de ce retard, le déficit en hormone de croissance (DGH) qui n'est pas une cause rare.

Le diagnostic du DGH doit être précocement évoqué en raison des possibilités thérapeutiques grâce à l'utilisation de l'hormone de croissance recombinante, dont l'efficacité est d'autant meilleure que le retard est encore modéré. L'absence de diagnostic précoce et de traitement adéquat ont des conséquences néfastes : la petite taille définitive, avec le retentissement psychologique qui en découle [1].

Le diagnostic de déficit en GH repose sur un faisceau d'arguments auxologiques, cliniques et para-cliniques [2].

L'utilisation des stimuli physiologiques ou pharmacologiques comme moyen d'évaluer la réserve en GH reste la pierre angulaire pour le diagnostic de Déficit en GH.

Il existe plusieurs tests de stimulation, mais aucun des tests pharmacologiques imite la sécrétion normale de GH [3], et présentent un problème de variabilité (inter et intra individuelle) et de reproductibilité [4,5], ils présentent également un problème de sensibilité et spécificité qui font l'objet de beaucoup de controverses [4], ainsi qu'un problème d'accessibilité et disponibilité, sans oublier, bel et bien, leur coût qui est élevé. Les sociétés savantes continuent à débattre ce sujet [6] afin de déterminer le test approprié. Le test à l'insuline (ITT) est considéré comme le test le plus fiable [7] pour le diagnostic de DGH, mais à partir de notre expérience on a constaté que parfois le test à la L-dopa permet une meilleure stimulation de la sécrétion de GH, d'où l'intérêt de ce travail.

A travers une étude rétrospective incluant les enfants colligés au service de pédiatrie du CHU HASSAN I Fès durant la période entre janvier 2011 et décembre 2016, nos objectifs dans ce travail sont :

1. Analyser les différents éléments cliniques et para-cliniques qui ont permis le diagnostic du déficit en hormone de croissance.
2. comparer les résultats des deux tests de stimulations : L-Dopa et insuline, ainsi que les 2 groupes : GHD (growth hormone deficiency) et PTI (petite taille idiopathique ou ISS).
3. Comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

MATERIEL

ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, à propos de 140 enfants consultant pour un retard staturo-pondéral au service de pédiatrie du CHU HASSAN II de FES, entre Janvier 2011 et Décembre 2016.

I. Critères d'inclusion

A. Les enfants inclus

Les enfants inclus sont les garçons et les filles suivis en consultation de pédiatrie pour bilan de petite taille, et dont l'exploration par les tests dynamiques de stimulation a été faite par les deux tests : l'hypoglycémie insulémique (ITT) et la L-Dopa.

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) et définit la petite taille idiopathique (PTI ou ISS : Idiopathic Short Stature) en l'absence d'autres anomalies génétiques, osseuses ou hormonales.

C. Les tests de stimulation de GH utilisés

- o Test de stimulation de GH à l'insuline.
- o Test de stimulation à la L-dopa.
 - Tous les tests ont été réalisés chez les patients le matin à jeun,
 - La Lévodopa (Modopar*) a été administrée par voie orale à la dose de 125mg chez l'enfant de <15kg, 250mg chez l'enfant de 15-30kg, 500mg au-delà de 30kg, les prélèvements sanguins ont été faits juste avant la médication et à t30, t45, t60, t90 et t120 minutes après la médication.
 - L'insuline a été administrée par voie intraveineuse directe à la dose de 0,1 UI/kg, les prélèvements sanguins ont été faits avant l'injection t0 et à t15, t30, t45, t60, t90, t120 minutes après l'injection ainsi que des mesures concomitantes de la glycémie capillaire (par glucomètre).

II. Critères d'exclusion

On a exclu de l'étude les dossiers dont les données cliniques ou para-cliniques sont insuffisantes, ainsi que les patients dont l'exploration de retard staturo-pondéral a été faite par un test de stimulations autre que l'ITT et la L-dopa (glucagon par ex).

III. Lieu de l'étude

Les tests de stimulation constituent une part majeure de l'activité de l'hôpital du jour de pédiatrie, 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 expérimenté pour les prélèvements.

IV. Les paramètres recueillis

- L'ensemble des données cliniques et para-cliniques, ont été saisi sur le logiciel Microsoft Office Excel version 2010 à l'aide d'une fiche d'exploitation (voir fiche d'exploitation)
- L'analyse descriptive a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS version 20.
 - Dans un premier temps nous avons procédé à une analyse descriptive des caractéristiques étudiées.les résultats ont été présenté sous forme de pourcentage pour les variables qualitatives, et sous forme de moyenne, écart type, médiane, minimum, maximum pour les variables quantitatives.
 - Ensuite une analyse univariée des tests de stimulation de GH,en fonction de variables explicatives potentielles a été réalisé à l'aide de tests paramétriques usuels (Student, Anova) en fonction de la nature de la variable étudiée.
 - La signification statistique a été définie par un p (degré de signification) <0,05.
 - Après les résultats des tests de stimulation les enfants de notre série ont été répartis en sous-groupe GHD (qui ont un déficit en GH) et sous-groupe ISS (petite taille idiopathique)
 - La comparaison des deux sous-groupes a été faite par test de Student.

Fiche d'exploitation : tests de stimulation dans le diagnostic de déficit en GH (GHD)

N°=

Identité :
 Nom et Prénom :
 Sexe : masculin féminin
 Date de naissance :
 Mutualiste : non oui
 RAMEC CNOPS CNSS FAR AUTRE

Antécédents Personnels :

- Grossesse :
 Suivie : Incident (Lequel :)
- Terme à la naissance :
- Accouchement :
 Voie : Incident (Lequel : )
- Souffrance néonatale : non oui
- Poids : Kg Taille : cm PC : cm
- Infection neuroméningée : non oui
- Traumatisme crânien : non oui
- Développement psychomoteur et scolarité :
 Normal Anormal
- Hypoglycémie
- Contexte psychoaffectif :

Antécédents Familiaux :

- consanguinité :
- Cas similaires :
- Taille père (TP) : Taille mère (TM) :
- Taille cible* :
- Age de puberté mère :
- Age de puberté père :
- Taille des frères :
- Age de puberté des frères :
- Pathologie familiale connue :

* Fille = $(TP-13+TM)/2 \pm 8.5$
 * Garçon = $(TM+13-TP)/2 \pm 8.5$

Signes cliniques :

- Céphalées
- Troubles visuels
- Hypoglycémie polyuro-polydipsie
- Asthénie Pâleur
- Anorexie Boulimie
- Douleurs abdominales Distension abdominale
- Constipation Diarrhée

L'examen clinique :

- Poids : (DS); Taille: (DS)
- BMI : Kg/m²
- Vitesse de croissance (cm/an) :

- SI : Envergure :

- Extrémités courtes Faciès poupin Front bombant
- Obésité facio-tronculaire Micro pénis Anomalie de la ligne médiane :
- Ptérygium Coli Cubitus Valgus Écartement mamelonnaire Thorax bombé
- Implantation basse des cheveux Lymphoedème des extrémités Anomalie métacarpien
- Examen cardio vasculaire :
- Examen pleuropulmonaire :
- Examen neurologique :
- Examen abdominal :
- Stade pubertaire :
 A P G (Taille verge : taille testicule Dt : taille testicule Gne :)
 A P M
- Autre dysmorphie :

L'examen para clinique :

- NFS: normal anormal
- Ions_{Ca}: normal anormal
- Fonction rénale : normal anormal
- VS:mm 1^{ère} H.....mm 2^{ème} H
- Bandelette Urinaire:
- Bilan thyroïdien: TSH us : T3 : T4 :
- Bilan coeliaque : Ac anti-transGt : Ac anti-gliadine: Ac anti-endomysium:
- IGF1 :(N : à)
- Age osseux : (Age chronologique :) différence :
- Caryotype : normal anormal
- Hormones sexuelles : Œstradiol : Testostérone : FSH : LH:
- IRM hypothalamo-hypophysaire :

Tests de stimulation GH :

- insuline :

	GLY CAP	GLY VEIN	GH	CORTI- SOL	ACTH
0					
15					
30					
45					
60					
90					
120					

- L dopa :

	GLY CAP	GLY VEIN	GH	CORTI- SOL	ACTH
0					
15					
30					
45					
60					
90					
120					

- Pic de GH :
- Pic cortisol :
- Glycémie inférieure :

- Pic de GH :
- Pic cortisol :
- Glycémie inférieure :

- ⇒ Déficit somatotrope : non oui
- ⇒ Déficit gonadotrope : non oui
- ⇒ Déficit thyroïdienne : non oui
- ⇒ Déficit corticotrope : non oui

RESULTATS

1. Données épidémiologiques

a. Age d'admission

Ø Pour le sous- groupe GHD :

- L'âge moyen de sous-groupe GHD était de 9ans et 1mois, avec une médiane de 9 ans et des extrêmes allant de 3 à 16 ans.

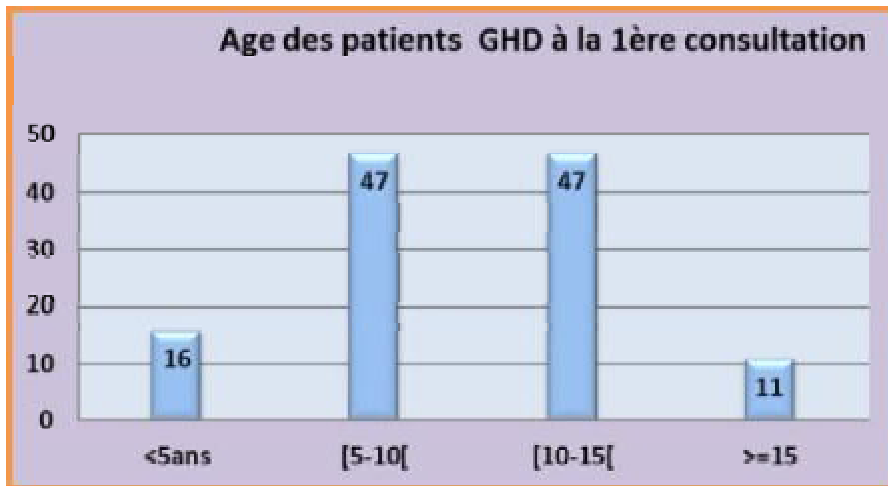


Diagramme n°1 : répartition des patients dans le sous-groupe GHD selon l'âge.

Ø Pour le sous-groupe ISS:

- L'âge moyen de sous-groupe ISS était de 9ans et 9 mois, avec une médiane de 9 ans et des extrêmes allant de 3 à 15 ans

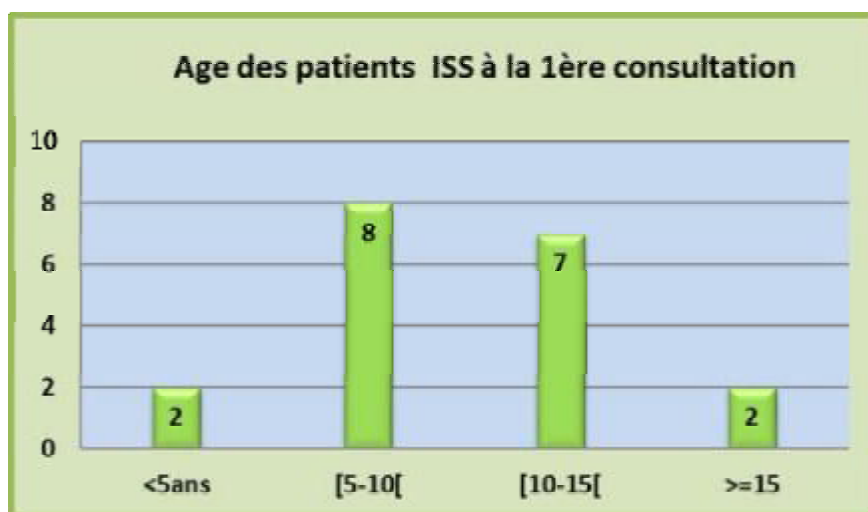


Diagramme n°2 : répartition des patients dans le sous-groupe ISS selon l'âge.

b. Le Sexe ratio

- Pour le sous-groupe GHD : on avait 121 patients dont 47 filles (39%) et 74 garçons (61%), soit un sexe ratio G/F de 1,57.

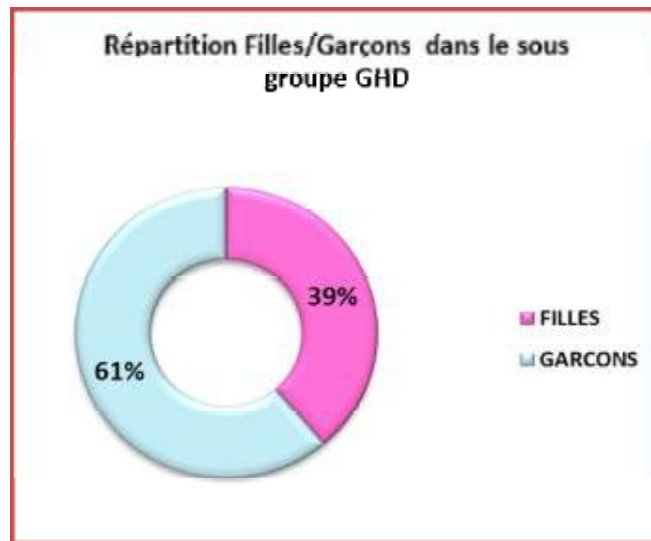


Diagramme n°3 : répartition selon le sexe dans le sous-groupe GHD

- Pour le sous-groupe ISS (Petite Taille Idiopathique) ils sont au nombre de 19 dont 9 filles (47%) et 10 garçons (53%), soit un sexe ratio G/F de 1,11.



Diagramme n°4: répartition selon le sexe dans le sous-groupe ISS

2. Antécédents

A. Personnels

a. Terme à la naissance

Ø Pour le sous-groupe GHD (N=121) :

- 113 patients sont nés à terme (93%).
- 8 patients sont des ex-prématurés (7%).

Ø Pour le sous-groupe ISS (N=19) :

- 14 patients sont nés à terme (74%).
- 3 patients sont des ex-prématurés (16%).
- 2 patients avaient un terme dépassé (10%).

b. Accouchement

Ø Pour le sous-groupe GHD :

- 93% (n=113) des enfants sont nés par voie basse, (dont 5 présentations de siège).
- 8 enfants (7%) sont nés par voie haute.

Ø Pour le sous-groupe ISS :

- 95% patients (n=18) sont nés par voie basse.
- 1 patient est né par voie haute (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 documenté n=95 ; pour la taille documentée n=17).

Ø Pour le sous-groupe GHD :

- La moyenne des poids à la naissance était de 3280g (2000-4500g).
- La moyenne des tailles à la naissance était de 51 cm (48-53cm).

Ø Pour le sous-groupe ISS :

- La moyenne des poids à la naissance était de 3154g (2500-3500g).
- La moyenne des tailles à la naissance était de 50cm (49-53).

d. Hypoglycémie néonatale

- Aucun cas d'hypoglycémie néonatale n'a été documenté.

e. souffrance néonatale

- un seul cas de souffrance néonatale a été documenté, elle était due à une détresse respiratoire (Score de Silverman à 8) pour laquelle le nouveau-né a été hospitalisé pendant 5jours dans l'unité de néonatalogie.

f. Autres

- Pas de notion d'ictère néonatal prolongé.
- Aucun cas de traumatisme crânien, d'infection neuroméningée ou d'irradiation cérébrale n'a été retrouvé.

Tableau n° 1 : Caractéristiques cliniques à la naissance des patients :

	GHD (N=121)	ISS (N=19)
Terme à la naissance :		
• A terme :	113	14
• Prématuré :	8	3
• Terme dépassé :	0	2
Accouchement :		
• VB :	113	18
• VH :	8	1
Poids moyen à la naissance (g):	3280(n=82)	3154(n=13)
Extrêmes :	2000-4500	2500-3500
Taille moyenne à la naissance (cm):	51(n=13)	50(n=4)
Extrêmes :	48-53	49-53
Souffrance néonatale :	1	0
Hypoglycémie :	0	0
Traumatisme crânien	0	0
Ictère néonatal prolongé	0	0
Infection neuroméningée	0	0
Irradiation cérébrale	0	0

B. Familiaux

a. Consanguinité

Parmi les enfants inclus dans l'étude ; 33 enfants présentent une consanguinité :

Tableau n° 2: répartition de la consanguinité dans les 2 sous-groupes GHD et ISS.

	GHD (N=121)	ISS (N=19)
1^{er} degré	24	2
2^{ème} degré	7	0

b. Notion de petite taille familiale

Dans le groupe ISS cette notion est retrouvée dans 5 cas (26 %).

3. Données cliniques

a. La taille :

Ø Pour le sous-groupe GHD :

La moyenne des déviations standards des tailles au moment de la consultation est de :

- 2,79 DS avec des extrêmes allant de -1,5 DS à moins de -4DS.
- 52% des patients ont une taille comprise entre [- 3,-4].
- 39% des patients ont une taille comprise entre [-2,-3 [.
- 4% des patients ont une taille inférieure à -4DS.
- 5% des patients ont une taille supérieure à -2DS.

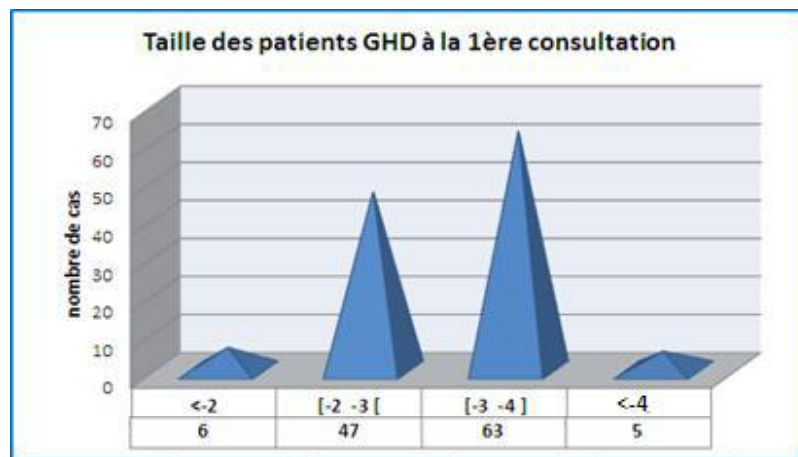


Diagramme n° 5 : répartition de la taille à la 1ère consultation des patients dans le sous-groupe GHD

Ø Pour le sous-groupe ISS

La moyenne des déviations standards des tailles au moment de la consultation est de :

- 2,9 DS avec des extrêmes allant de -1,5 DS à -4DS.
- 53% des patients ont une taille comprise entre [- 3,-4].
- 37% des patients ont une taille comprise entre [-2,-3 [.
- 10% des patients ont une taille supérieure à -2DS.
- Aucun patient n'a une taille inférieure à -4DS.

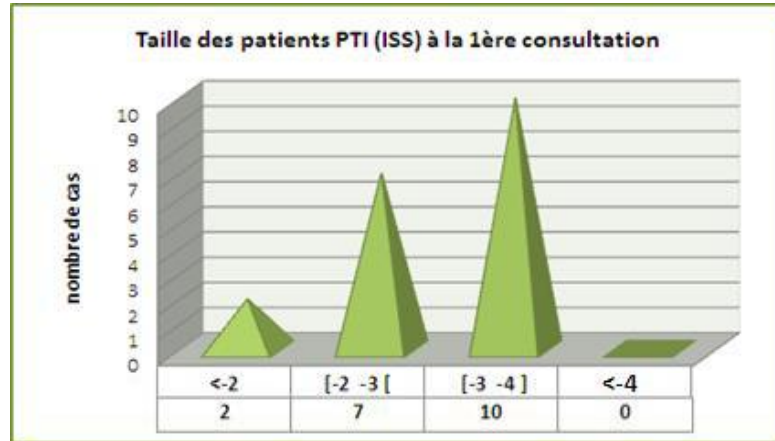


Diagramme n° 6 : répartition de la taille à la 1^{ère} consultation des patients dans le sous-groupe ISS.

b. Le poids:

Ø Pour le sous-groupe GHD :

La moyenne des déviations standards des poids au moment de la consultation est de :

- 2,2DS avec des extrêmes allant de -1DS à moins de -4DS.
- 26% des patients ont une taille comprise entre [- 3,-4].
- 63% des patients ont une taille comprise entre [-2,-3 [.
- 10% des patients ont une taille supérieure à -2DS.
- 1% des patients ont une taille inférieure à -4DS.

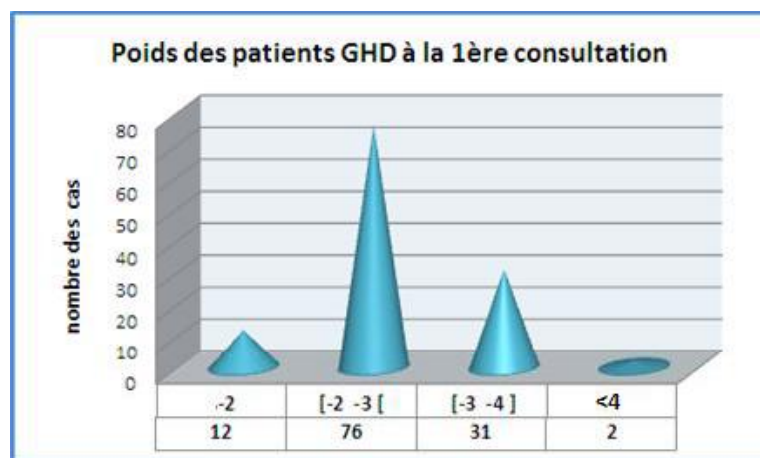


Diagramme n° 7 : répartition du poids à la 1^{ère} consultation des patients dans le sous-groupe GHD

Ø Pour le sous-groupe ISS :

La moyenne des déviations standards des poids au moment de la consultation est de :

- 2,1DS avec des extrêmes allant de -1DS à -4DS.
- 26% des patients ont une taille comprise entre [- 3,-4].
- 48% des patients ont une taille comprise entre [-2,-3 [.
- 26% des patients ont une taille supérieure à -2DS.
- Aucun patient n'a une taille inférieure à -4DS.

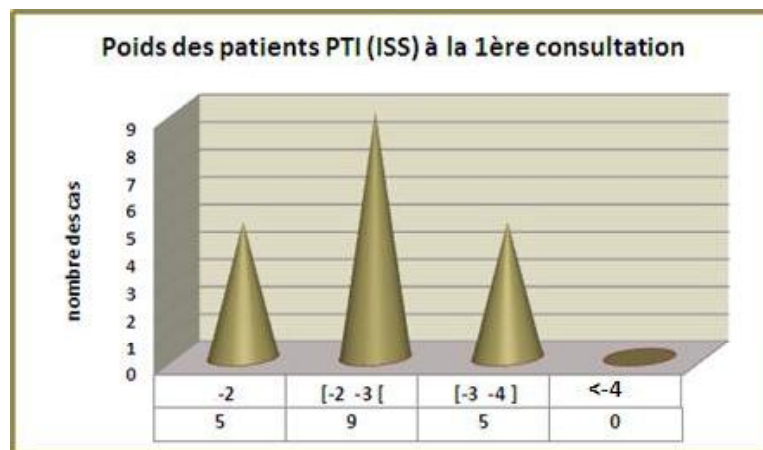


Diagramme n° 8 : répartition du poids à la 1^{ère} consultation des patients dans le sous-groupe ISS.

c. Courbe de croissance

- Les courbes de croissance sur les carnets de santé de 95% de nos patients ne sont pas remplies.
- Les courbes disponibles avaient montré un ralentissement avec changement du couloir de croissance.

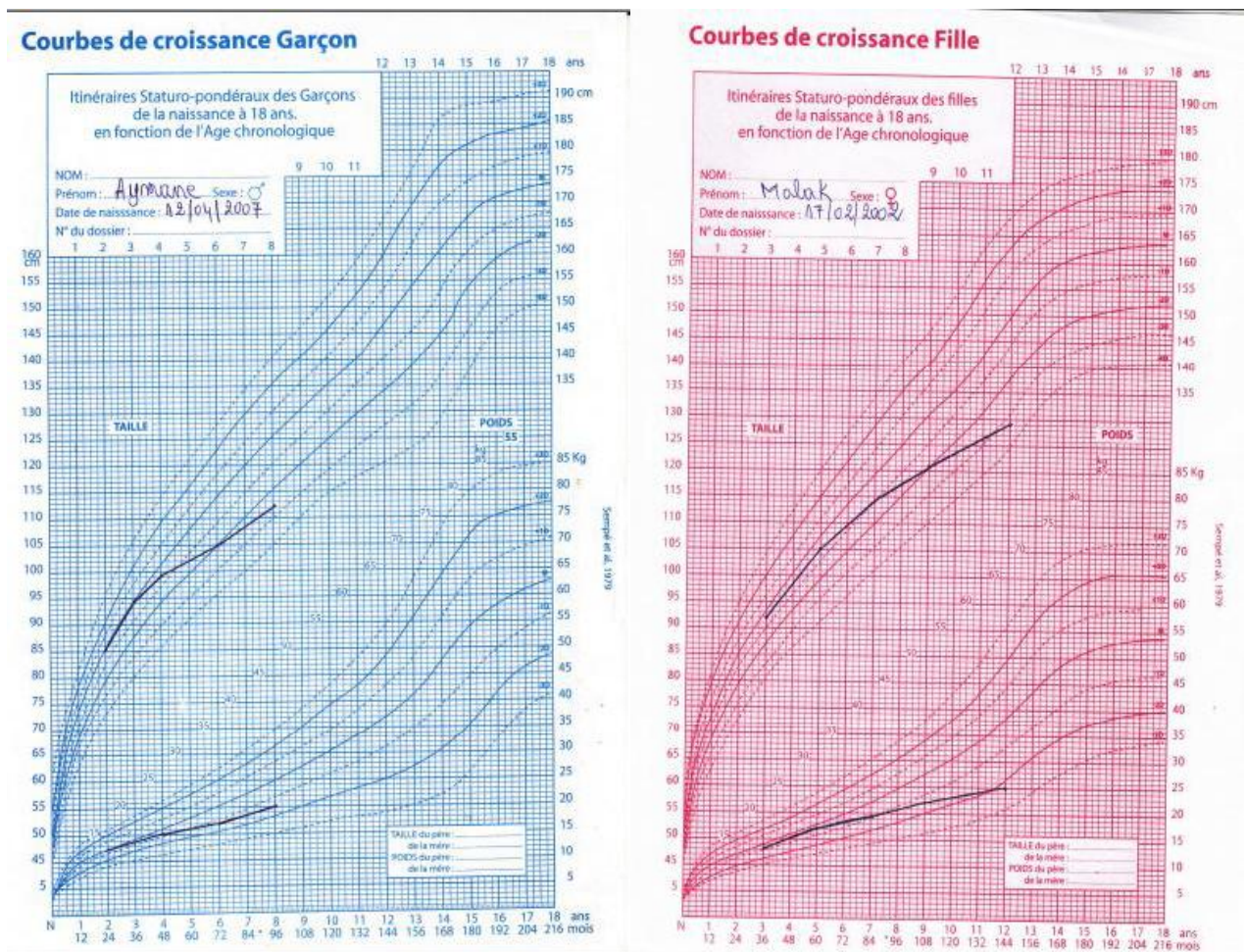


Figure n ° 1 : courbe de croissance chez un garçon (bleu) et une fille (rose) qui ont un déficit en GH.

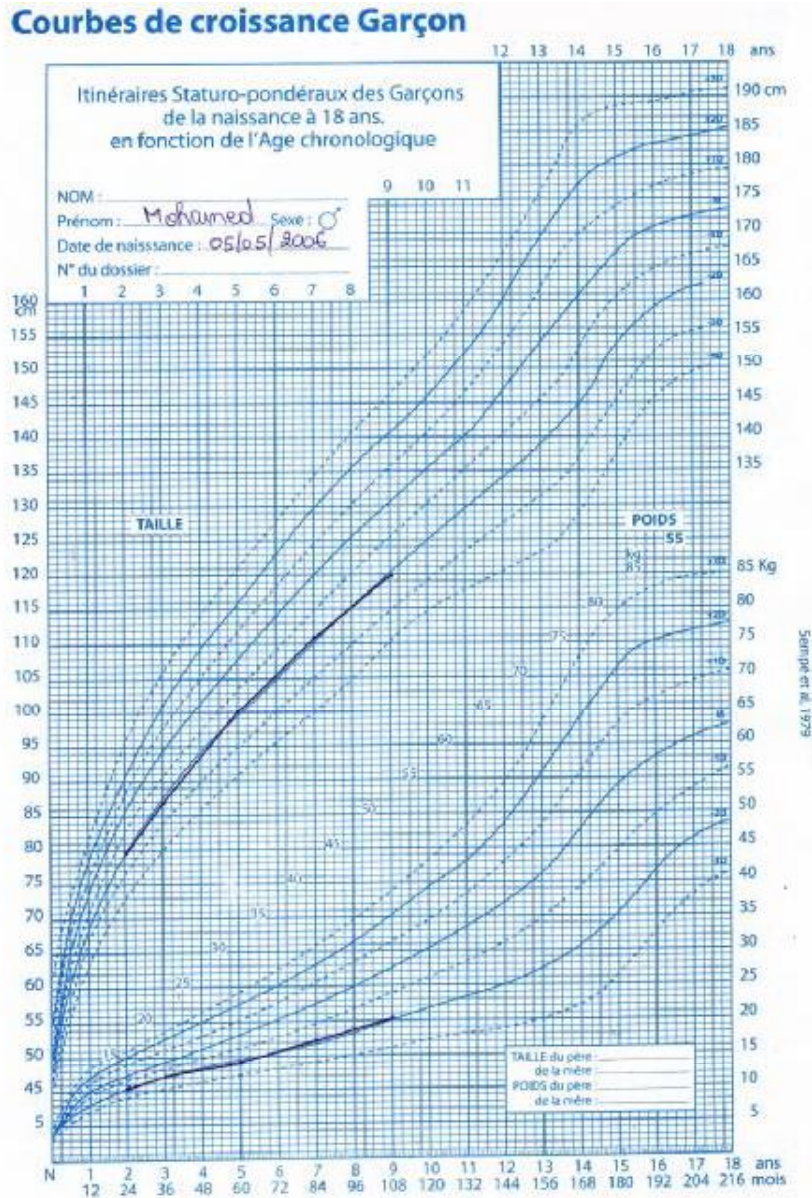


Figure n ° 2 : courbe de croissance chez un garçon avec petite taille idiopathique

d. morphotype

- Un morphotype caractéristique est retrouvé chez 86 patients :



Figure n°3 : Photo d'une fille de 7 ans avec RSP important : (P=13,8Kg (-3DS)et T=91cm (<-4 Ds)) avec une acromicrie (B)



Figure n°4 : Photos d'un garçon avec un retard statural important

e. Micro-pénis

- On a retrouvé un micro-pénis chez 15 garçons sur 74 soit 20%, et tous ces garçons ont un GHD.

f. Stade pubertaire

- 19 enfants de notre série présentent un retard pubertaire associé.

Tableau n°3 : Caractéristiques cliniques des patients à la 1ère consultation

	GHD (N=121)	ISS (N=19)
Age moyen de l'admission (ans)	9,1	9,9
Extrêmes :	3-17	3-15
Taille moyenne (DS)	-2,7	-2,9
Extrêmes :	-1,5 à <-4DS	-1,5 à -4DS
Poids moyen (DS)	-2,2	-2,1
Extrêmes :	-1DS à < -4DS	-1DS à -4DS
Morphotype		
-Typique de GH:	86	0
-Normal :	35	19
Micro-pénis :	15	0
Retard pubertaire :	19	0
Autres signes déficitaires	0	0

4. Données para-cliniques

a. NFS

- Une anémie est retrouvée dans 17% des cas, majoritairement microcytaire.

b. Glycémie et la fonction rénale

- la glycémie et la fonction rénale sont normales chez tous nos patients.

c. Bilan thyroïdien

- il est normal chez tous les enfants.

d. Bilan maladie cœliaque

- il est négatif chez tous les patients.

e. Dosage de l'IGF1

- Ø Pour le sous-groupe GHD : il est bas chez 83% des cas par rapport à l'âge.
- Ø Pour le sous-groupe ISS : il est bas chez 31% des cas par rapport à l'âge.

f. L'âge osseux

- Ø Pour le sous-groupe GHD :

- L'âge osseux moyen est de 6ans et 6 mois, avec des extrêmes allant de 1an à 13ans et demi.
- La différence moyenne âge chronologique – âge osseux est de 3 ans et 6 mois.

- Ø Pour le sous-groupe ISS :

- L'âge osseux moyen est de 7ans et 1 mois, avec des extrêmes allant de 1an et 8 mois à 12ans et demi.
- La différence moyenne âge chronologique – âge osseux est de 2ans et 9mois.

g. Caryotype

- Un caryotype a été réalisé chez toutes les filles (n=58) : il est normal dans tous les cas.

h. Les tests de stimulation :

✚ Les tests utilisés sont :

- Test à l'insuline (ITT :Insuline Tolerance Test) (N=140).
- Test à L-Dopa (N=136).

✚ Incidents :

- pour ITT :
 - o Un malaise hypoglycémique est survenu chez 27% des enfants.
 - o Le malaise est survenu majoritairement entre 15min et 45min après le début du test.
- pour la L-Dopa : on a noté la survenue des vomissements incoercibles, des vertiges chez 37% des patients, ce que nous a obligée parfois à administrer d'emblée un antiémétique par voie parentérale juste après l'administration de la L-Dopa, afin de prévenir et minimiser la survenue de ces incidents.

✚ le pic de GH après stimulation :

∅ pour le sous-groupe GHD :

Tableau n°4 : pic moyen de GH après stimulation dans le sous-groupe GHD

	Valeur moyenne de pic de GH après stimulation (ng/ml)	Extrêmes (ng/ml)	P value
ITT	3,64	0,14-8,97	0,00
L-Dopa	3,54	0,03-8,9	

- Les pics de GH ont été atteints en moyenne 45 min après l'administration d'insuline, et 60 min après l'administration de la L-dopa.
- Dans le groupe GHD, l'ITT (3,64ng/mL) a mieux stimulé la sécrétion de GH que la L-dopa (3,54 ng/mL) avec un p significatif à 0,00.
- les patients qui ont un GHD ont été répartis en 2 sous-groupes, selon qu'ils ont un déficit complet ou partiel :
 - o GHD complet : 69 (57%)
 - o GHD partiel : 52 (43%)

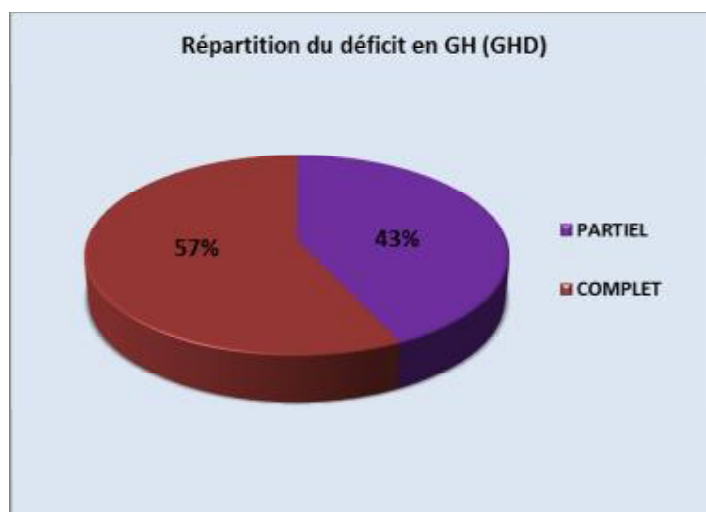


Diagramme n°9 : représentation des déficits retrouvés dans le sous-groupe GHD

∅ pour le sous-groupe ISS:

Tableau n°5 : pic moyen de GH après stimulation dans le sous-groupe ISS

	Valeur moyenne de pic de GH après stimulation (ng/ml)	Extrêmes (ng/ml)	P value
ITT	11,32	1,2-28,7	0,012
L-Dopa	12,27	2,8 - 15,7	

- Les pics de GH ont été atteints en moyenne 45 min après l'administration d'insuline, et 60 min après l'administration de la L-dopa.
- Dans le sous-groupe ISS, le test à L-dopa a permis une meilleure stimulation (12,27ng/mL) que l'ITT (11,32 ng/mL) avec un p significatif a 0,012.

✚ La concentration de GH à chaque point de temps après test de stimulation :

∅ Pour tous les patients GHD :

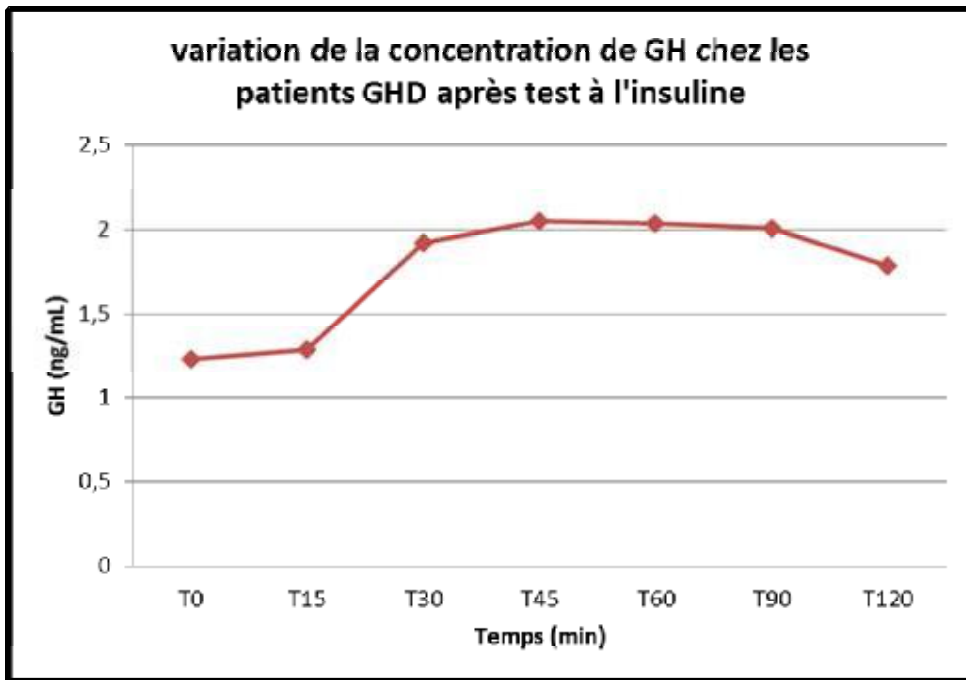


Diagramme n°10 : variation de la concentration de GH après ITT chez les patients GHD

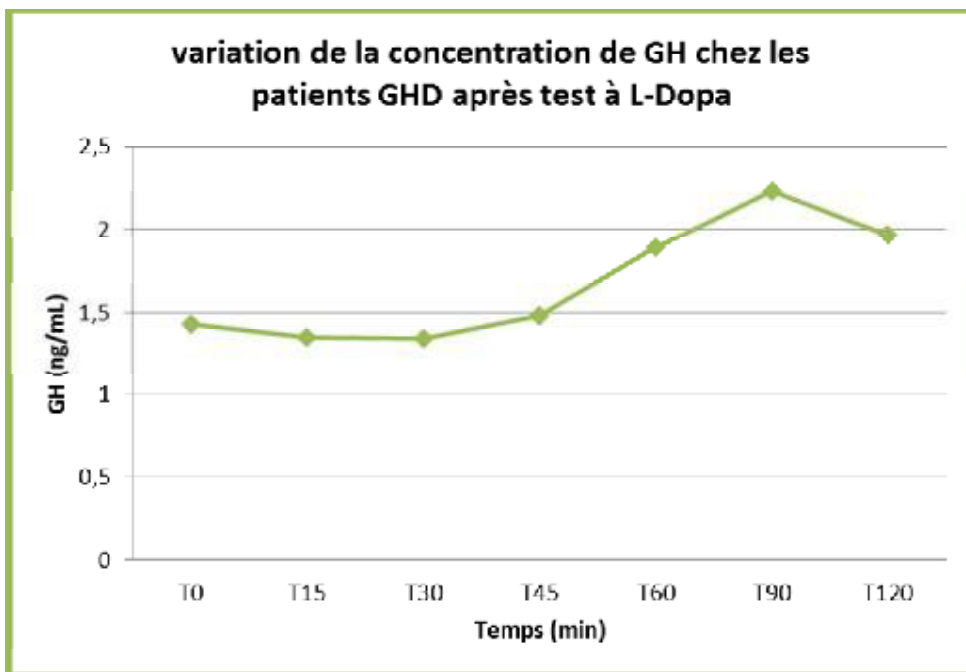


Diagramme n°11 : variation de la concentration de GH après test à L-Dopa chez les patients GHD

Ø Pour les patients GHD complet :

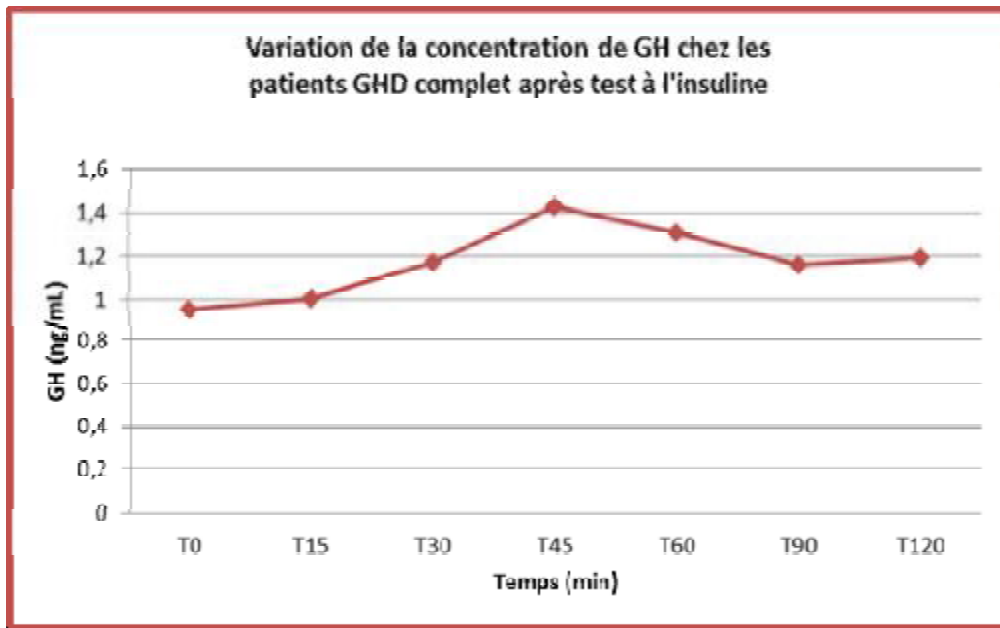


Diagramme n°12 : variation de la concentration de GH après ITT chez les patients GHD complet .

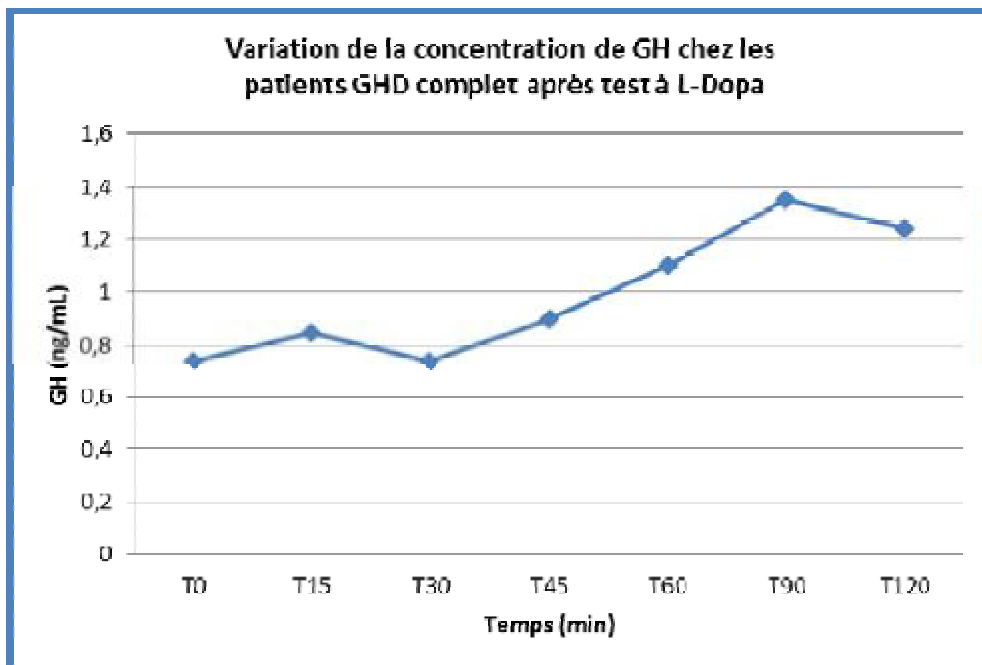


Diagramme n°13 : variation de la concentration de GH après test à L-dopa chez les patients GHD complet .

Ø Les patients GHD partiel :

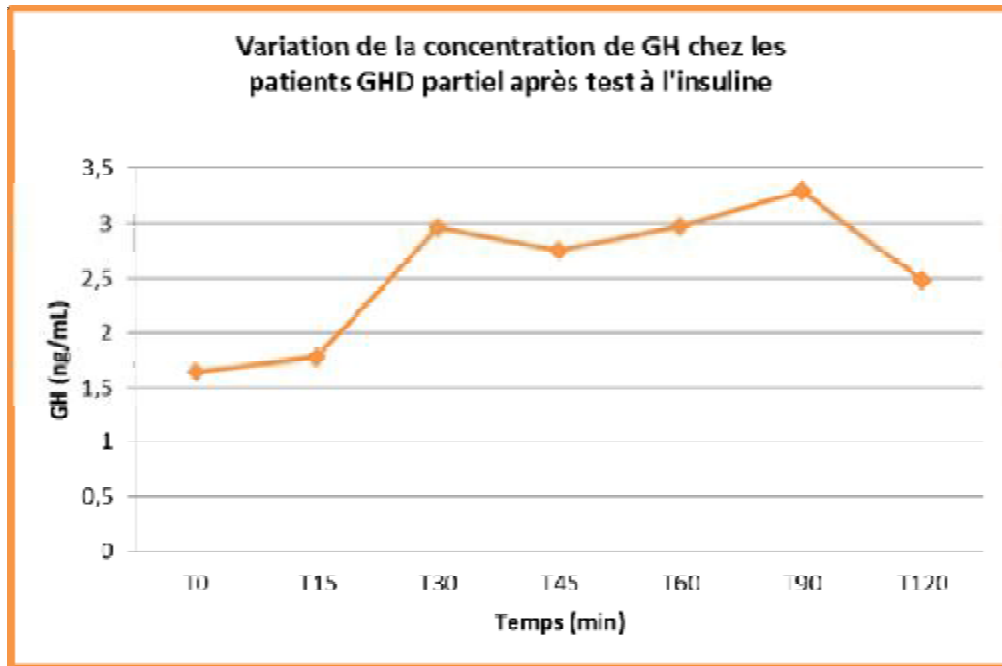


Diagramme n°14 : variation de la concentration de GH après ITT chez les patients GHD partiel .

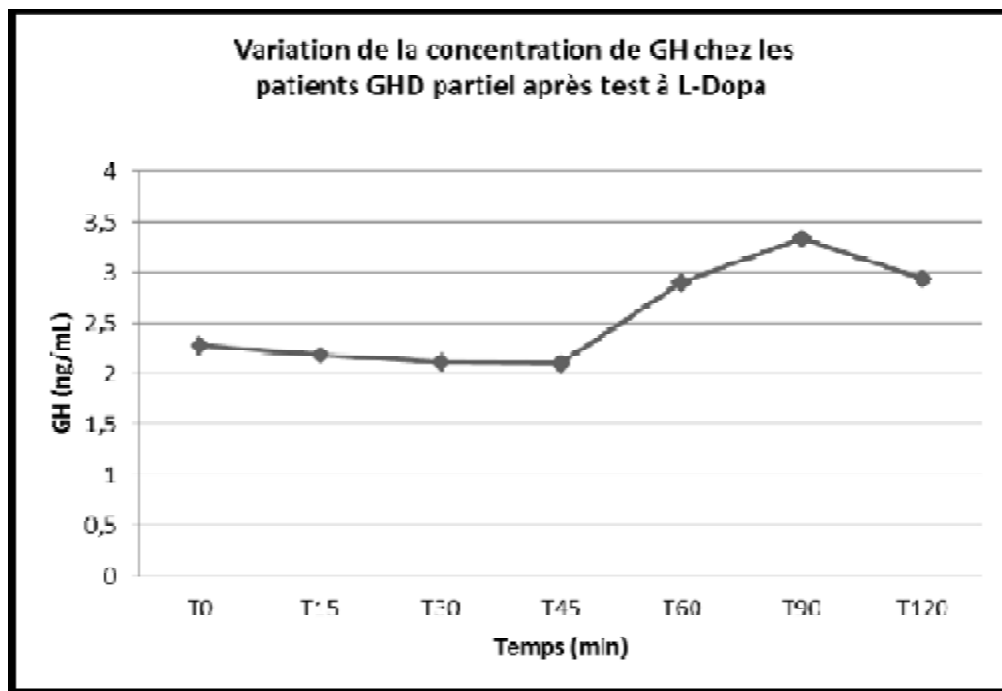


Diagramme n°15 : variation de la concentration de GH après test à L-dopa chez les patients GHD partiel .

Ø Les patients ISS :

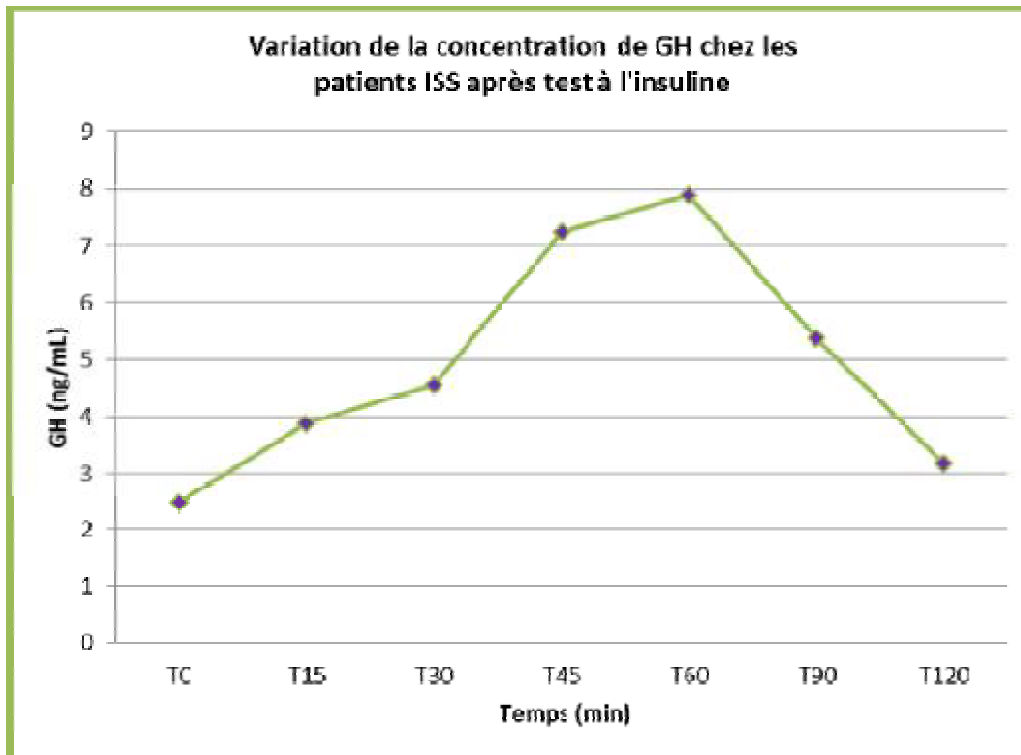


Diagramme n°16 : variation de la concentration de GH après ITT chez les patients ISS.

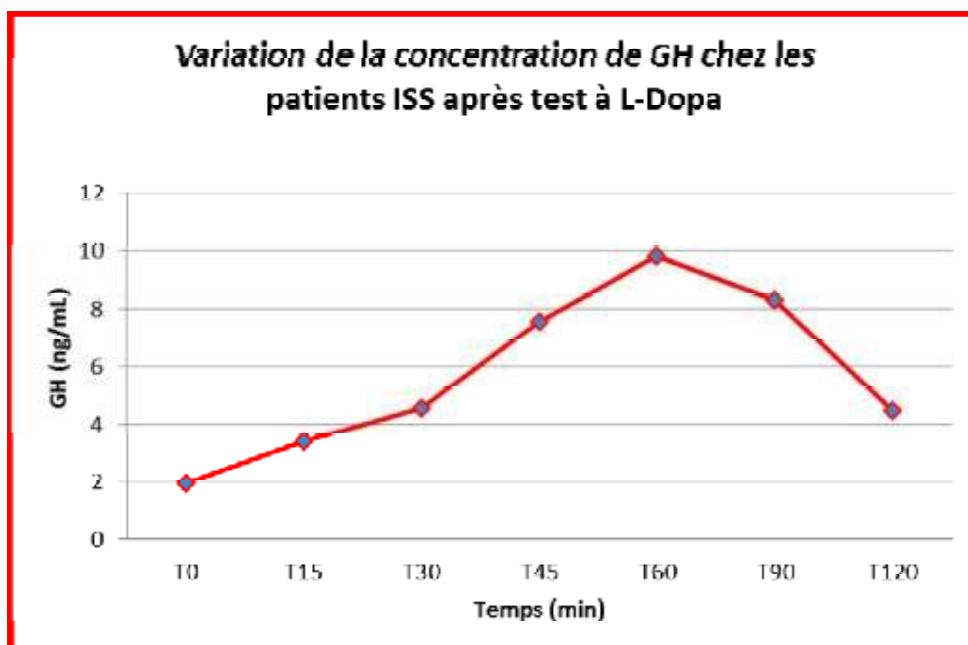


Diagramme n°17 : variation de la concentration de GH après test à L-dopa chez les patients ISS.

Ø Sous-groupe GHD

Tableau n°6 : variation de la sécrétion de GH après ITT et L-dopa dans le sous-groupe GHD

	ITT	L-Dopa	P value	Signification
Pic moyen de GH (ng/mL)	3,64	3,54	0.000	*
Ecart-type	2 ,27	2,55		
Moyenne de GH à T45 (ng/mL)	1,78	1,47	0,954	-
Ecart-type	1,72	1,8		
Moyenne de GH à T60 (ng/mL)	2,04	1,46	0,354	-
Ecart-type	1 ,85	1 ,44		
Moyenne de GH à T90 (ng/mL)	1 ,99	2,21	0.001	*
Ecart-type	2,0	2 ,33		
GHD complet (pic GH moyen (ng/mL))	2,45	2,07	0,00	*
Ecart-type	1,41	1,7		
GHD partiel (pic GH moyen (ng/mL))	5,19	5,54	0,093	-
Ecart-type	2,18	2,21		
IRM normale (pic GH moyen (ng/mL))	3,57	4,02	0,032	*
Ecart-type	1,2	2,48		

- En étudiant la variabilité de la sécrétion de GH après les tests de stimulation dans le groupe GHD, le test à l'insuline a permis une meilleure stimulation, et cette variabilité est significative avec un P à 0,00
- La moyenne de GH a T90 : le test a L-dopa a permis une meilleure stimulation avec un p significatif a 0,001
- Dans le sous-groupe GHD complet : pic moyen de GH après test à l'insuline est supérieur à celui après L-dopa, avec un P significatif à 0,00.
- Dans le sous-groupe GHD partiel : pic moyen de GH après test à L-dopa est supérieur à celui après insuline, avec un P non significatif à 0,093.
- Chez les patients qui ont une IRM normale, le pic moyen de GH après test à L-dopa est supérieur à celui après ITT, avec un P significatif à 0,032.

Ø Sous-groupe ISS :

Tableau n°7 : variation de la sécrétion de GH après ITT et L-dopa dans le sous-groupe ISS

	ITT	L-Dopa	P value	Signification
Pic moyen de GH (ng/mL)	11,32	12,27	0,012	*
Ecart-type	±7,58	±8,46		
Moyenne de GH à T45 (ng/mL)	7,17	11,5	-	-
Ecart-type	±6,62	±0,70		
Moyenne de GH à T60 (ng/mL)	7,90	9,20	0,566	-
Ecart-type	±7,1	±4,05		
Moyenne de GH à T90 (ng/mL)	5,39	9,14	0,339	-
Ecart-type	±4,00	±4,55		

- dans le sous-groupe ISS, la L-dopa a permis une meilleure stimulation, avec un p significatif à 0,012.
- Dans les temps T45, T60 et T90 : la moyenne de GH après L-dopa est supérieure à celle après ITT, mais avec un P non significatif.

Tableau n°8 : Tableau comparatif entre les 2 groupes GHD et ISS

	GHD	ISS	P value
Pic moyen de GH L-Dopa(ng /mL)	3,54	12,27	0,671
Ecart-type	±2,34	±8,46	
Pic moyen de GH -ITT (ng/mL)	3,14	11,32	0,835
Ecart-type	±2,27	±7,58	
La moyenne de GH L-dopa à T60	1,84	9,73	0,354
Ecart-type	±1,76	±7,28	
La moyenne de GH- ITT à T60	2,00	7,89	0,370
Ecart-type	±1,00	±7,13	
La moyenne de GH L-dopa à T90	2,19	8,29	0,620
Ecart-type	±2,21	2-13	
La moyenne de GH -ITT à T90	2,19	5,39	0,647
Ecart-type	±2,00	±4,00	

- On a pas trouvé d'association significative entre le sous-groupe ISS et GHD en ce qui concerne le pic moyen de GH, la moyenne de GH à T60,T90 min après les 2 tests de stimulation, mais y a une tendance à une meilleure stimulation par le test à L-dopa que l'ITT.

i. Dosages des autres hormones hypophysaires

Ce dosage a montré:

- un pan-hypopituitarisme chez un seul patient.
- 6 cas d'hypogonadisme.
- 9 cas de déficit corticotrope.
- l'exploration de la fonction thyroïdienne est normale chez tous les patients.

j. IRM cérébrale

Tous nos patients ont bénéficié d'une IRM hypothalamo-hypophysaire, qui est pathologique chez 29 (21%) d'entre eux:

- 15 cas d'hypoplasie de l'hypophyse (figure n°5) ;
- 11 cas du syndrome d'interruption de la tige pituitaire (SITP) (figure n°6) ;
- un cas de selle turcique vide (figure n°7 et n°8) ;
- un cas de kyste dermoïde ;
- un cas d'arachnoïdite (figure n°9).

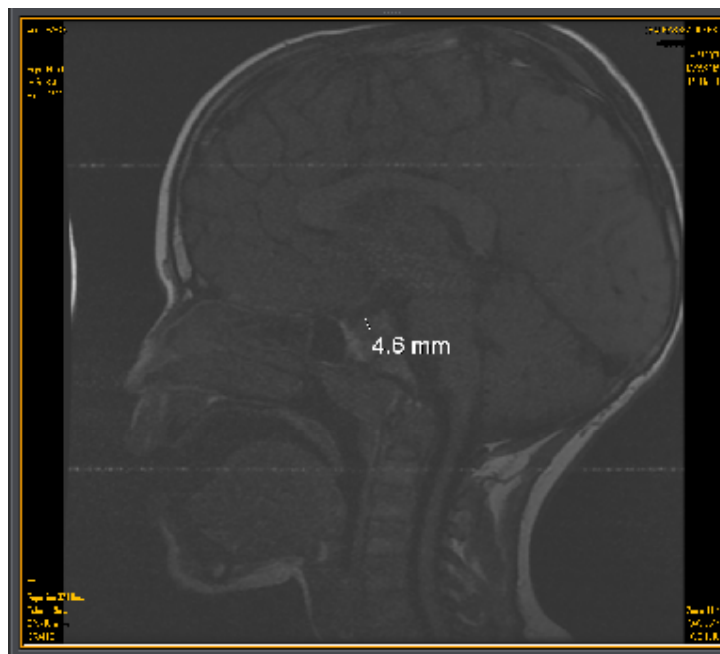


Figure n° 5: image IRM d'une coupe sagittale en T1 montrant une hypophyse grêle

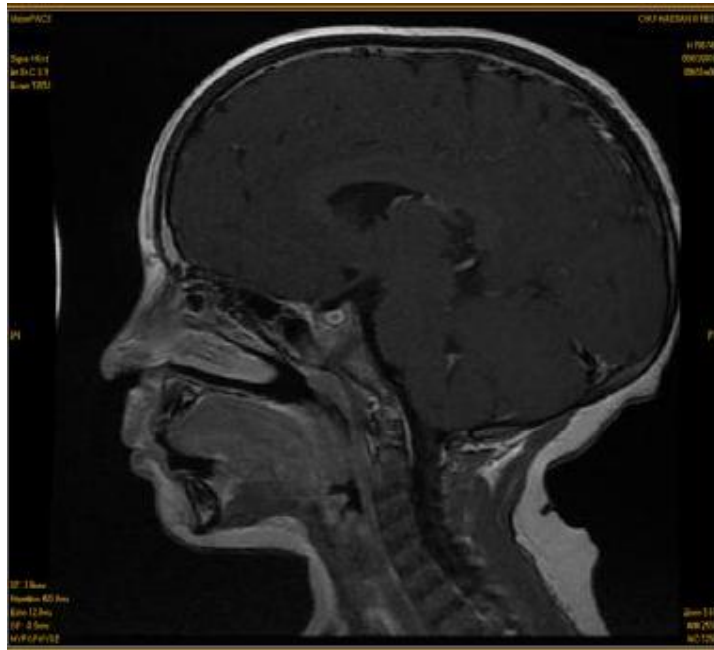


Figure n° 6 : image IRM d'une coupe sagittale en T1 avec injection de PDC montrant l'interruption de la tige pituitaire

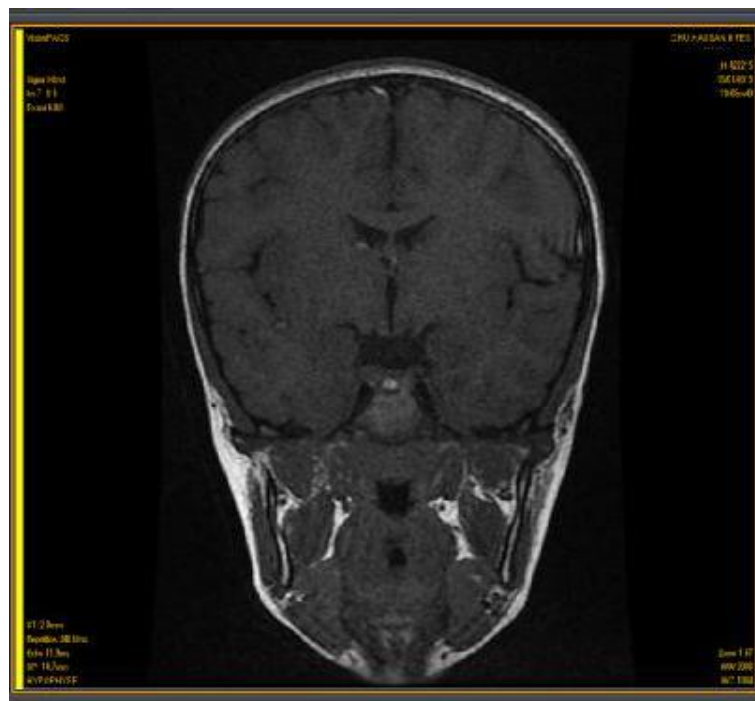


Figure n° 7 Image IRM d'une coupe coronale en T1 montrant selle turcique vide



Figure n° 8: image IRM d'une coupe sagittale en T1 injectée montrant une selle turcique vide



Figure n° 9: image IRM d'une coupe sagittale en T1 montrant une arachnoïdocèle

5. Etiologies du DGH

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



6. Traitement

- 98 patients sur 121 ont bénéficié d'un traitement par GH, dont 6 non mutualistes.
- La GH n'a pas été prescrite chez le malade porteur du kyste dermoïde, par crainte d'une augmentation du volume du kyste.
- Les 23 patients restants n'ont pas reçu le traitement vue le coût élevé de la GHr, et l'absence de couverture sociale.

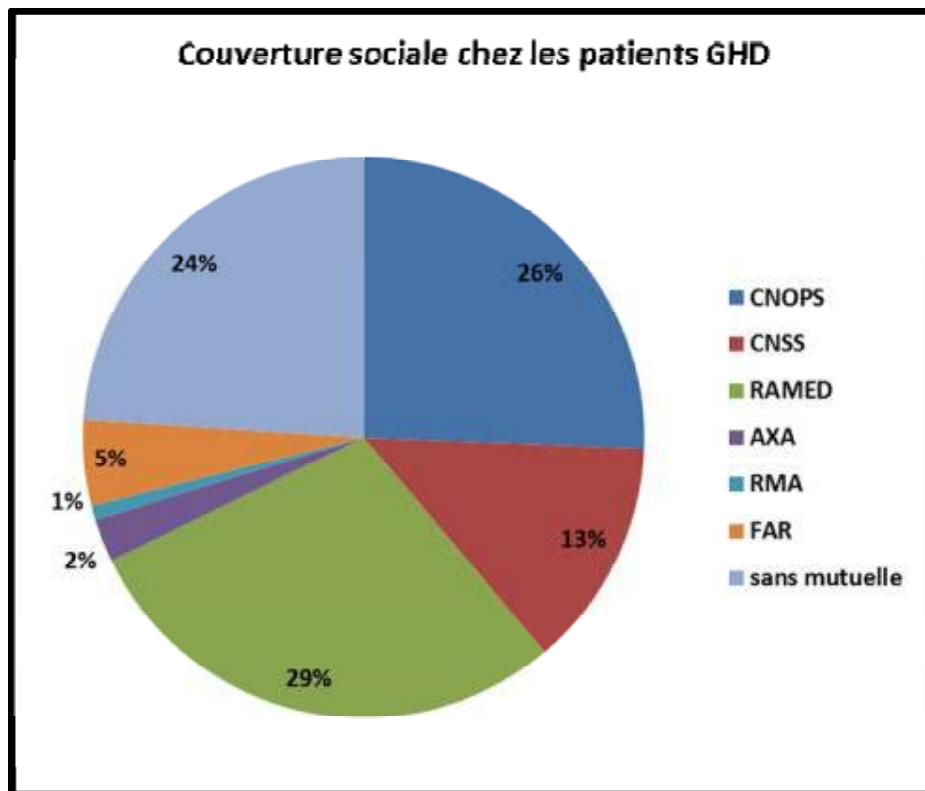


Diagramme n°18 : répartition des patients GHD selon leur couverture sociale.

a. L'hormone de croissance utilisée

- Genotropine®
- Norditropine®

b. Modalités d'administration

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

c. La 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.

d. suivi des malades

Les malades sont vus en consultation d'endocrinologie pédiatrique à l'hôpital du jour de service de pédiatrie tous les 3 mois, afin d'évaluer à la fois l'efficacité (le gain en terme du poids et de la taille) et la tolérance du traitement, ainsi que de prescrire le bilan annuel (IGF1, glycémie et l'âge osseux).

e. effets secondaires

Aucun effet secondaire lié au traitement n'a été mentionné.

DISCUSSION

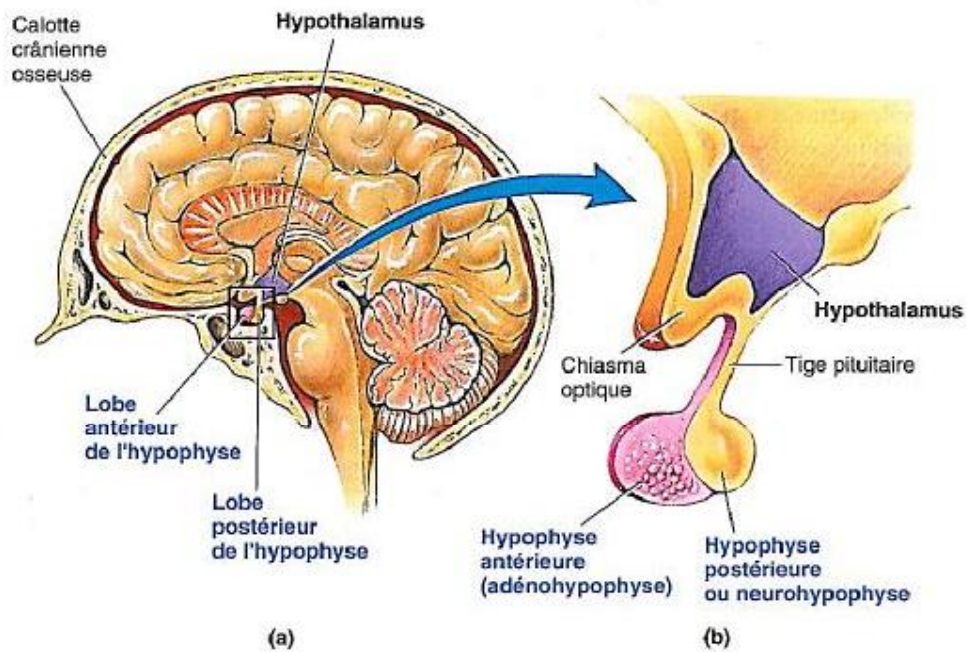
A-Rappel anatomique et embryologique :

L'hypophyse fait partie d'un ensemble anatomo-fonctionnel : l'appareil hypothalamo-hypophysaire, formé comme son nom l'indique, de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

L'hypophyse est une glande située dans la selle turcique, à l'intérieur du corps sphénoïde. Elle est recouverte par le diaphragme sellaire, située juste en dessous du chiasma optique [8].

Elle correspond à deux parties différentes par leur embryologie et leur anatomie, leur organisation microscopique et leurs fonctions : l'adénohypophyse et la neurohypophyse [8].

- L'adénohypophyse (hypophyse antérieure) ou glande pituitaire est composée de cellules endocrines spécialisées, organisées en follicules :
 - Cellules corticotropes(ACTH), somatotropes(GH), thyrotropes(TSH), gonadotropes (LH ,FSH) et lactotropes(PRL).
 - Cellules para-folliculaires.
- La neurohypophyse (hypophyse postérieure) constituée de terminaisons nerveuses de cellules qui résident dans l'hypothalamus, et qui sécrètent l'ocytocine (OCT) et la vasopressine (AVP).



Anatomie de l'hypophyse. a) rapports entre l'hypophyse, l'hypothalamus et le reste du cerveau. b) Vue agrandie de l'hypophyse et de ses rapports avec l'hypothalamus.

Figure n°10 : localisation de l'hypophyse [9]

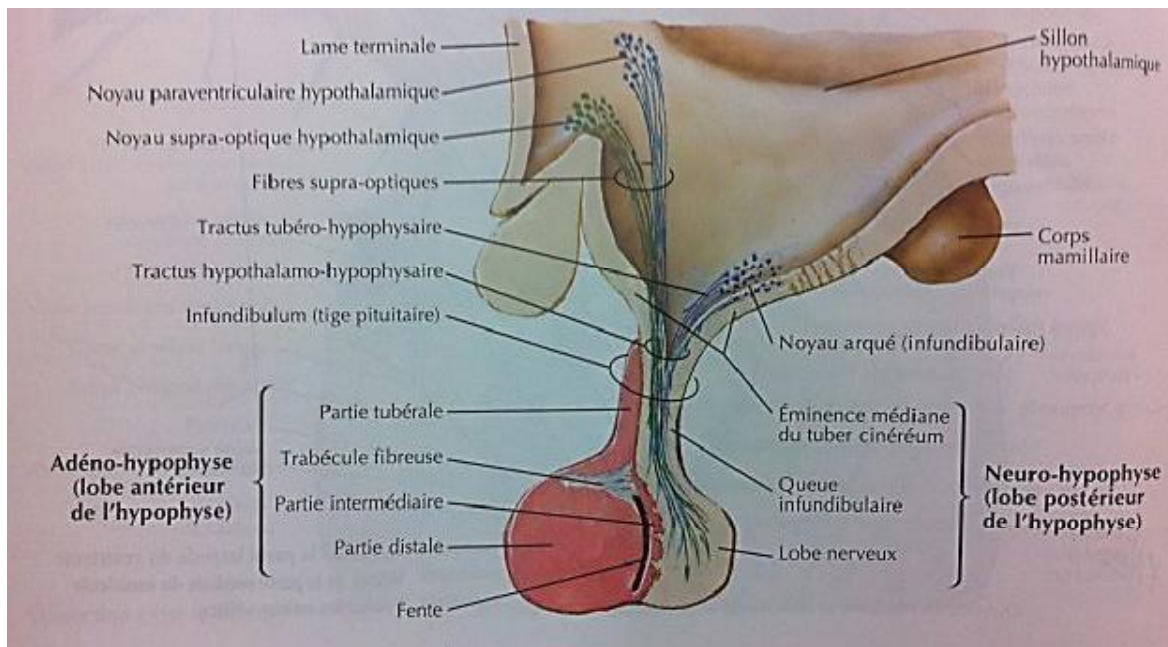


Figure n°11 : Schéma anatomique de l'hypophyse [10]

L'hypophyse est vascularisée par les artères hypophysaires supérieures et inférieures, branches de l'artère carotide interne. La vascularisation de l'antéhypophyse est sous la dépendance de l'artère hypophysaire supérieure via le système porte hypothalamo-hypophysaire au niveau de l'éminence médiane (infundibulum) et de la partie proximale de la tige pituitaire qui permet la communication entre les neurones hypothalamiques et les cellules de l'antéhypophyse.

La vascularisation de la neurohypophyse s'effectue séparément à partir de l'artère hypophysaire inférieure.

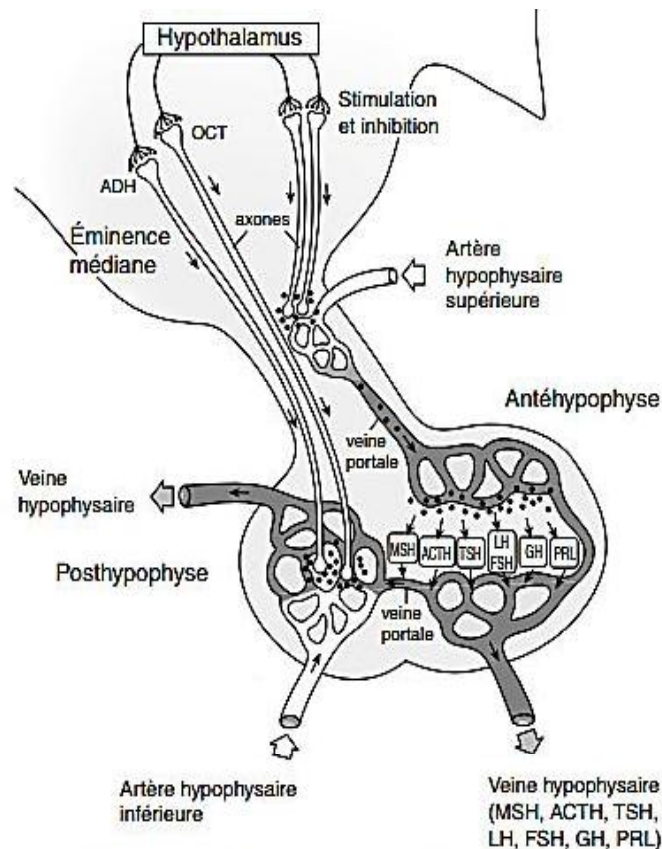


Figure 1 Représentation schématique de l'axe hypothalamohypophysaire et de sa vascularisation.

ADH : hormone antidiurétique ; OCT : ocytocine ; MSH: hormone mélanocytaire ; ACTH : corticotrophine ; TSH : hormone thyroïdienne ; LH : hormone lutéinisante hypophysaire ; FSH : hormone folliculostimulante hypophysaire ; GH : growth hormone ; PRL : prolactine.

Figure n°12 : schéma de vascularisation de l'hypophyse [8].

✓ Développement de l'hypophyse :

- Il est Précoce à partir de la 3ème semaine de gestation (3-9 semaines).
- L'adénohypophyse se développe à partir de la poche de Rathke issue d'une invagination de l'ectoderme au niveau de la cavité orale primitive (toit du stomodéum).
- La neurohypophyse (posthypophyse), d'origine neuroectodermique, se développe à partir d'une évagination de la partie ventrale du diencephale.
- Le développement et la différenciation de l'hypophyse sont ordonnés par différents facteurs qui interviennent en cascade de façon temporelle et spatiale, faisant intervenir de nombreux gènes de signalisation provenant de structures adjacentes (diencephale e cellules mésenchymateuses), ainsi que des facteurs de transcription.
- Plusieurs gènes impliqués : PIT1, PROP1, HESX1, LHX3, LHX4, Sox3, Gli2...

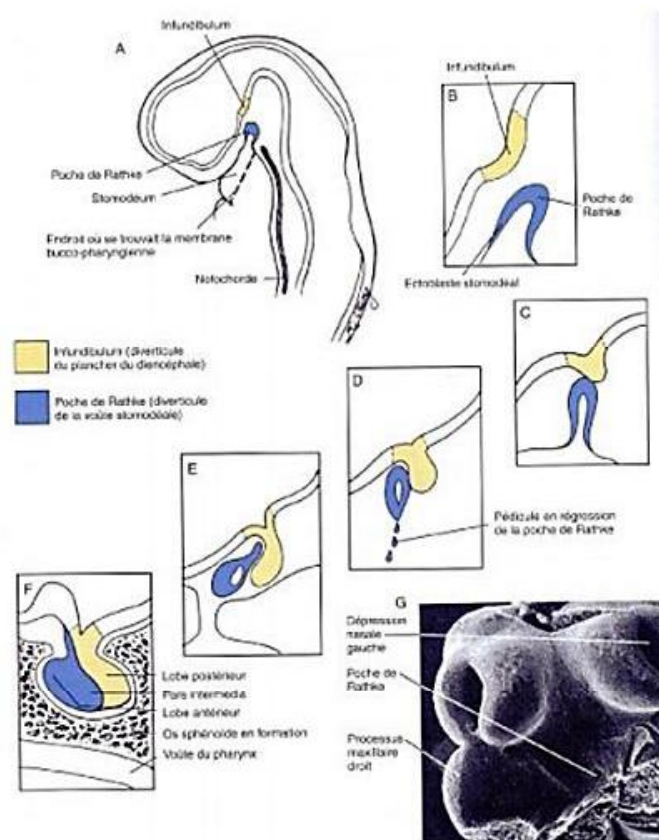


Figure n° 13 : Schéma d'embryologie de l'Hypophyse [11]

B- PHYSIOLOGIE DE L'AXE SOMATOTROPE

1- Structure de la GH

L'hormone de croissance (GH) 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 [12].

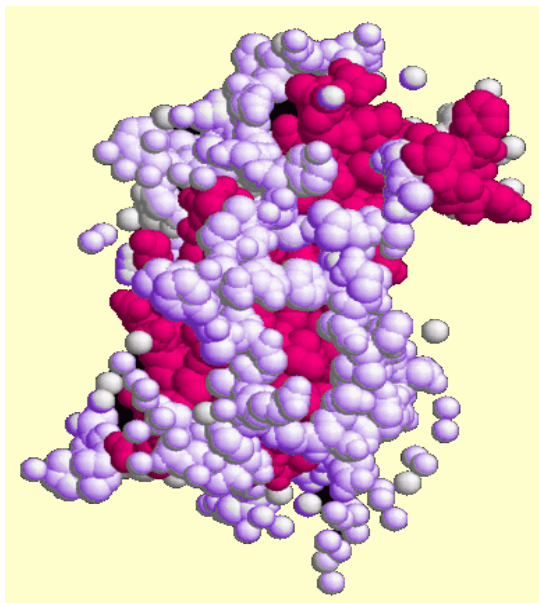


Figure n°14 : Représentation de l'hormone de croissance

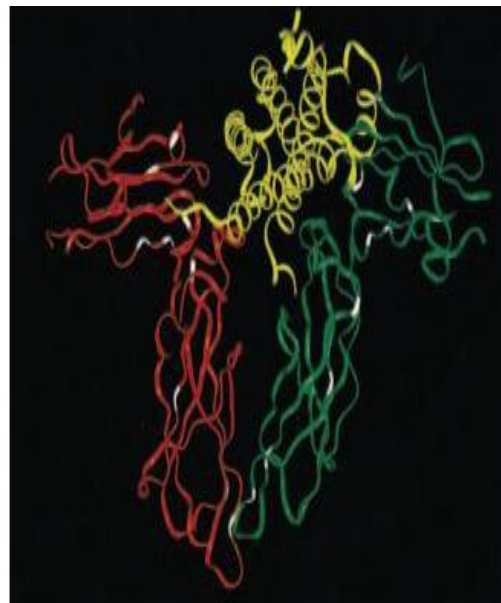


Figure n° 15 : structure tridimensionnelle du complexe GH-domaine extracellulaire du récepteur

[14] .

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 [13]

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- La régulation de la sécrétion de GH :

On peut décrire, au moins trois niveaux de régulation:

§ Les régulateurs directs : des peptides dont les récepteurs sont présents dans la membrane des cellules somatotropes.

§ Les régulateurs indirects : sont des neuromédiateurs, peptidiques ou non, dont l'action s'exerce essentiellement via les régulateurs directs.

§ Les modulateurs hormonaux systémiques et les facteurs nutritionnels interviennent pour intégrer au niveau de l'organisme entier les mécanismes de régulation.

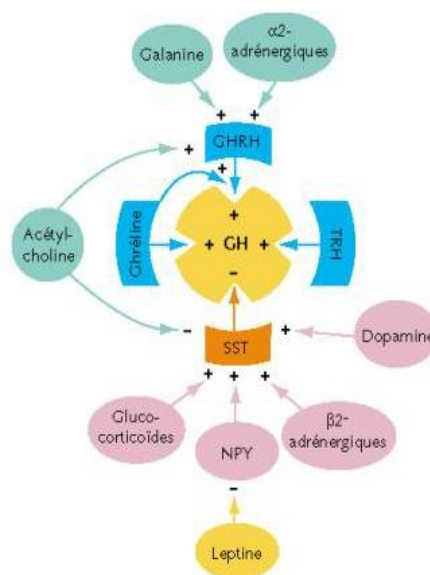


Figure n°16 : Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion de l'hormone de croissance [14]

a – Les régulateurs directs :

§ La Somatolibérine ou GHRH (growth hormone releasing hormone):

- Le gène est situé sur le chromosome 20.
- Ce gène est exprimé dans les cellules hypothalamiques du noyau ventromédian et du noyau arqué.
- L'administration de GHRH intra veineuse entraîne une libération de GH proportionnelle à la dose administrée jusqu'à 1 µg/kg , dose qui produit l'effet maximal [15].

§ La Somatostatine ou SST

- Elle est produite aussi en dehors de l'hypothalamus, elle a été trouvée dans d'autres structures nerveuses comme le cortex, le thalamus, la moelle, le cervelet ainsi que dans le tube digestif [14].
- Elle inhibe la libération de GH mais pas sa synthèse [14].

§ La Ghréline

- C'est un peptide de 28 aminoacides.
- En dehors de l'estomac qui semble être la source principale de la ghréline, le gène de la ghréline est aussi exprimé dans des neurones hypothalamiques du noyau arqué et dans l'hypophyse [16].
- La ghréline est un stimulateur puissant de la sécrétion de GH.
- La sécrétion de la ghréline est inhibée par la somatostatine, mais la GH elle-même n'a pas d'influence sur sa sécrétion [17].
- Chez l'enfant la possibilité d'un rétrocontrôle inhibiteur de la GH sur la sécrétion de la ghréline est controversée [18, 19].
- 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 [20].

§ La Thyrolibérine ou TRH

- C'est un tripeptide sécrété par hypothalamus et antéhypophyse y compris les cellules somatotropes.
- Elle stimule la sécrétion de GH dans certaines conditions pathologiques (acromégalie, diabète type 1, hypothyroïdie).

b – Les régulateurs indirects :

D'autres peptides et plusieurs neuromodulateurs jouent un rôle important dans la régulation de la sécrétion de la GH.

§ La galanine :

- L'injection de la galanine chez l'homme stimule la libération de GH, sans doute par une voie indirecte, car la galanine ne stimule pas la libération de GH par les cellules hypophysaires in vitro [14].

§ La calcitonine :

- Produite par les cellules médullaires de la thyroïde, elle diminue la réponse de GH à GHRH.

§ NPY (neuropeptide Y) :

- Puissant inhibiteur de la GH, probablement par une stimulation de la libération de la somatostatine.

§ Acétylcholine :

- Joue un rôle important dans l'activation de la sécrétion pulsatile de la GH.

§ Les catécholamines :

- La dopamine a une action stimulante sur la sécrétion de GH par une suppression de l'action de la somatostatine.
- La stimulation des récepteurs α 2-adrénergiques stimule la libération de GH.
- Les récepteurs β -adrénergiques font partie des circuits inhibiteurs.
- D'autres neuromédiateurs peuvent être impliqués dans la régulation de la GH (sérotonine, histamine, N-méthyl-D,L-aspartate, ...)

c – Les régulateurs hormonaux :

§ Leptine :

- une hormone sécrétée par les adipocytes [21].
- la leptine stimule la sécrétion de GH, à la fois par un effet direct et indirect par inhibition de la sécrétion tonique de somatostatine [22].
- Un déficit somatotrope dans une famille ayant une mutation inactivatrice du récepteur de la leptine a été retrouvé [23,24].

§ Glucocorticoïdes:

- Ils diminuent la sécrétion de GH, en stimulant l'action inhibitrice de la somatostatine [14].
- A noter l'effet paradoxal d'une administration aiguë chez un sujet normal qui entraîne une élévation transitoire du taux de GH [25].

§ Stéroïdes sexuels :

- la modulation de la sécrétion de la GH sous l'influence des stéroïdes sexuels est attestée par de multiples observations en clinique humaine [26].
- il existe une forte corrélation entre le taux de la testostérone d'une part, et le taux de sécrétion de la GH et les taux de l'IGF-1 d'autre part, de même chez les filles l'œstradiol stimule la production de GH et de l'IGF1.

§ Hormones thyroïdiennes :

- L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie diminue la sécrétion de GH, et cela par l'intermédiaire de la somatostatine et peut être de la GHRH [27].

§ Glucagon :

- L'administration du glucagon entraîne une sécrétion tardive de GH (2 à 3h après l'injection) [28].

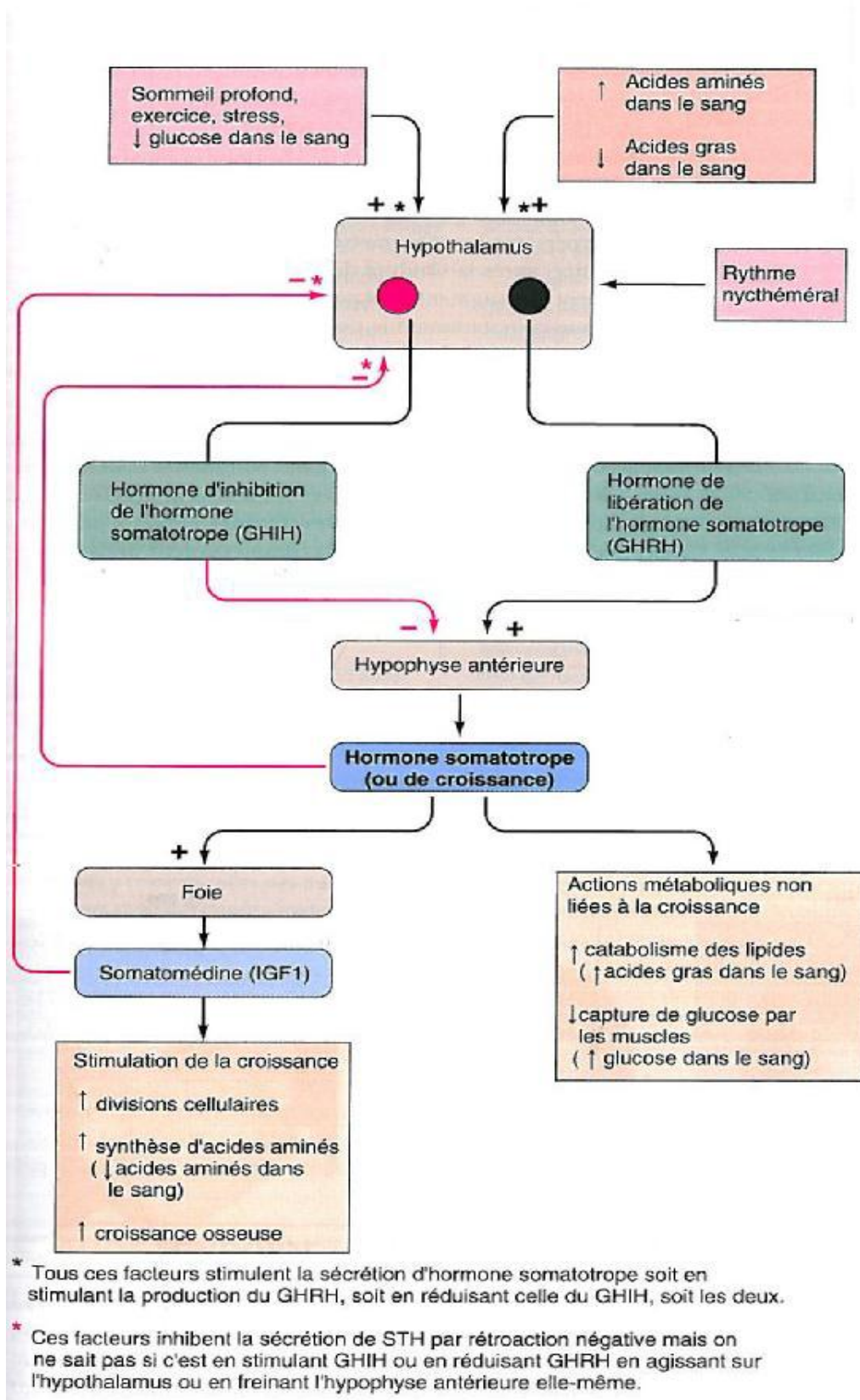


Figure n° 17 : Contrôle de la sécrétion de l'hormone de croissance [29]

d – Rétrocontrôle de la sécrétion de GH :

Les facteurs intervenant dans le rétrocontrôle de la sécrétion de la GH se situent à plusieurs niveaux, périphériques et centraux.

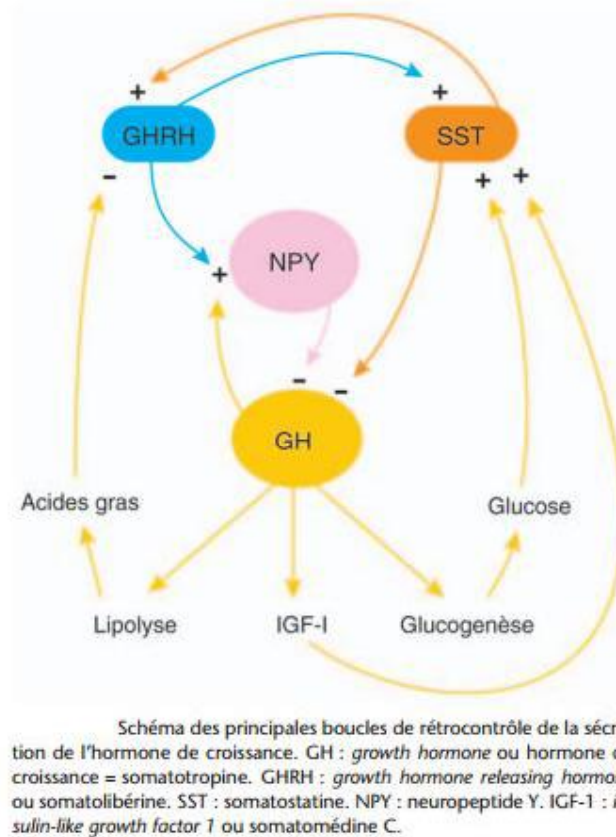


Figure n°18 : les principales boucles de rétrocontrôle de la sécrétion de GH [14]

§ Les facteurs nutritionnels :

○ Glucose :

- L'administration de GH a des effets diabétogènes si les mécanismes contre-régulateurs sont défectueux ou artificiellement bloqués.
- En revanche l'hyperglycémie freine la sécrétion de GH probablement par l'intermédiaire de la somatostatine [14]

○ Aminoacides :

- L'arginine est un aminoacide basique essentiel, est un sécrétagogue puissant, agit sur la sécrétion de la somatostatine.

- D'autres aminoacides ont été reconnus comme capables de stimuler la sécrétion de GH, tous sont des aminoacides basiques : histidine, lysine, ornithine [30].

o Lipides et acides gras :

- L'hormone de croissance stimule la lipolyse et donc l'élévation des acides gras libres.

In vivo chez les hommes âgés, l'administration d'un bloqueur de la libération des acides gras libre (Acipimox*), augmente très fortement la sécrétion de GH après GHRH [31].

§ IGF-1

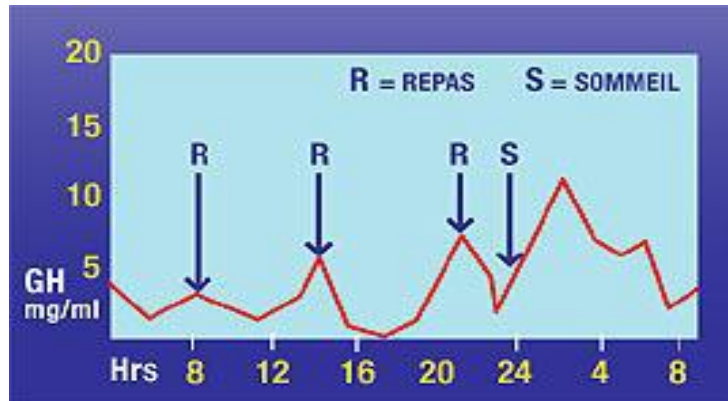
- Chez l'homme, la perfusion d'IGF-1 recombinante diminue rapidement la pulsativité de la GH, et son taux de sécrétion [32].
- L'effet inhibiteur de l'IGF-1 s'exerce au niveau hypothalamique via une stimulation de la libération de somatostatine [33].

e – Autocontrôle par la GH

- Il existe une boucle courte de régulation GH \rightarrow GH, démontrée par diverses expériences chez le rat et chez l'homme [14].
- Le récepteur de la GH est exprimé dans les neurones à NPY, un des peptides freinateurs de la sécrétion de GH, la GH pourrait donc aussi par ce circuit GH \rightarrow GHRH \rightarrow NPY \rightarrow GH freiner sa propre sécrétion.
- L'injection de GH diminue la réponse aux tests de stimulation avant même que les taux de l'IGF1 ne s'élèvent.
- L'administration de GH recombinante 20Kda supprime de façon significative la sécrétion de la GH 22Kda, démontrant ainsi de façon péremptoire l'existence d'une boucle courte de rétrocontrôle [13].

3- La sécrétion de GH :

- La GH, dans toutes les espèces étudiées, est sécrétée de façon pulsatile.
- Dans l'espèce humaine, on observe 8 à 13 pics par 24 heures. C'est pendant le sommeil que l'amplitude des pics est maximale.



- La sécrétion de GH est variable en fonction de plusieurs facteurs :

Ø L'âge:

La fréquence des pulsations est maximale chez le nouveau-né, passe par un nadir dans la période pré-pubertaire et s'accélère pour culminer en fin de puberté où les taux sont triplés. Elle diminue ensuite avec le vieillissement [34]

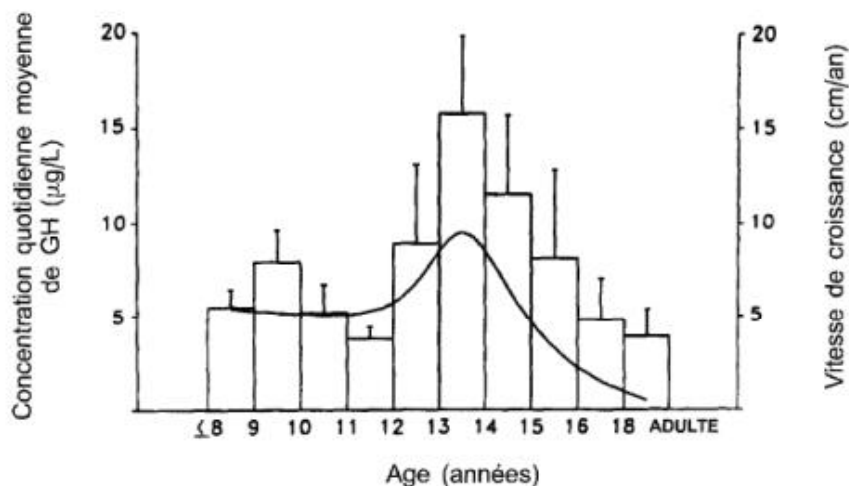


Figure n°20 : Evolution avec l'âge des concentrations quotidiennes moyennes de GH

[34].

Ø 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 [34].

Ø 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 [23,34,].

Ø Le jeûne:

La dénutrition et le jeûne augmentent les pics alors que la réalimentation restaure des niveaux normaux [34,35]

Ø La composition corporelle:

La fréquence des pulsations est corrélée négativement à la masse corporelle et le taux de sécrétion diminue quand l'index de corpulence (ou body mass index BMI) augmente.

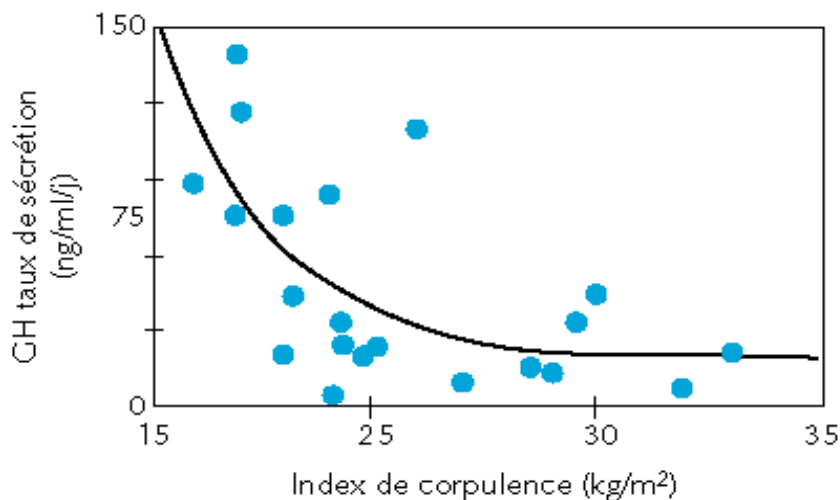


Figure n°21 : Variation du taux de sécrétion de l'hormone de croissance chez l'homme adulte en fonction de la corpulence [26]

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)	

Tableau n°8: Principaux effecteurs de la sécrétion de GH chez l'homme [12].

4- Formes circulantes de GH:

- La GH sérique circule sous forme libre ou liée à des protéines, parmi celles-ci, l'alpha 2 macroglobuline et surtout GHBP (GH-Binding Protein), qui a une haute affinité et une faible capacité [14].
- La GHBP lie préférentiellement la GH 22 Kda.
- La demi-vie de la GH est considérablement augmentée lorsqu'elle est liée à la GHBP.
- Chez l'homme 45 % de la GH circulante est liée à l'état d'équilibre à la GHBP [36].
- 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 re-diminue au cours de la vieillesse [37,38].
- La GHBP est régulée positivement par les œstrogènes et négativement par la testostérone [39,40].
- La GH liée à la GHBP reste dosable par la plupart des immuno-essais courants [14].

- La GHBP n'est pas clairement GH-dépendante, car les taux ne sont pas augmentés chez l'acromégale.
- Elle est basse dans des cas de GHD [41], malnutrition, hypothyroïdie, diabète non contrôlé [42], cirrhose hépatique [43], insuffisance rénale chronique [44].
- 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 [45].
- Le taux de GHBP est considéré comme un bon index de la sensibilité des tissus à l'hormone de croissance, la corrélation est étroite entre le taux de GHBP et le nombre de récepteurs présents sur les lymphocytes B et T, chez les enfants GH-déficients, il existe une étroite corrélation entre le taux de la GHBP avant traitement et la réponse au traitement par GH [46].
- Dans la majorité de cas de résistance à la GH, la GHBP sérique est indétectable [47,48].

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 dont on connaît actuellement l'IGF1 et l'IGF2.
- Leur nom vient de leur ressemblance structurale et fonctionnelle avec la proinsuline.

Elles agissent à la fois comme médiateurs de l'action de la GH, mais aussi directement dans divers tissus notamment gonadiques [49].

- 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 stimulant,
 - La nutrition : le jeun entraîne une diminution de la transcription du gène de l'IGF1; La restriction protéique entraîne également une résistance à l'action d'IGF1. Les états de malnutrition protéino-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, le taux d'IGFI s'élève brutalement pour ne revenir à des taux adultes que bien après la fin de la puberté [40].
- 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 [50].
 - Les IGFs ne sont pas stockées, ils sont directement éliminés par le rein.

a. Action sur la différenciation cellulaire

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 [51].
- Sur le tissu adipeux.

b. Action sur la prolifération cellulaire

- Les IGFs agissent sur de nombreuses cellules: chondrocytes, ostéoblastes, kératinocytes, muscle squelettique, cellules de la granulosa, spermatogonies et cellules de sertoli, cellules folliculaires thyroïdiennes [52].
- Les lymphocytes périphériques possèdent des récepteurs à l'hormone somatotrope [53].

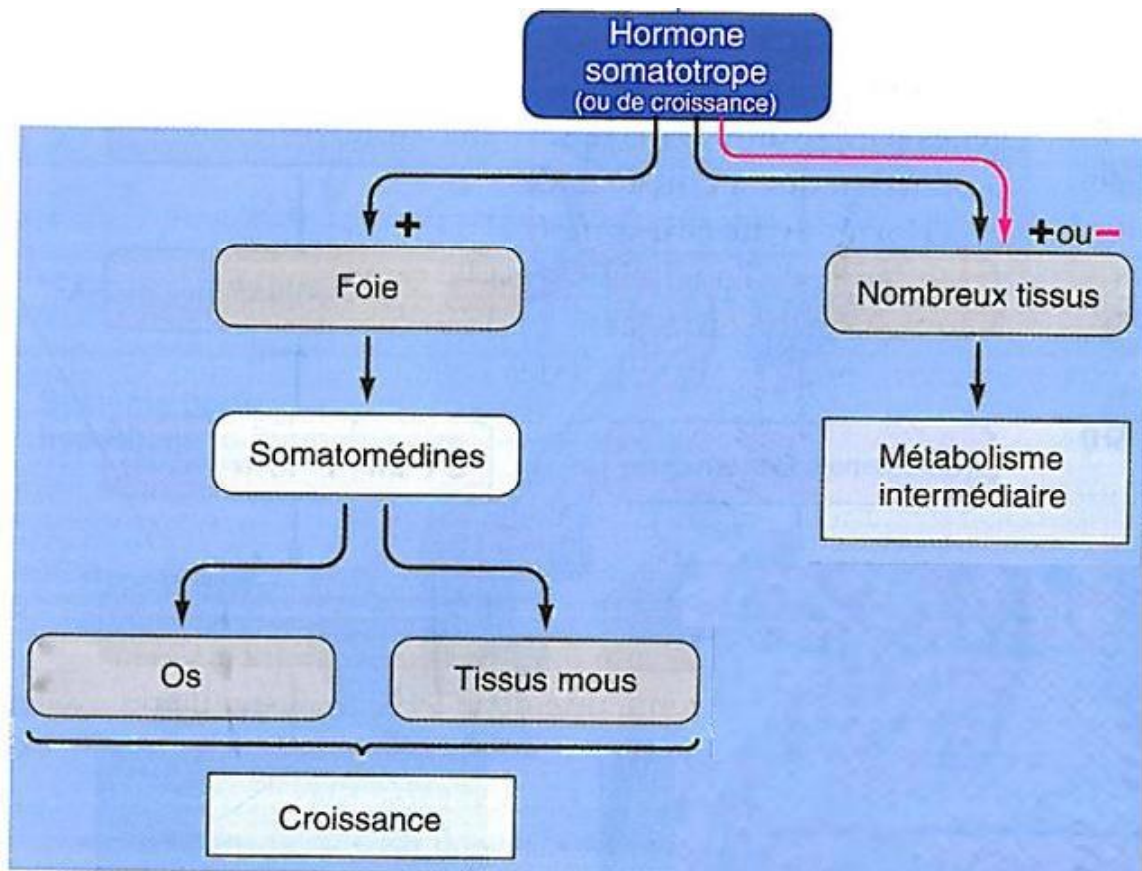


Figure n°22 : action de l'hormone de croissance sur la prolifération cellulaire [29]

Ø 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'ostéogénèse. 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 [54].

Ø 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 [55].

Ø Le poumon :

- A part son effet sur l'ensemble des muscles, la GH agit au niveau pulmonaire [42].
- 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 [56].

Ø Les cellules hématopoïétiques :

- 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 [57].

Ø 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 pro-collagène de type III sérique au court du traitement par GH [51].

Ø 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 [52].

Ø La GH jouerait un rôle dans la croissance de la thyroïde.

- L'IGFI entraîne une prolifération des cellules thyroïdiennes folliculaires [52].
- Au cours du déficit en GH chez l'enfant, les taux de T3 sont diminués par rapport aux témoins.

Ø 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 [58].
- 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 [55].
- 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 [59].
- la GH stimule aussi la prolifération des odontoblastes et des cellules pulpaire humaines [60].

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, protéidique (hormone anabolisante par excellence) et lipidique (hormone lipolytique).

Ø Effets sur le métabolisme basal :

- Il existe une relation proportionnelle entre le taux d'IGF1 et le métabolisme de base [61].

- 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.

Ø 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 [34].

Ø 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 [55].

Ø 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.

Ø 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.[62].

Ø 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 ,avec 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 IGFs [63].
- 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 [63].
- 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 fœtaux, 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 1' 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 de médecine générale et 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 Sa prévalence exacte est méconnue dans les pays émergents comme le Maroc.

En Europe et aux États-Unis, elle est diversement estimée et varie entre 1/4 000 et 1/10 000 [64]

Dans le service de pédiatrie du CHU HASSAN II le déficit en GH constitue 27% (selon une étude faite au service en 2012) de toutes les étiologies du RSP; ce chiffre reste élevé vu le biais de recrutement des malades (RSP) consultant essentiellement pour exploration hormonale.

Tableau n°9 : Prévalence du déficit en GH :

	Service de pédiatrie CHU Hassan- II 2012 (N=32) [65]	FEDALA [1] (N=107)	NOURI [53] (N=25)	LADJOUZE [66] (N=92)
Prévalence GHD /RSP	27%	13,27%	13,88%	9%

✓ Les principales étiologies de retard statural chez l'enfant

Les tableaux ci-dessous résument les principales causes constitutionnelles et acquises de retard statural de l'enfant :

**Tableau n°10 : Principales causes acquises de retard statural
de l'enfant [67]**

Type de cause	Diagnostic	Moyen diagnostique
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 n°11 : Principales causes constitutionnelles de retard statural
de l'enfant [67]

Type de cause	Diagnostique	Moyen diagnostique
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-ÉTIOLOGIES DU DGH

Les étiologies du DGH peuvent être primaires (congénitales) ou secondaires (acquises), les tableaux ci-dessous regroupent ces principales étiologies :

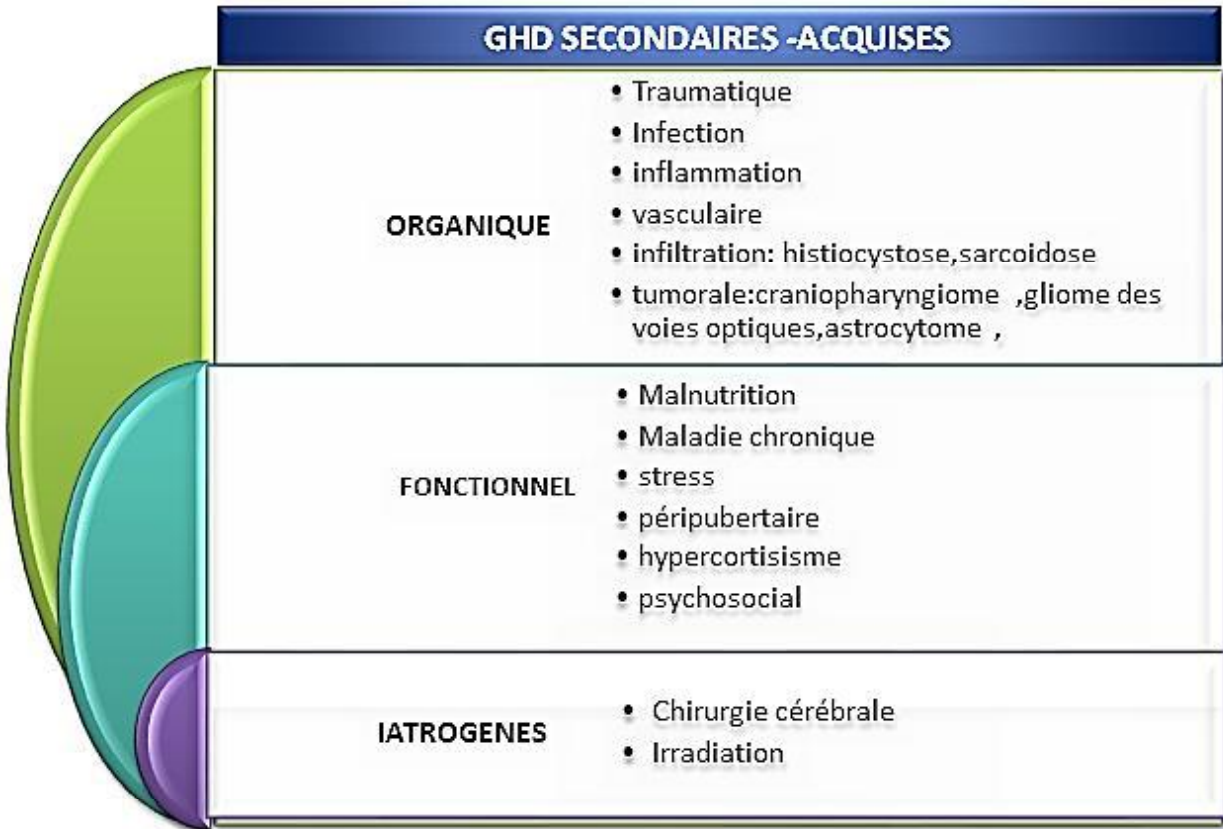
1- Déficit en hormone de croissance(GHD) d'origine primaire :

Tableau n°12 : les étiologies primaires du déficit en GH

GHD PRIMAIRES-CONGENITALES	
GENETIQUES	<ul style="list-style-type: none">• Absence de GH ou GHRH (mutation gène)• GH bio-inactive• Insuffisance pituitaire GH• Insuffisance hypothalamique GHRH• Déficit neurosécrétoire de GH• Anomalie en F-1 récepteurs IGF-1• Résistance GH/anomalies récepteurs
MALFORMATIONS	<ul style="list-style-type: none">• Interruption de la tige pituitaire• Anomalie de la ligne médiane , dysplasie septo-optique• Agénésie /hypoplasie HH
IDIOPATHIQUE	

2- Déficit en hormone de Croissance (GHD) d'origine secondaire :

Tableau n°13 : les étiologies secondaires du déficit en GH



GHD SECONDAIRES -ACQUISES	
ORGANIQUE	<ul style="list-style-type: none">• Traumatique• Infection• inflammation• vasculaire• infiltration: histiocystose, sarcoidose• tumorale: craniopharyngiome , gliome des voies optiques, astrocytome ,
FONCTIONNEL	<ul style="list-style-type: none">• Malnutrition• Maladie chronique• stress• péripubertaire• hypercortisisme• psychosocial
IATROGENES	<ul style="list-style-type: none">• Chirurgie cérébrale• Irradiation

3- Déficits idiopathiques

- Dans les séries de littérature revues la fréquence des déficits idiopathiques varie entre 75 % et 100% ; dans notre série 77% 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 [68].

Tableau n°14 : Fréquence des déficits idiopathiques :

	Nombre de cas	Déficits idiopathique (%)
Notre série	121	77%
YASSINE [65]	32	87,5%
NOURI [53]	25	25%
HUET [70]	59	66%
HACHICHA [69]	16	100%
LADJOUZE [66]	92	33,8%

Le déficit idiopathique reste l'étiologie la plus fréquente comme rapporté dans la majorité des séries.

Tableau n°15: Les étiologies des déficits en GH

	Notre série (N=121)	YASSINE [65] (N=32)	DE LUCA [71] (N=16)	NOURI [53] (N=25)
Anomalies ligne médiane	0	0	0	0
SITP	11	1	4	3
Arachnoïdocèle	1	1	0	1
Kyste dermoïde	1	1	0	0
Anomalie de la tige pituitaire	0	1	8	0
Selle turcique vide	1	0	0	0
Hypoplasie de l'hypophyse	15	0	0	0
Total (%)	29 (24%)	4 (12,5%)	12 (75%)	4 (16%)

- le déficit organique dans notre série est présent chez 29% des cas, son pourcentage dans les autres séries varie entre 12 et 75%.

- dans notre série l'hypoplasie de l'hypophyse est la cause organique la plus fréquente (79%).

- le SITP reste une étiologie fréquente des anomalies organiques (38% des anomalies organiques dans notre série, 34% dans la série de Luca, et 75% dans la série de Nouri).

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.

• Chez le nouveau-né :

– Taille des enfants à terme diminués de 2 à 8 cm.

– Micro-pénis chez les garçons définis par une verge dont la longueur est inférieure à 2,5 mm après dés-enfouissement chez le nouveau-né à terme, le micro-pénis est présent chez 50 % des garçons dont le diagnostic est porté dans les premières semaines [70].



Figure n°23 : micro-pénis

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 [72].

Cholestase néonatale et ictère prolongé présents dans 40% des cas néonataux [72].

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 » [73].

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 [74].

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 [75].

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 n°16 : caractéristiques cliniques des enfants GHD :

	Notre série (N=121)	YASSINE [65] (N=32)	MEHMET [76] (N=43)	RHEE [77] (N=83)	FEDALA [1] (N=107)	HUET [70] (N=59)	DELUCA [71] (N=16)
Age moyen (ans)	9,1	11	14,9	9,99	7,7	5,8	7,56
Sexe ratio (F/G)	0,64	0,8	0,34	-	0,72	0,78	0,77
Taille moyenne (DS)	-2,7	-3	-3	-2,6	-4,8	-3,5	-4,23
Poids moyen (DS)	-2,2	-2,5	-	-1,59	-2,75	-	-
Phénotype	86	12	-	-	95	-	8
Micropénis	15	7	-	-	21	17	4
Hypoglycémie	0	0	-	-	0	50	5

Tableau n°17 : Caractéristiques cliniques des enfants ISS :

	Notre série (N=19)	RHEE [77] (N= 37)
Age moyen (ans)	9,9	9,64
Sexe ratio (F/G)	0,9	-
Taille moyenne (DS)	-2,9	-2,69
Poids moyen (DS)	-2,1	-2,31
Phénotype	0	-
Micro-pénis	0	-
Hypoglycémie	0	0

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 au moins 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 71% des cas, le pourcentage des autres séries varie entre 37,5% et 88,7%.
- Aucun cas d'hypoglycémie 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 [71].

– 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 [75].

– 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 [75].

– Il existe des tests uniques et des tests couplés; les principaux stimuli sont:

3.1- Test a l'insuline (Hypoglycémie Insulinique)

3.1.1-Historique

a-Contexte général :

L'hypoglycémie insulinique est un stimulus utilisé pour des explorations endocrinologiques depuis plus de 70 ans. Sa première fonction a été de dissocier diabète insulino-sensible et diabète insulino-résistant dès les années 1930 [78]. En 1941, son utilité diagnostique dans l'exploration pituitaire est décrite par Fraser [79].

Parallèlement, les découvertes sur la physiologie de l'axe corticotrope se poursuivent. En effet, après la démonstration dès 1850 par Addison du rôle vital des surrénales et la mise en évidence par Cushing d'une régulation hypophysaire en 1912[80], le cortisol est isolé et caractérisé dans les années 30 par plusieurs équipes. Harris en 1948 clarifie le rôle de l'hypothalamus [81], l'ACTH est isolée en 1958 [82] et le CRH ne le sera qu'en 1981[83].

L'ensemble des progrès effectués dans les connaissances de la régulation surrénalienne et dans les dosages hormonaux ont permis l'apparition d'une utilisation plus précise du test d'hypoglycémie insulinique dans les années 1960 notamment avec Landon et al.[84]

b- Premiers résultats

En 1963, Landon et al. [84] publient ainsi les premiers résultats obtenus après stimulation surrénalienne par hypoglycémie induite par injection intraveineuse directe de 0,10 à 0,15 UI/kg d'insuline purifiée chez 20 témoins, 9 sujets dénutris et 5 patients présentant une pathologie hypothalamo- hypophysaire. Ils concluent à la nécessité d'une hypoglycémie inférieure à 2,2 mmol/l (40 mg/dl) et d'une intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien pour obtenir une réponse cortisolique adéquate.

Lorsque la glycémie veineuse reste supérieure à 2,2mmol/l (40 mg/dl) chez les témoins, il n'est pas observé d'élévation de la cortisolémie.

En 1966, les données sont complétées par Greenwood, Landon et Stamp [85] qui réalisent 54 tests de stimulation par hypoglycémie insulinique chez 38 sujets sains en variant les doses d'insuline. Ils définissent les conditions de réalisation du test et les précautions à prendre. La réponse est maximale et reproductible après la plus forte dose d'insuline utilisée à savoir 0,15 UI/kg sans association significative avec l'âge, le sexe ou le poids. Ils définissent ainsi les valeurs normales de cortisolémie attendues après stimulation et appliquent le même protocole à des patients présentant une pathologie hypothalamo-hypophysaire [85].

Ces publications sont à la base du test tel qu'il est utilisé aujourd'hui.

3.1.2- Mécanisme de réponse à l'hypoglycémie insulinique

Le glucose est le substrat énergétique principal du cerveau. La glycémie fait donc l'objet d'une régulation fine par l'intermédiaire de nombreux systèmes hormonaux au premier rang desquels on retrouve l'insuline, le glucagon et l'adrénaline.

La GH et le cortisol interviennent également dans cette régulation et sont des hormones de contre-régulation de l'hypoglycémie. En dehors de la diminution de la sécrétion d'insuline qui apparaît pour des valeurs glycémiques dans les normes basses, les autres hormones de contre-régulation sont stimulées à partir de seuils glycémiques équivalents. Néanmoins, le rôle du cortisol et de la GH dans cette régulation n'est pas primordial [86].

Une étude de Fanelli et al. en 1994 a retrouvé un délai de 39 ± 4 min entre l'atteinte du seuil glycémique pour lequel l'axe corticotrope est stimulé et l'observation de l'élévation de la cortisolémie [87].

Lors de l'épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline, la première ligne de défense contre l'hypoglycémie représentée par le système insuline glucagon

est prise en défaut. L'administration d'insuline provoque un transfert du glucose vers les tissus périphériques et bloque sa production endogène. Il en résulte une diminution des concentrations plasmatique et cérébrale en glucose.

L'hypothalamus ventro-médial joue un rôle prépondérant dans la réponse à l'hypoglycémie grâce à des neurones sensibles au glucose exprimant les récepteurs GLUT2 et GLUT3. C'est par l'intermédiaire de connexions axonales avec ces neurones sensibles au glucose que les neurones à CRH sont stimulés et augmentent la synthèse et la libération synergique de CRH et d'AVP stimulant l'ensemble de l'axe (dont GH) selon les voies décrites précédemment. Il en résulte une hypersécrétion de l'hormone de croissance et de cortisol et dont l'action hyperglycémisante repose sur la stimulation de la néoglucogenèse hépatique, la libération des substrats énergétiques depuis les tissus périphériques, l'inhibition de l'utilisation périphérique de glucose et la potentialisation de l'action du glucagon et des catécholamines [88].

Ainsi, l'hypoglycémie provoquée par l'insuline, en agissant sur les neurones à CRH, induit une stimulation de l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophysaire en empruntant la voie physiologique dans sa totalité.

Par conséquent, un dysfonctionnement de l'axe quel qu'en soit le niveau ne permettra pas d'obtenir la sécrétion de cortisol attendue en réaction au stress provoqué par le test.

3.1.3- Indications

Le test à l'insuline est indiqué en cas de Retard statural ou suspicion d'insuffisance antéhypophysaire.

3.1.4- Contre-indications

L'hypoglycémie insulinique est contre indiqué dans les situations suivantes :

- Age < 1ans
- ATCD de convulsions ou Epilepsie
- Risque majeur d'hypoglycémie

3.1.5- Effets secondaires-surveillance :

- ⊖ Signes d'hypoglycémie : faim, malaise, sueurs, pâleur, tachycardie, sensation de chaleur, endormissement, tremblements
- ⊖ Risque de séquelles neurologiques à type d'épilepsie.
- ⊖ Sur le plan cardiaque l'hypoglycémie est susceptible de provoquer aussi une élévation de la pression artérielle, des troubles de rythme à type des extrasystoles ou de fibrillation auriculaire [89].
- ⊖ Rassurer, 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).

3.1.6- Déroulement du test

a- Préparation du patient :

Enfant à jeun strict depuis au moins 5 heures, Enfant allongé pendant toute la durée du test

Un cathéter veineux est mis en place au moins 30 minutes avant le début du test, une élévation du taux de cortisol pouvant s'observer uniquement en raison du stress provoqué par le geste [84]. Ce cathéter veineux à pour but de permettre l'injection d'insuline, les prélèvements sanguins itératifs et peut être utilisé si nécessaire pour initier rapidement une perfusion de glucosé. Si une substitution par hydrocortisone est en cours celle-ci doit être stoppée 24 heures au moins avant le test.

b- Matériel nécessaire :

- ⊖ 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 de NaCl 0.9% pour obtenir une dilution à 10 U/ml
- ⊖ Dynamap , lecteur de glycémie et bandelettes réactives

c- Administration d'insuline

Au temps 0, une quantité prédéfinie d'insuline rapide (0.1u/kg si poids >15kg ou 0.075u /kg si poids <15kg ou suspicion d'insuffisance hypophysaire multiple) est administrée par voie intraveineuse directe à travers le cathéter préalablement mis en place juste après la réalisation des prélèvements de T0.

d- Les paramètres mesurés

Des prélèvements sanguins itératifs sont réalisés de manière régulière pour dosage de la glycémie, hormone de croissance (GH), ACTH et la cortisolémie. Ces prélèvements débutent généralement 15 minutes avant l'injection puis sont réitérés à des intervalles et sur une durée variable. Au maximum, certains auteurs préconisent leur réalisation tous les quarts d'heure jusqu'à 120 minutes suivant l'injection [90] et au minimum d'autres les réalisent beaucoup moins souvent au temps 0, plus 30 minutes et plus 60 minutes après l'injection [91]. Il n'existe pas de consensus à ce sujet, néanmoins, plus on augmente la fréquence de prélèvements plus on a de chance de déterminer au plus juste le pic de GH et celui des autres paramètres.

Dans notre service on réalise des prélèvements à T-15, T0, T15, T30, T45, T60, T90 et T120

3.1.7- Interprétation :

- Pour obtenir une stimulation suffisante, la glycémie doit chuter d'au moins 50% par rapport à sa valeur basale.
- Si le pic de GH est supérieur ou égal (\geq) à 10ng/ml = pas de déficit en GH
- Si le pic de GH est entre 5 et 10ng/ml = on parle d'un déficit partiel en GH
- Si le pic de GH est inférieur <5ng/ml on parle d'un déficit complet en GH

NOM : _____

PRENOM : (étiquette) _____

NE(E)LE : / /

POIDS : _____

TAILLE : _____

DATE : / /

INFORMIER(E) : _____

MEDECIN DEMANDEUR : _____

MEDECIN SUPERVISANT LE TEST : _____

Contres indications vérifiées

Ⓢ **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.

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

Ⓢ **CONTRE INDICATION :**

Ⓢ **PRECAUTIONS PARTICULIERES :**

Ⓢ **EFFETS SECONDAIRES- SURVEILLANCE :**

Ⓢ **MATERIEL NECESSAIRE :**

Ⓢ **SITUATION PARTICULIERE :**

Ⓢ **TEMPS (EN MINUTES)**

Ⓢ **HEURE EFFECTIVE**

Ⓢ **GLYCÉMIE LABO**

Ⓢ **GH**

Ⓢ **IGF-I**

Ⓢ **Cortisol**

Ⓢ **INSULINE Rapide IVD, à la dose de 0,1 UI/kg si poids >15 kg ou 0,075 UI/kg si poids ≤ 15 kg, ou suspicion d'insuffisance hypophysaire multiple (selon prescription médicale)**

soit: _____ unités, après les prélèvements de T 0

Glucosé à 30%(10 ml = 3 g) : 20 ml en IVD, après le prélèvement de T120 à préparer

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

OBSERVATIONS

	T -30	T -15	T 0	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90	T120
GLYCÉMIE LABO									
GH									
IGF-I									
Cortisol									
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)									
soit: _____ unités, après les prélèvements de T 0									
Glucosé à 30%(10 ml = 3 g) : 20 ml en IVD, après le prélèvement de T120 à préparer									
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									
OBSERVATIONS									

Service d'endocrinologie diabétologie / Hôpital de jour Médecine
Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance - Validation : Aout 2010

Figure n°24 : fiche technique et protocole de test à la L-dopa

3.2- Test à la L-dopa :

3.2.1- Principe

La Lévodopa (Modopar*) est un précurseur des catécholamines, elle stimule les voies dopaminergiques et alpha adrénergiques, elle inhibe la somatostatine et agit par le biais d'une stimulation de la GH-RH, laquelle à son tour stimule la synthèse d'hGH [92]. Elle est souvent combinée avec l'arginine.

3.2.2- Indications

- Indiqué dans l'exploration de la fonction somatotrope dans les retards de croissance.
- suspicion d'insuffisance antéhypophysaire.
- chez adulte ce test peut être utilisé dans la sécrétion de prolactine.

3.2.3- Contre-indications

Il est contre indiqué chez les patients suspects d'affections cardio-vasculaires décompensées ou susceptibles de décompenser.

3.2.4- Effets secondaires

Les effets secondaires de test a L-Dopa incluent des nausées (26%),vomissement s(5-10%),asthénie (5-10%) et des céphalées (5-10%) [93].

3.2.5- Déroulement du test

a-Préparation de patient :

- Patient à jeun depuis 12h et au repos depuis au moins 30 min
- Tous les patients doivent être en euthyroïdie au moment du test
- En outre, comme les niveaux de GH augmentent pendant la puberté, il est recommandé que les enfants pré-pubertaires soient «amorçés» par des stéroïdes gonadiques avant de tester l'axe GH.
- Les filles pré-pubertaires peuvent être traitées par voie orale 5 mg par voie orale la veille et le matin du test ou par 50 à 100 µg / jour d'éthinylestradiol pendant 3 jours consécutifs avant l'essai.

- Les garçons pré-pubertaires peuvent être «amorçés» avec 100 ng de testostérone de dépôt 3 jours avant le test.
- L'amorçage des stéroïdes chez les enfants pré-pubertaires empêche les faux positifs de diagnostiquer une déficience en GH en raison des très faibles niveaux de GH observés avant le début de la puberté.

b- Produit:

Dans le cadre de la stimulation de l'hGH, on utilise la Lévodopa (Modopar*) avec une dose de 125mg per os chez l'enfant de <15kg, 250mg per os chez l'enfant de 15-30kg, 500mg per os au-delà de 30kg.

c- Protocole :

- ⊖ Prélever un tube pour hGH, 30 min avant l'épreuve. (T-30)
- ⊖ Prélèvement d'un tube pour hGH et pour IGF1 au temps 0 (T0)
- ⊖ Donner par voie orale la dose appropriée de L-Dopa.
- ⊖ Prélever le sang pour hGH à T+30, T+60 et T+90 et +120mn après l'administration
- ⊖ Ces temps ne sont donnés qu'à titre indicatif, le prescripteur peut choisir d'ajouter des temps supplémentaires
- ⊖ Dans notre unité on fait des prélèvements pour la glycémie, hGH et cortisol à T0, T30, T60, T90 et T120.

3.2.6- Interprétation

Les seuils de GH ne sont pas disponibles en fonction de l'âge, le sexe ou IMC du patient

Chez les enfants, l'interprétation des tests provocateurs de l'axe GH n'est pas bien définie et varie d'un centre à l'autre. Un seuil de GH de 2,5 ng /mL a été traditionnellement utilisé pour définir la carence en GH, mais ce seuil a été

graduellement augmenté à 7 ng / mL. Actuellement le seuil est fixé à 10ng /mL avec le développement d'analyses plus sensibles.

Comparé à d'autres tests dynamiques pour le diagnostic de déficit en GH, le test de stimulation L-dopa est plus simple et moins risqué, mais n'est pas aussi sensible ou spécifique que le test de tolérance à l'insuline (ITT), Arginine ou Arginine-GHRH. Pour cette raison, le test L-dopa est plus facilement reconnu comme un test de dépistage chez les patients soupçonnés de GHD [94].

3.3- Les autres tests de stimulation

- **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.

- **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 [36].

- **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 [95].

§ 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 [96].

§ 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.

Tableau n°18 : les mécanismes d'action des 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

Tableau n°19 : les bases physiologiques des épreuves dynamiques [23]

Bases physiologiques des épreuves dynamiques.

Produit	Nature	Mécanisme
Action directe		
GHRH	peptide hypothalamique	stimulation directe de la cellule somatotrope
Ghréline	peptide hypothalamique	stimulation directe de la cellule somatotrope
TRH	peptide hypothalamique	stimulation directe de la cellule somatotrope
Somatostatine	peptide hypothalamique	freinage direct de la cellule somatotrope
Action indirecte		
Arginine	acide aminé basique substrat métabolique	inhibition de la somatostatine
Bétabloquéur	bétabloquéur	inhibition de la somatostatine
Clonidine	agoniste α -adrénergique	stimulation des α 2- récepteurs
Dopa	précurseur des catécholamines	inhibition de la somatostatine
Glucagon	hormone peptidique	inhibition de la somatostatine ?
Glucose (charge)	substrat métabolique	stimulation de la somatostatine
Insuline (hypoglycémie provoquée)	substrat métabolique	inhibition de la somatostatine
Ornithine	acide aminé basique substrat métabolique	inhibition de la somatostatine
Propranolol	bétabloquéur	inhibition de la somatostatine
Pyridostigmine	agoniste cholinergique	inhibition de la somatostatine

✚ Réponse normale de la GH aux tests de stimulation : Le choix du seuil :

Le pic de GH sérique en deçà duquel le diagnostic de GHD est retenu était de 5 ng/mL lors de 2 tests de stimulation jusqu'en 1980 en France ; Ce seuil avait été établi à la fin des années 60 chez l'enfant normal à partir d'hypoglycémies insuliniques et de tests à l'arginine, en utilisant un anticorps polyclonal de porc dirigé contre la GH humaine [97], Puis le seuil a été élevé à 10 ng/mL, en introduisant la notion de déficit partiel (pic entre 5 et 10 ng/mL). Enfin, le concept de dysfonction neuro-sécrétoire a été décrit en 1984, caractérisé par une réponse de la GH aux tests de stimulation > 10 ng/mL

Actuellement, le seuil de GH sérique retenu pour définir le GHD est de 20 mUI/L (10ng /mL) lors de 2 tests de stimulation [98]

Un test normal élimine le diagnostic. La réalisation de 2 tests permet de réduire le risque de faux positifs.

✚ Procédure de déroulement du test de stimulation à l'hôpital de jour de service de pédiatrie

Ø Pour le médecin :

- Convoquer le malade à 8h30 le jour du Rendez-vous
- Livrer les papiers nécessaires pour l'enregistrement.
- Prévenir le laboratoire
- Introduction des bilans à faire au cours du test dans le système informatisé de l'hôpital (Hosix)

Ø Pour l'infirmier(e)

- Installation du patient
- Mise en place du cathéter périphérique pour les prélèvements
- Faire les prélèvements horaires selon la prescription médicale
- Etiqueter les flacons (nom et prénom du patient, Identifiant du patient, nature du prélèvement)
- Surveillance clinique du patient

- A la fin du test : mettre en main propres de l'aide-soignante les flacons étiquetés et les bons de demande d'examens.

✚ Variation de la concentration de GH après les tests de stimulation :

∅ Les patients GHD :

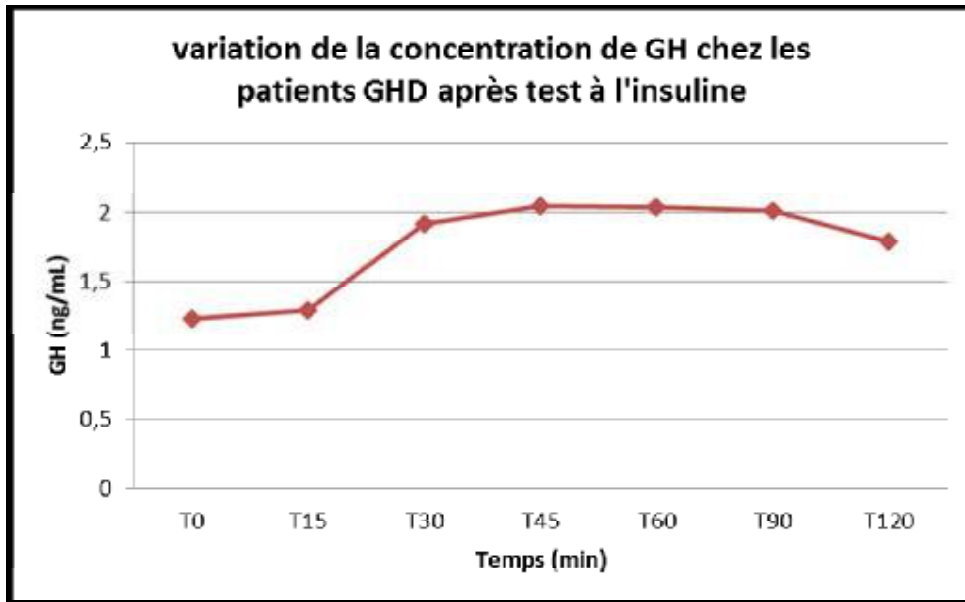


Diagramme n°10 : variation de la concentration de GH chez les patients GHD après ITT

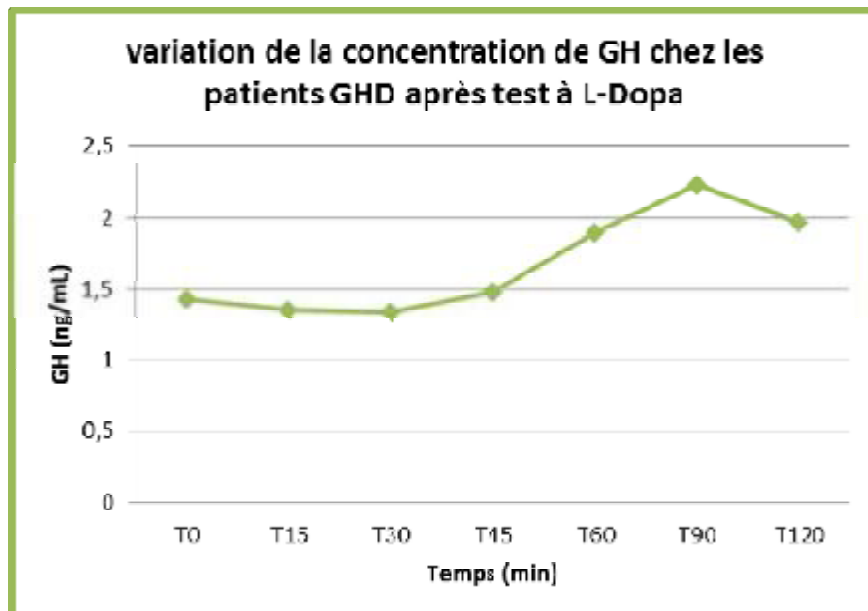


Diagramme n°11 : variation de la concentration de GH chez les patients GHD après test à L-dopa

Ø Les patients ISS:

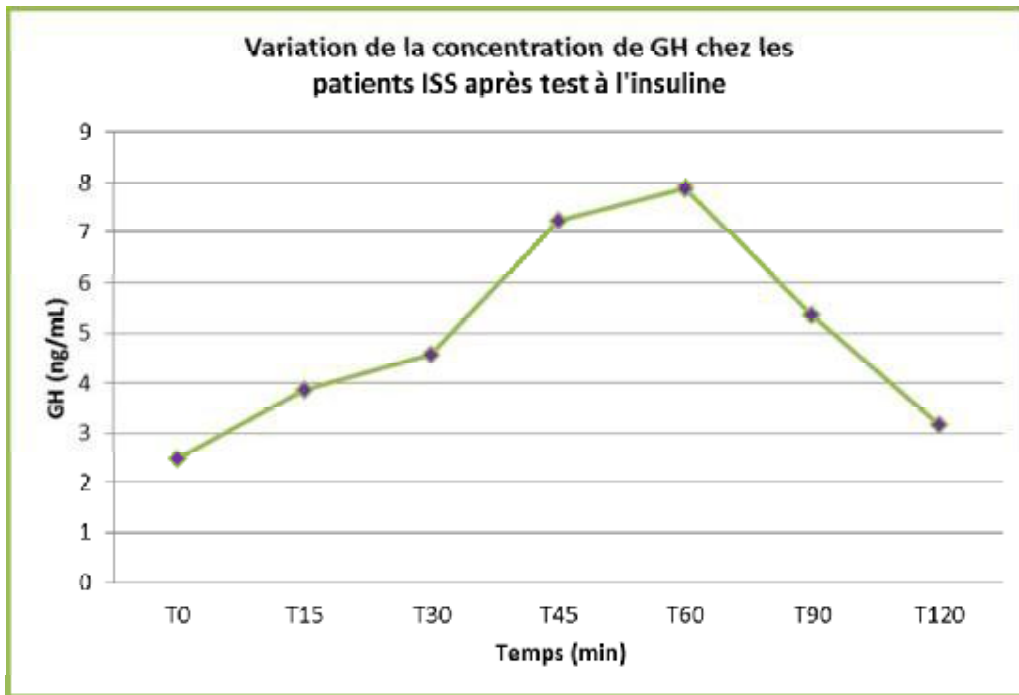


Diagramme n°16 : variation de la concentration de GH chez les patients ISS après ITT

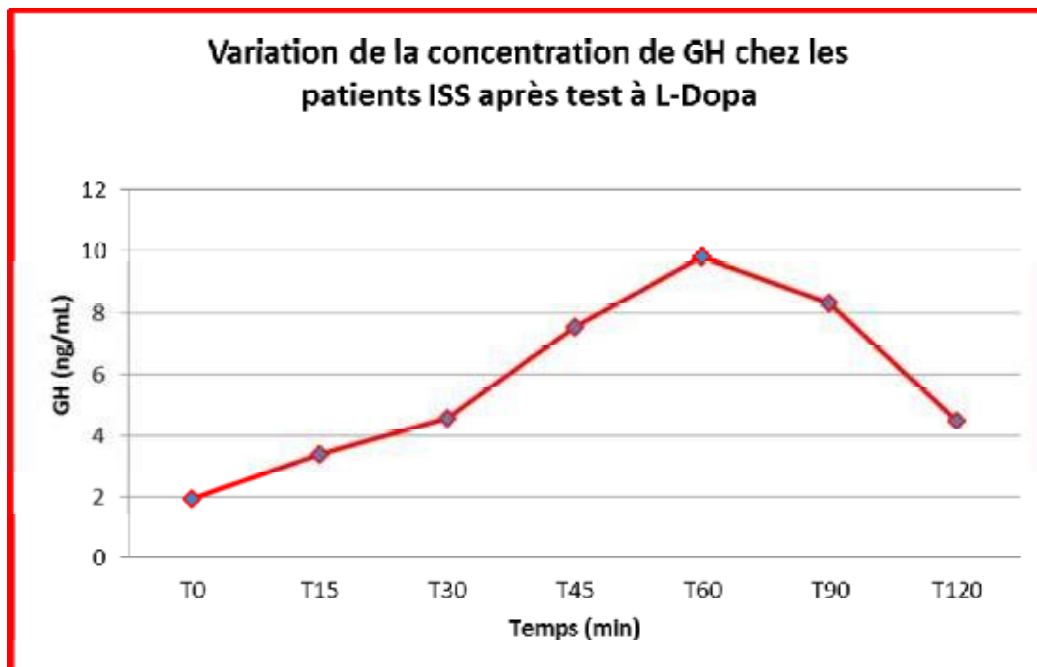


Diagramme n°17 : variation de la concentration de GH chez les patients GHD après test à L-dopa

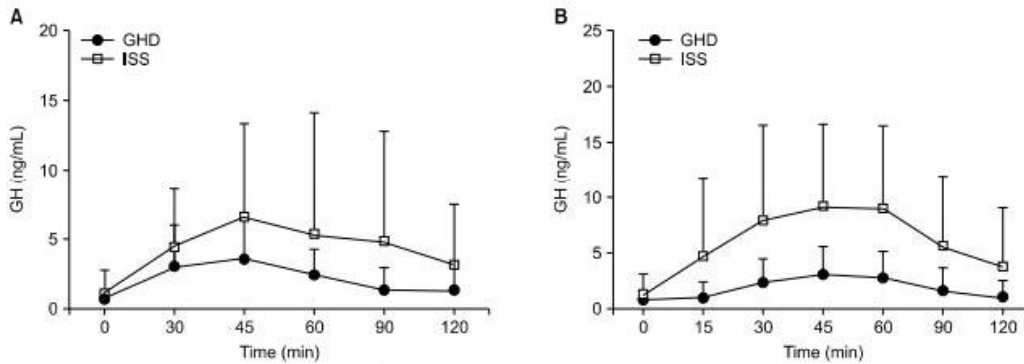


FIG. 2. Comparison of GH concentrations at each time point after L-dopa (A) and insulin (B) stimulation tests between the GHD and ISS patients. Data are presented as median and 95% confidence interval (CI). GH: growth hormone, GHD: growth hormone deficiency, ISS: idiopathic short stature.

Diagramme n°19 : Variation de la concentration de GH après les tests de stimulation dans les groupes GHD et ISS, étude de RHEE [77]

✚ Pic de GH après les tests de stimulation :

Le pic de GH est plus élevé dans le groupe PTI, mais le temps nécessaire pour atteindre le pic est similaire pour les 2 groupes (entre 60 et 90 min)

∅ pour les patients GHD :

Tableau n°20 :comparaison de pic de GH après tests de stimulation pour les patients

GHD.

	Pic de GH (ng/mL)		P value
	ITT	L-Dopa	
Notre série (N=121)	3,64	3,54	0,00
Série de RHEE (N=83)	4,03	5,17	-

[77]

- Dans la série de RHEE, le test à L-dopa (5,17ng/mL) a mieux stimulé la sécrétion de GH que l'ITT(4,03 ng/mL) , alors que dans notre série, l'ITT(3,64 ng/mL) a mieux stimulé la sécrétion de GH que la L-dopa (3,54ng/mL) ,avec un p significatif à 0,00.

Ø pour les patients ISS :

Tableau n°21 : comparaison de pic de GH après tests de stimulation pour les patients

ISS

	Pic de GH (ng/mL)		P value
	ITT	L-Dopa	
Notre série (N=19)	11,32	12,27	0,012
Série de RHEE (N=37) [77]	14,71	10,62	-

- dans la série de RHEE, l'ITT (14,71 ng/mL) a mieux stimulé la sécrétion de GH que la L-dopa (10,62 ng/mL), alors que dans notre série le test à la L-dopa (12,27 ng/mL) a permis une meilleure stimulation que l'ITT(11,32ng/mL), avec un p significatif a 0,012.

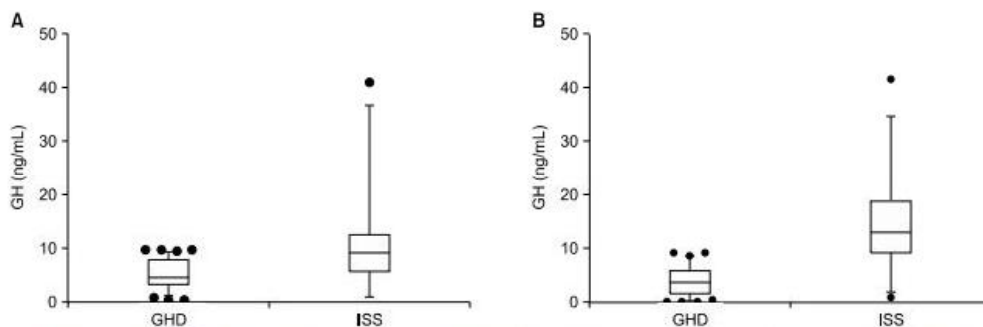


FIG. 1. Comparison of peak GH concentrations following L-dopa (A) and insulin (B) stimulation tests between the GHD patients (n=83) and the ISS patients (n=37). Box-plots show the median, interquartile range, outliers, and extreme cases. GH: growth hormone, GHD: growth hormone deficiency, ISS: idiopathic short stature.

Diagramme n°20 : comparaison de pic de GH après les tests de stimulation dans les groupe GHD et ISS étude de RHEE [77]

✚ sensibilité et spécificité des tests de stimulations :

Tableau n°22 : la sensibilité et la spécificité des tests de stimulation

	RHEE (N=120)		MEHMET [76] (N=43)	
	ITT	L-Dopa	ITT	L-Dopa
Sensibilité (%)	93,6	79,2	91	94
Spécificité (%)	78,4	29,7	65	66

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' IGF I sérique en fonction de l'âge

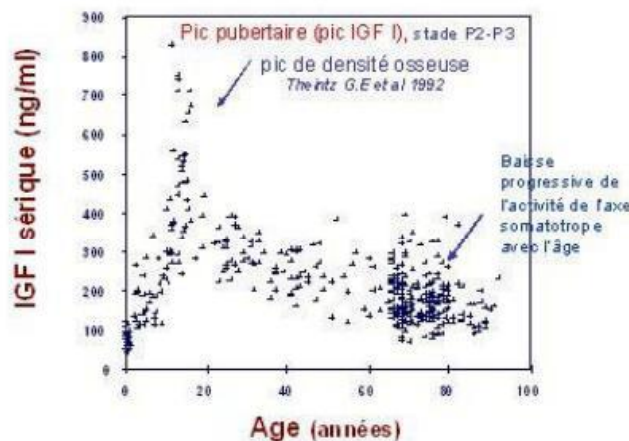


Figure n°25 : variation de l'IGF I sérique en fonction de l'âge [99]

- 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 [75].

- 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 [70].

- les valeurs d'IGF1 sont normales chez les GHD dans 72% des cas [100]
- dans notre série il est bas chez 83% (pour GHD) et 31% (pour ISS) des cas par rapport à l'âge.

Tableau n°23 : les paramètres para-cliniques des patients

	Notre série (N=140)		RHEE [77] (N=120)		YASSINE [65] (N=32)	BABIQUI [101] (N=19)	FEDALA [1] (N=107)	DELUCA [71] (N=16)	NOURI [53] (N=25)
	GHD (n=121)	ISS (n=19)	GHD (n=83)	ISS (n=37)	GHD (n=32)	GHD (n=19)	GHD (n=107)	GHD (n=16)	GHD (n=25)
Age osseux(an)	6,6	7,1	9,05	8,61	7,5	5,5	3,8	3,8	-
Différence AO-AC(an)	3,6	2,9	0,69	0,69	3	4	0,5	3,9	-
IGFI (ng/mL)	69,11 Bas chez 83%	116,6 Bas chez 31%	171,86	170,75	- Bas chez 100%	6 Bas chez 100%	- Bas chez 95%	-	-
Pic de GH-L dopa (ng/mL)	3,54	12,27	5,17	10,62	3,07	-	2,8	-	-
Pic de GH-Insuline (ng/mL)	3,64	11,32	4,03	14,71	3,8	-	1,7	-	-
IRM(GH)									
-Normale	92		-		28	14	-	4	22
-Anormale	29		-		4	5	-	12	3

- 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.
 - dans le groupe GHD : l'ITT(3,64ng/mL) a permis une meilleure stimulation que L-dopa (3,54ng/mL) avec un p significatif a 0,00 alors que dans le groupe ISS le test à L-dopa(12,27 ng/mL) a permis une meilleure stimulation que l'ITT(11,32 ng/mL) avec un p significatif a 0,012. Compte tenu de ces résultats nous suggérons donc de réaliser le test à la L-dopa en 1er afin d'éliminer l'ISS, puis l'ITT chez les autres patients pour confirmer le GHD, et différencier entre un déficit complet et partiel.

- Le taux d'IGF1 est bas chez 83% de nos malades qui ont un GHD, par contre il est bas dans 95% dans l'étude de FEDALA et bas dans 100% à l'Etude de YASSINE. Dans les autres séries ce taux varie entre 90 et 100%.

- l'âge osseux est très bas par rapport à la série de RHEE, de même que la différence entre l'âge osseux et l'âge chronologique et cela peut être due au retard de consultation chez nos patients.

-les anomalies radiologiques dans notre série est de l'ordre de 24%, dans les autres séries elles varient entre 12% et 26%.

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 [102].

- 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 [102].

- A défaut de moyen et disponibilité, le dosage des IGFBPs n'a pas été réalisé chez nos patients.

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 [1], dans notre série elle est de l'ordre de 85 %.

- 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 16 patients ont un déficit hypophysaire multiple :

- o un cas de pan hypopituitarisme.
- o 6 cas d'hypogonadisme.
- o 9 cas de déficit corticotrope

Tableau n°24 : fréquence des déficits antéhypophysaire associé au GHD :

	Notre série (N=121)	YASSINE [65] (N=32)	FEDALA [1] (N=107)	HUET [70] (N=59)	De LUCA [71] (N=16)
Déficit en GH isolé	103	29	54	9	9
Déficit en GH associé à :					
-Déficit thyroïdienne	0	0	14	45	2
- Déficit gonadotrope	6	2	0	0	0
- Déficit corticotrope	9	0	15	38	2
-Pan hypopituitarisme	1	1	20	10	3
- Atteinte de la post hypophyse	2	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.

L'IRM permet une meilleure exploration de la glande pituitaire en particulier après administration de gadolinium (possibilité de visualiser les anomalies vasculaires)

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 [13].

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.

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.

1. Les différentes présentations commerciales

Elles sont obtenues par la technique de l'ADN recombinant;

- Genotropine®
- 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 [104].

Il est habituellement donné en une injection quotidienne après le dîner; méthode plus efficace que trois injections par semaine [105] pour une même dose administrée [106].

En pratique les doses sont choisies essentiellement en fonction de la réponse du traitement en termes de croissance [107].

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. posologie :

La posologie est en 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 [108].

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 [103].

Il a donc été suggéré d'augmenter les doses de GH en début de puberté.

4. Effets secondaires

On a retrouvé un risque augmenté par deux d'épiphysiolyse des têtes fémorales et d'aggravation de scoliose [109].

Des signes d'hypertension intracrânienne bénigne peuvent apparaître dans les jours qui suivent le début du traitement. La première a été rapportée en 1992 [110].

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 lipo-atrophie supposé être dû à un effet de lipolyse directe à des doses élevées [111]

Des cas de gynécomastie pré pubertaire sont possibles mais il est difficile de prouver la relation de cause à effet [112].

Révélation d'une hypothyroïdie infra-clinique préexistante.

5. Les indications du traitement par GH

Le tableau ci-dessous résume les différentes indications du traitement par GH

Tableau n°25: les indications du traitement par GH [113]

Indications du traitement par GH.	
Retard statural secondaire à une petite taille de naissance	Taille de naissance ≤ -2 DS pour l'âge gestationnel Taille ≤ -3 DS à l'âge de 4 ans ou plus
Déficit somatotrope	Taille ≤ -2 DS et VC < 4 cm/an (ou -1 DS) 2 tests de stimulation GH déficitaires
Syndrome de Turner	Taille ≤ -2 DS et VC < 4 cm/an (ou -1 DS) Caryotype : anomalie nombre ou structure de l'X Âge osseux < 12 ans
Insuffisance rénale chronique	Taille ≤ -2 DS et VC < 4 cm/an (ou -1 DS) Âge chronologique > 2 ans Âge osseux < 12 ans (fille) ou 13 ans (garçon)
Syndrome de Prader-Willi	Syndrome de Prader-Willi confirmé génétiquement quelle que soit la taille

DS : déviation standard ; VC : vitesse de croissance.

6. Contre-indications :

La seule contre-indication formelle 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

CONCLUSION

Le déficit en GH représente une cause minoritaire parmi les autres étiologies de retard staturo-pondéral chez l'enfant, et tout médecin devrait savoir éliminer un certain nombre de pathologies avant de l'évoquer.

Malgré un tableau clinique souvent évocateur, le diagnostic de GHD reste tardif, ce long retard s'explique par la méconnaissance de la pathologie et par l'absence d'un bon suivi anthropométrique de l'enfant.

Lorsque le déficit en GH est évoqué, il doit être posé sur un faisceau d'arguments auxologiques, cliniques et para-clinique.

Le diagnostic de certitude repose sur l'absence de réponse de la GH à deux tests de stimulation pharmacologiques. Compte tenu de nos résultats Le test à l'insuline permet une meilleure stimulation de la sécrétion de GH chez les patients qui ont un déficit en GH, alors que le test à L-dopa permet une meilleure stimulation chez les enfants ISS ; c'est pour cela que nous suggérons d'effectuer le test de stimulation à la L-dopa en premier pour exclure l'ISS, puis le test à l'insuline pour les autres patients afin de confirmer le GHD ainsi que différencier entre le déficit complet et partiel. Cela est très rentable parce que le diagnostic d'ISS peut être fait après un seul test. En outre, la charge de faire deux tests est ainsi réduite.

La découverte d'un déficit en GH impose la pratique systématique d'un bilan hypophysaire complet à la recherche d'autres déficits hypophysaires, cela est d'autant plus important que l'étiologie est évocatrice.

L'absence de diagnostic précoce et de traitement adéquat ont des conséquences néfastes : la petite taille définitive avec le retentissement psychologique qui en résulte.

RESUME

RESUME

Le diagnostic de déficit en hormone de croissance (GHD) repose sur un faisceau d'arguments auxologiques, cliniques et para-cliniques ; l'utilisation des stimuli pharmacologiques comme moyen d'évaluer la réserve en GH reste la pierre angulaire pour ce diagnostic.

Les tests de stimulations posent un problème aussi bien de sensibilité et spécificité que de disponibilité et accessibilité d'où l'intérêt de développer les techniques de diagnostic.

A travers cette étude rétrospective descriptive et analytique incluant les enfants colligés au service de pédiatrie du CHU HASSAN II – FES durant la période entre janvier 2011 et décembre 2016, les objectifs de ce travail sont : Analyser les différents tableaux cliniques et para-cliniques du déficit en hormone de croissance, Analyser les résultats des tests de stimulations : L-Dopa et insuline et Comparer ces résultats avec ceux de la littérature.

140 enfants ont été inclus dans notre travail. Le retard statural varie de -1,5DS à moins de -4DS avec une moyenne de -2,8DS .Il s'agit dans tous les cas d'un retard harmonieux découvert à un âge moyen de 10ans avec une prédominance masculine. Un morphotype caractéristique a été retrouvé chez 61% des malades. L'âge osseux a révélé un retard important de la maturation osseuse.

Les tests dynamiques ont conclu à un déficit en GH chez 121 patients (86%) (Dont 57 % ont un GHD complet et 43% un déficit partiel) et 19 cas (14%) de petite taille idiopathique (PTI ou ISS). Le déficit est isolé chez 103 patients qui ont un GHD, il est associé à un déficit corticotrope dans 9 cas, 6 cas d'hypogonadisme, et un cas de pan-hypopituitarisme.

Dans le groupe GHD : l'ITT (3,64ng/mL) a permis une meilleure stimulation que la L-dopa (3,54ng/mL) avec un p significatif à 0,00 alors que dans le groupe ISS le test à la L-dopa (12,27 ng/mL) a permis une meilleure stimulation que l'ITT (11,32 ng/mL) avec un p significatif à 0,012. Compte tenu de ces résultats nous suggérons donc de réaliser le test à la L-dopa en 1er afin d'éliminer l'ISS, puis l'ITT chez les autres patients pour confirmer le GHD, et différencier entre un déficit complet et partiel. Cela permet de diagnostiquer l'ISS après un seul test, et minimiser ainsi la charge de faire 2 tests de stimulation.

Le bilan radiologique était en faveur d'un déficit organique chez 29 malades dont 15 cas d'hypoplasie de l'hypophyse, 11 cas du syndrome d'interruption de la tige pituitaire (SITP) ; une Arachnoïdocèle, un kyste dermoïde et une selle turcique vide.

Le retard de la première consultation, la lourdeur du bilan para-clinique et des tests de stimulation et le coût élevé du traitement substitutif constituent les principales difficultés rencontrées dans la prise en charge du déficit en hormone de croissance (GHD).

ABSTRACT

The diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) is based on a range of clinical and paraclinic arguments; the use of pharmacological stimulus as a means of assessing GH reserve remains the cornerstone for this diagnosis.

The stimulation tests present a problem of sensitivity and specificity as well as availability and accessibility, hence the interest of developing diagnostic techniques.

Through this retrospective descriptive and analytical study including the children collected in the pediatric department of hospital HASSAN II - FES during the period between January 2011 and December 2016, the aims of this study are: To analyze the various clinical and paraclinical tables of the growth hormone deficiency , Analyze the results of the stimulation tests: L-Dopa and insulin, then Compare our results with those of the literature.

140 children were included in our study. The statural delay varies from -1.5 SD to less than -4 SD with an average of -2.8. In all cases deficit was harmonious ,delay discovered at an average age of 10 years with net male predominance. A characteristic morphotype was found in 61% of the patients. Bone age revealed a significant delay in bone maturation.

Dynamic tests found GH deficiency in 121 patients (86%) (57% had a complete deficit and 43% had a partial deficit) and 19 cases (14%) of idiopathic short stature e (ISS). The deficit is isolated in 103 patients who have GHD, it is associated with a corticotropic deficiency in 9 cases, 6 cases of hypogonadism, and one case of pan-hypopituitarism.

In the GHD group: ITT (3.64 ng / mL) allowed better stimulation than L-dopa (3.54ng / mL) with a significant p at 0.00, whereas in the ISS group the L-dopa test

(12.27 ng / mL) allowed better stimulation than ITT (11.32 ng / mL) with a significant p at 0.012. Considering the outcomes we suggest performing the L-dopa test first to rule out ISS and then the ITT test for the remaining patients to confirm the GHD, and to differentiate between a complete and partial deficit. This is cost-effective because the diagnosis of ISS can be made shortly after a single test. Also, the burden of doing two serial tests is reduced.

Radiological findings were in favor of an organic deficit in 29 patients, including 15 cases of hypoplasia of the pituitary gland, 11 cases of pituitary stem interruption syndrome; an arachnoidocele, a dermoid cyst and an empty sella turcica.

The main difficulties encountered in the management of growth hormone deficiency (GHD) are delayed first consultation, cumbersome para-clinical assessment and stimulation tests, and the high cost of replacement therapy.

مـلـخـصـ

يستند تشخيص نقص هرمون النمو (GHD) إلى مجموعة من الأدلة السريرية التي تؤكد بلهريرية، و يقلل استخدام المذيبات التي تؤدي للقياسيات الجلدية من هرمون النمو حلالا لزيادة تشخيص. اختبار التثدي فيزمتعدة ولكنها محدودة فيما يخص حساسيته وخصوصيتها، بالإضافة إلى المشاكل التي تواجهها وسهولة الوصول إليها، مما يحد من استخدامها. من خلال هذه الدراسة التي أجريت في قسم طب الأطفال بمستشفى الحسني الثاني - فليس، وذلك خلال الفترة الممتدة ما بين يناير 2011 وديسمبر 2016، أهدفت هذه الدراسة إلى تحديد ليل الصولسيريالية اختلاف نقص هرمون النمو لدى أطفالنا الذين خضعوا لاختبار التثدي فيزبلتعمال ال- لوبو (L-Dopa) والأنولين ومقارنته مع النتائج مع الدراسة السابقة.

تم إدراج 40 طفلا في دراستنا، التغيير قصرا القامة يتدرج من 1.5 DS - إلى أقل من 4DS - بمتوسط ط 2.8- DS. تأخر النمو متناعا في جميع الحالات، اكتشفت في وقت متأخر عن عمر متوسطه 10 سنوات مع هيمنة وطحة للسدية الذكور. تأخر النمو في فولوجيا الميزة (morphotype) عند 61% من المرضى. وكشف عن الرظام عتأ خربير في طبج الرظام.

وخلصنا إلى أن نقص هرمون النمو عند 121 مريضا (86%) (57% منهم لديهم عجز كامل و 43% منهم لديهم عجز غير كامل) و 19 مريضا (14%) لديهم قصرا قامة مجهولة السبب (petite taille idiopathique).

وكل نقص معزولا عند 103 من المرضى، ومرتبطة بنقص في الهرمون الكظري في 9 حالات، نقص في الهرمون الكظري في 6 حالات وبقصور خامي شامل في حالة واحدة.

اختبار الأنولين (3.64ng/mL) مكن فيزفران هرمون النمو أكثر من اختبار الوبو (3.54ng / mL) و $p=0.00$ وهذا للأنسب في حال الذين يعانون من نقص في هرمون النمو، في حين أن اختبار الوبو مكن فيزفران أكثر (12.27 ng/mL) من اختبار الأنولين (11.32 ng / mL) و $p=0.012$ ، للأنسب في حال الذين لديهم قصرا قامة مجهولة السبب، بناء على ذلك، أهدفتنا فيزفران اختبار الوبو أولا من أجل لتبع قصرا القامة المجهولة السبب، و من ثم اختبار الوبو الأنولين لدى المرضى الذين يتأكد نقص هرمون النمو GHD، وكذلك فرين الفلجزني ولكلي لهرمون النمو. هذا يمكن من تشخيص قصرا القامة المجهولة السبب بالاختبار واحققا مملق لل من عباجر الاختبار في ثدي.

وأفلالنق يملإشعاعي وجودعجز هوي في 29 حالة من بينها 15 حالة حقن في سديبل غلطة خامية ، 11 حالة
معتلا زماتق طاع سائل غلطة خامية و حالة انزل لائل غشالم خي (Arachnoïdocèle) و حالة وجود كيرج لداني بالخ
و حالة سديلا فرغة.
لالتأخر في الاستشارة ط بواتلثا قل في إنجال لا ختبار للسريرية ولا ختبار التينام يكية وكذارت فاع كاليب
العلاج تعال صعو باللنو ئيدية التي نواجهها ثناتد بير حقن هرمون النمو.

BIBLIOGRAPHIE

1. N S Fedala.et al.

Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant : formes cliniques et biologique, biologie hormonale, revue francophones des laboratoires n°411, avril 2009 Elsevier Masson.

2. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.

3. RON G. ROSENFELD, et al,

Diagnostic Controversy: The Diagnosis of Childhood Growth Hormone Deficiency Revisited Vol 80,N5.

4. P G Murray and al,

Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence Centre for Pediatrics and Child Health, University of Manchester, 2015

5. Takara Stanely,

Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood Harvard Medical School, Boston 2012.

6. Nigel Glynn and Amar Agha,

Diagnosing Growth Hormone Deficiency in Adults 2012.

7. B Alaioubi et al,

GHRP6 vs. ITT in the Diagnosis of GH Deficiency in Adults: Provocative Testing with GHRP6 in Comparison to the Insulin Tolerance Test University of Duisburg-Essen, Germany Horm Metab Res 2009; 41: 238 -243.

8. J. Léger et P. Czernichow,

Hypophyse, 2004 EMC.

9. Sherwood,

Physiologie humaine 3eme édition, système endocrine, page 537.

10. Frank H Netter,

Atlas d'anatomie humaine, hypothalamus et hypophyse, Tête et Cou Planche 148.

11. embryologie humaine, hypophyse

12. E. Szeszycki et al,

Les effets métaboliques de l'hormone de croissance Nutr. Clin. Métabol ; 10 :311

13. Hashimoto Y, et al,

Exogenous 20 Kda growth hormone suppresses endogenous 22 Kda Gh secretion in normal men J clin endocrinol Metab 2000 ; 85 :601-606.

14. N Lahlou, M Roger,

Hormone somatotrope, EMC 2006

15. G Sassolas, Chatelain P, Cohen R, Boissel JP, Laporte S, Galleyrand J, et al,

Effect of human pancreatic tumor growth hormone-releasing hormone(hpGRH1) on immunoreactive and bioactive plasma growth hormone in normal young men.J Clin Endocrinol Metab 1984 ;59 :705-9.

16. M Korbonits, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, et al,

The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors.J Clin Endocrinol 2001;86:881-7.

17. Barkan AL,Dimaraki EV,Jessup SK,Symons KV,Ermolenko M,Jaffe A,

Ghrelin secretion in human is sexually dimorphic,supressed by somatostatin,and not affected by the ambient growth hormone levels.J Clin endocrinol Metab 2003 ;88 :2180-4 .

18. Bellone S, Castellino N, Broglio F, Rapa A, Vivenza D, Radetti G, et al,
Ghrelin secretion in childhood is refractory to the inhibitory effect of feeding. J Clin Endocrinol Metab 2004 ;89 :1662-5 .
19. Giavoli C, Capiello V, Corbetta S, Ronchi CL, Morpurgo PS, Ferrante E, et al,
Different effects of short -and long-term recombinant hGH administration on ghrelin and adiponectin levels in GH-deficient adults. Clin Endocrinol (oxf) 2004;61:81-7 .
20. Torsello A, et al,
Ghrelin and GH secretion Minerva Endocrinol 2002 dec ; 27(4):257-64.
21. M. Guerre-Millo
Leptine obésité et hypoxie 2004 .
22. Saleri R, Giustina A, Tamanini C, Valle D, Burattin A, Wehrenberg WB, et al,
Leptin stimulate growth hormone secretion via a direct pituitary effect combined with a decreased somatostatin tone in median eminence-pituitary perfusion study. neuroendocrinology 2004 ;79 :221-8.
23. 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.
24. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabroil S, Pelloux V, Cassuto D, et al,
Amutation in the leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. nature 1998 ;392 :398-401.
25. Dieguez C et al ,
Role of glucocorticoids in the neuroregulation of growth hormon secretion J Pediatr Endocrinol Metab 1996 jun;9 suppl3:255-60.

26. Giustina A, Veldhuis JD,
Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr rev* 1998 ;19 :717-97.
27. Giustina A et al,
influence of thyroid hormones on the regulation of growth hormone *Eur J Endocrinol* 1995 Dec ;133(6) :646—653.
28. Cain JP, Williams GH, Dlushy RG,
Glucagon stimulation of human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1970 ;31 :222.
29. Sherwood,
physiologie humaine, 3eme édition , système endocrine page 545.
30. Knopf RF, Conn JW, Fajans SS, Floyd JC, Guntzsch EM, Rull JA,
Plasma growth hormone response to intravenous administration of aminoacids. *J Clin endocrinol Metab* 1965 ;25 :1140-4.
31. Imaki T, Shibasaki T, Shizume K, Masuda A, Hotta M, Kiyosawa Y, et al,
The effect of free fatty acids on growth hormone-releasing hormone-mediated GH secretion in man. *J Clin endocrinol Metab* 1985 ;60 :290-3.
32. Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO,
Normal control of growth hormone secretion. *Horm Res* 1993 ;40 :37-47.
33. Gianotti L, Maccario M, Lanfranco F, Rammuni J, Di Vito L, Grottoli S, et al.
Arginine counteracts the inhibitory effect of recombinant human insulin-like growth factor1 on the somatotroph responsiveness to growth hormone releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ;85 :3604-8.
34. E. Szesci et al.
Les effets métaboliques de l'hormone de croissance
Nutr. Clin. Métabol ;10 :323.

35. De Marinis L et al,

Differential effects of feeding on the ultradian variation of the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in normal subjects and patients with obesity and anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 66: 598-604.

36. Bauman G,

Growth hormone binding protein 2001. J Pediatr Endocrinol Metab 2001 Apr ;14(4) :355-75.

37. 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)173-189.

38. Tar A, et al,

Evaluation of the growth hormone binding proteins in human plasma using high pressure liquid chromatography J clin endocrinol Metab ;1202-1207.

39. 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.

40. Le Bouc Y,

Biologie des IGFs. IN :maladies de la croissance. Médecine thérapeutique. ED John Libbey 1996 :2 ;22-31.

41. Hokey SE et al,

Regulation of GHBP in man :Comparison of gel chromatography and immunoprecipitation methods, J clin Endocrinol Metab 1993 ;76 :302-308.

42. Stiles A, D'Ercole A,

The insulin like growth factor and the lung, An J Respir Cell Mol Biol 1990;3:93-100.

43. Baruch T, et al,
Decreased serum GHBP in patient with liver cirrhosis, J Clin Endocrinol Metab 1991 ;73 :777-780.
44. Postel-Vinay M et al,
Plasma GHBP activity is low in uraemic children, Pediatr Nephrol 2000;5:45-7.
45. 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) :119-123.
46. Popii V, Baumann G,
Laboratory Measurement of growth hormone. Clin chim Acta 2004 ;350 :1-6.
47. Savage MO, Blum WF, Ranke MB, Postel-Vinay MC, Cotteril AM, Hall K, et al,
clinical Features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity(laron syndrome) J Clin Endocrinol Metab 1993 ;77 :1465-71
48. Z.Laron et al,
Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity) :the personal experience 1985-2003. J Clin Endocrinol Metab 2004 ;89 :1031-44.
49. Bougneres P. Boitard C,
Mesures de l'hormone de croissance, des IGFs et leurs protéines porteuses, Mt Medecine thérapeutique Maladies de la croissance Mai 1996 .
50. 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.
51. Waago H,
Local treatment of ulcers in diabetic foot with GH. Lancet p :1485.

52: Jones J, Clemmons D,

Insuline-like growth factors and their binding proteins :biological actions,Endoc
REV 1995 ;16 :3-34.

53: Nouri.N et al,

Retard de croissance par défiit complet en GH ; à propos de 25 cas
Ann.Endocrinol.Congrès de la SFE Montpellier 2006 P1-099 pages 438.

54. Hormone de croissance et os . Unité d'endocrinologie, Pathologie osseuse,
Hôpital des enfants CHU de toulouse .

55. Ziegler TR et al,

The effects of rGH in adults receiving maintenance hemodialysis Am j soc
nephrol 1999 ;2 ;1130-5.

56. Merola B. Sofia M et al,

Impairment of lung Volumes and respiratory muscle strength in adulte patient
with GHD,J Clin Endocrinol Metab 1995 ;133 :680-685.

57. Torstein R, Nylens,

Growth hormone deficit in adults :a review,An J Med Sci 1996 ;311(4) :13-156.

58. Mani Maran RR, et al,

Growth Hormone directly stimulated testosterone and oestradiol secretion by
rat leydig cells in vitro and modulates the effect of LH and T3,Endocr J 2000
Apr ;47(2) :111-8.

59. Daubeney P.Mc Caugley E,Chase C et al ,

Cardiac effects of Growth hormone in short normal children : results after 4
years of treatmnt. Arch Dis Child 1995 ;72 :337-339.

60. S.Lopez et al.

L'hormone de croissance et prolifération cellulaire,2001,P :123

61. O'sullivan A, Kelly J, Hoffman D, et al,
Body composition and energy expenditure in acromegaly, *Jclin Endocrinol Metab*
1994 ;78 :381-386.
62. 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.
63. Binoux M, et al,
Protéines de liaison des IGF :leurs rôles dans la régulation de la
croissance, *Médecine thérapeutique ED Hohn Libbey* 1996 :2 ;32-39.
64. August GP, Lippe BM, Blethen SL, Rosenfeld RG, et al,
Growth hormone treatment in the United States 2002.
65. Yassine I,
Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant :à propos de 32 cas ,2012.
66. Ladjouze a et al,
Déficit en Hormone de croissance : à propos de 92 cas. CHU bab el oued, 2014.
67. Philippe Chanson , Jacques Young ,
traité d'endocrinologie 2007, HYPOPHYSE , p 1058.
68. Blair J, Savage M,
The GH-IGF1 axis in children with idiopathic short stature,1 :*Trends Endocrinol
Metab* 2002 Oct ;13(8) :325.
69. Hachicha M et al ,
Retard de croissance par DGH à propos de 18 cas *Revue tunisie médicale*,
2002, vol .80, pp 317-323
70. 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.

71. 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.

72. Argyropoulou M, et al,

Height of normal pituitary gland as a function of age evaluated by magnetic resonance imaging in children, Pediatr Radial 1998 ;21 :247-249.

73. Kuroiwa T, et al

MRI of pituitary dwarfism. AJNR 1991 ;12 :161-164.

74. Gleeson HK et al,

insuffisance somatotrope chez l'enfant JCEM 2004 ;89 :662.

75. Willman CL, et al,

Langherhans cell histiocytosis :a clonal proliferative disease, N Engl J. Med 1994 ;331 :154-160.

76. Mehmet Ali Eren et al.

comparison of diagnostic values of growth hormone stimulation tests in adolescents. harran university, endocrinology and metabolism, turkey. 2010.

77. N. RHEE et al,

Growth hormone responses to provocative tests in children with short stature. Chonnam Med J. 2015.

78. Himsworth HP,

Diabetes mellitus : its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. The Lancet 1989; 227(5864):127-130.

79. Fraser R, Albright F, Smith P.

The value of the glucose tolerance test, the insulin tolerance test, and the glucose-insulin tolerance test in the diagnosis of endocrinologic disorders of glucose metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1941; 1(4):297-306.

80. Cushing HW,

The Pituitary Body and Its Disorders. Philadelphia: 1912.

81. Harris GW.

Neural control of the pituitary gland. *Physiol Rev* 1948; 28:139

82. Li CH, Dixon JS, Chung D,

The structure of bovine corticotropin. *J Am Chem Soc* 1958; 80:2587-2596

83. Vale W, Spiers J, Rivier C, Rivier J.

Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981; 213:585-587.

84. Landon J, Wynn V, James VH,

The adrenocortical response to insulin-induced hypoglycemia. *J Endocrinol* 1963; 27:183-192.

85. Greenwood FC, Landon J, Stamp TC,

The plasma sugar, free fatty acid, cortisol, and growth hormone response to insulin. I. In control subjects. *J Clin Invest* 1966; 45(4):429-436.

86. Cryer PE,

Glucose Homeostasis and Hypoglycemia. In: Saunders, editor. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: 2003: 1585-1618.

87. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L et al,

Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia* 1994; 37(8):797-807).

88. L.Jacobson et al,

Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(2):271-92.

89. Fish HR, Chernow B, O'Brian JT,

Endocrine and neurophysiologic responses of the pituitary to insulin-induced hypoglycemia: a review. *Metabolism* 1; 35(8):763- 780.

90. Pfeifer M, Kanc K, Verhovec R, Kocijancic A,

Reproducibility of the insulin tolerance test (ITT) for assessment of growth hormone and cortisol secretion in normal and hypopituitary adult men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54(1):17-22.

91. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angeli A,

Secondary hypoadrenalism. *Pituitary* 2008; 11(2):147-154.

92. Bidlingmaier M, Strasburger CJ,

Growth hormone assays: current methodologies and their limitations. *Pituitary* 2007;10(2):115-9 .

93. Shannon Sillivan,

L-Dopa stimulation test.

94. Biller BMK et al,

Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. 2002. *JCEM* 87(5): 2067-2079.

95. Sklar CA, et al,

Risk of disease recurrence and second neoplasm 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) :3136-3141.

96. I.Ahnfelt et al ,

Les nouveaux sécrétagogues de GH : de la physiologie aux 1ères applications thérapeutiques .*Arch pédiatr* 1998 ;5suppl 4 :390-396.

97. Root A.W., Rosenfield R.L., Bongiovanni A.M., Eberlein W.R.

The plasma growth hormone response to insulin-induced hypoglycemia in children with retardation of growth. *Pediatrics* 39: 844-852.

98. Wyatt DT, Mark D, Slyper A,

Survey of growth hormone treatment practices by 251 pediatric endocrinologists. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3292-3297.

99. Yves le Bouc,

Facteur de croissance GH et IGF :physiologie de cet axe somatotrope. Fondation sport santé, Paris 2008.

100. B Conte-Devolx ,

Traitement de déficit somatotrope. *Ann endocrinol*,2005 ;66,1 :59-62.

101. N. Babioui,

Apport de l'imagerie en matière de déficit somatotrope chez l'enfant : à propos de 19 cas,2013.

102. 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.

103. 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.).

104. 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.

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

Long term results of GH treatment in short stature children: a population registerbased study, *BNJ* 1997: 315: 708-713.

106. Zamboni G, et al,
rhGH replacement therapy and bone metabolism in children, J Pediatr Endocrinol 1993 Jan-Mar: 6(1): 33-7.
107. Drake M, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM,
Optimizing GH therapy in adults and children. Endocrin review 2001; 22(4): 425-450.
108. Society for Growth Hormone research , Consensus guidelines 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.
109. Consensus 2001 Critical evaluation of the safety of rhGH administration: statement from the Growth Hormone research society, J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1868- 1870.130.
110. Malozowski S, et al,
Benign intracranial hypertension in children with GHD treated with GH, J Pediatr Endocrinol Metab 2002 ;2: 715-22.
111. Buyukgebiz A, et al,
Localized lipodystrophy due to recombinant Growth Hormone therapy in a child with 6.7 kilobase gene deletion isolated Growth Hormone deficiency, J Pediatr Endocrinol Metab 1999 95-97.
112. Malazowski S,
Prepubertal gynecomastia during GH therapy, J Pediatr 1999: 126: 659-661.
113. T.Edouard,M.Tauber ,
Retard de croissance et/ou de puberté..Endocrinologie –nutrition EMC 2009.