

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2012

Thèse N° 044/12

# LE RETARD STURAL CHEZ L'ENFANT (A propos de 120 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/04/2012

PAR

Mme. BOUIKHORS SALIMA

Née le 22 Avril 1984 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Retard statural - Age osseux - Courbe de croissance- Déficit en GH  
Maladie coeliaque- Hypothyroïdie- Syndrome de Turner

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. AJDI FARIDA.....	
Professeur agrégé de Endocrinologie et maladies métaboliques	
Mme. LAKHDAR IDRISI MOUNIA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Pédiatrie	

## Liste des abréviations

Ac	: Anticorps
AC	: Age chronologique
ACTH	: Adrenocorticotrophic hormone
AO	: Age osseux
CRP	: C-réactive protéine
DGH	: Déficit en hormone de croissance
DS	: Déviation standard
DPM	: Développement psychomoteur
E2	: Éthinylestradiol
EGF	: Epidermal growth factor
F	: Fille
FGF	: Fibroblast growth factor
FOGD	: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
FSH	: Hormone folliculostimulante
G	: Garçon
GH	: Growth hormone ou hormone de croissance
HbA1C	: Hémoglobine glycosylée ou glyquée
HTA	: Hypertension artérielle
HTIC	: hypertension intra-crânienne
ICP	: Infant, childhood puberty
IGF	: Insulin-like growth factor
IMC	: Index de masse corporelle
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
L-dopa	: 3, 4-dihydroxyphénylalanine
LH	: Hormone lutéinisante

LHRH	: Hormone de libération de la lutéinostimuline
LT3	: Triiodothyronine libre
LT4	: Tétraiodothyronine libre
M	: Maladie
MC	: Maladie de Crohn
MICI	: Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MOC	: maladies osseuses constitutionnelles
NFS	: Numération formule sanguine
PC	: Périmètre crânien
R	: Récepteur
RCI	: Retard de croissance idiopathique
RCIU	: Retard de croissance intra-utérin
RS	: Retard statural
Sd	: Syndrome
SHOX	: Short stature-homeobox
SRIH	: Somatotropin releasing inhibiting hormone
SSR	: Syndrome de Silver-Russell
ST	: Syndrome de Turner
TC	: Taille cible
TM	: Taille de la mère
TP	: Taille du père
TSH	: Thyréostimuline
TSHus	: Thyréostimuline ultra-sensible
VB	: Voie basse
VH	: Voie haute
VS	: Vitesse de sédimentation

## Liste des tableaux

- Tableau 1: Principaux antécédents des malades cœliaques;
- Tableau 2: principaux signes cliniques présents chez les malades cœliaques;
- Tableau 3: Caractéristiques cliniques des malades cœliaques dans notre série;
- Tableau 4: Caractéristiques paracliniques des malades cœliaques dans notre série;
- Tableau 5: Principaux antécédents des patients DGH;
- Tableau 6: Caractéristiques cliniques des patients DGH;
- Tableau 7: Caractéristiques paracliniques des malades présentant un DGH;
- Tableau 8: Principaux antécédents des patients présentant un retard pubertaire;
- Tableau 9: Caractéristiques paracliniques des patients présentant un retard pubertaire;
- Tableau 10: Principaux antécédents des patientes présentant un syndrome de Turner;
- Tableau 11: Caractéristiques cliniques des malades ayant un syndrome de Turner;
- Tableau 12: Caractéristiques paracliniques des patientes ayant un syndrome de Turner;
- Tableau 13: Principaux antécédents chez les patients avec hypothyroïdie;
- Tableau 14: Caractéristiques cliniques des malades avec hypothyroïdie;
- Tableau 15: Caractéristiques paracliniques des patients ayant une hypothyroïdie;
- Tableau 16: Antécédents des patients ayant un retard de croissance intra-utérin;
- Tableau 17: Examens paracliniques réalisés chez les patients ayant RCIU;
- Tableau 18: Déterminants de la croissance post-natale;
- Tableau 19: Répartition de l'effectif des études selon le sexe (fille et garçon);
- Tableau 20: Age des enfants présentant un retard statural dans différentes études;
- Tableau 21: Principales causes constitutionnelles du retard statural;
- Tableau 22: Principales causes acquises du retard statural;

Tableau 23: Prévalence des maladies chroniques chez des enfants présentant un retard statural dans différentes études;

Tableau 24: Prévalence du retard statural chez des malades coeliaques des différentes séries;

Tableau 25: Comparaison de la différence AC-AO entre les différentes études;

Tableau 26: Prévalence des maladies endocriniennes chez les enfants présentant un retard statural dans différentes études;

Tableau 27: Comparaison des tailles des patients présentant un retard statural secondaire à un déficit en GH entre différentes études;

Tableau 28: Différence âge chronologique-âge osseux chez les patients présentant un retard statural secondaire au déficit en GH dans différentes études;

Tableau 29: Prévalence des maladies génétiques et chromosomiques chez les enfants présentant un retard statural dans différentes études;

## Liste des figures

- Figure 1: Répartition des malades présentant un RS en fonction de l'âge;
- Figure 2: Répartition des malades présentant un RS selon le sexe;
- Figure 3: Répartition des malades présentant un RS en fonction de la taille en DS à la 1<sup>ère</sup> consultation;
- Figure 4: Répartition des malades présentant un RS en fonction du poids en DS à la 1<sup>ère</sup> consultation;
- Figure 5: Répartition des malades présentant un RS en fonction de leur taille finale par rapport à leur taille cible en DS;
- Figure 6: Répartition des malades présentant un RS en fonction de la différence AC-AO;
- Figure 7: Etiologies du retard statural dans notre série;
- Figure 8: Répartition des malades cœliaques en fonction de l'âge d'admission;
- Figure 9: Répartition Filles/Garçons des malades cœliaques;
- Figure 10: Répartition des malades cœliaques selon la taille en DS;
- Figure 11: Répartition des malades cœliaques selon le poids en DS;
- Figure 12: Courbe de croissance chez une patiente cœliaque après l'introduction du gluten;
- Figure 13: Principaux signes cliniques observés chez nos malades cœliaques;
- Figure 14: Répartition des malades cœliaques en fonction de la différence AC-AO;
- Figure 15: Exemple de courbe de croissance staturo-pondérale chez une malade cœliaque après régime sans gluten;
- Figure 16: prévalence du déficit en GH dans notre étude;
- Figure 17: Répartition des malades ayant un déficit en GH selon leurs âges à la première consultation;
- Figure 18: Répartition Filles/ Garçons des malades présentant un déficit en GH;

Figure 19: Taille des malades DGH à la première consultation;

Figure 20: Poids des malades DGH à la première consultation;

Figure 21: courbe de croissance d'une patiente présentant un déficit en GH;

Figure 22: Photos de patients ayant un déficit en GH;

Figure 23: Répartition des patients DGH selon la différence AC-AO;

Figure 24: coupes sagittales d'IRM de la région sellaire réalisées chez des patients DGH;

Figure 25: Diagramme résumant les étiologies du déficit en GH chez les patients de notre série;

Figure 26: courbe de croissance d'un patient DGH mis sous traitement par la GH;

Figure 27: Répartition fille/garçon des malades présentant un retard pubertaire;

Figure 28: Répartition des malades présentant un retard pubertaire selon la taille en DS;

Figure 29: Répartition des patients ayant un retard pubertaire selon le poids en DS;

Figure 30: courbe de croissance d'une patiente présentant un retard pubertaire;

Figure 31: Répartition des malades ayant un retard pubertaire selon la différence AC-AO;

Figure 32: Courbe montrant la croissance staturale après démarrage pubertaire chez une fille présentant un retard pubertaire;

Figure 33: Répartition des malades présentant un syndrome de Turner en fonction de la taille en DS;

Figure 34: Répartition des malades présentant un syndrome de Turner en fonction du poids en DS;

Figure 35: Photos de patientes présentant un syndrome de Turner;

Figure 36: Répartition des malades présentant un syndrome de Turner en fonction la différence AC-AO;

Figure 37: Courbe de croissance d'une patiente ayant un syndrome de Turner après traitement par la GH;

Figure 38: Répartition des malades avec une hypothyroïdie selon le sexe;

Figure 39: Répartition des malades ayant une hypothyroïdie en fonction de la taille en DS;

Figure 40: Répartition des patients présentant une hypothyroïdie en fonction du poids en DS;

Figure 41: photos d'un patient présentant une hypothyroïdie;

Figure 42: Répartition des patients présentant une hypothyroïdie selon la différence AC-AO;

Figure 43: scintigraphie thyroïdienne d'un malade ayant une hypothyroïdie congénitale;

Figure 44: Répartition des étiologies de l'hypothyroïdie dans notre série;

Figure 45: Courbe de croissance après traitement (par lévothyroxine) d'un malade présentant une hypothyroïdie acquise;

Figure 46: Répartition des patients ayant un retard de croissance intra-utérin selon le sexe;

Figure 47: Répartition des patients ayant RCIU en fonction de la taille en DS;

Figure 48: Répartition des patients ayant RCIU selon le poids en DS;

Figure 49: Répartition des malades ayant RCIU selon la différence AC-AO;

Figure 50: Photos d'une patiente présentant le syndrome de Silver-Russell;

Figure 51: Répartition des étiologies du retard statural dans notre étude;

Figure 52: Comparaison de l'âge des patients en fonction des étiologies;

Figure 53: Répartition des étiologies du retard statural en fonction du sexe;

Figure 54: Comparaison de la taille des malades selon les étiologies du retard statural;

Figure 55: Comparaison du poids des malades selon les étiologies du retard statural;

Figure 56: Pourcentage des malades anémiques selon les étiologies;

Figure 57: Comparaison de la différence AC-AO des différentes étiologies;

Figure 58: Pourcentage de la différence AC-AO supérieure à 2ans en fonction des étiologies;

Figure 59: Modèle de croissance ICP (Karlberg: 1989);

Figure 60: Courbes de croissance: comparaison entre garçons et filles;

Figure 61: Sécrétion des gonadotrophines (LH, FSH) avant et pendant la puberté;

Figure 62: Représentation schématique des effets de l'hormone de croissance (GH) et de l'IGF1 sur la croissance des os longs (d'après Michael O. Thorner et al.);

Figure 63: Schéma de sécrétion de l'hormone de croissance;

Figure 64: Technique de mesure de la taille en fonction de l'âge;

Figure 65: courbe de croissance chez la fille de 0 à 18 ans (Sempé et Pédrón);

Figure 66: courbe de croissance chez le garçon de 0 à 18 ans (Sempé et Pédrón);

Figure 67: courbe de corpulence chez les filles de 0 à 18 ans (selon Rolland Cachera);

Figure 68: courbe de corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans (selon Rolland Cachera);

Figure 69: Courbe de vitesse de croissance chez la fille (Sempé et Pédrón);

Figure 70: Courbe de vitesse de croissance chez le garçon (Sempé et Pédrón);

Figure 71: Courbe taille/âge pour fille de la naissance à 5ans (DS) (normes de l'OMS, 2007);

Figure 72: Courbe taille/âge pour garçon de la naissance à 5ans (DS) (normes de l'OMS, 2007);

- Figure 73: courbe poids/âge pour fille de la naissance à 5 ans (DS)(normes de l'OMS, 2007);
- Figure 74: courbe poids/âge pour garçon de la naissance à 5 ans (DS) (normes de l'OMS, 2007);
- Figure 75: Exemple de courbes de croissance;
- Figure 76: Pourcentage du sexe féminin et masculin selon les études;
- Figure 77: Courbe objectivant le ralentissement de la croissance staturale secondaire au ralentissement de la croissance pondérale au cours de la maladie cœliaque;
- Figure 78: Courbe de croissance d'une patiente suivie pour maladie de Crohn;
- Figure 79: Courbe de croissance staturo-pondérale d'une fille mise sous traitement par la GH pour déficit idiopathique en GH;
- Figure 80: Courbe de croissance staturo-pondérale d'une fille ayant une hypothyroïdie acquise due à une thyroïdite;
- Figure 81: Courbe de croissance staturo-pondérale d'un patient ayant un hypercorticisme;
- Figure 82: Courbe de croissance spécifique au syndrome de Turner;
- Figure 83: Courbe Turner;
- Figure 84: Maladies osseuses constitutionnelles;
- Figure 85: Courbe de croissance staturo-pondérale d'un garçon vu pour retard pubertaire;
- Figure 86: Courbe de croissance staturo-pondérale d'un garçon vu pour retard de croissance d'origine psychoaffective;
- Figure 87: Conduite à tenir devant un retard statural.

# Sommaire

I. Introduction .....	19
II. Matériel et méthode .....	20
III. Résultats .....	23
A. Description générale .....	23
1. Description épidémiologique .....	23
a. Fréquence .....	23
b. Age .....	23
c. Sexe .....	24
2. Antécédents .....	24
a. Antécédents personnels .....	24
i. Grossesse .....	24
ii. Accouchement .....	25
iii. Prise médicamenteuse.....	25
iv. Développement psychomoteur .....	25
v. Autres .....	25
b. Antécédents familiaux .....	25
i. Consanguinité .....	25
ii. Cas similaires .....	26
iii. Age de la puberté des parents.....	26
iv. Pathologies familiales connues .....	26
v. Niveau socio-économique .....	26
3. Etude clinique .....	27
a. Signes fonctionnels .....	27
i. Signes généraux .....	27
ii. Signes digestifs.....	27

iii. Signes respiratoires.....	27
iv. Signes cardiovasculaires.....	27
v. Signes neurologiques.....	27
b. Examen clinique.....	28
i. Taille à la première consultation.....	28
ii. Poids à la première consultation.....	29
iii. Taille cible.....	30
iv. Signes dysmorphiques.....	31
v. Stade pubertaire.....	32
vi. Examen cardiovasculaire.....	32
vii. Examen pleuro-pulmonaire.....	32
viii. Bandelette urinaire.....	32
4. Etude paraclinique.....	32
a. Biologie.....	32
i. Bilan général.....	32
ii. Sérologie cœliaque.....	33
iii. Bilan hormonal.....	33
iv. Bilan génétique.....	34
b. Anatomie pathologique.....	34
i. Biopsie jéjunale.....	34
c. Radiologie.....	35
i. Age osseux.....	35
ii. IRM hypothalamohypophysaire.....	36
B. Etiologies.....	37
1. Maladie cœliaque.....	39
a. Epidémiologie.....	39

i. Prévalence de la maladie cœliaque .....	39
ii. Age d'admission .....	39
iii. Sexe .....	40
b. Antécédents .....	41
c. Manifestations cliniques .....	41
i. Retard de croissance.....	41
ii. Autres signes cliniques .....	45
d. Etude paraclinique .....	47
e. Conduite thérapeutique.....	48
f. Suivi des malades sous régime sans gluten .....	48
i. Suivi clinique .....	49
ii. Suivi radiologique .....	51
iii. Suivi biologique .....	51
iv. Suivi histologique.....	51
2. Déficit en GH .....	51
a. Epidémiologie .....	51
i. Prévalence du déficit en GH.....	51
ii. Age d'admission .....	53
iii. Sexe .....	54
b. Antécédents .....	55
c. Données cliniques .....	56
i. Croissance staturo-pondérale.....	56
ii. Taille cible .....	59
d. Données paracliniques .....	61
e. Etiologies .....	64
f. Traitement .....	65

G. Suivi des malades traités par l'hormone de croissance.....	65
i. Suivi clinique .....	65
ii. Suivi biologique .....	67
iii. Suivi radiologique .....	67
3. Retard pubertaire .....	67
a. Epidémiologie .....	67
i. Prévalence .....	67
ii. Age .....	67
iii. Sexe .....	68
b. Antécédents .....	69
c. Données cliniques .....	70
i. Croissance staturo-pondérale .....	70
ii. Taille cible .....	73
iii. Stade pubertaire .....	73
d. Données paracliniques .....	73
e. Etiologies .....	74
f. Conduite à tenir .....	75
4. Syndrome de Turner .....	77
a. Epidémiologie .....	77
i. Prévalence du syndrome de Turner.....	77
ii. Age de consultation .....	77
iii. Sexe .....	77
b. Antécédents .....	78
c. Données cliniques .....	79
i. Croissance staturo-pondérale .....	79
ii. Autres signes cliniques .....	81

d. Données paracliniques .....	83
e. Traitement .....	84
f. Suivi des patientes sous traitement .....	84
5. Hypothyroïdie .....	86
a. Epidémiologie .....	86
i. Prévalence .....	86
ii. Age .....	86
iii. Sexe .....	86
b. Antécédents .....	87
c. Etude clinique.....	88
i. Croissance staturo-pondérale .....	88
ii. Autres signes cliniques .....	89
d. Etude paraclinique .....	91
e. Etiologies .....	94
f. Traitement .....	95
g. Suivi des patients sous traitement .....	95
i. Suivi clinique .....	95
ii. Suivi paraclinique.....	97
6. Retard de croissance intra-utérin (RCIU).....	97
a. Epidémiologie .....	97
i. Prévalence .....	97
ii. Age .....	97
iii. Sexe .....	97
b. Antécédents .....	98
c. Données cliniques .....	98
i. Croissance staturo-pondérale .....	98

ii. Taille cible .....	99
iii. Le reste de l'examen physique .....	100
d. Données paracliniques .....	100
e. Conduite à tenir .....	101
7. Syndromes génétiques : syndrome de Silver-Russell .....	102
a. Critères cliniques .....	102
b. Critères radiologiques .....	102
c. Analyse cyto-génétique .....	102
8. Pathologies osseuses.....	104
C. Analyse statistique .....	105
1. Données épidémiologiques.....	105
a. Prévalence.....	105
b. Age.....	106
c. Sexe .....	107
2. Etude auxologique.....	108
a. Taille.....	108
b. Poids .....	109
3. Données paracliniques.....	110
a. Biologie.....	110
i. Numération formule sanguine (NFS) .....	110
b. Radiologie .....	111
i. Age osseux.....	111
D. Conclusion .....	113
IV. Discussion .....	114
A. Introduction .....	114
B. Physiologie de la croissance .....	114

1. Phases de la croissance .....	114
a. Croissance prénatale .....	115
b. Croissance postnatale .....	116
i. Première enfance: de 0-4 ans .....	116
ii. Croissance prépubertaire (enfant).....	117
iii. Croissance pubertaire .....	118
2. Régulation de la croissance postnatale.....	120
a. Déterminants hormonaux.....	120
i. Hormone de croissance: GH .....	120
ii. Hormones thyroïdiennes .....	122
iii. Stéroïdes sexuels: œstradiol et testostérone.....	123
iv. Glucocorticoïdes .....	123
b. Facteurs génétiques .....	123
c. Facteurs environnementaux.....	124
i. Facteurs nutritionnels .....	124
ii. Facteurs psychiques.....	124
iii. Facteurs socio-économiques.....	124
C. Retard de la croissance .....	126
1. Définition .....	126
2. Démarche diagnostique .....	126
a. Conduite clinique .....	126
i. Interrogatoire .....	126
ii. Examen clinique.....	128
Ø Etude auxologique .....	128
• Paramètres d'évaluation de la croissance .....	128
• Courbes de référence utilisées.....	130

• Etablissement d'une courbe de croissance ...	139
∅ Le reste de l'examen physique .....	142
b. Conduite paraclinique .....	143
3. Epidémiologie du retard statural .....	144
a. Prévalence .....	144
b. Sexe .....	145
c. Age .....	146
4. Etiologies .....	147
a. Maladies chroniques .....	149
i. Maladies digestives .....	149
∅ Maladie cœliaque .....	149
∅ Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) .....	154
ii. Pathologies pulmonaires .....	157
iii. Pathologies rénales .....	157
iv. Pathologies cardiaques .....	157
b. Pathologies endocriniennes .....	158
i. Déficit en hormone de croissance (GHD) .....	158
ii. Hypothyroïdie .....	162
∅ Hypothyroïdie acquise .....	162
∅ Hypothyroïdie congénitale .....	165
iii. Hypercorticisme endogène ou iatrogène .....	166
c. Maladies génétiques et malformatives .....	168
i. Anomalies chromosomiques .....	168
∅ Syndrome de Turner .....	168
ii. Maladies syndromiques de l'enfant .....	173

∅	Syndrome de Silver-Russell .....	173
∅	Syndrome de Noonan .....	174
∅	Syndrome de Prader-Willi .....	175
iii.	Maladies osseuses constitutionnelles (MOC).....	175
d.	Retard de croissance intra-utérin (RCIU).....	178
e.	Retard pubertaire simple.....	180
f.	Petite taille d'origine psychoaffective .....	182
g.	Le retard de croissance idiopathique (RCI).....	184
V.	Recommandations. ....	185
VI.	Conclusion .....	186
VII.	Résumés .....	187
VIII.	Bibliographie .....	193

## I. Introduction:

La croissance est un phénomène biologique complexe au travers duquel les êtres vivants, en même temps qu'ils accroissent leur masse, murissent morphologiquement et acquièrent progressivement leur pleine capacité fonctionnelle. Elle peut être divisée en plusieurs phases, chacune de ces phases a des spécificités en terme d'importance relative de chaque déterminant, de vitesse de croissance, de maturation qui doivent être prises en compte dans le cadre de l'évaluation.

Le retard de croissance statural (RS) est un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Il peut être le premier signe d'un processus pathologique pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel de l'enfant, comme il peut être secondaire à un défaut de nutrition, maladies chroniques ou squelettiques, anomalies hormonales ou endocriniennes...

La petite taille idiopathique reste un diagnostic d'élimination qu'il ne faut retenir qu'après avoir éliminé les autres causes.

Ainsi, la surveillance de la croissance staturale et pondérale est une démarche essentielle et doit faire partie du suivi systématique de tout enfant, c'est la condition qui permet de déceler, sans retard, les anomalies de la croissance et de dépister précocement certaines maladies graves.

Les objectifs de notre étude sont les suivants:

- Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques en fonction des étiologies retrouvées des retards staturaux chez les enfants suivis à l'hôpital de jour du service de pédiatrie et en consultation d'endocrinologie pédiatrique du CHU Hassan II de FES.
- Déduire les principales étiologies recensées dans notre série.
- Proposer un protocole adapté à notre contexte pour investiguer un retard statural chez l'enfant.

## II. Matériel et méthode:

Ce travail est une étude descriptive prospective réalisée à l'hôpital de jour au service de pédiatrie CHU HASSAN II de FES sur une période de 2 ans allant de septembre 2009 à octobre 2011.

L'étude a inclus les enfants suivis à l'hôpital de jour et en consultation d'endocrinologie au service de pédiatrie pour un retard de croissance statural dont la taille est inférieure ou égale à -2 DS pour l'âge par rapport à la courbe de référence.

L'ensemble des données anamnestiques, cliniques et paracliniques a été enregistré sur une fiche d'exploitation puis transposé sur un tableau EXCEL. L'analyse statistique et descriptive ont été obtenues à l'aide du logiciel informatique « SPSS 17 ».

# FICHE D'EXPLOITATION DU RETARD DE CROISSANCE STATORAL

Date de consultation :

Identité :

Nom et Prénom :	IP :
Date de naissance :	mutualiste : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>
Sexe :	<input type="checkbox"/> CNOPS
	<input type="checkbox"/> CNSS
	<input type="checkbox"/> FAR

Antécédents :

## 1. Personnels :

- Déroulement de la grossesse :
  - Suivie
  - Incidents  ; Lequel :
- Accouchement :
  - Médicalisé  A domicile
  - Eutocique  Dystocique
- Terme à la naissance :
- Souffrance périnatale
- Mensurations à la naissance:
  - Poids :                      Taille :                      PC :
- Pathologie à la naissance 
  - laquelle :
- Prise médicamenteuse  ; Lequel :
- Alimentation : Equilibré  non équilibré
- Développement psychomoteur et scolarité :
  - normal  anormal

## 2. Familiaux :

- Consanguinité
- Cas similaires
- Taille du père :
- Taille de la mère :
- Taille cible :
- Taille des frères :
- Taille des sœurs :
- Age de puberté de la mère :
- Age de puberté du père :
- Age de puberté des frères :
- Age de puberté des sœurs :
- Pathologie familiale connue 
  - Laquelle :
- Niveau socio-économique :
  - bon
  - bas

Signes cliniques :

- § Syndrome polyuro-polydipsique
- § Hypoglycémie
- § Constipation
- § Asthénie
- § Diarrhée

Phosphorémie :

- § Distension abdominale
- § Pâleur
- § Ictère

Examen clinique

- § Poids : (DS) ; Taille : (DS)
- § Vitesse de croissance (cm/an) :  
SI : ; Envergure :
- § Courbe de croissance :  Fléchissement  
 Stagnation
  
- § Extrémités courtes
- § Faciès poupin
- § Front bombant
- § Chevelure fine
- § Micropénis
- § Obésité facio-tronculaire
  
- § Pilosité excessive
- § Séborrhée
- § Atrophie musculaire
- § Acné
- § Malformations associées :  
-anomalie de la ligne médiane   
-autres :
- § Dysmorphie faciale
- § Hypertélorisme
- § Ptérygium Colli
- § Cubitus Valgus
- § Ecartement mamelonnaire
- § Thorax bombé
- § Implantation basse des cheveux
- § Lymphoedème des extrémités
- § Stade pubertaire :
- § Cardiopathie
- § Pneumopathie
- § Néphropathie
- § Contexte psychoaffectif

paraclinique:

- NFS :
- Ionogramme :
- Urée : Créatinine :
- Bandelette urinaire :
- Calcémie :
  
- VS :
- Féritinémie :
- Ac anti-transglutaminase :
  
- Ac anti-endomysium :
- Ac anti-gliadine :
- Caryotype :
- IGF1 :
- TSH : T4 :

- Age osseux :
- Hormones sexuelles :  
Œstradiol :  
Testostérone :
- Cortisol libre urinaire :
- Biopsie jéjunale :
- IRM cérébrale :

Diagnostic retenu :

Attitude thérapeutique :

### III. Résultats

#### A. Description générale:

##### 1. Description épidémiologique:

###### a. Fréquence:

- Cent vingt cas de retard statural ont été diagnostiqués et suivis à l'hôpital de jour et la consultation d'endocrinologie du service de pédiatrie CHU HASSAN II durant la période d'étude (du septembre 2009 à octobre 2011).
- Ce qui représente 31% de son activité totale.
- Ces enfants sont référés dans 70% des cas des pédiatres privés, 10% des urgences pédiatriques et 20% des centres de santé.

###### b. Age:

L'âge moyen de nos malades au moment du diagnostic était de 9ans avec des extrêmes allant de 1an à 18ans et un pic de fréquence entre l'âge de 4 et 12 ans.

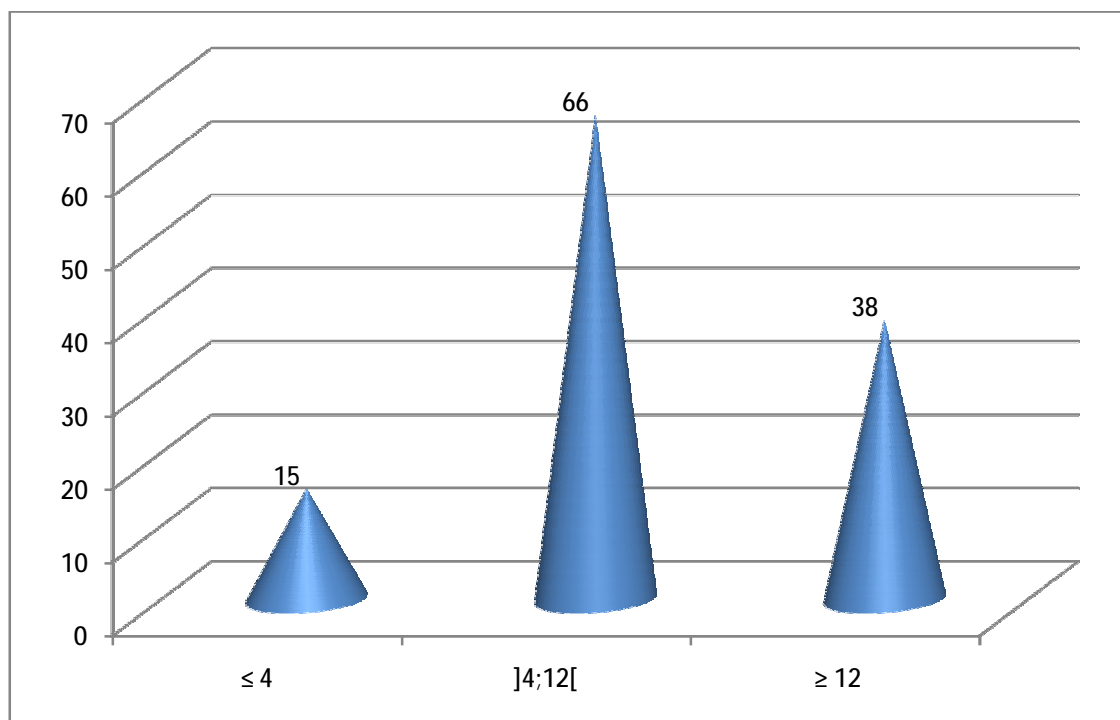


Figure 1: Répartition des malades présentant un RS en fonction de l'âge :

c. Sexe :

- Dans notre série, 55% des enfants qui ont consulté pour un retard statural étaient de sexe féminin (n=66), alors que les garçons représentaient 45% (n=54).
- Le sexe- ratio F/H est ainsi 1,22

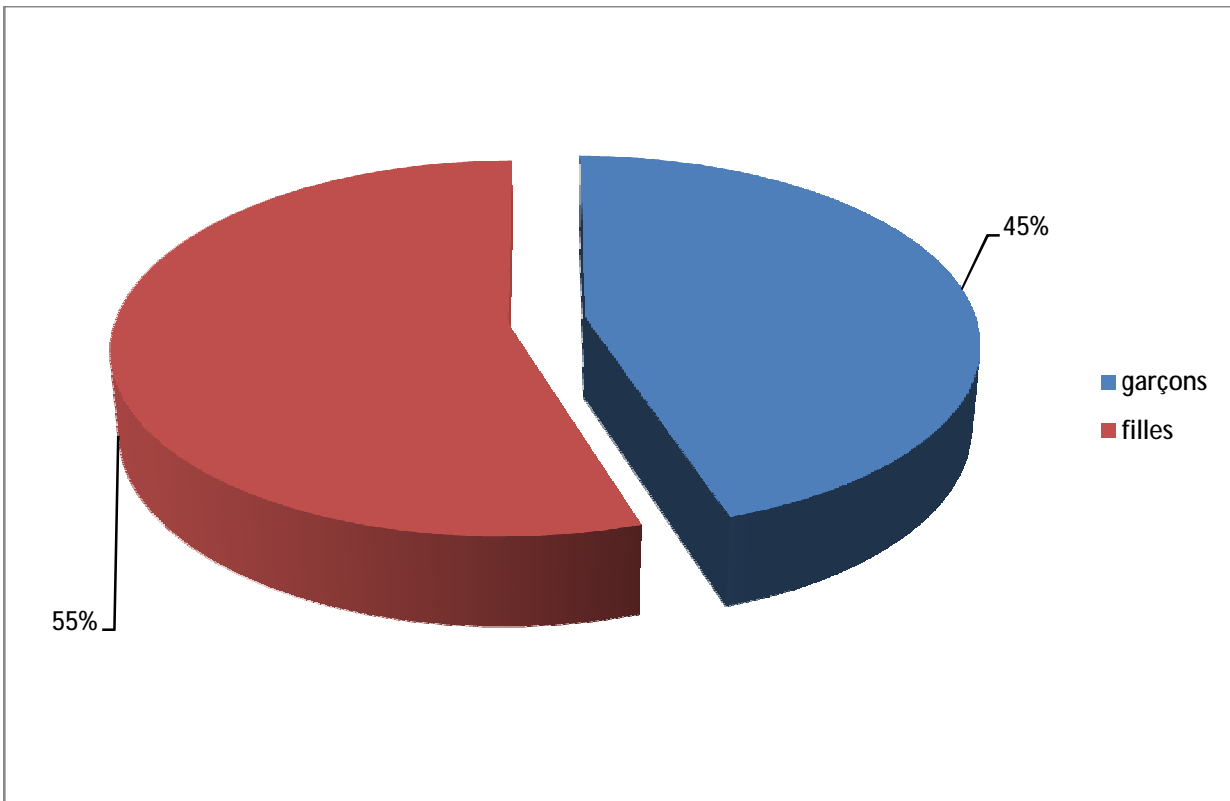


Figure 2: Répartition des malades présentant un RS selon le sexe:

2. Antécédents:

a. Antécédents personnels:

i. Grossesse:

Ø Déroulement:

Dans notre étude, aucun incident, durant la grossesse, n'a été rapporté selon l'interrogatoire.

Ø Suivi:

40% des malades avaient des grossesses suivies dont 92% étaient suivies au centre de santé contre uniquement 8% suivies en privé chez un gynécologue.

ii. Accouchement:

Ø Accouchement dystocique chez 4% des cas.

Ø Souffrance périnatale chez 4% des patients de notre série.

Ø Prématurité rapportée dans 3% des cas.

Ø La taille de naissance n'est précisée que chez 11 patients dans notre série; la taille moyenne de naissance est de 48cm variant de 43cm à 53cm.

Ø Le poids de naissance déterminé chez 47 malades avec une moyenne de 3,210 kg avec des extrêmes allant de 1,5kg à 5kg.

Ø RCIU a été noté chez 8% des cas (n=9).

iii. Prise médicamenteuse:

2,5 % des malades (n=3) avaient la notion de corticothérapie indiquée pour asthme chez 2 patients et pour maladie de Crohn chez le 3ème.

iv. Développement psychomoteur:

Anormal chez 13% des patients.

v. Autres:

2% des cas ont rapporté la notion d'infections respiratoires.

b. Antécédents familiaux:

i. Consanguinité:

– 33 patients de notre étude avaient la notion de consanguinité, ce qui représente 28% des malades.

– De 1<sup>er</sup> degré dans 64% des cas à savoir 21 malades (2/3 des cas).

– De 2<sup>ème</sup> degré chez 12 patients soit 36% (1/3 des cas).

ii. Cas similaires:

Chez 11% des patients (n=13), on a retrouvé la notion de petite taille dans la famille, faits de frères, sœurs, cousins, ou d'un parent proche.

iii. Age de puberté des parents:

- Le recueil des informations concernant l'âge pubertaire des parents reste difficile et imprécis surtout chez les pères, raison pour laquelle ce paramètre n'a été déterminé que chez 31 mères et 17 pères.
- L'âge pubertaire moyen des mères est de 13,8 ans avec des extrêmes allant de 10 à 18 ans.
- L'âge pubertaire moyen des pères est de 15ans avec des extrêmes allant de 13 à 17 ans.
- Un retard pubertaire chez les parents a été retrouvé chez 11 malades soit 9%:

§ Les 2 parents à la fois chez 2 malades.

§ Le père seul chez 4 malades.

§ La mère seule chez 5 malades.

iv. Pathologies familiales connues:

Aucun cas n'a rapporté une pathologie familiale connue ayant un retentissement sur la croissance staturale.

v. Niveau socio-économique:

- 85% de nos patients proviennent d'une population de bas à moyen niveau socio-économique.
- Seulement 15% de la totalité des patients de notre série sont mutualistes.

### 3. Etude clinique:

#### a. Signes fonctionnels:

##### i. Signes généraux:

- Ø Asthénie était retrouvée dans 43% des cas.
- Ø Pâleur était présente chez 33% de malades.

##### ii. Signes digestifs:

- Ø Diarrhée était observée dans 38% de patients.
- Ø Constipation était retrouvée dans 13% des cas.
- Ø Douleurs abdominales étaient présentes chez 4% des malades.

##### iii. Signes respiratoires:

- Ø Les signes respiratoires de l'asthme étaient rapportés par 1 seul patient.

##### iv. Signes cardio-vasculaires:

- Ø N'étaient rapportés par aucun malade.

##### v. Signes neurologiques:

- Ø A type de : céphalées, troubles visuels, hypotonie, crise convulsive...
- Ø N'étaient rapportés par aucun malade.

b. Examen clinique:

i. Taille à de la 1<sup>ère</sup> consultation:

- Elle variait entre -4 DS et -2DS pour l'âge avec une moyenne de -2,75 DS.
- 21% des enfants étaient au stade de nanisme ( $\leq -4$ DS).

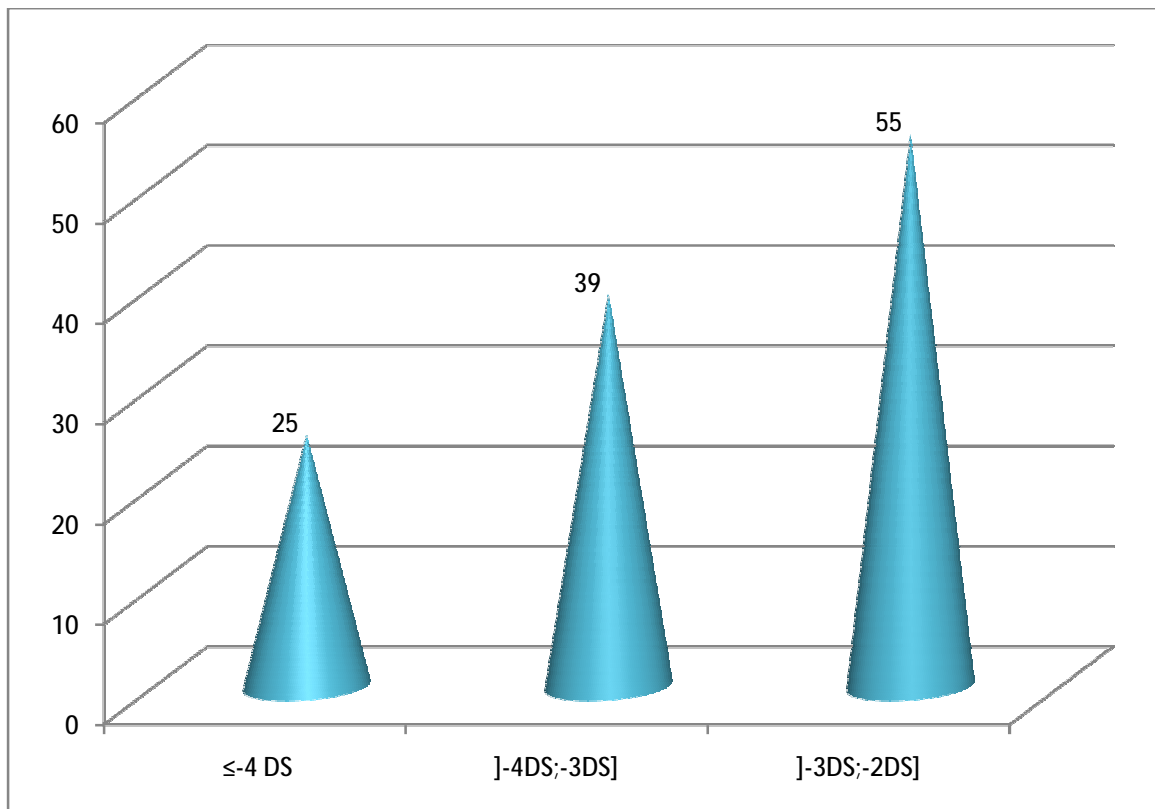


Figure 3: Répartition des malades présentant un RS en fonction de la taille en DS à la 1<sup>ère</sup> consultation:

ii. Poids à la 1<sup>ère</sup> consultation:

- Le poids moyen de nos malades à la 1<sup>ère</sup> consultation était de -2,1 DS avec des extrêmes allant de -4 DS à -1 DS.
- Un poids  $\leq -4$ DS était présent chez 3 patients soit 2,5%.

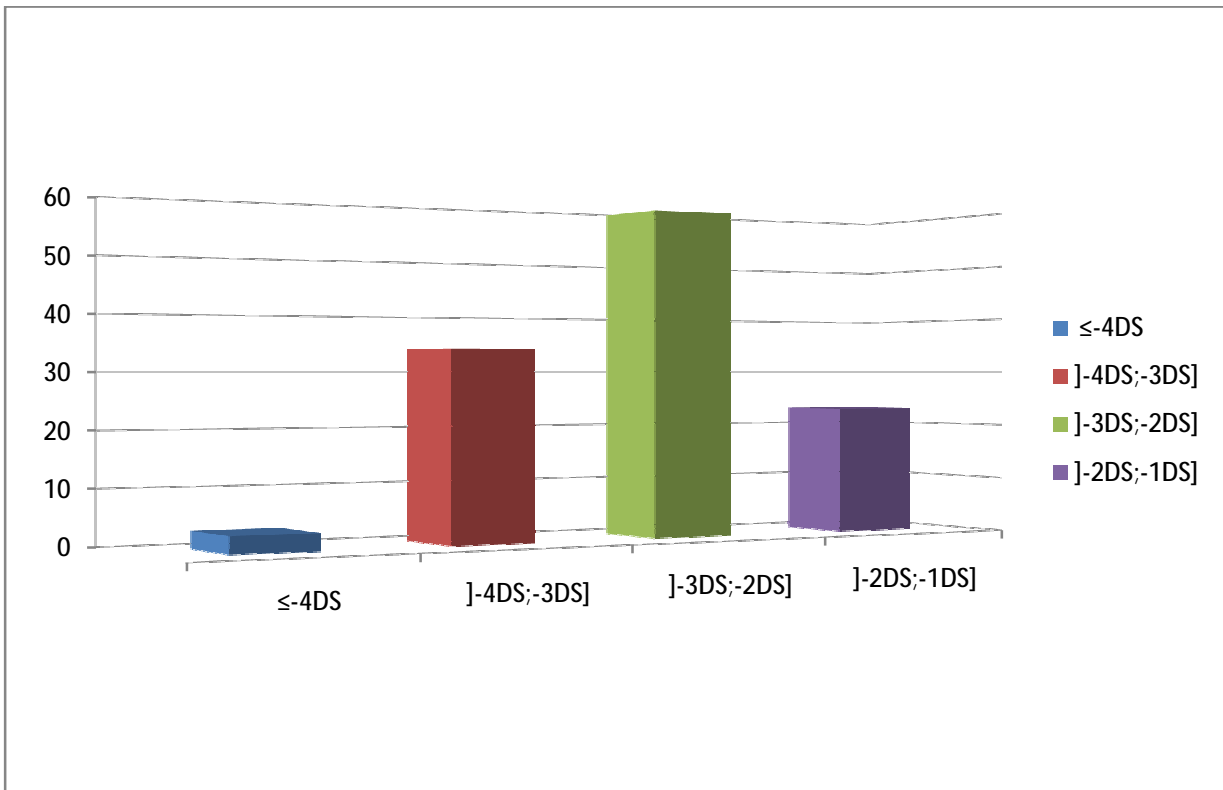


Figure 4: Répartition des malades présentant un RS en fonction du poids en DS à la 1<sup>ère</sup> consultation:

iii. Taille cible:

La taille génétique a été calculée chez uniquement 40 patients par difficulté d'obtention de la taille exacte des 2 parents.

- La moyenne des déviations standards des tailles des malades à leur âge adulte par rapport à leur taille génétique est de - 2DS avec des extrêmes allant de -4DS et -0,5DS (< -2DS chez 12 malades).
- Le pic de fréquence est situé entre -3DS et -2DS (42%).

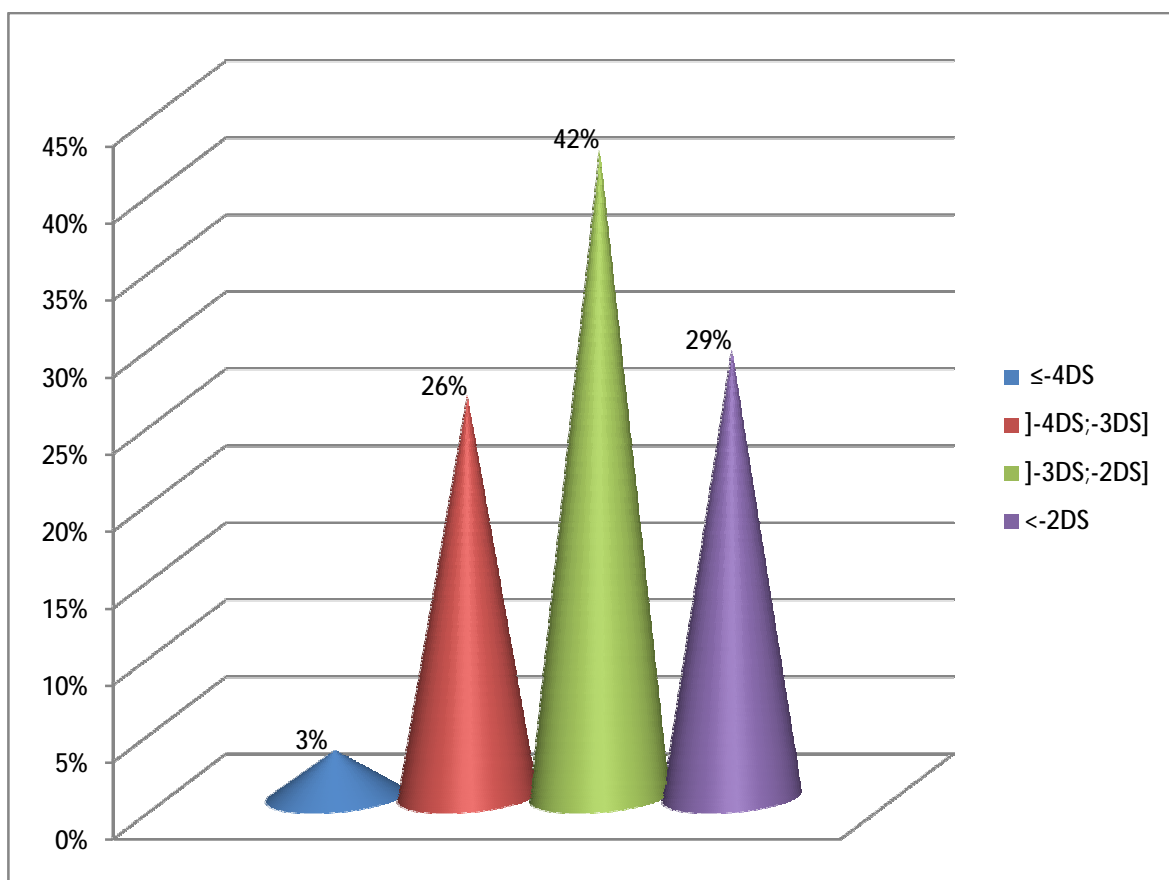


Figure 5: Répartition des malades présentant un RS en fonction de leur taille finale par rapport à leur taille cible en DS:

#### iv. Signes dysmorphiques:

C'est l'ensemble des anomalies morphologiques et des malformations en rapport avec une pathologie donnée.

##### Ø Micropénis:

- On peut parler de micropénis lorsque la longueur de la verge est inférieure à 2,5 cm ou  $< -2DS$  par rapport à l'âge.
- Il était présent chez 6% des garçons de notre série (9 /54).

##### Ø Morphotype du déficit en GH:

- Ensemble syndromique évocateur d'un déficit en hormone de croissance (faciès poupin, front bombant, ensellure nasale marquée, extrémités petites, adiposité du tronc).
- Observé chez 10 % des enfants qui ont un retard statural.

##### Ø Morphotype du Syndrome de Turner:

- C'est l'ensemble des particularités morphologiques caractéristiques du syndrome de Turner qui sont faites: d'un cou court voir palmé (Pterygium colli), implantation basse des cheveux, thorax large et cubitus valgus, naevi fréquents et nombreux.
- Présent chez 5 filles/ 66 c'est à dire 8% des filles de notre série.

##### Ø Morphotype Cushingoïde:

- Il associe un trouble de la répartition des graisses à prédominance facio-tronculaire, une atrophie musculaire et une pilosité excessive.
- Aucun cas ne manifestait des signes du syndrome de Cushing.

##### Ø Dysmorphie faciale:

- C'est l'ensemble des anomalies morphologiques de la face pouvant orienter vers une maladie ou un syndrome. Exemple: faciès trisomique, faciès évocateur de syndrome de Silver-Russell,.....

- Noté chez 10% de nos patients (n=12).

v. Stade pubertaire:

Déterminé chez 21 malades en stade pubertaire dont 14 soit 67% des cas présentaient un retard pubertaire (4 filles et 10 garçons).

vi. Examen cardiovasculaire:

Un souffle d'allure fonctionnel à l'auscultation cardiaque a été retrouvé chez 5 malades soit 4%. Cependant l'échodoppler cardiaque n'a révélé aucune cardiopathie évidente.

vii. Examen pleuro-pulmonaire:

Etait sans particularité chez tous les malades.

viii. Bandelette urinaire:

- Faite chez 11 malades soit 10%.
- Revenue négative chez tous les malades.

4. Etude paraclinique:

a. Biologie:

i. Bilan général:

Ø Numération formule sanguine (NFS):

- A été faite chez tous les malades, une anémie a été retrouvée chez 47% des cas, elle était hypochrome microcytaire chez tous les malades anémiques.
- La valeur moyenne de l'hémoglobine est de 9,7 g/dl allant de 5,4 g/dl à 11,9 g/dl.
- Le volume globulaire moyen varie entre 52 et 84 avec une moyenne de 57,2  $\mu^3$ .

Ø Ferritinémie:

- Elle a été faite chez 58 malades et revenue inférieure à la normale chez 43 malades soit 75% des patients qui en ont bénéficié.
- La Ferritinémie moyenne était de 17ng/ml avec des extrêmes entre 0,18ng/ml et 78 ng/ml.

Ø Fonction rénale:

- Réalisée chez tous les patients, sans aucune anomalie.

Ø Bilan phosphocalcique:

- Fait chez 75 malades, il était anormal chez 3 patients soit 4% des cas.

ii. Sérologie cœliaque:

Ø Anticorps (Ac) anti-transglutaminases:

86 patients en ont bénéficiés dont 34% sont revenus positifs.

Ø Anticorps (Ac) anti- endomysium:

Réalisés chez 56 malades, revenus positifs chez 16% entre eux.

Ø Anticorps (Ac) anti-gliadine:

Faits chez 45 malades dont 33% sont revenus positifs.

iii. Bilan hormonal:

Ø Bilan thyroïdien : TSH, T3L et T4L:

- Etait en faveur d'une hypothyroïdie (TSH élevée; T3 et T4 basses) chez 8% (n=9) parmi les 112 patients qui en ont bénéficiés.

Ø Cortisolémie:

- Etait basse chez 2 patients.

Ø Bilan pubertaire:

- Réalisé chez 11 patients.
- Consiste au dosage de la FSH et la LH, en plus de la testostérone chez les garçons et l'œstradiol chez les filles.

- les résultats correspondaient au stade de démarrage pubertaire.

Ø IGF- 1:

- Etait réalisé chez 66 malades et revenu inférieur à sa limite inférieure pour l'âge dans 77% des cas dont 8 malades (12%) étaient des malades cœliaques et 32 cas (48%) des déficits en GH.

Ø Tests de stimulation de l'hormone de croissance:

- Réalisés chez 102 malades et revenus positifs chez 32 d'entre eux ce qui représente 31,5%.
- Ces tests sont :
  - Le test de stimulation à la L-dopa réalisé chez 50 malades.
  - Le test au glucagon- propranolol réalisé chez 2 malades.
  - Le test à l'insuline réalisé chez 50 patients.

iv. Bilan génétique:

Ø Caryotype:

- Réalisé chez 26 patientes soit 40% de l'ensemble des filles de notre série.
- Revenu anormal chez 6 cas soit 27% en faveur d'un syndrome de Turner.

b. Anatomie pathologique:

i. Biopsie jéjunale:

- Demandée chez 43 patients, revenue en faveur de la maladie cœliaque chez 36 cas soit 84%.
- Elle a montré une atrophie villositaire chez 97% des malades ayant une sérologie positive.

c. Radiologie:

i. Age osseux:

- Une radiographie de la main gauche et du poignet de face a été réalisée chez 99 malades et interprétée selon la méthode de lecture de GREULICH et PYLE.
- La moyenne des âges osseux retrouvée est de 7 ans avec des extrêmes entre 8 mois et 14 ans.
- La différence AC-AO varie de 6 mois à 7 ans avec une moyenne de 2 ans et 4mois.

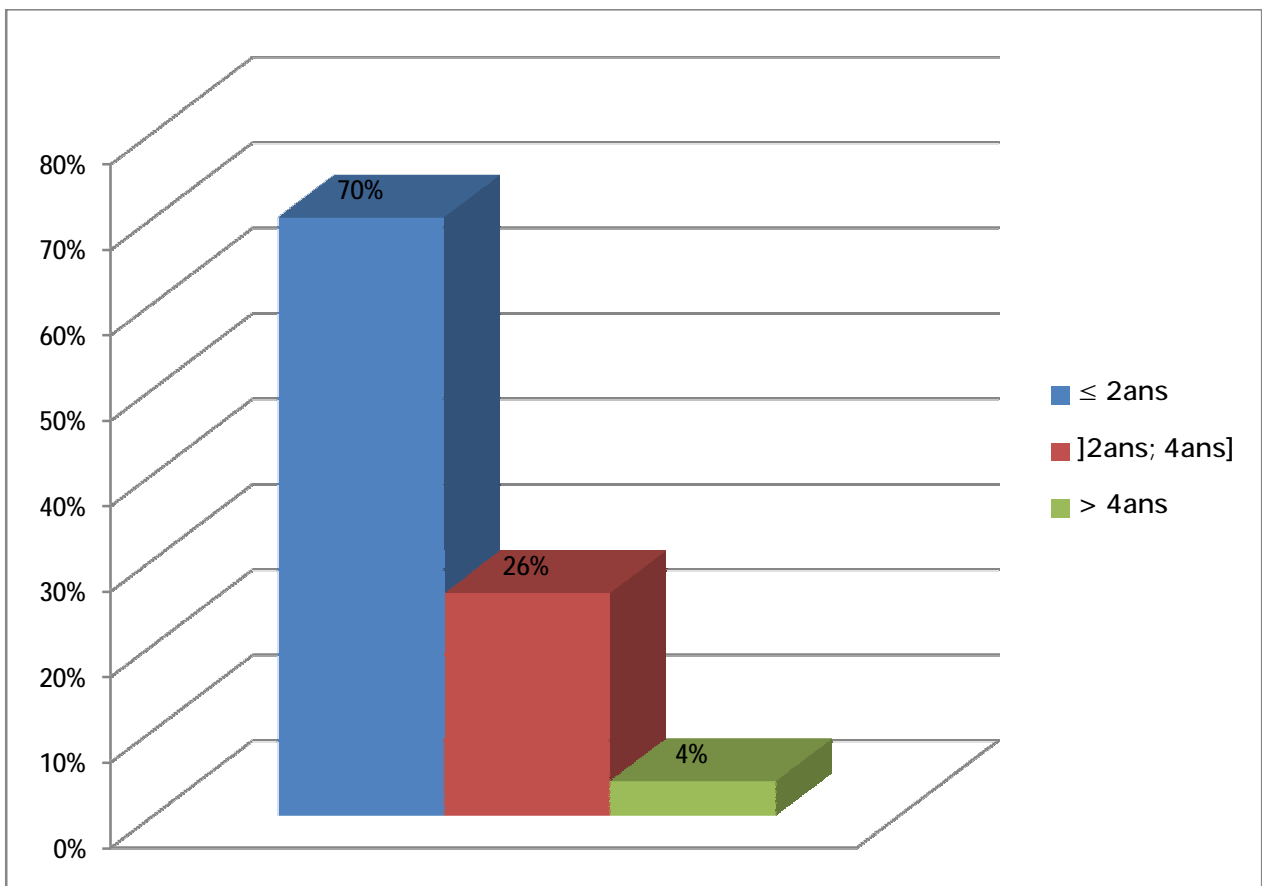


Figure 6: Répartition des malades présentant un RS en fonction de la différence AC-AO:

ii. IRM hypothalamohypophysaire:

Pratiquée chez 32 patients, elle est revenue pathologique chez 4 d'entre eux.

Les anomalies qu'elle a objectivées sont :

- Un kyste dermoïde
- Un syndrome d'interruption de la tige pituitaire
- Un arachnoïdocèle
- Une malformation de la tige pituitaire.

## B. Etiologies:

Dans notre série plusieurs étiologies sont incriminées comme étant la cause du retard statural chez l'enfant.

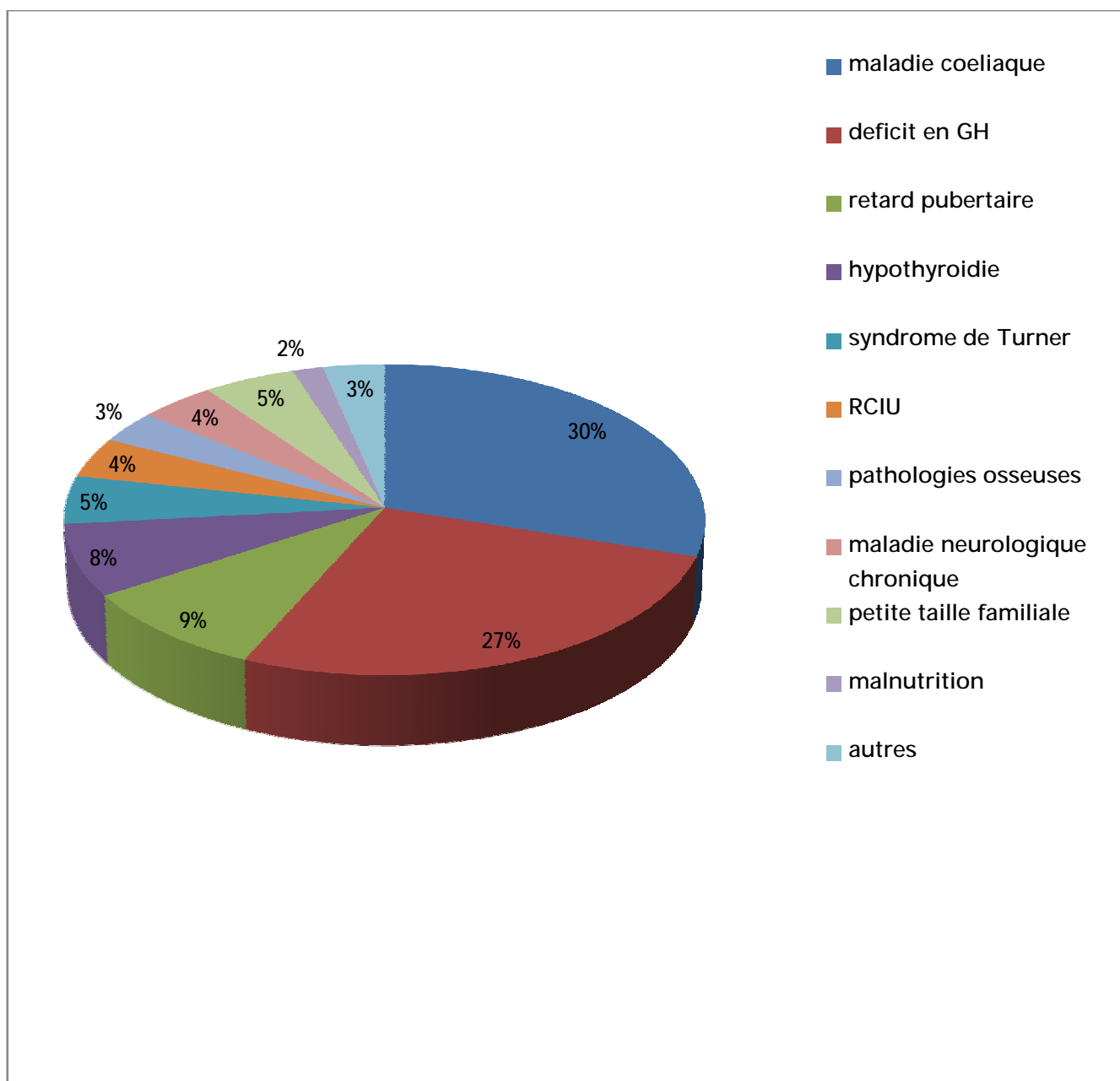


Figure 7: Etiologies du retard statural dans notre série:

Ces étiologies sont réparties comme suit :

∅ Causes digestives:

Constituent 32% de l'ensemble des causes de retard statural dans notre série, elles sont représentées par :

- La maladie cœliaque qui constitue la principale cause digestive dans notre série et représente à elle seule 30% de l'ensemble des causes de retard statural.
- La malnutrition ne représente que 2% de l'ensemble des étiologies.

∅ Causes endocriniennes:

Elles représentent 44% de l'ensemble des étiologies du retard statural, elles comprennent :

- Le déficit en GH qui vient en 2ème position après la maladie cœliaque et représente 27% des étiologies.
- Le retard pubertaire représente 9% des causes du retard statural.
- L'hypothyroïdie constitue 8% des étiologies.
- Le diabète est une cause très rare (1%).

∅ Petite taille familiale:

- Retrouvée chez 5% des patients de notre série.

∅ Autres:

Représentées par:

- Le syndrome de Turner (5%);
- RCIU (4%);
- Pathologies osseuses (3%);
- Pathologies neurologiques chroniques (4%);
- Syndromes génétiques : Silver-Russell ( $\approx$  1%).

## 1. Maladie cœliaque:

### a. Epidémiologie:

#### i. Prévalence de la maladie cœliaque:

- La maladie cœliaque représente 30 % des étiologies des retards staturaux suivis à l'hôpital de jour du service de pédiatrie.

#### ii. Age d'admission:

- Il s'agit de 36 patients âgés de 1an et 6mois à 16 ans
- avec une moyenne d'âge de 8 ans.

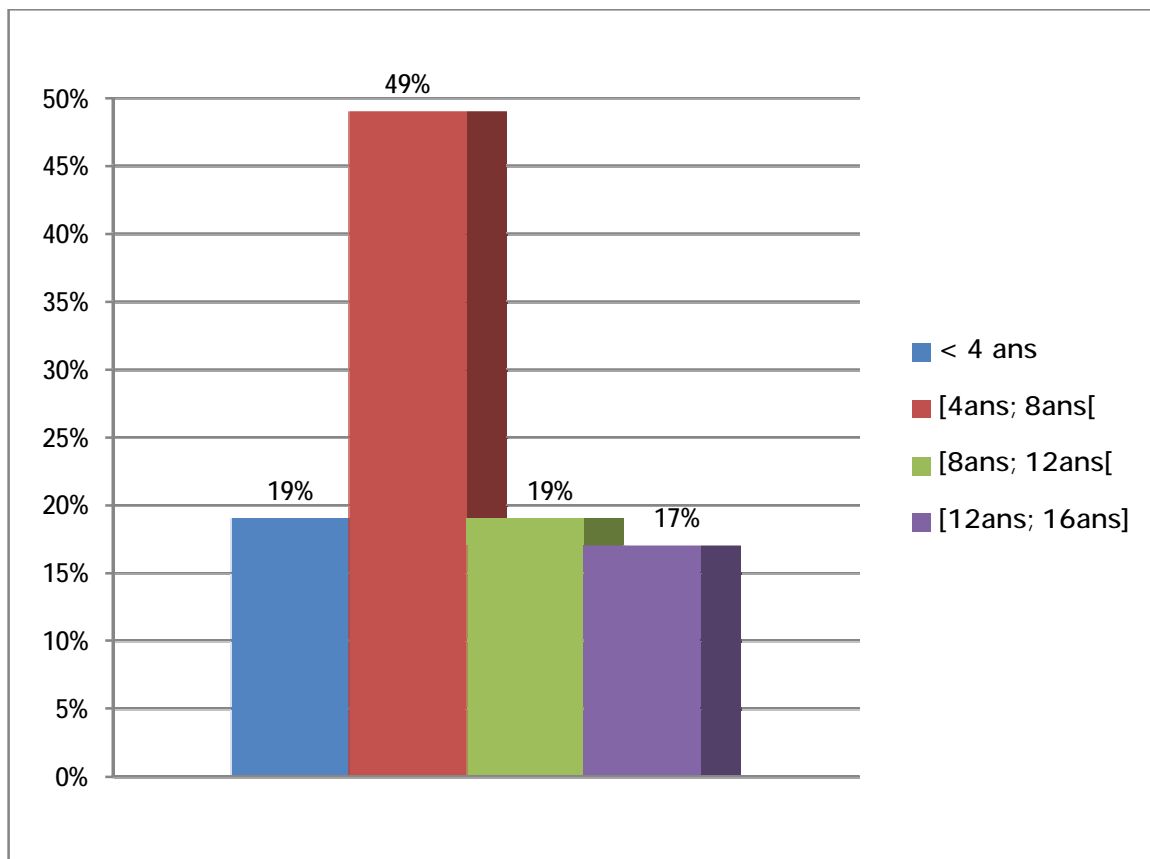


Figure 8: Répartition des malades cœliaques en fonction de l'âge à l'admission:

iii. Sexe:

- Sur 36 patients, on a 22 filles (61%) et 14 garçons (39%) soit un sexe-ratio (F/G) de 1,6.

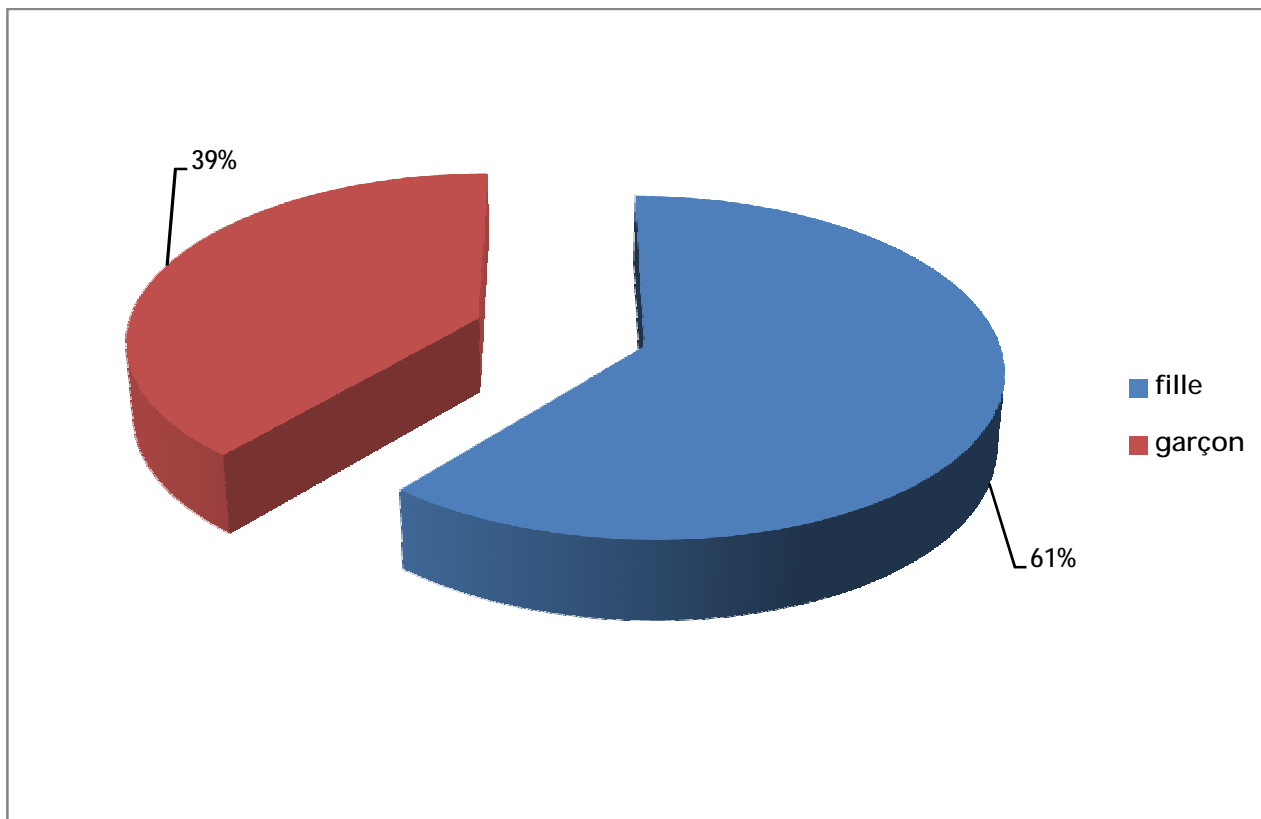


Figure 9: Répartition Filles/Garçons des malades cœliaques:

b. Antécédents:

Tableau 1: Principaux antécédents des malades cœliaques:

Antécédents		N=36	
Personnels	RCIU	8% (n= 3)	
	Taille à la naissance	Non déterminé	
	Poids de naissance	Moyen	2,8kg
		Extrêmes	1,5kg≤.....≤3,5kg
	Durée de l'allaitement maternel		1an≤.....≤2,3ans
	Age d'introduction du gluten	Moyen	8mois
		Extrêmes	5mois≤.....≤15mois
Pathologies auto-immunes associées		0%	
Familiaux	Consanguinité	31% (n= 11)	
	Cas similaire	8% (n= 3)	

c. Manifestations cliniques:

i. Retard de croissance:

Tous les malades ayant une maladie cœliaque dans notre série présentent un retard statural parce que c'est le critère d'inclusion dans notre étude.

Ø Taille:

- La moyenne des déviations standards pour la taille est de -2,8DS variant entre -2DS et -4DS.

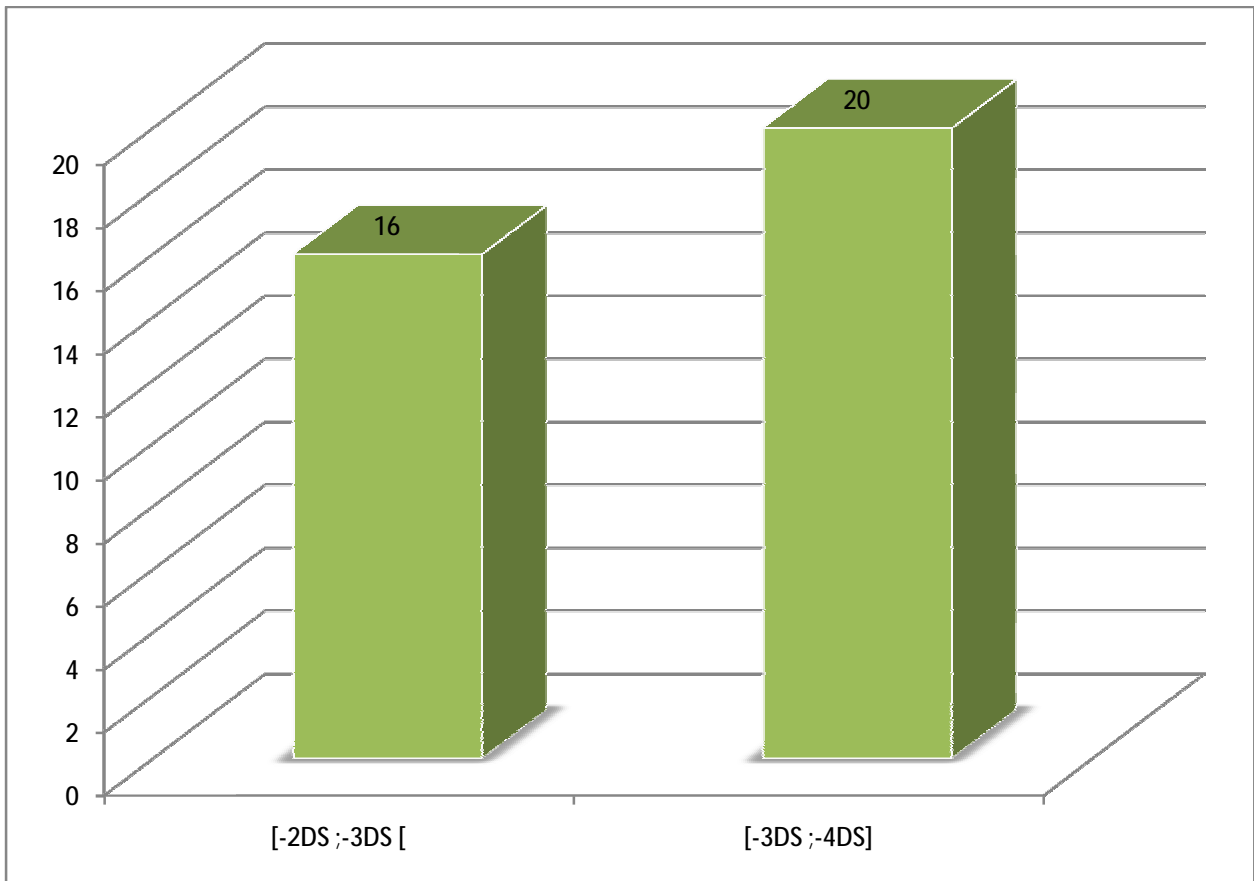


Figure 10: Répartition des malades cœliaques selon la taille en DS:

Ø Poids:

- La moyenne des déviations standards du poids est de  $-2,3DS$  avec des extrêmes entre  $-1DS$  et  $-3,5DS$ .

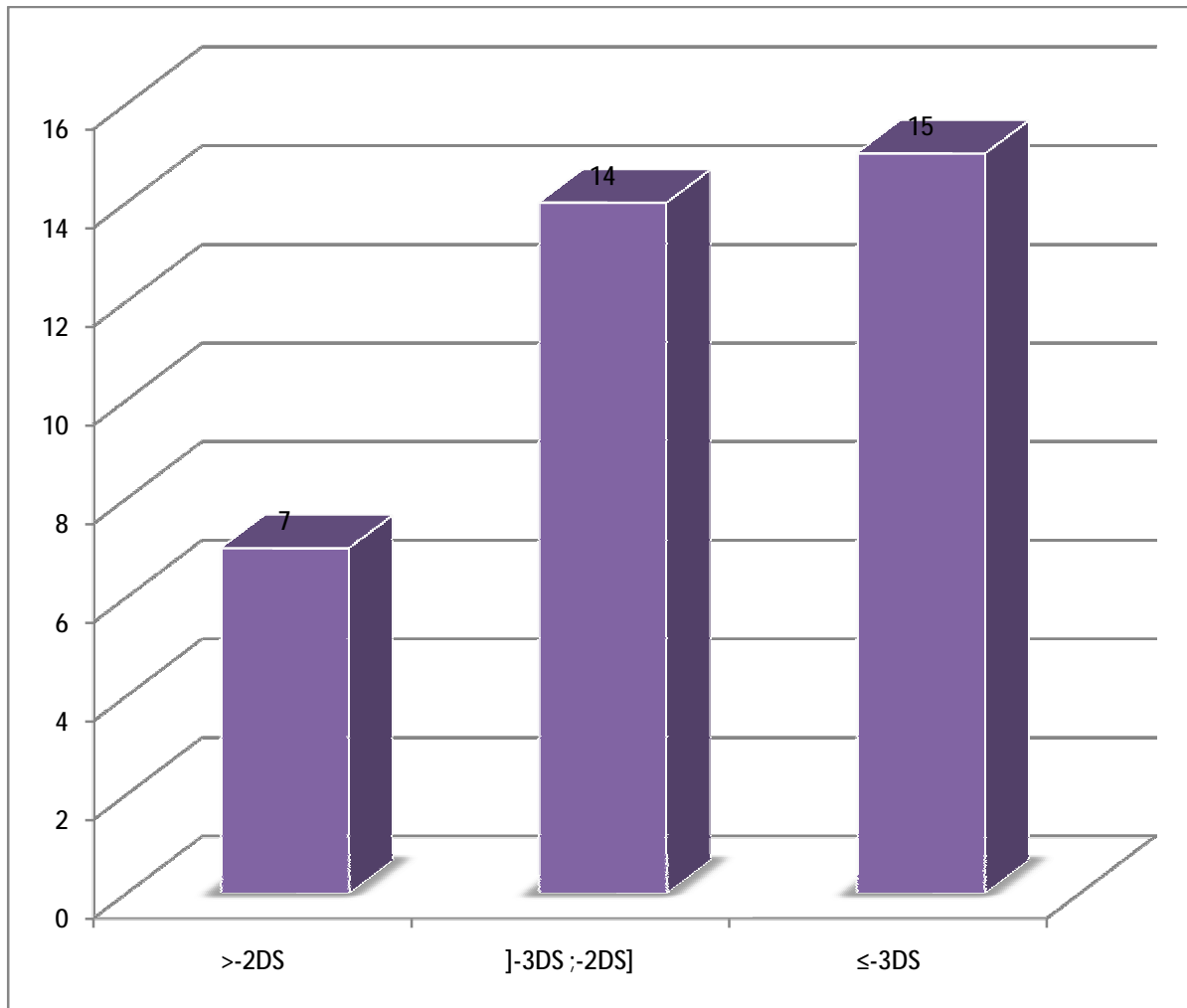


Figure 11: Répartition des malades cœliaques selon le poids en DS:

Ø Courbe de croissance staturo-pondérale:

Par défaut de carnets de santé, on n'a pas pu avoir la courbe de croissance staturo-pondérale pour tous les malades cœliaques.

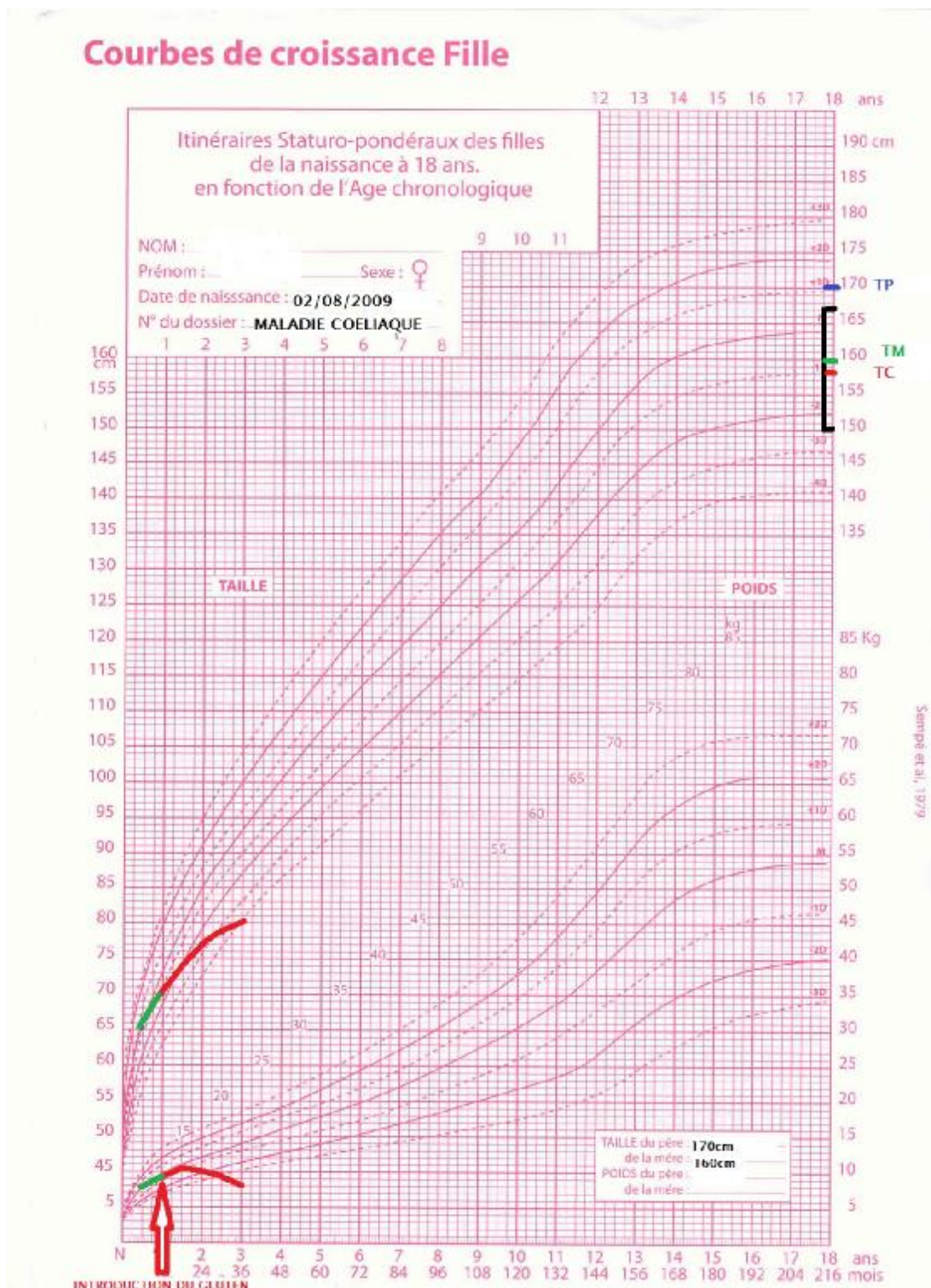


Figure 12: Courbe de croissance chez une patiente cœliaque montrant l'infléchissement de la croissance staturo-pondérale avec changement de couleur après l'introduction du gluten:

ii. Autres signes cliniques:

Tableau 2: Principaux signes cliniques présents chez les malades cœliaques:

Signes généraux	Pâleur cutanéomuqueuse: 94% (n=34)
	Asthénie: 100% (n=36)
	Anorexie: 6% (n=2)
Signes digestifs	Diarrhée: 80% (n=29) - Isolée: 72% (n=26) - Alternée avec constipation: 8% (n=3)
	Vomissements: 22% (n=8)
	Distension abdominale: 56% (n=20)
	Douleurs abdominales: 14% (n=5)
Signes extra-digestifs	Troubles du comportement (apathie): 8,3% (n=3)
	Retard pubertaire: 3% (n=1)

Ainsi, dans notre série:

- ü La forme monosymptomatique avec un retard statural seul représente 5%;
- ü La forme paucisymptomatique avec retard staturo-pondéral et pâleur cutanéomuqueuse est retrouvée dans 15% des cas;
- ü la forme classique de la maladie cœliaque avec des diarrhées chroniques, syndrome de malabsorption et retard de croissance staturo-pondéral reste le tableau le plus fréquent ≈80% des patients.

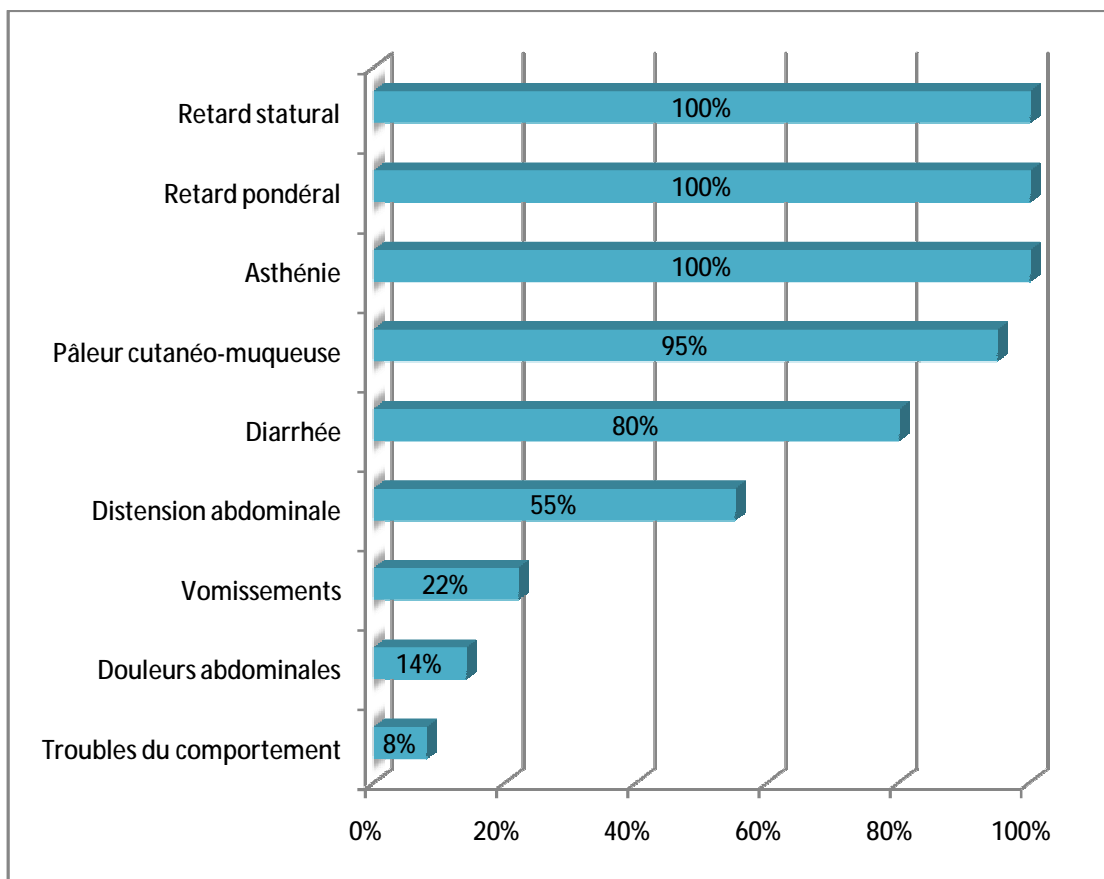


Figure 13: Principaux signes cliniques observés chez nos malades cœliaques:

Tableau 3: Caractéristiques cliniques des malades cœliaques dans notre série:

Taille	Taille moyenne	-2,8DS
	Extrêmes	$-4DS \leq \dots \leq -2DS$
Poids	Poids moyen	-2,3DS
	Extrêmes	$-3,5 \leq \dots \leq -1DS$
Formes cliniques	Forme classique	80% (n=29)
	Forme paucisymptomatique	15% (n=5)
	Forme monosymptomatique	5% (n=2)
Retard pubertaire	-	Un seul malade

d. Etude paraclinique:

Tableau 4: Caractéristiques paracliniques des malades cœliaques dans notre série:

Paraclinique		N= 36	
Bilan de malabsorption	Anémie par carence en fer	100% (n=36)	
	Protidémie (faite chez 10 malades)	Basse dans 80% des cas (n=8)	
	Calcémie réalisée chez 24 malades	Basse dans 8% des cas (n=2)	
	Fonction rénale	Normale chez 100% des cas (n=36)	
Tests sérologiques	Sérologie cœliaque positive	100% (n=36)	
Bilan hormonal	Bilan thyroïdien fait chez 26 malades	Normal dans 100% des cas (n=26)	
	IGF1 demandé chez 8 malades	Bas chez 100% des cas (n=8)	
	Tests de stimulation faits chez 8 malades	Absence de réponse chez 100% des cas (n=8)	
Anatomie pathologique	Atrophie jéjunale	100% (n=36) <ul style="list-style-type: none"> <li>Ø Stade III chez 28(78%) malades.</li> <li>Ø Stades IV chez 7(20%) patients.</li> <li>Ø Un seul malade (2%) en stade V.</li> </ul>	
Radiologie	Différence AC-AO	Moyenne	2,7ans
		Extrêmes	8mois≤.....≤6ans

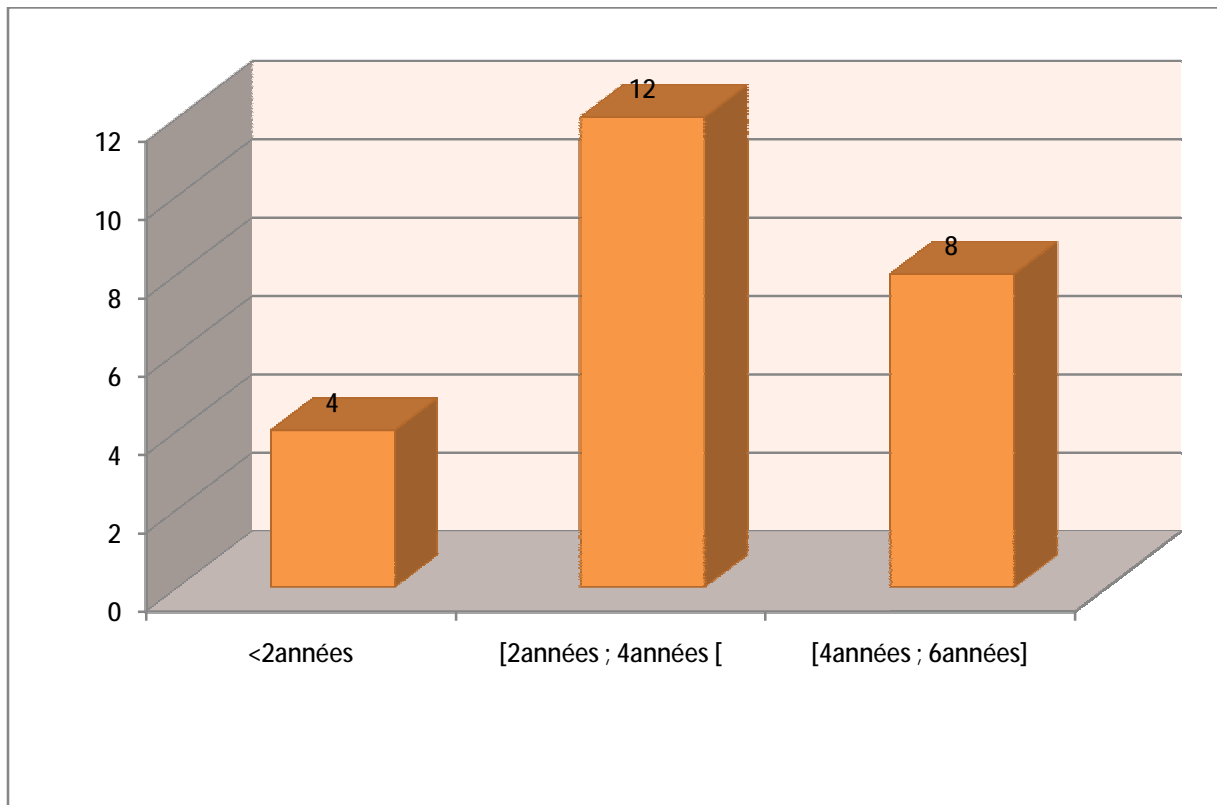


Figure 14: Répartition des malades cœliaques en fonction de la différence AC-AO:

La moyenne de la différence AC-AO est de 2,7ans avec un pic de fréquence entre 2ans et 4ans.

e. Conduite thérapeutique:

- Une fois le diagnostic de la maladie cœliaque est confirmé, les patients reçoivent un régime sans gluten strict.
- Une supplémentation ferrique est associée chez tous les malades chez qui on a mis en évidence une anémie par carence martiale soit 61% des patients.

f. Suivi des malades sous régime sans gluten:

Les malades sous régime sans gluten sont vus en consultation tous les 3mois.

i. Suivi clinique:

Nous nous sommes intéressés dans notre suivi aux principaux signes cliniques: la croissance staturo-pondérale, la diarrhée, le ballonnement abdominal et la pâleur cutané- muqueuse.

Ø Croissance staturo-pondérale:

Une corrélation très significative était notée entre l'adhésion au régime sans gluten et l'évolution de la croissance staturo-pondérale. A noter que le rattrapage pondéral précède celui statural; l'amélioration pondérale est évidente dès la première semaine du régime.

- Taille:

- ü Durant la 1<sup>ère</sup> année, la moyenne du gain statural est de 12cm avec des extrêmes allant de 7,5 cm à 16 cm.
- ü Pendant la 2<sup>ème</sup> année, il peut arriver jusqu'à 8 cm.

- Poids:

- ü Le gain pondéral, au cours de la première année du régime sans gluten, est en moyenne de 5kg/an avec des extrêmes allant de 3kg à 8kg.

## Courbes de croissance Fille

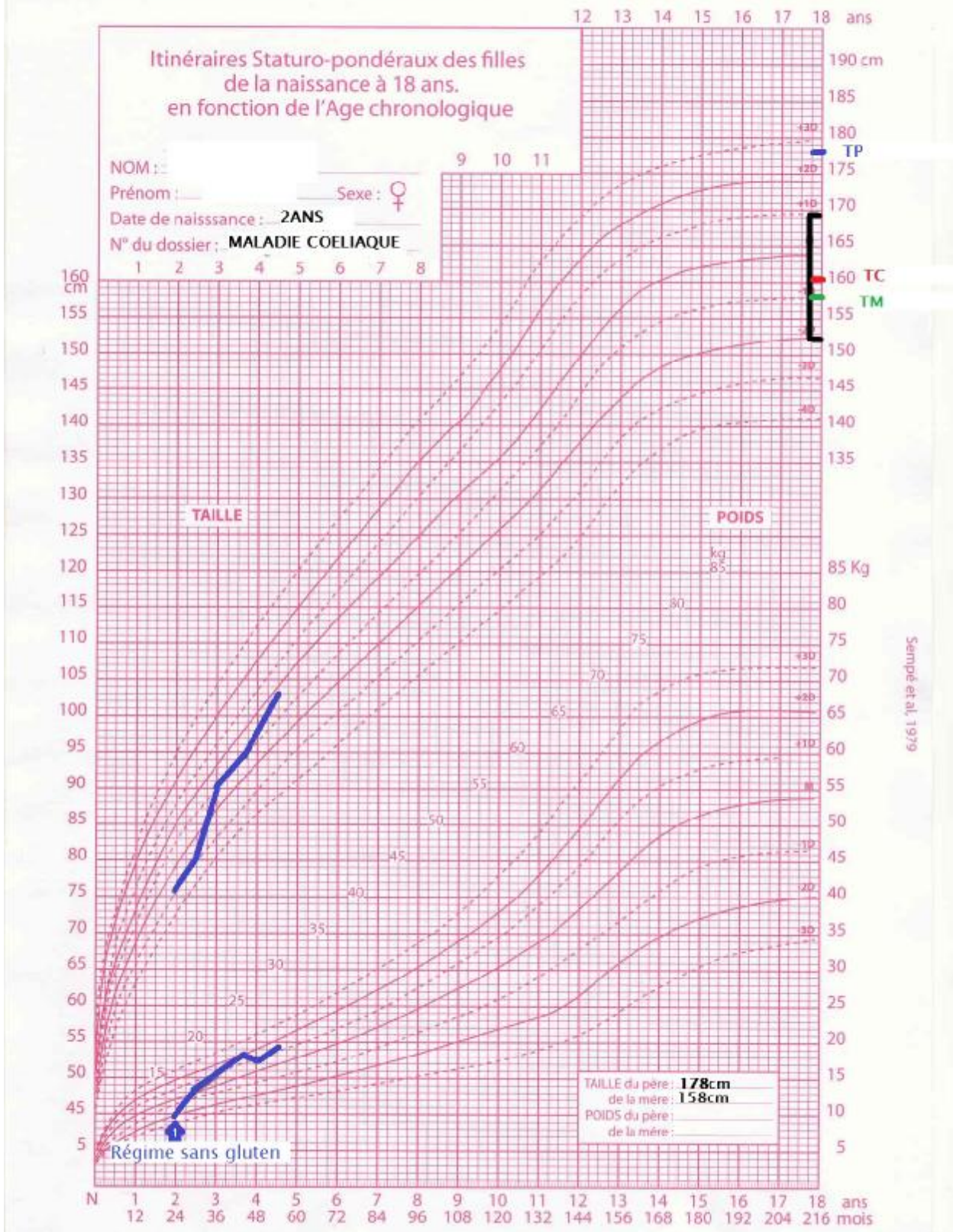


Figure 15: Exemple de courbe de croissance staturο-pondérale chez une malade cœliaque après régime sans gluten:

Ø Trouble de transit:

31 patients soit 86% des cas ont connu une amélioration de leur transit à leur premier contrôle clinique.

ii. Suivi radiologique:

Un âge osseux par an.

iii. Suivi biologique:

- NFS tous les 3mois
- Ferritinémie

iv. Suivi histologique:

Une fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) de contrôle est pratiquée après un an du début du régime sans gluten, elle a montré une régression de l'atrophie villositaire chez la plupart des malades.

2. Déficit en GH:

a. Epidémiologie:

i. Prévalence du déficit en GH:

- Le déficit en GH représente 27% des étiologies des retards staturaux (N=120) suivis à l'hôpital de jour et en consultation d'endocrinologie pédiatrique du CHU HASSAN II.

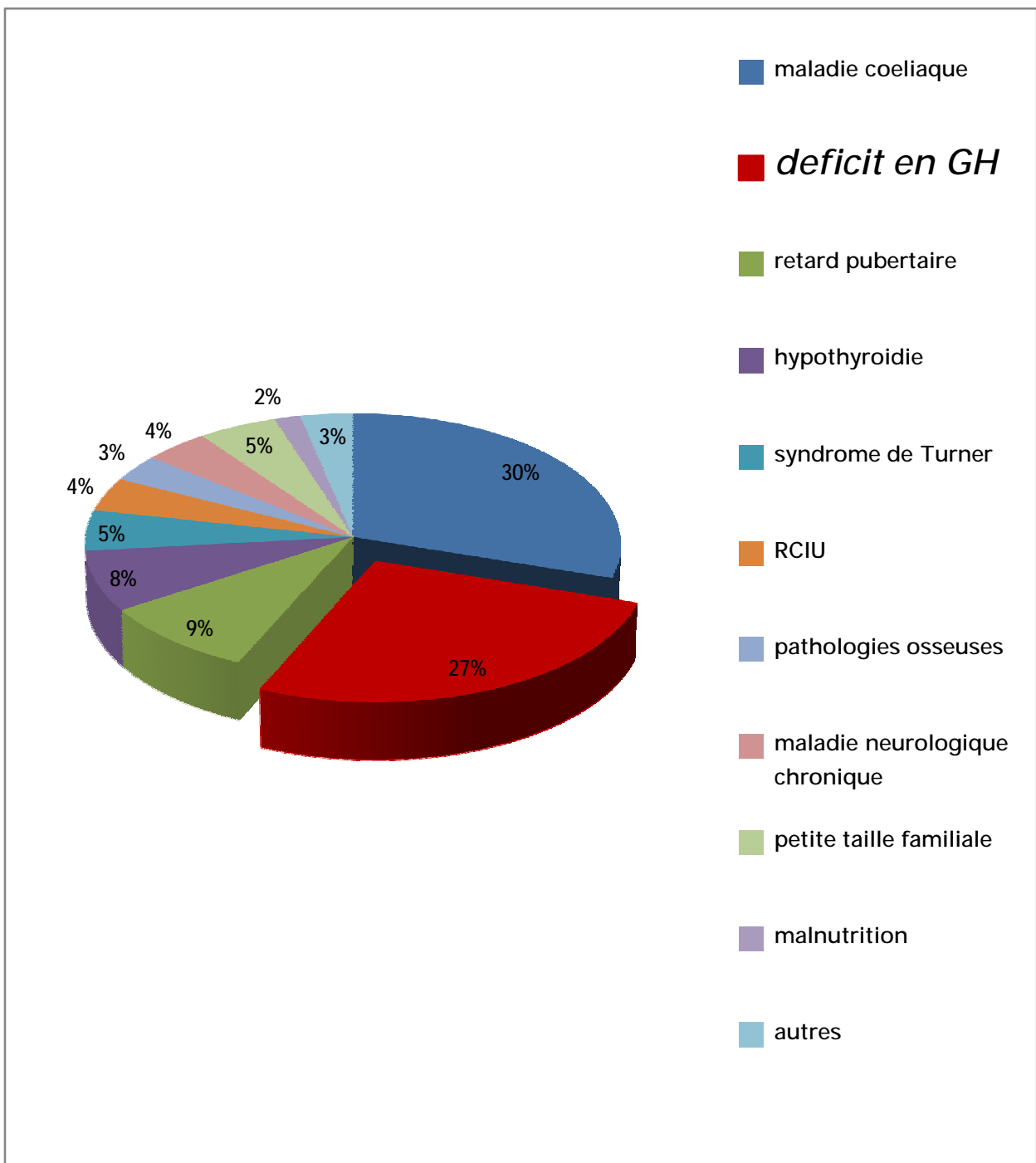


Figure 16: prévalence du déficit en GH dans notre étude:

ii. Age d'admission:

Il s'agit de 32 patients ayant des âges allant de 3 ans et 6 mois à 17 ans avec une moyenne d'âge de 9 ans et 6 mois.

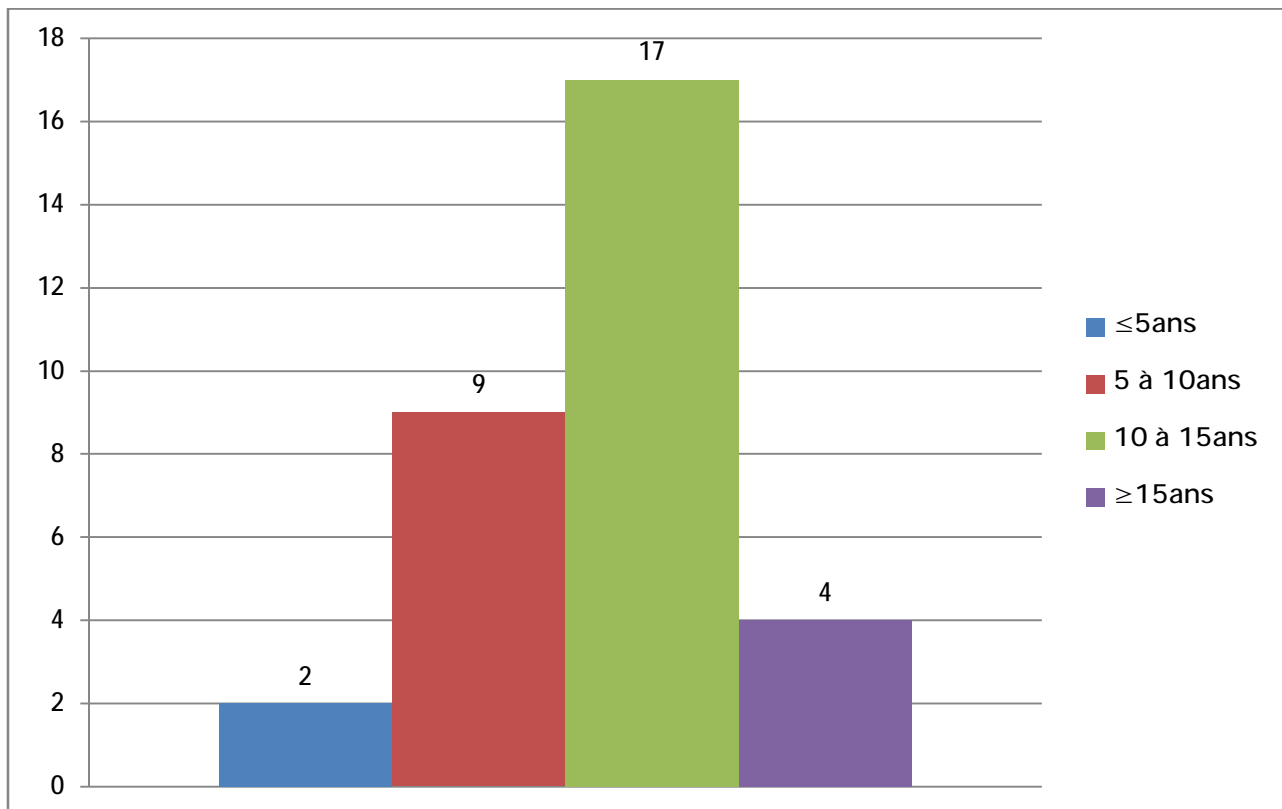


Figure 17: Répartition des malades ayant un déficit en GH selon leurs âges à la première consultation:

iii. Sexe:

Sur 32 malades, on a 14 filles (44%) et 18 garçons (56%) soit un sexe ratio (G/F) de 1,25.

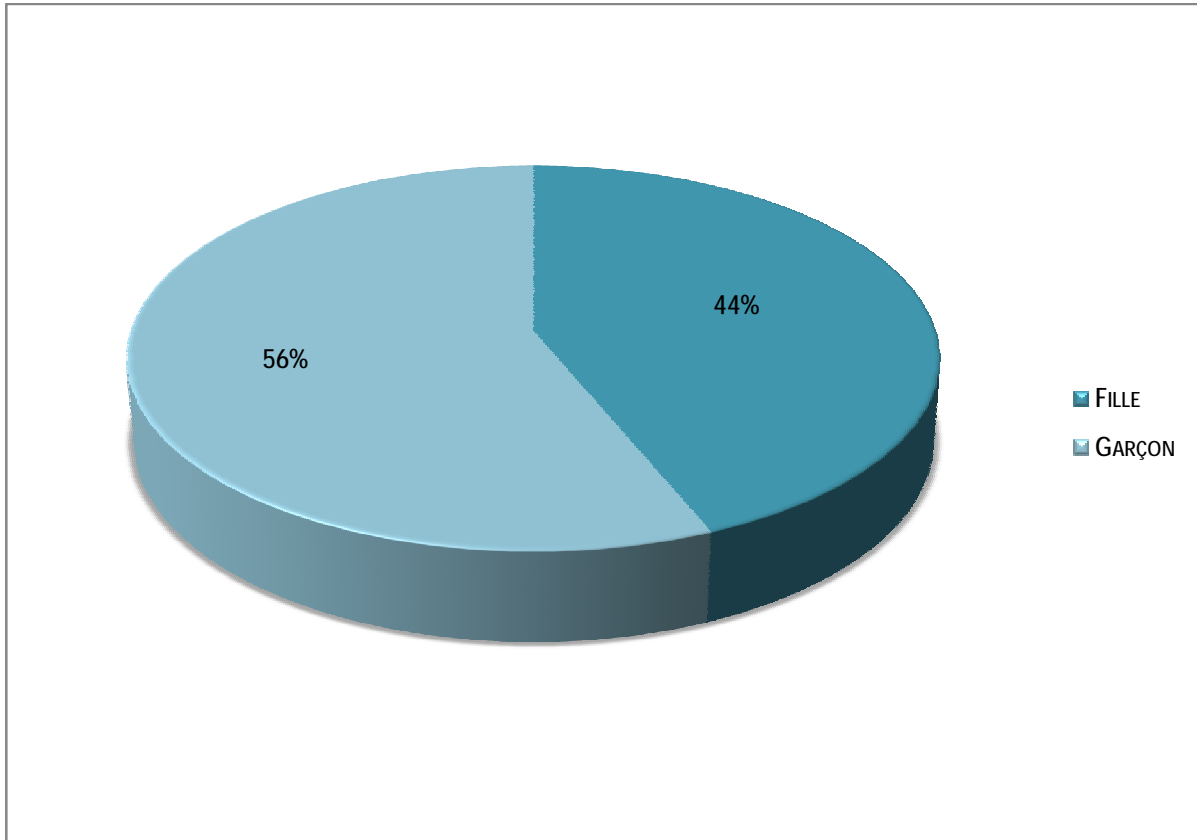


Figure 18: Répartition Filles/ Garçons des malades présentant un déficit en GH:

b. Antécédents:

Tableau 5: Principaux antécédents des patients DGH:

Antécédents			N= 32
Personnels	Age gestationnel	A terme	91% (n=29)
		Prématuré	9% (n=3)
	Voie d'accouchement	VH	3% (n=1)
		VB	97% (n=31)
	Dystocie néonatale		3%(n=1)
	Siège		3% (n=1)
	Taille à la naissance	Moyenne	49cm
		Extrêmes	48cm≤.....≤51cm
	Poids à la naissance	Moyen	3,5kg
		Extrêmes	1,8kg≤.....≤5kg
	Hypoglycémie		0
	Ictère		0
Familiaux	Consanguinité		19% (n=6)
	Cas similaire		2 patients sont frère et sœur
	petite taille familiale		16% (n=5)

c. Données cliniques:

i. Croissance staturo-pondérale:

Ø Taille:

La moyenne des déviations standards des tailles au cours de la première consultation est de  $-2,6DS$  avec des extrêmes allant de  $-2DS$  à  $-4DS$  et un pic de fréquence entre  $-3DS$  et  $-2DS$  (47%).

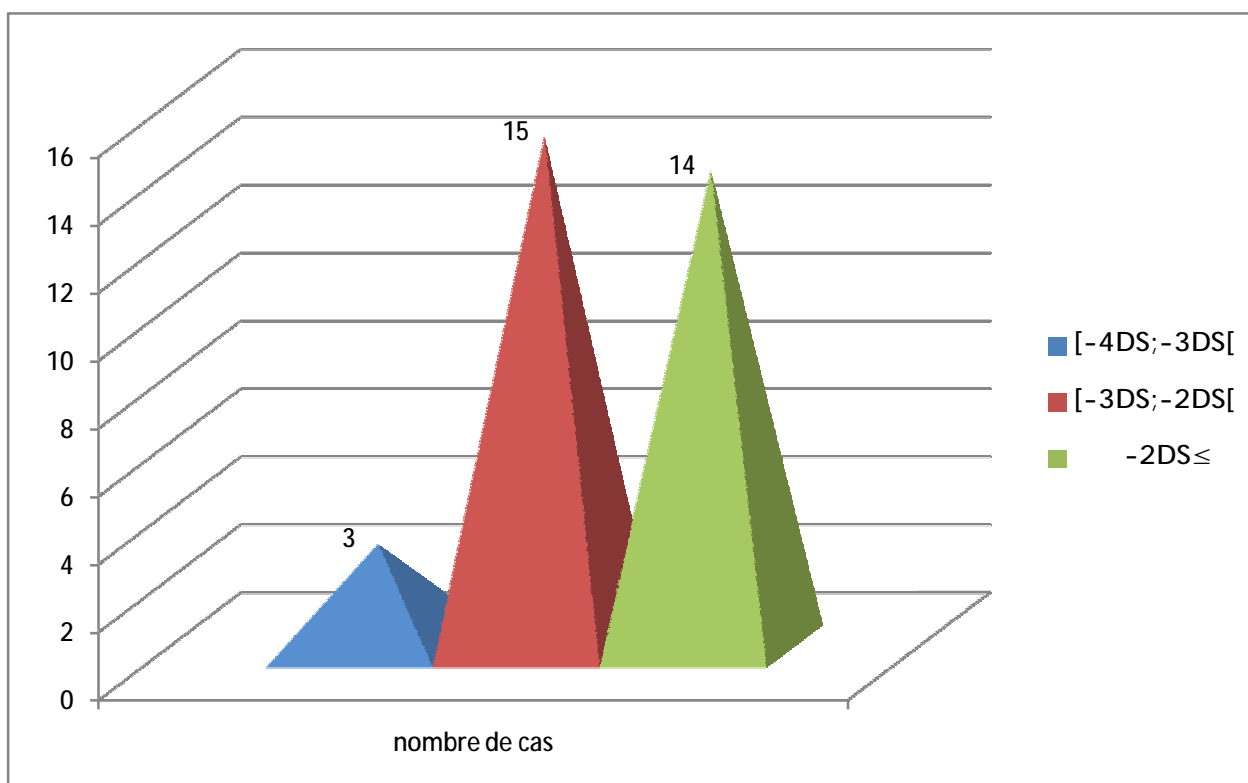


Figure 19: Taille des malades DGH à la première consultation:

Ø Poids:

- La moyenne des écarts types des poids est de  $-2,2DS$  avec des extrêmes allant de  $-1DS$  à  $-3DS$ .
- 63% des patients avaient un poids compris entre  $-2DS$  et  $-1DS$ .

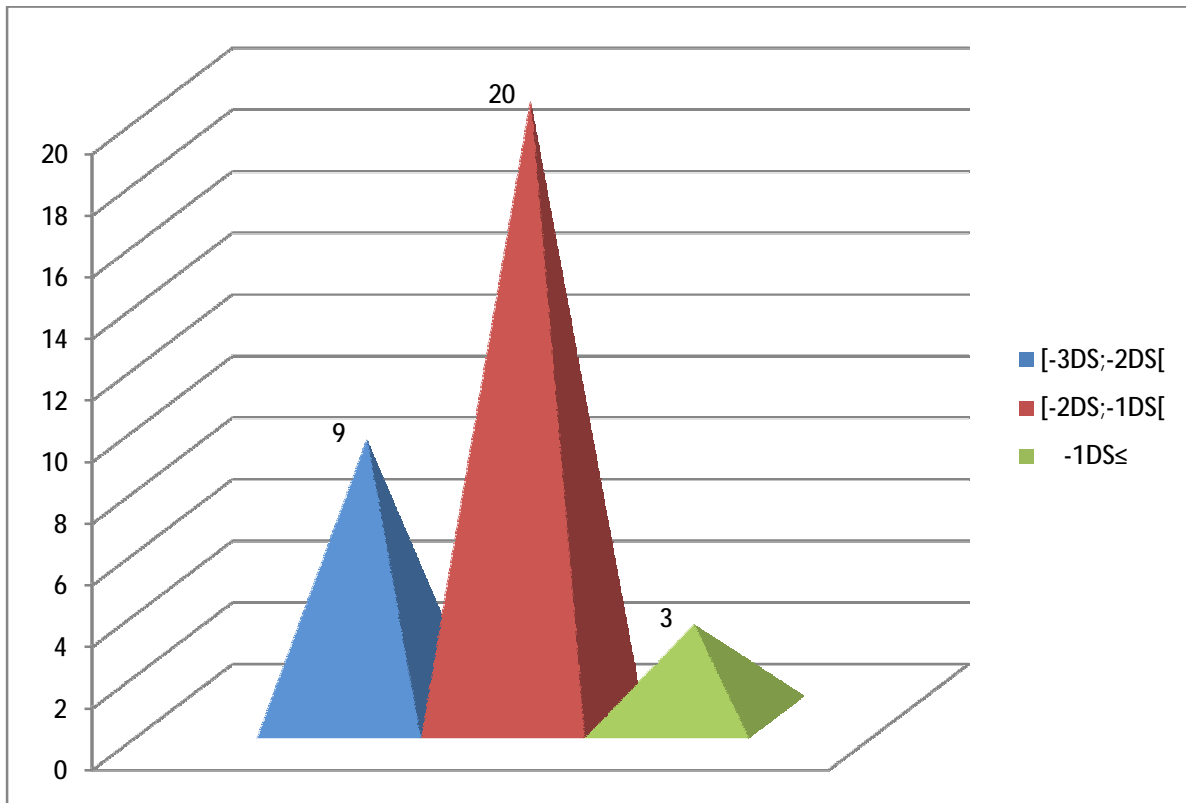


Figure 20: Poids des malades DGH à la première consultation:

Ø Courbe de croissance:

- Les courbes de croissance sur le carnet de santé ne sont pas remplies chez 90% de nos patients.
- Les trois courbes disponibles avaient montré un ralentissement de la croissance avec changement de couloir.

## Courbes de croissance Fille

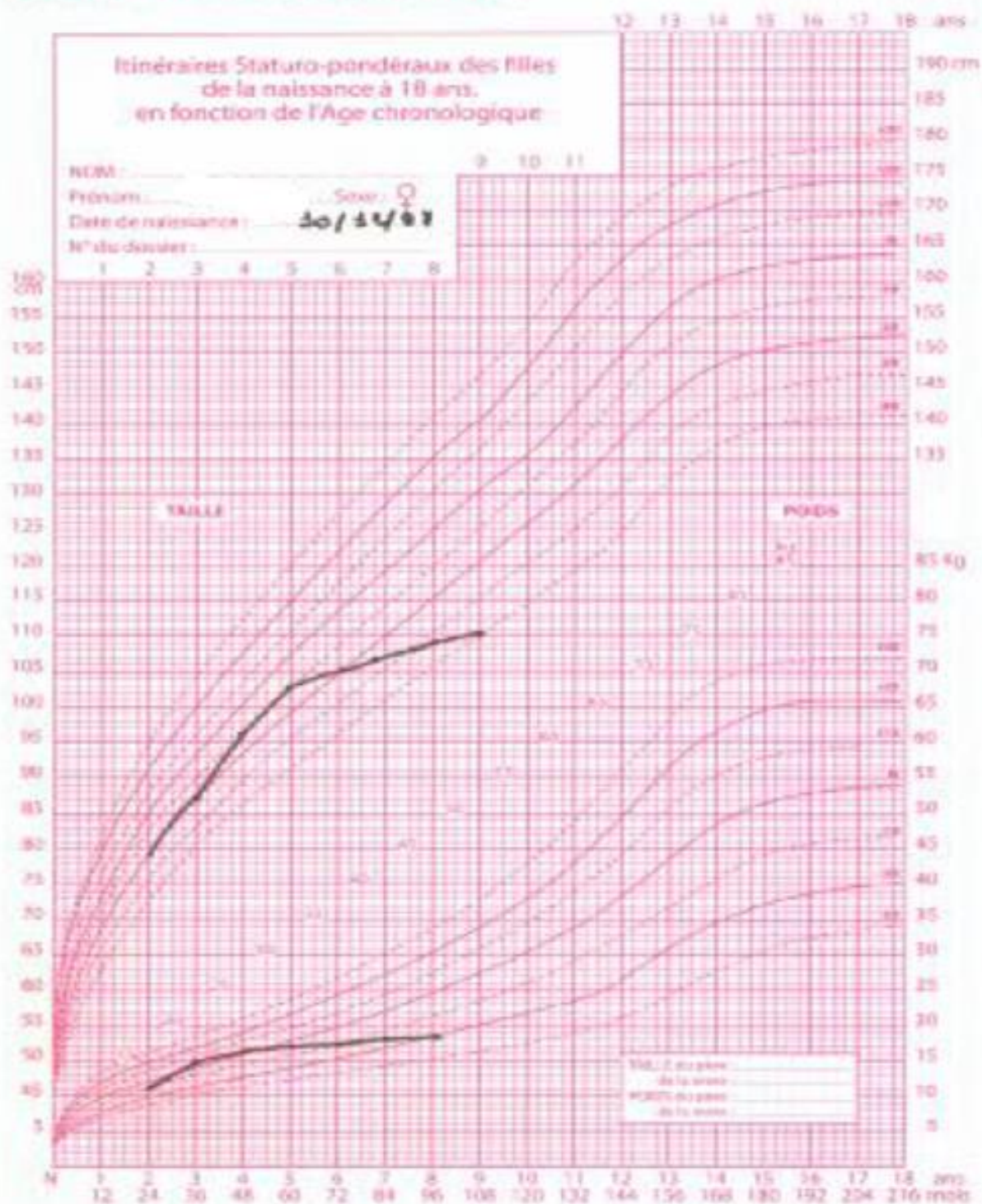


Figure 21: Courbe de croissance d'une patiente présentant un déficit en GH (montrant un ralentissement de la croissance avec changement de couloir):

ii. Taille cible:

- La moyenne des déviations standards entre la taille adulte des malades et leur taille cible est de -3,5DS variant entre -2DS et -4DS.

Tableau 6: Caractéristiques cliniques des patients DGH:

Morphotype	Typique	37,5% (n=12)
	Atypique	62,5% (n=20)
Micropénis		22% (n=7)
Retard pubertaire		6,25% (n=2)
Autres signes déficitaires		0



Figure 22: Photos de patients ayant un déficit en GH (A,B,C,D,E,F):

Les photos A, B et C: Morphotype caractéristique du DGH (faciès poupin, front bombant et nez ensellé).

Les photos D, E et F: Petite taille chez les patients ayant un DGH.

d. Données paracliniques:

Tableau 7: Caractéristiques paracliniques des malades présentant un DGH:

Bilan général	Anémie par carence en fer		33% (n= 10)
	Glycémie normale		100% (n= 32)
Bilan génétique	Caryotype normal		100% (n= 32)
Bilan hormonal	IGF1 bas		100% (n= 32)
	Tests de stimulation positifs Les tests utilisés sont: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ø Le test de stimulation à la L- dopa (n=32).</li> <li>Ø Test au Glucagon-propranolol (n=2).</li> <li>Ø Test à l'insuline (n=32).</li> </ul>		100% (n=32) Ø 20 déficits complets (62%). Ø 12 déficits partiels (38%).
	Anomalie des autres hormones hypothalamo-hypophysaires		9% (n=3) : <ul style="list-style-type: none"> <li>Ø Panhypopituitarisme chez un patient.</li> <li>Ø Hypogonadisme chez deux malades.</li> </ul>
Bilan radiologique	Différence AC-AO	Moyenne	2,6ans
		Extrêmes	6mois≤.....≤7ans
	IRM hypothalamohypophysaire pathologique		15% (n=4) <ul style="list-style-type: none"> <li>Ø Hypoplasie de la tige pituitaire;</li> <li>Ø Syndrome d'interruption de la tige pituitaire avec post hypophyse ectopique;</li> <li>Ø Arachnoidocèle;</li> <li>Ø kyste dermoïde.</li> </ul>

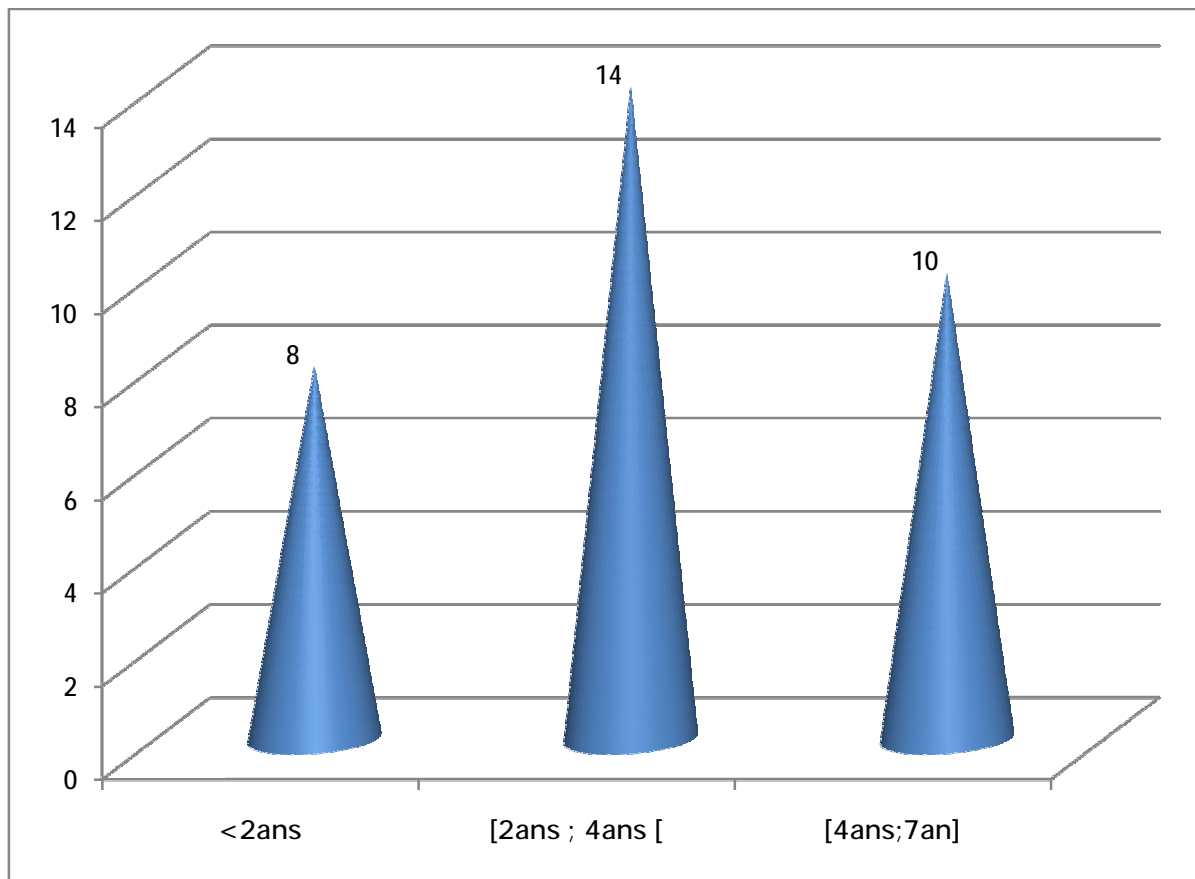


Figure 23: Répartition des patients DGH selon la différence AC-AO:

La différence AC-AO est en moyenne de 2,6 ans avec un pic de fréquence entre 2 ans et 4 ans.

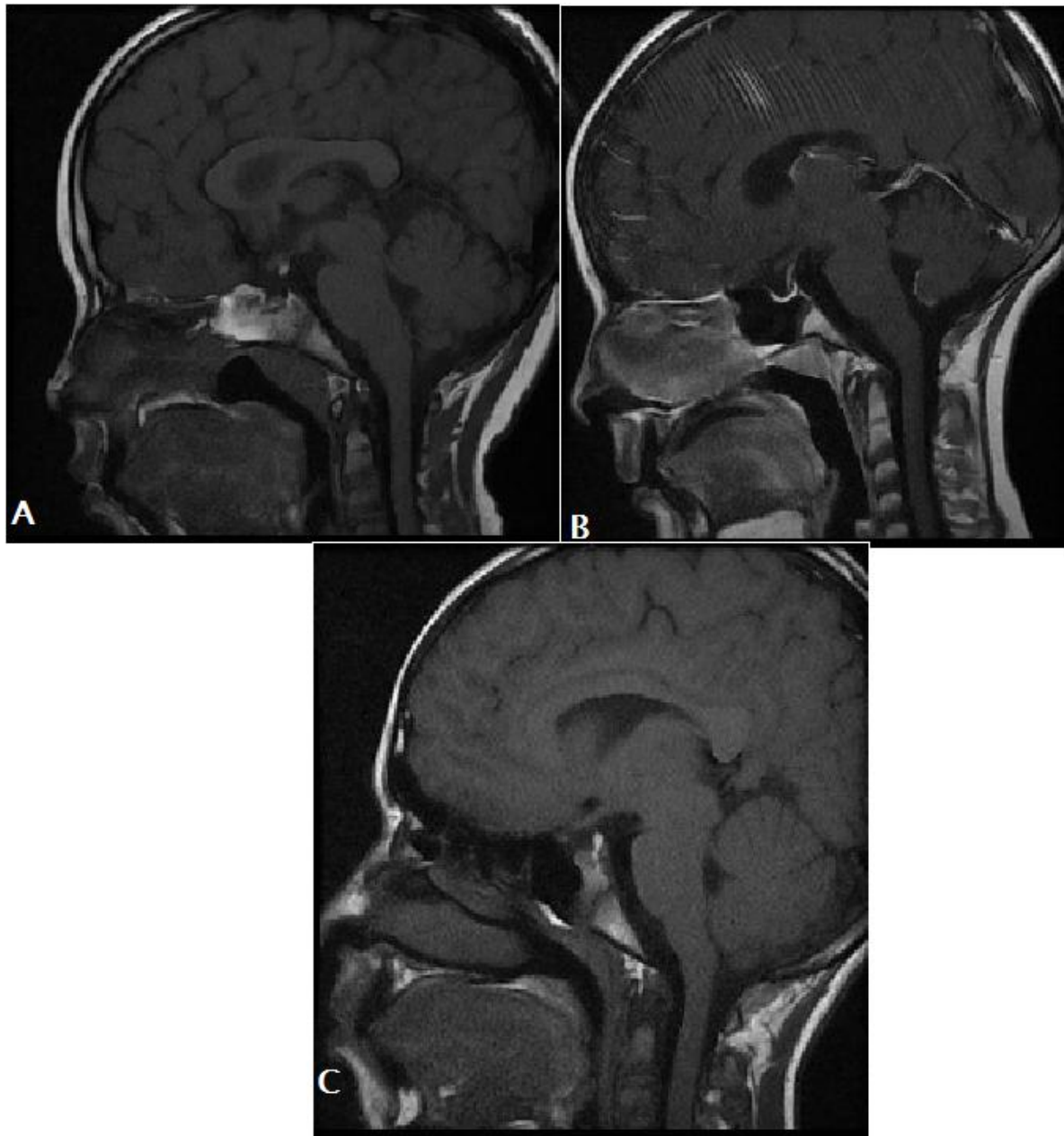


Figure 24: Coupes sagittales d'IRM de la région sellaie réalisées chez des patients DGH:

Coupe A: Malformation (hypoplasie) de la tige pituitaire;

Coupe B: Syndrome d'interruption de la tige pituitaire;

Coupe C: Kyste dermoïde.

e. Etiologies:

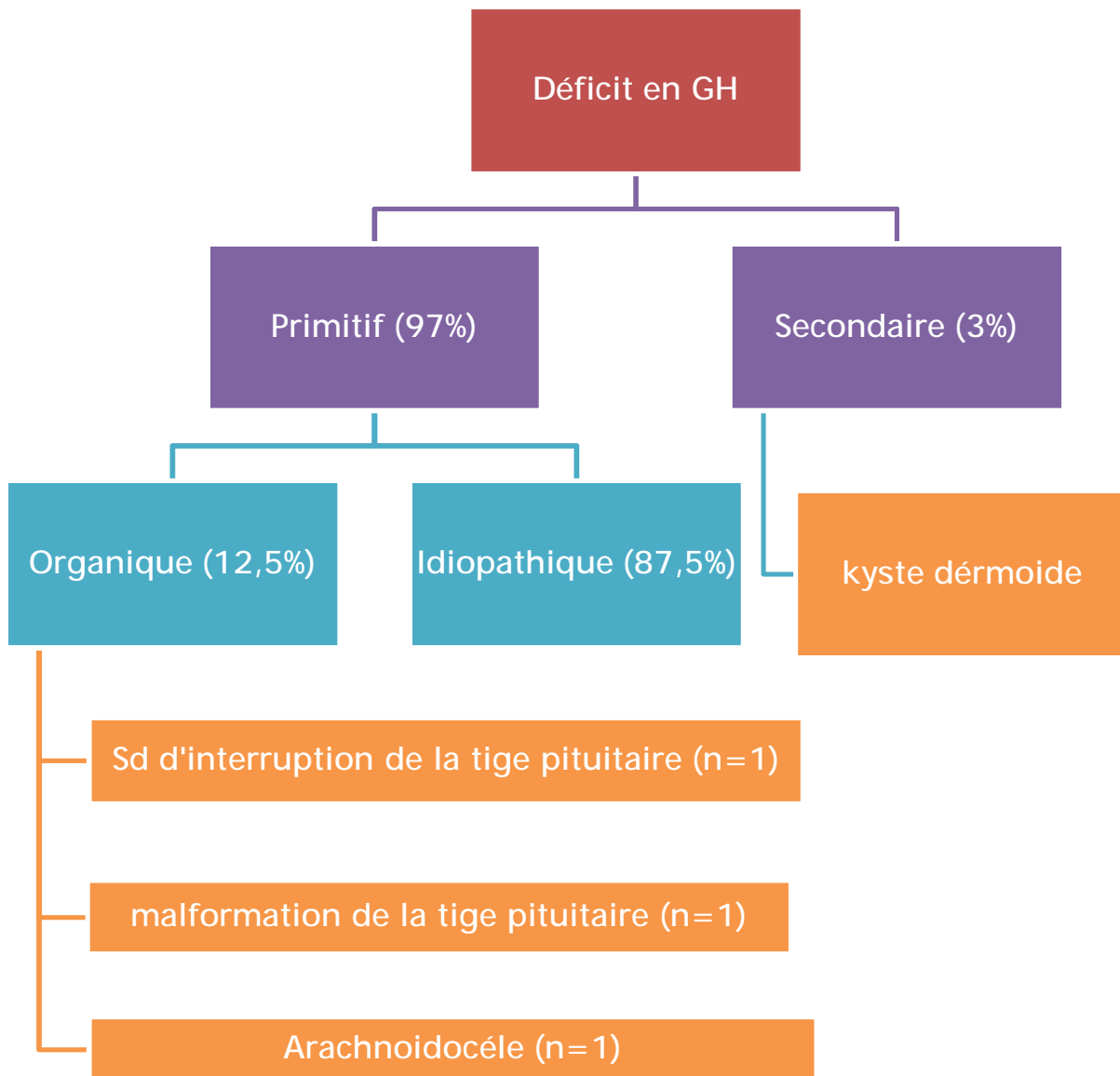


Figure 25: Diagramme résumant les étiologies du déficit en GH chez les patients de notre série:

f. Traitement:

- 14 malades sur 32 ont bénéficié d'un traitement par GH, dont 5 sont non mutualistes.
- Les 18 patients restant n'ont pas reçu le traitement vu son coût élevé et l'absence de la couverture sociale.

g. Suivi des malades traités par l'hormone de croissance:

Le suivi des malades sous traitement par GH se fait en consultation tous les trois mois.

i. Suivi clinique:

Ø Taille:

- Le rattrapage statural des enfants sous GH varie d'un enfant à l'autre avec une différence significative entre la première année et la deuxième année du traitement.
- Au cours de la 1<sup>ère</sup> année, la moyenne de gain statural est de 10 cm / an avec des extrêmes allant de 5cm / an à 15cm /an.
- La moyenne des cm gagnés au cours de la 2<sup>ème</sup> année de traitement est de 6 cm / an.

Ø Poids:

- Le gain pondéral est le plus souvent associé à celui statural.
- La moyenne de la reprise pondérale est de 7,5 kg/an.

Ø Courbe de croissance staturo-pondérale:

La courbe suivante montre l'évolution de la croissance staturo-pondérale chez un malade DGH traité par la GH qui a bien répondu à son traitement. Ainsi, on observe une amélioration spectaculaire de sa croissance staturale avec changement de couloir.

# Courbes de croissance Garçon

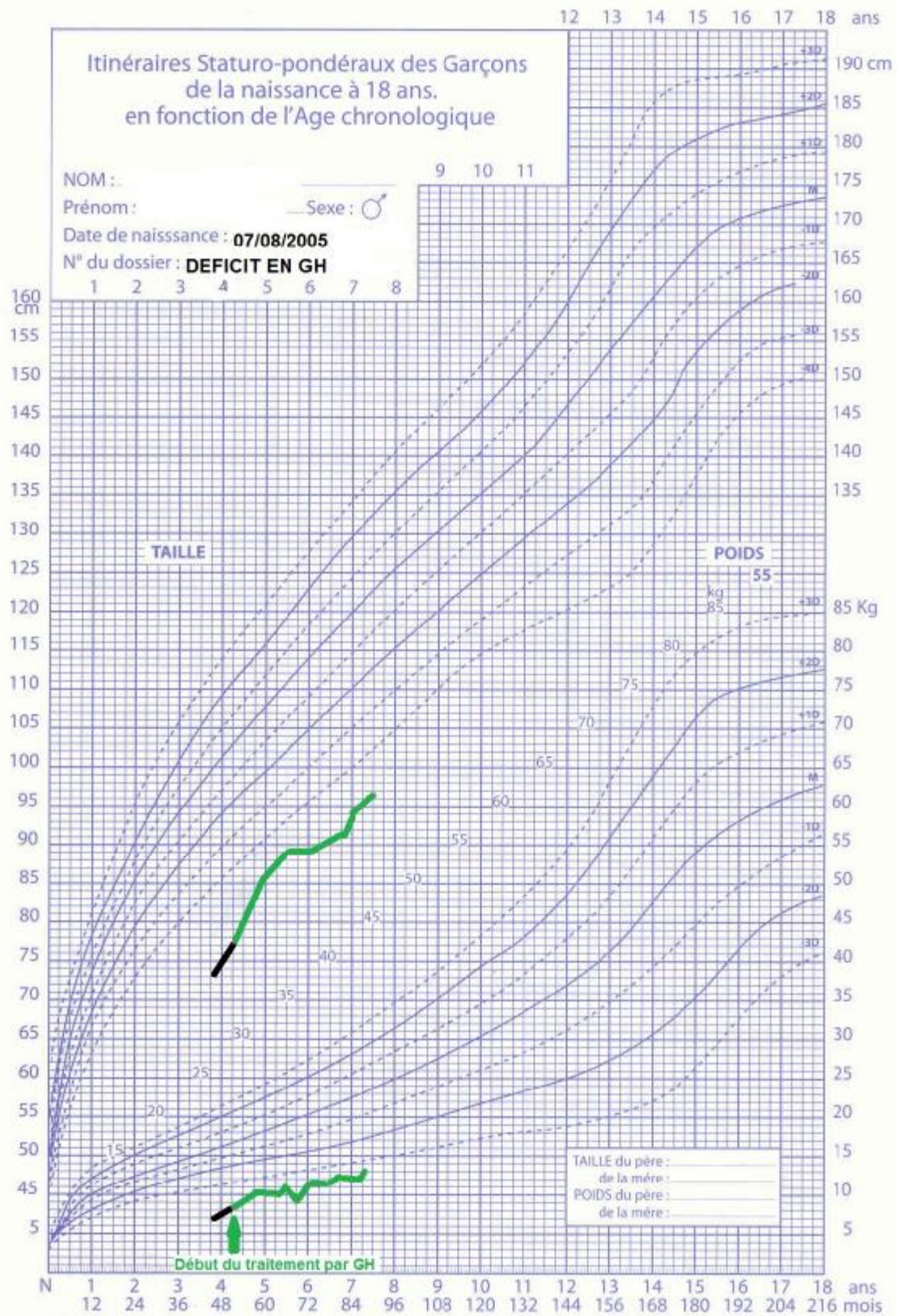


Figure 26: courbe de croissance d'un patient DGH mis sous traitement par la GH:

ii. Suivi biologique:

- IGF-1/an;
- HbA1c.

iii. Suivi radiologique:

- Age osseux/an.

3. Retard pubertaire:

Le retard pubertaire se définit par l'absence de caractères sexuels secondaires après la 14<sup>ème</sup> année chez la fille et la 15<sup>ème</sup> année chez le garçon.

a. Epidémiologie:

i. Prévalence:

Le retard pubertaire représente 9% de l'ensemble des retards staturaux de notre série (n=11).

ii. Age:

L'âge de consultation des malades ayant un retard pubertaire varie entre 14 ans et 20 ans avec une moyenne de 15ans.

iii. Sexe:

Sur 11 malades, on a 4 filles (36%) et 7 garçons (64%) soit un sexe ratio (G/F) de 1,75.

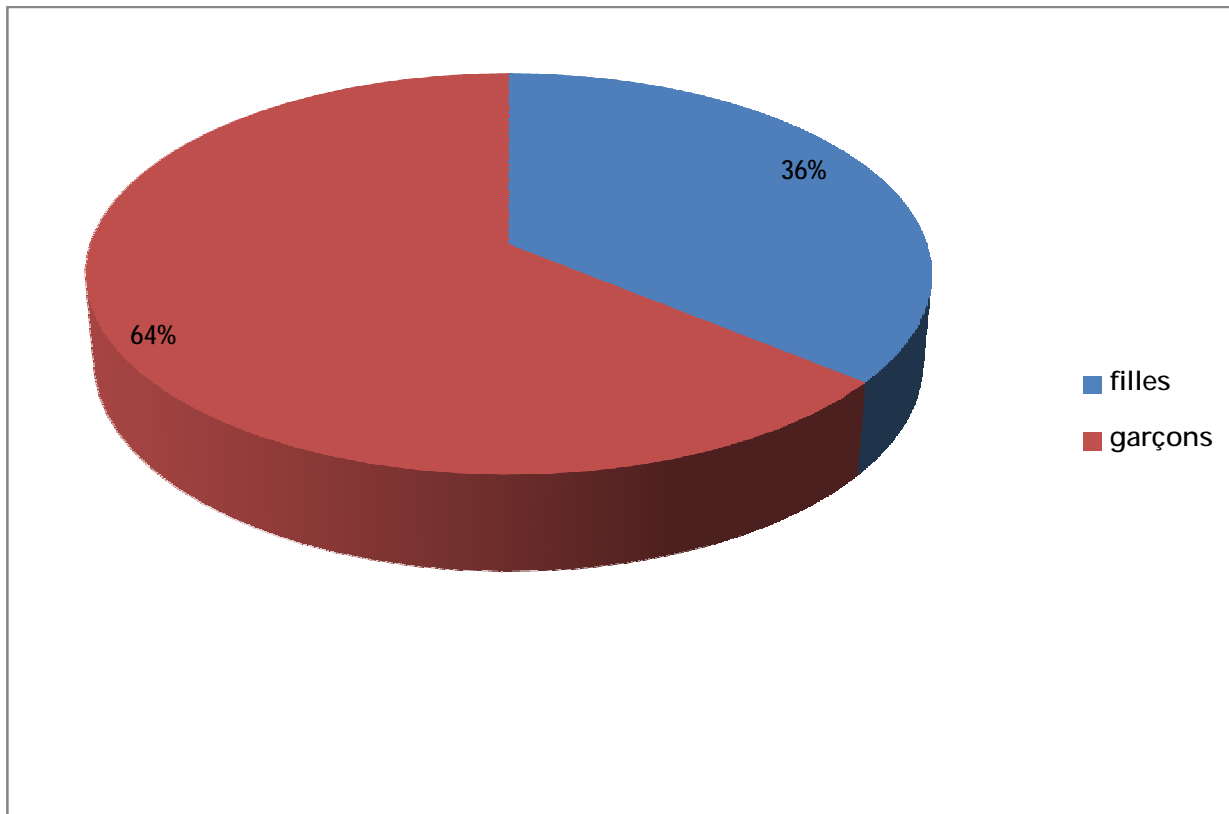


Figure 27: Répartition fille/garçon des malades présentant un retard pubertaire:

b. Antécédents:

Tableau 8: Principaux antécédents des patients présentant un retard pubertaire

Antécédents		N= 11		
Personnels	Poids de naissance	La moyenne	3,42kg	
		Les extrêmes	2kg ≤...≤4,75kg	
	Taille de naissance		ND	
	RCIU		n=1	
	Autres	maladie de Crohn		n=1
		Hypothyroïdie		n=1
		Asthme		n=1
familiaux	Consanguinité (2 <sup>ème</sup> degré)		n=2	
	Cas similaires		n=2	
	Retard pubertaire des parents	Un parent		n=1
		Deux parents		n=1

c. Données cliniques:

i. Croissance staturo-pondérale:

Ø Taille:

- La taille à la 1<sup>ère</sup> consultation des malades qui ont un retard pubertaire fluctuait entre -4DS et -2DS avec une moyenne de -2,6DS.

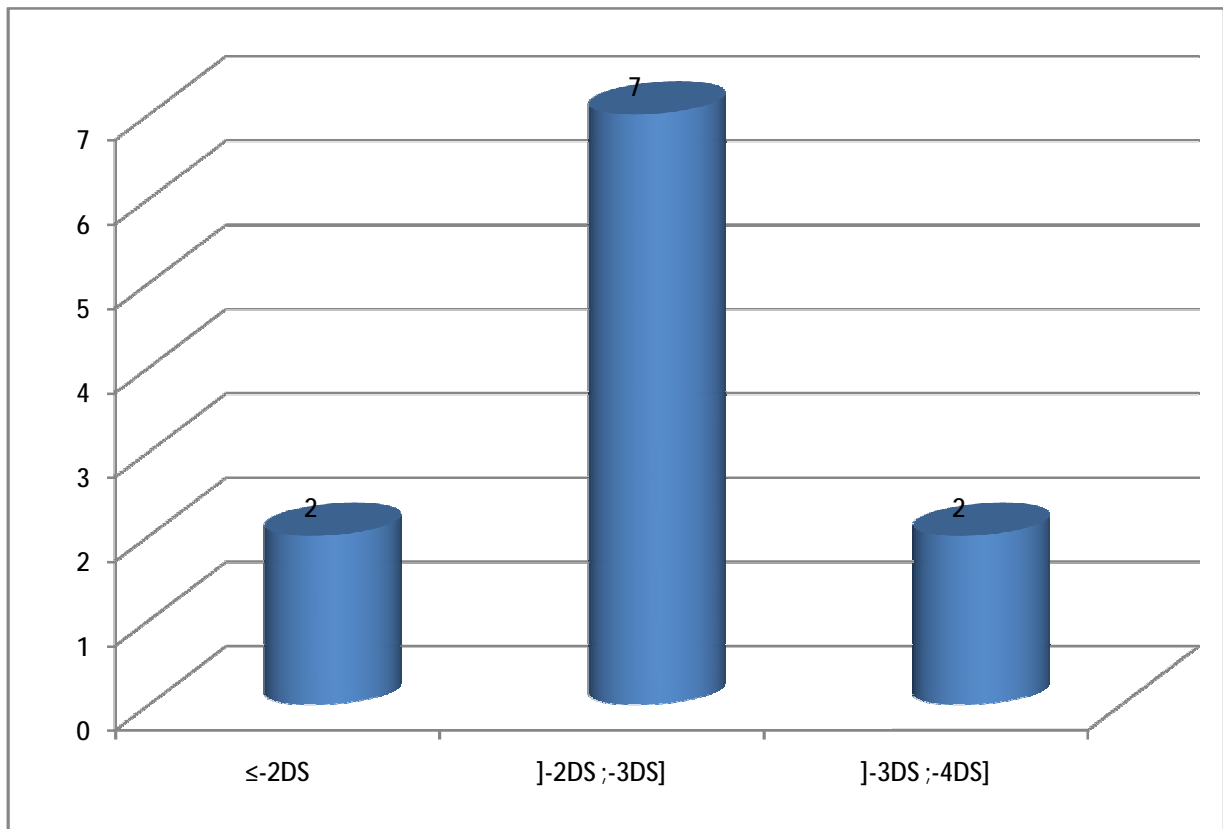


Figure 28: Répartition des malades présentant un retard pubertaire selon la taille en DS:

Ø Poids:

Le poids d'admission des patients qui ont un retard pubertaire variait entre -1DS et -4DS avec une moyenne de -2,1DS.

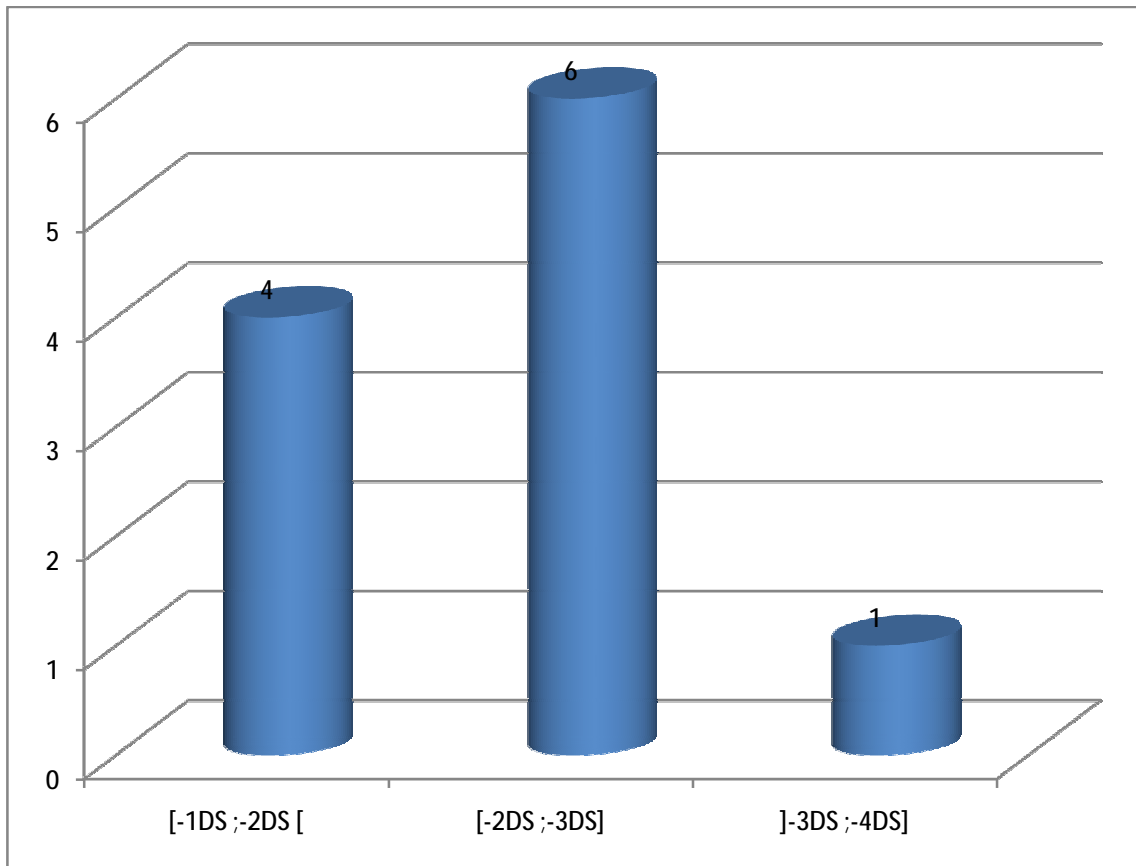


Figure 29: Répartition des patients ayant un retard pubertaire selon le poids en DS:

Ø Courbe de croissance:

Par défaut de carnet de santé, on n'a pas pu avoir une courbe de croissance pour chaque patient. Les courbes qu'on possède montrent que les patients ayant un retard pubertaire présentaient un retard statural harmonieux avec fléchissement et changement de couloir qui commence en péripuberté.

# Courbes de croissance Fille

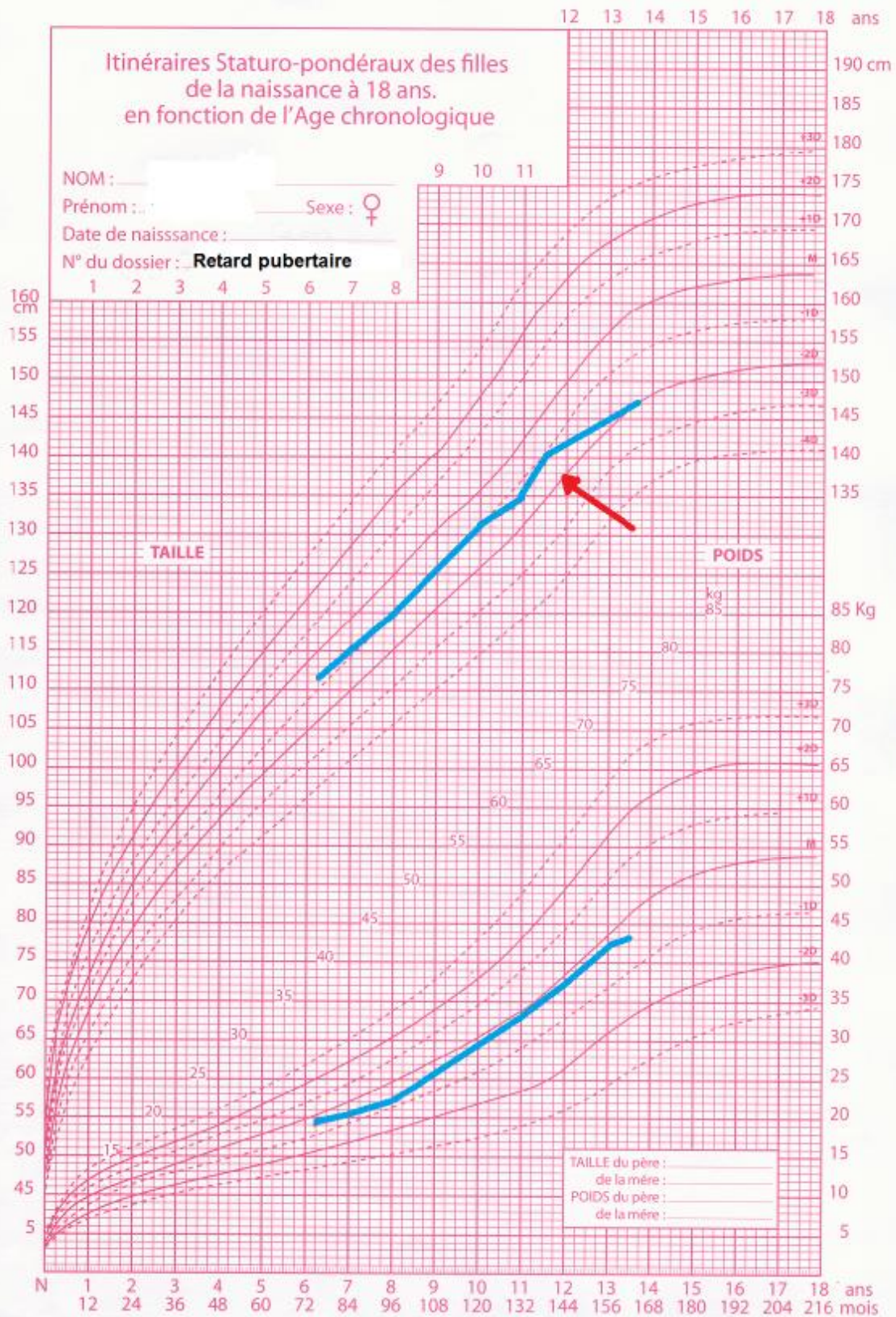


Figure 30: courbe de croissance d'une patiente présentant un retard pubertaire:

ii. Taille cible:

La moyenne des déviations standards de la taille finale à l'âge adulte des malades retards pubertaires par rapport à leur taille cible génétique est de -2,25DS avec des extrêmes allant de 0DS à -4DS.

iii. stade pubertaire:

Tous ces patients présentent un stade prépubère (n=11).

d. Données paracliniques:

Tableau 9: Caractéristiques paracliniques des patients présentant un retard pubertaire:

Bilan biologique général (n=11)	Pas d'anémie
	Fonction rénale correcte
	Bilan phosphocalcique normal
Sérologie cœliaque (n=9)	Négative
Bilan hormonal	Bilan thyroïdien normal (n=11)
	Pas de déficit en GH (n=8)
	Bilan pubertaire (FSH-LH et œstradiol chez la fille ou testostérone chez le garçon) : correspond au démarrage pubertaire (n=11)
Bilan génétique (n=4)	Caryotype normal
Age osseux (différence AC-AO= $\Delta$ )	1an $\leq \Delta \leq$ 6ans moyenne = 3,6ans

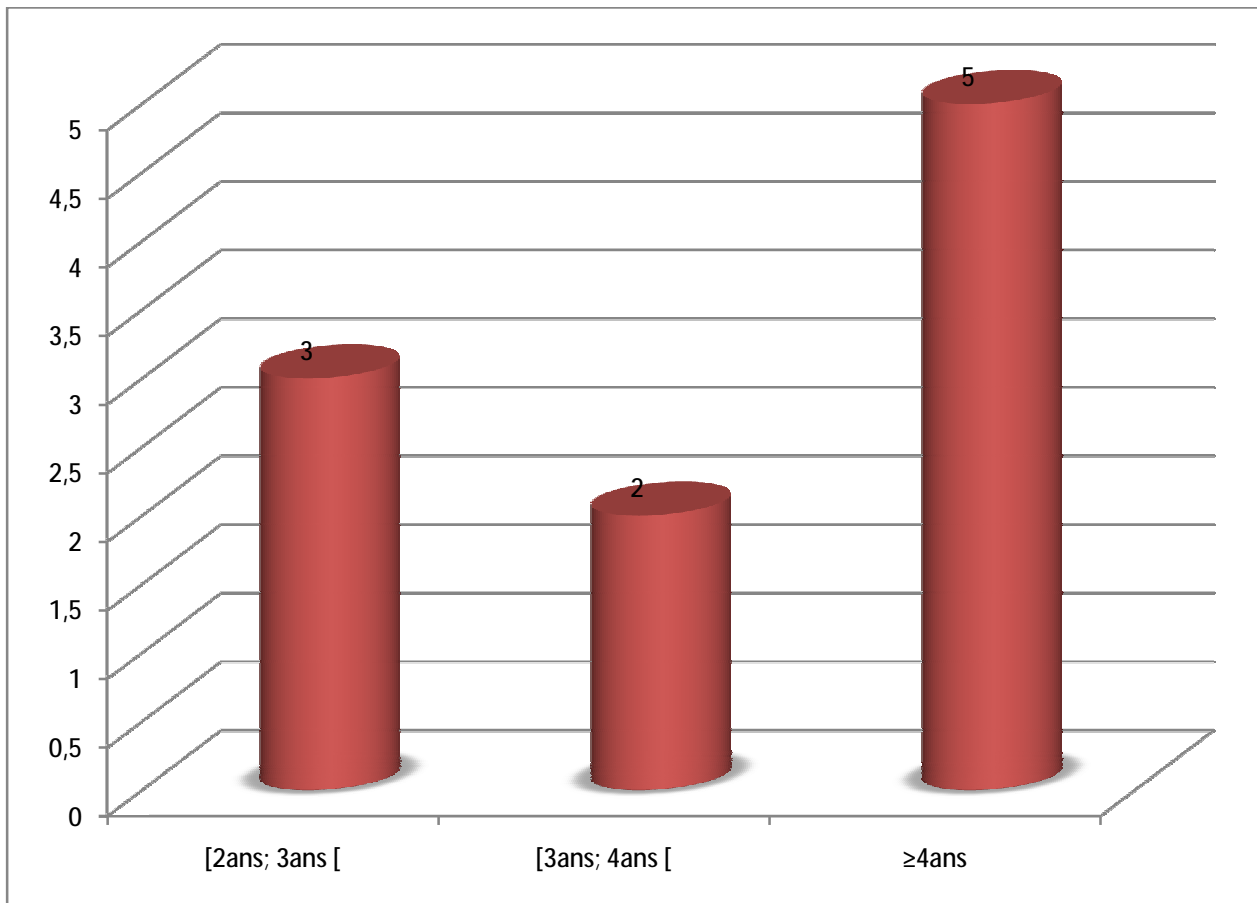


Figure 31: Répartition des malades ayant un retard pubertaire selon la différence AC-AO:

La différence AC-AO est en moyenne de 3,6 ans ; 50% des malades ont une différence supérieure ou égale à 4 ans.

#### e. Etiologies

Tous les malades ont un retard pubertaire simple dont le diagnostic a été retenu après élimination des autres causes de retard.

f. Conduite à tenir:

Une fois le diagnostic de retard pubertaire simple est posé la conduite est de surveiller les patients/6mois pour suivre l'évolution de leur taille, poids, organes génitaux externes et âge osseux.

Dans notre série, 2 patients (une fille et un garçon) ont pu démarrer leur puberté spontanément, avec un rattrapage statural de 8 cm/an. La courbe ci-dessous illustre ce gain statural avec changement spontané de couloir.

Dernièrement, un traitement par l'hormone de croissance et les hormones sexuelles a été démarré chez un malade chez qui la durée du traitement est insuffisante pour évaluer le gain statural.

## Courbes de croissance Fille

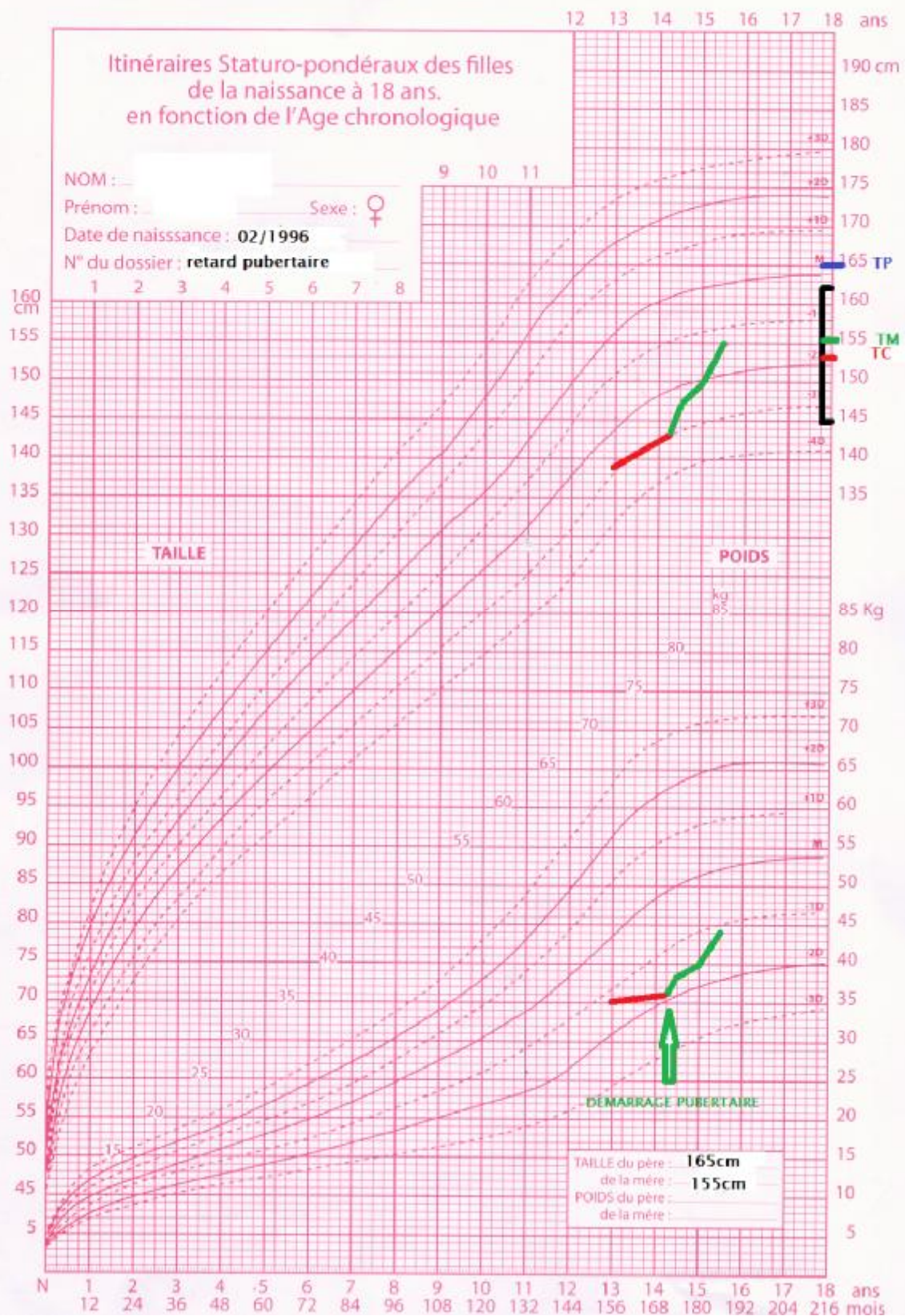


Figure 32: Courbe montrant la croissance staturale après démarrage pubertaire chez une fille présentant un retard pubertaire:

#### 4. Syndrome de TURNER:

##### a. Epidémiologie:

##### i. Prévalence du Syndrome de TURNER:

- le Syndrome de TURNER représente 6% de l'ensemble des étiologies du retard statural dans notre étude (n=6).
- Par ailleurs, il représente 9% des causes du retard statural chez les filles dans notre série (N=66).

##### ii. Age de consultation:

- L'âge de la 1<sup>ère</sup> consultation des patientes ayant un syndrome de TURNER varie entre 3 ans et 13 ans avec une moyenne de 9 ans.

##### iii. Sexe:

- Tous les patients ayant un syndrome de TURNER sont des filles.

b. Antécédents:

Tableau 10: Principaux antécédents des patientes présentant un syndrome de Turner:

Antécédents			N=6
Personnels	Age gestationnel	A terme	100% (n=6)
		prématuré	0
	Taille à la naissance	Moyenne	46cm
		Extrêmes	43cm ≤ ..... ≤ 49cm
	Poids à la naissance	Moyen	2,6kg
		Extrêmes	2,2kg ≤ ..... ≤ 3,2kg
	RCIU		67% (n=4)
	Lymphoedème		0
	Ictère néonatal		17% (n=1)
	Maladie coéliqua		17% (n=1)
Otites à répétition		17% (n=1)	
Familiaux	Consanguinité		33% (n=2)
	Cas similaire		0

c. Données cliniques:

i. Croissance staturo-pondérale:

Ø Taille:

- La moyenne des déviations standards pour la taille à la 1<sup>ère</sup> consultation est de - 3,6DS allant de - 3DS à -4DS.

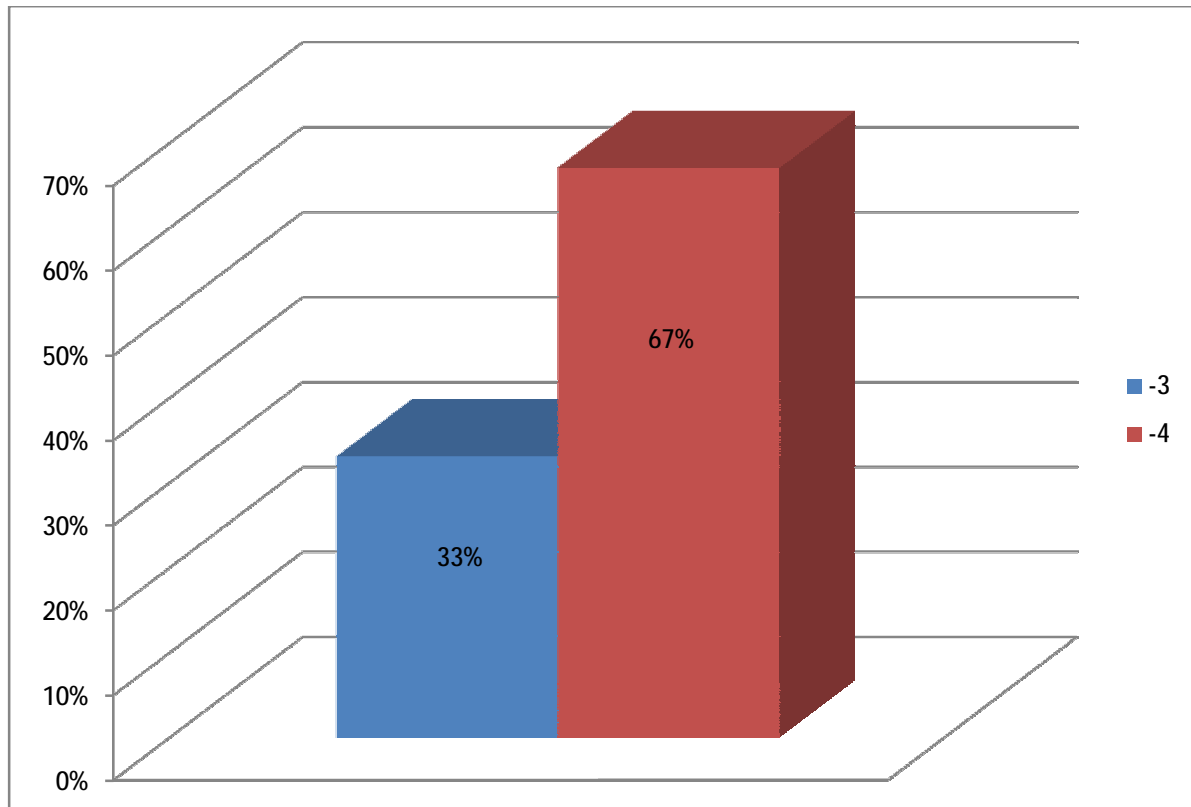


Figure 33: Répartition des malades présentant un syndrome de Turner en fonction de la taille en DS:

Ø Poids:

- La moyenne des déviations standards pour le poids est de  $-2,4DS$  allant de  $-2DS$  à  $-4DS$ .

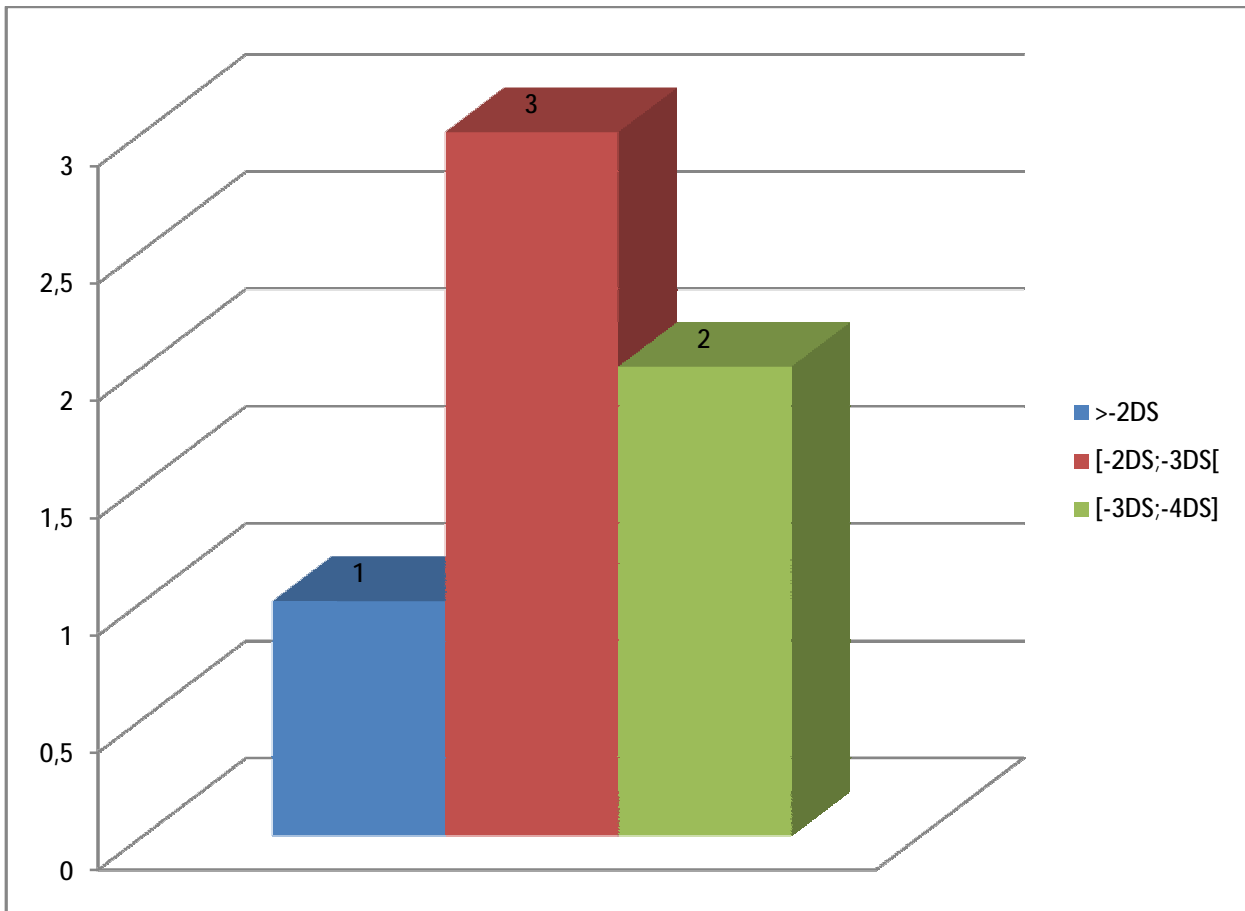


Figure 34: Répartition des malades présentant un syndrome de Turner en fonction du poids en DS:

Ø Courbe de croissance:

Faute de carnet de santé, on n'a pas pu avoir de courbe de croissance staturo-pondérale de patientes ayant le syndrome de Turner.

ii. Autres signes cliniques:

Tableau 11: Caractéristiques cliniques des malades ayant un syndrome de Turner:

Retard pubertaire	Toute les patientes ont un âge prépubère	
Morphotype	Typique	67% (n=4)
	Atypique	33% (n=2)
Examen cardiovasculaire	Souffle à l'auscultation cardiaque retrouvé chez une patiente	
Examen ORL	Hypoacousie chez une patiente qui faisait des otites à répétition	



Figure 35: Photos de patientes présentant un syndrome de Turner:

Photos A et B: Cubitus valgus;

Photo C: Lymphoedème;

Photo D: 5<sup>ème</sup> doigt court;

Photos E et F: Naevi atypiques;

Photo G: Ecartement mamelonaire;

Photo H: Cheveux bas implantés et pterygium colli.

d. Données paracliniques:

Tableau 12: Caractéristiques paracliniques des patientes ayant un syndrome de Turner:

Bilan général	Anémie par carence en fer		17% (n=1)
	Fonction rénale correcte		100% (n=6)
	Bilan phosphocalcique normal		100% (n=6)
Bilan hormonal	Bilan thyroïdien normal (n=4)		100%
Sérologie	Sérologie cœliaque positive		1 cas
Bilan radiologique	Différence AC-AO	Moyenne	2 ans
		Extrêmes	1an≤.....≤3,5ans
	Echographie cardiaque normale		100% (n=6)
	Echographie pelvienne (n=3)		Absence d'utérus et des ovaires chez 33% (n=1)
Bilan génétique	caryotype	45, X	83% (n=5)
		Monosomie X en mosaïque	17% (n=1)

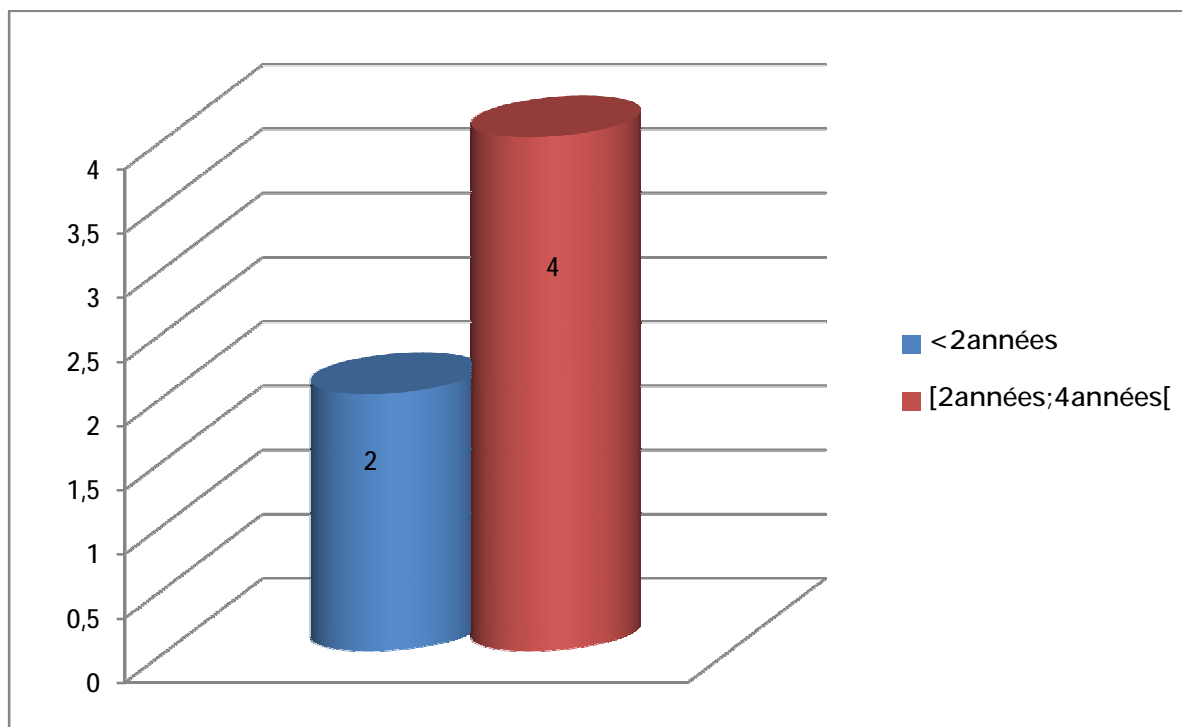


Figure 36: Répartition des malades présentant un syndrome de Turner en fonction la différence AC-AO:

Les deux tiers des malades ayant un syndrome de Turner avaient une différence AC-AO entre 2 ans et 4 ans.

e. Traitement:

- Basé sur l'administration de l'hormone de croissance à la dose de 0,045mg/kg 6jours/7 et d'induire la puberté par donner les oestroprogestatifs.
- Dans notre étude, 3 patientes seulement ont bénéficié d'un traitement par GH. Les autres n'ont pas pu le recevoir par manque de moyen.
- Aucune patiente n'a été mise sous oestroprogestatifs.

f. Suivi des patientes sous traitement:

- La durée de suivi en consultation des patientes mises sous GH n'était pas très longue (15 mois). Le gain statural durant cette période était de 6,7 cm en moyenne (figure37).

## Courbes de croissance Fille

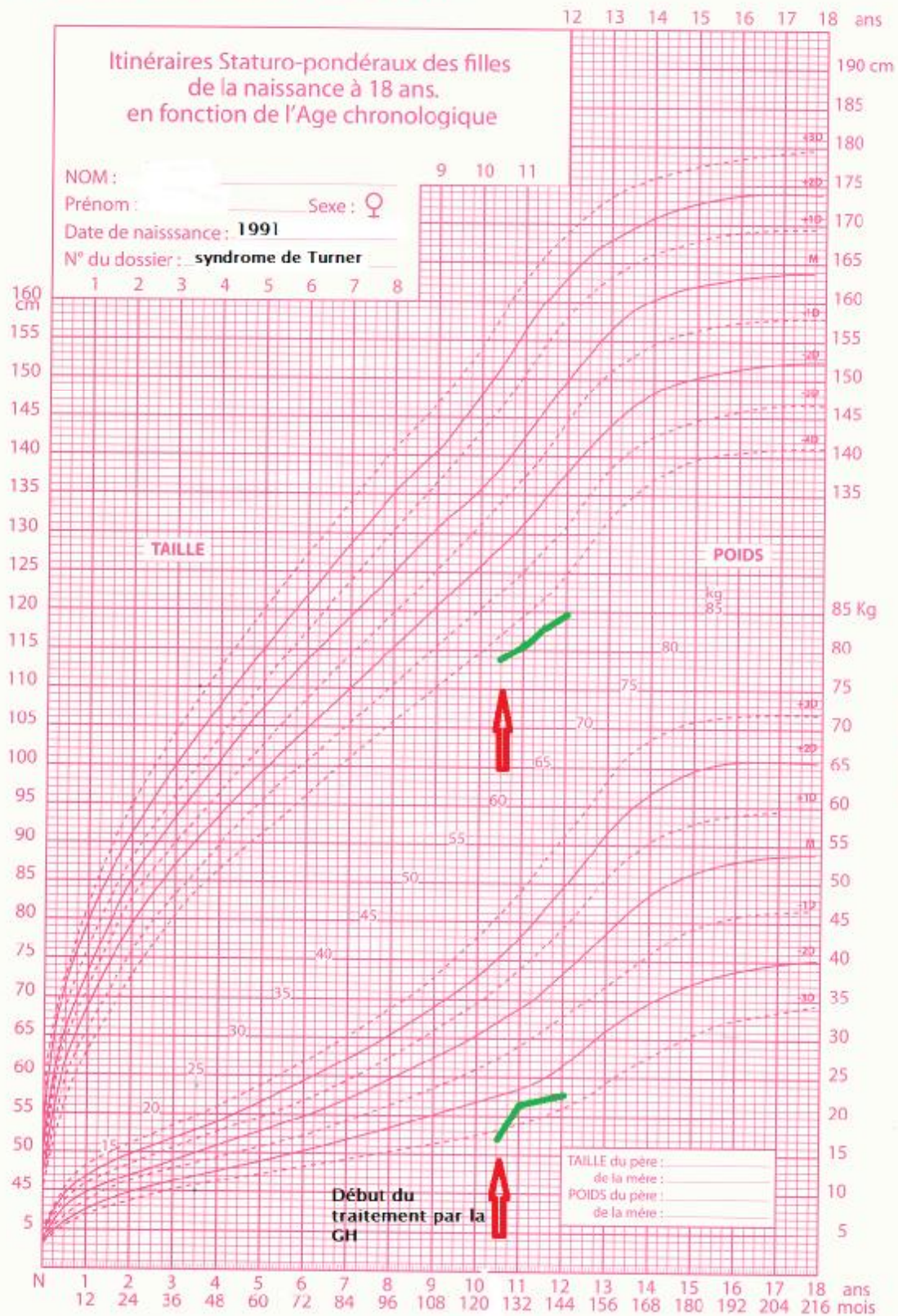


Figure 37: Courbe de croissance d'une patiente ayant un syndrome de Turner après traitement par la GH (la flèche correspond au début de traitement par la GH):

## 5. HYPOTHYROIDIE:

### a. Epidémiologie:

#### i. Prévalence:

L'hypothyroïdie représente 8% parmi les étiologies du retard statural chez les enfants de notre étude.

#### ii. Age:

L'âge moyen des enfants qui ont une hypothyroïdie au moment de leur 1<sup>ère</sup> consultation était de 6 ans avec des extrêmes allant de 3 ans à 10 ans.

#### iii. Sexe:

Parmi les enfants qui présentent une hypothyroïdie, 67% sont des filles (n=6) contre 33% des garçons (n=3) soit un sexe ratio (F/G) de 2.

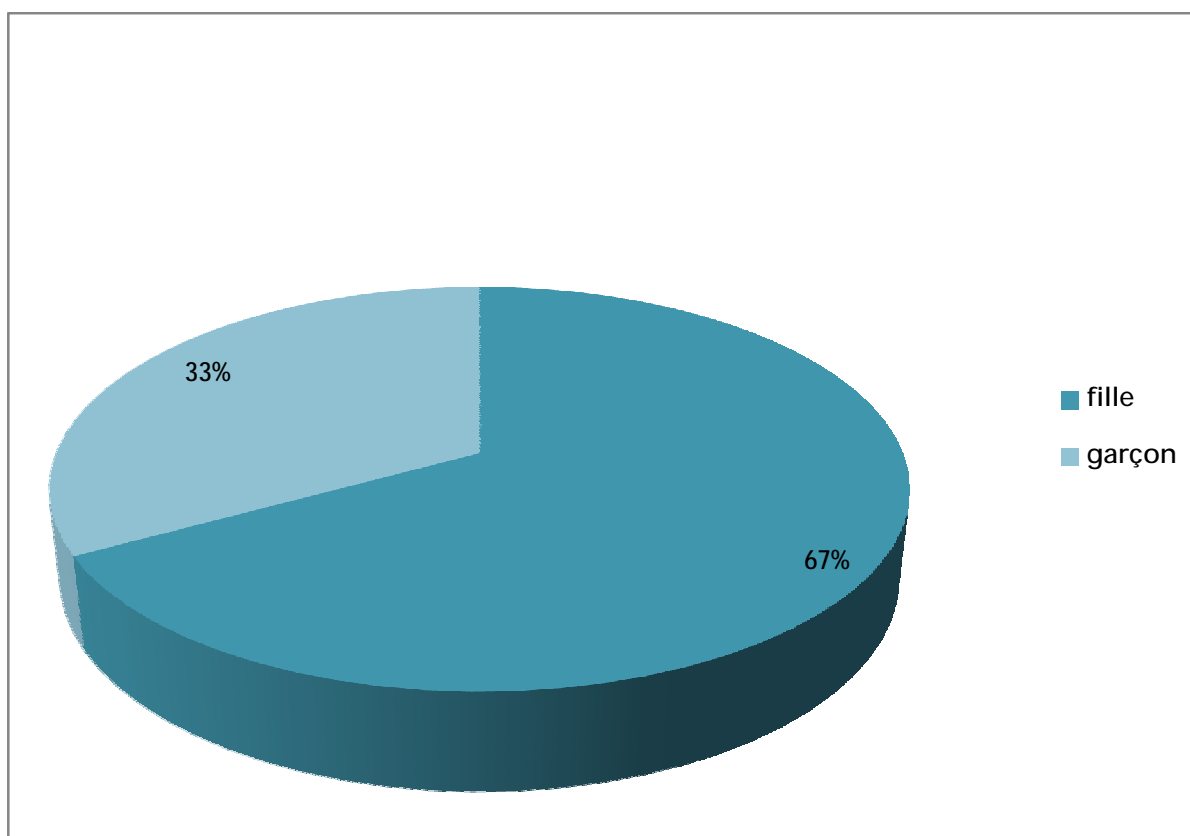


Figure 38: Répartition des malades avec une hypothyroïdie selon le sexe:

b. Antécédents:

Tableau 13: Principaux antécédents chez les patients avec hypothyroïdie:

Antécédents			N=9
Personnels	Age	A terme	100%
	gestationnel	Prématurité	0
	Taille à la naissance		Non déterminée
	Poids à la naissance	Moyen	3,3kg
		Extrêmes	2,9kg ≤ ..... ≤ 4kg
	RCIU		0
	Ictère néonatal		11% (n=1)
DPM anormal		67% (n=6)	
Familiaux	Consanguinité		45% (n=4)
	Hypothyroïdie maternelle		11% (n=1)
	Cas similaire		0

c. Etude clinique:

i. Croissance staturo-pondérale:

Ø Taille:

- La moyenne des déviations standards de la taille est de  $-2,8DS$  fluctuant dans un intervalle compris entre  $-4DS$  et  $-2DS$ .

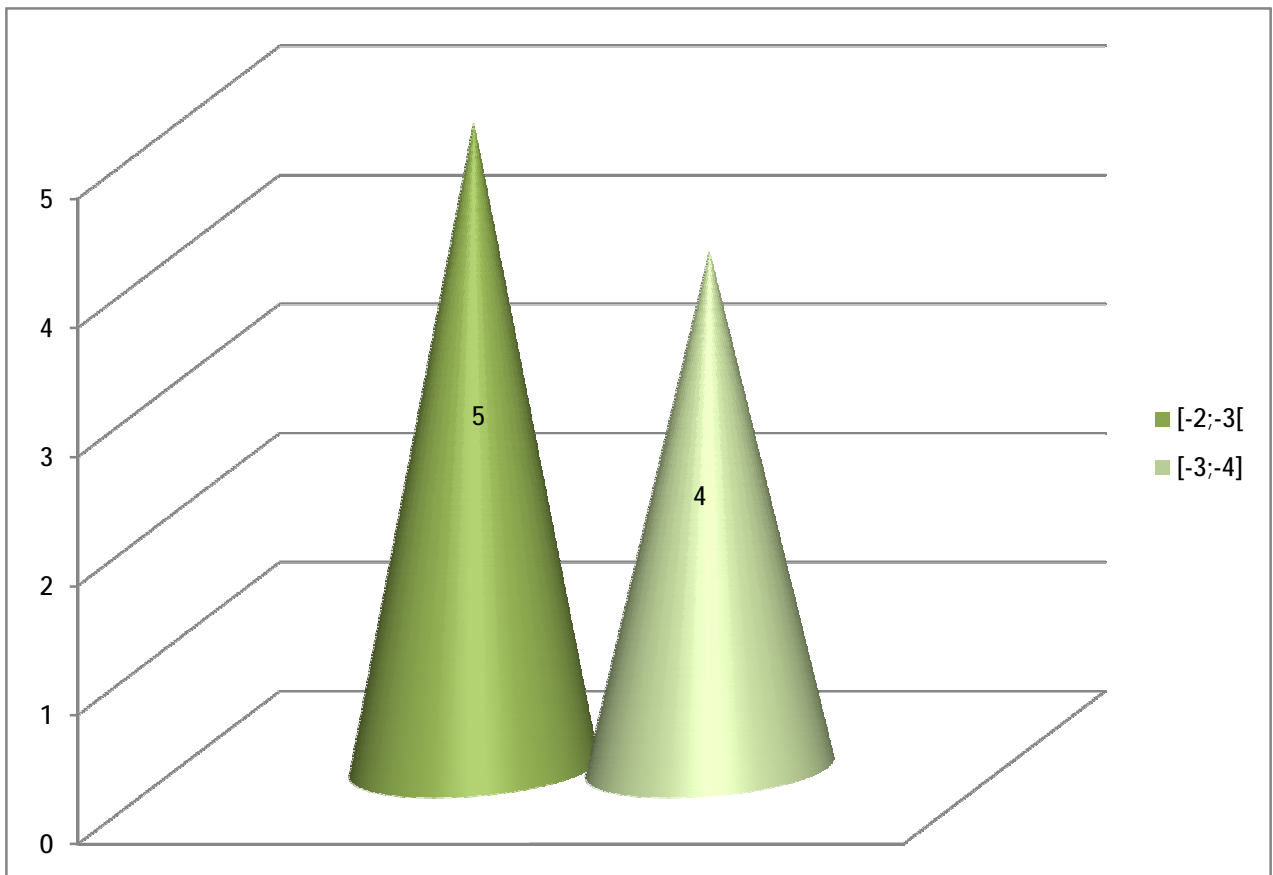


Figure 39: Répartition des malades ayant une hypothyroïdie en fonction de la taille en DS:

Ø Poids:

- La moyenne des déviations standards du poids est de  $-1,9DS$  fluctuant dans un intervalle compris entre  $-1DS$  et  $-3DS$ .

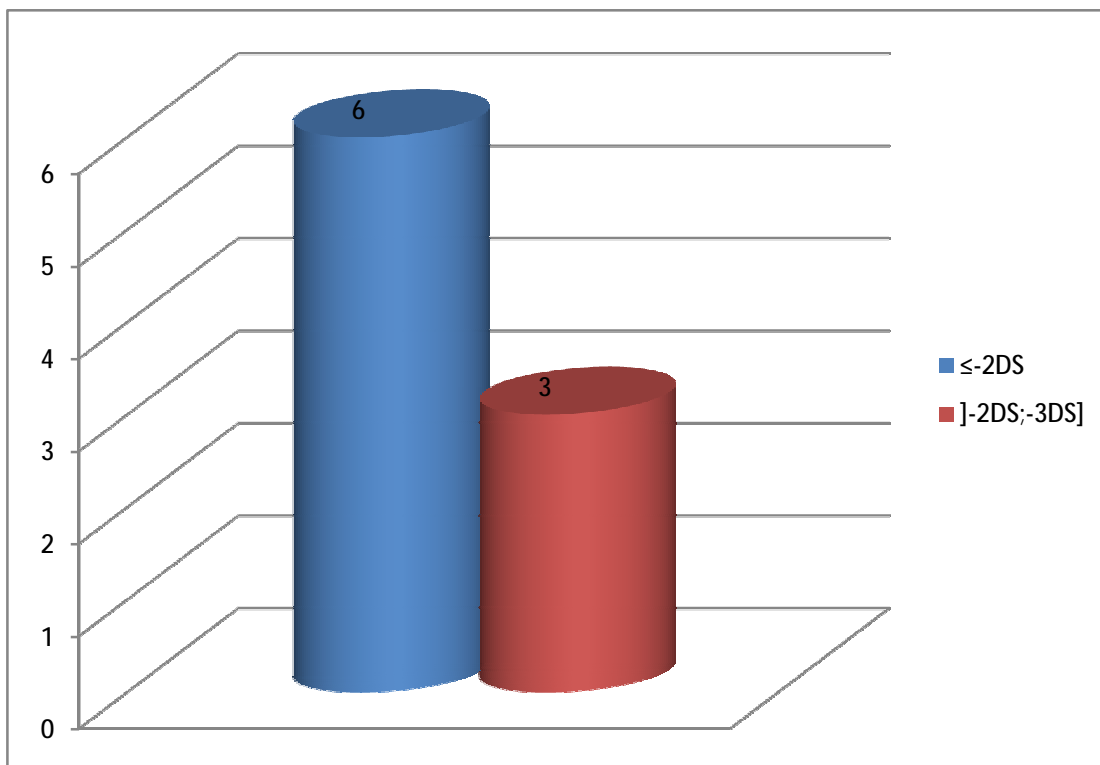


Figure 40: Répartition des patients présentant une hypothyroïdie en fonction du poids en DS:

Ø Courbe de croissance

Non faite par manque de données sur le carnet de santé de tous les malades.

ii. Autres signes cliniques:

Tableau 14: Caractéristiques cliniques des malades avec hypothyroïdie:

Asthénie	45% (n=4)
Constipation	11% (n=1)
Retard pubertaire	Tous âgés de moins de 10 ans.
Goitre	23% (n=2)
Dysmorphie faciale	11% (n=1)

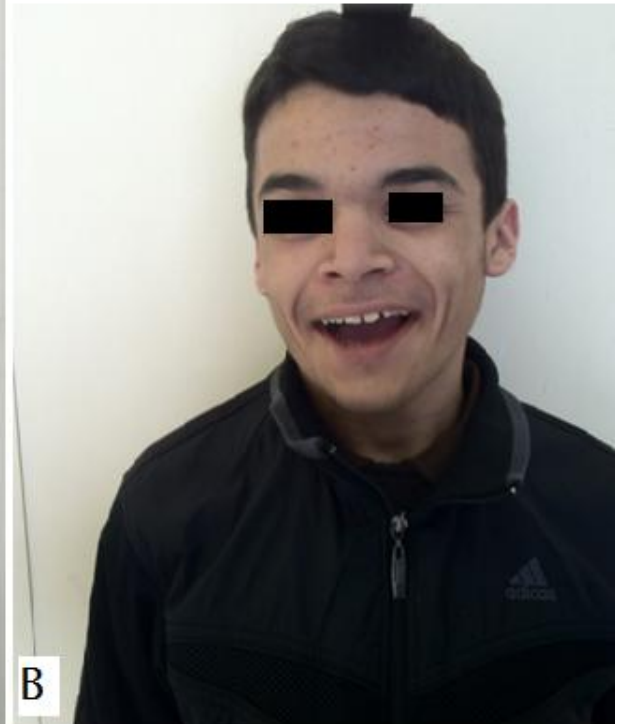


Figure 41: photos d'un patient présentant une hypothyroïdie:

Photo A: Petite taille;

Photo B: Dysmorphie faciale.

d. Etude paraclinique:

Tableau 15: Caractéristiques paracliniques des patients ayant une hypothyroïdie:

Bilan général	Anémie carencielle		33% (n=3)
Bilan hormonal	IGF1 (n=2)		Normal chez les 2 cas
	Bilan thyroïdien	TSHus élevée (VN entre 0,25 et 5 mUI/ml)	100% (n=9)
		T4 basse (VN entre 7,1 et 18,5pmol/l)	100% (n=9)
		Ac. antithyroïdiens positifs <ul style="list-style-type: none"> <li>Ø Ac anti-TPO normaux: &lt;35 UI/ml</li> <li>Ø Ac anti- thyroglobulines normaux: &lt;20 UI/ml</li> </ul>	Anormaux chez 11% (n=1)
Bilan radiologique	Différence AC-AO (n=5)	Moyenne	1,2ans
		Extrêmes	0,5ans≤...≤2,25
	Echographie cervicale anormale		11% (n=1) ectopie thyroïdienne en sublingual
Médecine nucléaire	Scintigraphie thyroïdienne anormale		33% (n=3) <ul style="list-style-type: none"> <li>Ø Un goitre homogène avec hypothyroïdie chez un cas.</li> <li>Ø Absence de fixation chez l'autre.</li> <li>Ø Et absence du parenchyme thyroïdien avec fixation du produit de contraste au niveau de la région sublinguale.</li> </ul>

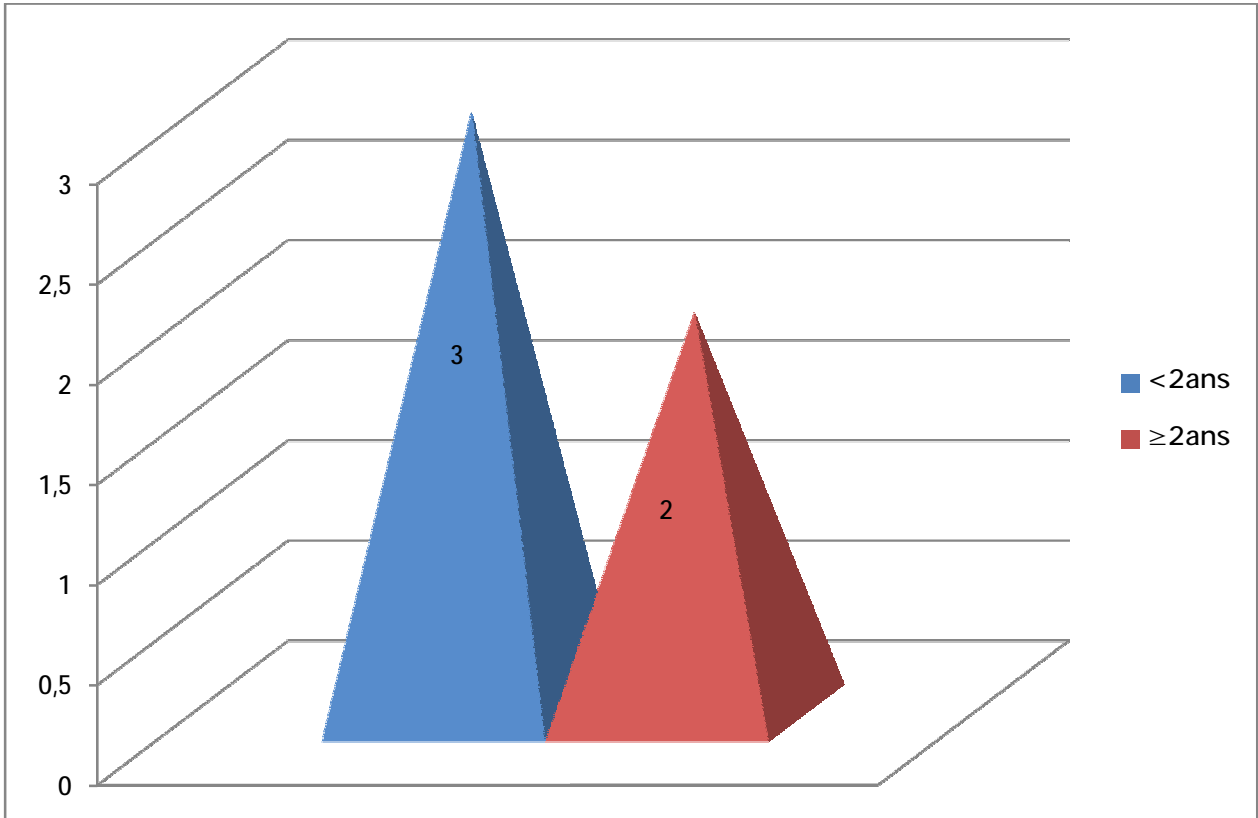


Figure 42: Répartition des patients présentant une hypothyroïdie selon la différence AC-AO:

La différence AC-AO est en moyenne de 1,2ans avec un maximum en dessous de 2 ans.

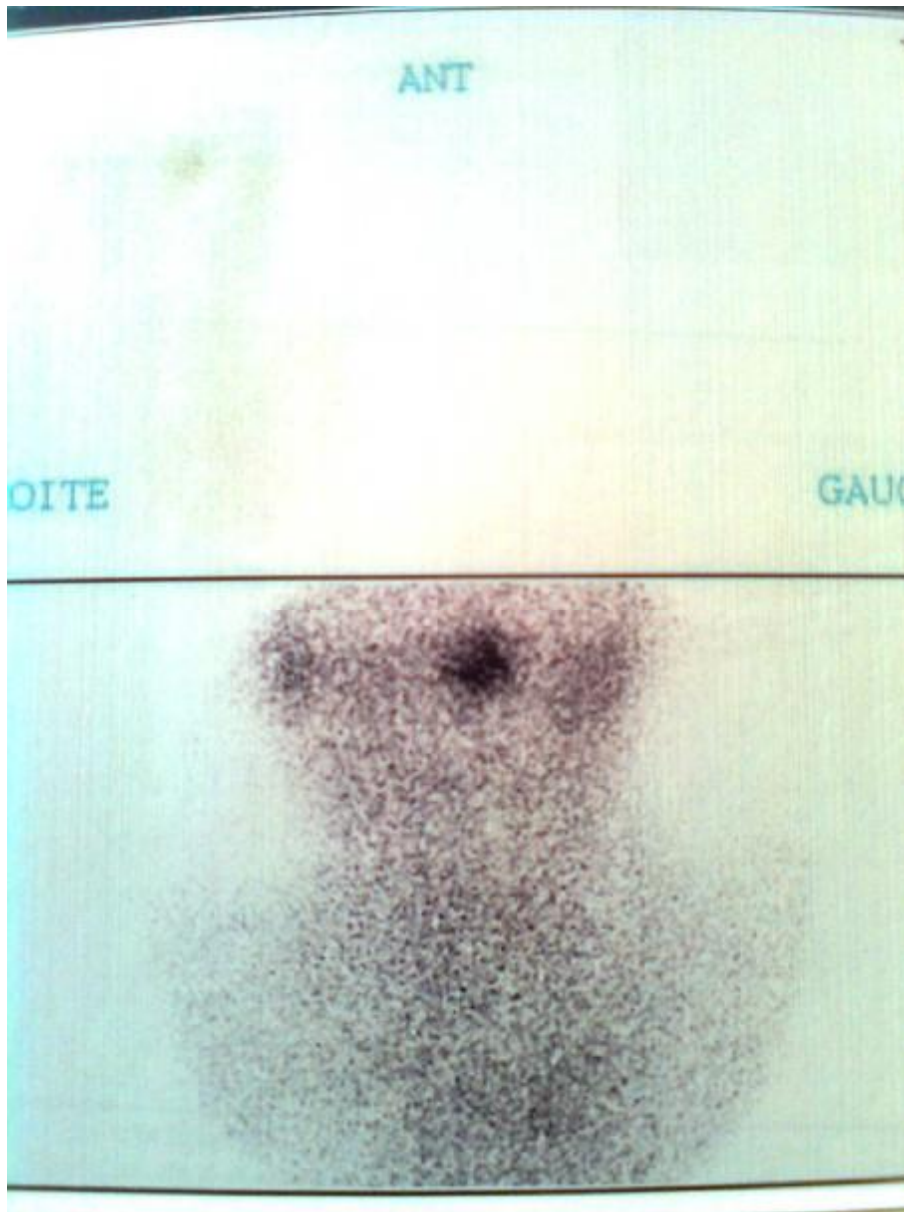


Figure 43: scintigraphie thyroïdienne d'un malade ayant une hypothyroïdie congénitale; montrant une ectopie de la glande thyroïde en sublingual:

e. Etiologies:

- 4 patients ont une hypothyroïdie congénitale ayant des âges compris entre 3 ans et 6 ans avec un âge moyen de 4 ans et 8 mois.
- 5 patients ont une hypothyroïdie acquise répartis entre goitre et thyroïdite. Leurs âges varient entre 5 ans et 12 ans avec un âge moyen de 7 ans et 7 mois.

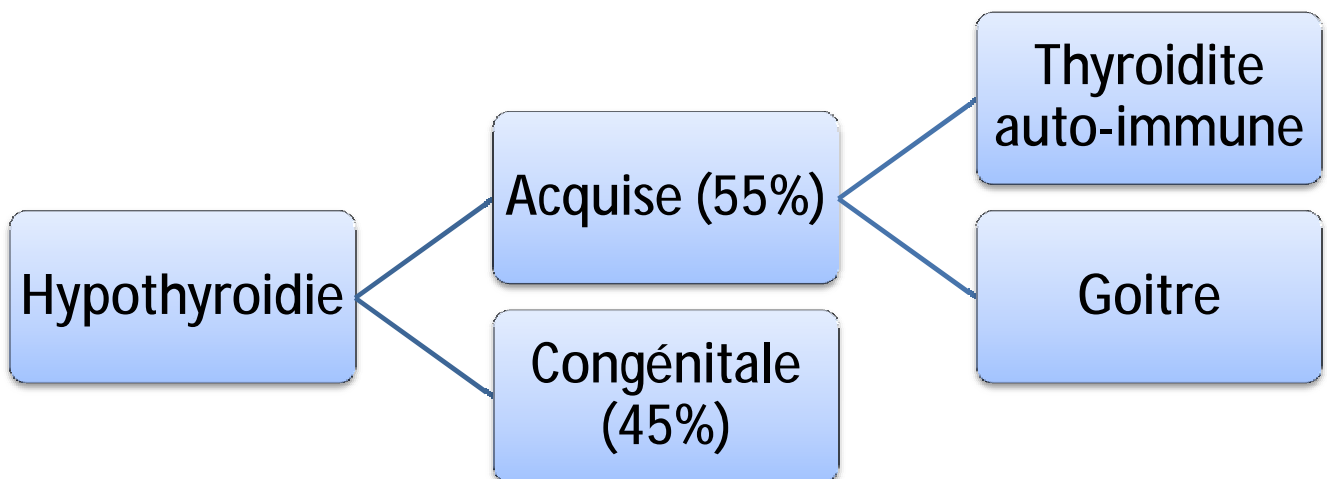


Figure 44: Répartition des étiologies de l'hypothyroïdie dans notre série:

f. Traitement:

Tous les patients sont mis sous Lévothyroxine comprimé à la dose de 5-15ug/kg/jr chez le petit enfant et 100ug/m<sup>2</sup> de surface corporelle chez le grand enfant avec augmentation progressive des doses.

g. Suivi des patients sous traitement:

i. Suivi clinique:

- Se fait tous les 6 mois pour surveillance de la taille et du poids.
- Le gain staturo-pondéral chez les patients avec hypothyroïdie sous traitement se fait d'une manière particulière par rapport aux autres étiologies du retard de croissance. Ainsi, le rattrapage statural se fait de manière exponentielle et continue puis se ralentit. Quant au rattrapage pondéral, il se fait de façon plus lente puis il stagne pour s'infléchir après. Cette évolution est illustrée sur la courbe ci-dessous:

# Courbes de croissance Garçon

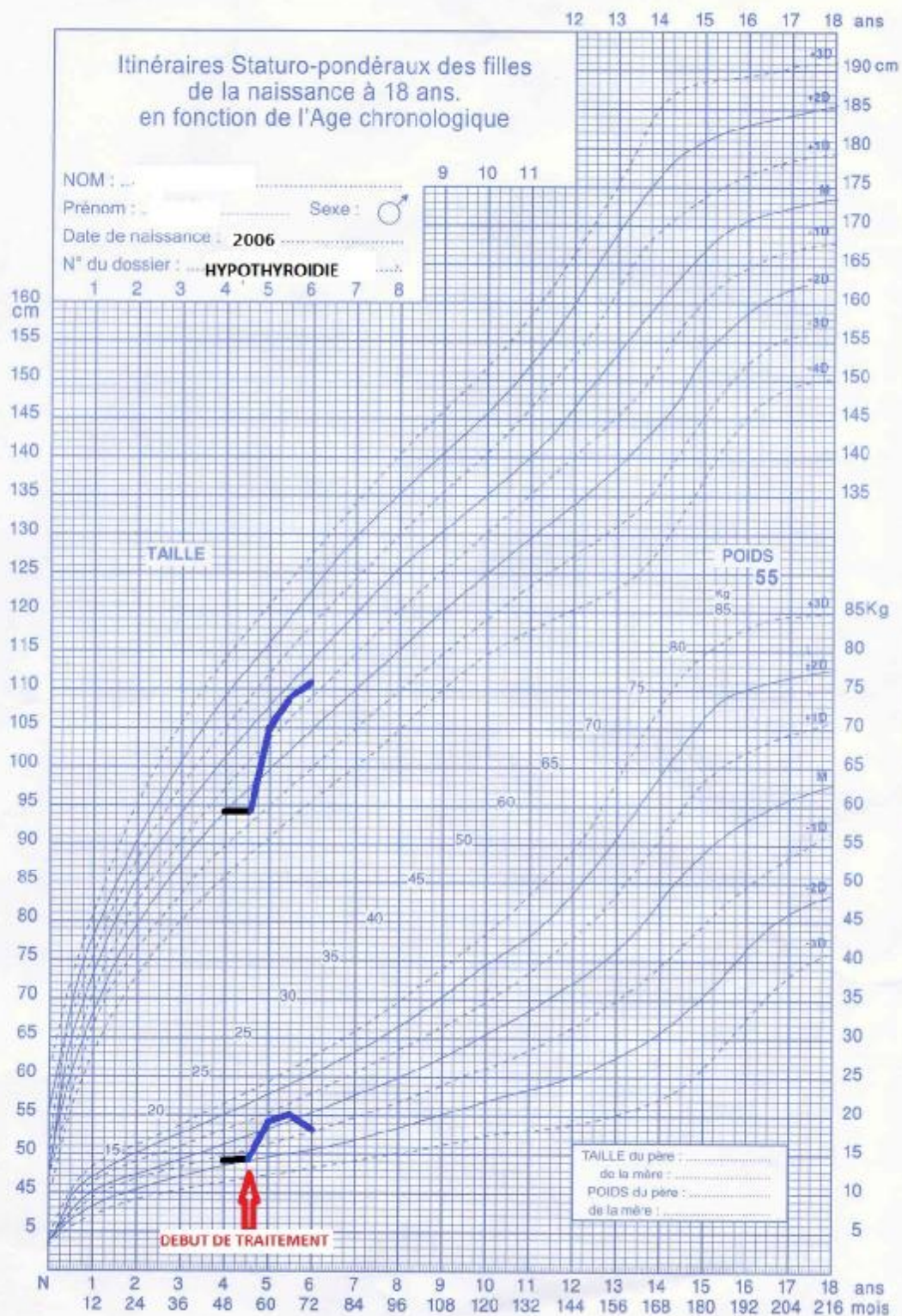


Figure 45: Courbe de croissance après traitement (par lévothyroxine) d'un malade présentant une hypothyroïdie acquise:

ii. Suivi paraclinique:

- TSH et T4/6mois;
- Age osseux/an.

6. Retard de croissance intra-utérin:

a. Epidémiologie:

i. Prévalence:

Le retard de croissance intra-utérin représente 4% parmi les étiologies du retard statural dans notre série (n=5).

ii. Age

L'âge moyen de nos patients ayant un retard de croissance intra-utérin varie entre 2 ans et 11 ans avec une moyenne de 4 ans et 9 mois.

iii. Sexe:

Le sexe est masculin dans 60% des cas (n=3) avec un sexe ratio G/F de 1,5.

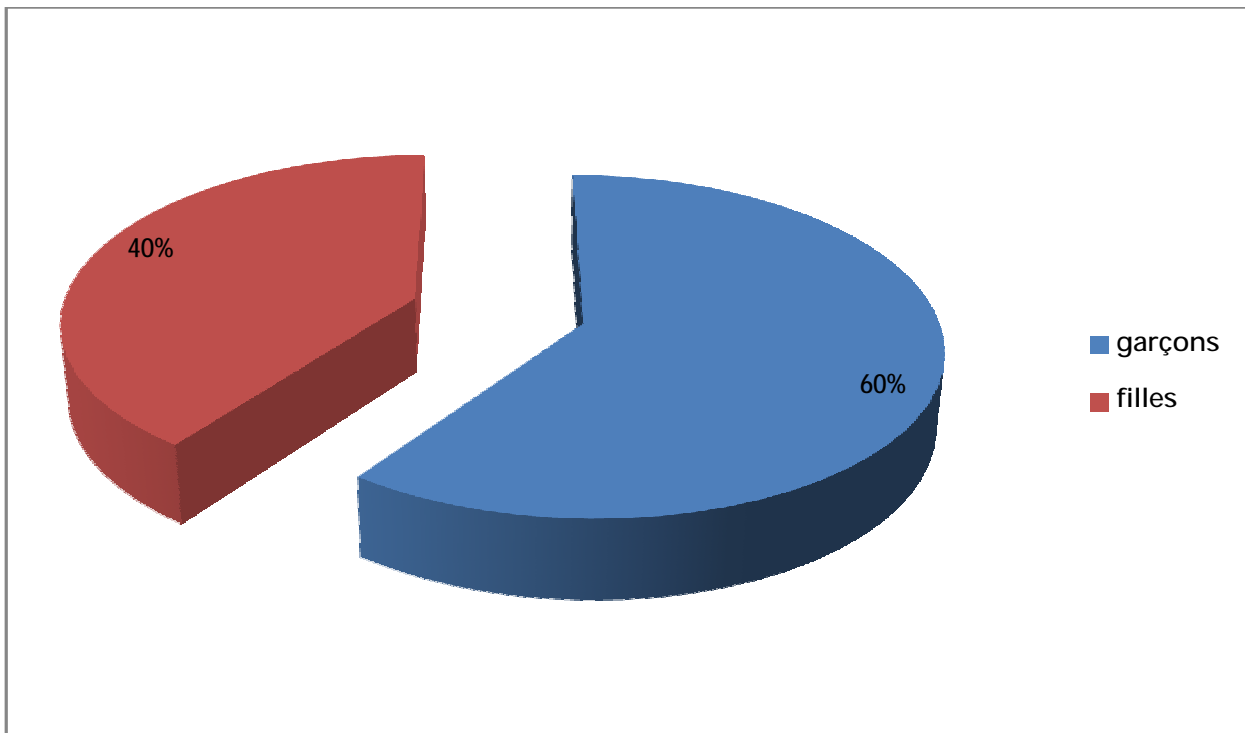


Figure 46: Répartition des patients ayant un retard de croissance intra-utérin selon le sexe:

b. Antécédents:

Tableau 16: Antécédents des patients ayant un retard de croissance intra-utérin:

Antécédents			N=5
Personnels	Grossesse		Suivie dans 60% des cas (n=3).
	Accouchement		A terme chez tous les malades (n=5).
	Poids de naissance	Moyenne	1,8 kg.
		Extrêmes	$1,6 \text{ kg} \leq \dots \leq 2 \text{ kg}$ .
Taille de naissance		Non déterminée.	
Familiaux	Consanguinité		Notée chez un seul malade, de 2 <sup>ème</sup> degré.
	Cas similaires		Aucun cas similaire (n=0).

c. Données cliniques:

i. Croissance staturo-pondérale:

Ø Taille:

La taille à la 1<sup>ère</sup> consultation des patients qui ont un retard de croissance intra-utérin fluctue entre -2 DS et -4 DS avec une moyenne de -2,7 DS.

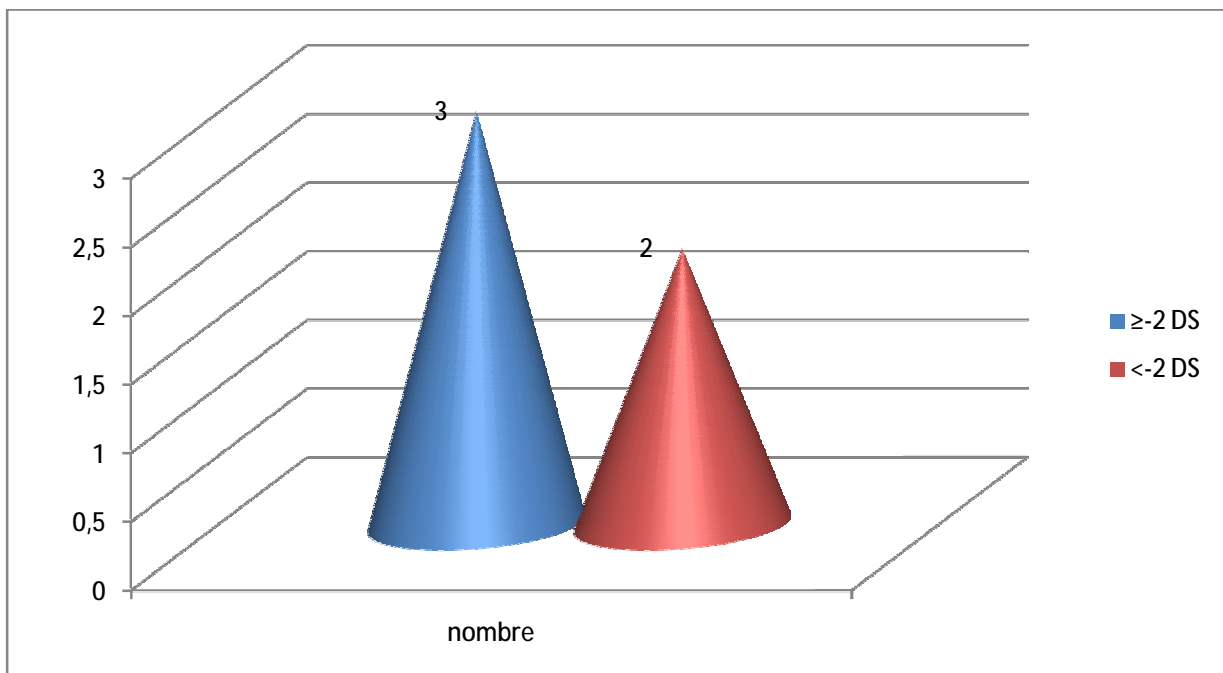


Figure 47: Répartition des patients ayant RCIU en fonction de la taille en DS:

Ø Poids:

Le poids moyen à l'admission des malades avec retard de croissance intra-utérin est de -2,2 DS avec des extrêmes allant de -1 DS à -4 DS.

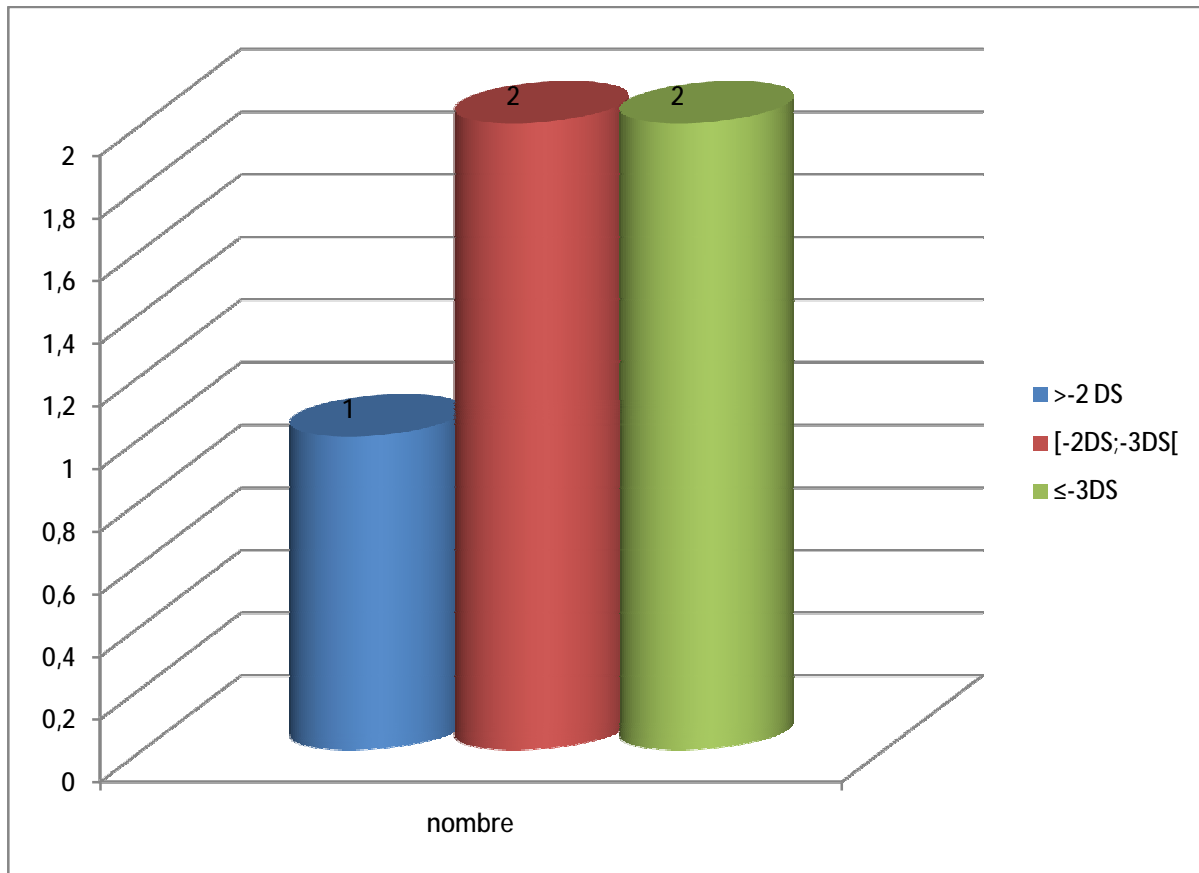


Figure 48: Répartition des patients ayant RCIU selon le poids en DS:

Ø Courbe de croissance:

Par défaut de carnet de santé, on n'a pas pu avoir une courbe qui montre l'évolution du retard statural de la naissance jusqu'à la date de consultation.

ii. Taille cible:

Le retard statural est plus évident chez ces patients lorsqu'on compare leur taille éventuelle à l'âge adulte avec leur taille génétique. Ainsi, la moyenne des déviations standards de la taille finale adulte des malades avec un retard de croissance intra-utérin par rapport à leur taille cible est de -2 DS.

iii. Le reste de l'examen physique est strictement normal.

d. Données paracliniques:

Tableau 17: Examens paracliniques réalisés chez les patients ayant RCIU:

Examens paracliniques			N=5
Bilan général	Numération formule sanguine		Normale (n=5).
	Fonction rénale		Correcte (n=5).
	calcémie		Normale (n=5).
sérologie	Sérologie cœliaque		Négative (n=5).
Bilan hormonal	Bilan thyroïdien		Normal (n=5).
	IGF1		Normal par rapport à l'âge (n=5).
Bilan génétique	caryotype		Normal (n=2).
Radiologiques (âge osseux)	Différence AC-AO	Moyenne	1,5 ans.
		extrêmes	0 ans ≤ ... ≤ 2,5 ans.

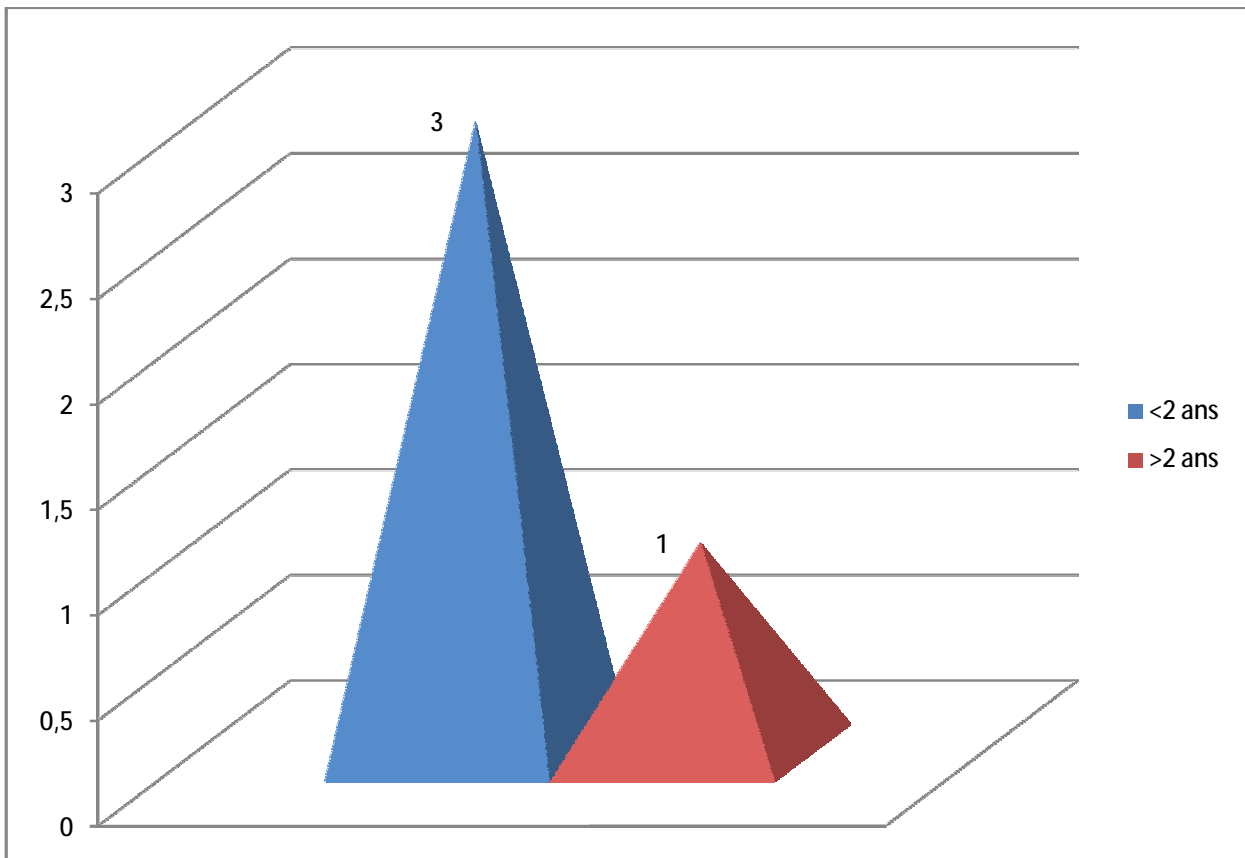


Figure 49: Répartition des malades ayant RCIU selon la différence AC-AO:

La différence AC-AO chez les patients ayant un retard de croissance intra-utérin varie entre 0 ans et 2,5 ans avec une moyenne de 1,5 ans. La majorité de ces patients ont une différence AC-AO inférieure à 2 ans.

e. Conduite à tenir:

En l'absence de pathologie organique patente et vu la notion de petit poids de naissance le diagnostic de RCIU est suspecté. La conduite est de surveiller ces malades /6 mois pour évaluer leur croissance staturale et discuter l'indication d'un traitement par la GH.

Dans notre série aucun malade parmi eux n'a encore bénéficié d'un traitement par l'hormone de croissance.

## 7. Syndromes génétiques: syndrome de SILVER-RUSSELL:

Dans notre série, un cas de Syndrome de SILVER-RUSSELL a été suspecté et retenu en se basant sur des critères cliniques et radiologiques qui sont les suivants:

### a. Critères cliniques:

- Antécédent de retard de croissance intra-utérin (poids de naissance estimé à 2,5 kg).
- Présence de difficultés alimentaires et de retard des acquisitions psychomotrices.
- A l'examen physique la présence (figure 50):
  - o D'un retard de croissance statural de -3 DS.
  - o D'une dysmorphie faciale caractéristique avec une discrète basse implantation des oreilles.
  - o Une asymétrie des membres inférieurs estimée cliniquement à 1 cm.

### b. Critères radiologiques:

La radiographie des membres inférieurs a objectivé une asymétrie de 0,5 cm.

### c. Analyse cyto-génétique: en cours.



Figure 50: Photos d'une patiente présentant le syndrome de Silver-Russell:

Photo A: Petite taille;

Photos B et C: Dysmorphie faciale caractéristique de ce syndrome (visage triangulaire, oreilles bas implantés et menton étroit);

Photos D et E: Asymétrie de la longueur des membres inférieurs (membre gauche plus long).

## 8. Pathologies osseuses:

Dans notre série, les maladies osseuses restent une cause rare du retard statural avec une fréquence de 3 % (n=4).

Ces patients sont de sexe masculin dans 75 % des cas (n=3) avec un sexe ratio G/F de 3/1. Leur moyenne d'âge est de 8 ans et 9 mois fluctuant dans un intervalle entre 4 ans et 17 ans.

Ils présentent un retard statural important. Ainsi, leur moyenne de taille en déviations standards est de -2,75 DS avec des extrêmes allant de -2 DS à -4 DS.

Leurs âges osseux sont proches de leurs âges chronologiques.

Leur examen clinique ainsi que le bilan radiologique réalisé ont confirmé le diagnostic de:

- Dysplasie squelettique chez 2 patients (2 frères);
- Achondroplasie chez 2 patients;

### C. ANALYSE STATISTIQUE:

L'analyse statistique de notre étude a été effectuée grâce au logiciel SPSS17 pour Windows. Les différentes variables ont été comparées par le t-test de student.

Elle est considérée comme significative toute valeur de  $p < 0,05$ .

#### 1. Données épidémiologiques:

##### a. Prévalence:

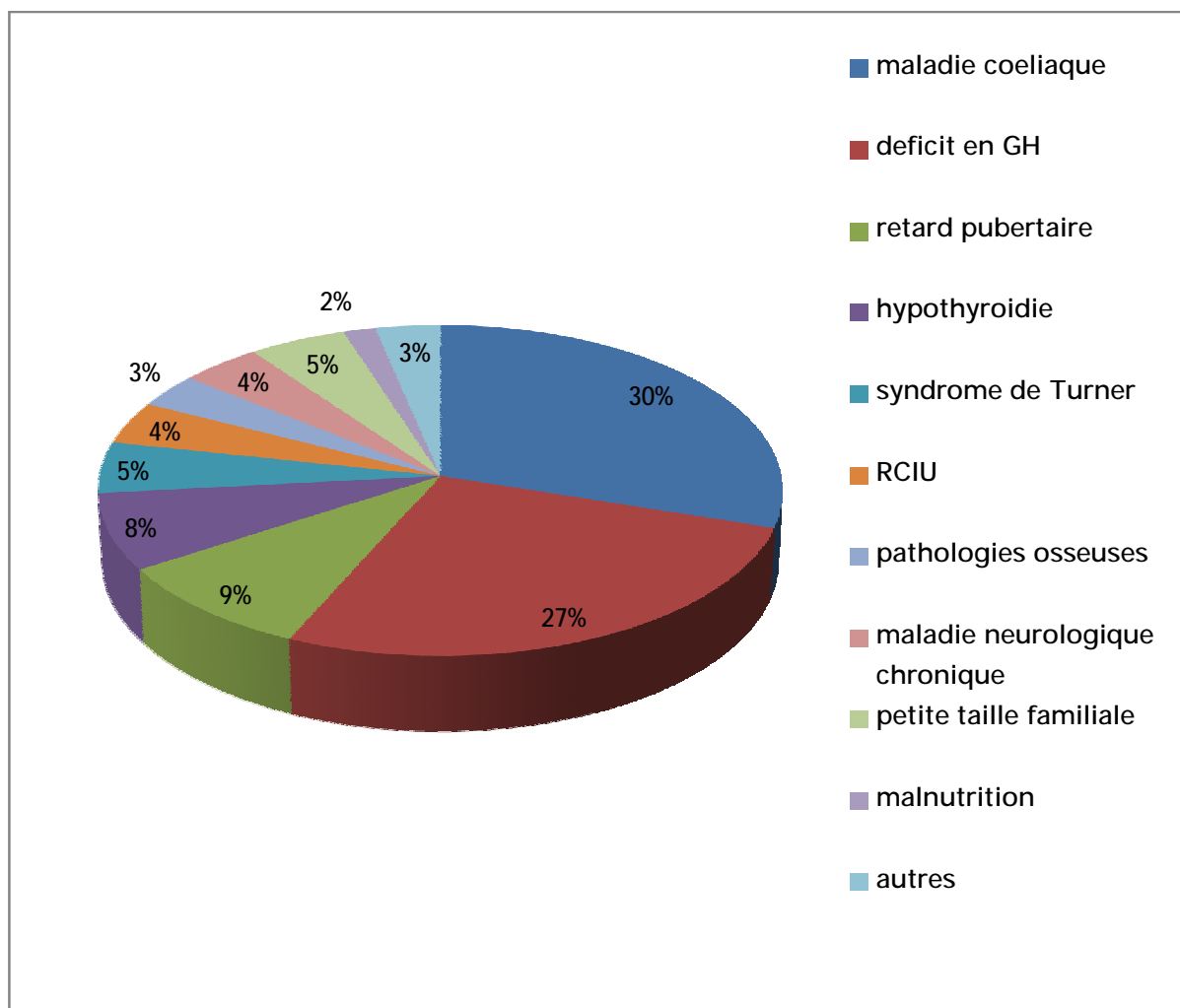


Figure 51: Répartition des étiologies du retard statural dans notre étude:

120 malades ont consulté pour retard statural à l'hôpital de jour et la consultation d'endocrinologie pédiatrique du CHU Hassan II durant la période d'étude (entre septembre 2009 et octobre 2011), ce qui représente 31% de l'activité totale de cette unité.

Dans notre série composée de 120 malades, la maladie cœliaque et le déficit en GH constituent les deux causes principales du retard statural et représentent respectivement 30% et 27% des cas, suivis du retard pubertaire (9%) et l'hypothyroïdie (8%). Quant au syndrome de Turner, il ne représente que 5% parmi les étiologies du retard de croissance.

b. Age:

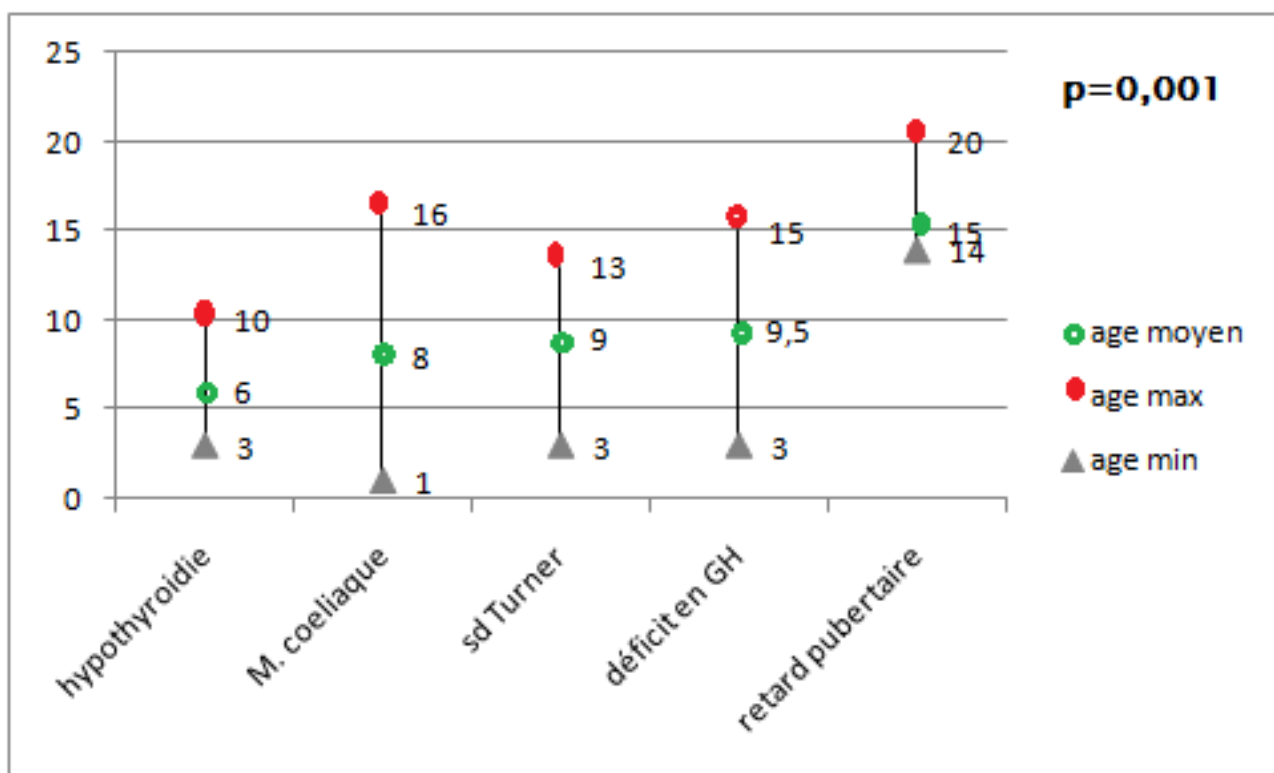


Figure 52: Comparaison de l'âge des patients en fonction des étiologies:

La moyenne d'âge d'admission des patients ayant un retard statural est différente selon les étiologies ( $p=0,001$ ). Elle est plus petite dans l'hypothyroïdie et de plus en plus importante dans les autres causes de retard de croissance selon cet ordre: maladie cœliaque, syndrome de Turner, déficit en GH et surtout le retard pubertaire. Elle est respectivement de:  $6 \pm 2,5$  ans,  $8 \pm 4$  ans,  $9 \pm 4$  ans,  $9,5 \pm 3$  ans et  $15 \pm 2$  ans.

c. Sexe:

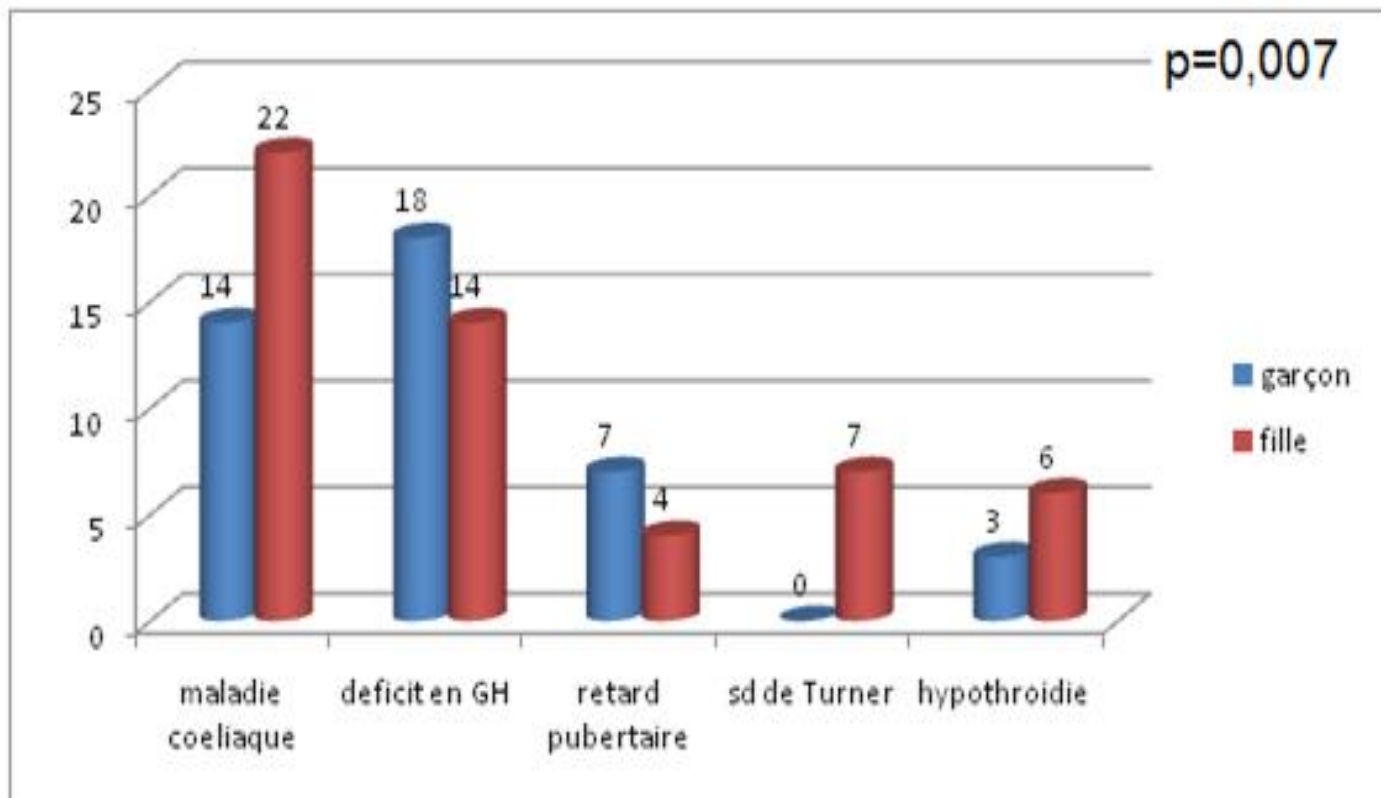


Figure 53: Répartition des étiologies du retard statural en fonction du sexe:

Dans cette étude, on note une prédominance féminine du retard statural avec un sexe ratio (F/G) de  $\approx 1,3$ . Cette prédominance féminine est beaucoup plus importante dans la maladie cœliaque et l'hypothyroïdie (sexe ratio (F/G) respectivement de 1,6 et 2).

Le syndrome de Turner est une pathologie exclusivement féminine.

Par contre, la prédominance devient masculine dans le retard pubertaire et le déficit en GH (sexe ratio G/F  $\approx 2$  et 1,3 respectivement).

## 2. Etude auxologique:

### a. Taille:

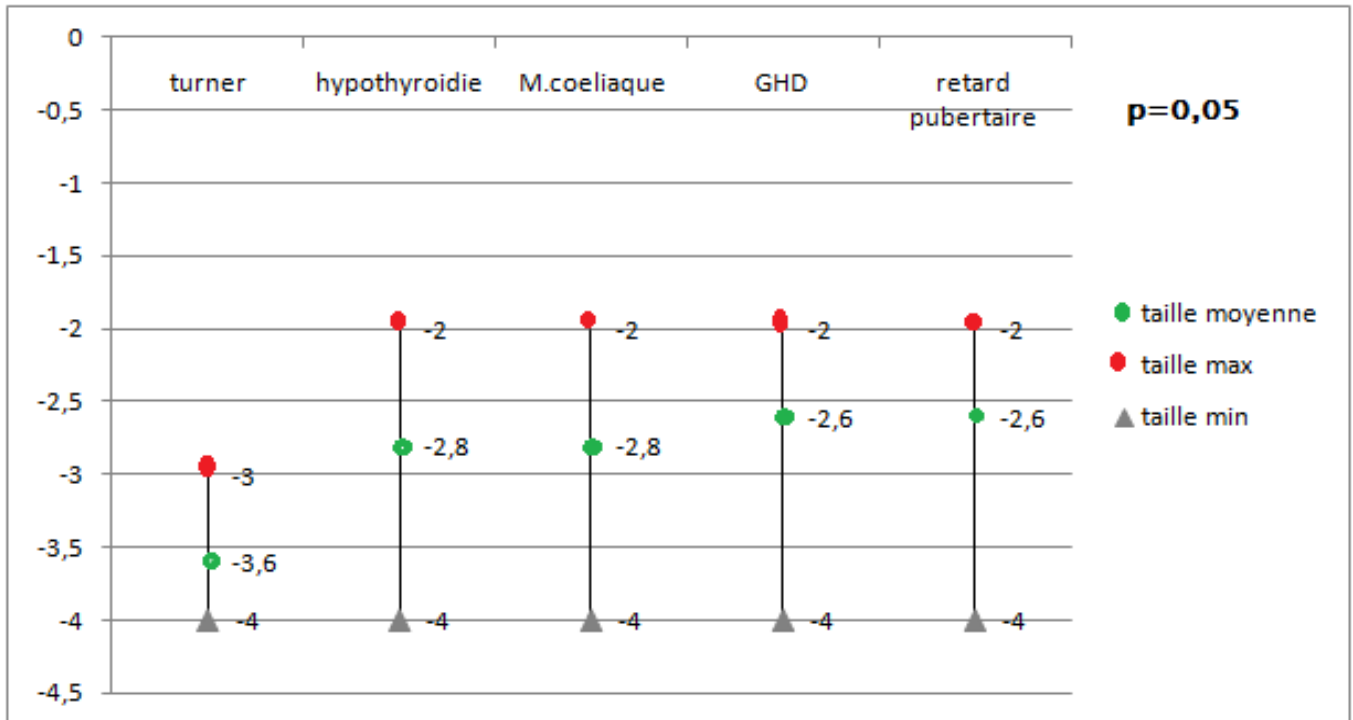


Figure 54: Comparaison de la taille des malades selon les étiologies du retard statural:

Le retentissement statural est différent en fonction des étiologies ( $p=0,05$ ). Il est sévère en cas de syndrome de Turner avec une taille moyenne inférieure à  $-3,6 \pm 0,5DS$ . Par contre, il est moins sévère et presque similaire dans les autres étiologies:  $-2,8 \pm 1DS$  dans l'hypothyroïdie et la maladie cœliaque,  $-2,6 \pm 1DS$  dans le déficit en GH et le retard pubertaire.

b. Poids:

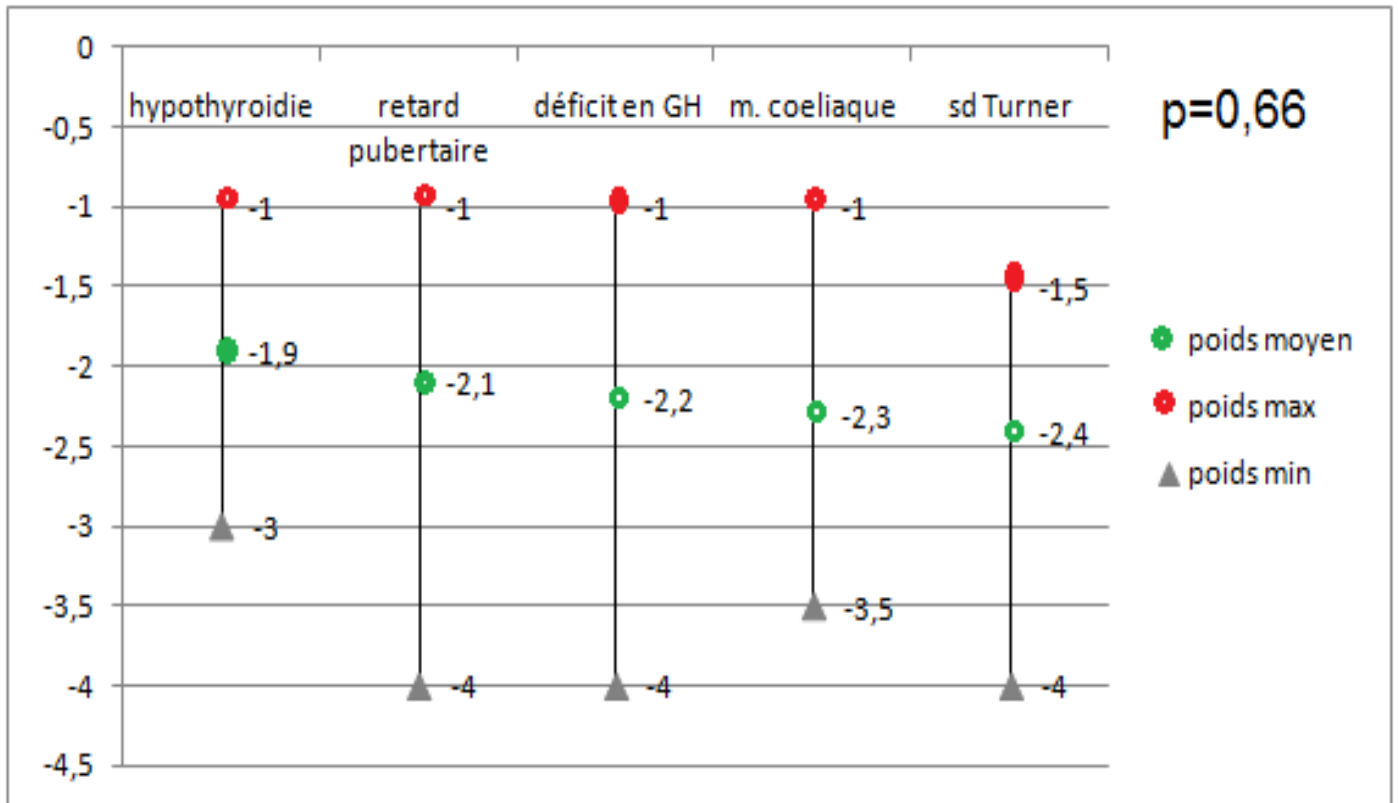


Figure 55: Comparaison du poids des malades selon les étiologies du retard statural:

Le retentissement pondéral de l'hypothyroïdie est modéré avec une moyenne de poids inférieure à  $-1,9 \pm 1$  DS.

Le retard pondéral est de plus en plus important dans les autres pathologies notamment le retard pubertaire, le déficit en GH, la maladie coéliqua et le syndrome de Turner avec un poids moyen inférieur respectivement à  $-2,1 \pm 1$  DS,  $-2,2 \pm 0,5$  DS,  $-2,3 \pm 1$  DS et  $-2,4 \pm 1$  DS.

Néanmoins, cette différence de poids d'une étiologie à l'autre n'est pas significative ( $p=0,66$ ).

### 3. Données paracliniques:

#### a. Biologie:

##### i. NFS:

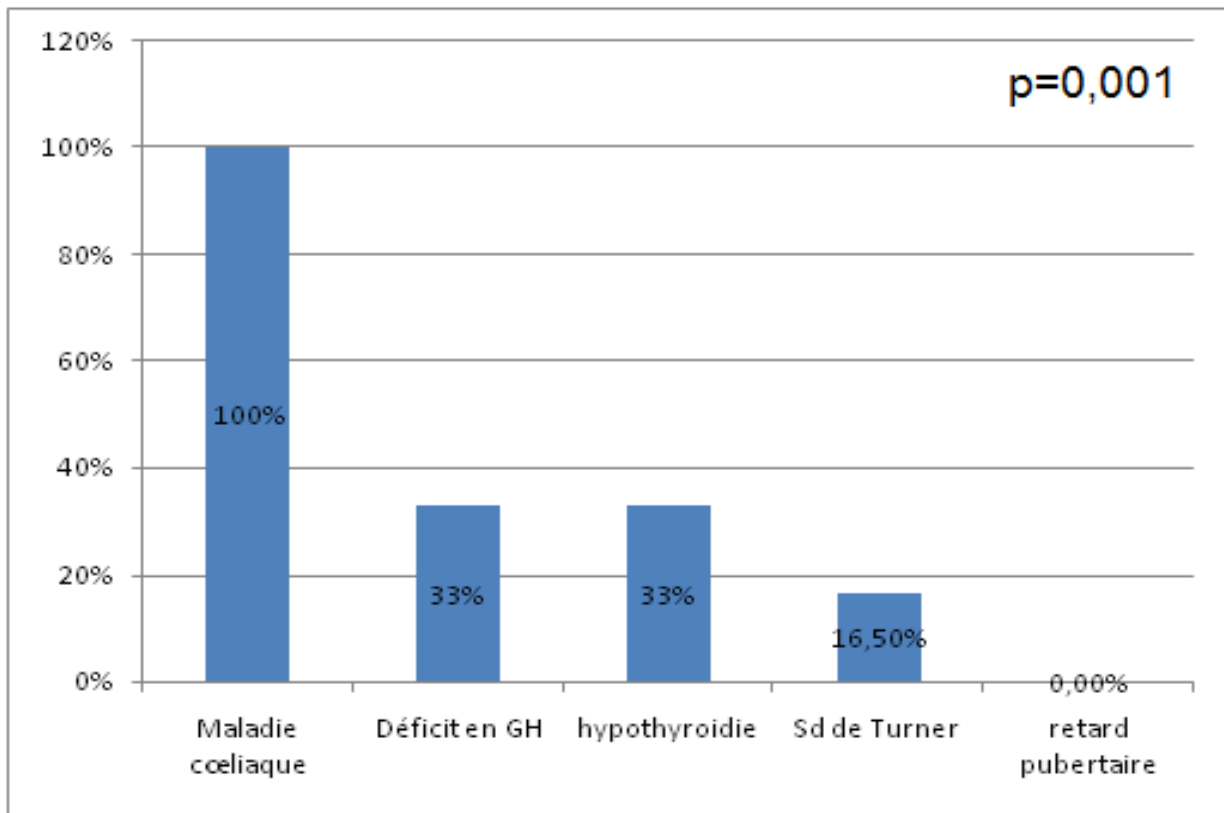


Figure 56: Pourcentage des malades anémiques selon les étiologies:

L'anémie est fréquemment associée au retard statural dans notre étude, cette fréquence est différente entre les étiologies ( $p=0,001$ ); c'est une anémie hypochrome microcytaire par carence martiale ou par malabsorption dans tous les cas, ce qui suggère la présence d'une malnutrition surajoutée.

En effet, l'anémie hypochrome microcytaire d'origine carencielle est présente chez tous les malades ayant une maladie coeliaque (100% des cas), chez 33% des malades ayant un déficit en GH ou une hypothyroïdie.

Le syndrome de Turner est rarement associé à une anémie hypochrome microcytaire carencielle (16,5% des cas) qui n'est retrouvée chez aucun cas de retard pubertaire (0%).

b. Radiologie:

i. Age osseux:

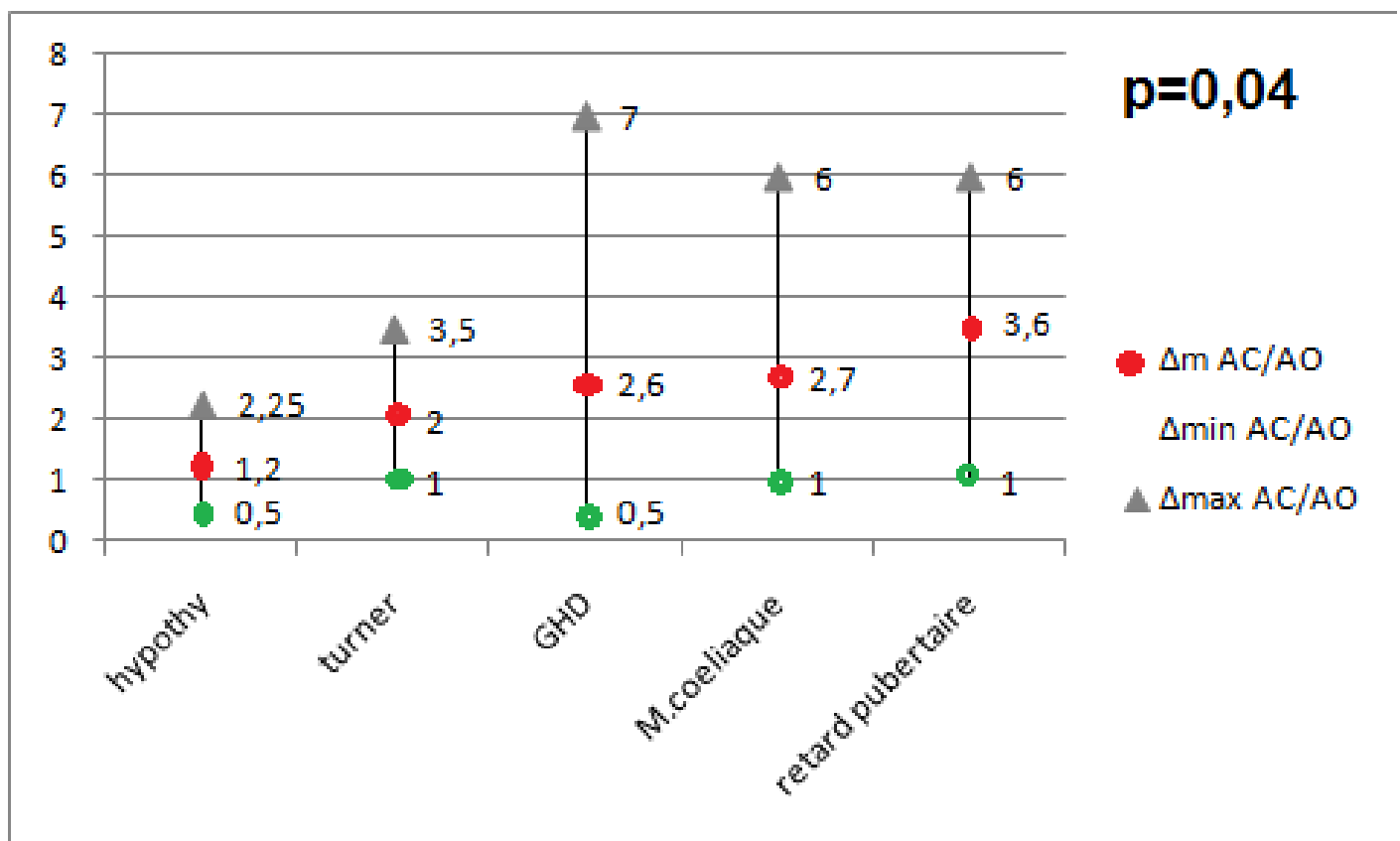


Figure 57: Comparaison de la différence AC-AO des différentes étiologies:

$\Delta m$  AC/AO= différence moyenne,  $\Delta max$  AC/AO= différence maximale,  $\Delta min$  AC/AO= différence minimale.

La différence entre l'âge chronologique et l'âge osseux (AC/AO) est différente selon les étiologies ( $p=0,04$ ), elle est très importante dans le retard pubertaire et dépasse 2ans chez 100% des cas avec une moyenne de  $3,6 \pm 2$  ans et un maximum de 6 ans. Dans la maladie cœliaque cette différence est supérieure à 2ans chez 84% des malades contre 75% dans le déficit en GH et 67% dans le syndrome de Turner, avec respectivement une moyenne de  $2,7 \pm 1,5$ ans,  $2,6 \pm 2$ ans et  $2 \pm 1$ ans.

L'hypothyroïdie entraîne une différence très faible entre l'âge chronologique et l'âge osseux dépassant 2ans chez uniquement 40% des cas avec une moyenne de  $1,2 \pm 1$ ans et un maximum de 2ans et 3mois.

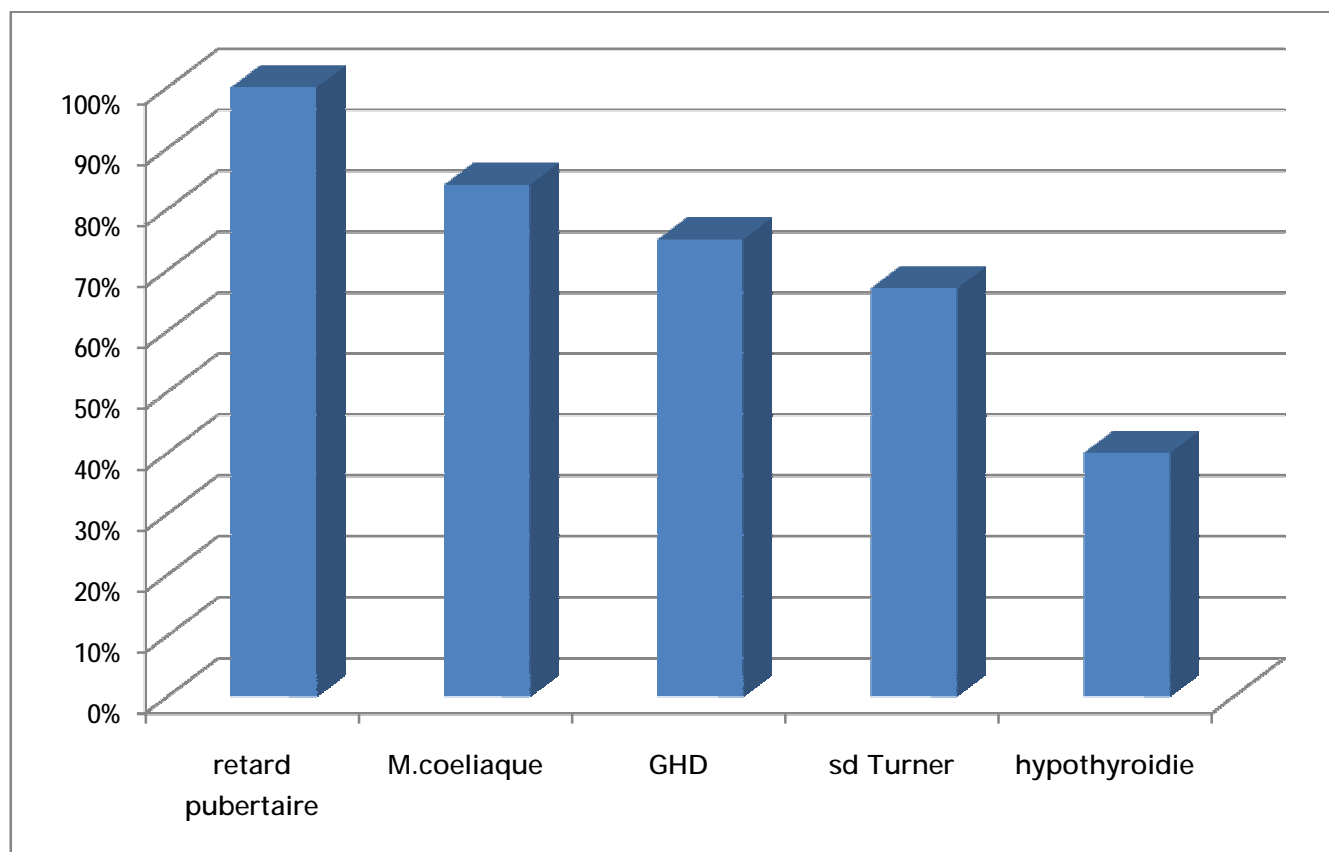


Figure 58: Pourcentage de la différence AC-AO supérieure à 2ans en fonction des étiologies:

## D. CONCLUSION:

- Dans notre série, les étiologies du retard statural sont dominées principalement par six pathologies (maladie cœliaque, déficit en GH, retard pubertaire, syndrome de Turner, l'hypothyroïdie et le RCIU) qui représentent, ensemble, 79% de l'ensemble des étiologies.
- La maladie cœliaque est la cause la plus fréquente dans notre contexte et doit être recherchée systématiquement devant tout retard de croissance, avec ou sans signes digestifs, par des tests sérologiques.
- Le déficit en GH doit être toujours évoqué devant un retard statural avec ou sans un morphotype caractéristique surtout s'il est associé à un micropénis avec antécédent d'hypoglycémie néonatale → demander le dosage du taux d'IGF1 et réaliser des tests de stimulation.
- Le syndrome de Turner doit être évoqué en premier chez toute fille ayant un retard statural sévère et doit inciter à demander un caryotype. (la moyenne de la différence AC-AO est de 2 ans).
- Un retard pubertaire est fortement suspecté grâce à un interrogatoire et un examen clinique minutieux, encore plus s'il s'agit d'un garçon en période péripubertaire avec un âge osseux retardé par rapport à l'âge chronologique et un fléchissement de la courbe de croissance staturale en période prépubertaire.
- Demander un bilan thyroïdien chez tout enfant qui présente un retard statural contrastant avec une prise pondérale (hypothyroïdies acquises).
- La prédominance féminine chez nos malades est évidente sauf pour le retard pubertaire et le déficit en GH où les garçons sont plus touchés.
- La différence AC-AO est plus profonde dans le déficit en GH, la maladie cœliaque et le retard pubertaire.
- L'insuffisance pondérale est associée au retard statural dans le syndrome de Turner, la maladie cœliaque et le déficit en GH.

## IV. Discussion:

### A. Introduction:

La croissance est un phénomène biologique qui se poursuit de la naissance jusqu'à l'âge adulte .Elle peut être divisée en quatre phases en fonction de la vitesse de croissance et de l'influence prépondérante des facteurs de croissance.

C'est le reflet de l'état de santé de l'enfant, de ses conditions de vie et de son potentiel génétique. La croissance n'est pas seulement quantitative mais renvoie également à une dimension qualitative qu'exprime la notion de maturation. Les croissances staturales et pondérales sont imbriquées et leur analyse doit se faire de manière conjointe, ce qui permet un dépistage et un diagnostic précoce du retard de croissance staturale et ou pondérale qui peut être soit isolé soit la conséquence d'une affection chronique connue.

Ainsi, l'amélioration de la prise en charge de l'affection permet de minimiser le retentissement statural.

La surveillance de la croissance staturo-pondérale et du développement pubertaire est une démarche essentielle et doit faire partie du suivi systématique de tout enfant.

### B. Physiologie de la croissance:

#### 1. Phases de la croissance:

La croissance est un processus central dans le développement de l'enfant; elle commence dès la conception et prend fin au terme de la crise de croissance pubertaire, ainsi, elle peut être divisée en 4 phases (prénatale, 0-4ans, prépubertaire et pubertaire).

a. Croissance prénatale:

Elle résulte d'un équilibre entre multiplication cellulaire (hyperplasie, hypertrophie) et mort programmée (apoptose). Apoptose et hyperplasie sont déterminées génétiquement, mais aussi par les limites des organes ou de manière très générale par la taille corporelle. Il est possible de généraliser en disant que la plus importante poussée en longueur intra-utérine se fait durant le deuxième trimestre et la plus importante prise pondérale durant le troisième trimestre.

La croissance prénatale est conditionnée par [1]:

- ✓ des facteurs maternels tels que l'alimentation, santé et comportement socioculturel,
- ✓ la fonction placentaire

Elle est aussi coordonnée par des facteurs de croissance paracrines; les facteurs de croissance les plus importants sont les «insulin-like growth factors-1 et 2» (IGF-I et II), le «fibroblast growth factor» (FGF), l'«epidermal growth factor» (EGF) et les «transforming growth factors (TGF)» alpha et bêta. Des hormones sont également nécessaires, en particulier l'insuline.

A signaler que l'hormone de croissance et les hormones thyroïdiennes ne jouent qu'un rôle secondaire à la période prénatale.

b. Croissance postnatale:

La croissance postnatale peut être enregistrée sur le modèle de croissance ICP

(I = infant [nourrisson]; C = childhood [enfant]); P = puberté).

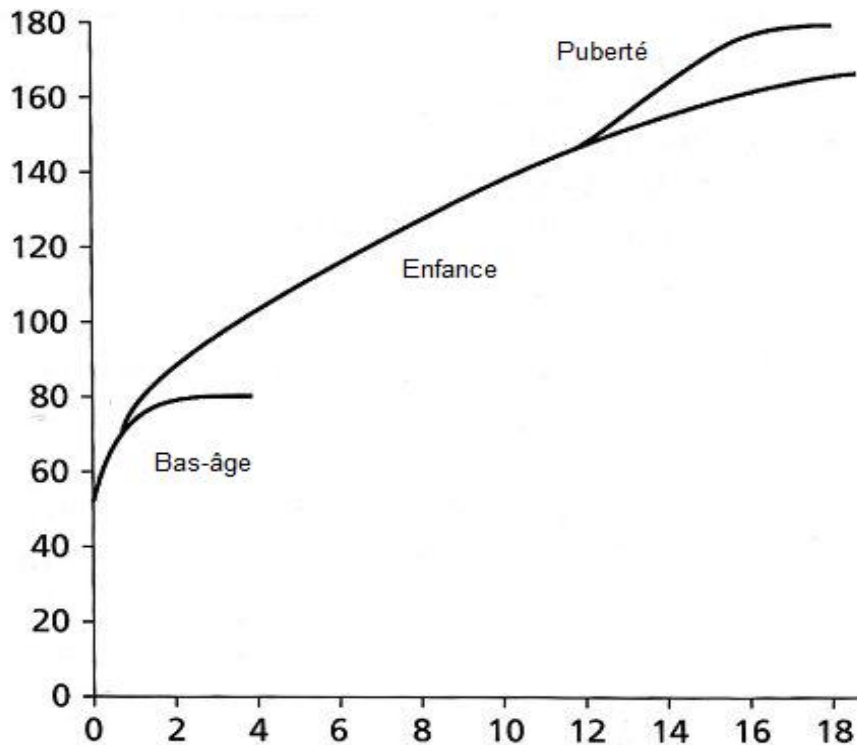


Figure 59: Modèle de croissance ICP (Karlberg: 1989) [1]; Chaque phase de développement est soumise à différents facteurs déterminants. La phase nourrisson dépend des calories, donc de l'alimentation, la phase enfance des hormones de croissance et thyroïdiennes et la phase puberté des hormones sexuelles.

i. Première enfance (de 0-4 ans):

Pendant cette période, la croissance est rapide et en décélération:

- § 24cm la première année,
- § 12 cm la deuxième année,
- § 8 à 9 cm entre deux et trois ans,
- § 7 cm entre trois et quatre ans,

Elle dépend essentiellement des facteurs nutritionnels et des hormones thyroïdiennes.

ii. Croissance prépubertaire (enfant):

Période comprise entre 4 ans et la puberté où la croissance est régulière, de l'ordre de 5 à 6 cm / an chez les garçons comme chez les filles.

Elle est sous la dépendance importante des facteurs génétiques (l'enfant se positionne dans son couloir de croissance), de l'axe GH/IGF1 et des hormones thyroïdiennes.

Ainsi, la différence staturale en fonction des sexes reste faible pendant toute la période prépubertaire: vers l'âge de 10 ans, la taille moyenne des garçons est de 136 cm, celle des filles est de 135 cm [2].

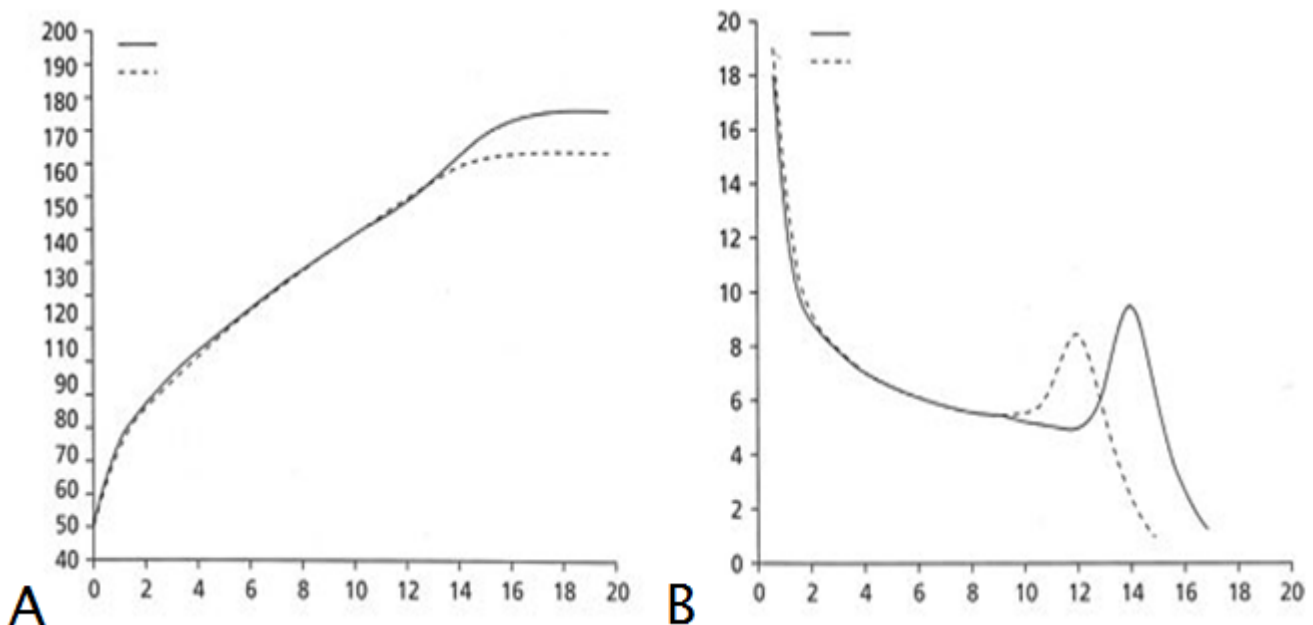


Figure 60: Courbes de croissance; comparaison entre garçons et filles [1].

Courbe A: Taille; courbe B: Vitesse de croissance. La croissance jusqu'à la puberté est en principe identique chez les garçons et les filles.

iii. Croissance pubertaire:

La phase de croissance pubertaire dépend principalement des hormones sexuelles. Le premier marqueur biologique du début de la puberté est la sécrétion nocturne pulsatile de LH suivie de l'augmentation de l'amplitude de la sécrétion de FSH.

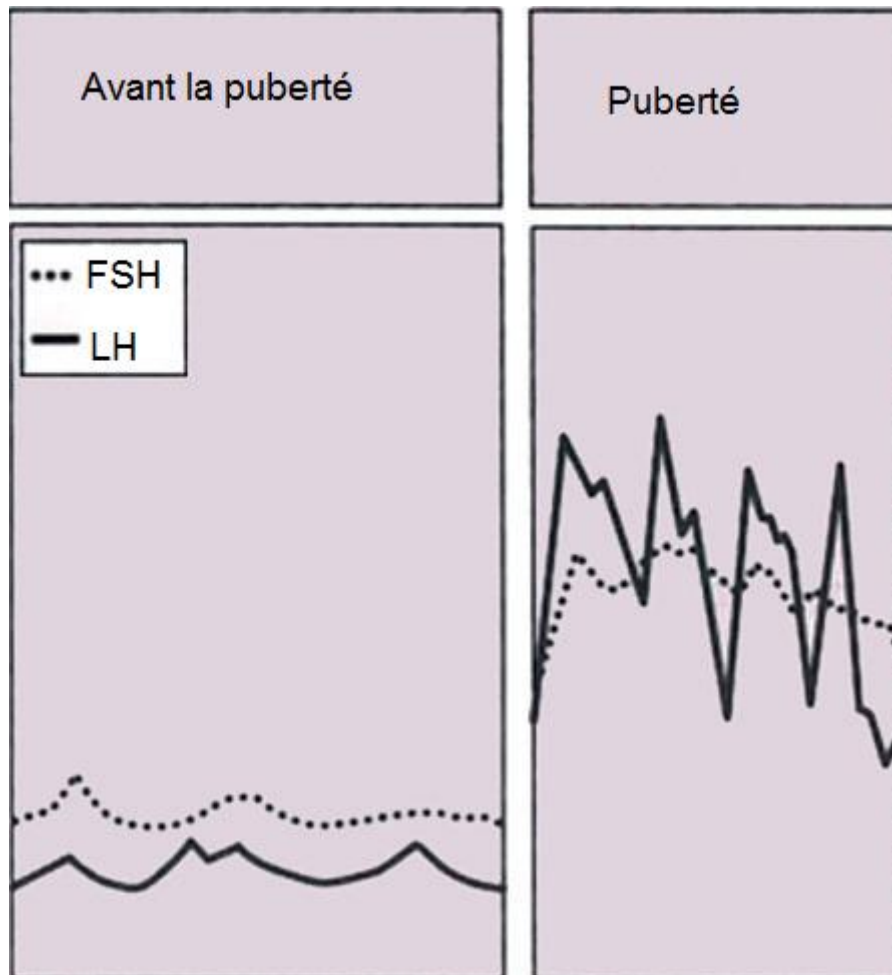


Figure 61: Sécrétion des gonadotrophines (LH, FSH) avant et pendant la puberté:

La concentration sérique/plasmatique de FSH avant la puberté est supérieure à celle de LH. Le premier marqueur biologique du début de la puberté est l'ascension nocturne pulsatile de LH, suivie par l'ascension de l'amplitude de la sécrétion de FSH [1].

Chez la fille la vitesse de croissance maximale survient dans l'année suivant le début du développement mammaire; les premières règles se manifestent en moyenne 18 mois à 2 ans après le début de la puberté et la croissance est en général terminée dans les 18 mois suivant le début de la menstruation (qui survient à un âge moyen de 12,8 ans). La survenue des règles (ménarche) ne signe pas la fin de la croissance, mais plutôt la fin de la période d'accélération pubertaire de la croissance; après la ménarche, les filles grandissent encore de 4 à 13 cm (en moyenne 7 cm) [3].

Chez le garçon, le premier signe objectif de démarrage pubertaire est l'augmentation du volume testiculaire (de taille >25 mm × 15 mm, ou de volume > 4 ml). La vitesse de croissance maximale survient en moyenne à 14 ans, 2 ans environ l'augmentation du volume des testicules: le pic de croissance atteint 9,5 à 10,5 cm / an [3].

A la puberté, les garçons ont un gain statural global de l'ordre de 25 à 30 cm et les filles de 20 à 25 cm. La fin de la croissance survient lors de la disparition du cartilage et de la soudure épiphysométaphysaire, correspondant à un âge osseux de 17 ans pour le garçon et de 15 ans pour la fille [3].

Comme les garçons grandissent deux ans de plus à une vitesse prépubertaire d'environ 5 cm/an et que leur crise de croissance est de 3-5 cm supérieure, les hommes adultes (moyenne: 176 cm) sont environ 10-12 cm plus grand que les femmes (moyenne: 165 cm) [1].

La durée moyenne de la puberté peut être très variable: elle est de 4,2 ans (1,5-6) chez la fille et de 3,5 ans (2-4,5) chez le garçon [1].

## 2. Régulation de la croissance post-natale:

La croissance staturale est liée à l'allongement des os longs et à la croissance vertébrale et le résultat d'interaction de phénomènes complexes intriqués, parmi lesquels on reconnaît essentiellement les déterminants génétiques, les facteurs hormonaux, les facteurs nutritionnels et d'environnement.

### a. Déterminants hormonaux:

La croissance est pour l'essentiel contrôlée et régulée par l'axe GH-IGF-I [4]. De nombreuses autres hormones jouent cependant un rôle non négligeable, par ex. les hormones thyroïdiennes, les androgènes (surrénales en général et testicules en particulier), les glucocorticoides, l'insuline, de même que la leptine et la vitamine D [5].

#### i. Hormone de croissance (GH):

Elle occupe une place centrale dans la régulation de la croissance, c'est une hormone polypeptidique de 191 acides aminés, spécifique d'espèce et produite par l'antéhypophyse. La sécrétion de GH est contrôlée par un gène situé en 17q22-24.

Ø Rôles de la GH [3]: l'action de la GH sur les tissus cibles se fait soit directement, soit par l'intermédiaire de facteurs de croissance dont elle contrôle la sécrétion. Les principaux sont les somatomédines, ou l'IGF (insulin-like growth factors), dont il existe deux types, IGF1 et IGF2. Ils sont produits par de nombreux tissus, mais principalement le foie. Leur synthèse et leur sécrétion sont stimulées par la GH. La majorité des actions de la GH se fait par l'intermédiaire de l'IGF1, qui stimule la croissance des cartilages de conjugaison.

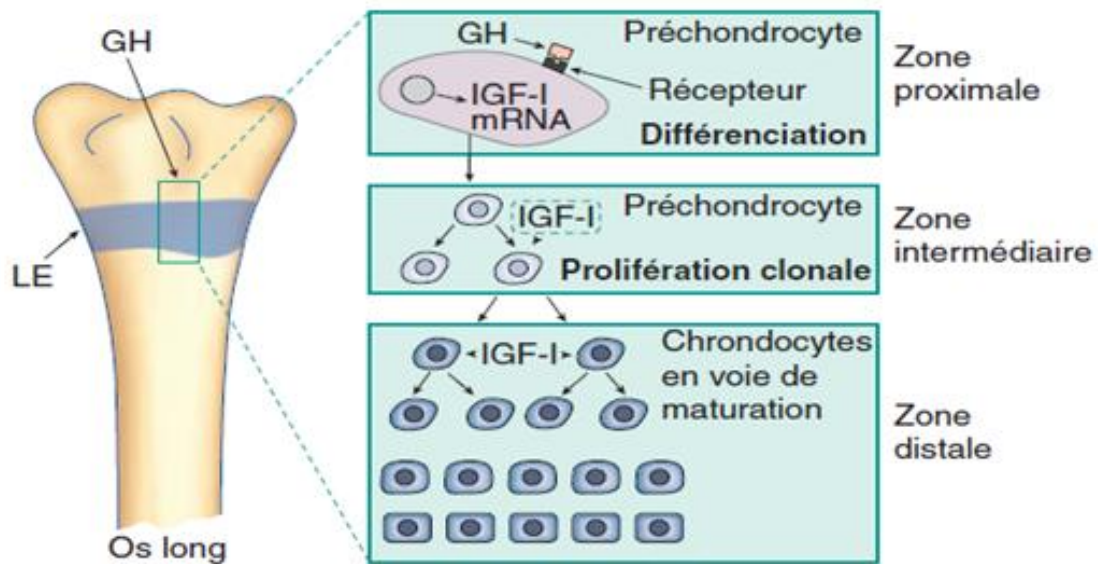


Figure 62: Représentation schématique des effets de l'hormone de croissance (GH) et de l'IGF1 sur la croissance des os longs (d'après Michael O. Thorner et al. [6]). mRNA: acide ribonucléique messenger; GH: hormone de croissance; LE: ligne épiphysaire (ou cartilage de conjugaison); IGF: insulin-like growth factors.

Ø *Contrôle de la sécrétion de la GH:* elle est sous la dépendance de deux neurohormones hypothalamiques, la somatocrinine, ou somatolibérine (GH releasing hormone [GH-RH], qui stimule directement la synthèse et la libération de la GH par l'hypophyse, et la somatostatine (somatotropin releasing inhibiting hormone [SRIH]) qui inhibe la sécrétion de la GH. Ces deux hormones sont elles-mêmes sous le contrôle des neurones adrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques des noyaux gris centraux. La GH exerce elle-même un rétrocontrôle négatif sur sa propre sécrétion. Par l'intermédiaire de neurones à somatostatine. De nombreux neuropeptides et neurotransmetteurs centraux et à l'étage hypothalamique exercent des effets stimulateurs sur la sécrétion de GH [7-8].

Ø Modalités de la sécrétion de la GH: la GH est sécrétée de façon pulsatile (figure 63) pour les quatre cinquièmes environ, la sécrétion est nocturne, caractérisée par trois à cinq pics chez l'enfant, un ou deux seulement chez l'adulte et de moindre amplitude. La sécrétion est maximale en période post-natale et au cours de la puberté, puis diminue ensuite avec l'âge [7-9].

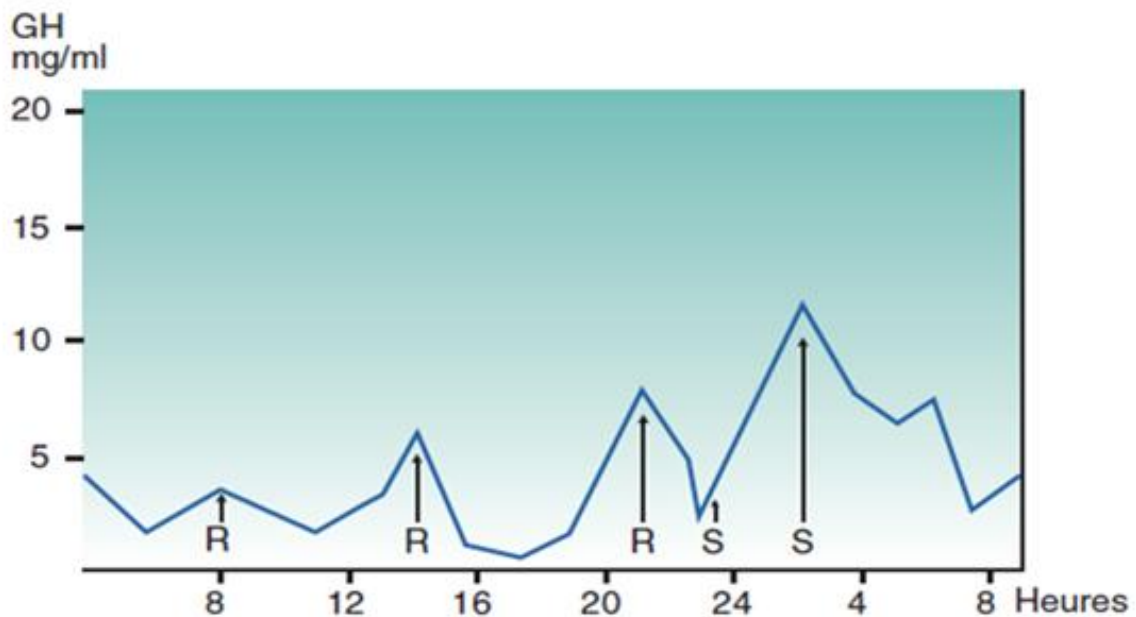


Figure 63: Schéma de sécrétion de l'hormone de croissance. S: cellules somatotropes; R: Récepteur de la GH [3].

ii. Hormones thyroïdiennes:

- Potentialisent l'action de la GH;
- Accélèrent la maturation du cartilage de conjugaison;
- Augmentent la vitesse d'ossification des épiphyses.

iii. Stéroïdes sexuels: œstradiol ou testostérone:

Accélèrent la vitesse de croissance à la puberté par deux mécanismes :

- Augmentation de la sécrétion de GH → IGF-I;

-Action directe sur le cartilage de croissance;

→une accélération de la maturation osseuse, se traduisant à la fin de la puberté, par une soudure du cartilage de conjugaison.

iv. Glucocorticoïdes:

Leur excès inhibe la croissance.

b. Facteurs génétiques:

Ils contrôlent le taux moyen de maturation osseuse mais aussi, les irrégularités individuelles de la courbe de maturation.

Le génome d'un individu contrôle sa croissance; les mécanismes sont variés soit directs via certains gènes impliqués dans la croissance (gène SHOX-1) soit indirects en modulant:

- la structure de certaines hormones; Certaines mutations du gène GH1 induisent un phénotype de nanisme Hypophysaire ou d'autres mutations telle celles du gène de IGF-I qui entraînent un RCIU sévère avec aggravation post-natale.
- l'action de certaines hormones; certaines mutations du gène du récepteur de la GH induisent une résistance à la GH dont le nanisme de Laron; d'autres anomalies telles celles du gène du Récepteur de type 3 au Fibroblaste Growth Factor induisent une Achondroplasie.
- l'accès énergétique à la cellule (Insulino-résistance par anomalie du gène du Récepteur Insulinique....)
- la différenciation de cellules lors du développement : gène Pit-1, gène Prop-1 (l'un et l'autre sont des facteurs de transcription hypophysaires) et leur rôle

spécifique sur la différenciation des cellules hypophysaires sécrétant GH, TSH, Prolactine, ACTH ...leurs anomalies entraînent différents types de déficits hormonaux antéhypophysaires avec petite taille.

- ...

c. Facteurs environnementaux:

i. Facteurs nutritionnels:

La croissance physiologique requiert un apport calorique et protéique normal, ainsi que des oligo-éléments (Calcium, Zinc, Fer ...) et des vitamines (A, D, B...). Ce sont des « pré-requis » à la croissance normale, leur carence expliquant les pathologies de croissance et d'anabolisme observés dans la malnutrition protéino-énergétique (tiers-monde) les carences vitaminiques (Rachitisme), les malabsorptions digestives (maladie Cœliaque, Crohn)... La part de la croissance dans la dépense calorique est relativement faible et représente 12% entre 6 et 12 ans.

ii. Facteurs psychiques:

Certains enfants peuvent arrêter de grandir, sans qu'apparemment aucune cause physique ne soit retrouvée mais seulement un manque total d'amour et d'affection. C'est le cas du nanisme psychoaffectif. Cet état s'accompagne de l'absence de réserve hypophysaire d'hormone somatotrope ou growth hormone. L'intégration de l'enfant, quelque soit son âge avant la puberté, dans un foyer chaleureux, va s'accompagner d'une reprise de la croissance, d'un rattrapage statural et de la remontée des taux plasmatiques de cette hormone [10].

iii. Facteurs socio-économiques:

De nombreuses études ont montré des corrélations entre la taille et les indicateurs de bien-être tels que le niveau culturel, la propriété terrienne, la profession, le revenu, la dimension de la fratrie, ...

L'amélioration des conditions de vie dans les pays industrialisés est probablement responsable d'une croissance plus rapide des enfants par rapport aux enfants du même âge des générations précédentes ainsi que de l'accroissement de la taille définitive adulte et de la maturation plus précoce. Les enfants issus des classes sociales les plus aisées sont plus grands que ceux issus des milieux défavorisés. Les enfants des villes sont plus grands que ceux des campagnes. Les enfants uniques sont plus grands que ceux issus d'une fratrie importante [10].

Ces facteurs socio-économiques sont d'autant plus importants que le pays est pauvre. Lorsque le niveau s'améliore, la croissance est moins limitée par l'environnement.

Ainsi, les facteurs qui régulent la croissance post-natale sont résumés dans le tableau suivant:

Tableau 18: Déterminants de la croissance post-natale:

Facteurs hormonaux:	Hormone de croissance (GH).
	Hormones thyroïdiennes.
	Hormones sexuelles: œstradiol, testostérone.
	Glucocorticoïdes.
Facteurs génétiques:	Patrimoine génétique, maladies génétiques.
Facteurs environnementaux:	Facteurs nutritionnels.
	Facteurs psychiques.
	Facteurs socio-économiques.

## C. Retard de croissance:

### 1. Définition:

§ On parle du retard statural lorsque:

- La taille de l'enfant est inférieure ou égale au 3<sup>e</sup> percentile ou à -2 DS au-dessous de la taille moyenne pour un âge, un sexe et dans une population donnée;
- Ralentissement de la vitesse de croissance VC (définie par une  $VC \leq -2DS$  mesurée sur 1an ou  $\leq -1,5DS$  mesurée sur 2an);
- Décalage par rapport à la taille cible parentale d'au moins 1,5DS.

§ Le retard statural est dit sévère quand la taille est inférieure ou égale à -3 DS.

§ Le terme de nanisme n'est plus utilisé du fait de sa connotation négative.

### 2. Démarche diagnostique:

a. Conduite clinique:

i. Interrogatoire:

Ø Antécédents familiaux:

§ Taille des deux parents (taille cible) et tailles dans la famille: capitale pour connaître la taille cible (génétique et corrigée):

○ Taille cible génétique:

- du garçon:  $(\text{taille du père} + \text{taille de la mère} + 13)/2$
- de la fille:  $(\text{taille du père} + \text{taille de la mère} - 13)/2$

○ Taille cible corrigée: taille cible génétique + 2,5 cm.

§ Age de puberté surtout chez les sujets masculins;

§ Pathologie familiale connue ayant un impact sur la croissance;

§ Consanguinité;

§ Contexte socio-économique.

Ø Antécédents personnels:

§ Grossesse (HTA, infection, tabac, ...), accouchement (circonstances, mode d'accouchement), terme (prématurité), mensurations à la naissance, APGAR (réanimation);

§ Pathologie néonatale (ex : hypoglycémie, ictère prolongé, ...);

§ Pathologie chronique, traitement (corticoïdes, radiothérapie, ...);

§ Qualité de la nutrition;

○ Apports caloriques:

→ Types d'aliments pris par l'enfant;

→ Enquête nutritionnelle sur 3 jours.

○ Changements de régime (lait de suite, apport en protéines...);

○ Introduction de nouveaux aliments (diversification alimentaire);

○ Nombre et structure des repas.

§ Développement psychomoteur, scolarité;

§ Activité sportive.

Ø Troubles fonctionnels:

§ Appétit actuel;

§ Existence d'une asthénie, d'un Sd polyuro-poydypsique (diabète insipide);

§ Troubles digestifs;

§ Troubles neurologiques dont les céphalées, troubles visuels,...vomissements matinaux (HTIC);

§ Etat psychologique et affectif:

○ Environnement de soin;

○ Ressources financières familiales;

○ Stabilité des relations familiales;

- Relations parents-enfant;

§ Rendement scolaire.

ii. Examen clinique:

Doit être complet et minutieux, il se base sur:

Ø Etude auxologique:

- Paramètres d'évaluation de la croissance:

Etape clé de l'examen clinique de l'enfant, elle est basée sur la mesure correcte des paramètres d'évaluation de la croissance. Une mesure trop fréquente n'a généralement aucun sens, un intervalle de 6 mois à une année peut être nécessaire pour savoir sur la base de la vitesse de croissance s'il s'agit d'un problème endocrinologique ou d'une variante de la norme. Ces paramètres sont:

- ✓ La taille: exprimée en valeur absolue et en déviations standard (DS) en fonction de l'âge suivant les courbes de référence d'une population donnée. Jusqu'à 100 cm, les enfants doivent être mesurés allongés à l'aide d'une toise en bois ou autre matière rigide (figure 64 A); l'utilisation du mètre ruban doit être proscrite. A partir de 100 cm, l'enfant est mesuré debout, tête défléchie, à l'aide d'une toise murale fixée (figure 64 B), ou au mieux avec un stadiomètre de Harpenden.



Figure 64: Technique de mesure de la taille en fonction de l'âge:

Photo A: Technique de mesure de la taille à l'aide d'une toise;

Photo B: Technique de mesure de la taille debout.

- ✓ Le poids est mesuré avec une balance chez un enfant déshabillé;
- ✓ Le périmètre crânien (PC) est mesuré avec un ruban centimétrique sur le plus grand périmètre céphalique (fronto-occipital).

A partir de ces paramètres, on pourra calculer:

- ✓ La vitesse de croissance (VC) est le nombre de centimètres acquis en une année;
- ✓ L'indice de masse corporelle (IMC) doit être calculé ( $\text{poids [kg]} / \text{taille [cm]}^2$ ); il est le reflet de l'état nutritionnel et de la masse grasse;
- ✓ Le calcul du rapport périmètre brachial / périmètre céphalique est le reflet de l'état nutritionnel chez l'enfant jusqu'à 5-6 ans. Ce rapport est normal lorsqu'il est supérieur à 0,3; on parle de dénutrition modérée lorsqu'il est entre 0,28 et 0,3 et de dénutrition sévère lorsqu'il est inférieur à 0,28;

D'autres mesures sont facultatives:

- ✓ Segment supérieur: hauteur cumulée du tronc, du cou et de la tête: mesure de l'enfant assis sur un tabouret dont la hauteur connue est soustraite;
- ✓ Segment inférieur: taille debout - segment supérieur;
- ✓ Envergure: distance séparant l'extrémité des deux médius, patient debout bras en croix;
- Courbes de référence utilisées:

Le standard de référence utilisé en France pour la taille, le poids et la vitesse de croissance est celui déterminé par Sempé et Pédrón (actualisé en 1979). Le standard de référence utilisé en France pour l'IMC est celui déterminé par ROLLAND-CACHERA (en 1991). (Figures 65-66-67-68-69-70).

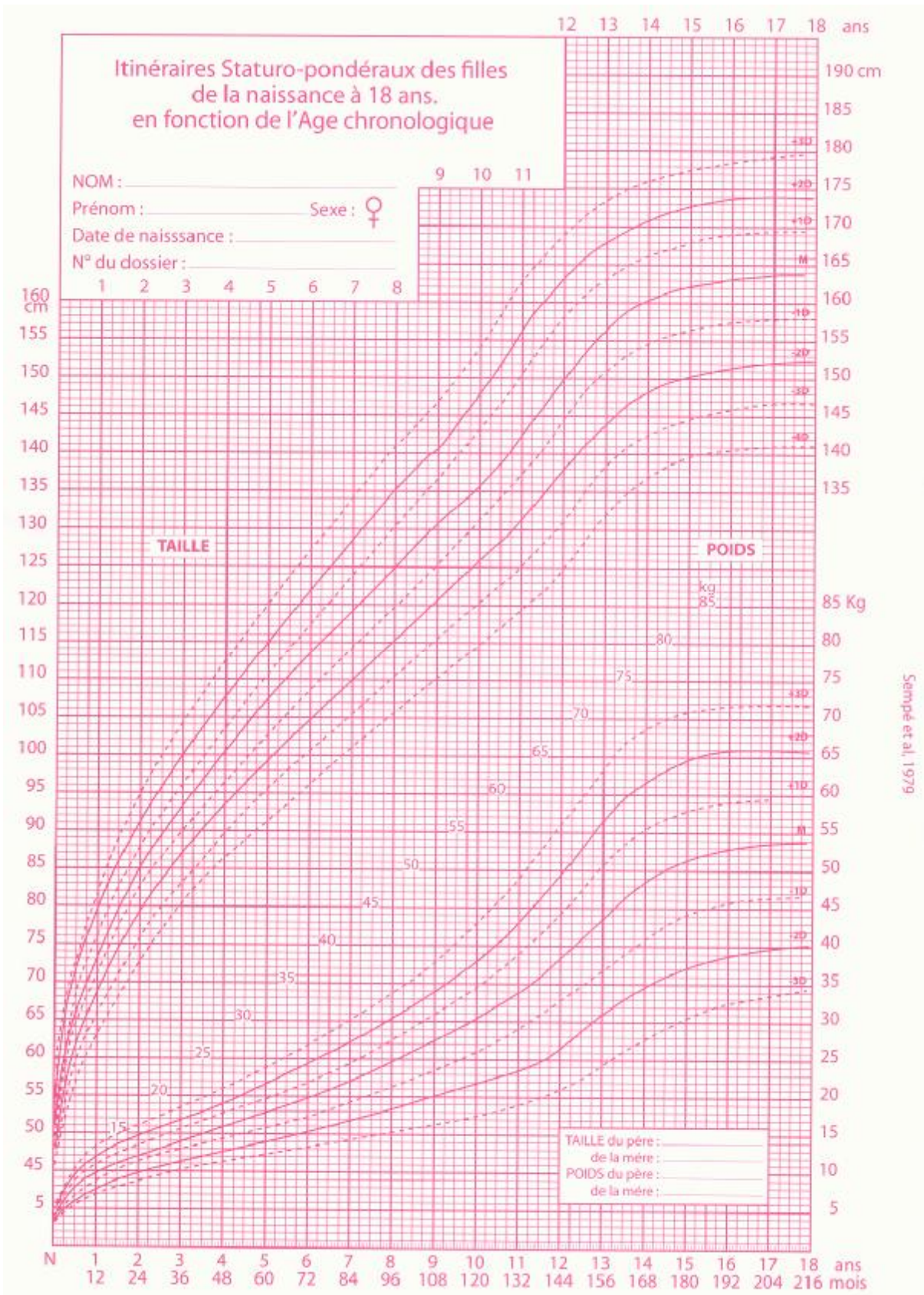


Figure 65: courbe de croissance chez la fille de 0 à 18 ans (Sempé et Pédrón):

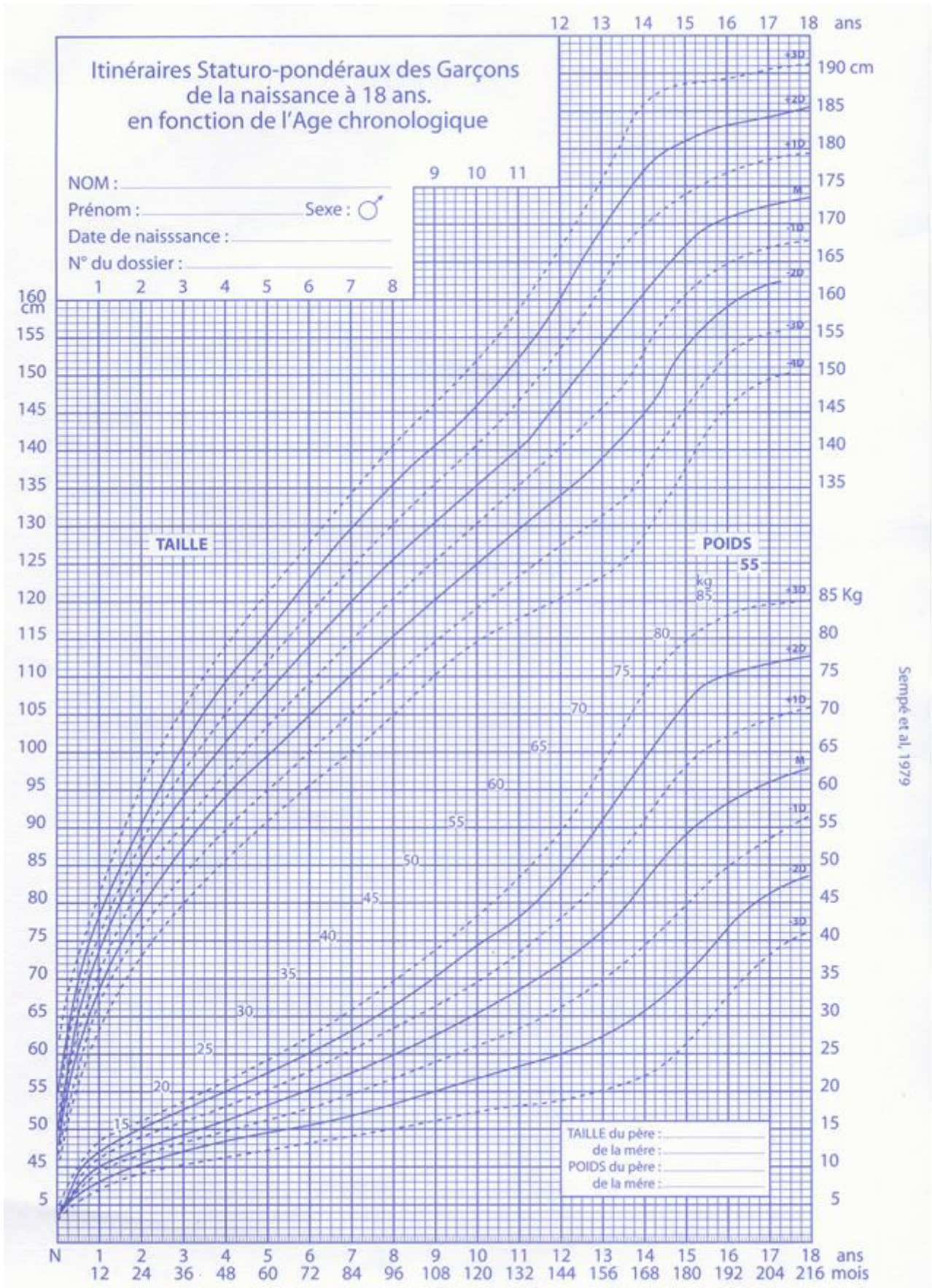
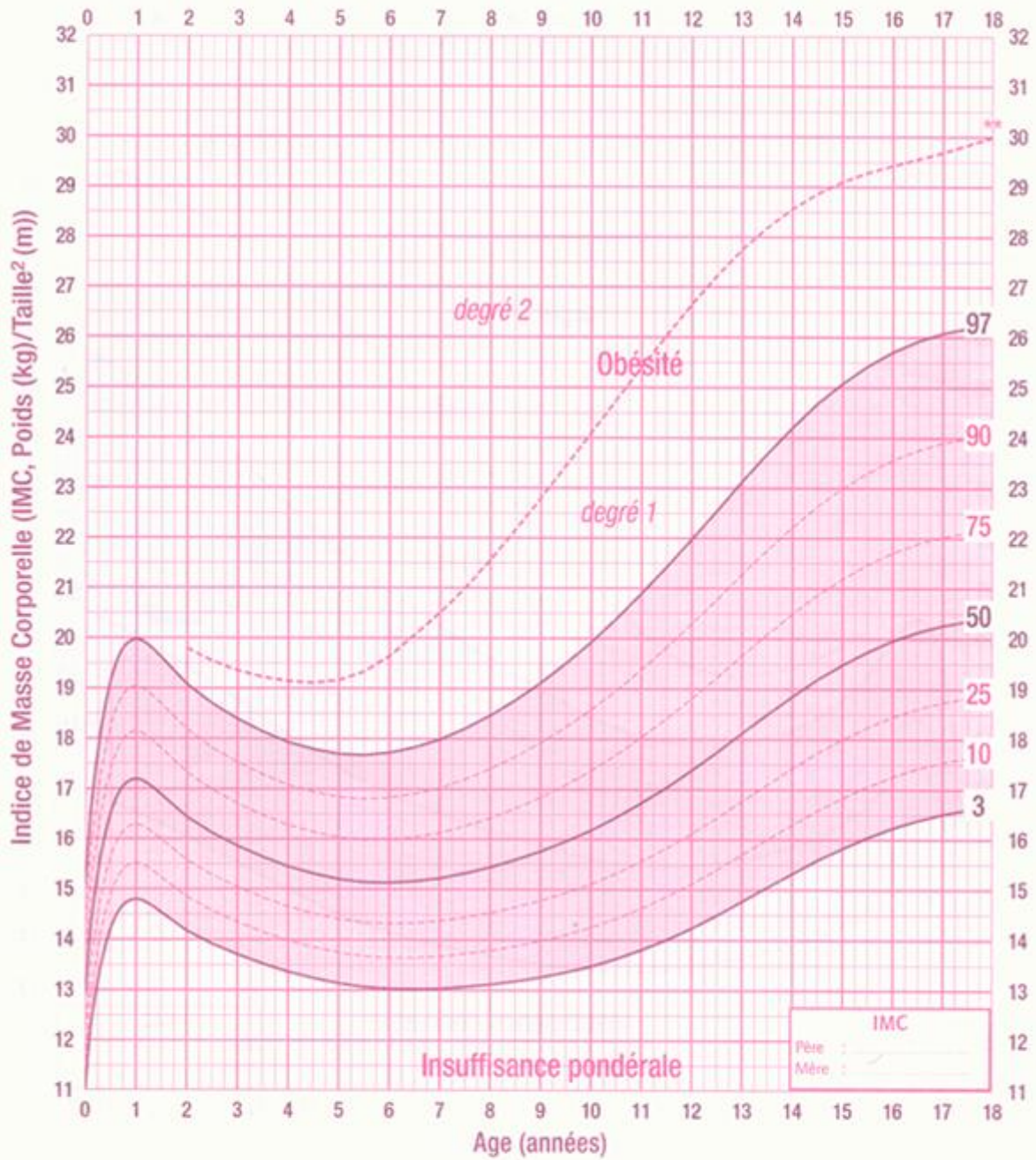


Figure 66: courbe de croissance chez le garçon de 0 à 18 ans (Sempé et Pédron);

Nom : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_\_



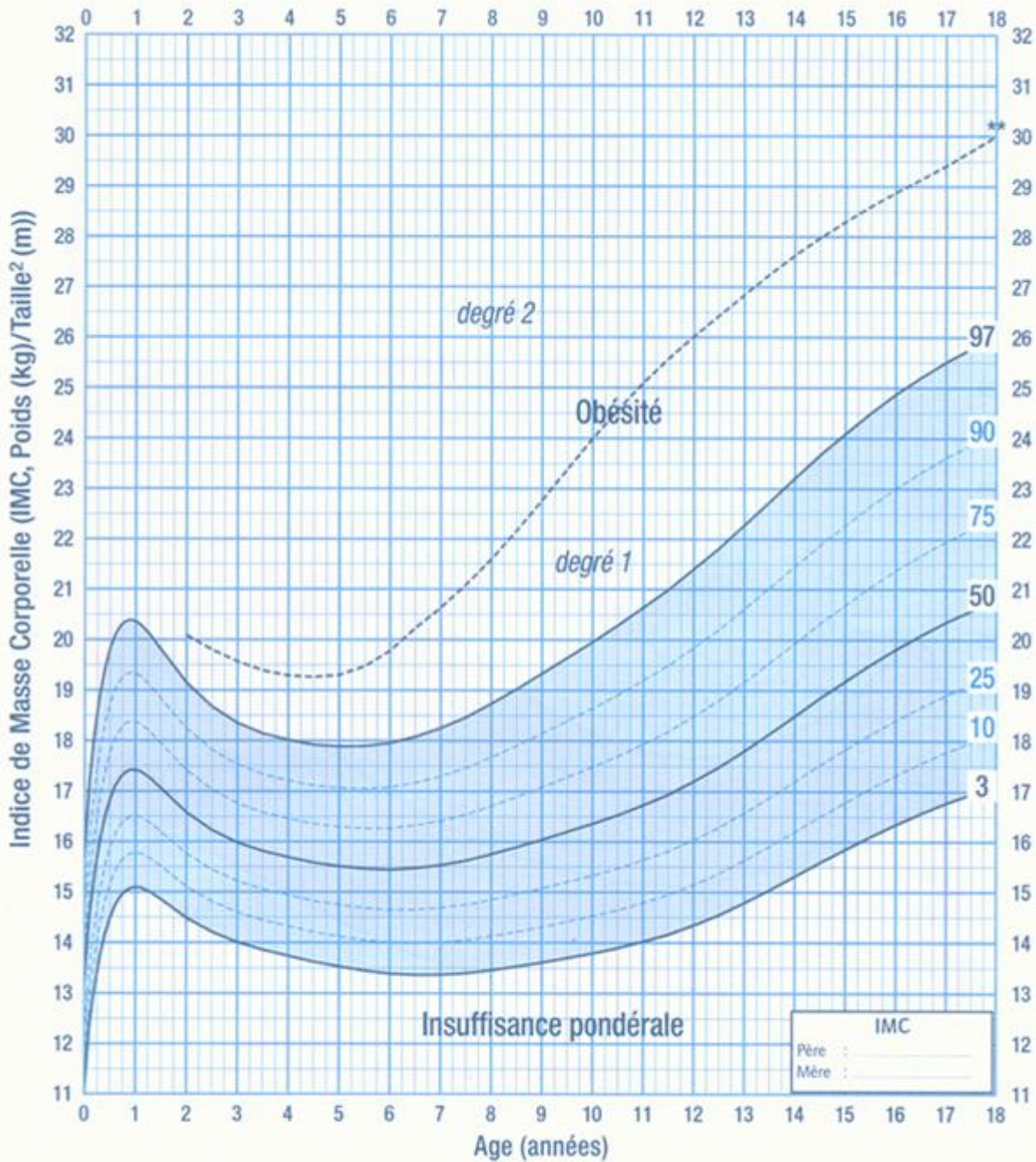
Courbe graduée en percentiles, établie en collaboration avec MF Rolland-Cachera (INSERM) et l'Association pour la Prévention et la prise en charge de l'Obésité en Pédiatrie (APOP) et validée par le Comité de Nutrition (CN) de la Société Française de Pédiatrie (SFP).

\* Données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pi Michel Sempé) - Rolland-Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991 ; 45 : 13-21

\*\* Seuil établi par l'International Obesity Task Force (IOTF) - Cole et coll. BMJ 2000 ; 320 : 1-6

Figure 67: courbe de corpulence chez les filles de 0 à 18 ans (selon Rolland Cachera):

Nom : \_\_\_\_\_  
 Prénom : \_\_\_\_\_  
 Date de naissance : \_\_\_\_\_



Courbe graduée en percentiles, établie en collaboration avec MF Rolland-Cachera (INSERM) et l'Association pour la Prévention et la prise en charge de l'Obésité en Pédiatrie (APOP) et validée par le Comité de Nutrition (CN) de la Société Française de Pédiatrie (SFP).

\* Données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pr Michel Sempé) - Rolland-Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991 ; 45 : 13-21

\*\* Seul établi par l'International Obesity Task Force (IOTF) - Cole et coll. BMJ 2000 ; 320 : 1-6

Figure 68: courbe de corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans (selon Rolland Cachera):

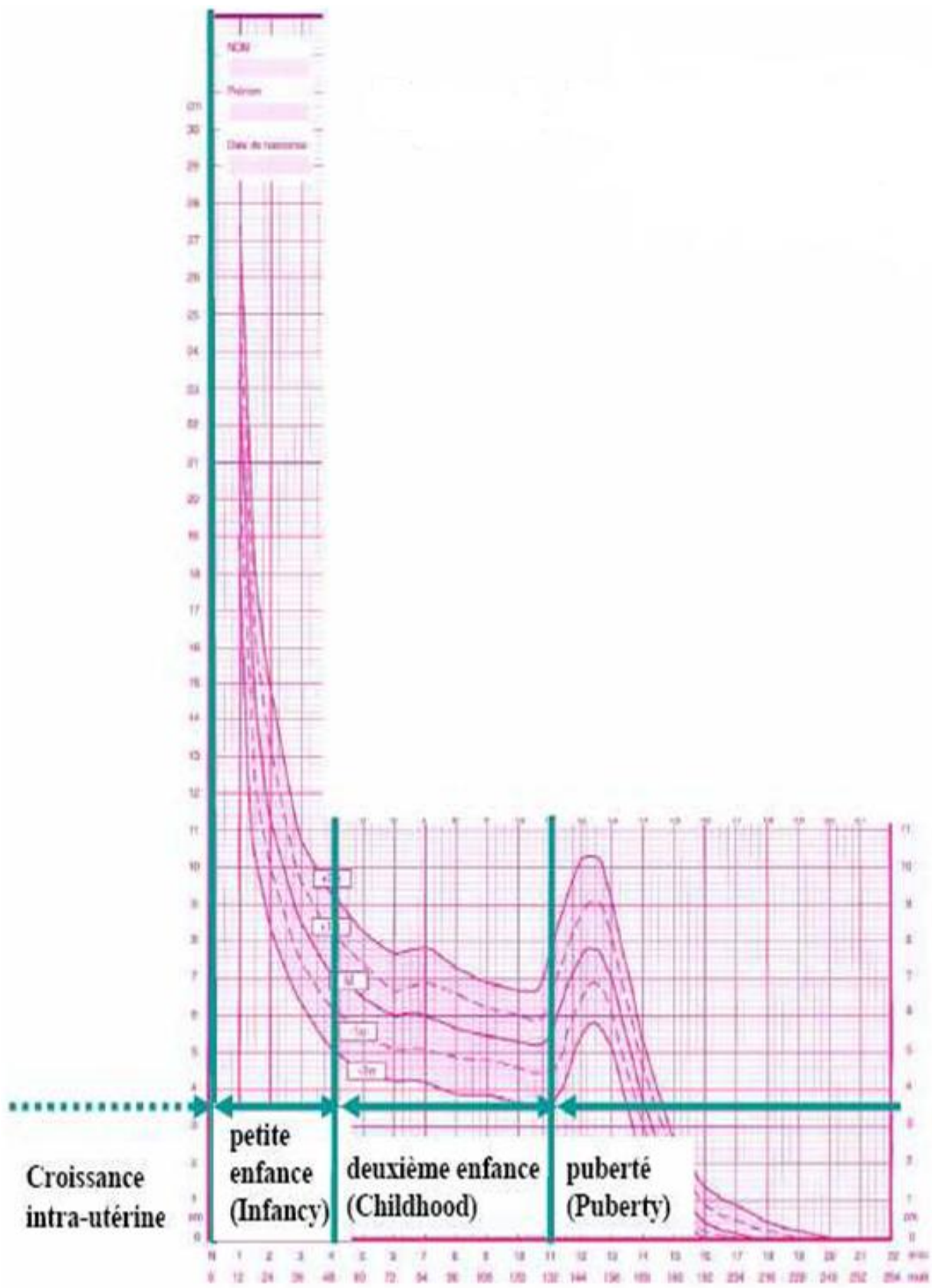


Figure 69: Courbe de vitesse de croissance chez la fille (Sempé et Pédrón):

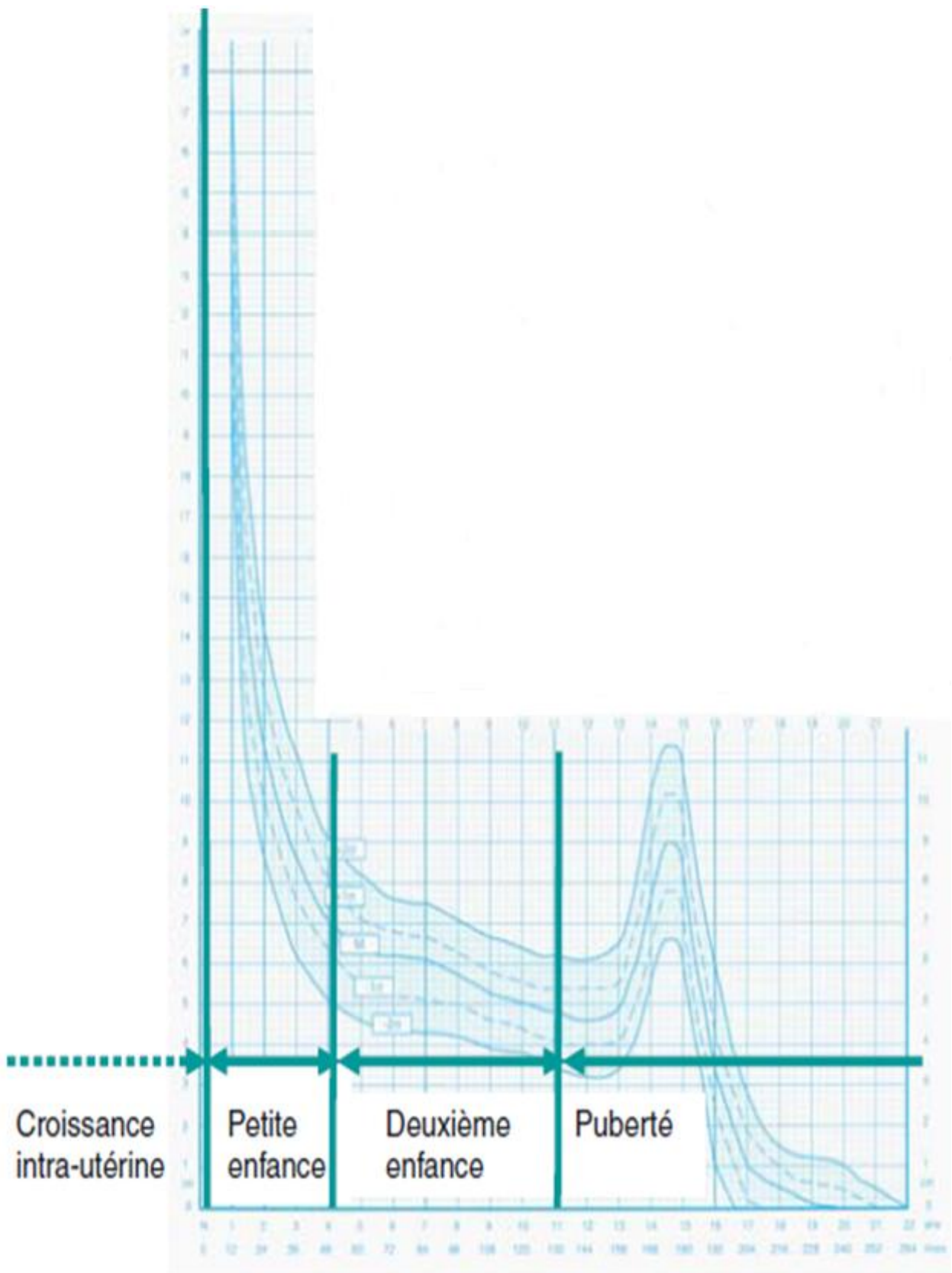


Figure 70: Courbe de vitesse de croissance chez le garçon (Sempé et Pédrón):



Figure 71: Courbe taille/âge pour fille de la naissance à 5ans (DS) (normes de l’OMS, 2007):

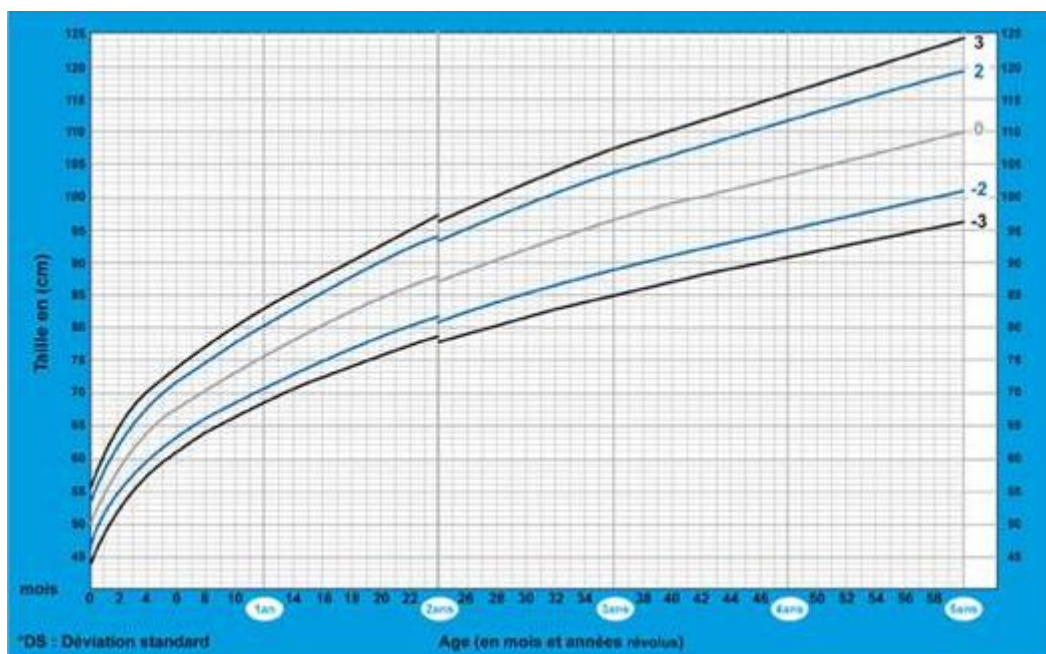


Figure 72: Courbe taille/âge pour garçon de la naissance à 5ans (DS) (normes de l’OMS, 2007):

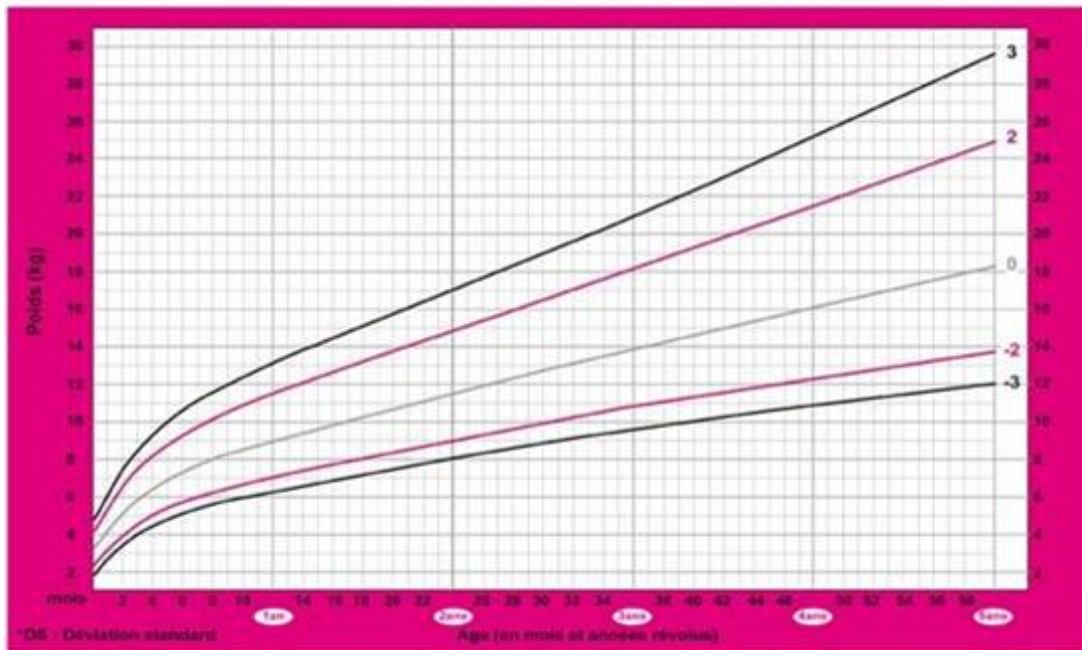


Figure 73: courbe poids/âge pour fille de la naissance à 5 ans (DS)(normes de l'OMS, 2007):

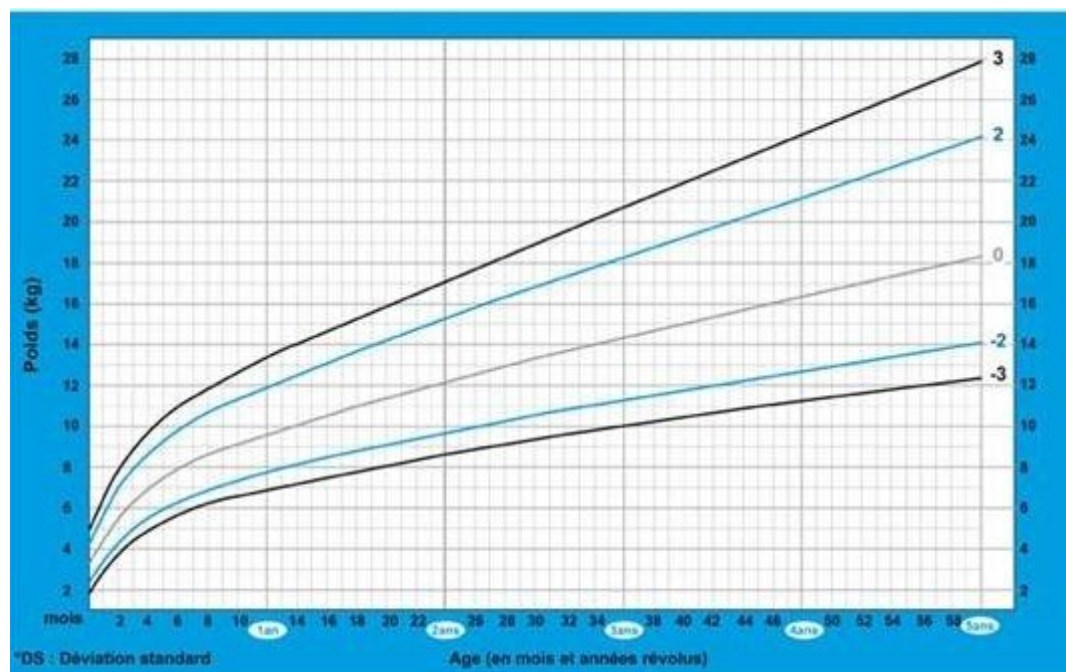


Figure 74: courbe poids/âge pour garçon de la naissance à 5 ans (DS) (normes de l'OMS, 2007):

La taille d'un enfant est dite normale si elle évolue de manière parallèle aux courbes de référence dans un même couloir entre -2 et +2 déviations standards ou entre le 3° et le 97° percentile.

Entre ces deux mesures se situe 95% de la population. Au delà ou en deçà de ces références une mesure peut être encore normale, mais elle a une probabilité statistique plus importante d'être secondaire à une pathologie.

- Etablissement d'une courbe de croissance:

Chez un enfant présentant un retard de croissance statural et/ou pondéral, une analyse soigneuse de la courbe de croissance permet de confirmer le diagnostic et d'orienter l'enquête étiologique. Quatre questions doivent être posées:

§ Quels sont le retard de taille et la vitesse de croissance (VC) ?

Chez un enfant présentant un retard statural, une VC régulière évoque une origine génétique et/ou constitutionnelle, alors qu'un ralentissement de la VC oriente plutôt vers une origine acquise.

§ Quelle est l'évolution de la croissance staturale par rapport au poids ?

Lorsque le retard pondéral précède le retard statural, une origine énergétique doit être recherchée (ex : maladie cœliaque). Quand le retard statural est associé à une prise pondérale, il faut évoquer une pathologie génétique (ex : syndrome de Prader-Willi) ou endocrinienne (hypothyroïdie ou hypercorticisme).

§ Quelle a été la croissance intra-utérine ?

Un défaut de croissance intra-utérine oriente vers des étiologies différentes. De plus 15% des enfants nés petits pour l'âge gestationnel vont présenter un retard statural persistant avec un risque de petite taille adulte multiplié par 7.

## § Quelle est la taille cible ?

Plus l'enfant est loin de sa taille cible, plus le risque de présenter une pathologie est grand.

La courbe de croissance permet de repérer quatre situations L

- une cassure de la courbe (**courbe B figure 75**) qui traduit un important et brutal ralentissement de la vitesse de croissance : ceci impose des explorations rapides;
- un ralentissement régulier sans cassure (**courbe C figure 75**) qui, si elle mène l'enfant à une taille qui s'éloigne de sa taille cible, doit amener également à des explorations;
- un décrochage de la taille en période pubertaire qui le plus souvent correspond à un retard de puberté qui n'a pas encore accéléré sa vitesse de croissance d'où le décrochage par rapport à ses pairs;
- un retard de taille régulier dans le même couloir (**courbe A figure 75**), nettement en dessous du couloir de la taille cible.

Parfois, enfin le retard est tel qu'il signe d'emblée l'existence d'une pathologie sous-jacente.

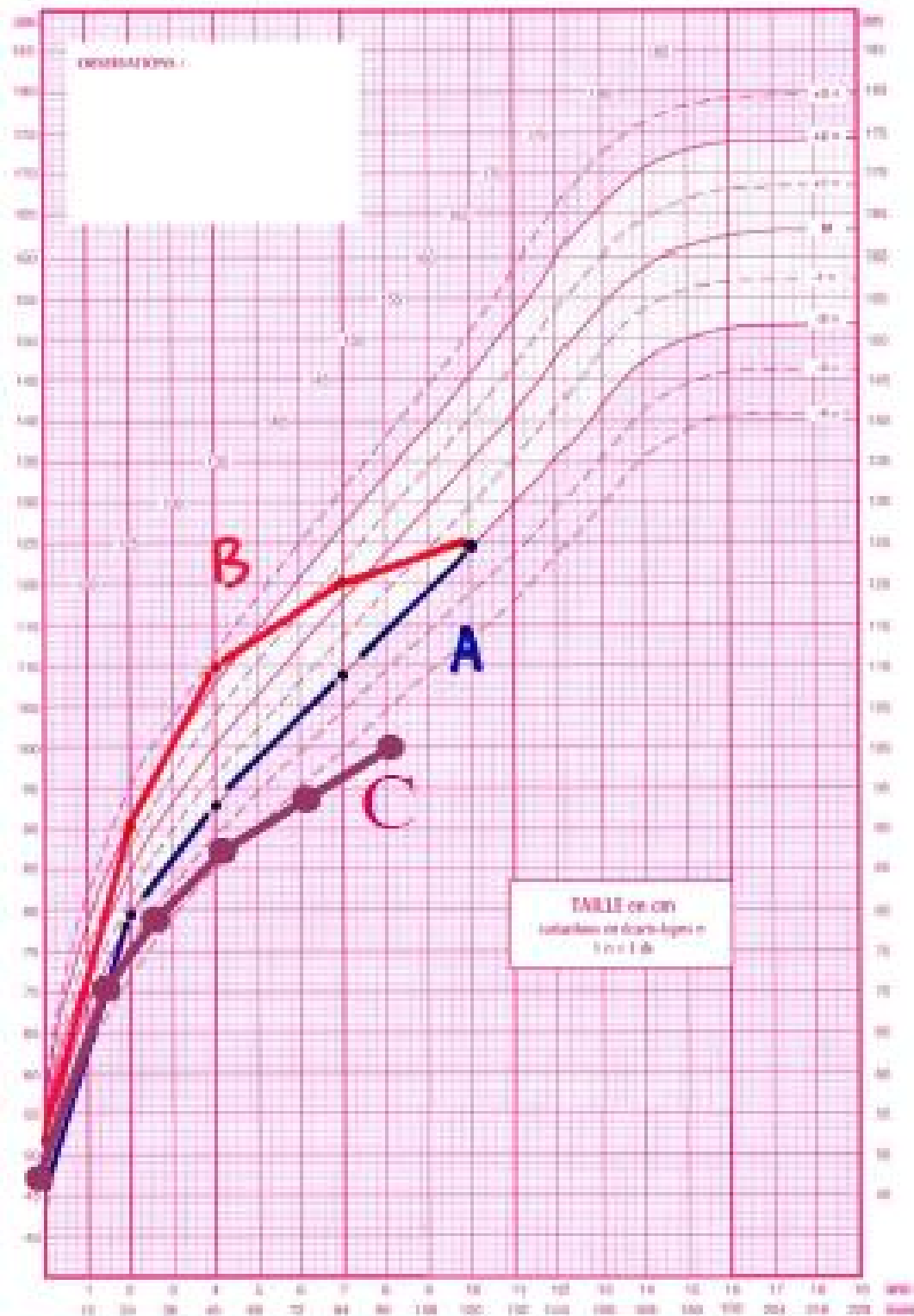


Figure 75: Exemple de courbes de croissance:

**Courbe A:** retard de taille régulier dans le même couloir;

**Courbe B:** cassure de la courbe de taille;

**Courbe C:** ralentissement régulier sans cassure.

Ø Le reste de l'examen physique:

A la recherche des anomalies évocatrices de l'étiologie probable du retard de croissance:

- Anomalie de la ligne médiane (fente labiale et/ou palatine, incisive médiane unique, colobome irien ou rétinien) pouvant être associée à des anomalies hypothalamo-hypophysaires;
- Anomalies dysmorphiques évoquant un syndrome de TURNER (fille);
- Anomalies osseuses évoquant une maladie osseuse constitutionnelle;
- Ensemble syndromique évocateur d'un déficit en hormone de croissance (faciès poupin, front bombant, nez ensellé, petit menton, adiposité du tronc, voix haut perché);
- Anomalies évocatrices d'une pathologie chronique (souffle cardiaque, hippocratisme digital des affections respiratoires ou hépatiques, ....);
- Stade pubertaire de TANNER pour rechercher un retard pubertaire;
- Palpation de la thyroïde;
- Examen général appareil par appareil;
- Analyse du contexte psychoaffectif et du retentissement psychologique de la petite taille;
- Mesure de la taille assise pour quantifier le développement segmentaire;
- Etablissement d'un arbre généalogique étendu comportant les poids et les tailles ainsi que les informations sur l'âge du développement pubertaire.

Au terme de cette approche clinique on peut distinguer plusieurs situations:

- le retard de croissance est la conséquence d'une affection chronique connue. L'amélioration de la prise en charge de l'affection doit minimiser le retentissement statural (exemple la mucoviscidose);
- le retard de croissance est la conséquence d'une affection découverte à cette Occasion (exemple = tumeur cérébrale);
- le retard de croissance est isolé: aucune affection organique n'est mise en évidence. Ce sont les situations les plus fréquentes (80 % des cas). On regroupe dans cette catégorie :
  - les retards simples,
  - les petites tailles familiales ou constitutionnelles,
  - les petites tailles secondaires à une petite taille de naissance.

b. Conduite paraclinique:

✓ Première situation:

Tableau clinique évocateur d'une pathologie → Les explorations sont ciblées (ex : caryotype pour suspicion d'un TURNER, clichés du squelette pour une maladie osseuse constitutionnelle...);

✓ Deuxième situation: pas d'orientation particulière ou de certitude sur l'origine du retard:

- Explorations complémentaires simples: (médecin généraliste ou pédiatre) :
  - Age osseux (systématique) : radiographie de la main et du poignet gauche de face;
  - Hémogramme, VS, CRP, électrophorèse des protides;

- Ionogramme sanguin, créatinémie, calcémie, phosphorémie, fer sérique, ferritinémie;
  - Anticorps anti-transglutaminases et dosage pondéral des immunoglobulines;
  - Bandelette urinaire;
  - Test de la sueur;
  - T4, TSH, IGF-1;
  - Caryotype sanguin chez la fille (chez le garçon si taille  $\leq$ -3DS ou si très loin de sa taille cible ou si né petit pour l'âge gestationnel).
- Explorations de deuxième intention (pédiatre) selon les premiers résultats ou si cassure nette de la VC:
    - Tests de stimulation de l'hormone de croissance +/- bilan hypophysaire (prolactine, cortisol) et pubertaire (stéroïdes sexuels, test au LHRH);
    - Radiographies du squelette;
    - IRM de la région hypothalamo-hypophysaire si déficit hypophysaire prouvé ou cassure importante de la VC;
    - Biopsie jéjunale si anticorps de la maladie cœliaque positifs;

### 3. Epidémiologie du retard statural:

#### a. Prévalence:

On n'a pas de chiffres pouvant déterminer la prévalence du retard statural au sein de la population infantile générale ou d'une unité pédiatrique particulière.

Dans notre étude, la prévalence du retard statural a été calculée par rapport à l'activité globale d'une unité constituée de l'hôpital de jour et de la consultation d'endocrinologie au service de pédiatrie du CHU HASSAN II.

Durant la période d'étude, cette unité a reçu en consultation un total de 1700 patients, 120 enfants, parmi eux, ont consulté pour un retard statural, ce qui représente 31% de son activité globale.

b. Sexe:

Tableau 19: Répartition de l'effectif des études selon le sexe (fille et garçon):

Etude	Effectif	nombre de garçons (%)	Nombre de filles (%)	Sexe-ratio (G/F)
Papadimitriou A. et al. (2011) [11]	295	162 (55%)	133 (45%)	1,2
Strufaldi M. et al. (2005) [12]	152	96 (63,2%)	56 (36,8%)	1,7
Fedala N. S. et al. (2009) [13]	693	470 (68%)	223 (32%)	2,1
Mazouzi H. et al. (2006) [14]	32	23 (72%)	9 (28%)	2,6
Moayeri M. et al. (2004) [15]	426	272 (64%)	154 (36%)	1,8
Notre étude (2009-2011)	120	54 (45%)	66 (55%)	0,82

On note une prédominance du sexe masculin chez les enfants présentant un retard statural dans toutes les études, exception faite pour notre étude où on observe le contraire avec un sexe-ratio de 0,8.

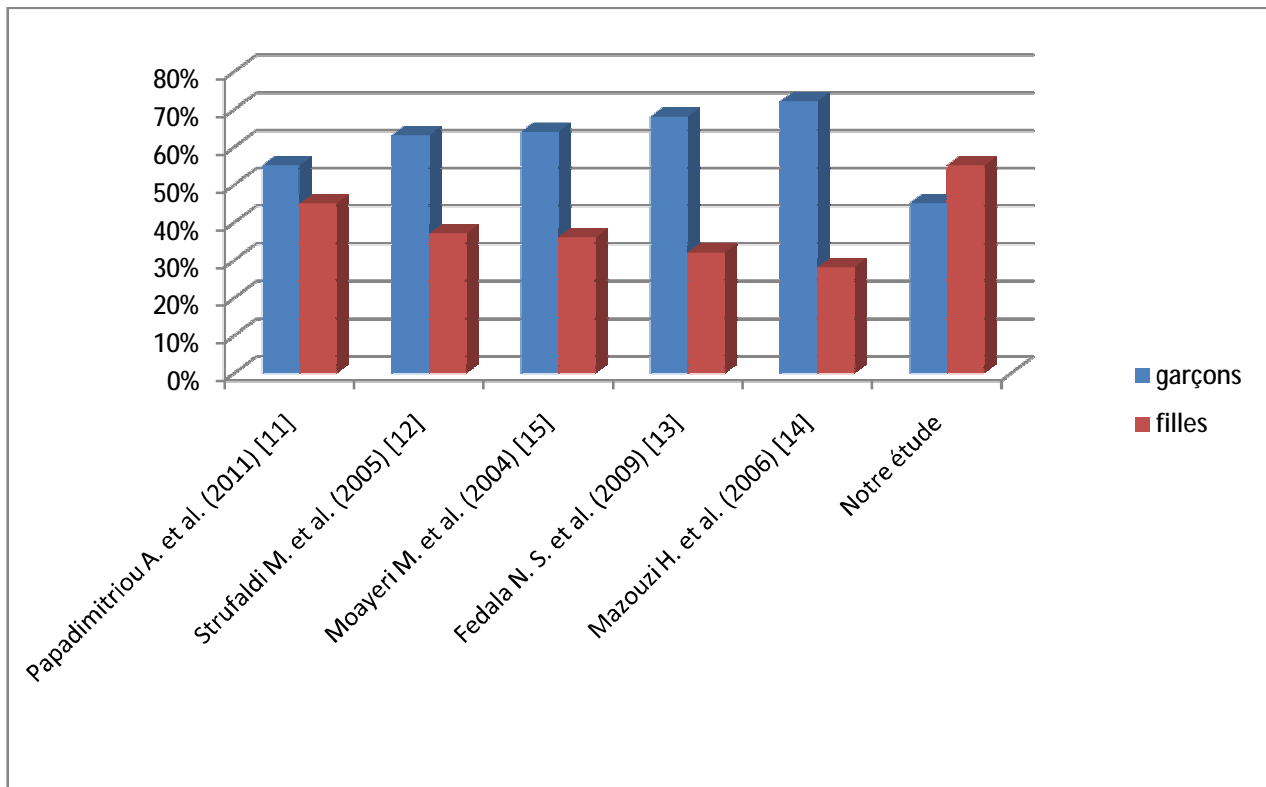


Figure 76: Pourcentage du sexe féminin et masculin selon les études:

c. Age:

Tableau 20: Age des enfants présentant un retard statural dans différentes études:

Les études	L'âge moyen	Les extrêmes d'âge
Strufaldi M. et al. (2005) [12]	8 ans 7 mois	2 ans et 15 ans
Moayeri M. et al. (2004) [15]	10 ans 9 mois	4 ans et 18 ans
Mazouzi H. et al. (2006) [14]	15 ans 4 mois	ND
Notre étude	9 ans	1 an et 18ans

La moyenne d'âge à la 1<sup>ère</sup> consultation des enfants qui présentent un retard statural est presque identique entre la majorité des études y compris la notre. Ainsi, elle est aux alentours de 9 ans. Exception faite pour l'étude du Mazouzi H. et al. [14] où l'âge moyen à la 1<sup>ère</sup> consultation est de 15 ans et 4 mois.

#### 4. Etiologies:

Les étiologies du retard statural sont multiples. Elles peuvent être divisées en constitutionnelles et acquises comme le résume les tableaux ci-dessous (tableaux 21 et 22):

Tableau 21: Principales causes constitutionnelles du retard statural:

Type de cause	Diagnostic	Moyen diagnostic
Anomalies cytogénétiques	trisomie 21 syndrome de Turner	contexte évocateur, jamais identifié sur le retard statural petite taille de naissance, ralentissement statural progressif, syndrome dysmorphique, anomalies rénales et cardiaques caryotype chez toute fille ayant un retard statural $\leq -2$ DS
Syndromes pédiatriques divers	syndrome de Noonan pseudohypoparathyroïdie syndrome d'Aarskog syndrome de Schrönten	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 hypochoondroplasie 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 $\leq -2$ 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

Tableau 22: Principales causes acquises du retard statural:

Type de cause	Diagnostic	Moyen diagnostic
digestives	maladie coeliaque maladie de Crohn  malabsorption	IgA anti-transglutaminase clinique, syndrome inflammatoire, explorations digestives examen fonctionnel des selles, test de la sueur
pulmonaires :	asthme et son traitement  mucoviscidose (++)	interrogatoire, recherche d'une insuffisance corticotrope associée test de la sueur
pathologie inflammatoire chronique	arthrite juvénile (traitement)  infection chronique	le ralentissement de croissance peut être le premier signe  syndrome inflammatoire
endocriniennes	hypothyroïdie hypercorticisme (atrogène ++)  hypopituitarisme  résistance GH	T4L, TSH ralentissement de la vitesse de croissance +++, les signes d'hypercorticisme sont parfois discrets <b>FLU</b> 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'œil
psychogènes	nanisme psycho-social anorexie mentale	contexte courbe de poids

a. Maladies chroniques:

∅ Prévalence des maladies chroniques:

Tableau 23: Prévalence des maladies chroniques chez des enfants présentant un retard statural dans différentes études:

Etiologies	Notre série (N=120)	Moayeri M. et al. 2004 [15] (N=426)	Mazouzi H. et al. 2006 [14] (N=32)	Rais AZZA 2008 [16] (N=1221)	FEDALA N. S. et al. 2009 [13] (N=693)
Maladie chronique :	45(38%)			72(5,9%)	141(20,48%)
- Maladie cœliaque	36(30%)		-		
- Malnutrition	2(2%)		1(3,13)		
- M. neurologique chronique	5(4%)		-		
- Maladie de système	-	11(2,6%)	-		
- Asthme	1(1%)		2(6,25%)		
- Cardiopathie	1(1%)		-		

Dans notre série, les maladies chroniques, en particulier la maladie cœliaque, constituent une cause fréquente du retard statural contrairement aux autres études.

i. Maladies digestives:

∅ La maladie cœliaque:

✓ Définition:

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune liée à une intolérance au gluten se développant sur un terrain de susceptibilité génétique. Cette maladie

est caractérisée par une inflammation de la muqueuse intestinale responsable d'une atrophie villositaire totale ou subtotale.

▼ Formes cliniques:

Le diagnostic de cette affection se fait à tout âge. Les symptômes peuvent être la conséquence de l'atteinte digestive avec une malabsorption des nutriments et de vitamines, ou être en relation avec le syndrome dysimmunitaire responsable d'atteintes extra-digestifs. Les manifestations cliniques diffèrent d'un patient à l'autre. Trois formes cliniques sont rencontrées:

- Asymptomatiques, strictement silencieuses dépistées sur les données biologiques et histologiques;
- Paucisymptomatiques ou subcliniques;
- Symptomatiques classiques de la maladie;

Ces dernières années, les formes silencieuses et paucisymptomatiques deviennent de plus en plus fréquentes grâce aux tests sérologiques de dépistage par les auto-anticorps spécifiques. Ceci est démontré par plusieurs études notamment les résultats de la série de Roma et al. [17] qui ont constaté une augmentation de la prévalence de la forme atypique de la maladie cœliaque durant la durée de l'étude (1978-2007) passant de 1,4% entre 1978 et 1987 à 36,2% entre 1998 et 2007; ainsi qu'une régression des symptômes gastro-intestinaux passant de 100% pendant la première décennie de l'étude à 77,3% durant la troisième. Ce résultat est concordant avec celui de Gampazzi A. et al. [18] qui ont mis en évidence une diminution des symptômes typiques passant de 76% pendant la période 1987-1990 à 44% entre 2001 et 2006. Dans notre étude, les formes atypiques de cette maladie sont présentes dans 20% des cas (dans 5% des cas: forme monosymptomatique avec retard staturo-pondéral isolé; dans 15% des cas: forme paucisymptomatique).

▼ Prévalence du retard statural dans la maladie cœliaque:

Tableau 24: Prévalence du retard statural chez des malades cœliaques des différentes séries:

	Roma et al. [17] (2009)	Luigi G. et al. [19] (2011)	El Yaouti S. [20] (2002-2009)	Kallel R. et al. (2009) [21]	Kumar S. et al. (2010) [22]
Prévalence du retard statural	56%	20%	60,9%	62,7%	100%

On constate que le retentissement statural de la maladie cœliaque est assez important dans les différentes études [17\_19-20-21-22]. D'où l'hypothèse d'un éventuel retard diagnostic.

Kumar et al. [22] ont confirmé le changement du profil étiologique du retard statural en Inde au dépend d'une augmentation de la prévalence de la maladie cœliaque.

IL est difficile de comparer la prévalence du retard statural entre les malades de notre série avec d'autres puisque le caractère d'inclusion dans notre étude c'était d'avoir un retard statural qui dépasse -2 DS ce qui implique une prévalence du retard de croissance dans notre étude toujours plus importante (100%).

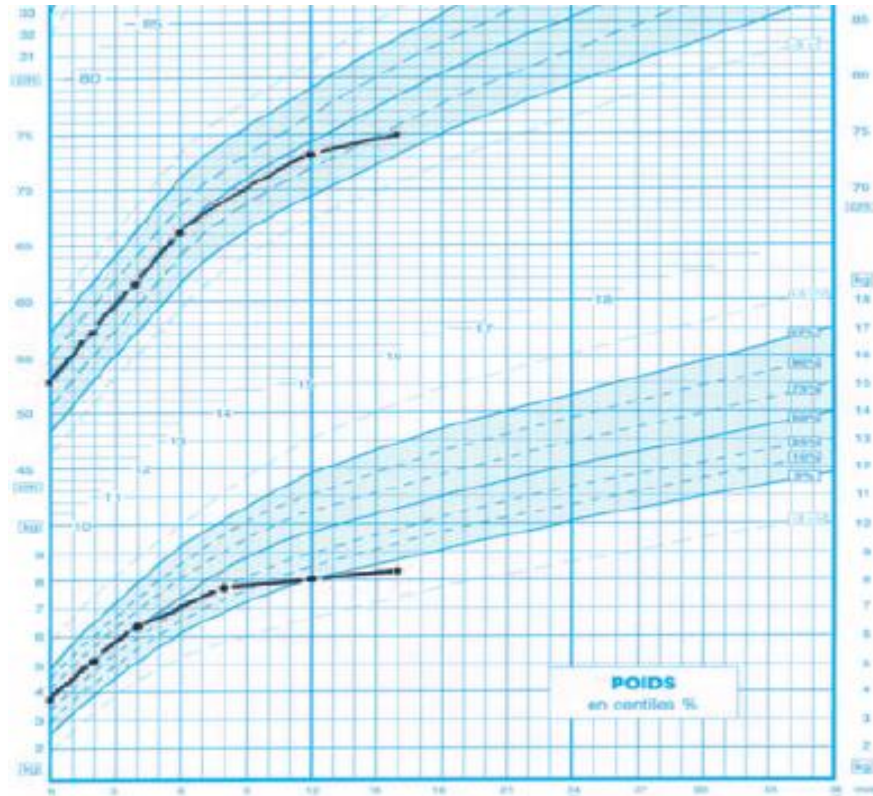


Figure 77: Courbe objectivant le ralentissement de la croissance staturale secondaire au ralentissement de la croissance pondérale au cours de la maladie cœliaque:

▼ Physiopathologie du retard statural dans la maladie cœliaque:

La physiopathologie [23] du retard statural au cours de la maladie cœliaque n'est pas encore élucidée. En effet, il est habituellement attribué à la malnutrition, mais différentes études ont rapporté la présence d'une dysfonction de l'axe somatotrope chez les enfants cœliaques. Le système des IGF (insulin-like growth factor) est crucial pour la croissance car il régule la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaire. Des troubles de ce système ont été décrits lors du diagnostic de la maladie cœliaque:

- Déficit en GH prouvé par des taux d'IGF1 bas et des tests de stimulation à l'insuline positifs.
- Résistance à l'hormone de croissance (GH).
- Inflammation.

- Une autre hypothèse, moins plausible, incriminant l'involution de l'hypophyse par un mécanisme auto-immun.

▼ Retard de croissance au cours de la maladie cœliaque:

Dans notre série, la moyenne des déviations standards pour la taille des malades cœliaques était de -2,8DS variant entre -2DS et -4DS. Alors que celle du poids était de -2,3DS avec des extrêmes allant de -1DS à -3,5DS. Dans la littérature, on n'a pas jusqu'à présent d'études qui ont quantifié le retard de croissance staturo-pondéral au sein des enfants cœliaques pour pouvoir discuter nos résultats.

Tableau 25: Comparaison de la différence AC-AO entre les différentes études:

ETUDES	Notre série	M. S. Queiroz et al. [24] (2004)	El Yaouti S. [20] (2002-2009)
Différence AC-AO (en année)	2 ans et 8 mois	2 ans et 2 mois	3 ans et 9 mois

La différence AC-AO est importante dans les différentes études, elle dépasse 2 ans dans les résultats de toutes les séries, ainsi que dans la notre. A noter que cette différence est plus marquée dans l'étude d'El Yaouti S. [20] d'où l'hypothèse d'un retard diagnostic.

▼ Rattrapage statural:

C'est un processus discontinu constitué d'une séquence de salves de croissance suivies d'une phase de repos [25]. Le gain statural est toujours retardé de 2 à 3 mois par rapport au rattrapage pondéral. C'est lorsque le déficit statural est majeur que le rattrapage peut être le plus spectaculaire, la vitesse de croissance pouvant dépasser 1 cm/mois [26]. La même vitesse de croissance était retrouvée

dans notre série. En effet, durant la 1<sup>ère</sup> année, la moyenne du gain statural était de 12cm (1cm/mois) avec des extrêmes allant de 7,5 cm à 16 cm; pendant la 2<sup>ème</sup> année, elle a pu atteindre jusqu'à 8 cm; alors que la moyenne de la reprise pondérale était de 5 kg/an. Ce gain atteint son maximum pendant les 6 premiers mois du régime sans gluten. La croissance staturale peut être 4 fois plus importante que celle d'un enfant normal de même âge. Cependant, la vitesse de croissance diminue au fur et à mesure que l'enfant s'approche de son canal génétique. Patwari AK et al. [27] ont démontré que le rattrapage statural peut être influencé par l'âge du diagnostic, plus que le diagnostic est précoce plus le gain statural est important [27].

Cependant, les résultats des études concernant la taille finale des enfants cœliaques sont contradictoires. En effet, certains auteurs ont suggéré que la reprise de la croissance après traitement n'est pas toujours complète. Ainsi, elle peut être inférieure à la taille moyenne de 1,5 DS malgré un traitement précoce et bien suivi. Tandis que les autres ont conclu que la taille finale chez les patients cœliaques traités est similaire à celle de la population générale.

#### Ø Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI):

##### ▼ MICI et retard statural:

Les MICI pédiatriques et plus particulièrement la Maladie de Crohn (MC) s'associent volontiers à un retard de croissance (Figure 78). Ce retard affecte le poids, la taille, le développement pubertaire et la minéralisation osseuse. Plusieurs facteurs conjoints semblent participer à ce phénomène: cytokines pro-inflammatoires circulantes, anorexie, malabsorption, pertes digestives, corticothérapie, ... le retard de croissance précède souvent les signes digestifs et peut donc révéler la maladie. Il est donc essentiel de penser à une MICI devant un retard de croissance isolé de l'adolescent. Au moment du diagnostic, 10% à 40% des

enfants ont une taille inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile et près de 90% ont une vitesse de croissance diminuée.

▼ Taille finale au cours des MICI:

Une taille finale adaptée à la taille cible est un objectif essentiel du traitement des MICI de l'enfant. Dans la plupart des études, le pourcentage de patients pédiatriques avec une taille finale inférieure à -2DS est faible témoignant de la fréquente efficacité des stratégies thérapeutiques mises en œuvre (7% et 8% dans l'étude de Vasseur et al. et Pigneur et al. [28-29]). En comparant des cohortes adultes et pédiatriques, Pigneur et al. ont rapporté que la taille finale des MC pédiatriques est en moyenne inférieure de 1 cm pour les filles et de 3 cm pour les garçons ayant débuté leur maladie dans l'enfance [29]. Cette différence entre sexes est aussi retrouvée par Vasseur et al. [28]. L'explication de ce moins bon résultat chez les garçons semble être dûe au fait que la durée de la croissance avant la puberté et l'ampleur de la poussée de croissance pubertaire sont plus importantes chez le garçon que chez la fille. Ainsi, l'impact potentiel de la maladie sur la croissance serait plus marqué.

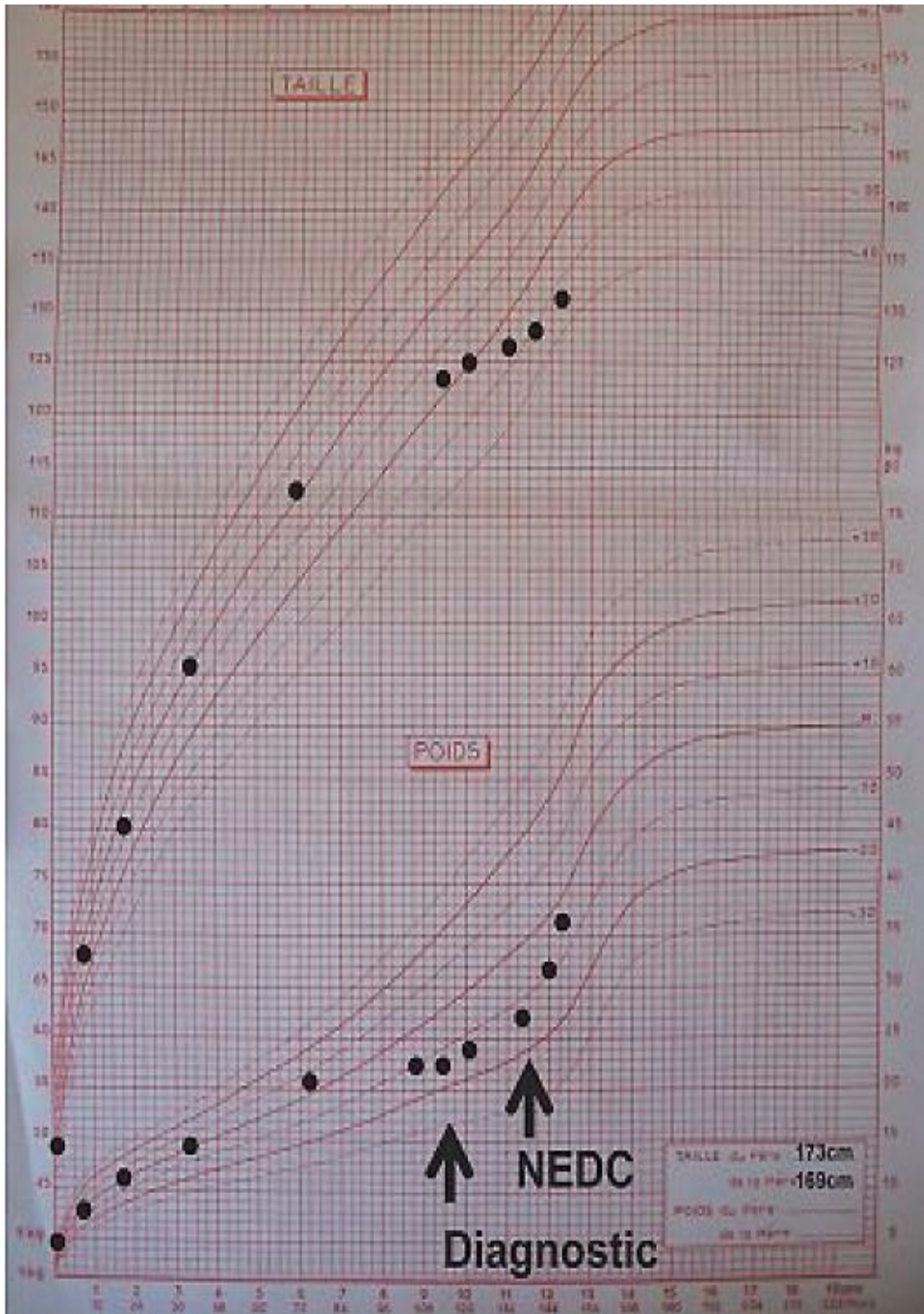


Figure 78: Courbe de croissance d'une patiente suivie pour maladie de Crohn:

La courbe montre une croissance staturo-pondérale normale jusque vers l'âge de 6ans puis une cassure des deux courbes entre 6 et 9 ans, date du diagnostic. Un contrôle de la maladie par la mise en route d'une nutrition entérale a permis une reprise de la croissance pondérale puis staturale.

## ii. Pathologies pulmonaires:

Les insuffisances respiratoires graves peuvent s'accompagner de retard de taille. L'asthme est actuellement rarement en cause depuis sa prise en charge plus rationnelle. La corticothérapie inhalée à doses modérées n'entraîne pas de ralentissement de croissance [30].

Dans la mucoviscidose, le retard statural d'une forme modérée peut apparaître en cours de la maladie (en relation principalement avec l'hypoxie chronique) ou être à l'origine du diagnostic, d'autant plus qu'il existe une hypotrophie associée au retard de taille [31].

## iii. Pathologies rénales:

Elles s'accompagnent fréquemment d'un retard de croissance, en particulier dans l'insuffisance rénale chronique; ce retard peut même en être un symptôme révélateur.

Les causes de ce retard sont multiples : ostéodystrophie, acidose chronique, malnutrition, anomalies endocriniennes associées...

Les enfants dialysés sont souvent hypotrophes, et la transplantation rénale est alors le meilleur traitement pour améliorer la croissance malgré la corticothérapie qui peut entraver le rattrapage statural.

## iv. Pathologies cardiaques:

Face à une cardiopathie avec petite taille, il faut évoquer en premier la possibilité d'un ensemble syndromique et le rechercher avec l'aide des généticiens: délétion 22q11, Syndrome CHARGE, syndrome de Turner, etc.

Au cours des cardiopathies cyanogènes, on peut observer un retard de croissance harmonieux et modéré en taille et en poids. En revanche, dans les autres cardiopathies, c'est le retard en poids qui prédomine. Au cours des cardiopathies cyanogènes le taux de GH est normal, contrastant avec celui d'IGF1 qui est abaissé.

b. Pathologies endocriniennes:

Important à connaître car elles conduisent à un traitement spécifique.

✓ Prévalence des maladies endocriniennes:

Tableau 26: Prévalence des maladies endocriniennes chez les enfants présentant un retard statural dans différentes études:

Etiologies	Notre série (N=120)	Moayeri M et al. 2004 [15] (N=426)	Mazouzi H. et al. 2006 [14] (N=32)	Rais AZZA 2008 [16] (N=1221)	FEDALA N. S. et al. 2009 [13] (N=693)
Causes endocriniennes	42(36%)	149(34,9%)	16(50%)	178(14,6%)	116(16,73%)
-GHD	32(27%)	100(23,4%)	10(31,25%)		92(13,27%)
-Hypothyroïdie	9(8%)	34(8%)	2(6,25%)		22(3,17%)
-Hypoparathyroïdie	-	-	-		2(0,28%)
-Panhypopituitarisme	-	15(3,5%)	-		-
-Diabète	1(1%)	-	4(12,5%)		-

Les causes endocriniennes du retard statural sont assez fréquentes dans les différentes études. Cette fréquence est plus importante dans l'étude de Mazouzi et al. [14] encore moins dans les autres études.

i. Déficit en hormone de croissance (GHD):

✓ Déficit en GH et croissance staturale- âge osseux:

Le diagnostic de GHD est évoqué lorsque la vitesse de croissance se ralentit et devient insuffisante pour maintenir la taille sur une DS stable au cours du temps. Cette perte staturale progressive ou brutale, aboutit le plus souvent à une taille inférieure à - 2 DS sous la moyenne, et à plus de 2 DS sous la taille cible génétique [32-33].

Même lorsque le GHD correspond à une cause congénitale, il est souvent diagnostiqué dans l'enfance, entre 3 et 6 ans, car les signes néonataux ont été discrets voire absents: c'est alors l'infléchissement statural, associé éventuellement à des signes de déficit thyroïdienne ou corticotrope qui amènent au diagnostic.

Lorsque le GHD est acquis et organique, la perte staturale est souvent brutale, et la courbe de croissance retrouve une cassure.

De nombreuses études se sont mises d'accord sur la sévérité du retard statural dans le déficit en GH comme le montre le tableau suivant:

Tableau 27: Comparaison des tailles des patients présentant un retard statural secondaire à un déficit en GH entre différentes études:

	N. S. Fedala et al. [13]	H. Moayery et al. [15]	Papadimitriou A. et al. [11]	Notre étude
La taille moyenne des patients en DS (déviations standard)	G: $-4,7 \pm 1,8$ F: $-4,9 \pm 2,3$	G: $-5,9 \pm 0,6$ F: $-6,7 \pm 0,8$	-2,8	$-2,6 \pm 1$

Le retard statural est noté dans les résultats de toutes les études mais à degré variable. Ainsi, il est plus profond dans chacune des 2 études de Moayeri H et al [15] et de N. S. Fedala et al [13].

L'âge osseux est aussi affecté dans le déficit en GH. En effet, la différence âge chronologique-âge osseux (AC-AO) n'est jamais nulle et sa valeur diffère entre les différentes séries:

Tableau 28: Différence âge chronologique-âge osseux chez les patients présentant un retard statural secondaire au déficit en GH dans différentes études:

	N. S. Fedala et al. [13]	H. Moayery et al. [15]	Papadimitriou A. et al. [11]	Notre étude
La différence AC-AO (ans)	G: 4,5 F: 3,5	G: 5,7 F: 6,1	1,5	2,6

Dans les séries de N. S. Fedala et al. [13] et H. Moayery et al. [15], cette différence AC-AO est plus importante que dans notre étude. Mais elle est encore plus petite dans la série de Papadimitriou et al. [11]

▼ Efficacité du traitement par la GH:

Elle est appréciée grâce à l'accroissement de la taille et à l'accélération de la vitesse de croissance staturale annuelle exprimés en DS. Durant les deux premières années de traitement, un rattrapage statural rapide est donc attendu, en moyenne de 1 à 2 DS; le même gain statural était noté dans notre série. Ainsi, au cours de la 1<sup>ère</sup> année de traitement, la moyenne du gain statural est de 10 cm/an avec des extrêmes allant de 5cm/an à 15cm/an (soit +1 DS); la moyenne des cm gagnés au cours de la 2<sup>ème</sup> année de traitement est de 6 cm/an (soit +0,5 DS); soit 1,5 DS en moyenne sur une durée de 2 ans.

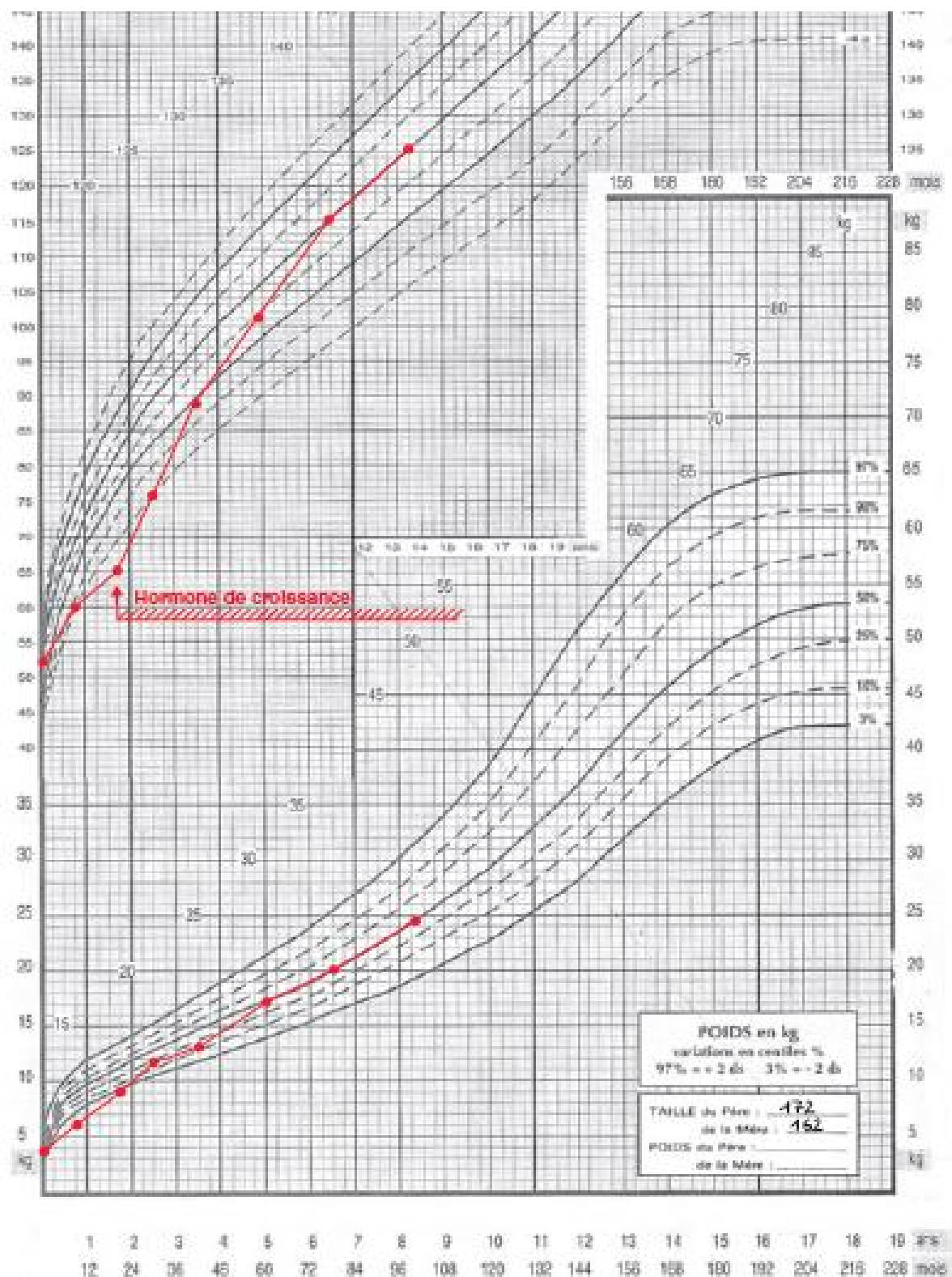


Figure 79: Courbe de croissance staturo-pondérale d'une fille mise sous traitement par la GH pour déficit idiopathique en GH:

Après cette phase initiale de rattrapage, la vitesse de croissance staturale doit être maintenue supérieure ou égale à la moyenne pour l'âge.

▼ Pronostic statural après traitement:

Plusieurs études ont évalué les bénéfices à long terme du traitement par GH des enfants présentant un GHD idiopathique ou congénital [34-35-36]. Si le traitement par GH a été un progrès considérable dans la prise en charge des retards de taille par déficit en GH, il n'a pas rempli parfaitement les objectifs fixés quant à la taille finale des enfants traités. Carel *et al.* [37] ont rapporté les tailles finales de 2165 enfants français traités pour un GHD idiopathiques entre 1987 et 1996: le gain statural moyen a été de 1,1 DS après 4,3 ans de traitement en moyenne soit une taille finale à - 1,6 DS. Résumant la croissance de 4 529 enfants dont le traitement s'est achevé après 1987, Guyda *et al.* [35] ont rapporté un gain statural moyen de + 1,5 DS pour une durée de traitement moyenne de 6,2 ans, les amenant ainsi à une taille finale moyenne de - 1,4 DS. Globalement, si les tailles finales se situent dans les valeurs normales (entre - 2 et + 2 DS), elles n'atteignent pas forcément les tailles cibles génétiques [35].

ii. Hypothyroïdie:

La spécificité de l'effet des hormones thyroïdiennes chez l'enfant, par rapport à l'adulte, est qu'elles sont nécessaires au développement du système nerveux durant les deux premières années de vie et à la croissance.

L'absence d'études de la croissance des enfants ayant une hypothyroïdie ou leur nombre très limité rend difficile la discussion des résultats de notre série.

Ø Hypothyroïdie acquise:

L'hypothyroïdie acquise entraîne un ralentissement statural associé à une prise pondérale et à un retard important de maturation osseuse. Les autres signes cliniques (frilosité, lenteur, constipation) sont plus inconstants. Cette hypothyroïdie

acquise peut être centrale, hypothalamohypophysaire, ou périphérique par thyroïdite en particulier ou après irradiation de la région cervicale.

✓ Le retard statural dans l'hypothyroïdie acquise:

Dans la littérature, une seule étude a évalué le retard et le rattrapage statural sous traitement par la lévothyroxine dans l'hypothyroïdie acquise qui est celle de Scott A. Rivkees et al. [38]. En effet, au moment du diagnostic, il y avait un retard de  $4,04 \pm 0,5$  DS et  $3,15 \pm 0,4$  DS en dessous des hauteurs moyennes pour l'âge des filles et des garçons normaux respectivement. La différence âges chronologique-âge osseux était de 5,2 ans chez les filles et de 4,2 ans chez les garçons. Le retard statural et d'âge osseux était retrouvé également dans notre étude mais d'une manière moins intense, la taille était à  $-2,7$  DS chez les filles et  $-3,25$  DS chez les garçons avec une différence AC-AO estimée à 1 an et 2 ans et 2 mois chez les filles et les garçons respectivement.

Scott A Rivkees et al [38] ont retrouvé qu'au cours des 18 premiers mois de traitement, la maturation squelettique de ces enfants a dépassé la maturation prévue pour leur croissance staturale.

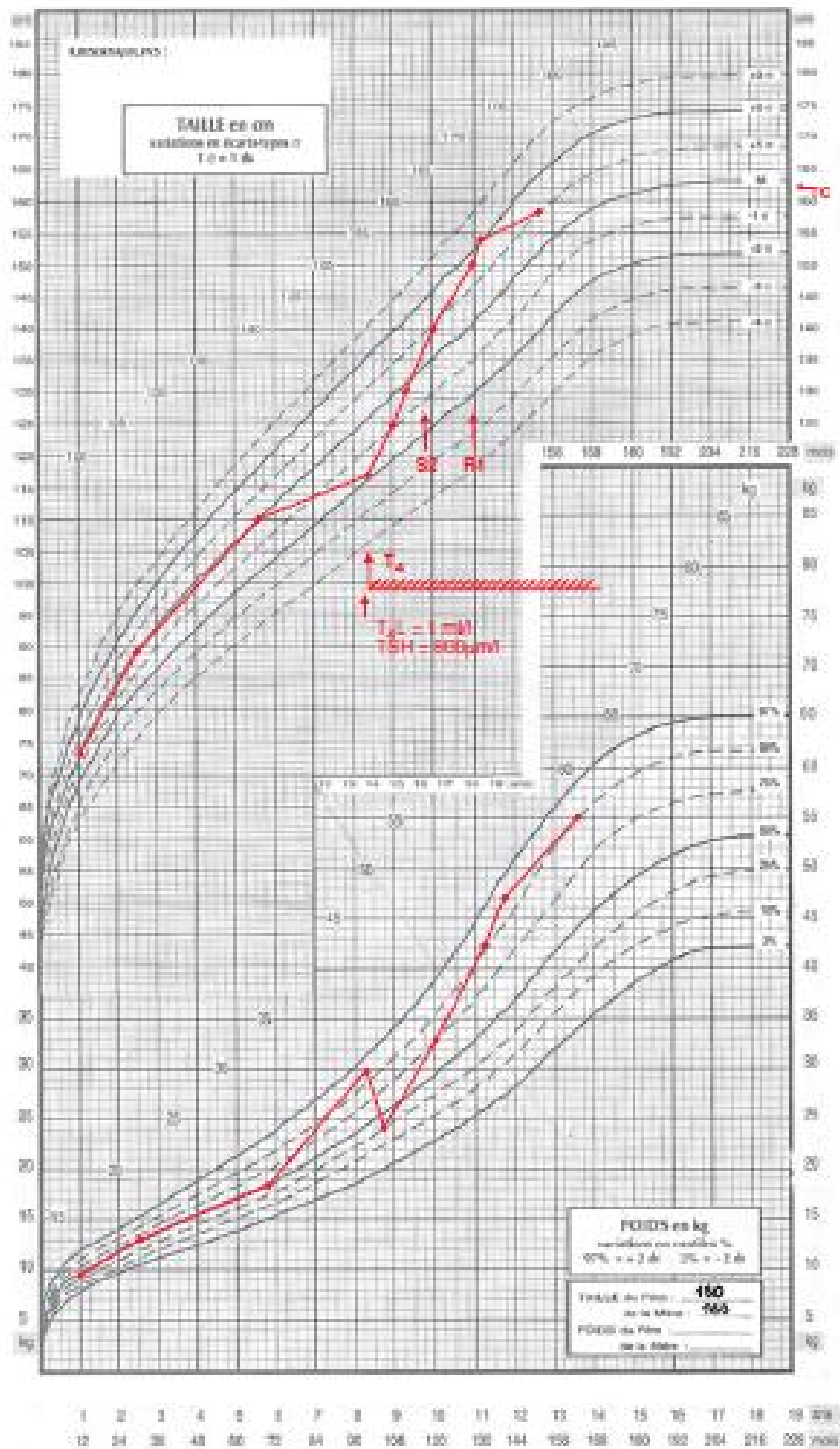


Figure 80: Courbe de croissance staturo-pondérale d'une fille ayant une hypothyroïdie acquise due à une thyroïdite qui montre une diminution importante de la croissance staturale à partir de l'âge de 5,5 ans contrastant avec une prise pondérale majeure. Le traitement substitutif par la thyroxine a permis un rattrapage statural et la normalisation du poids.

#### ▼ La taille adulte des enfants sous traitement:

L'étude du devenir statural à l'âge adulte des enfants traités pour une hypothyroïdie acquise était basée sur les observations de Scott A. Rivkees et al. [38]. Ainsi, la taille finale de ces enfants s'est située aux environs 2 DS en dessous de la taille normale pour chacun des deux sexes, elle était de  $149 \pm 5$  cm chez les filles et  $168 \pm 5,1$  cm chez les garçons. Leur taille adulte était également en dessous de leur taille génétique. Donc Scott A et al. ont déduit que le pronostic du gain statural à l'âge adulte de ces enfants était significativement dépendant de la durée de l'hypothyroïdie avant le traitement [38].

#### Ø Hypothyroïdie congénitale:

Le tableau clinique est discret à la naissance, sauf dans le cas où la mère est également hypothyroïdienne, et n'a pas le temps d'évoluer dans les pays où le diagnostic néonatal systématique est effectué au 3<sup>ème</sup> jour de vie. Malheureusement, un grand nombre de pays ne font pas à l'heure actuelle ce dépistage.

#### ▼ Impact de l'hypothyroïdie congénitale sur la croissance:

Les hypothyroïdies à révélation précoce s'accompagnent d'une taille de naissance inférieure à la normale contrastant avec un poids normal ou élevé. Ensuite, à partir du 3<sup>ème</sup> mois, un retard statural dysharmonieux avec brachyskélie et poids excessif pour la taille sont observés.

Il peut exister des formes à révélation tardive qui correspondent le plus souvent aux ectopies thyroïdiennes dont le volume est initialement compatible avec une croissance normale ou subnormale, mais qui s'épuisent progressivement. Le tableau peut être celui d'une hypothyroïdie franche mais, le plus souvent, les signes d'insuffisance thyroïdienne sont discrets et/ou isolés. Le signe essentiel est le retard statural à vitesse de croissance ralentie, classiquement dysharmonieux, avec

brachyskélie et hypertrophie de certaines masses musculaires, mollets en particulier. Le retard de la maturation osseuse est pratiquement intense et constant.

Le pronostic de l'hypothyroïdie congénitale a été transformé par le dépistage néonatal systématique qui permet de mettre en place un traitement médical et un suivi de qualité et ne donne donc que rarement lieu à un retard statural.

Kandemir N. et al. [39] ont fait une étude qui présentait la croissance longitudinale et la hauteur finale des enfants ayant une hypothyroïdie congénitale. En effet, au moment du diagnostic tous les enfants avaient un retard de croissance sévère (hauteur moyenne à  $-3,95 \pm 1,07$  DS). Ce retard statural était aussi présent chez les malades de notre série mais à degré moins important, évalué à  $-2,9$  DS avec une moyenne de différence AC-AO de 2 ans.

#### ▼ Traitement:

Après traitement [39], 45% des patients ont atteints ou dépassé leur taille cible alors que 25% de ces malades gardaient une taille de 2 DS en dessous de la taille moyenne normale pour l'âge. A conclure que malgré un traitement bien conduit de l'hypothyroïdie congénitale, le retentissement statural varie d'un patient à l'autre, ceci est sous la dépendance de plusieurs facteurs notamment la durée de l'hypothyroïdie et le déficit de taille au moment du diagnostic [39].

#### iii. Hypercorticisme endogène ou iatrogène:

Le syndrome de cushing est exceptionnel chez l'enfant. Il doit être évoqué devant toute prise de poids chez un enfant dont la vitesse de croissance staturale s'infléchit. S'y associe un hirsutisme, une amyotrophie et une acné.

Les hypercorticismes iatrogènes sont les plus fréquents chez l'enfant. Le retard de croissance apparaît pour de faibles doses de corticothérapie orale. La récupération dépend de la posologie et de la durée du traitement.

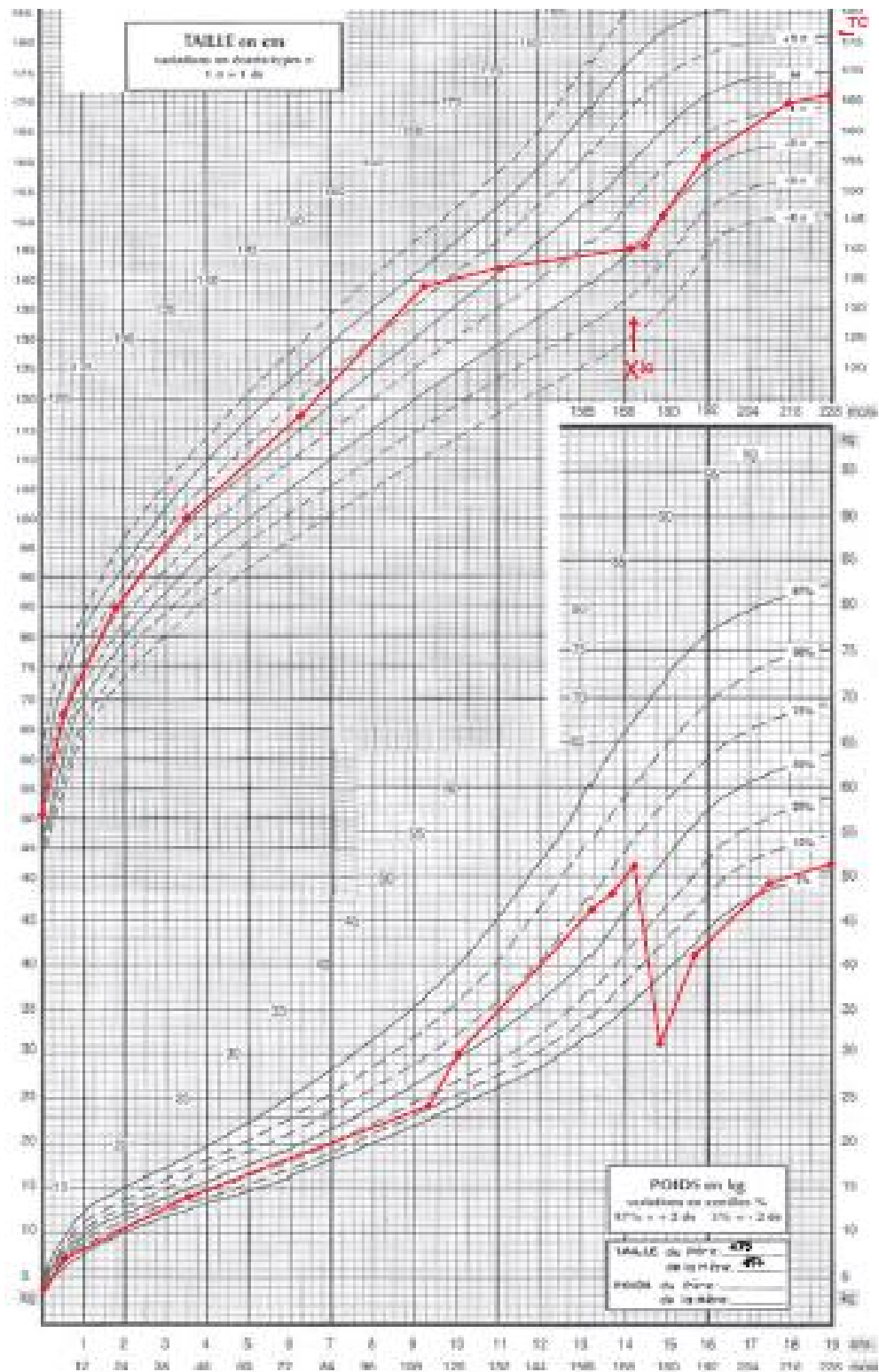


Figure 81: Courbe montrant un ralentissement majeur de la vitesse de croissance à partir de l'âge de 9,3 ans, contrastant avec une prise pondérale majeure. Ceci est dû à un hypercorticisme par adénome hypophysaire à adrénotrope hormone (ACTH). L'exérèse de l'adénome a permis un rattrapage statural normal.

c. Maladies génétiques et malformatives:

✓ Prévalence:

Tableau 29: prévalence des maladies génétiques et chromosomiques chez les enfants présentant un retard statural dans différentes études:

Etiologies	Notre série (N=120)	Moayeri et al [15] 2004 (N=426)	Mazouzi et al [14] 2006 (N=32)	Rais AZZA [16] 2008 (N=1221)	FEDALA et al [13] 2009 (N=693)
Anomalies génétiques et chromosomiques:	7(6%)			159(13%)	14(2,02%)
- Sd Turner	6(5%)	19(4,5%)	3(9,38%)		
- Sd Silver Russell	1(1%)	-	-		
- Les syndromes génétiques	-	-	-		

Les maladies génétiques est malformatives ne sont pas fréquentes en tant que des causes du retard statural; elles sont essentiellement dominées par le syndrome de Turner.

i. Anomalies chromosomiques:

Ø Syndrome de Turner:

✓ Introduction:

Le syndrome de Turner (ST) est une affection génétique rare, affectant 1/1500 à 1/2500 nouveau-nés de sexe féminin [40], liée à l'absence totale ou partielle d'un des deux chromosomes X, qui associe, de manière quasi constante, un retard statural et une insuffisance ovarienne.

#### ▼ Physiopathologie du retard statural:

Il est présent dans 95% des cas de syndrome de Turner. La cause de cette petite taille est multifactorielle. En effet, plusieurs notions sont impliquées:

- § Le retard de croissance intra-utérin (RCIU);
- § L'échec de la croissance durant la petite enfance;
- § L'absence de la poussée de la croissance pubertaire;
- § La présence d'une dysplasie squelettique associée [41-42];
- § Une perturbation dans l'axe d'IGF [43].
- § Des mutations ou des délétions du gène SHOX (short stature-homeobox) [43-44].

#### ▼ Retard statural au cours du syndrome de Turner:

Le déficit en taille se constitue de la manière suivante; la vitesse de croissance est:

- Ralentie in utéro aboutissant à une réduction de 1DS des poids et taille de naissance (plus prononcé pour la taille ( $46,8 \pm 2,5$  cm) que pour le poids ( $2820 \pm 482$  g));
- Normale de la naissance à 3 ans;
- Puis diminue progressivement entre 3 et 10 ans;
- Au-delà de l'âge de 10 ans et en l'absence de traitement substitutif par les œstrogènes, le pic de croissance pubertaire normale ne survient pas. On observe alors une croissance prolongée avec un retard de soudure des cartilages de croissance.

Ce déficit statural est aussi noté dans notre série avec une moyenne des déviations standards pour la taille qui était de - 3,6 DS allant de - 3DS à -4DS. La différence âge chronologique-âge osseux variait entre 1an et 3ans et 6mois avec une moyenne de 2 ans.

Des courbes de croissance de référence pour les filles atteintes de syndromes de Turner ont été établies en France [45]. (figure82).

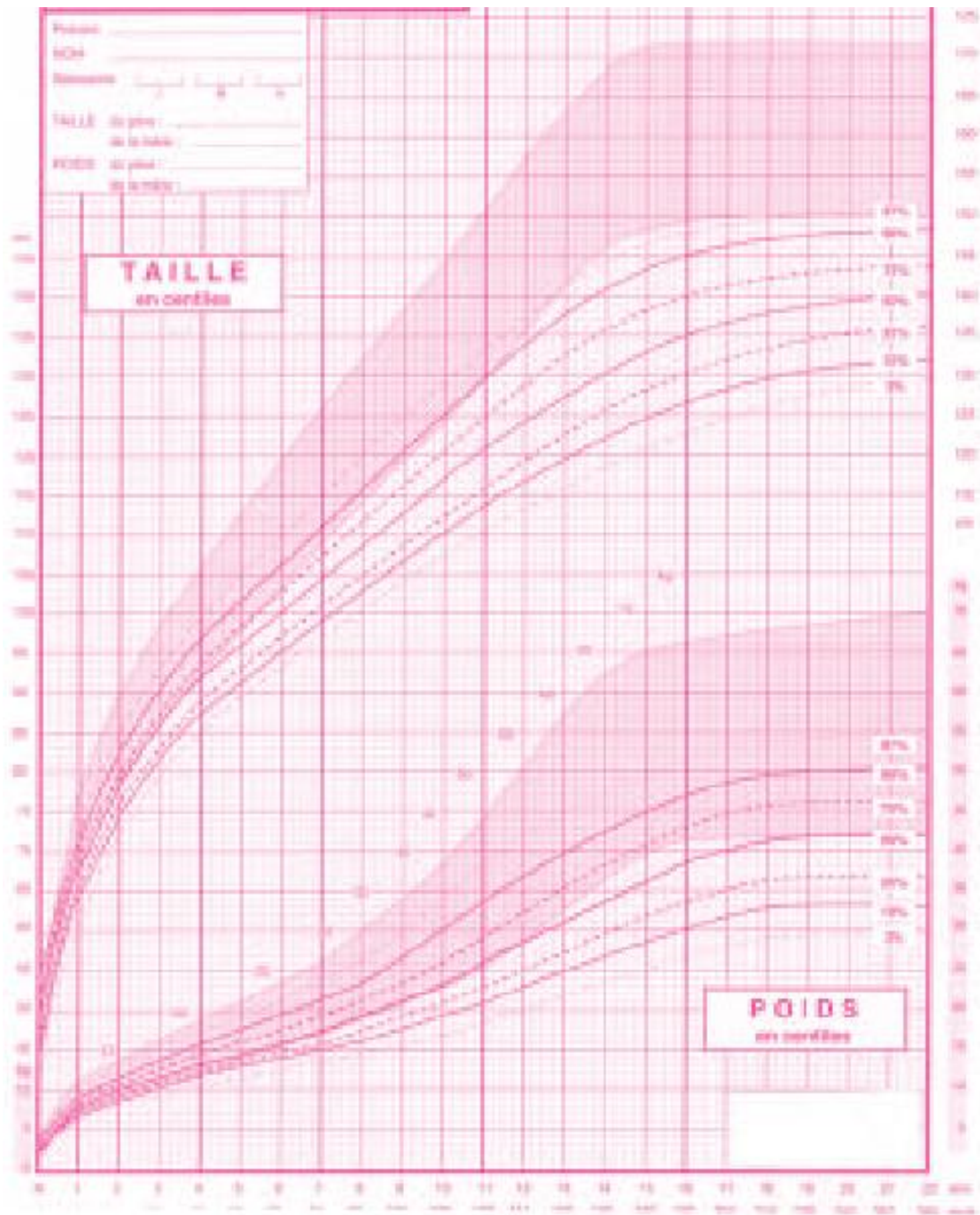


Figure 82: Courbe de croissance spécifique au syndrome de Turner:

#### ✓ Traitement et rattrapage statural:

Le traitement par hormone de croissance peut être débuté lorsque le déficit statural est supérieur à -2DS ou en cas de ralentissement statural important quel que soit l'âge. En effet, les résultats d'une étude randomisée contrôlée jusqu'en taille finale, associé à une induction pubertaire vers l'âge de 13 ans, ont montré un gain statural moyen de 7 cm dans le groupe traité par GH de manière quotidienne pendant une durée moyenne de 5,7 ans, par rapport au groupe témoin [46].

Plus récemment, trois études prospectives, contrôlées et randomisées versus placebo ont évalué l'effet d'associer en période prépubertaire au traitement par GH, un traitement par estrogènes ou par anabolisants de synthèse à faibles doses avec un gain moyen modeste en termes de taille finale variant de 2 à 4 cm [47-48].

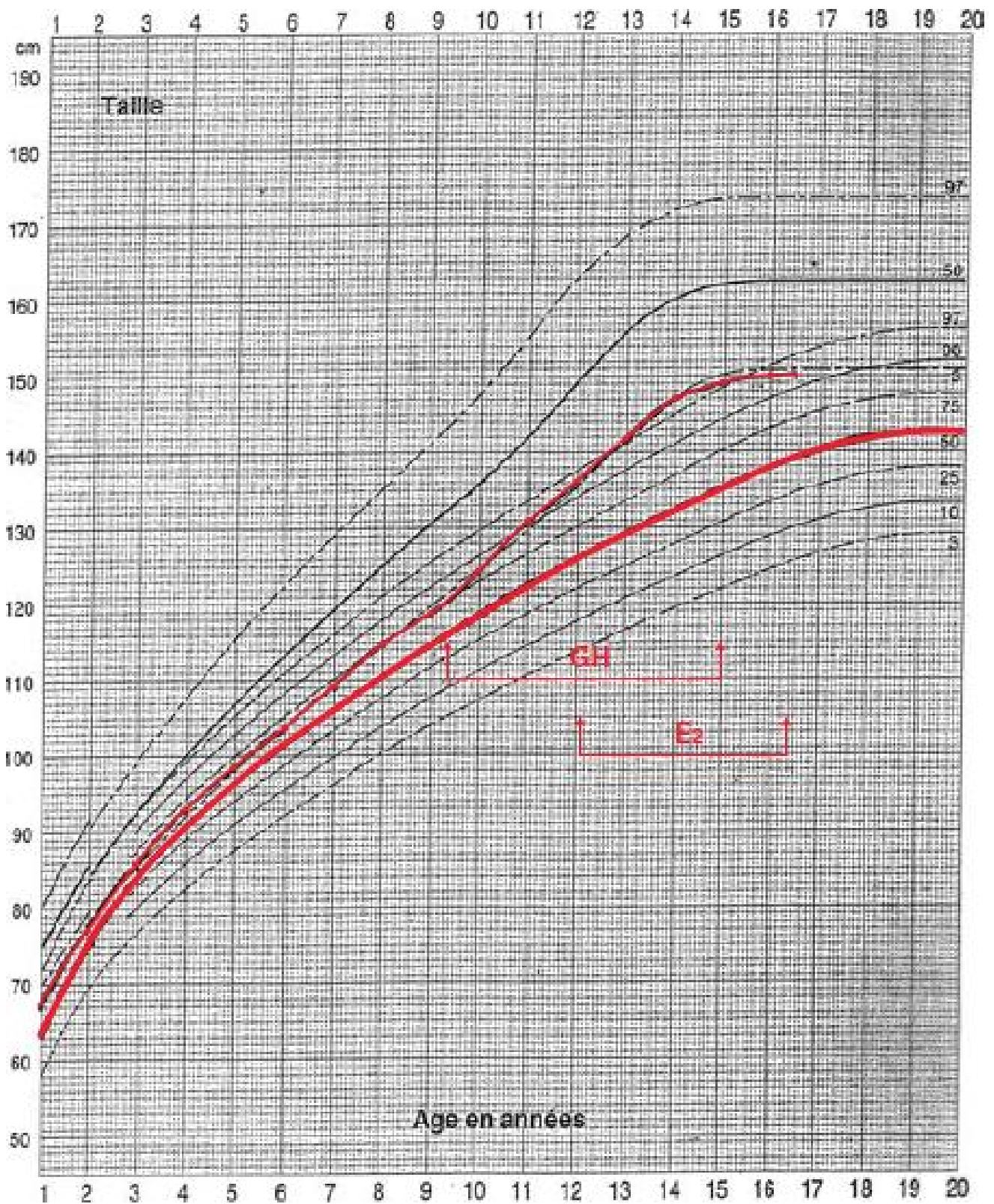


Figure 83: Courbe Turner qui montre l'évolution de la taille chez une fille Turnérienne traitée par l'hormone de croissance (GH) et l'éthinylestradiol (E2).

Dans notre étude, 3 patientes seulement ont bénéficié d'un traitement par la GH (par manque de moyen). La durée du suivi en consultation des patientes mises sous GH n'était pas très longue (15 mois). Le gain statural durant cette période était de 6,7 cm en moyenne. Aucune malade n'a encore reçu des œstrogènes.

Le groupe de consensus des études du syndrome de Turner [49] a proposé de commencer le traitement par la GH dès que le retard de croissance est retrouvé pour améliorer le gain statural.

▼ La taille adulte au cours du Syndrome de Turner:

Des études comparatives concernant *la taille adulte* chez des personnes d'origines ethniques différentes ont montré que la taille finale spontanée des patientes ayant un Syndrome de Turner se situe à 20 cm en dessous de la moyenne de la population de référence pour chaque pays [50-51].

Certains facteurs améliorent la vitesse de croissance et la taille finale des patientes ayant un Syndrome de Turner et traitées par GH. Ils incluent la grande taille parentale, l'âge jeune du début du traitement, la durée de traitement longue et son administration quotidienne avec des doses adéquates.

ii. Maladies syndromiques de l'enfant:

Le retard statural est très fréquent dans ce vaste groupe de maladies associant souvent un retard mental et un syndrome polymalformatif (syndrome de Noonan, Silver-Russell, Prader-Willi, syndrome de Seckel, syndrome CHARGE, ...).

Ø Syndrome de Silver-Russell (SSR):

▼ Tableau clinique:

IL est caractérisé par un retard de croissance à la fois intra et extra-utérin pouvant atteindre 2 voire plusieurs DS en dessous de la moyenne pour la taille. Les personnes atteintes présentent une dysmorphie faciale caractéristique (visage triangulaire, oreilles bas implantés, menton étroit), une incurvation du 5<sup>ème</sup> doigt

(clinodactylie) avec parfois une asymétrie de la longueur des membres pouvant être en relation avec une hémihypotrophie avec une croissance réduite du côté affecté.

▼ Croissance staturale:

La vitesse de croissance est ralentie pendant les 3 premières années de vie et le rattrapage statural peut être incomplet voir même absent [52]. Raison pour laquelle, beaucoup d'enfant présentant ce syndrome vont garder leur petite taille à l'âge adulte avec une taille finale moyenne de 3,6 DS en dessous de la moyenne pour chacun des deux sexes; elle est aux alentours de  $151,2 \pm 7,8$  cm chez les masculins et  $139,9 \pm 9,0$  cm chez les féminins [53-54].

Dans notre série, un cas de Silver-Russell était mis évidence chez une fille présentant un retard statural de -3 DS chez qui le morphotype était complètement typique de ce syndrome.

Ø Syndrome de Noonan:

▼ Tableau clinique:

Le syndrome de Noonan est du à une anomalie autosomique dominante. Il se caractérise par une dysmorphie faciale caractéristique associée à des malformations cardiaques spécifiques, des déformations rachidiennes, un retard mental et une petite taille.

▼ Croissance staturale dans le syndrome de Noonan:

Un retard statural est présent chez 50 à 70% des enfants ayant un syndrome de Noonan (selon Romano AA et al. [55]). Durant l'enfance, la taille moyenne est située au 3<sup>ème</sup> percentile, elle a habituellement tendance à diminuer d'avantage lorsqu'il y a un retard pubertaire associé [56].

La taille finale des enfants avec syndrome de Noonan non traités par GH n'est pas encore définie puisque tous les résultats des études réalisées dans ce but ne se

sont pas mis d'accord jusqu'à présent (allant de 150,5 cm à 153,3 cm chez les femmes; de 161 cm à 169,8 cm chez les hommes) [57-58-59-60].

Au cours de ces deux dernières décennies, de nombreux essais thérapeutiques par la GH chez les enfants qui ont le syndrome de Noonan ont mis en évidence une amélioration de leur taille finale. En effet, Kirk et al. ont rapporté une amélioration de la taille adulte de 3,1 cm voir même de 5cm [61]. Alors que d'autres ont démontré une amélioration spectaculaire de la taille en pré puberté qui s'accroît encore par la poussée pubertaire avec un gain de taille de 4 à 13 cm [62].

#### ▼ Syndrome de Prader-Willi:

Ce syndrome est évoqué devant un nouveau-né hypotonique sans notion d'asphyxie périnatale avec un poids excessif à l'âge d'un mois. Le diagnostic s'est renforcé avec l'évolution clinique au fil du temps (hypotonie persistante), orienté davantage par le micropénis, la cryptorchidie et la prise excessive de poids contrastant avec une croissance staturale ralentie (retard osseux).

#### iii. Maladies osseuses constitutionnelles (MOC):

Une maladie osseuse constitutionnelle doit être évoquée devant un retard statural dysharmonieux prédominant au niveau d'un segment du corps: au niveau du tronc, des bras et des cuisses (rhizomélie), des avant-bras et des jambes (mésomélie), des mains et des pieds (acromicrie). L'âge osseux est variable, normal ou parfois diminué dans certaines dysplasies épiphysaires.

Dans notre série, 4 patients avaient des maladies osseuses constitutionnelles présentés par 2 cas de dysplasie squelettique et 2 cas d'achondroplasie. Ils avaient un important retard statural chiffré à -2,3 DS en moyenne avec des âges osseux proches de leurs âges chronologiques.

▼ Dyschondrosténose:

Un retard statural à prédominance mésomélique avec malformation du poignet en dos de fourchette (figure 84 A) pourra faire évoquer une dyschondrosténose [63], la taille finale est évaluée à 145 cm chez la femme et 155 cm chez l'homme.

▼ Hypochondroplasie:

Un retard statural à prédominance rhizomélique associé à un défaut d'élargissement de la distance interpédiculaire pourra faire évoquer une hypochondroplasie (figure 84 B). Le retard de croissance de ces enfants se fait de façon progressive et s'accroît au moment de la puberté en raison d'un mauvais pic pubertaire. La taille finale est en moyenne de 146 cm chez l'homme et de 137 cm chez la femme.

▼ Achondroplasie:

Chez les achondroplases, le retard de croissance s'aggrave progressivement avec l'âge, ainsi la taille dans une population d'achondroplases nord américains est en moyenne de 100 cm vers 8-9 ans, de 130 cm chez l'homme adulte et de 122 cm chez la femme adulte.



Figure 84:Maladies osseuses constitutionnelles

A. Dyschondrosténose;

B. Hypochondroplasie

d. Retard de croissance intra-utérin (RCIU):

▼ Définition:

Il est défini par un poids et/ou une taille inférieurs aux normes de référence pour un âge gestationnel donné, avec selon les auteurs des mensurations inférieures au 3e, 5e, 10e percentile ou à - 2 déviations standard. La sévérité de l'hypotrophie et son type (symétrique ou asymétrique) conditionnent en partie le pronostic.

▼ Retard statural:

Le déficit statural initial est plus sévère chez les nouveau-nés prématurés [64]. La vitesse de croissance de rattrapage est très importante pendant le premier trimestre de la vie surtout pour le poids et le périmètre crânien. Pour la taille, elle évolue de manière plus progressive lors des deux premières années de la vie. À l'âge de 2 ans, 8 % des sujets présentent un déficit statural (qui sera le plus souvent définitif), 12 % un déficit pondéral et 11 % un déficit du périmètre crânien [64-65]. Dans notre série, la moyenne des déviations standards pour la taille chez les enfants qui avaient un retard de croissance intra-utérin est de -2,7 DS variant entre -2 DS et -4 DS; un retard d'âge osseux par rapport à l'âge chronologique est aussi noté chez les patients de notre série estimé en moyenne à 1 an et 6 mois. L'absence d'études traitant le retard statural chez les enfants qui avaient un retard de croissance intra-utérin n'offre pas l'occasion de discuter les résultats de notre série concernant ces malades.

▼ Croissance pubertaire et Taille définitive:

Plusieurs études ont permis clairement de montrer qu'il existe une réduction de la taille finale d'environ une déviation standard chez les sujets nés à terme avec un petit poids de naissance par rapport à des sujets nés avec des mensurations normales [66-67].

L'importance du retard de croissance en taille à la naissance détermine l'intensité du rattrapage statural mais c'est surtout les tailles parentales (avec un rôle prépondérant de celui de la taille maternelle) qui sont liées à la taille définitive des sujets nés avec un petit poids de naissance. En effet, l'étude réalisée à Haguenau (Alsace) a permis de montrer que 19 % de la variabilité de la taille définitive sont expliqués par la taille maternelle, 11 % par la taille paternelle et seulement 1,6 % par l'intensité du retard de taille à la naissance. Ces résultats rejoignent les conclusions d'autres études qui démontrent également l'influence de facteurs génétiques (tailles parentales) sur le rattrapage de croissance [66].

▼ Indications du traitement par GH chez un enfant avec RCIU:

- Taille et/ou poids de naissance < - 2 DS;
- Taille < - 2,5 DS ( $\geq 1$  DS en dessous de la taille cible parentale);
- Age chronologique  $\geq 4$  ans;
- Absence de vitesse de croissance (VC) de rattrapage : VC < moyenne (0 DS).

▼ Rattrapage statural après traitement par GH:

Les différents essais thérapeutiques notamment ceux du Carel JC et al. [68] et Van Pareren Y et al. [69] ont permis de montrer un gain statural définitif variant de 3 à 11 cm selon que le traitement ait été commencé pendant la période pubertaire ou prépubertaire, avec un gain statural d'autant meilleur que le traitement a été commencé tôt pendant la période prépubertaire.

Une accélération de la vitesse de croissance encore plus significative était observée chez les sujets traités avec des doses plus importantes que celles utilisées dans l'insuffisance somatotrope [70-71]. Ainsi, des sujets traités en moyenne vers l'âge de 4,5 ans pour un déficit statural moyen de - 3 DS, avaient un gain statural

moyen de 2 DS après 3 ans de traitement par GH à fortes doses et sans effets secondaires indésirables.

L'arrêt du traitement pendant la période prépubertaire a induit une perte d'efficacité sur le pronostic statural puisqu'une diminution de la vitesse de croissance était souvent observée [72]. Par conséquent, un traitement continu est, le plus souvent, nécessaire.

e. Retard pubertaire simple:

Le retard pubertaire simple reste un diagnostic d'élimination, c'est une cause fréquente de retard statural aux âges pubertaires. Les antécédents familiaux de puberté tardive sont souvent évocateurs.

▼ Croissance staturale:

Typiquement, on observe un ralentissement progressif de la croissance qui peut s'infléchir dès la préadolescence, parfois même avant vers l'âge de 8 à 9 ans. La perte staturale en DS est souvent importante, parfois supérieure à 2 DS, due au ralentissement statural contemporain de l'accélération pubertaire sur les courbes standards.

Dans notre série, la taille des enfants ayant un retard pubertaire simple fluctue entre -2 DS et -4 DS avec une moyenne de -2,6 DS.

L'examen montre l'absence de signes de développement pubertaire après un âge de 14 ans chez la fille et 15 ans chez le garçon. L'âge osseux est nettement retardé par rapport à l'âge chronologique, d'où un pronostic statural relativement favorable. Les résultats de notre étude ont mis en évidence une différence entre l'âge chronologique et l'âge osseux qui varie entre 2 ans et 6 ans avec une valeur moyenne de 3,6 ans.

## ▼ Taille adulte:

Les enfants, même si la vitesse de croissance est réduite, continuent à grandir juste avant le début du pic de croissance pubertaire et le pronostic de croissance est bon. Les enfants auront généralement une taille adulte normale et appropriée par rapport aux tailles parentales, mais la taille adulte et le développement sexuel sont atteints à un âge plus tardif que prévu.

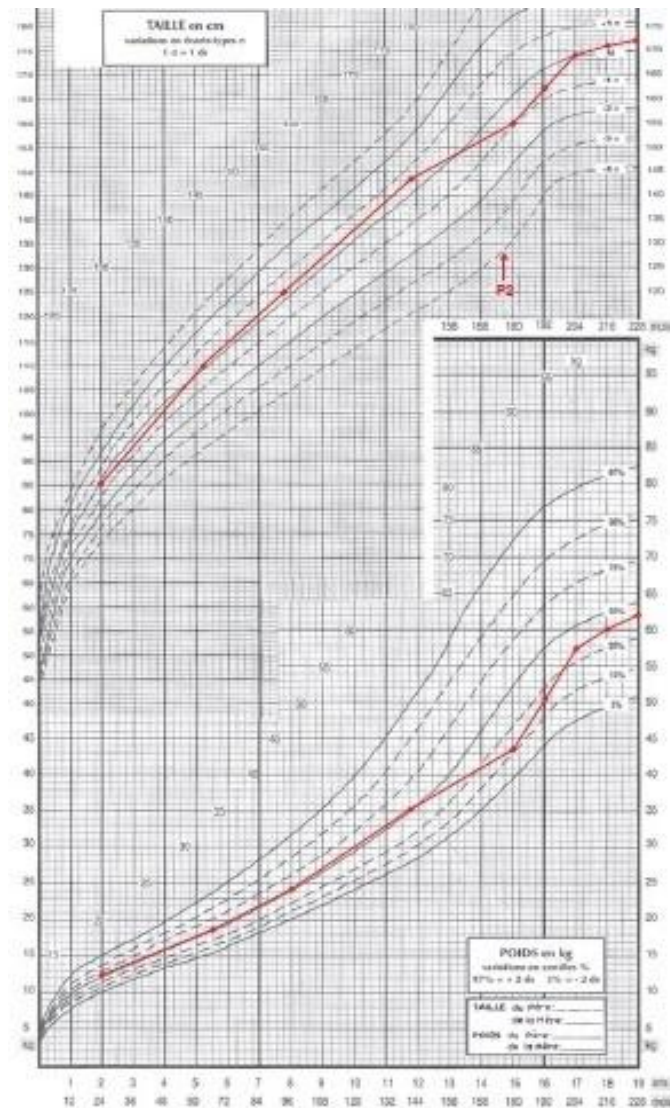


Figure 85: Courbe de croissance staturo-pondérale d'un garçon vu pour retard pubertaire. Le changement de couloir de la croissance staturale entre 11,9 et 15 ans est du à une non-accélération par absence de puberté. L'évolution pondérale est normale. La survenue d'une puberté (P2) a permis un rattrapage statural.

f. Petite taille d'origine psychoaffective:

Il s'agit d'un retard de croissance sans cause organique décelable, lié à un stress psychosocial résolutif lorsque l'enfant change d'environnement.

La petite taille dans le nanisme psychosocial serait d'origine mixte. Elle semble être liée en premier lieu à un déficit partiel ou complet en hormone de croissance, hypophysaire ou supra-hypophysaire, associé à un blocage temporaire de la maturation osseuse. On y associe fréquemment, mais pas systématiquement, un contexte de malnutrition, spontané de la part de l'enfant ou provoqué par la pression familiale, parfois en lien avec des troubles du comportement alimentaire.

Le diagnostic est important à porter car il débouche sur le retrait temporaire ou définitif de l'enfant de son milieu familial, ce qui lui permet de corriger ses troubles et de rattraper une taille satisfaisante. Le pronostic de la taille finale est bon, proche de la taille cible parentale, à condition que la prise en charge soit précoce et intensive.

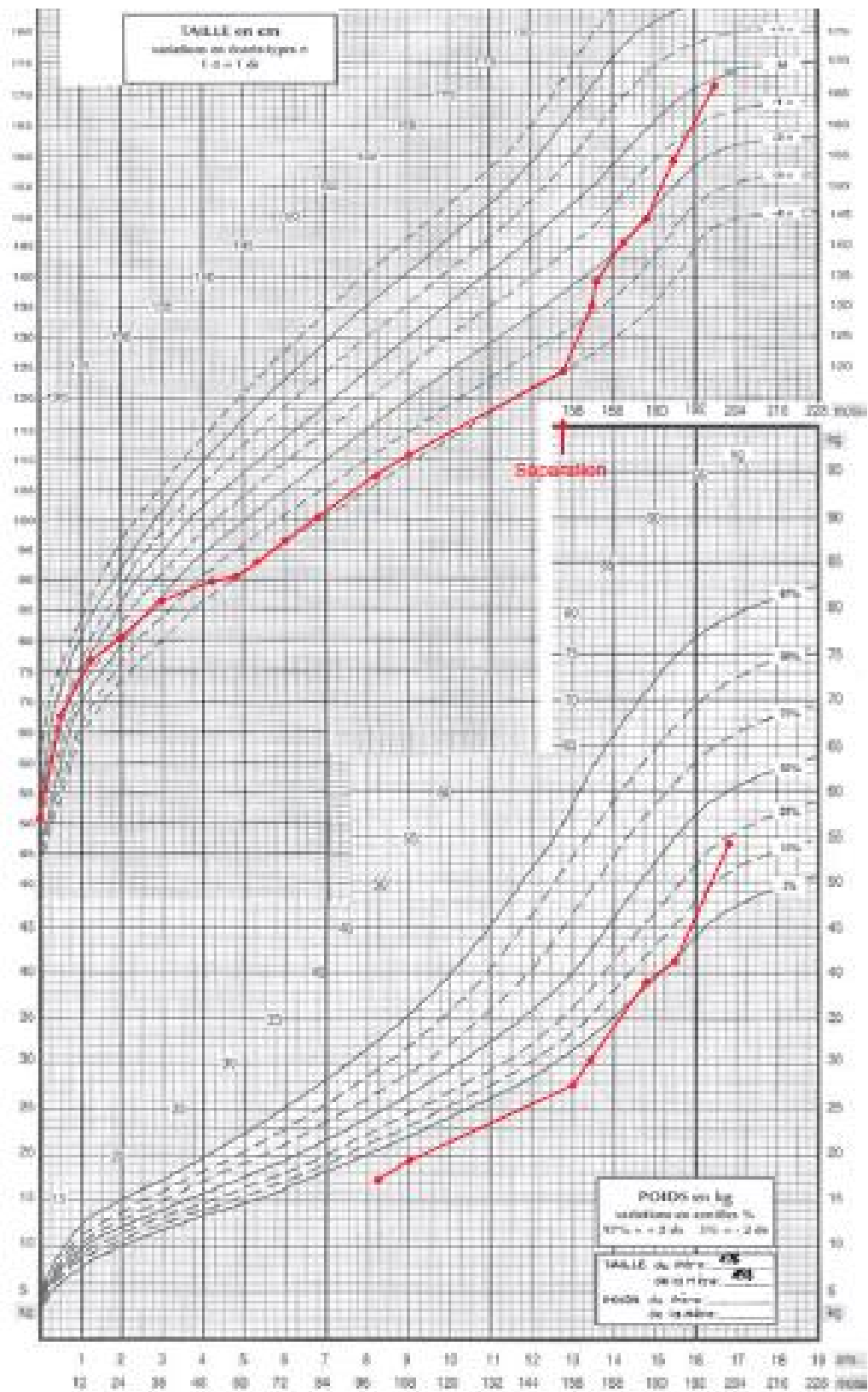


Figure 86: Courbe de croissance staturo-pondérale d'un garçon vu pour retard de croissance d'origine psychoaffective. La séparation avec le milieu familial a permis un rattrapage statural.

g. Retard de croissance idiopathique (RCI):

Le RCI se définit [73] par l'association d'un retard de croissance supérieur à deux déviations standards (DS) à une taille normale à la naissance, une taille finale attendue à l'âge adulte à  $-2$   $-3$  DS, une taille des parents subnormale, une sécrétion de GH normale, des valeurs d'IGF1 normales/basses. Sont ainsi exclus :

- Le retard de croissance génétique (constitutionnel) dans lequel les parents sont petits. Le retard de croissance est donc familial.
- Le retard de croissance secondaire à une affection chronique méconnue.
- Le retard de croissance syndromique.

Une prise en charge des enfants ayant un RCI est justifiée par l'impact du traitement par la GH sur la taille adulte de ces enfants démontré dans les résultats de plusieurs études. En effet, le groupe de Witt [74] a démontré qu'après la mise sous GH (à faible et forte dose) d'un groupe d'enfant ayant RCI sévère ( $-3,2$ DS), la taille finale du groupe recevant la faible dose était de  $-1,7$ DS en moyenne alors que celle des patients recevant la forte dose s'est située à  $-1$ DS. Un gain moyen de  $7,2$  cm à l'âge adulte (par rapport à la taille prédite) est ainsi observé pour la dose forte, contre un gain moyen de  $5,4$  cm pour la dose faible.

## V. Recommandations: conduite à tenir devant un retard statural

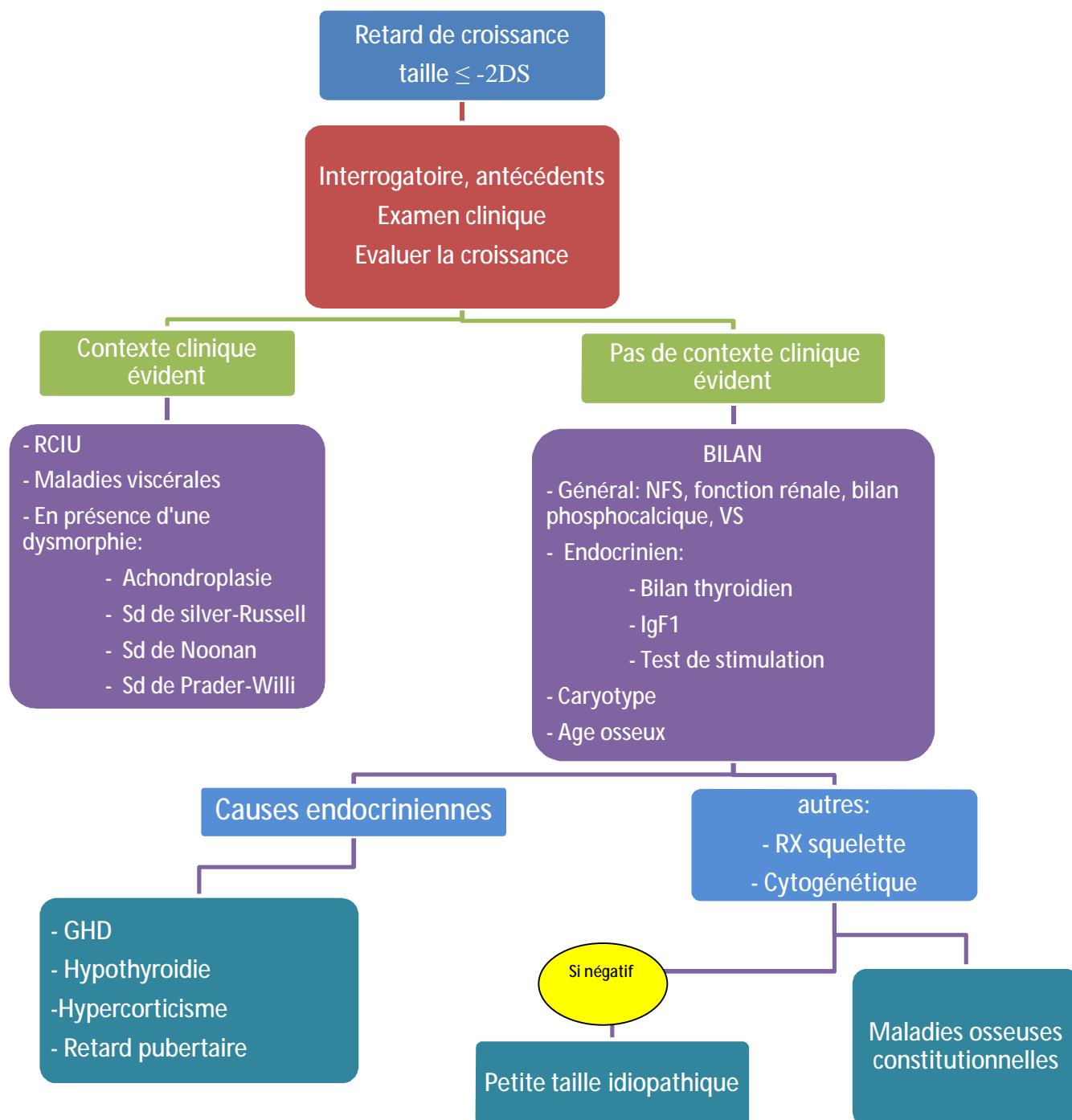


Figure 87: Conduite à tenir devant un retard statural:

## VI. CONCLUSION

Le retard statural constitue un problème de santé publique vu qu'il pose un problème de diagnostic étiologique.

Dans notre contexte, la maladie cœliaque constitue la principale cause du retard statural d'où la nécessité d'y penser devant chaque retard de croissance en présence ou non de signes digestifs vu la recrudescence des formes atypiques de cette maladie; suivie du déficit en GH qui entraîne aussi un retard profond de la croissance staturale. Malgré que le déficit somatotrope soit une pathologie rare, il est curable. Donc il faut le rechercher systématiquement car il conduit à un traitement spécifique.

## VII. RESUMES

### RESUME

Le retard de croissance constitue un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Il peut être le premier signe d'un processus pathologique pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel de l'enfant, comme il peut être secondaire à des défauts de nutrition, maladies chroniques ou squelettiques, anomalies hormonales et endocriniennes...

Il s'agit d'une étude descriptive prospective portant sur les dossiers de 120 patients suivis pour retard statural à l'hôpital de jour et en consultation d'endocrinologie pédiatrique du CHU Hassan II de FES sur une durée de 2ans (de septembre 2009 à octobre 2011). Le but de l'étude est de décrire les aspects épidémiologiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques des retards staturaux, d'en déduire les principales étiologies et de proposer une conduite à tenir adaptée à notre contexte.

Nos patients étaient de sexe féminin dans 55 % des cas. Ils avaient un âge moyen de 9ans avec une taille moyenne de -2,75 DS allant de -4 DS à -2 DS.

Les étiologies du retard statural étaient dominées par 5 pathologies principales:

Ø 30% des patients (n=36) avaient une maladie cœliaque et présentaient un retard statural estimé en moyenne à -2,8 DS;

Ø 27% (n=32) avaient un déficit en GH avec retard statural de -2,6 DS en moyenne ;

Ø 9% des malades (n=11) présentaient un retard pubertaire avec un déficit statural de -2,6 DS en moyenne;

Ø L'hypothyroïdie était retrouvée chez 8% des malades (n=9) qui avaient un retard statural estimé en moyenne à -2,8 DS;

Ø Alors que le syndrome de Turner n'a été retrouvé que chez 5% des malades (n=6) qui présentaient un déficit statural de -3,6 DS en moyenne;

Ø Autres (21%).

Les causes du retard de croissance sont multiples, ce qui impose une démarche diagnostique adaptée basée sur des données épidémiologiques, anamnestiques et cliniques permettant d'orienter le diagnostic vers une étiologie connue et des examens complémentaires ciblés.

## SUMMARY

The growth delay is a frequent reason of pediatric consultation. It may be the first sign of pathological process that may jeopardize the vital or functional prognosis of the child, as it may be secondary to a malnutrition, chronic or skeletal diseases, hormonal and endocrinal abnormalities ...

This is a prospective and descriptive study dealing with 120 patients files followed for short stature at the hospital of the day and pediatric endocrinal consultation of CHU HASSAN II of FES over a period of 2 years (from September 2009 to October 2011). The aim of the study is to describe the epidemiological, clinical and paraclinical aspects and therapeutics of growth delay, to deduce the main etiologies and to suggest an adapted approach in our context.

Our patients were female in 55% of the cases. They had an average age of 9 years, stature average of -2,75 SD varying from -4 SD to -2 SD.

The etiologies were dominated by 5 main pathologies:

- Ø 30% of the patients (n=36) had a celiac disease who had a short stature estimated averagely -2,8 SD;
- Ø 27% (n=32) had a growth hormone deficiency with a stunted stature of -2,6 SD in average;
- Ø 9% of the patients (n=11) showed a puberty delay and had a short stature estimated -2,6 SD averagely;
- Ø The hypothyroidism was found in 8% of the patients (n=9) who had a stunted stature of -2,8 SD in average;
- Ø The Turner Syndrome was found only in 5% of the patients (n=6) who presented a short stature estimated averagely -3,6 SD;
- Ø Others (21%).

The delayed growth has a multiple causes, which impose an adapted diagnosis based on the epidemiological, anamnesis and clinical inputs that permit to guide the diagnosis towards a known etiology and complementary exams targeted.

## ملخص

يعتبر تأخر النمو من بين أكثر الأسباب التي تدفع إلى استشارة أطباء الأطفال. ويمكن أن يكون أولى علامات مرض خطير يمكنه أن يؤدي بحياة الطفل أو بإحدى وظائفه، كما يمكن أن يكون ناتجا عن نقص في التغذية أو عن مرض مزمن أو عن أحد أمراض العظام أو خلل هرموني.

هذه الدراسة هي عبارة عن دراسة وصفية تتبعية همت ملفات 120 مريضا يتابع بسبب تأخر النمو بمستشفى النهار أو باستشارة طب الغدد الصماء عند الأطفال في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس وذلك خلال فترة ممتدة لسنتين (من شتنبر 2009 إلى أكتوبر 2011)، أهدافها تتمثل في وصف المظاهر الإحصائية، السريرية والعلاجية لتأخر النمو، أستنتاج الأسباب الرئيسية لهذا المرض وكذا اقتراح مجموعة من الإجراءات المتماشية مع الوضع الصحي ببلادنا.

55 في المائة (55%) من المرضى الذين توبعوا في هذه الدراسة إناث. و يبلغ معدل سنهم حوالي 9 سنوات. وحدد معدل الطول عندهم في  $2,75DS$  - في مجال منحصر بين  $4DS$  -  $2DS$  -.

هيمنت خمسة أمراض رئيسية على أسباب تأخر النمو في دراستنا حيث:

§ 30 بالمائة (30%) من المرضى ( $n=36$ ) يعانون من المرض الزلاقي و يبلغ معدل تأخر النمو عندهم حوالي  $2,8 DS$  - .

§ 27% بالمائة (27%) من المرضى ( $n=32$ ) يعانون من نقص إفراز هرمون النمو و حدد معدل تأخر النمو لديهم في  $2,6 DS$  - ؛

§ 9 بالمائة (9%) من المرضى ( $n=11$ ) يعانون من تأخر في البلوغ و يقدر معدل تأخر النمو لديهم ب  $2,6 DS$  - ؛

§ ضعف إفراز الغدة الدرقية شخص عند 8 بالمائة (8%) من المرضى ( $n=9$ ) و يعانون من تأخر للنمو يقدر معدله ب  $2,8 DS$  -؛

§ ولم يعثر على متلازمة تورنر (Syndrome de Turner) سوى في 5 في المائة (5%) من الحالات ( $n=6$ ) اللاتي حدد معدل تأخر النمو لديهن في  $3,6 DS$  - ؛

§ وأمراض أخرى في 21 في المائة (21%) من الحالات.

أسباب تأخر النمو عند الطفل متعددة، مما يحتم إيجاد منهجية مناسبة للتشخيص مبنية على معطيات إحصائية و سريرية تمكن من توجيه التشخيص نحو سبب واضح، مصحوبة باختبارات تكميلية دقيقة.

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Primus-E. Mullis, Marco Janner. La croissance un processus central (1<sup>ère</sup> partie). Padiatriche Endokrinologie, Diabetologie und Metabolik, Universitäts-Kinderklinik, Inselspital, Bern. Forum Med Suisse 2009; 9 (33):560
2. Carel J. Exploration d'un retard statural chez l'enfant. In: Chanson P, Young J, editors. Traité d'endocrinologie. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2007. P. 156-60.
3. H. Thibault, S. Boulard, M. Colle, M.-F. Rolland Cachera. Croissance normale staturo-pondérale. 2009 Elsevier Masson SAS.
4. Goldenberg N, Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007;36 (1):37-55.
5. Kelnar CJH, Savage MO, Saenger P, Cowell CT, editors. Growth disorders. 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2007.
6. Michael O. Thoner et al. , the Anterior Pituitary, P 262, Williams Textbook of Endocrinology, 9th Edition.
7. Ponté C, Weill J. Facteurs et mécanismes de la croissance. In: Ponté C, Weill J, editors. Croissance normale, croissances pathologiques. Wissou: Typoform; 1997.p.13-52.
8. Bluet-Pajot M, Bouyer K, Zizzari P, Epelbaum J. Physiologie de l'axe somatotrope. In: Chanson P, Young J, editors. Traité d'endocrinologie. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2007. P. 875-82.
9. Colle M, Thibault H. la consultation d'un enfant de petite taille, Lilly. 2005.
10. Agnès PUEL. Etude des anomalies de la croissance et de la puberté chez 63 enfants adoptés: recherche de facteurs prédictifs; thèse soutenue à la faculté de Toulouse 1996.

11. Anastasios Papadimitriou, Konstantinos Douros, Dimitrios T Papadimitriou, Kleanthis Kleanthous, Olga Karapanou and Andreas Fretzayas. Characteristics of the short children referred to an academic paediatric endocrine clinic in Greece. Third Department of Paediatrics, University of Athens, Journal of Paediatrics and Child Health © 2011 Paediatrics and Child Health Division (Royal Australasian College of Physicians).

12. Maria Wany Louzada Strufaldi, Edina MarikoKoga Da Silva, Rosana Fiorini Puccini. Follow-up of children and adolescents with short stature: the importance of the growth rate. *Department of Pediatrics, Universidade Federal de Sao Paulo. Sao Paulo Med J. 2005; 123(3): 128-33.*

13. Nora Soumeya Fedala a, Ali El Mahdi Haddam b, Akila Zenati c, Farida Chentli. Le deficit en hormone de croissance chez l'enfant: forms cliniques et biologiques. Service d'endocrinologie hopital Bologhine Alger, Algérie. *Revue Francophone des laboratoires-Avril 2009-N°411//63.*

14. H. Mazouzi, S. Elguendaoui, A. Chadli, H. Elghomari, A. Farouqi. Les étiologies du retard de croissance expérience du service d'endocrinologie et maladie métabolique du CHU Ibn Rochd de Casablanca. *Congrès de la SFE – Montpellier 2006 ; p1-102.*

15. Heshmat Moayeri,\* MD; and Yahya Aghighi, MD. A PROSPECTIVE STUDY OF ETIOLOGY OF SHORT STATURE IN 426 SHORT CHILDREN AND ADOLESCENTS. Department of Pediatrics Endocrinology, Imam Khomeini Hospital, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. *Arch Iranian Med. 7(1): 23-27; 2004.*

16. Rais AZZA. Etude d'une cohorte issue d'un centre spécialisé. Etiologies du retard de croissance statural, place des maladies osseuses constitutionnelles et du déficit primaire sévère en IGF1. Thèse de la FACULTE DE MEDECINE PARIS DESCARTES. 2008.

17. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, Syriopoulou VP, Bamias G. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion* 2009; 80: 185-191.

18. Garampazzi A., Rapa A., Mura S., Capelli A., Valori A., Boldorini R., and Oderda, G., clinical pattern of celiac disease is still changin. *J. pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007. 45 (5): 611-4.

19. Luigi Greco, Laura Timpone, Abdelhak Abkari, Mona Abu-Zekry, Thomas Attard, Faouzi Bouguerrà, Paskal Cullufi, Aydan Kansu, Dusanka Micetic-Turk, Zrinjka Mišak, Eleftheria Roma, Raanan Shamir, Selma Terzic. Burden of celiac disease in the Mediterranean area. *World J Gastroenterol* 2011 December 7; 17(45): 4971-4978.

20. El Yaouti Siham. La maladie cœliaque chez l'enfant (a propos de 266 cas). Thèse DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH (2010).

21. Rim Kallel, Saloua Krichen-Makni, Sameh Ellouze, Chiraz Châari, Slim Charfi, Ahmed Sellami, Mohamed-Nabil Tahri, Mongia Hachicha, Tahya Sellam-Boudawara. Aspects histologiques de la maladie cœliaque dans le Sud Tunisien : étude de 144 cas pédiatriques. *La Tunisie Médicale*-2009 ; Vol 87(n° 04): 262-266.

22. Sanjay Kumar Bhadada & Anil Bhansali & Padala RaviKumar & Rakesh Kochhar & Chandra Kant Nain & Pinaki Dutta & Sadhna Lal. Changing Scenario in Aetiological Profile of Short Stature in India-Growing Importance of Celiac Disease: A Study from Tertiary Care Centre. Department of Endocrinology, Department of Gastroenterology, Institute of Medical Education and Research, INDIA. *Indian J Pediatr* (2011) 78:41-44.

23. Riccardo Troncone and Roberta Kosova. Short Stature and Catch-up Growth in Celiac Disease. Department of Pediatrics and European Laboratory for the Investigation of Food-Induced Diseases, University "Federico II," Naples, Italy. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *JPGN* 2010. Vol 51.

24. M. S. Queiroz, M. Nery, E. L. Cançado, D. Gianella-Neto and B. Liberman. Prevalence of celiac disease in Brazilian children of short stature. Departamento de Endocrinologia, Hospital Brigadeiro, São Paulo, Brasil , Unidade de Diabetes, LIM 25, Divisão de Endocrinologia, and Departamento de Gastroenterologia and LIM 06, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2004) 37: 55-60.

25. Greco L, Tipo V, Di Donato F, et al. Pulsatile growth pattern during catchup growth in childhood coeliac disease. *Acta Paediatr* 1994; 83: 724-9.

26. Schmitz J. Maladie coeliaque. In: Navarro J, Schmitz J, eds. *Gastro-entérologie Pédiatrique*. Paris: Flammarion Medecine, 2000: 303-24.

27. Patwari AK, Kapur G, Satyanarayana L, et al. Catch up growth in children with late-diagnosed celiac disease. *Br J Nutr* 2005; 94:437-42.

28. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, Lerebours E, Savoye G, Salomez JL, Cortot A, Colombel JF, Turck D. Nutritional Status and Growth in Pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Amj Gastroenterol*. 2010 Aug. 105 (8): 1893-900.
29. Pigneur B, Seksik P, Viola J, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, Ruemmel FM, Cosnes J. Natural history of crohn's disease: comparison between childhood and adult onset disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2010 Jun; 16 (6): 953-61.
30. Albertini M, Labbé A, Dutan G, corticoïdes et croissance *chez l'enfant asthmatique: les corticoïdes inhalés sont-ils dangereux? Actualités en endocrinologie. Paris: Elsevier, 2001; (135-45).*
31. T. Edouard, M. Tauber. *Retard de croissance et/ou de puberté. 2009 Elsevier Masson SAS.*
32. GH Research Society. *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) Deficiency in childhood and adolescence: summary statement of GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3990-3.*
33. Rosenfeld RG. *Is growth hormone deficiency a variable diagnosis? J Clin. Endocrinol Metab 1997; 82: 349-51.*
34. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM. Growth and adult height in GH-treated children with monacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. *J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:4649-54.*
35. Guyda HJ. Growth hormone testing and the short child. *Pediatr Res 2000; 48: 579-80.*

36. Wit JM, Kamp JA, Rikken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res* 1996; 39: 295-302.

37. Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ* 2002; 325: 70.

38. Scott A. Rivkees, MD, Hans H. Bode, MD, et John D. Crawford, MD. Long-Term Growth in Juvenile Acquired Hypothyroidism. the Pediatric Endocrine Unit of the Children's Service, Massachusetts General Hospital, Boston, and the Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston *N Engl J Med* 1988; 318:599-602.

39. *KANDEMIR N, YORDAM N.* Height prognosis in children with late-diagnosed congenital hypothyroidism. Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2001 Oct-Dec; 43(4):303-6.

40. Disorders of the gonads. In Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson text book of pediatrics.* 18 th ed. Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier; 2007. Pp. 2374-2384.

41. Bondy CA. Care of girls and women with Turner Syndrome: a guideline of Turner Syndrome Study Group. *J Clin. Endocrinol Metab* 2007; 92: 10-25.

42. Tosson H, Rose SR, Gartner LA. Children with 45, X/46, XY karyotype from birth to adult height. *Horm Res Paediatr* 2010; 74:190-200.

43. Spiliotis BE. Recombinant human growth hormone in treatment of Turner syndrome. *Therapeut Clin Risk Manag* 2008; 4:1177-1183.

44. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr* 2011; 75:81-89.

45. Sempe M, Hansson Bondallaz C, Limoni C. Growth curves in untreated Ullrich–Turner syndrom: French reference standards 1–22 years. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 862–9.
46. The Canadian growth hormone advisory committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3360–6.
47. Menke LA, Sas TC, de Muinck Keizer–Schrama SM, et al. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1151–60.
48. Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, et al. Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner’s syndrome: randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2011;342:d1980.
49. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10–25.
50. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1487–1495.
51. Rongen–Westerlaken C, Corel L, Van den Broeck J, et al. Reference values for height, height velocity, and weight in Turner’s syndrome. *Acta Paediatr* 1997; 86:937–942.
52. Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)I and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. *Pediatr Res* 1996;40:101–107.

53. Tanner JM, Lejarraga H, Cameron N. The natural history of the Silver-Russell syndrome: a longitudinal study of thirty-nine cases. *Pediatr Res* 1975;9:611-623.
54. Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, Preece MA, Ranke MB. Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr* 1995;154:958-968.
55. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010; 126: 746-759.
56. Kirk J. Indications for GH therapy in children. *Arch Dis Child* 2011. doi: 10.1136/adc.2010.186205.
57. Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet* 1986; 30:150-153.
58. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, et al. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 1988; 148:220-227.
59. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, et al. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow up study. *Arch Dis Child* 2007; 92:128-132.
60. Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 2003; 123A:68-71.
61. Kirk JMW, Betts PR, Butler GE, et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. *Arch Dis Child* 2001; 84:440-443.
62. Dahlgren J. GHtherapy in Noonan syndrome: review of final height data. *Horm Res* 2009; 72 (Suppl 2):46-48.
63. Huber C, Rosilio M, Munnich A, Cormier-Daire V. French SHOX GeNeSIS Module. High incidence of SHOX anomalies in individuals with short stature. *J Med Genet* 2006; 43: 735-9.

64. Léger J, Limoni C, Czernichow P. Prediction of the outcome of growth at 2 years of age in neonates with intra uterine growth retardation. *Early Hum Dev* 1997 ; 48 : 211-23.
65. Hokken-Koelega ACS, De Ridder MA, Lemmen RJ, *et al.* Children born small for gestational age: do they catch up. *Pediatr Res* 1995; 38: 267-71.
66. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small for gestational age infants : From birth to final height. *Pediatr Res* 1995 ; 38 : 733-9.
67. Léger J, Levy Marchal C, Bloch J, *et al.* Reduced final height and indications for early development of insulin resistance in a 20 year old population born with intra uterine growth retardation. *BMJ* 1997 ; 315 : 341-7.
68. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 1587-93.
69. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Kolega A. Adult height after long term, continuous growth hormone treatment in short children born small for gestational age : results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 : 3584-90.
70. De Zegher F, Hokken-Koelega. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics* 2005; 115: e458-e462.
71. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, *et al.* Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 125-31.
72. Fjellestad-Paulsen A, Simon D, Czernichow P. Short children born small for gestational age and treated with growth hormone for three years have an important

catch-down five years after discontinuation of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1234-9.

73. Freemark M. Editorial: Growth hormone treatment of "idiopathic short stature": not so fast. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3138-9.

74. Wit J, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 2005; 146:45-53.