

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire

Intitulé :

APPROCHE GÉNÉTIQUE ET BIOLOGIQUE
DU RETARD DE CROISSANCE

Présenté et soutenu par : Atrous Khaoula
Barkat Amina

Le : 01 /07/2015

Jury d'évaluation :

Président du jury : Pr SATTI D (Professeur de l'université de Mentouri Constantine).

Rapporteur : Pr BENMEBAREK (Professeur de la faculté Médecine, Constantine).

Examineurs : Pr BENMOUHAMED (Professeur de la faculté Médecine, Constantine).

Année universitaire
2014 – 2015

*Au Nom de Dieu, le Tout Miséricordieux, le
Très
Miséricordieux*

*Merci dieu tout puissant, qui m'a honoré d'être
parmi ceux qui savent lire et écrire, et qui a
guidé mes pas sur le chemin de la science.
Je l'implore de m'éclairer et de me guider sur le
droit chemin*

Remerciement

*C'est avec sincérité que nous remercions notre encadreur **Pr BENMEBAREK KARIMA** qui a accepté avec toute modestie de nous encadrer, pour sa disponibilité, ses conseils avisés, ses exigences, et son esprit critique qui ont concouru à la réalisation de ce travail malgré ses multiples charges, tout le long de l'année*

*Nous tenons à remercier la responsable de spécialité **Mme SATTI** pour sa patience et surtout pour sa confiance, ses remarques et conseils, sa disponibilité et sa bienveillance.*

On voudra également remercier les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Ainsi que le personnel et les enseignements de la spécialité de génétique.

*Nous tenons aussi à remercier toutes les techniciennes du laboratoire d'hormonologie du **CHU** et nous remercions **Dr BOUKHELKHAL** Unité de Cytogénétique **et Dr KHENSAL** Maître - Assistante au service.*

Nos remerciements touchent à la fin et c'est le moment de remercier tous les membres de nos familles, en commençant par nos parents qui nous ont toujours soutenus et dont la patience et l'encouragement nous ont été très précieux durant nos années d'études.

Dédicaces

Ce travail modeste est dédié :

*A mes parents,
Halima ;et Badaoui*

*A mes belles sœurs Phaima, Izdihar et
Nedjma*

A tous mes familles

*A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la
force de continuer*

khaoula

Dédicaces

Ce travail modeste est dédié :

A mon père Hocine

À ma belle-mère Habiba

À la mémoire de mon grand-père El Bachir miséricorde de Dieu

*À mes proches de mes frères Mourad, Achraf, Wassim et la fiancée de mon frère
Zeineb Soutteba*

À toute la famille ; mes tentes et leurs maris

A mon oncle et Sa femme

À tous mes amis ;

À tous mes chers enseignants qui ont enseigné moi ;

Amina

Abréviation:

- **ACTH:** adrenocorticotropie hormone.
- **CHU:** Centre hospitalier universitaire
- **CRP:** C-réactive protéine
- **DS:** Déviations standards.
- **ERK:** Europees Referentie Kader.
- **FGFR3:** fibroblast growth factor receptor 3.
- **FSH:** Follicle-stimulating hormone.
- **GH:** Growth hormone ou hormone de croissance.
- **GHRH:** Growth-hormone-releasing hormone.
- **GH RH-R:** récepteur d'hormone de croissance.
- **GHD:** déficit d'hormone de croissance, Growth hormone deficit
- **GH/IGF1:** hormone de croissance/ insulin-like growth factor 1.
- **hGH:** hormone de croissance humaine.
- **IGFBP3:** Insulin-like growth factor binding protein 3.
- **IGHD:** Isolated growth hormone deficit.
- **IGF:** insulin-like growth factor, appelés ainsi du fait d'une structure proche de celle de l'insuline, ou somatomédines
- **IGF-1:** Insulin-like growth factor 1 ou somatomédine A.
- **IGF-2:** Insulin-like growth factor 2 ou somatomédine C.
- **IRM:** imagerie par résonance magnétique.
- **JAK 2:** janus kinase 2.
- **LH:** Lymphome de Hodgkin.
- **LH-RH:** luteotropic hormone-releasing hormone.
- **NFS:** Numération Formule Sanguine.
- **PROP:** paired-like homeobox 1.
- **PTI:** Petite Taille Idiopathique.
- **rh-IGF1:** Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-1.
- **RCI:** Retard de Croissance Idiopathique.
- **RSC:** Retard staturaux constitutionnels.
- **STAT:** Signal Transducer and Activator of Transcription.
- **STAT5B:** signal transducer and activator of transcription 5B.

- **SHOX**: pour Short stature Homeo X.
- **SRIF**: somatotropin release-inhibiting factor.
- **ST**: Syndrome de Turner.
- **Trh** : thyreoliberine –thyrotropin releasing hormone.
- **TSH**: Thyroid Stimulating Hormone.
- **VC**: Vitess de croissance.
- **VS**: Vitesse de sedimentation.

List de figures:

Chapitre I

Figure	Légende	Page
Figure 01	Facteurs de contrôle de l'axe somatotrope.	03
Figure 02	Evolution de la vitesse de croissance.	07
Figure 03	Courbe de la croissance.	10

Chapitre II

Figure	Légende	Page
Figure 04	Automate de dosage l'hormone de croissance	26

Chapitre III

Figure	Légende	Page
Figure 05	Modèle de caryotype normal.	28;29
Figure 06	Caryotype d'une délétion complète de chromosome X.	28
Figure 07	Caryotype exemplaire d'iso chromosome de chromosome X.	29
Figure 08	Répartition des malades selon le sexe.	30
Figure 09	Répartition des malades selon l'âge.	30
Figure 10	Répartition des malades selon le retard pondéral.	31
Figure 11	Répartition des malades selon le retard statural.	31
Figure 12	Test d'hypoglycémie insulinique (HI) sur GH.	33
Figure 13	Test d'Avlo glucagon sur GH.	33
Figure 14	Pic de GH après la réalisation de deux tests.	34
Figure 15	Répartition des malades selon le type du déficit.	35
Figure 16	Principales étiologies retrouvées.	35

Liste de tableaux:

Chapitre I

Tableau	Légende	Page
Tableau 01	Evaluation biologique d'une petite taille.	12
Tableau 02	Les principaux syndromes génétiques avec petite taille et leur étiologie.	14

Chapitre III

Tableau	Légende	Page
Tableau 03	Résultats de caryotype.	27
Tableau 04	Signes dysmorphiques et cliniques pour nos patients.	32

Sommaire

Introduction	01
Chapitre I : Etude bibliographique	
1. Physiologie de la croissance	02
2. Régulation de l'axe somatotrope	02
2.1. Structure de l'hormone de croissance.....	02
2.2. Les régulateurs de la sécrétion de GH.....	03
2.2.1. Les Neurohormones	03
3. Déterminants de la croissance staturale	04
3.1. Déterminants hormonaux	04
3.1.1 Hormone de croissance [GH]	04
3.1.2 Hormones thyroïdiennes	04
3.1.3 Stéroïdes sexuels	05
3.2. Déterminants génétiques	05
3.3. Déterminants environnementaux	05
3.3.1 Facteurs nutritionnels	05
3.3.2 Facteurs psychologiques et socio-économiques	06
4. déroulement de la croissance normale	06
5. Evaluation de la croissance	07
5.1. Les paramètres mesurés	07
5.1.1. La taille	07
5.1.2. Le poids	07
5.2. Les paramètres calculés	07
5.2.1. La vitesse de croissance (cm/ans)	07
5.2.2. Le poids par rapport à la taille	08
5.2.3. L'indice de corpulence ou indice de Quételet (kg/m ²)	08
5.3. Les valeurs de références	08
6. Étude pondérale	08
6.1 Déterminants de la croissance pondérale	08
6.2 Déroulements de la croissance pondérale	08
6.3 Evaluation du statut pondéral	09

2. Le retard de croissance	09
2.1. Définition	09
2.2. Conduit à tenir	10
2.2.1 Examens de la courbe de croissance staturo-pondérale	10
2.2.2 Interrogatoire et examen clinique	10
A. Interrogatoire	10
B. Examen clinique	11
C. Examen complémentaire	11
2.3. Etiologie	12
2.3.1. Causes organiques non endocriniennes	12
2.3.2. Causes constitutionnelles génétiques	13
2.3.3 Causes endocriniennes	15
2.3.3.1. Hypothyroïdie	15
2.3.3.2. Hypercorticismes endogène ou iatrogène	15
2.3.3.3. Déficit en GH (GHD)	15
2.3.4. Retard statural associé à une petite taille de naissance	16
2.3.5. Retard statural familial ou constitutionnel	16
2.4. Les retards de croissance idiopathiques	16
2.5. Génétique	18
2.6. Traitement	21
 Chapitre II : Matériel et méthode	
1. Objectif	22
2. Type d'étude	22
2.1 Etude biologique	22
2.1.1. Exploration cytogénétique	22
2.1.2. L'exploration biochimique	23
 Chapitre III : Résultats et discussion	
I) Etude cytogénétique	27
II) Exploration biochimique	29
1. Description des patients	29
2. Bilan hormonal	32
3. Etiologies	35
III). Discussion	36

IV). Conclusion 42

Références bibliographiques 43

Annexes

Résumé en français

Résumé en anglais

Résumé en arabe

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 leurs pleines capacités fonctionnelles.

Elle peut être divisée en plusieurs phases, chacune de ces phases a des spécificités en matière d'importance relative de chaque déterminant, de vitesse de croissance, de maturation qui doivent être pris en compte dans le cadre de l'évaluation.

Le retard de croissance staturale (RS) est un motif fréquent de consultation en pédiatrie et en endocrinologie.

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, à des maladies chroniques ou squelettiques, à des anomalies hormonales ou des maladies constitutionnelles.

Le retard de croissance par déficit en GH dans les sociétés suggère l'existence de profonds bouleversements métaboliques, il est plus souvent idiopathique et difficile à diagnostiquer.

Notre travail comporte d'une part une description clinico-biologique des retards de croissance et les différentes étiologies, d'autre part une approche moléculaire visant à mieux comprendre les gènes impliqués dans cette pathologie et les principaux outils biologiques d'exploration.

CHAPIER I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Physiologie de la croissance

La physiologie de la croissance humaine englobe la période dynamique commençant par le clivage du zygote et se terminant par la fin de l'adolescence, qui est marquée par l'arrêt de la croissance des os longs.

La croissance linéaire se construit sur l'infrastructure squelettique, les *chondrocytes* (Cellule ovoïde à noyau excentré, constitutive du cartilage adulte, dérivant du chondroblaste.) présents dans le cartilage de la plaque de croissance prolifèrent, augmentent de volume et s'ossifient, avec une fusion ultime des régions *épiphyssaires* distale et métaphysaire centrale.

Ce processus complexe est influencé par des facteurs génétiques, nutritionnels, environnementaux et hormonaux qui varient avec les phases de la croissance.

Ces phases sont celles de la vie prénatale, de la petite enfance, de l'enfance et de l'adolescence (1).

2. Régulation de l'axe somatotrope

2. 1. Structure de l'hormone de croissance:

- *L'hormone de croissance (GH)* est une hormone polypeptidique synthétisée par les *cellules somatotropes de l'antéhypophyse*.

- Pour 70 à 75 %, elle est synthétisée sous la forme d'une chaîne polypeptidique de **191 acides aminés** d'un poids moléculaire de **22 Kda**, pour 5 à 10 % d'un poids moléculaire de **20 Kda** et pour les 5 à 10 % restant il s'agit de formes diamides, acétylées ou polymérisées des 2 formes précédentes.

- Les 2 formes de **20** et **22 Kda** sont codées par un seul *gène GH-1* ou *hGH-N* (*h= human N=normal*) porté par le bras long du *chromosome 17* (2).

- L'essentiel de l'activité biologique est portée par la forme **22 Kda** même si l'on sait que l'administration de *GH* recombinante **20 Kda** chez l'homme augmente de façon significative *l'IGF1* (*Insulin-like growth factor* ou *somatomédine A*) et les acides gras libres.

- La sécrétion de *GH* par l'antéhypophyse est très complexe, elle est régulée par la *GHRH* (*Growth-hormone-releasing hormone*) stimulatrice et la somatostatine inhibitrice.

- La *GH* circulante agit sur de nombreux tissus cibles pour réguler les mécanismes clés de la croissance et du métabolisme.

2.2. Les régulateurs de la sécrétion de GH:

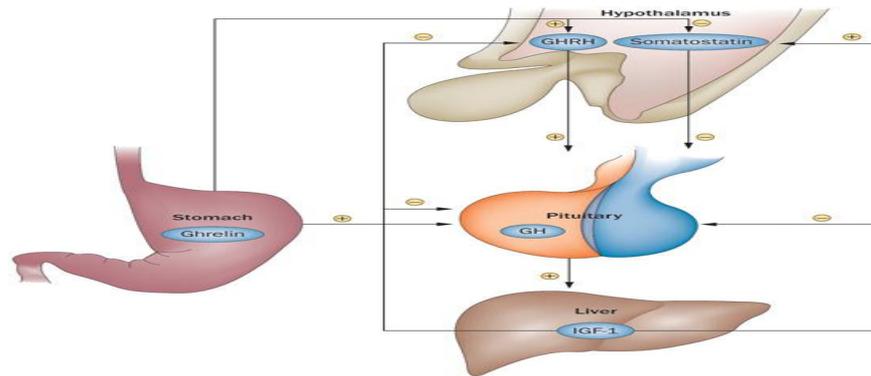


Figure 01 : Facteurs de contrôle de l'axe somatotrope (2).

2.2.1. Les Neurohormones

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

➤ **La GHRH (growth hormone releasing hormone):**

- Elle est synthétisée par l'hypothalamus au niveau du noyau arqué essentiellement.
- L'administration de **GHRH** intra veineuse entraîne une libération de **GH** proportionnelle à la dose administrée (3).

➤ **La Somatostatine**

- Elle est synthétisée au niveau du noyau arqué et du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.
- Elle inhibe la libération de **GH** mais pas sa synthèse.
- Elle inhibe la sécrétion de **TSH, insuline et glucagon** dont les effets métaboliques interviennent dans la régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance.

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

➤ **La ghréline :**

- Il s'agit d'une protéine récemment isolée dans l'estomac de **28 acides aminés**.
- Elle correspond au ligand endogène des récepteurs sécrétagogues de la **GH** (4).
- Cette protéine a également été retrouvée dans le noyau arqué de l'hypothalamus où elle pourrait jouer un rôle de stimulation de la **GHRH** et d'inhibition de la **somatostatine**.
- Elle active les récepteurs sécrétagogues de la **GH** mais selon des observations son rôle dans la régulation de la sécrétion de **GH** physiologique n'est pas clairement établi.

Elle a des effets additifs avec la **GHRH** (5).

➤ **La TRH (thyreolibérine –thyrotropin releasing hormone):**

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

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

3. Déterminants de la croissance staturale

3.1. Déterminants hormonaux

3.1.1 Hormone de croissance

L'hormone de croissance (GH) occupe une place centrale dans la régulation de la croissance.

- **Rôle de la GH** : L'action de **GH** se fait soit directement, soit par l'intermédiaire de *somatomédine* ou **IGF (insulin-like growth factor)** dont il existe deux types **IGF1** et **IGF2 (insulin-like growth factor 2)**.

La majorité des actions de **GH** se fait par l'intermédiaire de **IGF1**, qui stimule la croissance des cartilages de conjugaison (6).

- Contrôle de la sécrétion de GH

Sous la dépendance de deux hormones hypothalamiques :

La somatolibérine : qui stimule directement la synthèse et la libération de **GH** par l'hypophyse.

La somatostatine : inhibe la production de **GH**.

Sous la dépendance d'hormones périphériques : **IGF1**, **ghréline** et la **leptine** (7).

- Modalités de la sécrétion de la GH

La **GH** est sécrétée de façon pulsatile pour les quatre cinquièmes environ, la sécrétion est nocturne, la sécrétion est maximale en période post-natale et au cours de la puberté, puis diminue ensuite avec l'âge (8).

3.1.2 Hormones thyroïdiennes

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

3.1.3 Stéroïde sexuels

Accélèrent la vitesse de la 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.

Glucocorticoïdes: Jouent un rôle négatif sur la croissance et leur excès inhibe la croissance (7).

3.2. Déterminants génétiques

Le mécanisme génétique intervenant sur la croissance concerne différents gènes impliqués dans la synthèse des hormones et de leurs récepteurs.

Les différences de taille entre les individus sont corrélées à trois niveaux :

Ethnique : intervient le patrimoine génétique et le milieu environnemental.

Familial : il est important de tenir compte de la taille des deux parents. L'influence de l'hérédité est évaluée à **80%** par Falkner (9).

La formule suivante est communément admise :

([Taille du père+ Taille de la mère] + /-13cm)/2 (+13 pour les garçons et – 13 pour les filles).

Individuel : variations des tailles des enfants au sein d'une même famille.

3.3. Déterminants environnementaux

3.3.1. Facteurs nutritionnels

Lors de la croissance, les besoins nutritionnels de l'enfant sont d'autant plus importants qu'ils doivent couvrir le métabolisme de base, les différentes fonctions nécessaires au maintien d'un bon état général, mais aussi permettre la croissance et le développement de l'enfant.

Les besoins énergétiques sont particulièrement importants, surtout les **12** premiers mois de la vie.

Du fait de cette évolution inverse, les besoins énergétiques au cours de la première année varient peu et sont estimés à **92 kcal/kg/j**.

Les apports protéiques doivent compenser les pertes obligatoires, assurer les besoins de maintenance et permettre le développement de la masse musculaire et du squelette.

Les protéines ne devraient pas représenter plus de **20 %** de l'apport énergétique total.

Les glucides doivent assurer **50 à 55 %** de l'apport énergétique total.

Ils doivent aussi fournir à l'enfant les acides gras polyinsaturés, des sels minéraux, des oligo-éléments et les vitamines nécessaires à la croissance de l'enfant, notamment la **vitamine D** pendant la 1ère année de vie puis pendant la période hivernale jusqu'à l'âge de **3 ans** (10).

3.3.2. Facteurs psychologiques et socio-économiques

L'importance des facteurs psychologiques dans le modèle pathologique constitué par le nanisme psychosocial, dans le quel le retard de croissance s'accompagne d'un taux **d'IGF1** effondré, alors que la sécrétion de **GH** est normale.

Les 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 (11).

4. déroulement de la croissance normale

La croissance normale est un phénomène continu, que l'on peut séparer en quatre parties fœtales, nourrisson (**0 à 4 ans**), enfance (**4 à 12 ans**), et puberté.

A. Étape fœtale

Cette étape est rapide (**50 cm en 9 mois**) et sous la dépendance des apports nutritionnels par le placenta, de l'insuline et de **l'IGF2** (12).

B. Étape nourrisson

La croissance du nourrisson est également rapide, mais décroît rapidement (**24 cm** la première année, **12** la seconde). Elle est sous la dépendance essentielle de la nutrition et des hormones thyroïdiennes (12).

C. Étape enfance

La croissance de l'enfance est plus lente et décroît progressivement jusqu'à la puberté (**7 cm/an à 4 ans et 4,5 cm/an à 12 ans**).

Elle est sous la dépendance importante de la génétique, de **l'axe GH/IGF1** et des hormones thyroïdiennes (12).

D. Étape puberté

La croissance pubertaire est évidemment largement dépendante des stéroïdes sexuels mais nécessite l'ensemble des facteurs nécessaires à la croissance de l'enfance pour se dérouler normalement (12).

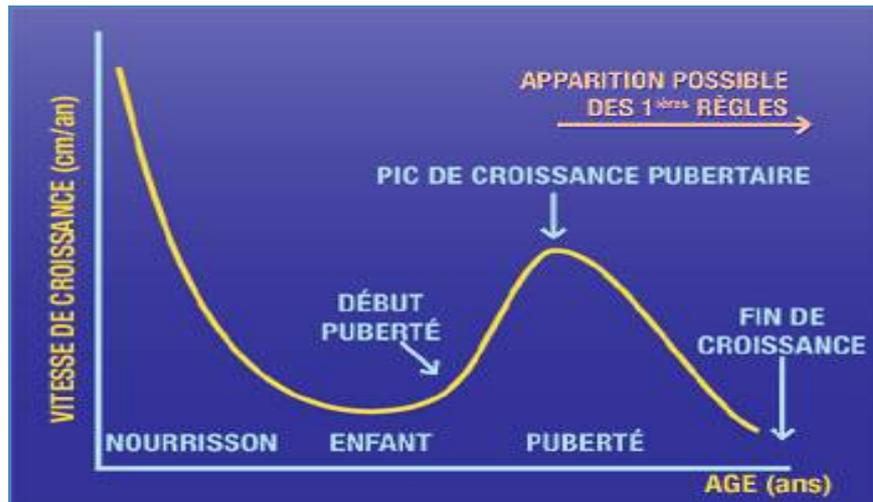


Figure 0 2: Evolution de la vitesse de croissance (13).

5. Evaluation de la croissance

5.1. Les paramètres mesurés

5.1.1. La taille

Elle est mesurée en position couchée jusqu'à l'âge de **2-3 ans** puis debout.

Le choix de la mesure doit être donc précis surtout lorsqu'on est dans la tranche d'âge autour de **2-3 ans** de même, il existe des petites variations entre plusieurs mesures successives et entre les mesures matinales et vespérales (14).

5.1.2. Le poids

La mesure du poids est une opération fréquente et banale en médecine, qu'il importe néanmoins d'effectuer avec minutie, sujet déshabillé (14).

5.2. Les paramètres calculés

5.2.1. La vitesse de croissance (cm/ans)

La vitesse de la taille et le poids est un marqueur essentiel de la croissance. Elle correspond au nombre de centimètre acquis en une année. L'idéal est de la calculer à un an d'intervalle. Elle peut se calculer sur une période plus réduite (mais d'au moins 6 mois) mais en sachant que la marge d'erreur en extrapolant à un an dépend de la qualité des mesures de référence (14).

5.2.2. Le poids par rapport à la taille

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

5.2.3. L'indice de corpulence ou indice de Quételet (kg/m²)

Il transforme le poids en une valeur indépendante de la taille, et reflète au mieux l'état nutritionnel et la masse grasse du sujet. Il se calcule par le rapport du poids sur la taille au carré et s'exprime en percentile (14).

5.3. Les valeurs de références

La croissance d'un enfant est dite normale si les paramètres auxologiques évoluent de manière parallèle aux courbes de références dans un même couloir entre + 2 et - 2 *déviations standard* ou entre le 3^o et le 97^o percentile (12).

6. Étude pondérale

6.1. Déterminants de la croissance pondérale

- **Tissu adipeux** : c'est une véritable glande endocrine.

Chez les adultes, le tissu adipeux est formé majoritairement d'adipocytes dits « *BLANCS* ».

Chez les nouveau-nés, il existe des adipocytes dits « *BRUNS* » qui auraient une potentielle anti-obésité par leur capacité à brûler des graisses (15).

- **Rôle de la balance énergétique** : le niveau de corpulence dépend principalement de l'équilibre entre les apports et les dépenses énergétiques.

Actuellement, les situations de dénutrition sont plus rares que les situations d'excès pondéral.

- **Autres déterminants** : de nombreux autres déterminants sont impliqués dans la croissance pondérale, tels que les facteurs génétiques, psychologiques et socio-économiques.

6.2. Déroulement de la croissance pondérale

Au cours de la croissance, la corpulence varie de manière physiologique, elle augmente la première année de la vie, puis diminue jusqu'à six ans et croît à nouveau jusqu'à la fin de la croissance.

6.3. Évaluation du statut pondéral

Il a été montré que le *poids (kg) / taille (m²)* était l'indice le plus lié au poids et à la masse grasse, tout en étant indépendant de la taille. Il s'agit de l'indice de Quételet.

2. Le retard de croissance

2.1. Définition

Une personne est dite « de petite taille » lorsque sa taille est inférieure ou égale au 3^e percentile ou à -2 DS au-dessous de la taille moyenne pour un âge, un sexe et dans une population donnée. (16).

Les raisons qui incitent à prendre en charge un retard de croissance, sont diverses :

- Le retard de croissance peut être le premier signe d'un processus pathologique qui peut mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel de l'enfant, tel un craniopharyngiome ou un syndrome de Turner.
- Un retard de croissance pendant l'enfance peut se compliquer d'une petite taille adulte, soit schématiquement une taille inférieure à **163 cm** pour les garçons et à **151 cm** pour les filles (**limite – 2 DS des tailles adultes**).
- Certains retards de croissance peuvent entraîner des conséquences psychologiques et parfois professionnelles pour l'avenir de l'enfant.
- Enfin méconnaître un retard de croissance c'est risquer de ne pas identifier une situation potentiellement accessible à un traitement qui permettrait d'améliorer voire de normaliser la taille. Il faut donc se préoccuper d'un enfant présentant une taille inférieure à **- 2 DS**. De même il faut identifier les enfants à risque de présenter un retard de croissance :
- Soit du fait d'une pathologie connue et pouvant retentir sur la croissance.
- Soit en présence d'une taille encore statistiquement normale mais s'aggravant régulièrement. Dans ces cas- là une surveillance minutieuse de la croissance, tous les **6 mois** jusqu'à la fin de la croissance est une absolue nécessité et un enclenchement d'explorations complémentaires (voire d'une thérapeutique) pourrait alors se discuter avant que l'enfant dépasse « la barre des **-2 DS**» (17).

2.2. Conduit à tenir

2.2.1 Examens de la courbe de croissance staturo-pondérale

C'est une démarche indispensable dans l'approche d'un retard de croissance chez l'enfant. Cette courbe de croissance (*courbes de taille, de poids et éventuellement d'indice de corpulence*) permet:

- D'apprécier l'importance du retard de croissance par le calcul du retard de taille en ***DS/âge***.
- D'établir la vitesse de croissance et donc de différencier les retards de croissance à vitesse de croissance normale (*le retard est ancien et ne s'aggrave pas*) et les retards de croissance à vitesse de croissance ralentie (*le retard est récent et s'aggrave*).
- De déterminer l'âge statural qui est l'âge qui correspond à la taille de l'enfant.
- De comparer l'évolution du poids à l'évolution de la taille (*poids en rapport avec la taille*) (14).

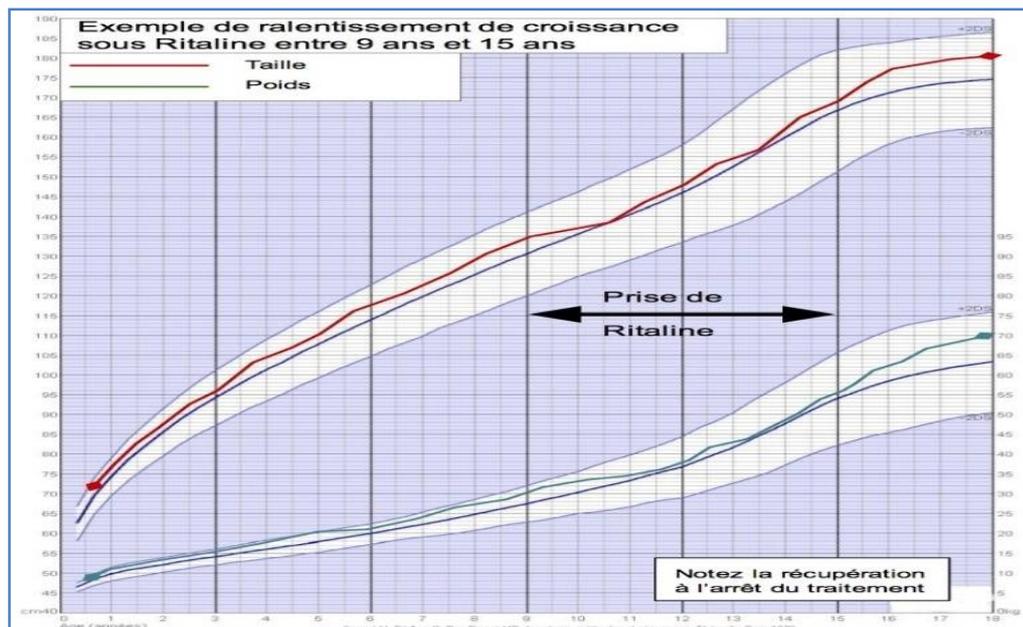


Figure 03 : Courbe de la croissance (18).

2.2.2. Interrogatoires et examen clinique

A. Interrogatoire

➤ Antécédents familiaux

L'existence de petite taille familiale

- Une petite taille familiale.
- Une pathologie génétique.
- L'existence de retard pubertaire chez l'un des parents évoque

- Un retard simple de puberté.
- Un déficit gonadotrope familial.
- Le niveau socio-économique défavorisé faire chercher une carence nutritionnelle
- Les antécédents de retard de croissance intra-utérin d'hypoglycémie et le micropénis orientent vers un hypopituitarisme
- Le contexte psychoaffectif oriente vers un nanisme psychosocial (19).
 - **L'histoire personnelle**
 - Le développement psychomoteur
 - Le niveau scolaire.
 - Les maladies chroniques.
 - La prise de corticoïdes.

B. Examen clinique

Il s'attache plus particulièrement à :

- ❖ Apprécier l'existence d'éléments malformatifs :
 - anomalie de la ligne médiane (fente labiale et/ou palatine, incisive médiane unique, micropénis...) pouvant être associée à des anomalies hypothalamo hypophysaires.
 - anomalies dysmorphiques évoquant un ***syndrome de Turner***.
 - anomalies osseuses évoquant une dystrophie osseuse.
 - ensemble syndromique évocateur d'un déficit en ***hormone de croissance*** (faciès poupin, nez ensellé, petit menton, adiposité du tronc, voix haut perchée)
- ❖ Rechercher des anomalies évocatrices d'une pathologie des grands appareils.
- ❖ Coter la puberté pour les enfants en âge de puberté pour rechercher un retard pubertaire (19).

C. Examen complémentaire

Le tableau suivant démontre les principales explorations biologiques utilisées :

Tableau 01 : Evaluation biologique d'une petite taille (20).

Exploration simple	Exploration spécialisée
<ul style="list-style-type: none"> –âge osseux (systématique) –hémogramme, VS, CRP, électrophorèse des protides –ionogramme sanguin, créatinémie, calcémie, phosphorémie, fer sérique –anticorps anti-transglutaminase et dosage pondéral des immunoglobulines –bandelette urinaire –test de la sueur –T4, TSH, IGF-1 –caryotype sanguin chez la fille 	<ul style="list-style-type: none"> –tests de stimulation de l'hormone de croissance ± bilan hypophysaire (prolactine, cortisol) et pubertaire (stéroïdes sexuels, test au LHRH) –biopsie jéjunale si anticorps maladie coeliaque positifs

2.3. Etiologie

2.3.1. Causes organiques non endocriniennes

2.3.1.1. Maladies digestives malnutrition

La maladie cœliaque peut être asymptomatique dans l'enfance et sans effet sur la croissance staturo-pondérale. La positivité des anticorps anti-gliadine, réticuline, endomysium pose le diagnostic, qui est confirmé par des biopsies du grêle. Une maladie de crohn est évoquée devant un syndrome inflammatoire associé ou non à des troubles digestifs.

L'anorexie et les carences d'apports retentissent sur la croissance. Le déficit pondéral en général est plus important que le retard statural (21).

2.3.1.2. Maladies non digestives

Toutes les maladies chroniques retentissent sur la croissance car elles entraînent une augmentation du métabolisme de base et souvent une anorexie (maladie rénale ; maladie pulmonaire chronique, l'encéphalopathie chronique, les cardiopathies...).

2.3.2. Causes constitutionnelles génétiques

2.3.2.1. Maladies osseuses

Elles sont suspectées lorsqu'il existe des anomalies de proportion des segments osseux, des antécédents familiaux de retard, un retard statural. Leur diagnostic repose sur des radiographies de squelette. L'achondroplasie et l'hypochondroplasie sont en rapport avec des mutations du récepteur du facteur de croissance fibroblastique *FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3)* (22).

2.3.2.2. Maladies syndromiques de l'enfant

Le retard statural est fréquent dans ce groupe de maladies associant souvent un retard mental et un syndrome poly malformatif (syndrome de Noonan, Prader-willi, Siver-Russel...). Un caryotype doit être réalisé facilement pour le diagnostic, et le tableau suivant montre les principales maladies syndromique :

Tableau 2 : Les principaux syndromes génétiques avec petite taille et leur étiologie (24).

Syndrome	Etiologie génétique
Bloom	Instabilité chromosomique
Cornelia de lange	Monogénique
Down	Chromosomique (trisomie 21)
Dubowitz	Inconnue
Prader –willi	Délétion chromosomique, empreinte parental
Robarts	Instabilité chromosomique
Robinow	Monogénique
Rubinstein – taybi	Monogénique
Seckel	Monogénique
Noonan	Monogénique
Silver –russel	Dysomie uniparentale, hétérogène
Smith –lemli –opitz	Monogénique
Turner	Chromosomique (45 X)

2.3.2.3. Syndrome de Turner

Il affecte une fille sur **2500** à la naissance et doit être évoqué devant tout retard statural en apparence isolé chez la fille. L'examen s'attache à rechercher des signes dysmorphiques et / ou des malformations (19).

Le diagnostic est confirmé par le caryotype (*Monosomie de l'X, anomalie de l'X, mosaïque...*).

Le traitement est double : **GH** qui est poursuivi jusqu'à la fin de la croissance et traitement substitutif par les œstrogènes puis les oestroprogestatifs, débuté dès que l'âge osseux est supérieur à **11 ans** (23).

2.3.3 Causes endocriniennes

2.3.3.1. Hypothyroïdie

Le retard de croissance est associé à une prise pondérale. Le plus souvent, elle est d'origine périphérique acquise (thyroïdite d'Hashimoto, irradiation cervicale ou chimiothérapie).

L'hypothyroïdie congénitale, dans les pays où le dépistage néonatal systématique permet de mettre en place un traitement ne donne que rarement lieu à un retard statural (25).

2.3.3.2. Hypercorticismes 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. Le diagnostic est souvent tardif.

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.

2.3.3.3. Déficit en GH (GHD)

- **Le déficit en GH congénital**

N'entraîne presque pas d'altération de la taille de naissance; la croissance staturale s'infléchit entre les âges de *0* et *3 ans*.

Ses principales causes sont des anomalies morphologiques de la région hypothalamo-hypophysaire (hypoplasie de l'antéhypophyse, posthypophyse ectopique avec ou sans interruption de tige pituitaire, dysplasie septo-optique), souvent associées à d'autres déficits hypophysaires. À la période néonatale, il peut exister des hypoglycémies, un micropénis chez le garçon. D'autres anomalies de la ligne médiane peuvent être observées : colobome irien ou rétinien, fente palatine, agénésie des incisives latérales. Au terme de quelques mois ou années, le déficit en *GH* peut être identifiable devant une obésité tronculaire, un faciès poupin avec une ensellure nasale marquée et un front bombé.

- **Le déficit en GH acquis**

Entraîne une cassure staturale. Ses principales causes sont des tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire (craniopharyngiome, germinome, gliome, astrocytome), l'irradiation crânienne, l'hydrocéphalie, un traumatisme crânien (26).

▪ Le déficit en GH idiopathique

Un infléchissement progressif de la taille, aucune anomalie de la région hypothalamo-hypophysaire n'est décelable.

Le diagnostic repose sur l'évaluation du taux plasmatique *d'hormone de croissance* au cours d'un test de stimulation pharmacologique, évaluant la réserve hypophysaire en *GH*.

On conclut à un déficit en *GH* si le pic de *GH* est inférieur à **20 mUI/L** lors de deux tests distincts. Ces explorations sont complétées par une évaluation des taux *d'IGF-1* et *IGF-BP3*, un âge osseux retardé, une exploration des autres fonctions hypophysaires (thyroïdienne, corticotrope, prolactinique, gonadotrope), ainsi qu'une *IRM* cérébrale centrée sur la région hypothalamo-hypophysaire (26).

2.3.4. Retard statural associé à une petite taille de naissance

La petite taille de naissance affecte par définition **2,5 %** des naissances en France. Dans plus de **85 %** des cas, les enfants normalisent leur taille avant l'âge de **2 ans**. Cependant, un retard statural persiste chez **15 %** des enfants, les chances de rattrapage sont alors très faibles (27).

2.3.5. Retard statural familial ou constitutionnel

C'est la cause la plus fréquente de *retard statural* (**40 % des cas**); cependant, il s'agit d'un diagnostic d'élimination (28).

Certains éléments permettent d'évoquer le diagnostic : petites tailles des parents, *VC* stable (après mise sur le couloir génétique durant les trois premières années), âge osseux en rapport avec l'âge chronologique, ensemble des explorations normal. Aucun traitement n'est à envisager (aux États-Unis, depuis quelques années, ces enfants peuvent bénéficier d'un traitement par *GH* si le retard statural est $\leq -2,5 DS$).

2.4. Les retards de croissance idiopathique

Les indications de *petite taille idiopathique (PTI)* ont été développées à la 1^{ère} fois aux États-Unis et la 2^{ème} en Europe.

Le terme *PTI* est utilisé pour caractériser des enfants très petits (i.e. $-2 DS$ ou plus par rapport à la taille normale) par rapport aux enfants de même âge et de même sexe, que ce soit pour des raisons indéterminées ou liées à l'hérédité.

La *PTI* constitue le diagnostic le plus fréquent en cas de *retard de croissance statural* et également un groupe de patients hétérogènes.

Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion fondé sur l'absence de cause identifiée de petite taille, *en 1996*, un consensus d'expert a divisé les *PTI* en petite taille familiale et petite taille non familiale.

La cause de la petite taille n'est par définition pas connue et les enfants présentant une *PTI* ne sont pas déficitaires en *hormones de croissance* (29).

La définition du *RCI* demeure paradoxalement floue, même au sein d'équipes spécialisées en endocrinologie pédiatrique.

Sous cette rubrique, on associe les petites tailles constitutionnelles, génétiques, essentielles, familiales, dont le seul dénominateur commun reste l'absence de déficit vrai en hormone de croissance (30).

Le *RCI* se définit en réalité par :

- Un retard de croissance supérieure à *-2DS*.
- Avec une taille normale à la naissance.
- Une taille finale adulte à *-2, -3DS*.
- Une taille des parents sub-normale.
- Une sécrétion de *GH* normale.
- Des valeurs *d'IGF1* normales / basses (25).

Les études de biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence certaines altérations génétiques responsables des anomalies dues soit à:

- 1 – une mutation du gène de *GH*, caractérisée par une mutation sur les Isoleucines du récepteur de *GH* qui permette d'activer *l'ERK*.
- 2 - Mutation du gène du récepteur de *GH* (Syndrome de Laron partiel).
- 3 - Anomalies de la phosphorylation de la tyrosine kinase du gène du récepteur de *GH*.
- 4 - Mutations de gènes impliqués dans les mécanismes transductionnels de la *GH* au niveau de

- *JAK 2 (janus kinase 2)* est une protéine de type tyrosine kinase impliquée dans plusieurs voies de signalisation cellulaire responsables principalement de la survie et de la prolifération cellulaire, *JAK2* est liée aux récepteurs de la famille des cytokines.

- *STAT-5b (signal transducer and activator of transcription 5B)*.

Des autre mutations qu'effectué au niveau du *IGF1* est données les anomalies suivent :

- 1- Anomalies (potentielles) du *R de l'IGF1*.
- 2- Anomalies (potentielles) de la cascade de transduction de *l'IGF1*.
- 3 - Anomalies (potentielles) de la réponse des chondrocytes à *l'IGF1*.

2.5. Génétique

2.5.1. Retards de croissance et anomalies des gènes de l'axe somatotrope

Les anomalies génétiques du développement hypophysaire ou des voies de biosynthèse de *l'hormone de croissance* ont en effet été étudiées sur le plan expérimental.

Leurs anomalies ont été recherchées dans différentes pathologies de la croissance où les explorations endocriniennes, mettaient en évidence une insuffisance de sécrétion en *GH*.

Diverses mutations ou délétions ont confirmé l'implication d'un certain nombre de gènes (*Pit 1, Lhx3, Lhx4, Hesx1, GH, récepteur du GHRH*) dans les pathologies des retards staturaux présentant un déficit de *GH* isolé ou associé à d'autres déficits hypophysaires (*TSH, prolactine LH, FSH, ACTH*) (1).

Pour les retards staturaux présentant une absence isolée et complète de *GH* dans le plasma ou une absence totale de réponse à la *GH* exogène, des anomalies concernant respectivement le gène de la *GH* ou de son récepteur (syndrome de Laron) a été mis en évidence.

En fait, dans une grande majorité de retards staturaux, l'exploration de la *GH* par les tests de stimulation est normale, associée à des taux variables *d'IGF-I et d'IGFBP-3* (31).

2.5.2. Les gènes impliqués dans le déficit isolé en hormone de croissance

✓ Le type 1A à transmission autosomique récessive

À la naissance la taille elle est normale, une hypoglycémie néonatale fréquente, et un *RC post-natal* précoce.

La *GH* plasmatique est effondrée comme *l'IGF-I*.

Le traitement par *rhGH* est rendu plus souvent inefficace par l'apparition d'anticorps *anti-GH*. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une macrodélétion des deux allèles du gène *GH-1* ou d'une mutation non-sens (32).

✓ Le type 1B à transmission autosomique récessive

La première anomalie moléculaire du *GH RH-R* (*récepteur d'hormone de croissance*) humain avec un codon stop conduisant à une molécule délitée des domaines transmembranaires et intracellulaires du récepteur.

L'anomalie moléculaire est une mutation non sens de *GH RH-R*, anomalie homozygote du récepteur entraîne un sévère nanisme en relation avec les mutations de ce gène et si les mutations à l'état hétérozygote retentissent sur la taille finale (32).

➤ déficits familiaux associés

PIT1 est un facteur de transcription vitale pour le développement, les mutations du gène *Pit-1* entraînent une absence de plusieurs hormones pituitaires *GH*, *TSH*, *PRL*. C'est un excellent exemple de pleiotropisme, c'est-à-dire d'effets phénotypiques multiples dus à un seul gène. Les premiers cas humains rapportés *en 1992* avaient été précédemment publiés comme des hypothyroïdies centrales sans rattrapage de taille malgré le traitement thyroïdien, jusqu'à ce que le déficit en *GH* et *PRL* ait mis sur la voie des mutations dominantes ou récessives de *Pit-1* (33).

➤ Autre anomalie responsable de retards de croissance

Mutation de gène GHR

Localisé sur le *chromosome 5*, il s'étend sur *87 Kb* et comporte *9 exons* codants de *2 à 10*. Les anomalies du *GHR* consistent en délétion, mutation non sens, faux sens, d'épissage, décalant le cadre de lecture, soit plus de *30 mutations* différentes rapportées dans le domaine extra-cellulaire et plus récemment dans les domaines transmembranaire et intracellulaire (29), ce qui témoigne d'une grande hétérogénéité génétique, sans qu'une corrélation phénotype/génotype ait été trouvée entre le type et le site de la mutation et la sévérité du phénotype, qui peut être variable pour une même mutation (30).

L'anomalie propre du *GH* ou syndrome de laron a été identifiée chez plus de *200 patients*, la caractéristique clinique et biologique du syndrome responsable de retard statural majeures avec une taille adulte entre *-5,3 à -12*, les taux sont élevés et *IGF-1* très bas ce syndrome présente une forme court du *GHR* par délétion de *l'exon 3 de chromosome 5* (33).

Il existe d'autres anomalies génétiques appliquées dans le retard de croissance idiopathique telles que :

Mutation de STAT5b signal transducer and activator of transcription 5b

Mutation du gène **STAT5b** caractérisée par un retard statural postnatal sévère (*-7,5DS*) et un tableau biologique de **GHI** complet associé à une infection pneumocystis carinii, le rôle majeur de **STAT5** en aval du récepteur de l'interféron- γ elles sont indispensables aux effets de **GH** sur la croissance (31).

Il existe d'autres anomalies appliquées dans le retard de croissance idiopathique telle que le gène SHOX

Mutation de gène SHOX

Le gène **SHOX** est impliqué (*pour Short stature HOmeo X*) situé à l'extrémité des bras courts des chromosomes sexuels dans la région pseudo-autosomale (*X p22-3 et X p11-3*) dont l'existence était suggérée dans la croissance par la corrélation génotype-phénotype et la taille des patients atteints d'anomalies des gonosomes, c'est-à-dire ayant une ou trois copies de chromosomes sexuels. Ce gène a **6 exons** dont les mutations des **exons 4 et 5** ont été mises en cause dans **60 %** des cas de syndrome de Léri-Weill et dans les petites tailles familiales idiopathiques, mais pour à peine **1 %** dans les estimations les plus récentes (31) (32). Il faudrait aussi citer tous les gènes qui permettent une croissance osseuse normale et dont les mutations causent des chondrodysplasies.

Les micros délétions

Il faudrait aussi citer les nombreux syndromes microdélétion identifiés par **FISH** qui s'accompagnent de retard statural, comme le syndrome de Prader-Willi (*del 15 q11-3*) ou de Williams (*del 7 q11-23*).

Les disomies uniparentales maternelles du **chromosome 7** où l'absence de contribution paternelle de ce chromosome entraîne une **petite taille**, comme dans le syndrome de Russell-Silver. On sait maintenant que si les deux génomes maternel et paternel sont nécessaires au développement normal et ont une constitution génique identique (à part les chromosomes sexuels), ils ne fonctionnent pas de manière équivalente, mais complémentaire (34).

Mutation de protéine SHP2

Les mutations de la protéine **SHP2** présentes dans certains cas de **syndrome de Noonan (SN)** laissent supposer que cette protéine contribue à des formes d'insensibilité partielle à **GH**.

Le **SN** est une maladie génétique de transmission autosomique dominante.

Ce syndrome comporte un *retard statural* dans **80%** des cas, l'exploration hormonale étant en faveur d'un *déficit d'hormone de croissance idiopathique* (35) (31).

2.6. Traitement

Le traitement du retard statural est tout d'abord étiologique, par exemple:

Régime sans gluten dans la maladie cœliaque, traitement chirurgical d'une tumeur, traitement hormonal substitutif par thyroxine dans l'hypothyroïdie ou par **GH** recombinante dans le **GHD**.

Lorsque la cause ne peut être traitée, un traitement symptomatique de la petite taille par **GH** recombinante peut être discuté.

Ainsi, un traitement symptomatique par **GH** est prescrit chez les enfants petits dans le cadre d'un *syndrome de Turner* ou d'une petite taille secondaire à une petite taille de naissance avec une bonne efficacité.

Des études actuellement en cours pourront aboutir à de nouvelles indications, notamment dans des pathologies génétiques comme le syndrome de Noonan **ou** la dyschondrostéose (anomalie du gène **SHOX**).

- Un autre traitement est réalisé pour traiter les retards de croissance idiopathique c'est l'utilisation de **rh-IGF1** sous-cutanée pour le traitement des enfants avec retard de croissance dans le cadre du déficit sévère primaire en **IGF1**, provoqué par des mutations du gène codant pour le récepteur à la **GH**, ou des gènes post-récepteurs de la **GH**, des mutations du gène de **I'IGF1**, ou le développement d'anticorps **anti-GH** chez des enfants avec délétion du gène de la **GH** (36).

CHAPIER II

MATERIEL ET METHODE

1. Objectif

Le but de notre travail est d'étudier les différents aspects biologiques et moléculaires de *retard de croissance* et démontrer les principaux tests et outils biologiques d'exploration.

2. Type d'étude

Le retard de croissance est un motif de consultation très fréquent avec de nombreuses étiologies (*déficit en GH, le syndrome constitutionnel, dysplasies du squelette, les Causes endocriniennes...*), Notre travail a été mené en *deux parties* :

-Une étude *rétrospective*, en ce qui concerne la partie *cytogénétique*

-Une étude *prospective descriptive* concernant l'exploration biologique du *retard de croissance*.

2.1 Etude biologique

2.1.1. Exploration cytogénétique

Syndrome constitutionnel inclut le *syndrome de Turner*, son le diagnostic est aisément établi grâce à la cytogénétique et la réalisation du *caryotype standard (bande G)*.

Pour estimer la part du *syndrome de Turner* parmi les causes du retard de croissance, nous avons mené une étude rétrospective étalée sur une période de *six années (2008 à 2014)*.

Nous avons colligé *9 patientes* présentant le *syndrome de Turner* comme modèle associé à la *petite taille staturo-pondérale*.

L'exploration des données de registre a permis de recueillir les informations d'anamnèse de *caryotype* et les singes para cliniques.

Au *laboratoire de cytogénétique* nous avons repris des lames déjà préparées pour observer les *caryotypes* des patientes.

Ces lames ont été préparées à l'aide d'un protocole de manipulation en suivant les étapes suivantes :

- a) La Culture cellulaire, nécessaire pour avoir des cellules en phase de multiplication active, soit spontanément ou par une culture préalable le plus souvent fibroblastes, tout type cellulaire capable de se diviser.
- b) Arrêt de la mitose en *métaphase* par une solution de colchicine.

- c) pour libérer les chromosomes, on réalise un choc hypotonique, les cellules sont alors plongées dans une solution hypotonique ce qui entraîne leur gonflement et une libération du chromosome.

Cette étape est indispensable à l'obtention d'un étalement correct des chromosomes.

- d) La dernière étape consiste en une fixation par un mélange *d'alcool* et *d'acide acétique*. La préparation est alors étalée en laissant tomber une goutte de la suspension cellulaire sur une lame.
- e) Après coloration de la préparation par le *Giemsa* dilué au *1/20*, le colorant est déposé sur la lame jusqu'à couvrir toute sa surface, on laisse le colorant agir pendant *20 minutes* et on rince ensuite les lames à *l'eau du robinet*
- f) sous *microscope*, nous pouvons observer les chromosomes en métaphase, on essaye de repérer les bonnes mitoses avec des chromosomes bien visibles, structurés et individualisés.
- g) Classement des paires de chromosomes qui se fait en fonction de:

- la taille.
- la forme (index centromérique).
- l'alternance des bandes.

2.1.2. L'exploration biochimique

C'est la deuxième partie de notre travail, il s'agit d'une *étude prospective descriptive* concernant *24 patients* suivis dans le *service d'endocrinologie* du *CHU de Constantine* sur une période de *deux mois* de *mars jusqu'avril 2015*.

Notre étude a inclus les patients présentant un *retard de croissance de taille et de poids inférieur ou égal -2 DS*.

Un questionnaire a été utilisé pour recueillir les données suivantes :

- les données d'examen clinique : *poids, taille*.
- les données d'examens para cliniques :

Bilans d'exploration de l'axe somatotrope : *stimulation de la GH*.

1. Dosage de l'hormone de croissance

1.1. Le test de stimulation

Le dosage statique de l'hormone de croissance est dépourvu de valeur clinique, on a besoin de test la stimulation de production de *GH* par des agents pharmacologiques (*insuline ; glucagon*) qui est réalisé sous forme de *deux tests* :

1.1.1 Test d'hypoglycémie insulinique :

Ce test réalisé pour un but de stimulation de la sécrétion *d'hormone de croissance (HGH)* en provoquant une hypoglycémie par l'injection intraveineuse d'insuline.

La glycémie de base doit chuter au moins **0,3 g/L** pour constituer une stimulation suffisante ou une diminution de la glycémie au moins de **50 %** du niveau de base peut aussi être suffisante.

Cette stimulation amène également la libération *d'ACTH* et peut contribuer à évaluer la réserve hypophysaire de cette hormone, laquelle est évaluée de façon indirecte par la mesure du cortisol sérique.

La méthode de prélèvement suit un Protocole spécial qui comporte les étapes suivantes:

1- Identifier les tubes avec l'étiquette informatique appropriée. L'heure de l'injection de l'insuline doit être inscrite sur la requête.

2- Prélever un tube **15** minutes avant l'heure prévue pour l'injection de l'insuline (*temps - 15 min*).

3- Prélever un autre tube juste avant l'injection d'insuline (*Temps = 0*).

4- Injecter l'insuline à raison de **0,1 U/Kg** de poids corporel. Chez les enfants la dose peut être réduite à **0,05 U/kg** de poids.

5- Prélever ensuite un tube aux temps **10, 20, 30, 45, 60** et **90 minutes** après l'injection d'insuline

1.1.2. Test au glucagon – propranolol :

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

Son Protocole de prélèvement est mené par les étapes suivantes :

Mise en place d'une perfusion de sérum physiologique **30 minutes** avant la réalisation d'épreuve.

- Prélèvement de sang sur tube sec au temps **-30 min (T-30)**
- Prise orale de la dose appropriée de propranolol (par exemple).
- Prélèvement de sang à **T0**.
- Injection **IM** de **1 mg** de **glucagon**.
- Prélèvements de sang sur tube sec au temps : **T+30, T+60, T+90, T+120, T+150 et T+180 min.**

Cette épreuve est utile dans l'insuffisance hypophysaire et au cours des retards de croissance.

Les tests d'exploration de retard de croissance **ont des effets** secondaires sur l'organisme, ils doivent être réalisés sous surveillance médicale stricte (contrôle du pouls et de la tension artérielle).

1.2. Matériel utilisé

Nous avons utilisé pour le dosage un **automate** basé sur un dosage chimiluminescent en phase solide, la phase solide et revêtue d'anticorps monoclonal murin **anti-hgh**.

Le réactif contient un anticorps polyclonal de lapin **anti-Hgh** conjugué à la phosphatase alcaline. Le réactif et **l'hGH** contenu dans l'échantillon du patient sont incubés ensemble avec une bille revêtue d'anti-corps monoclonaux murins **anti-hGH** pour former un complexe anticorps – sandwich.

Le domaine de mesure est limité entre :

$$0,05 - 40 \text{ ng / ml} \quad \longleftrightarrow \quad 0,15 - 120 \text{ mU / L}$$

1.3. Définition de valeur seuil

La valeur arbitraire d'hormone de croissance c'est plus ou égale **20 ng / ml**.

-Le déficit en **GH** est défini par l'absence de réponse à **2 tests** de stimulation dont les valeurs maximales ne dépassent pas **10 ng / ml (20mU/L)**.

- Un déficit est dit partiel si les valeurs sont situées entre **5 et 10 ng / ml (10mU/L)**.
- Une valeur inférieure à **5 ng / ml** caractérise un déficit complet.



Figurer 04: Automate de dosage l'hormone de croissance.

CHAPIER III

RESULTATS ET DISCUSSION

I) Etude cytogénétique

Après examen des registres de paillasse nous avons colligé une série composée de **9 filles**, diagnostiquées comme étant turnériennes après la réalisation des caryotypes.

L'âge moyen de nos patientes était **11ans** variant entre **3 mois et 18 ans**.

Le retard statural sévère est retrouvé chez toutes nos patientes, allant de **-4DS** à **- 6DS**.

1. Présentation clinique

Le syndrome de Turner est fortement suspect devant :

- une taille réduite, un gonflement du dos, des mains et des pieds ainsi qu'un cou à l'aspect palmé caractéristique.
- un syndrome d'infantilisme quasi constant : petite taille soit une perte d'environ **20 cm** par rapport à la taille attendue à l'âge adulte.
- Un impubérisme ou dysgénésie gonadique.
- une dysmorphie cranio-faciale : visage triangulaire, hypoplasie du maxillaire inférieur, rétrognathie, oreilles basses, un cou court, un thorax large.

Nous avons relevé ces caractéristiques à partir de renseignements décrits sur les ordonnances pour une demande du caryotype, en cas de forte suspicion de Turner.

2. Caryotype

Les résultats de **caryotype** de nos patientes sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau03 : Résultats de caryotype.

formule		Nombre	Pourcentage
Monosomie	45X0	5	56%
Mosaïque	45X, 46XX	2	22%
Iso chromosome	46XiXq	2	22%

Nos résultats montrent que:

- **56%** des cas présentent une délétion complète de **chromosome X** c'est à dire un **chromosome X** qui est absent.

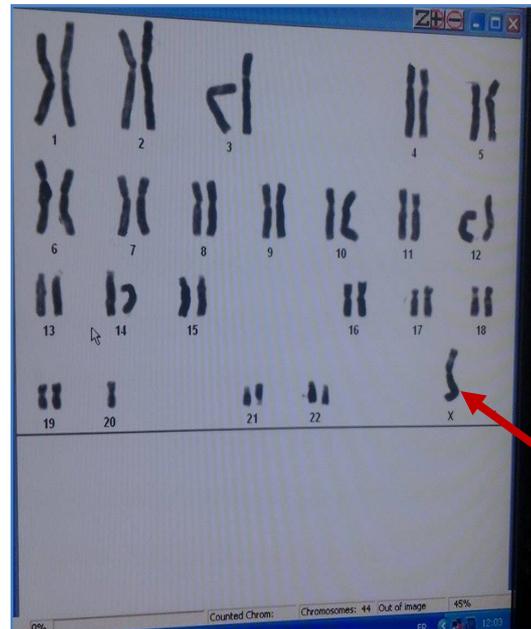
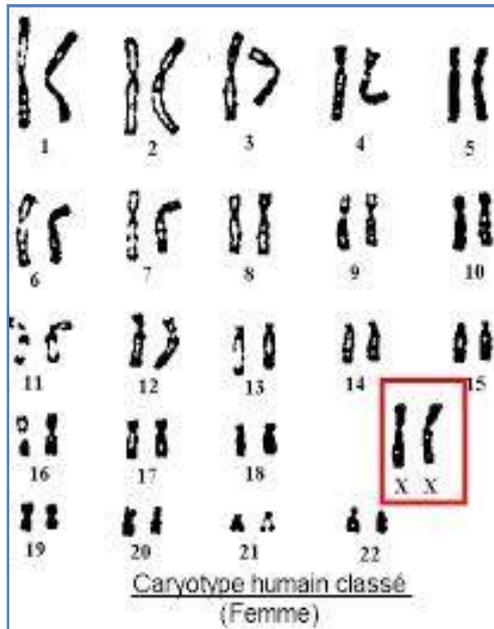


Figure 05 : modèle de caryotype normal.

Figure 06 : caryotype de Turner (lame de laboratoire).

www.Mille-et-une nuit. Com. Paris

- **22%** des cas caractérisés par un nombre normal de chromosome (**46chromosomes**) avec une structure anormale au niveau du chromosome.

La formation d'un iso-chromosome est une malformation chromosomique relativement fréquente au niveau du chromosome X.

Elle résulte de la division transversale et non pas longitudinale.

L'iso chromosome ainsi constitué à soit 2 bras courts, soit 2 bras longs. Les personnes qui présentent cette anomalie du chromosome X ont le même phénotype que les patients atteints du syndrome de Turner.

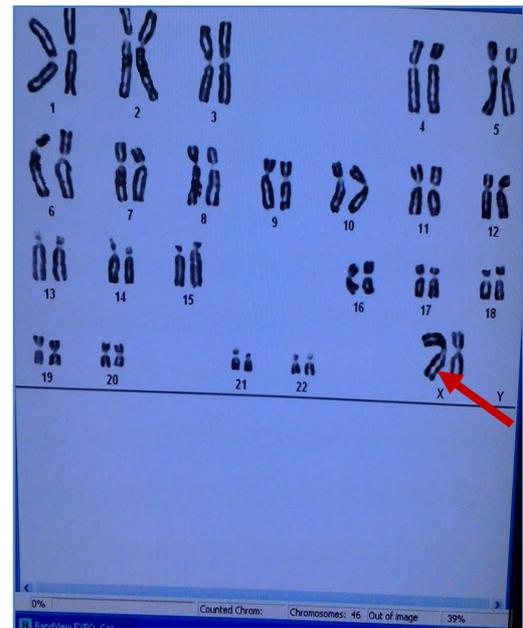
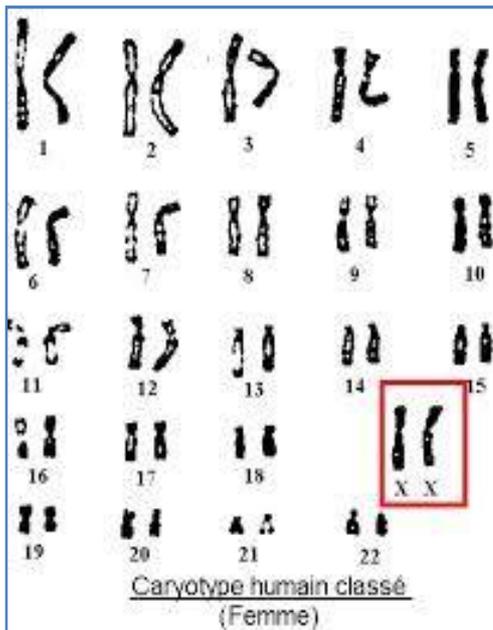


Figure 07 : Caryotype exemplaire d'iso chromosome de chromosome X (lame de laboratoire)

- **22%** des patientes représentent un mélange cellulaire, des groupes normaux (**46 chromosomes**) et d'autres monosomiques (**45 chromosomes**).

II) Exploration biochimique

Lors de notre passage au laboratoire, nous avons suivi les démarches d'exploration biochimique de retard de croissance.

1. Description des patients :

1.1. Les données de l'interrogatoire

A. Sexe et âge

Le nombre total des patients inclus dans notre étude était de **24** patients. L'âge moyen de nos patients était de 3 ± 4 ans avec des extrêmes allant de **5 ans à 18 ans**.

Une nette prédominance masculine a été observée puisque **67 %** des patients étaient des garçons.

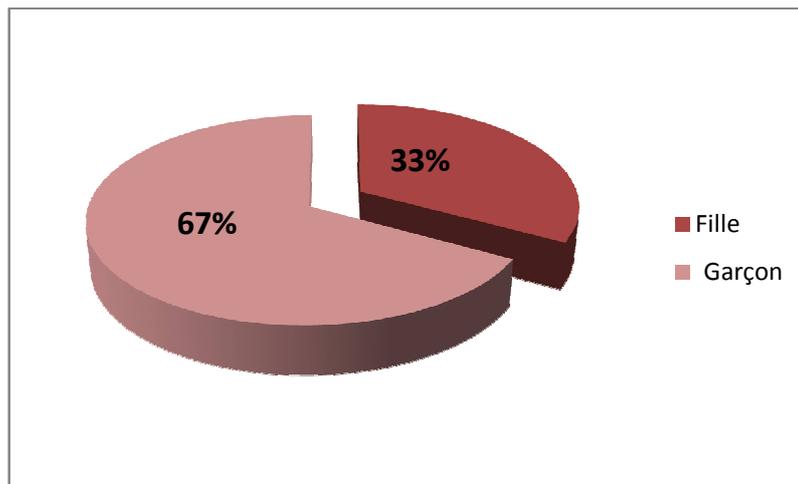


Figure 08 : Répartition des patients selon le sexe.

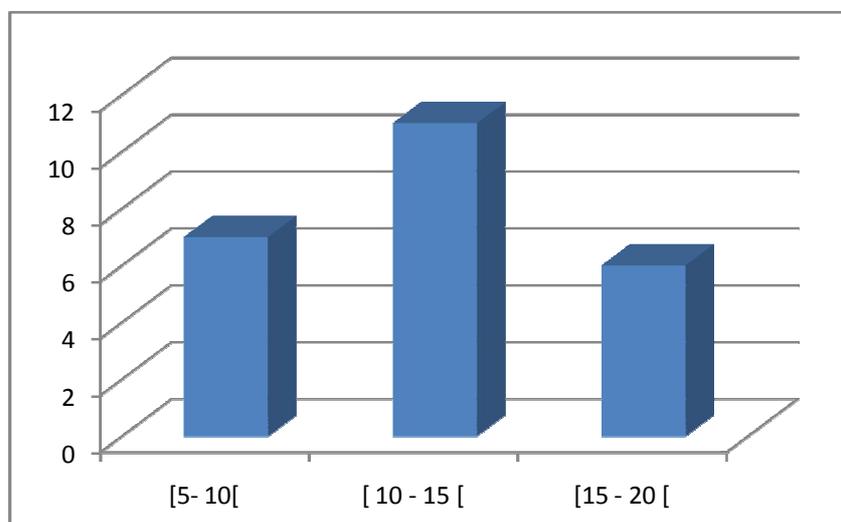


Figure 09: Répartition des patients selon l'âge.

Nous avons observé que la majorité des cas présentant un retard de croissance sont des enfants dont l'âge varie entre *10* et *15ans*.

B-Poids

Le poids moyen de nos malades était de *-3 DS* avec des extrêmes allant de *-2DS* jusqu'à *-6DS*.

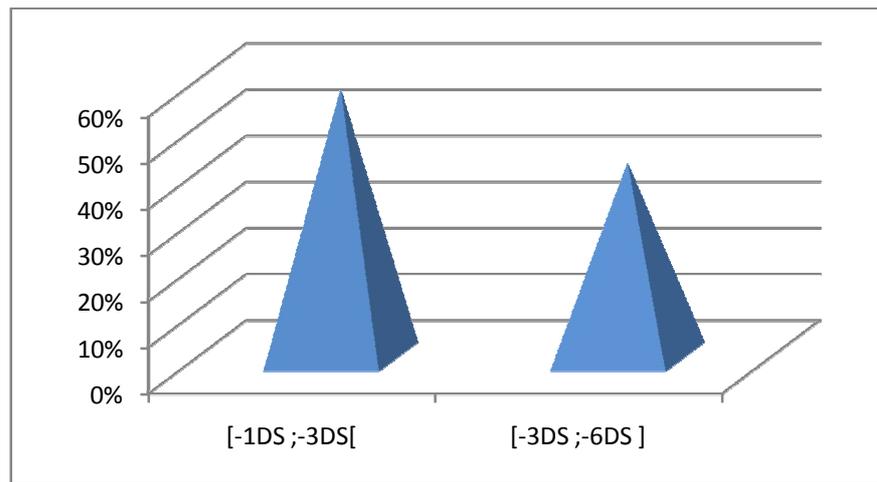


Figure 10 : Répartition des patients selon le retard pondéral.

Nous observons que presque la moitié des patients **42 %** présente un retard pondéral sévère allant jusqu'à **-6 DS**.

C-Taille

Elle variait entre **-2DS** et **-6 DS** pour l'âge avec une moyenne de **2,75 DS**.

42,30 % des enfants présentaient un retard statural sévère (*inférieur ou égal à -3 DS*).

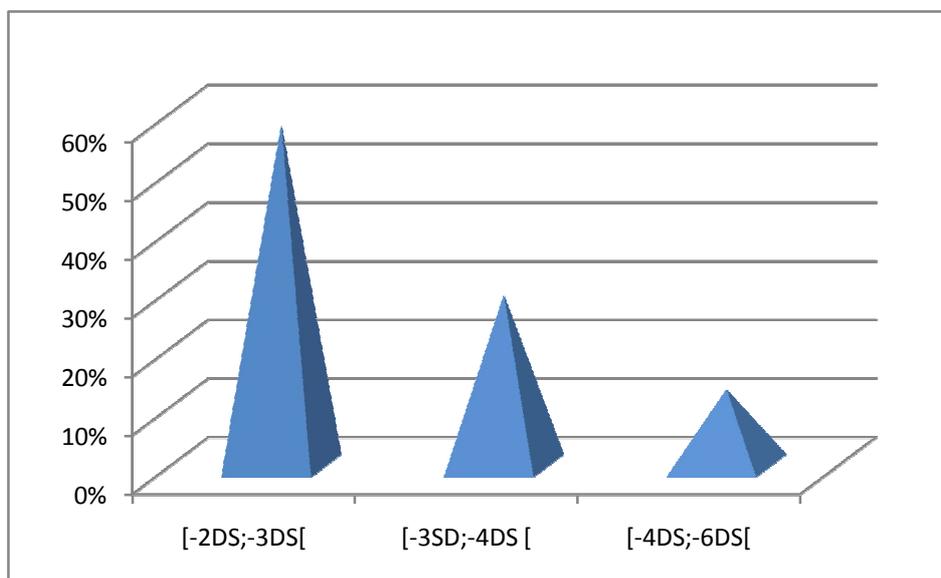


Figure 11 : Répartition des patients selon le retard statural.

Dans notre série un retard statural sévère allant jusque **-6 DS** est noté.

D-Signes dysmorphiques et cliniques

Tableau 04: Signes dysmorphiques et cliniques retrouvés pour nos patients.

	Nombre	%
Morphotype du déficit en GH	14	58%
Stade pubertaire		
- Retard pubertaire	5	50%
- Amorce pubertaire	4	40%
- Pubère	1	10%

2. Bilan hormonal

Pour ce type de pathologie, un taux de base de GH est dépourvu de valeur diagnostique en raison de la sécrétion pulsatile de l'hormone.

Des tests dynamiques de stimulation de la sécrétion de GH sont donc pratiqués pour explorer le retard de croissance par déficit en GH.

2.1. Tests de stimulation d'hormone de croissance

Tous nos patients ont bénéficié d'un test de stimulation *d'hormone de croissance* pour objectiver le déficit en **GH**.

Les tests réalisés sont :

- Le test d'hypoglycémie insulinique réalisé chez **21 patients**.
- le test avlo-glucagon réalisé chez **21 patients**.
- 13 patients ont bénéficié de la réalisation de **deux tests**.
- Test de cortisol réalisé pour **4 patients**, **deux patients ont bénéficié du test de cortisol et l'hormone de croissance, et les deux autres seulement le test de l'axe corticotrope.**

La réalisation d'un deuxième test de stimulation de la **GH** chez les **13** patients de notre série est utile pour confirmer de diagnostic de **GDH** lorsqu'il n'y a pas de réponse au 1^{er} test.

10 patients sur 13 n'ont pas répondu aux tests de stimulation de la GH.

Les résultats des tests réalisés chez nos patients sont :

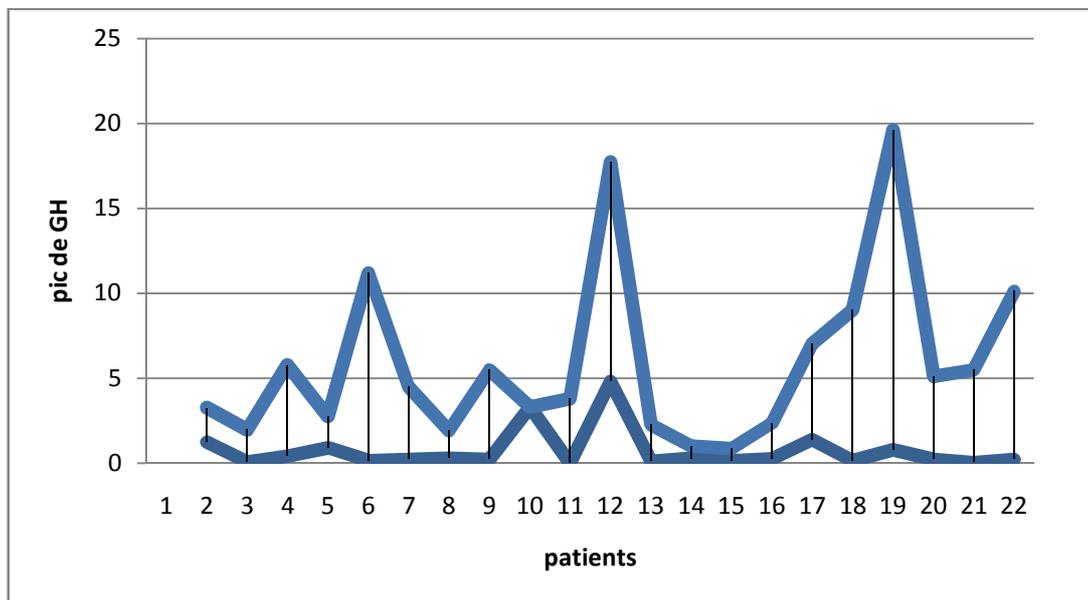


Figure 12 : Pic de GH leur de test insulinique

La valeur de *GH* à *T0* est très basse, différents pics sont notés après stimulation.

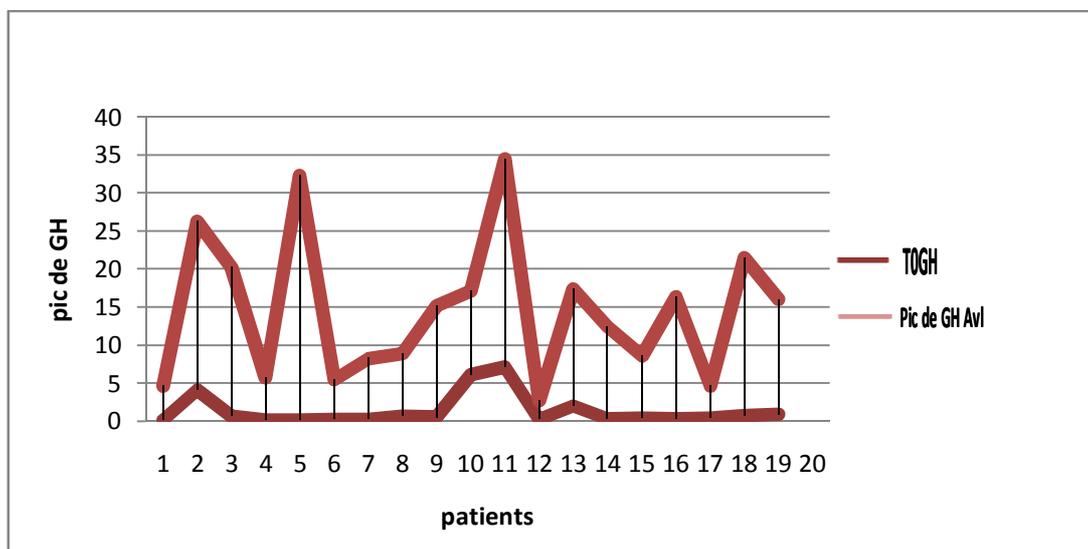


Figure 13: Test d'Avlo glucagon sur GH.

La valeur de *GH* à *T0* est très basse, puis des pics apparaissent après stimulation.

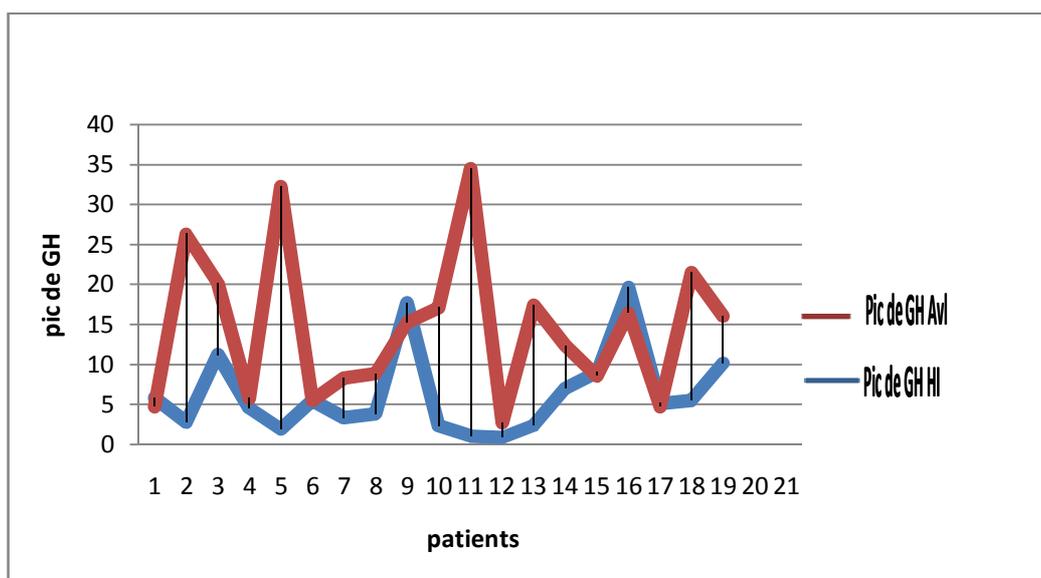


Figure 14 : Pic de GH après réalisation de deux tests.

Nous observons après la réalisation de deux tests que certains patients répondent à la stimulation au cours du 2^{ème} test, d'autres patients ne répondent pas, d'où la nécessité de pratiquer les 2 tests.

.2.2. Test de cortisol

Pour la stimulation de l'axe corticotrope, les réponses sont correctes parce que les insuffisances corticotropes sont possibles dans notre série mais le déficit de l'axe corticotrope est encore plus rare.

Sur la base du manque de réponse à la stimulation de la GH, nous avons pu classer nos patients en 3 groupes :

31 % des patients avec un *déficit complet* ($< 5 \text{ ng/ml}$).

19% des patients avec un *déficit partiel* ($5- 10 \text{ ng/ml}$).

50% des patients avec une réponse *d'hormone de croissance normale* ($\geq 20 \text{ ng/ml}$).

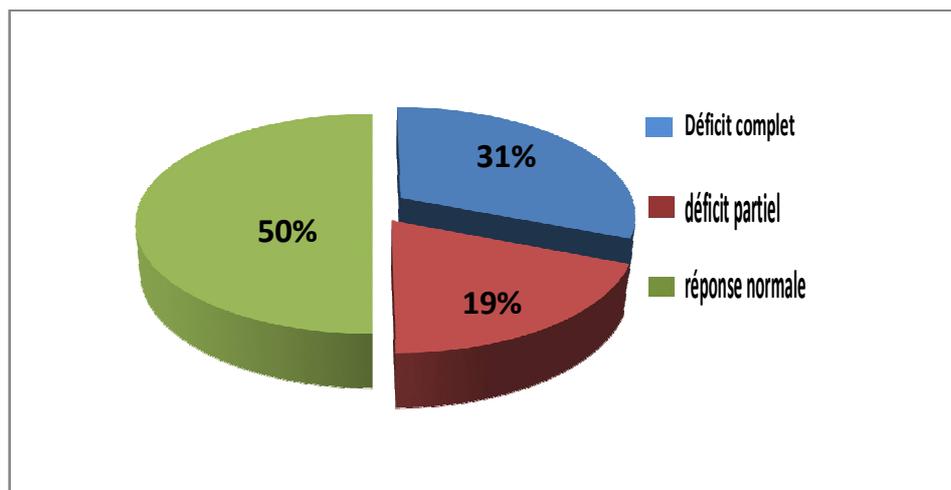


Figure 15 : Répartition des patients selon le type du déficit.

3-Les étiologies

Dans notre série, des étiologies bien précises sont incriminées comme étant la cause du retard staturo-pondéral chez l'enfant.

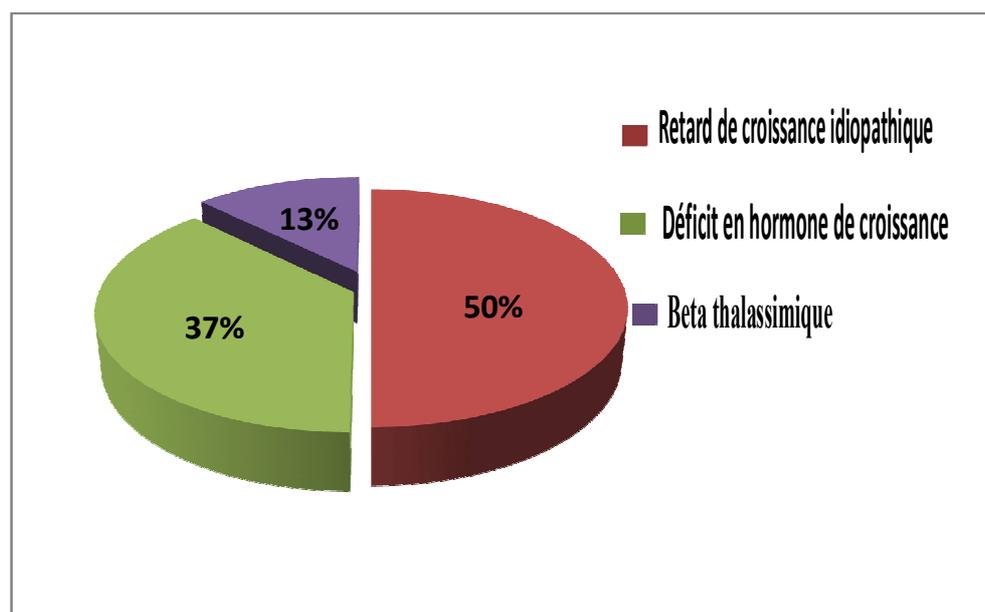


Figure 16 : Principales étiologies retrouvées.

Nous observons que 37 % des patients présentent un *GHD*, 13% des cas sont des beta thalassémies majeures complexes.

Cependant on note que 50% des patients présente un retard de croissance idiopathique.

III). Discussion

Les causes de *retard de croissance* sont multiples parmi les maladies responsables de la petite taille, *les maladies constitutionnelles et le déficit en GH...*

1-Cytogénétique (syndrome de Turner)

-Toutes nos patientes présentent un phénotype turnérien qui résulte de l'absence d'un chromosome sexuel ou haplo insuffisance de gène échappant au mécanisme de l'inactivation de *chromosome X*.

- La petite taille du *syndrome de Turner* est manifeste et pourtant, le diagnostic reste tardif (18 ans).

Le retard statural s'installe tôt dans l'enfance (cassure de la courbe de croissance dès la 2^{ème} année), s'aggrave après l'âge de **9 ans** du fait de l'absence de pic.

Le retard statural du *ST* est plurifactoriel, associant à des degrés variables des dysfonctionnements génétiques (*gène SHOX*), des malformations osseuses (*ostéopénie, scoliose*) et hormonale (*déficit en GH après l'âge de 9ans*)(37).

- Dans notre étude, *le retard statural* était constant chez toutes nos patientes, il est globalement sévère avec -2DS chez 80% et -3DS chez 20%, ce qui confirme que la petite taille est une condition nécessaire au diagnostic du *syndrome de Turner* et la confirmation par un caryotype.
- Il y a des patientes trouvées **46, XX** alors qu'elles présentent un *retard staturo-pondéral* et des signes cliniques d'un syndrome de Turner donc il faut passer à la *FISH* pour faire le diagnostic différentiel avec le syndrome de Leri-Weil où on note l'absence ou la mutation au niveau du gène *SHOX* responsable du développement staturo-pondéral.
- De ce fait un caryotype standard seul ne suffit pas pour démontrer avec précision, la région responsable du gène muté ou délété, en effet plusieurs anomalies génétiques sont responsables du retard de croissance.
- à titre d'exemple, la paire de la partie distale de *l'X* entraîne une petite taille, ainsi que des anomalies squelettiques typiques du syndrome de Turner liées à l'haplo insuffisance du gène *SHOX (Short Stature HOrmeobo X-Containinggene)*.

-Ces *gènes SHOX* sont localisés dans la région pseudo-autosomique (*région d'homologie entre les chromosomes X, se comportant comme une région localisée sur un autosome*) (38).

- La **protéine SHOX** a donc un **rôle anti prolifératif** au niveau de la chondrogenèse, permettant un équilibre entre prolifération et l'apoptose des chondrocytes durant le développement osseux.

Globalement, la **protéine SHOX** joue un **rôle répresseur** sur la **fusion** des plaques de croissance (31).

-Le syndrome de Turner répond à différentes anomalies de nombre et de structure des **chromosomes X**.

2. Exploration biochimique

À propos des caractéristiques cliniques des enfants :

En comparant les caractéristiques cliniques de notre série avec d'autres séries de littérature (39) on déduit que :

- Une prédominance **masculine** classiquement rapportée par les études de littérature, ceci pourrait s'expliquer pour la croissance plus tardive chez les garçons et que les parents ne comprennent pas.
- Le déficit statural moyen est sévère dans notre série comparé aux données de littérature (40).
- Aucun cas d'intolérance au **glucose** ni de dysfonction hépatique n'a été rapporté chez nos malades.
- La petite taille est le terme choisi pour décrire un enfant dont la taille est égale ou inférieure à **-3DS**.

L'analyse des données para cliniques de nos patients montre que **20%** de nos patients avaient une taille \leq **-3DS**. Ce qui nécessite une prise en charge immédiate et optimisée pour éviter la soudure des os, même si la taille de l'enfant reste au-dessus du **-3DS**, peut être aussi pathologique.

- Comme pour l'enfant plus jeune, le poids doit être étudié **parallèlement** à la taille, car certaines causes de **retard de croissance** entraînent une **stagnation pondérale** tandis que d'autres s'accompagnent au contraire d'une prise de poids, ceci est montré dans notre série d'étude, où le retard pondéral peut aller jusqu'à **-6 DS**(40).
- Les anomalies du développement pubertaire sont observées dans notre série.

42% des cas présentent un *retard de croissance* parce qu'à ce stade la puberté est importante pour le développement osseux par augmentation de la sécrétion de GH.

Chez les filles :

L'accélération de la croissance pubertaire est *synchrone* des premiers signes pubertaires.

La vitesse de croissance passe de *5 cm/an*, avant la puberté, à *8 cm/an (6 à 11 cm)* vers l'âge de *12 ans*.

La taille au début de la croissance pubertaire est en moyenne de *140 cm*.

La croissance pubertaire totale moyenne est de *23 à 25 cm*. La taille finale est atteinte autour de *16 ans* et se situe en France à *163 cm* en moyenne (41).

Chez le garçon :

L'accélération de la croissance pubertaire est *retardée* d'environ une année par rapport aux premiers signes pubertaires.

La vitesse de croissance passe de *5 cm/an*, avant la puberté, à *10 cm/an (7 à 12 cm)* vers l'âge de *14 ans*.

La taille au début de la croissance pubertaire est en moyenne de *150 cm*.

La croissance pubertaire totale moyenne est de *25 à 28 cm*. La taille finale est atteinte autour de *18 ans* et se situe en France à *175 cm* en moyenne.

Au départ tous les patients étaient suspectés d'un retard de croissance par *déficit en GH*, la confirmation de ce diagnostic n'est possible que par la réalisation de *test de stimulation de GH* que nous avons réalisés.

A travers les résultats de nos tests, la cause endocrinienne du *retard de croissance* est aussi fréquente, le *déficit en GH* isolé ou secondaire constitue une étiologie fréquente.

Ces constatations pourraient s'expliquer par un biais de sélection des patients dans notre étude car les patients étaient envoyés au laboratoire dans la majorité des cas pour recherche d'une cause endocrinienne après avoir éliminé toutes les autres étiologies.

Pour confirmer le diagnostic, il est essentiel de disposer des *éléments cliniques* et *biologiques* principaux pour poser l'indication et d'effectuer une *IRM* hypophysaire qui est l'examen de choix pour l'exploration de régions hypothalamo-hypophysaire.

Pour les retards de croissance idiopathique le diagnostic est basé sur l'exclusion des étiologies.

D'autres moyens d'exploration existent mais ne sont pas disponibles.

Dans l'investigation de *l'axe GH /IGF1* on révèle plusieurs déficits moléculaires et endocrinologiques, l'amélioration des méthodes de diagnostic permettra sans doute d'étiqueter des déficits jusqu'ici dits *idiopathiques*.

Aujourd'hui, il existe des *mutations du gène SHOX* qui sont identifiées dans le *retard statural idiopathique* (31).

2.2. Le déficit en hormone de croissance

Les 31 % des patients présentant un déficit en GH ont un pic au test de stimulation de GH inférieur à 10ng /ml.

Il existe cependant un certain nombre de causes connues comme la présence d'une tumeur dans la région hypophysaire, traitement d'une tumeur cérébrale ou d'un cancer du cerveau, lésion cérébrale qui doit être confirmée par *IRM*.

En cas *d'IRM* normale, des causes génétiques peuvent être impliquées pour établir le diagnostic de déficit en *GH* ou *GHD*.

Les causes probablement d'origine génétique peuvent être classées comme suit:

a. les formes congénitales et génétiques :

Parmi les nombreux gènes humains impliqués dans la régulation de la croissance, plusieurs dont les gènes de la *GH* hypophysaire, du récepteur de *GHRH*, de facteurs de transcription hypophysaires (*PIT 1-PROP 1-LHX3-HESX 1*), du récepteur de *GH* ou *IGF 1*, sont mis en cause dans le *GHD* (42).

b. Les déficits familiaux isolés en GH :

Il s'agit d'une cause relativement rare étant donné que les cas sont le plus souvent sporadiques. La proportion des déficits isolés en *GH* ayant un parent du premier degré atteint est estimée entre **0.3** et **20 %** (46) (47) (43) (44).

- Ils sont classés en **4** types selon le mode de transmission, le niveau de sécrétion de *GH* et la réponse au traitement par *GH*, c'est-à-dire la production d'anticorps anti *GH* (45).

- **Le type Ia** est transmis sous le mode autosomique récessif.

Il s'agit du phénotype le plus sévère. On note une taille subnormale à la naissance associée à une hypoglycémie néonatale fréquente, un micropénis et un retard de croissance sévère dès la première année de vie. Le traitement par **GH** entraîne l'apparition d'un taux **67** élevé d'Ac anti **GH** nécessitant l'arrêt, du traitement chez **30** à **80%** des patients. Le plus souvent il s'agit d'une macro délétion d'allèles du gène **GH-1** responsable de l'absence totale de production de **GH** ou alors d'une mutation homozygote (46).

- **Le type Ib** est également transmis sous le mode autosomique récessif mais les taux de GH même bas sont mesurables lors des tests de stimulation. La cause en est de petites délétions ou mutations du gène **GH-1**.
- **Le type II** présente le même phénotype clinique et une expression identique au Ib. La transmission est autosomique dominante.
- **Le type III** est une forme liée à l'**X**. Il entraîne un déficit profond en **GH** et une hypogammaglobulinémie responsable des infections à répétition.
Une mutation du gène du récepteur de **GHRH** situé sur le bras court du chromosome 7 (**7p14**) a été isolée et s'accompagne d'un déficit profond en **GH**.

Les déficits familiaux multiples

- Par déficit d'un facteur hypophysaire régulant la transcription des gènes **GH**, **PRL** et **TSH** : le **PIT1** (pituitary spécifique factor 1) ainsi que son précurseur prophet of **Pit1-PROP-1** (paired-like homeobox 1).

- Chez l'homme, **13** mutations du gène codant pour la protéine sont responsables des déficits hypophysaires combinés en **PRL**, **GH** et **TSH** ont été décrites depuis **1992**(44). Le déficit somatotrope est toujours complet, s'accompagnant d'un nanisme sévère; le déficit lactotrope est parfois partiel; le déficit thyrotrope peut être retardé. Dix mutations du gène de **PROP-1** ont été décrites à l'origine de déficits hypophysaires multiples chez l'homme.

- Selon **3** études Fluck (48) Rosenbloom (49) et Cogan (50) plusieurs constatations sont à retirer :

- Les anomalies du gène de **Pit 1** se révèlent en général avant deux ans alors que pour le **PROP1** elles ne peuvent se révéler qu'à partir de **8 ans**.

- Une anomalie génétique telle que mutations **PROP 1** et **PIT-1** est à envisager si le début du retard est précoce, si il existe une histoire familiale et/ou une consanguinité, si la taille est

inférieure à $-3 DS$, si la réponse à la *GH* ainsi *qu'IGF1* et *IGFBP3* sont bas, s'il existe un déficit en prolactine et *TSH*(50).

- Le corps garde ses proportions alors que la taille adulte spontanée est très basse.

- les anomalies d'ordre génétique que nous venons de décrire sont possibles et suspectées dans notre série, elles peuvent poser le diagnostic de GHD et confirmer l'étiologie, mais fautes de moyens nous n'avons pas pu les explorer à fond.

2.3. La beta thalassémie

Parmi les cas pathologiques qui on a trouvé dans notre série, *la bêta-thalassémie*, c'est une maladie génétique de l'hémoglobine, substance contenue dans les globules rouges du sanguin permet de transporter l'oxygène à travers le corps.

Les bêta-thalassémies sévères (dites majeures et intermédiaires) se caractérisent par une anémie (*manque de globules rouges et d'hémoglobine*).

L'anémie peut s'accompagner de complications diverses soit *problèmes de croissance, déformations osseuses* caractérisé par un déficit en hormone de croissance a été démontré chez **20%** de ces cas.

Un tiers des enfants thalassémiques présente un retard de croissance avec retard de la maturation osseuse dont les facteurs étiologiques responsables du retard de croissance chez l'enfant atteint d'une anémie , des transfusion sanguine régulières systématiques ,les excite de fer paramétra Cependant l'effet toxique du fer sur l'hypothalamus et l'hypophyse (51).

Dans notre sérié d'études on a trouvée 3 patients beta thalamiques avec un déficit de GH et sont des petite taille sévère et complique.

Conclusion :

Dans notre travail, l'étude cytogénétique et biochimique de retard de croissance s'est révélée être un outil de premier choix vue la spécificité existante entre certaines petites tailles liées aux maladies constitutionnelles et le déficit en GH d'une part, et certaines anomalies génétiques de nombre ou de structure d'autre part.

La difficulté souvent rencontrée pour établir un diagnostic fiable dans les cas différents de retard de croissance particulièrement les petites tailles idiopathiques familiales par des examens biochimiques et cytogénétiques, impose l'utilisation des techniques de génétique moléculaire pour lever l'ambiguïté rencontrée et dans le but de confirmer et améliorer le diagnostic.

Les études moléculaires déjà réalisées montrent que certaines anomalies sont responsables de retard de croissance idiopathique tels que le gène SHOX.

La diversité des anomalies moléculaires associées dans les différents types des petites tailles idiopathiques et les caractères aléatoires notamment les mutations de chaîne de transduction de signal et les mutations de GH sont aussi décrites.

A lumière de ce travail on voit comme perspective :

- Une utilisation des techniques de biologie moléculaire telles que la technique de FISH, CGH en complément de la cytogénétique.
- L'utilisation du séquençage.

Référence

- 1- **Arlan R, Rosenbloom.** physiologie de la croissance. division d'endocrinologie département de pédiatrie ,university of florida of medicine Gainesville,Etats uniAnn Nestlé [Fr]. 2007-65:99–110.
- 2- **FEDALLA.N et al.** Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant : formes cliniques et biologiques. 2009. revue francophone des laboratoires, avril 2009 n°411.
- 3-**Lahlou.N, Roger.M.**Traitement des déficits en hormone de croissance : physiologie de la sécrétion de l'hormone de croissance.Mt Endocrinologie vol4 N° spécial 1, hormone de croissance. février 2002 .p4-14.
- 4-**Gaytan.F et al.** Immunolocalisation of ghrelin and its functional receptors. in the cyclic human ovary,J Clin Endocrinol Metab 2003 Feb; 88(2):879-87.
- 5-**Root. AW, Root.MJ.**Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues curr drug targets immune endocr metabol disord 2002 april . 2 (1): 27-52.
- 6-**Thibault H, Boulard .S, Colle .M, Rolland Cachera F.** Croissance normale staturo-pondérale. 2009 Elsevier Masson SAS .
- 7-**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.
- 8- **Colle .M, Thibault. H.** la consultation d'un enfant de petite taille. Lilly.2005.
- 9- **Garn .SM.**parental size and influence on offspring.seminar on growth in. the first three years of life.Basel : karger .1960.
- 10- **Roy. S, Bouyer .C, Bourdon.O.** hormone de croissance français despert – Marie – Husson. 78 rue de général lecher 94272, le Kremlin Bicetre,Cedex Association 1901 : 00-47302-190-4. Dossier du CNHIM, 2009, XXX.
- 11- **Agnès PUEL.** Etude des anomalies de la croissance et de la puberté chez enfants adoptés: recherche de facteurs prédictifs. Thèse soutenue à la faculté de Toulouse 1996.
- 12-**Jocques.Y.** Endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques. Service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, CHU de Bicêtre, Université Paris.
- 13- image la croissance de votre enfant. courbe.de.croissance.com
- 14-**Sarles. J.** Retard de croissance staturo-pondérale(36). Faculté de Médecine de Marseille Juin 2005, *DCEM 3* – Module n° 3 Maturation et Vulnérabilité.

- 15-Ailhaud G,Beck B,Bougnères P,Charles M,Frelut M,Martinowsky M.** Obésité dépistage et prévention chez l'enfant.Expertise collective, Paris : INSERM . 2000.
- 16- Donadieu J, Rolon MA, Pion I, Thomas C, Doz F, Barkaoui M,et al.** Incidence of growth hormone deficiency in pediatric onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:604–9.
- 17- Collège des Enseignants d'Endocrinologie .ITEM 36 RETARD DE CROISSANCE STATURO-PONDERALE.** Diabète et Maladies Métaboliques. décembre 2004. www.endocrino.net.
- 18- [www .sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)**
- 19- Elhafidi Naima, A. Gaouzi, B.Benhamou, F. Msefer Alaoui.** Le retard de croissance statural chez l'enfant. Service de pédiatrie générale. endocrinologie, neurologie - Hôpital d'enfant - Rabat - 12 mai 2004. elhafidinaima@hotmail.com.
- 20-Thomas EDOUARD et Maithé TAUBER.** Item 36 RETARD DE CROISSANCE STATURO-PONDERAL,2008 Référent : Pr Maithé TAUBER revue.
- 21- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al.** Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children .recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jan.40(1):1-19.
- 22-Mégarbané A, Maroteaux P, Caillaud C, Le Merrer M.** Spondyloepimetaphyseal dysplasia of Maroteaux (pseudo-Morquio type II. syndrome). *Am J Med Genet A* , 2004 Feb 15;125A(1):61-6. Revue .
- 23-Drs Schwitzgebel V,Dirlewanger M.** Traitement par hormone de croissance: phase de transition de l'enfance à l'âge adulte. Service d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique ,Review *Med Suisse* 2005.
- 24- Sybert VP, McCauley E .** Turner's syndrome.*N Engl J Med.* 2004 Sep.16,351(12) :1227-38.
- 25-Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ.** Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study *J Clin Endocrinol Metab.*2003 May.88(5):2100-5.
- 26-collège National des Pédiatres Universitaires (CNPU).** Croissance normale et pathologique. Université Médicale virtuelle Francophone,2010-2011.
- 27-J. Karlberg, K. Albertsson-Wikland .**Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height *Pediatr Res,* 38 (1995), pp733–739.
- 28-M.M. Lee.** Clinical practice Idiopathic short stature. *N Engl J Med,*354(2006),pp 2576–2582.

- 29-Dr Olivier B, et al** . L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire. Service documentation et information des publics, avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX2, Décembre 2011.
- 30-Paris .F , Jandel C et Sultan C.** Retard de croissance idiopathique : quel bénéfice d'un traitement par GH .Unité d'Endocrinologie-Gynécologie Pédiatrique, Service de Pédiatrie I, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier Service d'Hormonologie et Unité Inserm U.540, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier.
- 31-Maithé T** .aspects biologique moléculaire et clinique de l'axe GH /IGF1. springer paris Berline Heideebeeberg New Yourk .France Paris 2012 , ISBN 97928178-0195-7.
- 32-J. Battin.** Génétique moléculaire des retards de croissance.JIA.WWW lesjta.com
- 33- Reynaudb R, Saveanu Aet al** . Déficit hypophysaire combiné multiple aspects cliniques et génétique Editeur scientifique : Professeur Philippe Chanson Date de création , Mars 2008.
- 34-Savage M, Blum W.F, Ranke M, Postel-Vinay M, Cotterill A et al.** Clinical factures and endocrine statu in patients with GHI (Laron sd) . J Clin Endocrinol,Metab, 1993 : 771465-71.
- 35-Leonard J, Samuels M, Cotterill A, Savage M** . Effects of recombinant IGF-I on craniofacial morphology in GH insensibility. Acta Paed , 1994 : suppl. 140-41.
- 36 - Yves LE BOUC, Irène NETCHINE** .Retard de croissance par déficit du facteur de croissance analogue à l'insuline type 1. 2009 .Orphanet version 4.13.0.
- 37 - LYON AJ, PREECE MA, GRANT DB.** Growth curve for girls with Turner syndrome .Arch dis child 1985; 60 : 932-935.
- 38-Syvie C** . le Syndrome de turner . Service d'endocrinologie pédiatrique , université pierre - marie –curie ,75571Paris cedex 12,france ,Février 2007.
- 39-Huet F,Carel JC,Nivelon JL,Chaussain JL.** Long term results of GH therapy in GHD children treated before one year of age Eur J Endocrinol 1999:140:29-34
- 40-Nathalie A** . le retard de croissance chez l'enfant . petit un jour ,petit toujours. Le médedecin du québec , volume 46, numéro. 8 août 2011.
- 41-Collège des Enseignants d'Endocrinologie.** Item 38 - Puberté normale et pathologique . Diabète et Maladies Métaboliques .Université Médicale Virtuelle Francophone, Date de création du document 2010-2011.

- 42-Valette-Kasic Sophie et al.** Causes génétiques de déficit en hormone de croissance : Mt endocrinologie .vol4 numéro spécial 1, Hormone de croissance, février 2002.
- 43- Massa G, et al.** De novo mutations of the growth hormone gene : an important cause of congenital isolated growth hormone deficiency, Eur J Pediatr 1998; 157: 272-275.
- 44-Phillips J, Cogan J.** Moléculaire basic of familial human growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 93: 213-214.
- 45- Phillips JA.** Inherited defects in growth hormone synthesis and action, IN: Souvert C, Beaudet AL, Shyws, Valle D. EDC, The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7 The Dition, Vol 2; 1991: 3023-3044.
- 46-Fluck: C, et al.** Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a prop-1 gene mutation resulting in substitution of Arg-Cys at codon 120 (R 120C), J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3727-33.
- 47- Rosenbloom et al.** Clinical and bioclinical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of the prop-1 gene, J Clin Endocrinol Metab 1998; 84: 50-7.
- 48-Cogan JD, et al.** The prop- 1 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency, J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 33.
- 49-Souvert C, Beaudet AL, Shyws, Valle D.** EDC The metabolic and molecular bases of inherited disease 7The Dition, Vol 2, 1991: 3023-3044.
- 50-Fluck: C, et al.** Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a prop-1 gène mutation resulting in substitution of Arg-Cys at codon 120C, J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 3727-33.
- 51-De Sanctis V, Roos M, Gasser T, et al.** Impact of long-term iron chelation therapy on growth and endocrine functions in thalassaemia. J Pediatr Endocrinol Metab 2006,19:471-80.

Résumé:

Le retard de croissance staturo-pondérale est un motif de consultation fréquent, il est difficile à diagnostiquer et a pour cause plusieurs étiologies dont des causes secondaires telles que des maladies endocriniennes ; c'est l'exemple de l'hypothyroïdie, des cas de malabsorption intestinale comme la maladie céliaque, une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, le syndrome de Turner et bien d'autres pathologies.

Le retard de croissance peut être du aussi à un problème au niveau du système hormonal caractérisé par un déficit en hormone de croissance lié à une pathologie au niveau hypophysaire ou le plus souvent idiopathique.

Notre travail a consisté en une étude rétrospective qui a concerné les retards de croissance dus à un syndrome de Turner, cette étude a permis de montrer qu'un caryotype standard seul ne peut pas toujours confirmer le diagnostic, d'autres moyens d'investigation sont donc nécessaires tels qu'une FISH.

En ce qui concerne la deuxième partie de notre travail, nous avons mené une étude prospective descriptive réalisée au niveau du laboratoire d'hormonologie du CHU de Constantine durant une période de 2 mois, dans un but de démontrer les principaux tests et outils biologiques d'exploration nécessaires pour poser le diagnostic de déficit en GH.

Le retard important de la date de la première consultation ainsi que la lourdeur du bilan para clinique et des tests de stimulation constituent les principales difficultés rencontrées dans la prise en charge du déficit en GH.

Par ailleurs, un obstacle majeur se pose ; c'est la fréquence du retard de croissance idiopathique (50%) dans notre série qui doit être pris en considération et mieux exploré par des techniques de biologie moléculaire.

Abstract

The height and weight growth retardation is a frequent reason for consultation, it is difficult to diagnose and has many etiologies including due secondary causes such as endocrine diseases; it is the example of hypothyroidism, case intestinal malabsorption such as celiac disease, kidney failure, liver failure, Turner syndrome and many other conditions.

Stunting may also be due to a problem with the hormone system characterized by a growth hormone deficiency linked to pathology in pituitary where the most often idiopathic.

Our work consisted of a retrospective study which involved stunting due to Turner syndrome, this study has shown that a standard karyotype alone can not always confirm the diagnosis, other means of investigation are needed such as FISH.

Regarding the second part of our work, we conducted a prospective descriptive study conducted at the endocrinology laboratory CHU Constantine for a period of two months, with the aim of demonstrating the main tests and biological tools exploration required for the diagnosis of GH deficiency.

The significant delay from the date of the first consultation and the heaviness of para clinical assessment and stimulation tests are the main difficulties encountered in the treatment of GH deficiency.

Besides, a major obstacle arises; it is the frequency of idiopathic short stature (50%) in our series that should be considered and best explored by molecular biology techniques.

ملخص

تخلف النمو في الطول والوزن هو سبب شائع لكثرة الاستشارات الطبية، فهو صعب التشخيص حيث له العديد من المسببات بما في ذلك الأسباب الثانوية مثل: أمراض الغدد الصماء. كالغدة الدرقية، حالة سوء الامتصاص في الأمعاء مثل مرض الاضطرابات الهضمية، الفشل الكلوي، الفشل الكبدى، ومتلازمة تيرنر والعديد من الأمراض الأخرى.

التقزم يمكن أيضا أن يكون بسبب مشكلة في النظام الهرموني متمثلة في نقص هرمون النمو المرتبط بمرض على مستوى الغدة النخامية أو في معظم الأحيان مجهول السبب.

يتألف عملنا من دراسة استعادية متعلقة بالتقزم بسبب متلازمة تيرنر، هذه الدراسة سمحت بإثبات أن النمط النووي القياسي وحده لا يمكن من تأكيد التشخيص دائما، وبالتالي استلزم وسائل بحث أخرى مثل FISH.

وفيما يتعلق بالجزء الثاني من عملنا، أجرينا دراسة وصفية استطلاعية أجريت في مختبر الغدد الصماء بالمستشفى الجامعي بقسنطينة لمدة شهرين، وذلك بهدف إظهار الاختبارات الرئيسية وأدوات الكشف البيولوجية اللازمة لتشخيص نقص هرمون النمو.

التأخير الكبير من تاريخ أول استشارة طبية وثقل الفحص الطبي و اختبارات التحفيز هي الصعوبات الرئيسية التي نواجهها في علاج نقص هرمون النمو.

وعلاوة على ذلك، تبرز عقبة رئيسية. فمن نسبة نقص النمو المجهول السبب (50٪) في سلسلتنا هي التي ينبغي أخذها بعين الاعتبار واستكشافها بفضل تقنيات البيولوجيا الجزيئية.

Annexe

FICHE D'EXPLOITATION DU RETARD DE CROISSANCE

Non :	
Prénom :	âge :
Sexe :	

Examen clinique :

- taille :
- poids :
- singe dysmorphique

Stade pubertaire

- retard pubertaire
- amorçage pubertaire
- pubère

Diagnostic :

Tableau 1. Mutations résultant en un déficit isolé en hormone de croissance (DIGH) ou en un déficit en plusieurs hormones hypophysaires (DPHH)

Gène	Déficit hormonal	Anatomie hypophysaire	Autres anomalies	Transmission
HESX1	HESX1	Hypoplasie HA, HP ectopique, infundibulum absent	Dysplasie sept optique; absence du corps calleux	Récessive, dominante
LHX3	GH, TSH, LH, FSH, PRL	HA petite, normale ou augmentée de volume	Cou court et rotation limitée du rachis cervical dans certaines familles	Récessive
LHX4	GH, TSH, ACTH	HA petite, HP ectopique	Anomalies cérébelleuses	Dominante
SOX3	déficit isolé en hormone de croissance à déficit en plusieurs hormones hypophysaires	Hypoplasie HA, HP ectopique, infundibulum absent	Retard mental	Liée à l'X
GLI2	déficit en plusieurs hormones hypophysaires	Hypoplasie HA	Holoprosencéphalie; anomalies multiples de la ligne médiane	Dominante
PITX2	Inconnu chez l'homme	(Hypoplasie et DPHH chez la souris)	Syndrome de Rieger	Dominante
PROP1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH	HA petite, normale ou augmentée de volume	- -	Récessive
PIT1 (POU1F1)	GH, PRL, TSH	HA normale ou hypoplasique	- -	Récessive, dominante
Récepteur de la GHRH	déficit isolé en hormone de croissance	HA hypoplasique	Petites dimensions de la tête dans une population	Récessive
GH1	déficit isolé en hormone de croissance, certaines mutations avec déficit en plusieurs hormones hypophysaires	HA normale ou hypoplasique	La plupart des DIGH-IA présentent des anticorps sous traitement par GH; agammaglobulinémie chez certains DIGH III	Récessive, dominante, liée à l'X

AP = Hypophyse antérieure; PP = hypophyse postérieure.

Les résultats de test biochimique

cas	<i>Hypo-g</i>	<i>GH</i>
1	<i>0,23</i>	<i>3,24</i>
2	<i>0,2</i>	<i>1,96</i>
3	<i>0,37</i>	<i>5,76</i>
4	<i>0,31</i>	<i>2,73</i>
5	<i>0,33</i>	<i>11,2</i>
6	<i>0,34</i>	<i>4,49</i>
7	<i>0,28</i>	<i>1,92</i>
8	<i>0,36</i>	<i>5,49</i>
9	<i>0,27</i>	<i>3,29</i>
10	<i>0,2</i>	<i>3,7</i>
11	<i>0,21</i>	<i>17,7</i>
12	<i>0,33</i>	<i>2,26</i>
13	<i>0,22</i>	<i>5,09</i>
14	<i>0,13</i>	<i>1</i>
15	<i>0,35</i>	<i>0,853</i>
16	<i>0,44</i>	<i>2,37</i>
17	<i>0,17</i>	<i>7,02</i>
18	<i>0,46</i>	<i>9,01</i>
19	<i>0,17</i>	<i>19,6</i>
20	<i>0,14</i>	<i>5,49</i>
21	<i>0,16</i>	<i>10,1</i>

cas	<i>Avlog</i>	<i>GH</i>
1	<i>0,02</i>	<i>1,21</i>
2	<i>0,7</i>	<i>40</i>
3	<i>0,66</i>	<i>4,66</i>
4	<i>0,80</i>	<i>26,3</i>
5	<i>0,43</i>	<i>20,2</i>
6	<i>0,56</i>	<i>5,74</i>
7	<i>0,52</i>	<i>32,3</i>
8	<i>0,79</i>	<i>5,48</i>
9	<i>0,54</i>	<i>8,27</i>
10	<i>0,70</i>	<i>8,87</i>
11	<i>0,6</i>	<i>15,2</i>
12	<i>0,74</i>	<i>17,1</i>
13	<i>0,55</i>	<i>34,5</i>
14	<i>0,81</i>	<i>2,69</i>
15	<i>0,75</i>	<i>17,4</i>
16	<i>0,62</i>	<i>12,4</i>
17	<i>0,64</i>	<i>8,56</i>
18	<i>0,51</i>	<i>16,4</i>
19	<i>0,51</i>	<i>4,66</i>
20	<i>0,56</i>	<i>21,5</i>
21	<i>0,69</i>	<i>16</i>

Année universitaire : 2014 /2015	Présenté par :- Atrous Khaoula - Barkat Amina
Approche génétique et biologique du retard de croissance.	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.	
<p>Résumé :</p> <p>Le retard de croissance staturo-pondérale est un motif de consultation fréquent, il est difficile à diagnostiquer et a pour cause plusieurs étiologies dont des causes secondaires telles que des maladies endocriniennes ; c'est l'exemple de l'hypothyroïdie, des cas de malabsorption intestinale comme la maladie céliaque, une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, le syndrome de Turner et bien d'autres pathologies.</p> <p>Le retard de croissance peut être du aussi à un problème au niveau du système hormonal caractérisé par un déficit en hormone de croissance lié à une pathologie au niveau hypophysaire ou le plus souvent idiopathique.</p> <p>Notre travail a consisté en une étude rétrospective qui a concerné les retards de croissance dus à un syndrome de Turner, cette étude a permis de montrer qu'un caryotype standard seul ne peut pas toujours confirmer le diagnostic, d'autres moyens d'investigation sont donc nécessaires tels qu'une FISH.</p> <p>En ce qui concerne la deuxième partie de notre travail, nous avons mené une étude prospective descriptive réalisée au niveau du laboratoire d'hormonologie du CHU de Constantine durant une période de 2 mois, dans un but de démontrer les principaux tests et outils biologiques d'exploration nécessaires pour poser le diagnostic de déficit en GH.</p> <p>Le retard important de la date de la première consultation ainsi que la lourdeur du bilan para clinique et des tests de stimulation constituent les principales difficultés rencontrées dans la prise en charge du déficit en GH.</p> <p>Par ailleurs, un obstacle majeur se pose ; c'est la fréquence du retard de croissance idiopathique (50%) dans notre série qui doit être pris en considération et mieux exploré par des techniques de biologie moléculaire.</p>	
Mots clés : retard de croissance, hormone de croissance, idiopathique, syndrome de Turner.	
Laboratoire d'étude : Laboratoire d'hormonologie et cytogénétique du CHU de Constantine.	
<p>Les membres du jury :</p> <p>Président du jury : Pr SATTA D (<i>Professeur de l'université de Mentouri Constantine</i>).</p> <p>Rapporteur : Pr BENMEBAREK (<i>Professeur de la faculté Médecine, Constantine</i>).</p> <p>Examineurs : Pr BENMOUHAMED (<i>Professeur de la faculté Médecine, Constantine</i>).</p>	
Date de soutenance : le 1 /07/2015.	