

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Département : Biochimie et Biologie Cellulaire et
Moléculaire

كلية علوم الطبعة و الحياة
قسم: الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الحيوية الجزيئية والخلوية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Physiologie Cellulaire et Physiopathologie (PCPP)*.

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Etude clinique et paraclinique du retard staturo-pondéral dû à un déficit en hormone de croissance chez des patients du service d'endocrinologie, CHU Constantine.

Présenté par : GHERBI Imane
KOMIRI Sihem

Le 24/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadrante 1 : DALICHAUCHE Imane (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadrante 2 : KHANSAL Sabrina (Professeur- CHU Constantine).

Examinatrice 1 : ROUABAH Leila (Professeur-Université Frères Mentouri, Constantine 1)

Examinatrice 2 : MOSRANE Youssra (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire

2021 - 2022

Remercîments

Béni soit Dieu le tout Puissant, de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Mme. DALICHAOUCHE Imane. Notre chère encadrante, ce travail ne serait jamais achevé sans vous. Merci énormément pour tout ; pour votre aide, conseils, patience, et pour la qualité de votre encadrement exceptionnel.

Nos remerciements les plus sincères vont à notre responsable de formation Madame le Professeur ROUABAH Leila, pour sa patience, sa disponibilité, ses judicieux conseils et surtout pour sa qualité d'enseignement qui ont contribué à alimenter nos réflexions. Merci de nous faire l'immense honneur d'examiner notre travail de fin d'étude.

Notre vif remerciement s'adresse également au Professeur KHANSAL. S et Docteur BOULKADID Soumaya pour vos aides pratique et vos soutiens moral et ses encouragements.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et notre profonde gratitude au Docteur HAMOUDA Meriem ; ce travail ne serait pas aussi riche sans son aide.

Nous tenons également à remercier Mme MOSRANE Youssra de nous faire l'honneur d'examiner notre travail de fin d'étude.

Enfin, nos remerciements vont aussi à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

SIHEM ET IMANE

Dédicaces

J'écris cette dédicace avec tout l'amour que j'ai dans mon cœur.

Je dédie ce travail aux personnes les plus précieuses de ma vie mes parents, qui m'ont toujours soutenu, m'ont encouragé à atteindre mes objectifs et ont cru en moi. Ils ont été ma source d'inspiration et ma force quand j'étais faible.

*Mon père **Abdelhamid**, tu as toujours été plus qu'un père pour moi, il n'y a pas de mot ni d'expression qui puisse t'exprimer mon amour. Merci d'avoir cru en moi et de me soutenir, merci pour ton amour sans fin. Tu seras toujours le meilleur homme de ma vie.*

*Ma mère **Waffa**, la meilleure maman de tous les temps, merci de m'avoir donné la vie et de m'avoir élevée pour être ce que je suis maintenant, aucun mot ne peut montrer à quel point je suis reconnaissante pour tout ce que tu m'as fait. Tout ce que je peux faire, c'est te dédier ce travail car sans toi mon succès serait impossible et je ne serais jamais la fille que je suis aujourd'hui.*

*Mes très chers frères **Djamaleddine** et **Oussama** à qui je consacre à ce travail, vous avez toujours été là pour moi. Merci pour vos encouragements et votre soutien.*

*Ma sœur et la meilleure coïncidence de ma vie mon binôme **Sihem**. Merci pour ton soutien, ta patience et ta compréhension tout au long de ce travail.*

*Et sans oublier mes amies **Ines**, **Ilham**, **Sara**, merci pour vos encouragements et votre soutien.*

Même si je sens que ce mot ne suffit pas, mais merci pour tout.

Imane

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour

A mes très chers parents

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon cœur. Je vous dois ce que je suis vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence.

*A ma mère **Bouazza Dalila**, je me souviens encore de chaque instant où tu étais avec moi me poussant à faire de mon mieux, chaque mot et chaque sentiment ça a toujours été ma motivation pour continuer. Merci mon adorable mère.*

*A mon père **Taher**, je t'ai dans mon cœur comme une idole qui me donne tous mes principes et ma bonne éducation.*

Les mots ne peuvent jamais expliquer à quel point tu comptes pour moi et à quel point ton amour est profond dans mon âme. Merci d'être le meilleur père pour moi

*A mon frère **Oussama** tu es les couleurs de la vie pour moi comme tu l'avais toujours été à mon côté.*

*A mes sœurs **Sara, Maïssa et Asma**, vous avez toujours été ma grande source d'inspiration... je vous aime tous tellement et je dédie ce travail pour vous*

*A la plus belle coïncidence de ma vie, ma sœur et ma chère amie, ma compagne **Imane**. Merci de m'aider et de m'encourager à terminer notre travail.*

*A mes meilleurs amis **Khadîdja, Ilhem, Manel, Sara, Wiam, Safa, Chourouk**.*

Merci pour votre soutien et vos encouragements.

À tous ceux qui sont passés dans ma vie vous êtes dans mon cœur.

Sihem

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	8
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX	11
Résumé.....	12

CHAPITRE I :SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Physiologie de la croissance.....	4
I.1 Etapes de croissance	4
I.2 Biométrie de la croissance : suivi et surveillance de la croissance	7
I.2.1 Paramètres mesurés	7
I.2.2 Les paramètres calculés.....	8
I.3 Régulation de la croissance	9
I.3.1Déterminants environnementaux	9
I.3.2 Déterminants génétiques	9
I.3.3 Déterminants hormonaux	10
I.3.3.1 Hormones thyroïdiennes	10
I.3.3.2 Stéroïde sexuels	10
I.3.3.3 Hormone de croissance	10
I.4 Généralités sur l'hormone de croissance	11
I.4.1 Structure de la GH.....	11
I.4.2 Fonctions de la GH.....	12
I.4.3 Regulation de la GH.....	13
II. Physiopathologie de la croissance	15

II.1 Définition d'un retard staturo-pondéral	15
II.2 Principales étiologies entraînant un retard staturo-pondéral.....	15
II.2.1 Déficit en hormone de croissance	17
II.2.1.1 Insuffisance somatotrope primitive	17
II.2.1.2 Insuffisance somatotrope acquise	18
II.2.1.3 Caractéristiques cliniques de la carence de l'hormone de croissance	18
II.2.1.3.1 Anomalies neuropsychiatriques cognitives :	18
II.2.1.3.2 Morbidité et mortalité cardiovasculaires :	19
II.2.1.3.3 Anomalies musculaires.....	19
II.2.1.3.4 Anomalies osseuses	19
II.2.1.4 Epidémiologie du GHD	20
II.3 Diagnostic du retard staturo-pondéral dû au GHD	20
II.3.1 Analyse auxologique.....	20
II.3.1.1 Courbes de croissance	20
II.3.2 Examen clinique	22
II.3.3 Examens complémentaires	23
II.3.3.1 Explorations complémentaires	23
II.3.3.2 Imagerie hypothalamo-hypophysaire.....	25
II.3.4 Exploration de la fonction somatotrope	26
II.3.4.1 Dosage de GH.....	26
II.3.4.2 Dosages d'IGF-1 et d'IGF-BP3.....	27
II.4 Traitement.....	28
II.4.1 Traitement par hormone de croissance	28
II.4.2 Avantages du traitement par l'hormone de croissance.....	29

II.4.3 Les risques du traitement en GH	29
--	----

CHAPITRE II :MATERIELETMETHODE

I. Type d'étude	32
II. Population de l'étude :	32
III. METHODES D'ETUDES	32
III.1Recueil des données	32
IV. Déroulement de l'étude :	33
IV.1 Recueil et saisie des données	33
IV.2 Délai de recueil des données :.....	33
IV.3 Analyse des données :	34
IV.3.1 Analyses uni-variées.....	34
IV.3.2 Analyses bi-variées	34

CHAPITRE III : RESULTATS

I.La fréquence de GHD parmi les autres étiologie.....	36
II.Caractéristiques sociodémographiques :.....	36
II.1 Distribution de la population selon l'année de consultation	36
II.2 Répartition des selon l'âge à la consultation	37
II.3 Répartition des patients selon le sexe	38
II.4Répartition des patients selon la résidence	38
II.5 Répartition des patients selon les antécédents médicaux personnels	39
IIICaractéristiques cliniques :	40
III.1Distribution de la population selon leur Taille en DS.....	40
III.2 Répartition des patients selon leur Taille cible (cm)	41
III.3 Répartition des patients selon poids de naissance (kg).....	42
III.4 Répartition des patients selon poids(Kg) à la consultation	42
III.5 Répartition des patients selon l'IMC (kg/m2).....	43

III.6. Répartition des patients selon le stade Tanner (A, P, G/S)	44
IV. Caractéristiques paracliniques	45
IV.1 Répartition des patients selon l'âge osseux (ans)	45
IV.2 Selon le type de GHD : GHD complet=1, GHD partiel=2	46
IV.3 Répartition des patients selon dosage de la TSH (mUI/ml)	46
IV.4 Répartition des patients selon dosage de cortisol (ug/dl)	47
IV.5 Répartition des patients selon dosage de l'IGF-1 (ng/mL)	48
IV.6 Répartition des patients selon le résultat d'IRM	49
IV.7 Distribution de la population selon la décision thérapeutique	50
V. Relation entre l'âge à la consultation et le sexe	51
VI. Relation entre l'âge à la consultation et l'âge osseux	51
VII. Relation entre l'âge à la consultation et la taille (DS) :	52
VIII. Relation entre la taille réelle (cm) et l'âge à la consultation:	52
IX. Relation entre la taille réelle et la taille cible	53
X. Relation entre la taille réelle et la taille (DS)	53
XI. Relation entre poids de naissance et type de GHD	54
CHAPITRE. IV : DISCUSSION	56
CONCLUSION	62
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC:	Age chronologique
AGHDA :	Score d'évaluation du déficit en hormone de croissance de l'adulte
AJI :	Arthrite juvénile idiopathique
AS:	Age staturale
CDC :	Centers for Disease Control
CHU :	Centre hospitalier universitaire
CRP :	Protéine C-réactive
DFG :	Débit de filtration glomérulaire
DGF :	Débit de filtration glomérulaire
DS :	Déviatiion standard
FGFR3 :	Récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes
GH :	Growth hormone ou hormone de croissance
GHD :	Growth hormone deficiency ou déficit en hormone de croissance
GHD :	Growth hormone deficit, déficit d'hormone de croissance
GHRH :	Hormone de libération de l'hormone de croissance
GHRH :	Hormone de libération de l'hormone de croissance
HPS :	Hypothalamo-hypophyse-somatotrope
HPS :	Hypothalamo-hypophyso-somatotrope
IGF-1:	Insulin-like growth factor 1 ou somatomédine A
IGF-2:	Insulin-like growth factor 2 ou somatomédine C
IGHD :	Déficit isolé en hormone de croissance
IHH :	Hérisson indien
IMC :	Indice de masse corporelle
IRC :	Insuffisance rénale chronique
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
Kg:	kilogramme
LWD :	La Dyschondrostéose de Léri-Weill
MAPK :	Protéine kinase activée par un mitogène

NHP :	Profil de santé de Nottingham
NHP :	Le profil de santé de Nottingham
NPR2 :	Récepteur du peptide natriurétique ²
NRP 2 :	Récepteur du peptide natriurétique
OMS :	Organisation Mondiale de la santé
PAG :	Petit pour l'âge gestationnel
PGWB :	Échelle de bien-être général psychologique
PT :	Petit taille
QLS-H :	Questions sur l'hypopituitarisme de satisfaction de vie
RC :	Retard de croissance
RCIU :	Retard de croissance intra-utérin
RCUH :	Rectocolite ulcéro-hémorragique
RGH :	Remplacement de l'hormone de croissance
RSP :	Retard staturo-pondéral
SDS :	Score de deviation standrt
SPW :	Syndrome de prader-willi
SST :	Somatostatine
T4 :	La thyroxine
TSH :	ThyroidStimulating Hormone
VC :	Vitesse de croissance
VS :	Vitesse de sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure. 1 : Courbe de vitesse de croissance (VC) selon l'âge et les différentes phases de la croissance	7
Figure. 2 : Structure secondaire de la GH	12
Figure. 3: Physiopathologie du circuit de régulation hypothalamo-hypophysaire de l'hormone de croissance.....	14
Figure. 4 : Atlas de Greulich et Pyle, radiographies de la main d'un garçon	25
Figure.5 : Répartition des patients selon la fréquence de GHD.....	36
Figure. 6 : Répartition des patients présentant un GHD selon l'âge pour les deux sexes.	37
Figure. 7 : Répartition des patients présentant un GHD selon le sexe.	38
Figure. 8: Répartition des patients présentant un GHD selon les antécédents personnels.	39
Figure. 9 : Répartition des patients présentant un GHD selon la taille cible (cm).	41
Figure. 10 : Répartition des patients présentant un GHD selon le poids de naissance (kg). ...	42
Figure. 11 : Répartition des patients présentant un GHD selon le poids à la consultation.	42
Figure. 12 : Répartition des patients présentant un GHD selon IMC.....	43
Figure. 13 : Répartition des patients présentant un GHD selon l'âge osseux.	45
Figure. 14 : Répartition des patients selon le type de GHD.....	46
Figure. 15 : Répartition des patients présentant un GHD selon le taux de cortisol.....	47
Figure. 16 : Répartition des patients présentant un GHD selon le taux de IGF-1.....	48
Figure. 17 : Répartition des patients présentant un GHD selon résultat d'IRM.	49
Figure. 18 : Répartition des patients présentant un GHD selon décision thérapeutique.	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau.I : Les étiologies de retard staturo-pondéral.....	16
Tableau. II : Les différents stades du développement selon Tanner.....	23
Tableau. III : Répartition des patients présentant un GHD selon les années deconsultation .	37
Tableau. IV : Répartition des patients présentant un GHD selon la résidence.	38
Tableau. V : Répartition des patients présentant un GHD selon la taille en (DS).	40
Tableau.VI : Relation entre l'âge et le sexe chez les patients atteints de GHD.....	51
Tableau. VII : Relation entre l'âge à la consultation et l'âge osseuxchez les patients atteints de GHD.....	51
Tableau. VIII :Relation entre l'âge à la consultation et la taille(DS)chez les patients atteints de GHD.....	52
Tableau. IX : Relation entre la taille réelle et lage chez les patients atteints de GHD.....	52
Tableau. X : Relation entre la taille réelle et la taille cible chez les patients atteints de GHD.	53
Tableau. XI : Relation entre la taille réelle et la taille (DS) chez les patients atteints de GHD.	53
Tableau. XII : Relation entre poids de naissance et type de GHDchez les patients atteints de GHD.....	54

Résumé

Objectifs : Le déficit en hormone de croissance (GHD) est une étiologie rare de retard staturo-pondéral (RSP), dont la présentation peut être très variable. L'objectif de notre étude était de déterminer les caractéristiques cliniques et paracliniques ainsi que la prise en charge thérapeutique des patients avec GHD au service endocrinologie du CHU Constantine et d'apprécier la fréquence du GHD parmi les étiologies des retards de croissance suivis au service endocrinologie CHU Constantine.

Matériel et méthodes : Étude descriptive rétrospective portant sur les patients hospitalisés au service d'endocrinologie CHU Constantine pour exploration d'un RSP en rapport avec un GHD, colligés sur une période de 3 ans (2019 – 2021).

Résultats : Parmi 266 patients consultant pour RSP, 75 présentaient un GHD, soit une fréquence de 28%. Le sex-ratio était de 4.8H/1F. L'âge moyen de constatation du retard était de 12 ans (± 3). La taille moyenne exprimée en déviations standards (DS) était de $-2,65 \pm 0,58$ DS. Un RSP sévère (< -3 DS) était noté chez 53,8 % des patients. L'âge osseux moyen était de 10 ± 3 ans. Le GHD était partiel dans 38,7 % et complet dans 61,3 % des cas. La recherche d'autres atteintes hypophysaires avait révélé un hypoplasie hypophysaire dans 4 % des cas. Les autres étiologies étaient représentées par : le syndrome d'interruption de la tige pituitaire 12 % .Le traitement par l'hormone de croissance était de 81.33% contre 18.67%.

Conclusion : Le retard important de l'âge de la consultation ainsi que la lourdeur du bilan paraclinique et des tests de stimulation constituent les principales difficultés rencontrées dans la prise en charge du GHD, d'où l'importance d'un bon diagnostic pour que le patient ait un résultat thérapeutique concluant.

Mots clés : hormone de croissance, retard staturo-pondéral, diagnostic, traitement.

Abstract

Objectives: Growth hormone deficiency (GHD) is a rare etiology of failure to thrive (FTT), the presentation of which can be very variable. The objective of our study was to determine the clinical and paraclinical characteristics as well as the therapeutic management of patients with GHD in the endocrinology department of the CHU Constantine and to assess the frequency of GHD among the etiologies of growth retardation monitored at the CHU Constantine endocrinology department.

Material and methods: Retrospective descriptive study of patients hospitalized in the CHU Constantine endocrinology department. for exploration of an FTT related to a GHD, collected over a period of 3 years (2019 – 2021).

Results: Among 266 patients consulting for FTT, 75 had GHD, a frequency of 28%. The sex ratio was 4.8M/1F. The average age of observation of the delay was 12 years (± 3). The mean height expressed in standard deviations (SD) was -2.65 ± 0.58 SD. Severe FTT (< -3 SD) was noted in 53.8% of patients. The mean bone age was 10 ± 3 years. The GHD was partial in 38.7% and complete in 61.3% of cases. The search for other pituitary attacks revealed pituitary hypoplasia in 4% of cases. The other etiologies were represented by: pituitary stalk interruption syndrome 12 %.Growth hormone treatment was 81.33% versus 18.67%.

Conclusion:The significant delay in the age of the consultation as well as the heaviness of the paraclinical assessment and the stimulation tests constitute the main difficulties encountered in the management of DGH,hence the importance of a good diagnosis for the patient to have a conclusive therapeutic result..

Keywords: growth hormone, failure to thrive,diagnosis, treatmen.

ملخص

الأهداف: نقص هرمون النمو هو سبب نادر لفشل النمو، والذي يمكن أن يكون عرضه متغيرًا للغاية. كان الهدف من دراستنا هو تحديد الخصائص السريرية وشبه السريرية بالإضافة إلى الرعاية العلاجية لمرضى نقص هرمون النمو في قسم الغدد الصماء في المستشفى الجامعي بقسنطينة و لتقييم نسبة نقص هرمون النمو منببين مسببات تأخر النمو المرصود في قسم الغدد الصماء في المستشفى الجامعي بقسنطينة.

المواد والطرق: دراسة وصفية بأثر رجعي للمرضى في المستشفى بقسم الغدد الصماء في مستشفى الجامعي بقسنطينة. لاستكشاف مرض تأخر النمو المتعلق بنقص هرمون النمو ، التي تم جمعها على مدى 3 سنوات (2019 - 2021).

النتائج: من بين 266 مريضاً استشاروا لفشل النمو، 75 كان لديهم نقص هرمون النمو، بمعدل 28٪. كانت نسبة الجنس 1F/4.8H . كان متوسط عمر مراقب التأخير 12 سنة ($3 \pm$). كان متوسط الارتفاع المعبر عنه في الانحرافات المعيارية $SD \pm 0.58 -2.65$ (SD). لوحظ فشل نمو شديد ($SD > 3$) في 53.8 ٪ من المرضى. كان متوسط عمر العظام $10 \pm$ 3 سنوات. كان نقص هرمون النمو جزئياً في 38.7٪ وكامل في 61.3٪ من الحالات. أظهر البحث عن نوبات أخرى من الغدة النخامية نقص تنسج الغدة النخامية في 4٪ من الحالات ، أما المسببات الأخرى فقد تمثلت ب: متلازمة انقطاع القصبية النخامية 12 ٪. كان العلاج بهرمون النمو 81.33٪ مقابل 18.67٪.

الخلاصة: إن التأخير الكبير في عمر الاستشارة وكذلك ثقل التقييم السريري واختبارات التحفيز يشكلان الصعوبات الرئيسية التي تواجه مرضى نقص هرمون النمو. ومن هنا تأتي أهمية التشخيص الجيد للمريض للحصول على نتيجة علاجية قاطعة.

الكلمات المفتاحية: هرمون النمو ، فشل النمو ، التشخيص والعلاج.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La croissance est un processus extrêmement complexe influencé par différents facteurs tels que la génétique, l'apport énergétique issu de l'alimentation, l'apport d'oxygène aux cellules mais aussi des facteurs sociaux comme les conditions de vie. La taille est par conséquent le reflet du patrimoine génétique et des conditions sanitaires et sociales de vie d'un individu. En l'absence de pathologie sous-jacente, ces influences extérieures, lorsqu'elles sont optimales, permettent à chacun d'atteindre son potentiel de croissance programmé génétiquement [C. Jullian.2020].

Le retard staturo-pondéral (RSP) fait partie des problèmes causé par un défaut de croissance. Il est une pathologie fréquente chez les enfants mais touche aussi les adultes et les personnes âgées. Les retards de poids et (ou) de taille supérieure à - 2 déviations standards sont à explorer. Un retard portant surtout sur le poids doit faire rechercher une pathologie digestive ou une pathologie chronique (cardiaque, rénale ou hépatique) alors qu'un retard prédominant sur la taille doit plutôt faire rechercher une pathologie endocrinienne de constitution [F. Feillet, 2005].

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 [Atrous.kha, Barkat.A , 2015].

Le retard de croissance peut être dû aussi à un problème au niveau du système hormonal caractérisé par un déficit en hormone de croissance (GHD) lié à une pathologie au niveau hypophysaire ou le plus souvent idiopathique [Atrous.kha , Barkat.A , 2015].

Le déficit en hormone de croissance est une étiologie rare du retard staturo-pondéral. Il peut être congénital ou acquis et survient pendant l'enfance ou l'âge adulte [J. Kim et al, 2020].

Son diagnostic est posé souvent tardivement devant un retard de croissance sévère ; confirmé par la non-réponse aux tests de stimulation de l'hormone de croissance (GH)test à l'insuline et au glucanpropranolol. L'absence du diagnostic et du traitement précoces peuvent engendrer un retard staturo-pondéral manifeste [S. Askaoui, 2017]. Le déficit en hormone de croissance est difficile à diagnostiquer. L'ensemble des données cliniques, radiologiques et

INTRODUCTION

hormonales le font suspecter. Les tests de stimulation de la GH font partie de l'évaluation, leurs valeurs seuils ont été établies arbitrairement. Il existe de nombreux tests, dont l'utilisation est différente en fonction de l'âge. Une fois le diagnostic établi par deux tests, le traitement est poursuivi jusqu'à la fin de la croissance [S. Fatio et al, 2005].

Le diagnostic d'un déficit en hormone de croissance est la première étape importante vers le traitement et, en fin de compte, vers la santé à long terme et la croissance continue du patient. Un diagnostic correct est crucial, car la thérapie de remplacement de l'hormone de croissance (rGH) est très efficace dans le GHD, aidant les patients à atteindre une taille normale adulte selon leur potentiel génétique. D'autre part, un diagnostic faussement positif peut entraîner des dépenses inutiles importantes et une exposition inutile à des effets indésirables potentiels rares [Giulia Rodari ,2021].

C'est dans cette optique que s'inscrivent les objectifs de notre étude qui sont les suivants :

- Objectif principal :

Déterminer les caractéristiques cliniques et paracliniques ainsi que la prise en charge thérapeutique des patients avec GHD au service endocrinologie duCHU Constantine.

- Objectif secondaire :

Déterminer la fréquence du déficit en hormone de croissance parmi les étiologies des retards de croissance suivis au service endocrinologie CHU Constantine.

CHAPITRE I :

SYNTHESE

BIBLIOGRAPHIQUE

I. 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 présentes dans le cartilage de la plaque de croissance prolifèrent, augmentent de volume et s'ossifient, avec une fusion ultime des régions épiphysaire 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 [Arlan L. 2007] (Figure. 1).

I.1 Etapes de croissance

- **Croissance fœtale intra-utérine**

Elle est rapide (50 cm en neuf mois). Elle est peu influencée par les facteurs génétiques (tailles parentales) mais surtout par les apports nutritionnels du placenta, l'insuline et l'insulin like growth factor 2 (IGF-2). La croissance intra-utérine peut être appréciée en échographie grâce à l'étude du diamètre bipariétal (entre 15 et 26 semaines) et de la taille du fémur (jusqu'à la trentième semaine surtout).

À la naissance, et en fonction du terme, des tables permettent d'apprécier la normalité de la taille, du poids et du périmètre crânien, et éventuellement d'identifier les enfants présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU) [N. Bouhours-Nouet, A. Donzeau, et al.2015].

- **Croissance postnatale de 0 à 4 ans**

Elle est également rapide, mais décroît rapidement : 24 cm la première année, 12 cm la deuxième année, 8 cm la troisième année et 6 cm la quatrième année. Cette phase de croissance est marquée par la diminution de l'influence des facteurs intra-utérins au profit des facteurs génétiques, de la nutrition et des facteurs hormonaux (hormones thyroïdiennes, puis hormone de croissance). Durant cette période de croissance, l'existence d'une accélération de la vitesse de croissance, ou à l'inverse d'un ralentissement progressif et modéré de la vitesse de croissance, peut être physiologique si cela conduit l'enfant à « entrer » dans son couloir de croissance génétiquement programmé [N. Bouhours-Nouet, A. Donzeau, et al.2015].

- **De 4 ans à la période pubertaire**

La croissance de l'enfant est plus lente, régulière et décroît progressivement jusqu'à la puberté (de 7 cm/an à 4 ans dans les deux sexes, à 5 cm/an en moyenne vers l'âge de 11–12 ans pour les garçons et 5,5 cm/an pour les filles entre 9 et 10 ans). Elle est sous l'influence importante de la génétique (notion de couloir de croissance), de l'axe somatotrope et des hormones thyroïdiennes. Plusieurs points intéressants sont à signaler : normalement, la croissance doit se faire régulièrement et être située dans le couloir de croissance génétique. Tout changement de couloir, tout ralentissement excessif de la vitesse de croissance (< 4 cm/an) doivent alerter. En cas de retard pubertaire, cette période de ralentissement de la vitesse de croissance se poursuit, aboutissant à une vitesse de croissance très lente, un changement d'un ou plusieurs couloirs, voire à un authentique retard statural [N. Bouhours-Nouet, A. Donzeau, et al.2015].

- **Croissance pubertaire**

Elle est marquée par une accélération de la vitesse de croissance staturale largement dépendante des stéroïdes sexuels, en plus des facteurs cités précédemment.

Dans les deux sexes, les repères de croissance sont donnés pour un début pubertaire à un âge moyen : ils sont plus précoces si la puberté démarre plus tôt, et plus tardifs si elle démarre plus tard. Le gain statural pubertaire dépend en partie de l'âge de démarrage pubertaire : il est d'autant plus élevé que la puberté démarre tôt. Mais l'âge de démarrage de la puberté ne modifie pas de façon importante la taille finale, à condition que la puberté démarre dans les limites physiologiques.

Chez le garçon, comme chez la fille, les différents stades du développement pubertaire sont cotés de 1 (absence de développement pubertaire) à 5 (développement complet adulte) selon la classification de Marschall et Tanner [N. Bouhours-Nouet, A. Donzeau, et al.2015].

➤ Chez la fille

La première manifestation pubertaire est le développement des glandes mammaires, débutant en moyenne à partir de 11 ans (entre 8 et 13 ans pour 95 % des filles) et qui est complet quatre ans plus tard [N. Bouhours-Nouet, A. Donzeau, et al.2015].

La pilosité de la région pubienne, débute le plus souvent six à 12 mois après la glande mammaire, et prend un aspect d'adulte en deux à trois ans en triangle à base supérieure

horizontale. La pilosité axillaire apparaît en moyenne 12 à 18 mois plus tard. Elle évolue en deux à trois ans.

La vulve s'horizontalise, avec hypertrophie des petites lèvres, accentuation des grandes lèvres, augmentation discrète du clitoris, et devient sécrétante (leucorrhées).

Les premières règles (ménarche) apparaissent autour de 13 ans (entre 10 et 16 ans), entre deux et deux ans et demi après l'apparition des premiers signes pubertaires (au maximum quatre ans après). Les hémorragies ne sont pas cycliques d'emblée, le devenant au bout de 18 à 24 mois, quand les cycles sont devenus ovulatoires.

➤ Chez le garçon

Le premier signe de puberté est l'augmentation de volume testiculaire, en moyenne vers l'âge de 11 à 13 ans (entre 9 et 14 ans pour 95 % des garçons). Il témoigne du développement des tubes séminifères, induit par l'augmentation de la FSH. Le volume testiculaire devient supérieur ou égal à 4 ml ou la longueur testiculaire supérieure ou égale à 2,5 cm.

Pilosité pubienne. Elle apparaît entre 0 et 6 mois après le début du développement testiculaire, et évolue en deux à trois ans vers un aspect adulte, s'étendant à la racine de la cuisse et s'allongeant vers l'ombilic.

Augmentation de la verge. Au-delà de 5 à 6 cm, elle débute vers l'âge de 13 ans, un an après l'augmentation de volume testiculaire.

Pilosité axillaire. Elle apparaît 12 à 18 mois après l'augmentation de volume testiculaire. La pilosité faciale est encore plus tardive, de même que la pilosité corporelle, inconstante et variable, et que la modification de la voix.

Le développement de la pilosité pubienne, axillaire, l'augmentation de taille de la verge et la mue sont liés à l'augmentation de la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig sous l'influence de la LH et des hormones surrénaliennes [N. Bouhours-Nouet, A. Donzeau, et al.2015].

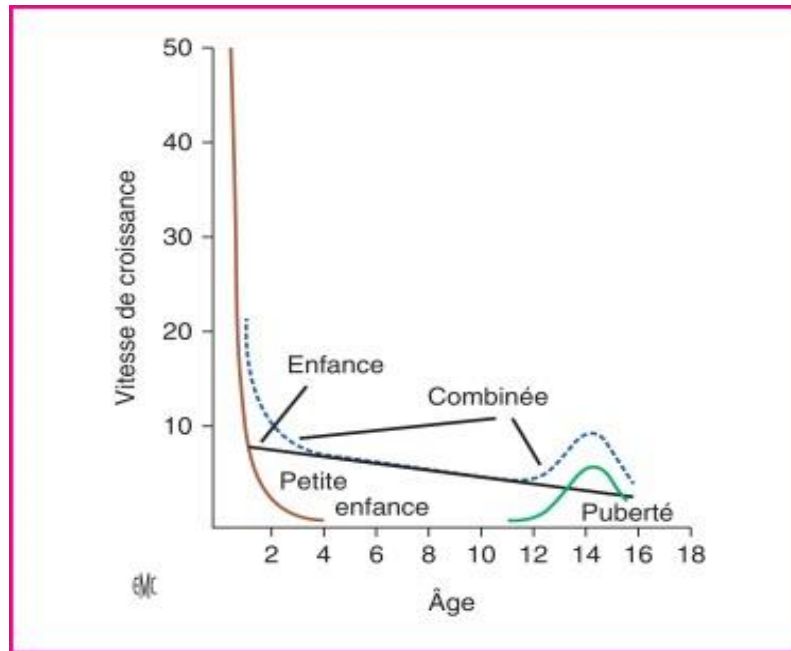


Figure. 1 : Courbe de vitesse de croissance (VC) selon l'âge et les différentes phases de la croissance

[N. Bouhours-Nouet, A. Donzeau, et al.2015].

I.2 Biométrie de la croissance : suivi et surveillance de la croissance

Le suivi de l'état de santé d'un enfant comporte obligatoirement la surveillance régulière de la croissance de sa taille, de son poids, de sa corpulence et de son périmètre crânien, qui sont le reflet de son état de santé, de ses conditions de vie et de son potentiel génétique [N. Bouhours-Nouet, A. Donzeau, et al. 2015].

I.2.1 Paramètres mesurés

- **La taille :**

La taille peut être mesurée couchée ou debout. La taille couchée est appelée longueur. Elle est recommandée pour les enfants de moins de deux ans. La taille debout est recommandée pour les enfants de plus de deux ans. Ces mesures doivent être répétées au cours du même examen et effectuées par le même observateur. Il existe de petites variations entre plusieurs mesures successives (faire 3 mesures et retenir la moyenne).

Ces mesures exprimées en cm sont représentées sur des courbes de référence. Celles-ci permettent de définir l'âge staturale (AS) c'est-à-dire l'âge auquel la taille moyenne est celle retrouvée pour le sujet mesuré. L'âge chronologique (AC) étant l'âge réel du sujet.

La taille peut être exprimée en :

-Percentiles : on admet que la population normale se situe entre le 3^o et 97^o percentile.

-Déviation standards : ce son les courbe de l'organisation mondiale de la santé(OMS). On admet que 95 % de la population se répartit de part et d'autre de la moyenne entre +2 DS et -2 DS [Zenagui, etal, 2020].

- **Le périmètre crânien :**

Jusqu'à l'âge de cinq ans, la mesure du périmètre crânien doit être effectuée à chaque examen clinique. Elle est réalisée en plaçant un mètre-ruban souple au-dessus des sourcils, en passant par la bosse occipitale et au-dessus des oreilles. La valeur retenue est la plus élevée en ayant pris soin d'éliminer l'épaisseur des cheveux.

La courbe de périmètre crânien permet de surveiller la croissance en général (dépistage d'une insuffisance ou d'un excès de croissance) et celle du cerveau plus particulièrement afin de détecter de manière précoce des anomalies de développement du système nerveux [C. Jullian ,2020].

- **Le poids :**

Le poids est mesuré avec une balance chez un enfant déshabillé [M.Soussou, 2015].Il s'exprime soit en Kg ou en DS par rapport à la taille [Zenagui, etal, 2020].

I.2.2 Les paramètres calculés

- **L'indice de masse corporelle (IMC) :**

Doit être calculé (poids [kg]/taille [cm] ²) ; il est le reflet de l'état nutritionnel et de la masse grasse [M. Soussou, 2015].

- **Le calcul du rapport périmètre brachial/périmètre céphalique :**

Est le reflet de l'état nutritionnel chez l'enfant jusqu'à 5-6 ans. Ce rapport est normal lorsqu'il est supérieur à 0,3 ; on parle de dénutrition modérée lorsqu'il est entre 0,28 et 0,3et de dénutrition sévère lorsqu'il est inférieur à 0,28[M.Soussou, 2015].

- **La vitesse de croissance**

Définie par le nombre de centimètres acquis en une année[M.Soussou, 2015].

- **D'autres mesures facultatives**

- Segment supérieur = hauteur cumulée du tronc, du cou et de la tête : mesure de l'enfant assis sur un tabouret dont la hauteur connue est soustraite.

- Segment inférieur = taille debout - segment supérieur.
- Envergure = distance séparant l'extrémité des deux médius, patient debout bras en croix [M.Soussou.2015].

I.3 Régulation de la croissance

I.3.1 Déterminants environnementaux

- **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. 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 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 oligoéléments 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 [Atrous.K, Barkat.A, 2015].

- **Facteurs psychologiques et socio-économiques**

L'importance des facteurs psychologiques dans le modèle pathologique constitué par le nanisme psychosocial, dans lequel le retard de croissance s'accompagne d'un taux d'IGF-1 (insuline-like growth factor 1) effondré, alors que la sécrétion de GH est normale. Les facteurs socio-économiques sont d'autant plus importants que le pays est pauvre [Atrous.K, Barkat.A, 2015].

I.3.2 Déterminants génétiques

Selon des estimations, 70 à 90% de la taille d'un adulte sont génétiquement déterminés [Arlan L, 2007]. Le mécanisme génétique intervenant sur la croissance concerne différents gènes impliqués dans la synthèse des hormones et de leurs récepteurs [Atrous.K, Barkat.A, 2015].

I.3.3 Déterminants hormonaux

I.3.3.1 Hormones thyroïdiennes

- Potentialisent l'action de la GH.
- Accélèrent la maturation du cartilage de conjugaison.
- Augmentent la vitesse d'ossification des épiphyses [Atrous.K, Barkat.A, 2015].

I.3.3.2 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 [Atrous.K, Barkat.A, 2015].

I.3.3.3Hormone de croissance

L'hormone de croissance occupe une place centrale dans la régulation de la croissance. 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 IGF-1 et IGF2 [Atrous.K, Barkat.A, 2015].

I.4 Généralités sur l'hormone de croissance

L'hormone de croissance est le déterminant principal de la croissance longitudinale pendant l'enfance et la puberté. Sa synthèse, sécrétion et action dépendent de différents facteurs nutritionnels, hormonaux, génétiques, psychologiques et environnementaux, qui interagissent entre eux et simultanément à des neurotransmetteurs au niveau cérébral [Constanza Navarro Moreno,2017].

I.4.1 Structure de la GH

L'hormone de croissance ou hormone somatotrope est un polypeptide de 191 acides aminés (aa), d'un poids moléculaire de 22 kDa, synthétisé, sécrété et stocké par les cellules somatotropes de l'hypophyse antérieure ou adénohypophyse . Ces cellules synthétisent deux monomères de l'hormone de croissance :

- La protéine de 191 aa et de 22 kDa, qui est la forme circulante dominante,
- Une protéine de 20 kDa obtenue par épissage alternatif de l'ARNm, dénuée des amino acides 32 à 46 (21, 22) .

Ces deux isoformes de GH sont codés par un seul gène : le gène hGH-N (h pour human, N pour normal) ou GH1 situé sur le bras long du chromosome 17.

Le locus génomique de l'hormone contient cinq gènes :

- le gène hGH-N,
- le gène hGH-V (V pour variant) ou GH2, qui code l'hormone de croissance placentaire (ou PGH) sécrétée de manière importante par le placenta dans le sang maternel pendant la grossesse lorsque s'interrompt peu à peu la sécrétion de la GH hypophysaire maternelle,
- les gènes CS-L, CS-A, CS-B qui codent les somatomammotropines chorioniques (ou hCS), hormones lactogènes placentaires sécrétées dans le sang maternel, qui se substituent à GH pour ses actions sur le métabolisme maternel pendant la grossesse. Ces lactogène ont toutefois des effets somatotropes très faibles .

La structure tertiaire de la GH humaine de 22 kDa, forme biologiquement active, comprend deux ponts disulfures intracaténaux formés par quatre résidus cystéine (Cys53-

Cys165 et Cys182-Cys189) et quatre hélices. Les hélices 1, 2, 3, et 4 correspondent respectivement aux acides aminés 9-34, 72-92, 106-128 et 155-181[C.Jullian,2020](Figure.2).

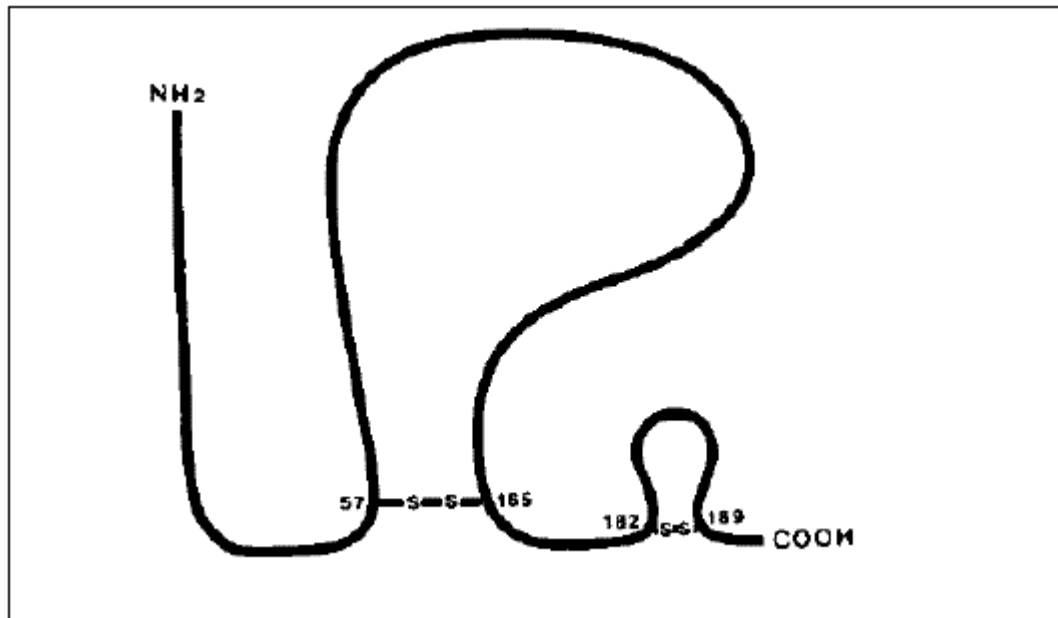


Figure. 2 : Structure secondaire de la GH

[I. Laboudi, R. Kitouni, 2018].

I.4.2 Fonctions de la GH

Les fonctions principales de la GH est :

- Favoriser la croissance longitudinale postnatale.
- Elle induit la croissance osseuse et participe à la régulation du métabolisme des lipides, des glucides, de l'azote et des minéraux ainsi qu'à l'équilibre électrolytique.
- Elle augmente la lipolyse dans les adipocytes et diminue la graisse corporelle.
- Elle augmente l'absorption des acides aminés et la rétention d'azote dans les muscles et maintient la masse et la force musculaires.
- La GH a des effets sur le système immunitaire, le système cardiovasculaire, la neurogenèse et le système nerveux central, et le vieillissement. En conséquence, une sécrétion anormale de GH peut avoir un impact sur plusieurs tissus et organes. En particulier, l'hypersécrétion de GH conduit au gigantisme dans l'enfance et à l'acromégalie chez l'adulte, tandis que la

perturbation congénitale de la signalisation de la GH entraîne une petite taille et, dans de rares cas, le syndrome de Laron. Chez l'adulte, la carence est connue sous le nom de syndrome de carence en GH [Man Lu et al. 2019].

I.4.3 Regulation de la GH

La sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance est contrôlée par deux hormones hypothalamiques: l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH) à action stimulante et la somatostatine à action inhibitrice [L. Radoš, S. Jenni, et al. 2016] (Figure.3).

La sécrétion de ces peptides hypothalamiques est, elle-même, régulée par un rétrocontrôle exercé par la GH et l'IGF-I.

D'autres hormones peptides modulent la sécrétion de la GH: la ghréline et la leptine [I. Laboudi, R. Kitouni, 2018].

a) Somatolibérine GHRH

Le GHRH est un peptide de 44 acides aminés connue pour son rôle dans la stimulation de la libération de l'hormone de croissance. Elle est principalement sécrétée par les neurones hypothalamiques du noyau arqué. La GHRH se lie à son récepteur couplé aux protéines G (GHRH-R), pour activer diverses voies de signalisation impliquant principalement l'Adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et le Ca^{+2} , et stimule ainsi la sécrétion de la GH. La production de GHRH est fortement dépendante de l'âge, du sexe et de l'état métabolique [I. Laboudi, R. Kitouni, 2018].

b) Somatostatine SRIH (Somatotrope Release Inhibiting Factor)

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 n'inhibe la sécrétion de TSH, insuline et glucagon dont les effets métaboliques interviennent dans la régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance [I. Laboudi, R. Kitouni, 2018].

c) Ghréline

Elle a initialement été identifiée comme le ligand endogène du GHS-R1a (Growth Hormone Secretagogue Receptor 1a) et pour son puissant effet sécrétagogue de la GH. Elle est responsable du pic pré- et postprandial de la GH [I. Laboudi, R. Kitouni, 2018].

d) Leptine

Elle stimule la sécrétion de la GH par la diminution de la libération de la SRIH et l'augmentation de la GHRH au niveau de l'hypothalamus [I. Laboudi, R. Kitouni, 2018].

e) **Insulin-like growth factor**

Il est produit principalement dans le foie et sert d'hormone d'endocrine (ainsi que paracrine et autocrine), agissant sur l'action de la GH dans les tissus périphériques tels que le muscle, le cartilage, les os, les reins, les nerfs, la peau et les poumons, sous contrôle de la GH et de la nutrition. Son administration inhibe fortement la sécrétion de la GH [I. Laboudi, R. Kitouni, 2018].

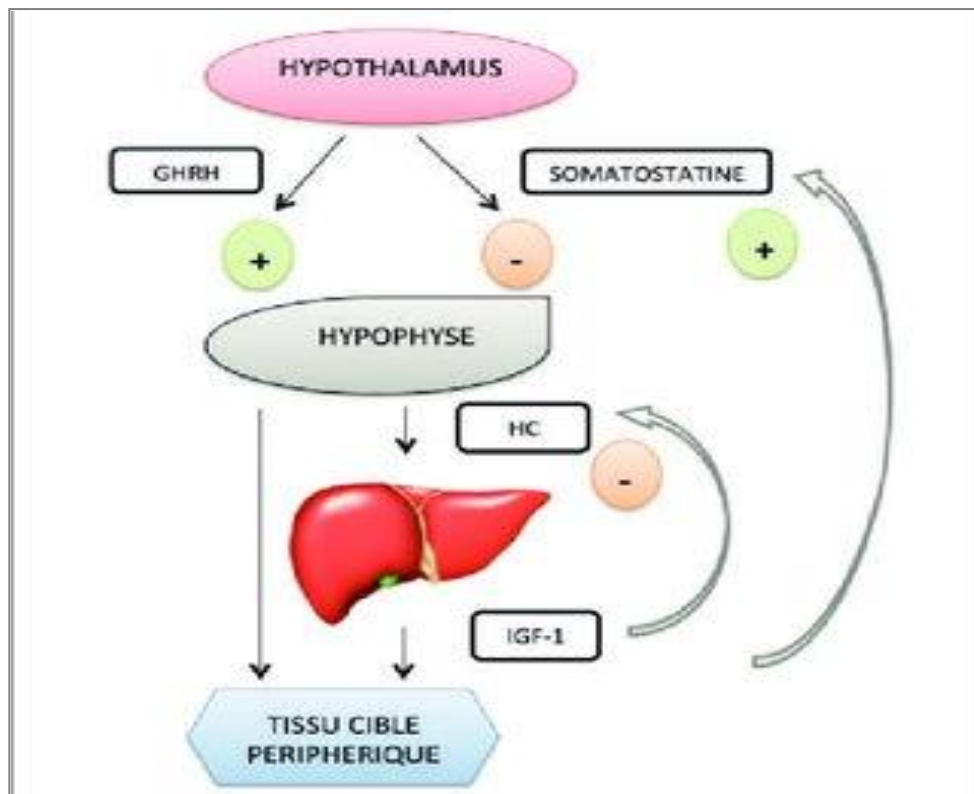


Figure. 3: Physiopathologie du circuit de régulation hypothalamo-hypophysaire de l'hormone de croissance

[L. Radoš, S. Jenni, et all.2016].

II. Physiopathologie de la croissance

La croissance est le reflet de l'état de santé de l'enfant et sera modifiée par les maladies endocriniennes et la plupart des maladies chroniques. Les attitudes thérapeutiques vis-à-vis d'un retard de croissance et /ou de puberté seront guidées par l'analyse physiopathologique [F.Bouferoua, N.Bouterfas, et al, 2020].

La première phase de l'évaluation d'un retard staturo-pondéral est l'évaluation de la croissance staturo-pondérale, qui doit être reportée sur une courbe adaptée à la population [A. Poidvin, 2015].

II.1 Définition d'un retard staturo-pondéral

Le retard de croissance staturo-pondéral est défini par une taille et un poids inférieur ou égale chacun au 3^e percentile ou à -2 DS au-dessous de la taille et du poids moyens pour un âge, un sexe et dans une population donnée. Il est dit sévère quand la taille est inférieure ou égale à -3 DS. Les indications d'exploration d'un retard statural sont :

- Une taille ≤ -2 DS au-dessous de la taille moyenne pour un âge et un sexe donnés.
- Un ralentissement de la vitesse de croissance (au-dessous de -2DS mesurée sur un an ou de -1,5 DS mesurée sur 02 ans).
- Un décalage par rapport à la taille cible parentale d'au moins 1,5DS [Boutasta. M, Hammoudi .S ,2016].

II.2 Principales étiologies entraînant un retard staturo-pondéral

Les origines des troubles de la croissance sont variées (maladies génétiques, hormonales, cardiaques, pulmonaires, digestives, rénales ...)(Tableau. I), chacune contribuant à un pourcentage infime des troubles de la croissance observés dans la population générale.

Les étiologies endocriniennes particulièrement le GHD ne représentent pas plus de 10 % des étiologies mais sont importantes à reconnaître car elles conduisent à un traitement spécifique [C. Jullian ,2020].

Tableau.I : Les étiologies de retard staturo-pondéral

[N. Bouhours-Nouet, A. Donzeau, et al. 2015].

Causes nutritionnelles et psychoaffectives	Carence alimentaire profonde Anorexie mentale Nanisme psychosocial Sport intensif associant restriction calorique et dépense énergétique élevée Maladie cœliaque
Affections chroniques sévères et leurs traitements	Maladies respiratoires : mucoviscidose, insuffisance respiratoire chronique Hépatopathies sévères Insuffisance rénale chronique, tubulopathies Cardiopathies Maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn) Corticothérapie prolongée, radiothérapie cérébrale
Causes endocriniennes	Hypothyroïdie Déficit en hormone de croissance : congénital, acquis secondaire à une tumeur hypothalamohypophysaire ou à une irradiation cérébrale, ou idiopathique Hypercortisolisme exogène ou endogène (central ou périphérique)
Causes chromosomiques ou syndromiques	Syndrome de Turner Autres anomalies chromosomiques (trisomie 21) Causes syndromiques diverses (syndromes CHARGE, de Di Georges, de Seckel, Noonan, de Silver-Russell)
Causes squelettiques	Dyschondrostéose Hypochondroplasie Pseudo-hypo-parathyroïdie Dysplasie spondyloépiphysaire
Retard de croissance intra-utérin	Simple Pathologique (hypogonadisme hypogonadotrope ou hypergonadotrope)
Retard pubertaire	
Petite taille idiopathique ou constitutionnelle ou familiale	

II.2.1 Déficit en hormone de croissance

Le déficit en GH comprend toute anomalie impliquant une anomalie de synthèse ou de sécrétion de la GH ou un défaut de son action périphérique. Cela peut être la conséquence d'un trouble au niveau de l'hypophyse elle-même et/ou au sein de la cascade de fonctions et de structures de l'hypothalamus ou du cerveau qui régulent sa sécrétion [B. Michael, Ranke.2021]. Quand le taux d'hormone de croissance est très bas voire absent on dit que l'enfant présente un déficit complet (total) en hormone de croissance. Quand le taux d'hormone de croissance dans le sang est insuffisant on dit que l'enfant présente un déficit partiel en hormone de croissance [F. Vera, 2009].

Le GHD peut être classé en apparition dans l'enfance et apparition à l'âge adulte. Le déficit de GH d'apparition dans l'enfance peut être en outre classé comme congénital, acquis ou idiopathique. Le déficit en GH à l'âge adulte est généralement acquis, bien qu'un déficit en GH chez l'adulte puisse également survenir dans le prolongement d'un déficit en GH apparu dans l'enfance [J. Kim, H.Chae, 2020].

Le GHD est classé comme GHD idiopathique (IGHD) et organique.

- Le IGHD a été défini comme stature (inférieure au troisième centile) au départ, âge osseux retardé et aucun état connu causes telles que celles liées à la génétique, aux médicaments, à une maladie chronique antérieure, à une faible naissance poids pour l'âge gestationnel, un traumatisme ou des résultats pathologiques spécifiques dans les images cérébrales.
- Le GHD organique a été défini comme la présence de tout trouble hypophysaire congénital, infection, traumatisme crânien, tumeur au cerveau, antécédents d'irradiation intracrânienne ou autre anomalie résultats d'images cérébrales. IGHD a indiqué la présence de GHD uniquement sans aucune autre carence hormonale hypophysaire [H. Lim, et al. 2022].

II.2.1.1 Insuffisance somatotrope primitive

L'insuffisance somatotrope primitive est le plus souvent sporadique et constitue un groupe de diverses pathologies rares se révélant dans l'enfance .

Parmi les étiologies, on retrouve :

- les causes génétiques : anomalies de gène codant pour GH ou des facteurs de transcription hypophysaires, anomalie du gène du récepteur de la GH responsable d'une insensibilité à la GH (syndrome de Laron),

- un syndrome polymalformatif : anomalies de la ligne médiane, syndrome de posthypophyse ectopique avec ou sans agénésie de l'antéhypophyse, syndrome d'interruption de la tige pituitaire [C.Jullian.2020].

II.2.1.2 Insuffisance somatotrope acquise

est secondaire à diverses étiologies affectant la région hypothalamo-hypophysaire :

- les tumeurs intracrâniennes : le craniopharyngiome (cas le plus fréquent), les adénomes hypophysaires, les germinomes, les gliomes des voies optiques,
- les traumatismes crâniens violents entraînant des lésions au niveau de la tige pituitaire,
- les infections neuroméningées,
- l'histiocytose X aux cellules de Langerhans,
- les causes iatrogènes : radiothérapie cérébrale à forte dose (> 40 grays) employée dans le cadre du traitement de tumeurs de la face, du cou et intracrâniennes. L'infléchissement statural ne se manifeste que 2 ans après l'irradiation .

Le diagnostic de ces déficits acquis est facile à évoquer devant une cassure souvent brutale de la courbe de croissance, l'enfant quittant le couloir dans lequel il était. D'autre part, l'âge osseux, très retardé dans ce cas par rapport à l'âge chronologique, reflète l'âge auquel a eu lieu la lésion [C.Jullian.2020].

II.2.1.3 Caractéristiques cliniques de la carence de l'hormone de croissance

La symptomatologie peut être discutée sous les symptômes neuropsychiatriques cognitifs, cardiaques, métaboliques, musculaires et osseux,

II.2.1.3.1 Anomalies neuropsychiatriques cognitives :

Les patients atteints de GHD se plaignent fréquemment de manque d'énergie, la labilité émotionnelle et la fatigue mentale, entraînant une faible qualité de vie. Un traitement de remplacement de la GH pendant 6 à 12 mois peut entraîner des améliorations significatives de la composition corporelle, de la force musculaire, des scores d'estime de soi, des niveaux d'énergie et des réactions émotionnelles.

Une autre étude a démontré que jusqu'à 70 % des patients atteints du syndrome de fibromyalgie présentaient une réponse sous-optimale de l'hormone de croissance aux tests dynamiques. Le traitement à l'hormone de croissance a entraîné une amélioration des niveaux d'énergie, de l'image corporelle et du niveau de douleur et de la cognition [V. Gupta.2011].

II.2.1.3.2Morbidity et mortalité cardiovasculaires :

Bien qu'il s'agisse d'un sujet de débat, plusieurs auteurs ont démontré une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. La carence et l'insuffisance en GH sont associées à des niveaux plus élevés d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-I (pro thrombotique), à l'épaisseur de l'intima-média carotidienne et à la perte des cellules CD34+ circulantes, suggérant un dysfonctionnement endothélial. Certains groupes ont également montré un débit coronaire réservé compromis[V. Gupta.2011].

Le degré de GHD est directement lié à l'augmentation du cholestérol total, des lipoprotéines C de basse densité (LDL), de la graisse du tronc, du rapport taille-hanche et du risque d'hypertension, tous responsables de l'augmentation proposée de la mortalité cardiovasculaire.

Une méta-analyse sur les effets de divers paramètres cardiovasculaires a été étudiée chez des patients traités par GH et il a été constaté que la masse corporelle maigre, le cholestérol LDL, le cholestérol total et la pression artérielle diastolique s'amélioraient de manière significative avec l'utilisation de GH chez les adultes déficients en GH[V. Gupta.2011].

II.2.1.3.3Anomalies musculaires

Une carence en GH a été associée à une réduction de la masse maigre masse musculaire et altération de la fonction neuromusculaire. Il y a eu une amélioration de la masse maigre, de la fonction neuromusculaire (force isométrique des fléchisseurs du genou) qui s'est maintenue sur une période de 10 ans pendant le remplacement de la GH. Dans une étude très intéressante sur des patients atteints du syndrome de fibromyalgie, jusqu'à 70% des patients présentaient un GHD, ce qui a montré une amélioration marquée de la symptomatologie après le remplacement de l'hormone de croissance [V. Gupta.2011].

II.2.1.3.4Anomalies osseuses

Bien que la GH puisse agir directement sur les cellules squelettiques, la plupart de ses effets sont médiés par l'IGF-I, qui est présent dans la circulation systémique et est synthétisé

par les tissus périphériques. Le GHD provoque une ostéoporose à faible remodelage osseux avec un risque élevé de fractures vertébrales et non vertébrales, et une faible masse osseuse. Le remplacement de la GH inverse rapidement cette situation, entraînant une augmentation des marqueurs de la formation osseuse (par exemple, l'ostéocalcine et la phosphatase alcaline spécifique des os) et de la résorption osseuse (par exemple, la désoxypyridinoline urinaire). Cette augmentation du métabolisme osseux entraîne éventuellement une augmentation de la densité minérale osseuse, mais ce n'est qu'après 18 mois de traitement qu'elle devient évidente [V.Gupta.2011].

II.2.1.4Epidemiologie du GHD

Le GHD représente moins de 10% des causes de RSP. L'âge au diagnostic demeure malheureusement trop tardif, notamment dans les cas des déficits congénitaux, retardant ainsi la mise en route du traitement substitutif [A. Ladjouze,2014].Ainsi, des études mondiales montrent clairement que lepetite taille familiale, leretard constitutionnel de croissance et de puberté et le GHD sont les causes les plus fréquentes de petite taille (PT). La variation de la prévalence du PT décrite dans les différentes études est principalement due aux différences de niveau et de nature des établissements de santé où les études ont été réalisées, aux critères utilisés pour définir le PT et aux profils des sujets de l'étude [N.Polidori et al.2020].

II.3 Diagnostic du retard staturo-pondéral dû au GHD

Le diagnostic du déficit en GH est fait par l'ensemble des données auxologiques, cliniques, génétiques, radiologiques, métaboliques et hormonales. Une évaluation fine est effectuée selon les paramètres de croissance[S. Fatio et al, 2005].

II.3.1Analyse auxologique

II.3.1.1 Courbes de croissance

Les courbes de croissance sont une représentation graphique des mesures corporelles, qui contribuent à évaluer la forme et la taille et à observer les tendances de rendement de la croissance. Les courbes de croissance permettent d'évaluer et de surveiller chaque enfant et de faire du dépistage dans des populations entières [Zenaguietal, 2020].

C'est la pierre angulaire du diagnostic, elle apporte une notion dynamique au retard statural. Elle permet le calcul de la vitesse de croissance, cette dernière est calculée à partir de deux mesures précises de la taille espacées d'au moins 6 mois. Elle permet de différencier les retards de croissance à vitesse de croissance normale, dans ce cas le retard de croissance est

ancien et ne s'aggrave pas ; du retard de croissance à vitesse de croissance ralentie où le retard s'aggrave. La courbe de croissance peut exprimer soit une cassure ou un infléchissement. Le retard statural avec vitesse de croissance régulière nous oriente vers une origine génétique et/ou constitutionnelle.

Le retard statural avec ralentissement de la vitesse de croissance nous oriente vers une origine acquise. L'évolution de la croissance staturale comparée à celle du poids nous permet également une orientation étiologique. En effet, lorsque le retard pondéral précède le retard statural, ceci nous oriente vers une origine énergétique (ex. maladie cœliaque), lorsque le retard statural est associé à une prise pondérale, ceci nous oriente vers une origine génétique (ex : syndrome de Prader-Willi) ou endocrinienne (ex : hypothyroïdie et hypercorticisme) [F. Bouferroua, et al ,2020].

Les courbes de croissance sont l'outil le plus utile pour définir l'état nutritionnel des enfants. Les courbes d'indice de masse corporelle, adaptées à la population concernée, permettent d'apprécier le degré de corpulence (maigreur, obésité) et aussi le suivi de la croissance de l'enfant. Il est recommandé d'utiliser les références nationales pour le suivi clinique des enfants et les définitions internationales pour les comparaisons entre études et entre pays. Actuellement, en Algérie, il n'y a aucune courbe de référence nationale permettant d'évaluer la croissance des enfants. Certaines études de croissance ont été réalisées mais sont devenues obsolètes, en raison des tendances séculaires ou ne répondaient pas aux recommandations de l'OMS pour leur réalisation. Les courbes des filles et garçons (0 - 22 ans), figurant sur le nouveau carnet de santé et utilisées actuellement sont présentées sans indication sur leur source. Au niveau du laboratoire ALNUTS, nous avons entrepris de réaliser des courbes de croissance (poids, taille) et corpulence IMC pour les enfants et adolescents algériens, conformément aux recommandations de l'OMS (1995). Une enquête transversale a été réalisée auprès de 7772 élèves (54,9% filles) en 2008/2009. Ces courbes peuvent être recommandées pour l'évaluation de la croissance des enfants et des adolescents (6-18 ans) en Algérie, alors que pour des comparaisons internationales, les références OMS (2007) sont disponibles [C. Dahel-Mekhancha et L. Nezzal.2018].

➤ **Prédiction de taille finale**

Si la taille cible donne une idée approximative de la taille finale que l'enfant devrait atteindre, elle n'est valable que dans deux tiers des cas, uniquement quand le différentiel entre les deux parents n'est pas trop important.

Le pronostic de taille définitive est le niveau auquel on projette la taille adulte de l'enfant à partir d'éléments actuels ou recueillis antérieurement. Il est établi chez des enfants en bonne santé ayant des parents de tailles extrêmes (petites ou grandes) ou lors de situations pathologiques. On prend alors en compte la taille de l'enfant, la taille des parents et la maturation osseuse. La principale méthode de prédiction de taille utilisée est celle de Bayley et Pinneau [C.Jullian .2020].

Il faut cependant être conscient que cette méthode reste de l'ordre de la prédiction avec un certain degré d'imprécision.

A un instant 'T' du développement de l'enfant on pourra déterminer l'âge statural ainsi que l'âge osseux qui diffèrent de l'AC.

- L'AC représente l'âge civil de l'enfant.
- L'âge statural correspond à l'âge chronologique qu'aurait l'enfant si sa taille correspondait à la taille moyenne.
- L'âge osseux représente le degré de maturation osseuse. Il est déterminé par une radiographie du poignet et de la main gauche que l'on compare à un atlas [C.Jullian .2020].

II.3.2 Examen clinique

L'examen clinique doit être précis et minutieux à la recherche de signes d'orientation vers une étiologie : signes dysmorphiques pouvant faire évoquer un syndrome, une anomalie de la ligne médiane pouvant être associée à des anomalies hypothalamo-hypophysaires, des anomalies osseuses pouvant faire évoquer une maladie osseuse constitutionnelle, des signes cliniques pouvant faire évoquer une pathologie chronique, rénal, digestive, pulmonaire, cardiaque, métabolique. Il permet également d'évaluer le stade pubertaire qui est essentiel pour interpréter le retard de croissance d'un enfant [F. Bouferoua, N. Bouterfas, et al.2020].

- **Interrogatoire**

L'interrogatoire doit analyser les antécédents (mensurations à la naissance rapportées au terme, période néonatale, antécédents médicaux, prises médicamenteuses, etc.) et les étapes du développement neurocognitif. L'analyse auxologique doit être complétée par un examen clinique complet, comportant une évaluation du stade pubertaire (Tableau. II), dans ce cas, les examens complémentaires devront chercher à déterminer la cause du retard pubertaire et non celle du retard de croissance [A. Poidvin,2015].

Tableau. II : Les différents stades du développement selon Tanner

[V. Beauloye.2016].

Stade	Développement mammaire (M) (fille)	Pilosité pubienne (P)	Organes génitaux externes (G) (garçon)
1	Prépubère	Absence	Prépubère
2	Bourgeon mammaire Soulèvement du sein et aréole Elargissement de l'aréole	Quelques poils longs pigmentés	Pigmentation du scrotum Pas de développement de la verge Augmentation de volume du scrotum et des testicules
3	Elargissement de l'aréole et du sein (leurs contours ne sont pas distincts)	Poils noirs, bouclés, plus denses et épais, clairsemés	Allongement de la verge Progression du développement du scrotum et des testicules
4	Elargissement de l'aréole et du mamelon qui forment une saillie en avant, au-dessus du plan du sein	Poils de type adulte mais moins étendus	Allongement et élargissement de la verge Développement du gland Pigmentation plus prononcée du scrotum
5	Sein adulte Aréole et sein sur le même plan	Poils de type adulte Extension à la partie interne des cuisses	Verge et scrotum de type adulte

II.3.3 Examens complémentaires

Le plus souvent un interrogatoire et un examen clinique bien conduits, une courbe de croissance complète ainsi qu'un âge osseux suffisent pour orienter le diagnostic vers l'une des nombreuses causes de retard de croissance statural. Les examens complémentaires seront demandés en fonction de cette orientation initiale [M.Boutasta , et S.Hammoudi .2016].

II.3.3.1 Explorations complémentaires

- Bilan biologique standard
- Bilans hématologiques : hémogramme, VS, CRP.
- Bilans biochimiques : créatinémie, calcémie, phosphorémie, électrophorèse des protides, ionogramme sanguin.
- Bilan martial : fer sérique, ferritine.
- Bilan hormonal : T4, TSH, IGF-1.
- Autres : anticorps anti-transglutaminase et dosage pondéral des immunoglobulines, Bandelette urinaire, test de la sueur, caryotype sanguin chez la fille (chez le garçon si taille \leq -

3DS ou si très loin de sa taille cible ou si né petit pour l'âge gestationnel) [M. Boutasta, et S. Hammoudi .2016].

-Evaluation de l'âge osseux :L'évaluation del'âge osseux peut être utile pour évaluer la petite taille, bien que son interprétation puisse être difficile. Par exemple, alors que l'âge osseux est généralement retardé chez les patients atteints de GHD, ce qui rend inutile l'investigation du GHD chez un enfant avec une petite taille à long terme sans âge osseux retardé, cela peut ne pas être le cas dans le GHD récemment acquis. l'âge osseux est également moins utile chez les enfants obèses, chez qui l'âge osseux est généralement avancé, et chez les très jeunes enfants (<2 ans), chez qui l'évaluation de l'âge osseux est moins fiable. Une radiographie de la main et du poignet effectuée pour évaluer l'âge osseux peut également être utile pour identifier des signes subtils de dysplasie squelettique. l'âge osseux peut être avancé malgré le GHD dans l'obésité sévère, comme chez les patients atteints de craniopharyngiome et d'hyperphagie hypothalamique. De nouvelles méthodes automatisées d'évaluation de l'âge osseux sont désormais disponibles pour une utilisation clinique dans certains pays, offrant la possibilité d'une plus grande cohérence dans l'interprétation, mais leur utilisation pourrait augmenter le risque de manquer des signes radiologiques de dysplasie squelettique. De plus, les normes l'âge osseux plus anciennes peuvent ne pas s'appliquer à tous les enfants. Par exemple, les normes de Greulich et Pyle (publiées en 1950)(Figure.4).Une enquête squelettique n'est pas appropriée comme évaluation de première intention, mais elle peut être indiquée chez certains individus présentant un phénotype évocateur de dysplasie squelettique, y compris ceux ayant une petite taille disproportionnée [F.Paulo , C.Solberg, et al,2019].

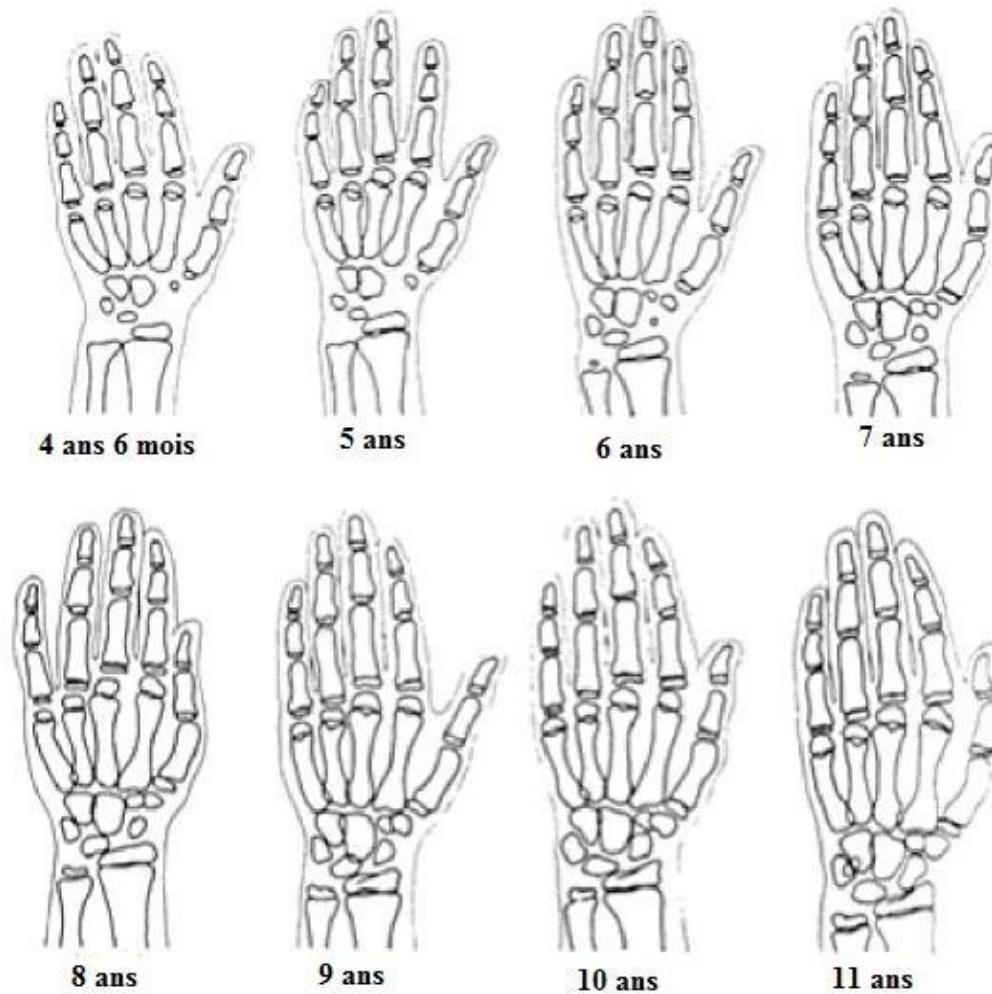


Figure. 4 : Atlas de Greulich et Pyle, radiographies de la main d'un garçon

[C. Jullian,2020].

II.3.3.2 Imagerie hypothalamo-hypophysaire

Une IRM de l'hypothalamus et de l'hypophyse doit être réalisée chez tous les patients diagnostiqués avec un GHD pour détecter des défauts anatomiques de la région hypothalamo-hypophysaire, des tumeurs cérébrales ou d'autres troubles du système nerveux central. Ceci est important pour prédire la probabilité d'autres déficiences hypophysaires, l'utilité des tests génétiques et la probabilité d'un GHD persistant. Des tests hormonaux supplémentaires et répétés peuvent être nécessaires pour évaluer d'autres déficits en hormones hypophysaires. Les IRM crâniennes axées sur l'hypophyse et l'hypothalamus sont particulièrement utiles lors de l'évaluation initiale chez les nouveau-nés présentant des anomalies de la ligne médiane, un micro-phallus et une hypoglycémie. Au-delà de la période néonatale, une IRM de

l'hypothalamus et de l'hypophyse doit être prescrite après confirmation du diagnostic de GHD, sauf s'il existe un indice élevé de suspicion d'une lésion hypothalamique ou hypophysaire, comme des plaintes évoquant une anomalie neurologique associée à un faible taux d'IGF-1. L'IRM n'est pas un test pour établir le diagnostic de GHD [Paulo F. C.Solberg, et al.2019].

II.3.4 Exploration de la fonction somatotrope

II.3.4.1 Dosage de GH

Les concentrations sériques de GH ont été mesurées de manière centralisée (Synevo Central Laboratory, Varsovie, Pologne) à l'aide d'un test immunochimiluminométrique validé (IDS-i SYS Human GH). Ce test est standardisé selon la norme d'étalonnage de la GH recombinante de l'Organisation mondiale de la santé 98/574 et est conforme aux recommandations sur la standardisation des tests [J.M Garcia,2018].

- **Test de stimulation de GH**

Les tests de stimulation de la GH visent à démontrer des niveaux de GH anormalement bas après une stimulation physique ou chimique. La stimulation physique a longtemps été éliminée de l'utilisation de routine en raison de son manque de précision. La stimulation pharmacologique utilise la GHRH, l'arginine, la clonidine, le glucagon, l'insuline ou la lévodopa. et utilisé la stimulation par l'exercice en parallèle avec d'autres tests provocateurs [J. G Sfeir, et al,2018].

Les déterminations en laboratoire pour identifier les cas de déficit en GH comprennent des tests de stimulation de la GH, mais ceux-ci doivent être effectués de manière appropriée. Dans une étude conçue pour caractériser les causes possibles de diagnostics faussement positifs de carence en GH, les effets de l'apport calorique ont été examinés. Des tests de stimulation à l'insuline ou à l'arginine ont été réalisés avant et après 3 jours de régime hypocalorique. Les résultats ont montré que la réponse de la GH était significativement augmentée après le régime hypocalorique. Chez les très jeunes enfants, le test GHRH-arginine + peut ne pas différencier de manière concluante le déficit en GH de la normale et le test de tolérance à l'insuline peut entraîner une hypoglycémie en raison d'une sensibilité élevée à l'insuline. La précision du test de glucagon a été examinée dans une étude portant sur des enfants de moins de 6 ans présentant un déficit en GH confirmé par un pic de GH inférieur à 10 µg/l dans les tests d'insuline et d'arginine. La réponse moyenne de la GH au glucagon était significativement plus élevée que les tests à l'insuline et à l'arginine, indiquant des

informations de diagnostic confuses selon le test de stimulation actuel utilisé [M.Maghnie, et al,2018].

II.3.4.2 Dosages d'IGF-1 et d'IGF-BP3

Les concentrations d'IGF-1 et d'IGFBP-3 peuvent être mesurées dans des échantillons de sérum ou de plasma, mais pour la comparaison entre les patients, le même milieu doit être utilisé pour éviter les variations ; dans les deux cas, la séparation du sang total doit être effectuée dans les 2 h et les échantillons peuvent ensuite être congelés, où les déterminations restent constantes sur des périodes de plusieurs années. Les concentrations d'IGF-1 et d'IGFBP-3 sont le plus souvent mesurées à l'aide d'immuno- dosages [W. F Blum, et al,2018].

Les tests IGF-1 disponibles dans le commerce, tels qu'utilisés dans la plupart des laboratoires hospitaliers, reposent sur la liaison de l'IGF-1 à un anticorps, et les anticorps utilisés diffèrent dans leur capacité à se lier à l'IGF-1, ce qui entraîne des variations substantielles entre les tests. L'anticorps doit être très spécifique, avec une haute affinité pour l'IGF-1 et une réactivité croisée minimale avec l'IGF-2. Les IGFBP interfèrent dans la liaison de l'anticorps IGF-1. Pour surmonter cela, des échantillons de sérum sont acidifiés et un excès d'IGF-2 est ajouté, avec neutralisation de la solution. Le site de liaison de l'IGFBP est bloqué par l'IGF-2, laissant l'IGF-1 libre de se lier à l'anticorps. Un certain nombre d'immunodosages pour la mesure de l'IGFBP-3 sont disponibles dans le commerce ; ceux-ci ne sont pas affectés par la présence d'IGF-1 et ne nécessitent pas d'étape d'acidification. Les concentrations sériques d'IGF-1 et d'IGFBP-3 montrent peu de variation circadienne, de sorte que les mesures peuvent être effectuées à partir d'un seul échantillon prélevé à tout moment de la journée. Les dosages peuvent varier considérablement dans les résultats de concentration absolue et, par conséquent, la comparaison des valeurs mesurées avec différents dosages nécessite de la prudence. Des tentatives ont été faites pour calibrer différents kits de dosage pour l'IGF-1 et l'IGFBP-3, ce qui permet la conversion des résultats pour les rendre comparables. Cependant, même en utilisant le même test, l'âge, le sexe et le stade pubertaire influencent tous les concentrations d'IGF-1 et d'IGFBP-3. Par conséquent, les valeurs d'une grande population de référence sont nécessaires pour fournir une évaluation significative d'un patient individuel par rapport aux données normatives. Ces valeurs de population de référence peuvent ensuite être utilisées pour convertir les concentrations absolues d'IGF-1 et d'IGFBP-3 en SDS. Des méthodes de calcul des SDS basées sur l'âge et le sexe ont été décrites et des logiciels informatiques ont été développés pour permettre d'effectuer ces calculs rapidement

et facilement. Les valeurs normales pour IGF-1 SDS et IGFBP-3 SDS vont de -2 à +2, avec le 50e centile à 0 [W. F Blum, et al,2018].

La diminution de l'IGF-1 SDS sérique est associée à diverses conditions cliniques, en plus du déficit en GH. Une diminution doit donc être considérée par rapport à d'autres facteurs cliniques lors de l'établissement d'un diagnostic pour un patient individuel. L'IGF-1 et l'IGFBP-3 peuvent aider à distinguer la petite taille due à une carence en GH d'autres conditions. Chez les patients de moins de 8 ans, les niveaux d'IGF-1 sont relativement faibles, ce qui rend difficile la distinction entre les valeurs normales et inférieures à la normale. Chez ces jeunes patients, l'IGFBP-3 peut fournir un meilleur indicateur de déficit en GH que l'IGF-1 SDS [W.F Blum, et al,2018].

II.4 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 [M.Boutasta, Hammoudi. S.2016].

II.4.1 Traitement par hormone de croissance

Une fois le diagnostic de GHD établi, un régime de remplacement idéal doit être institué et titré jusqu'à une réponse clinique et un taux sérique d'IGF-1. Plusieurs questionnaires de qualité de vie ont été utilisés pour évaluer la réponse clinique, par exemple le score d'évaluation du déficit en hormone de croissance de l'adulte (AGHDA), le profil de santé de Nottingham (NHP) ; Échelle de bien-être général psychologique (PGWB) et questionnaires spécifiques à la maladie comme {Questions sur l'hypopituitarisme de satisfaction de vie (QLS-H)} [V. Gupta.2011].

L'objectif du traitement des enfants atteints de GHD est de remplacer la GH déficiente pour la croissance, le métabolisme et le bien-être-là dose initiale de rhGH et les ajustements posologiques sont principalement basées sur le poids ou la surface corporelle et la réponse de croissance [Paulo F. C.Solberg, et al,2019]. La prescription initiale doit se faire en milieu hospitalier, par un pédiatre ou un endocrinologue, sur une ordonnance hospitalière de médicaments d'exception. Elle doit être renouvelée en milieu hospitalier au moins une fois par an. La dose est modulée en fonction de l'évolution de la croissance, du poids, de l'âge de

l'enfant et de la surveillance biologique, variant en général de 0,3 mg/j chez les enfants à 2,5 mg/j chez les adolescents. Le traitement est habituellement arrêté à la fin de la croissance rapide, qui est jugée sur la vitesse de la croissance et sur la radiographie de l'âge osseux. La fin de l'encadrement de la prescription la pression de l'industrie pharmaceutique ainsi que l'absence de consensus international sur les critères diagnostiques des « vrais » GHD et l'extension des indications ont contribué à une augmentation considérable du nombre d'enfants traités par GH [A. Poidvin,2015].

- **Efficacité**

L'indication et l'efficacité du traitement par GH sont incontestables dans le cadre d'atteintes organiques (congénitales ou acquises) et sévères de la sécrétion de GH. Par contre, l'efficacité de ce traitement est discutée chez les enfants ayant un GHD idiopathique, qui représentent selon les pays 65 à 80 % des prescriptions. Le gain de taille reste modéré dans ce cadre : selon les études, de 0,8 à 1,3 cm par année de traitement [A. Poidvin,2015].

II.4.2 Avantages du traitement par l'hormone de croissance

- Le traitement à la GH améliore la composition corporelle, la capacité d'exercice et la densité minérale osseuse chez les patients présentant un déficit en GH.

- Le traitement à la GH réduit le risque de maladies cardiovasculaires chez les patients présentant un déficit en GH, mais les preuves sont insuffisantes concernant ses effets sur la réduction de la mortalité.

- Le traitement à la GH améliore la qualité de vie des patients avec un déficit en GH [J. Kim, H.Chae, et al.2020].

II.4.3 Les risques du traitement en GH

-Risque de cancer : pas de risque de récurrence chez les patients traités après guérison d'un premier cancer. Il faut considérer que tout patient qui a déjà eu un premier cancer est à risque d'en développer un second, et il ne semble pas que la GH augmente ce risque sur les données disponibles. Il n'y a pas non plus de preuve pour conclure que le traitement par GH augmente le risque de cancer de novo ou de leucémie. Toutefois les patients à risque élevé de développer des tumeurs (Neurofibromatose de Recklinghausen, Trisomie 21, Anémie de Fanconi), doivent être particulièrement surveillés en cas de traitement par GH.

- Une hypertension intracrânienne bénigne est rapportée chez environ 1/1000 des patients en cours de traitement. Elle est plus fréquente en début de traitement, doit être évoquée en cas de céphalées, et disparaît en général après diminution de la dose administrée.

- Métabolisme glucidique : la diminution de la sensibilité à l'insuline est un effet physiologique connu de la GH, mais il n'est pas démontré d'augmentation de l'incidence du diabète de type 1 ou de type 2 avec le traitement par GH. Il y a cependant certains sous-groupes de patients (Syndrome de Turner, Prader Willi et retard de croissance intra-utérin) qui sont plus à risque de développer un diabète, et qui doivent donc être particulièrement surveillés.

- Désordres squelettiques : il n'y a pas de preuve que la GH augmente le risque d'épiphysiolyse fémorale ou de scoliose, mais la scoliose peut être aggravée quand la croissance est accélérée.

- Interaction avec les autres hormones : il n'y a pas de preuve que le traitement par hormone de croissance ait un effet sur le développement pubertaire ou la fonction gonadique. L'hormone de croissance peut cependant affecter le métabolisme des hormones thyroïdiennes (augmentation de la conversion périphérique de T4 en T3) et du cortisol (diminution des concentrations sériques de cortisol par diminution de la protéine porteuse circulante) [A.Poidvin ,2017].

CHAPITRE II :

MATERIEL

ET

METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive concernant des patients présentant un retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance pris en charge au niveau du service d'endocrinologie du CHU de Constantine, durant la période allant de 2019 jusqu'à 2021.

II. Population de l'étude :

L'étude réalisée a concerné les patients admis et ou ayant consultés au « Service d'endocrinologie » du CHU de Constantine pour l'exploration d'un retard staturo-pondéral dû à un GHD.

*** Critères d'inclusion :**

- Patients ayants consultés et/ou hospitalisés au service endocrinologie du CHU de Constantine (au niveau des deux consultations).
- Patients des deux sexes.
- Patients âgés entre 4 et 20 ans.
- Patients présentant un retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance total et partiel.

*** Critères d'exclusion :**

- Patients présentant un retard de croissance dû à d'autres étiologies.
- Patients avec dossier incomplet.

III. METHODES D'ETUDES

III.1 Recueil des données

Pour répondre aux objectifs de l'étude, des variables d'ordre sociodémographiques, cliniques et para-cliniques ont été recherchées ainsi que le nombre total des patients souffrant d'un retard staturo-pondéral.

- Variables sociodémographiques :

- L'âge.

- Le sexe.
- Les antécédents personnels.
- taille et poids de naissance (Kg).
 - Variables cliniques :
 - La taille (DS).
 - Le poids (DS).
 - La taille cible (cm).
 - IMC (Kg /m2).
 - L'âge osseux.
 - Stade tanner.
 - Variables paracliniques :
 - Les bilans thyroïdiens (TSH, IGF-1 (ng /ml), Cortisol...).
 - Les tests dynamiques (GH/glucagon, GH/hypoglycémie).
 - Imagerie par résonnance magnétique hypothalamo-hypophysaire.

IV. Déroulement de l'étude :

IV.1 Recueil et saisie des données

Les données ont été recueillies avec l'accord préalable du médecin chef du service d'endocrinologie.

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux archives des patients qui répondent aux critères d'inclusion.

La saisie des données a été réalisée directement sur un questionnaire conçu sur le logiciel Excel.

IV.2 Délai de recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé tout au long du mois d'Avril 2022.

IV.3 Analyse des données :

Les données saisies ont été exploité à l'aide des logiciels *SPSS®version 22* et *Excel*. Les résultats ont été exprimés sous formes de tableaux et de figures, selon le type de variable.

IV.3.1 Analyses uni-variées

Les variables qualitatives étaient obtenues par estimation de la fréquence en pourcentage (%) tandis que les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes +/- écart-type.

IV.3.2 Analyses bi-variées

Les données étaient analysées en utilisant le Test de Chi² de Pearson, Test T de Student, Test ANOVA (ANalyze Of Variance) et Test du coefficient de corrélation de Pearson via le programme statistique en ligne Biosta TGV. Le seuil de signification fixé est à $\alpha = 0.05$.

CHAPITRE III :

RESULTATS

I.La fréquence de GHD parmi les autres étiologie

Parmi les 266 patients consultants pour RSP pendant la période de l'étude, 75 présentaient un GHD soit 28 %. Les autres patients soit 71,8% avaient un RSP dû à d'autres étiologies(Figure. 5).

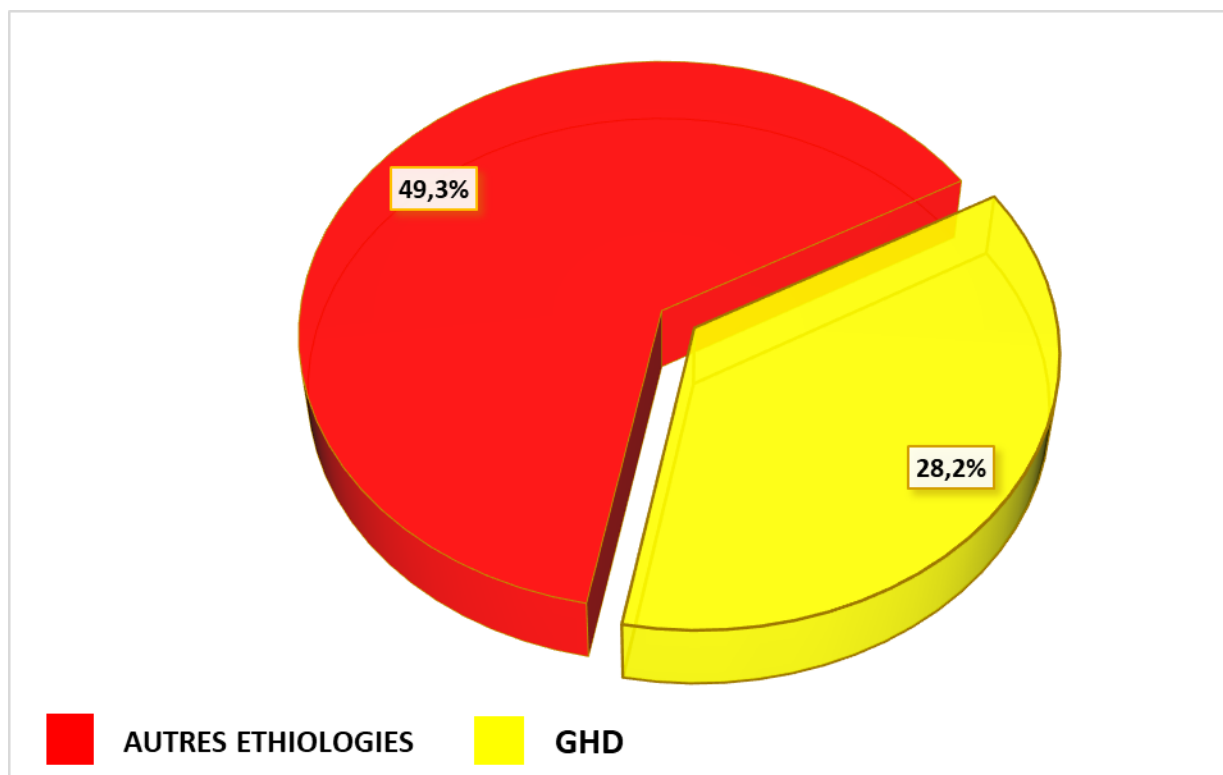


Figure.5 : Répartition des patients selon la fréquence de GHD.

II.Caractéristiques sociodémographiques :

Durant la période allant de 2019 à 2021, 75 cas de retard staturo-pondéral par déficit en hormone de croissance (GHD) ont été diagnostiqués au niveau du service de médecine interne, CHU Constantine.

II.1 Distribution de la population selon l'année de consultation

La plus part des patients soit 57.3% ont consulté en 2021. Les patients ayant consulté en 2019 représentaient 24 %. Seulement 18.7% ont consulté en 2020 (Tableau.III).

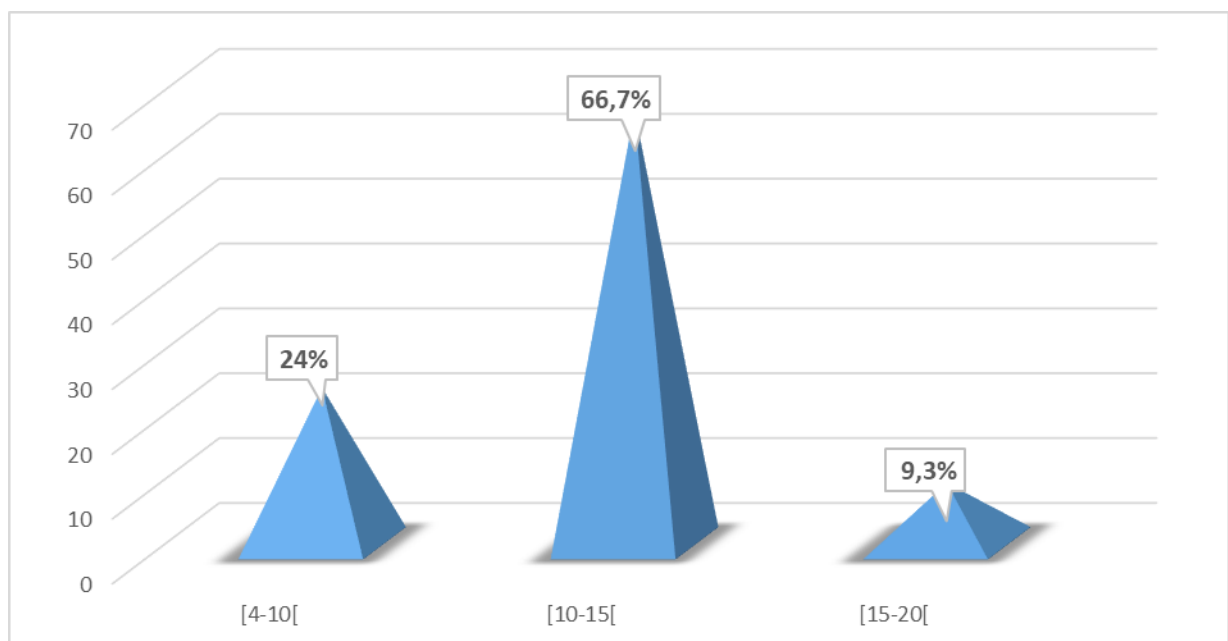
Tableau. III : Répartition des patients présentant un GHD selon les années de consultation

Année de consultation	Effectifs	Pourcentage (%)
2019	18	24,0
2020	14	18,7
2021	43	57,3
Total	75	100,0

II.2 Répartition des selon l'âge à la consultation

L'âge moyen des patients à la consultation était de 12 ± 3 , avec des extrêmes allant de 4 à 20 ans.

La tranche d'âge de [10-15[ans était majoritaire avec un taux de 66,7%, seulement 9,3 % appartenait à la tranche d'âge de 15 à 20 ans (Figure. 6).

**Figure. 6** : Répartition des patients présentant un GHD selon l'âge pour les deux sexes.

II.3 Répartition des patients selon le sexe

Parmi les 75 patients avec GHD une prédominance masculine a été notée avec 62 garçons(82.7%)et 13 filles (17.3%) avec un sex ratio(H/F) de 4,8(Figure.7).

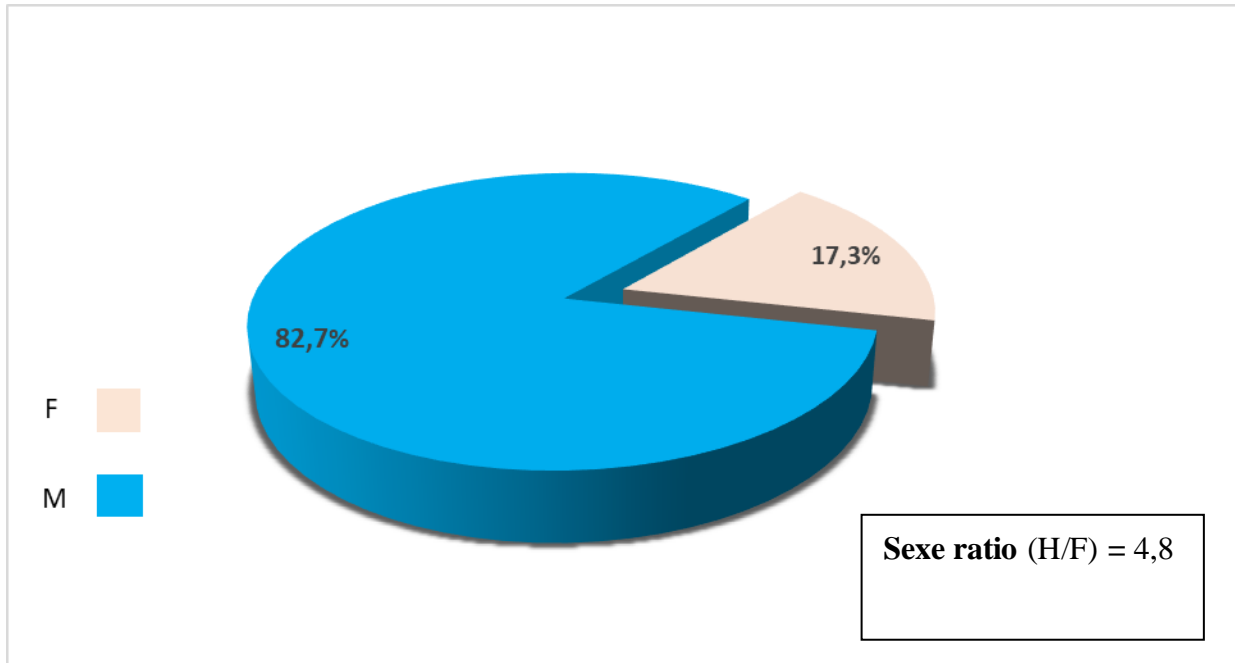


Figure. 7 : Répartition des patients présentant un GHD selon le sexe.

II.4 Répartition des patients selon la résidence

Trente quatre patients habitaient la wilaya de Constantine, ils représentent le taux le plus élevé soit 45.3% . Ceux de la wilaya de Mila 28 patients viennent en deuxième lieu avec un taux de 37.3 %. Le taux des autres wilayas (Sétif, Guelma, Jijel, tebassa ,Skikda et Oum el bouaghi) était de 17.3 %, soit 13 patients (Tableau. IV).

Tableau. IV : Répartition des patients présentant un GHD selon la résidence.

Résidence		
	Fréquence	Pourcentage
CONSTANTINE	34	17,3
MILA	28	37,3
AUTRE	13	45,3
Total	75	100,0

II.5 Répartition des patients selon les antécédents médicaux personnels

Nous avons observé que 69 patients soit 92% n'avaient aucun antécédent médical personnel, tandis que 5.33% ont l'asthme, seulement 2.67% des patients ont la maladie coeliaque (Figure. 8).

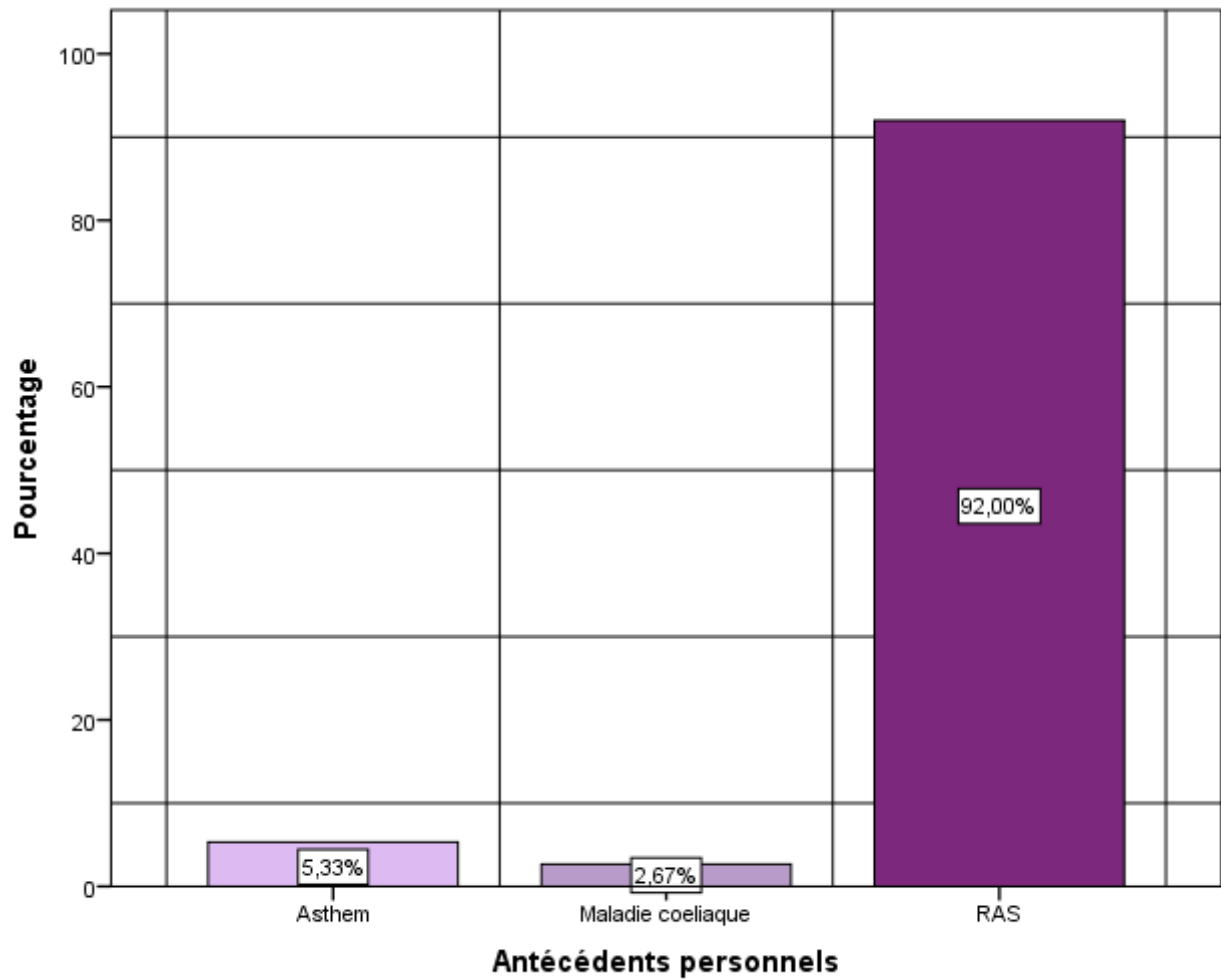


Figure. 8: Répartition des patients présentant un GHD selon les antécédents personnels.

III Caractéristiques cliniques :**III.1 Distribution de la population selon leur Taille en DS**

On a noté la présence de 1,3% de cas qui présentaient un nanisme (taille < -3DS) et 78,7% de cas présentant un retard de croissance (taille entre -2DS et -3DS) et 20 % de cas normal (taille entre 0 et -2DS) (Tableau. V).

Taille moyenne (DS) +/- écart type : -2.65 DS +/- 0.58.

Tableau. V : Répartition des patients présentant un GHD selon la taille en (DS).

Taille (DS)		
	Fréquence	Pourcentage
[0et -2DS [15	20,0
[-2et -3DS [59	78,7
<-3DS	1	1,3
Total	75	100,0

III.2 Répartition des patients selon leur Taille cible (cm)

La taille cible moyen de nos patient était de 170cm avec des extrêmes allant de 148 à 199cm (figure. 9).

Taille cible moyenne (cm) +/- écart type : 170 cm +/- 8.

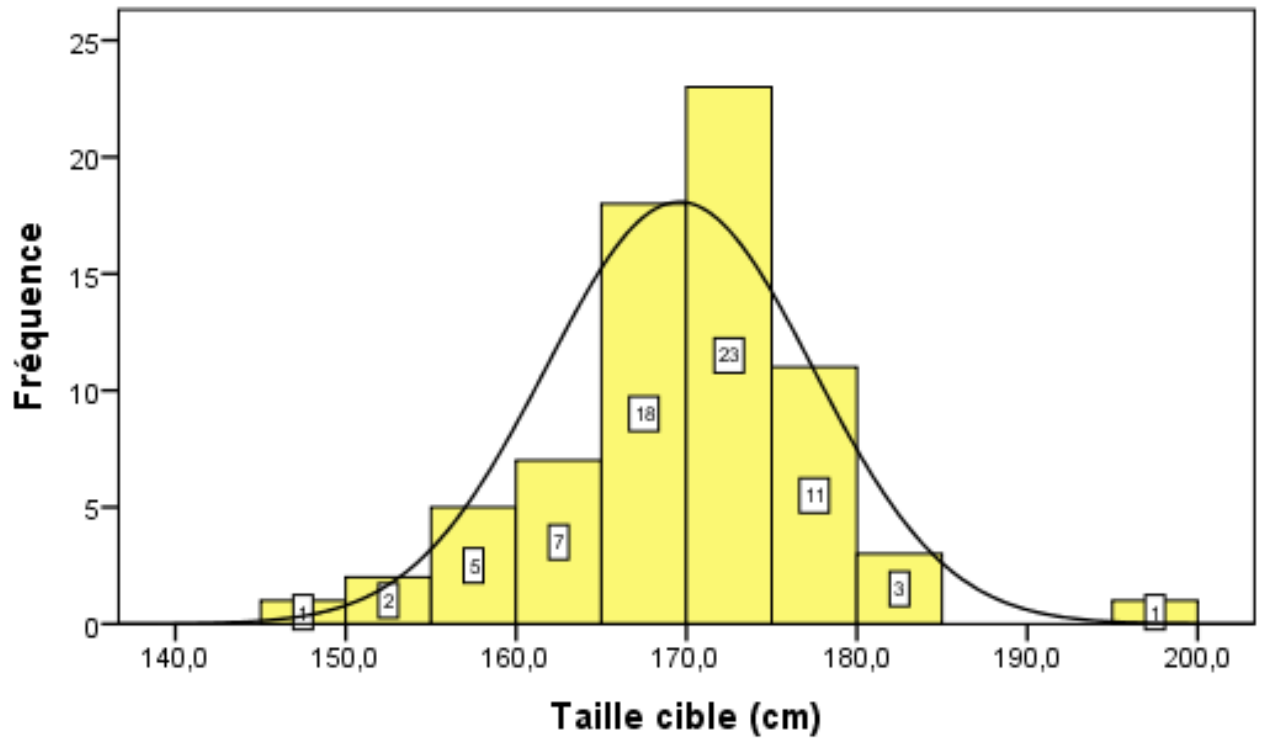


Figure. 9 : Répartition des patients présentant un GHD selon la taille cible (cm).

III.3 Répartition des patients selon poids de naissance (kg)

Le poids de naissance moyen de nos malades était de 3ans +/- 1(Figure. 10).

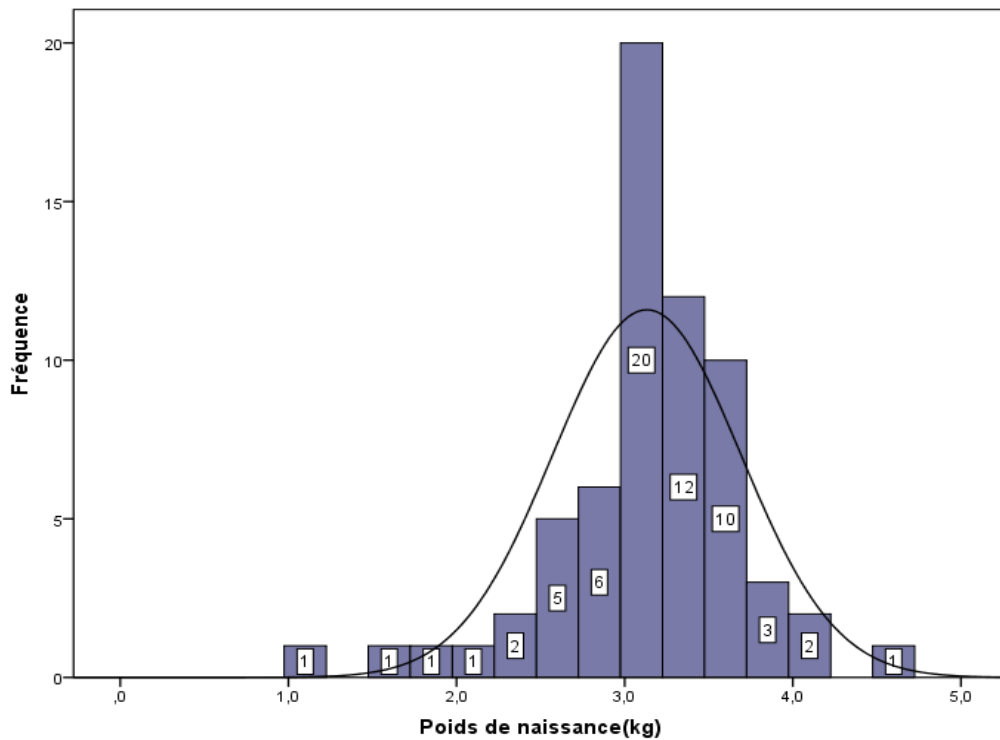


Figure. 10 : Répartition des patients présentant un GHD selon le poids de naissance (kg).

III.4 Répartition des patients selon poids (Kg) à la consultation

Le poids moyen de nos patient était de 31 Kg+/- 11,avec des extrêmes allant de 11Kg à 70Kg (Figure. 11).

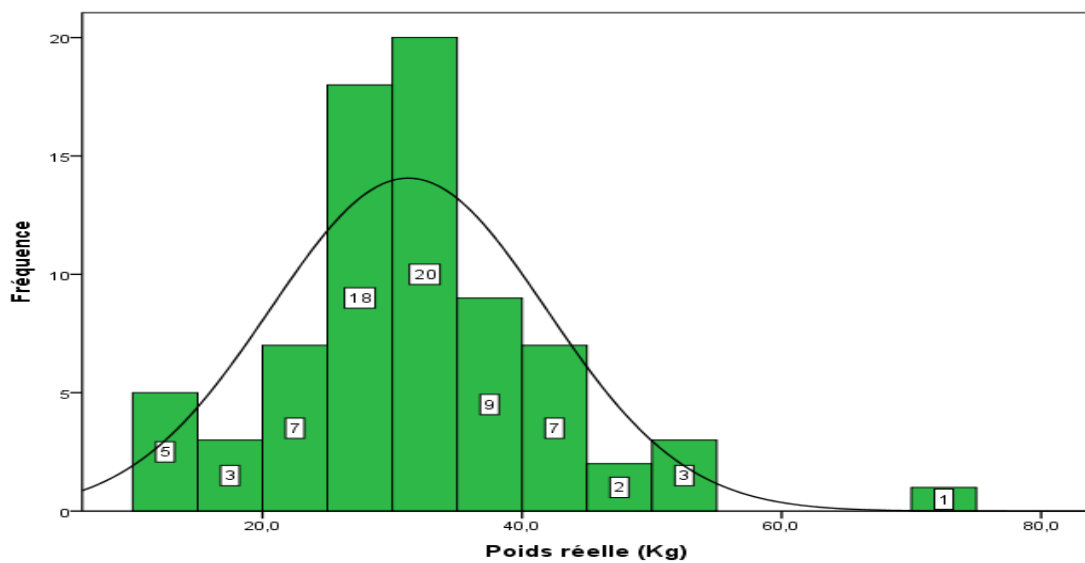


Figure. 11 : Répartition des patients présentant un GHD selon le poids à la consultation.

III.5 Répartition des patients selon l'IMC (kg/m²)

Parmi les patients qui avaient un déficit en hormone de croissance : 31 patients avaient une insuffisance pondérale sévère (IMC<16) (41,3%) 16 présentaient un IMC normale (18.5-24,99) (21,3%),14 patients avaient un insuffisance pondérale modérée (16-16,99) (18,7%),11 patients présentaient un insuffisance pondérale légère (17-18,49)(14.7%) et 3patients avaient un surpoids (IMC>25) (4%) (Figure. 12).

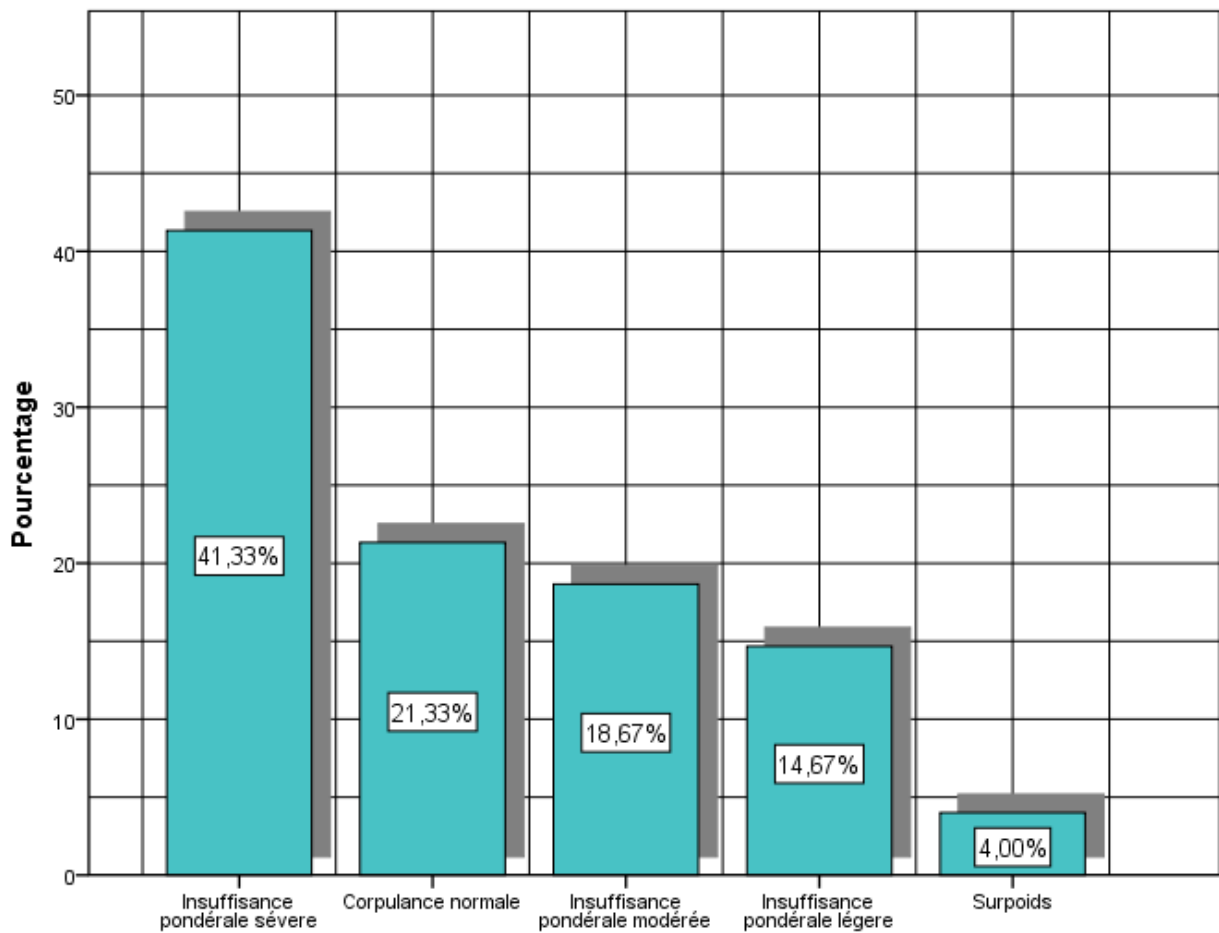


Figure. 12 : Répartition des patients présentant un GHD selon IMC.

III.6. Répartition des patients selon le stade Tanner (A, P, G/S)

Parmi les 75 patients avec GHD, 12 patients avaient un retard pubertaire (16%).

IV. Caractéristiques paracliniques

IV.1 Répartition des patients selon l'âge osseux (ans)

L'âge osseux moyen des patients était de 10 ± 3 , avec des extrêmes allant de 3 à 16 ans (Figuer. 13).

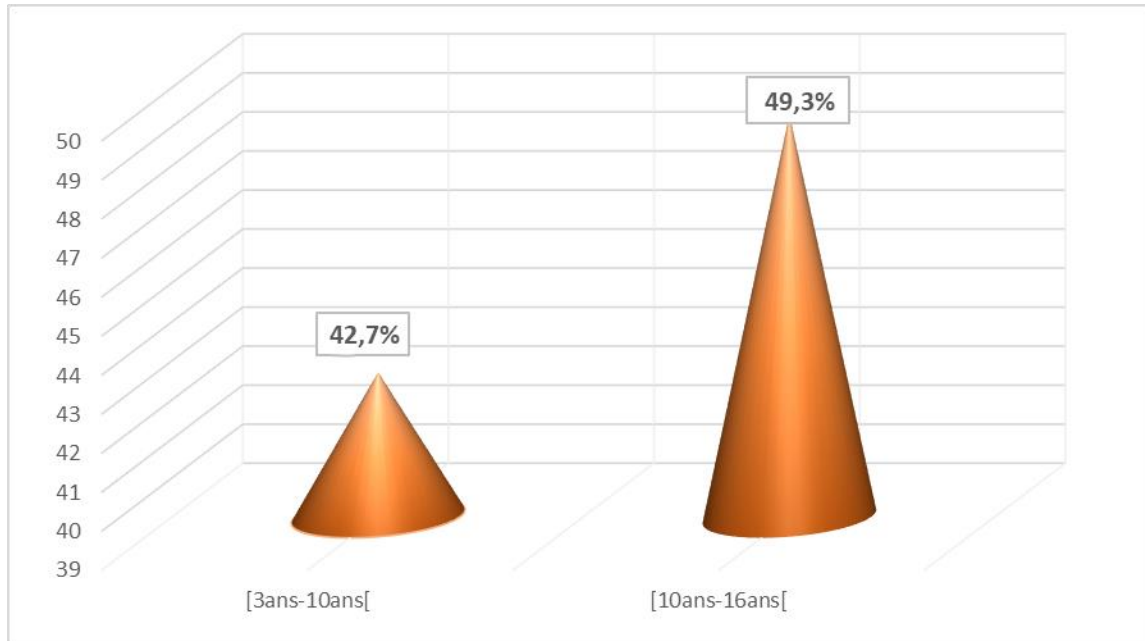


Figure. 13 : Répartition des patients présentant un GHD selon l'âge osseux.

IV.2 Répartition des patients selon le type de GHD : GHD complet=1, GHD partiel=2

Selon la résultat de test la plupart des patients 61.3% présentaient un GHD complet, Les autres sont GHD partiel 38.7% (Figure. 14).

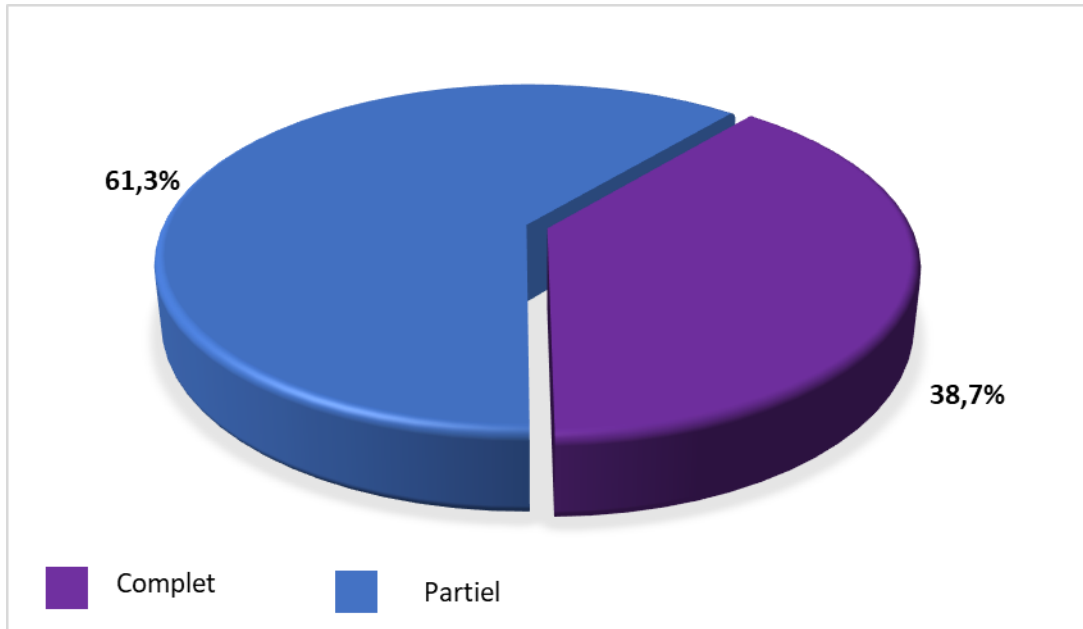


Figure. 14 : Répartition des patients selon le type de GHD.

IV.3 Répartition des patients selon dosage de la TSH (mUI/ml)

Les Soixante-quinze patients soit 100% avaient un taux normal de TSH.

IV.4 Répartition des patients selon dosage de cortisol (ug/dl)

Soixante-douze soit 96% avaient un taux normal de Cortisol, seulement trois patients avaient un taux bas de Cortisol (Figure. 15).

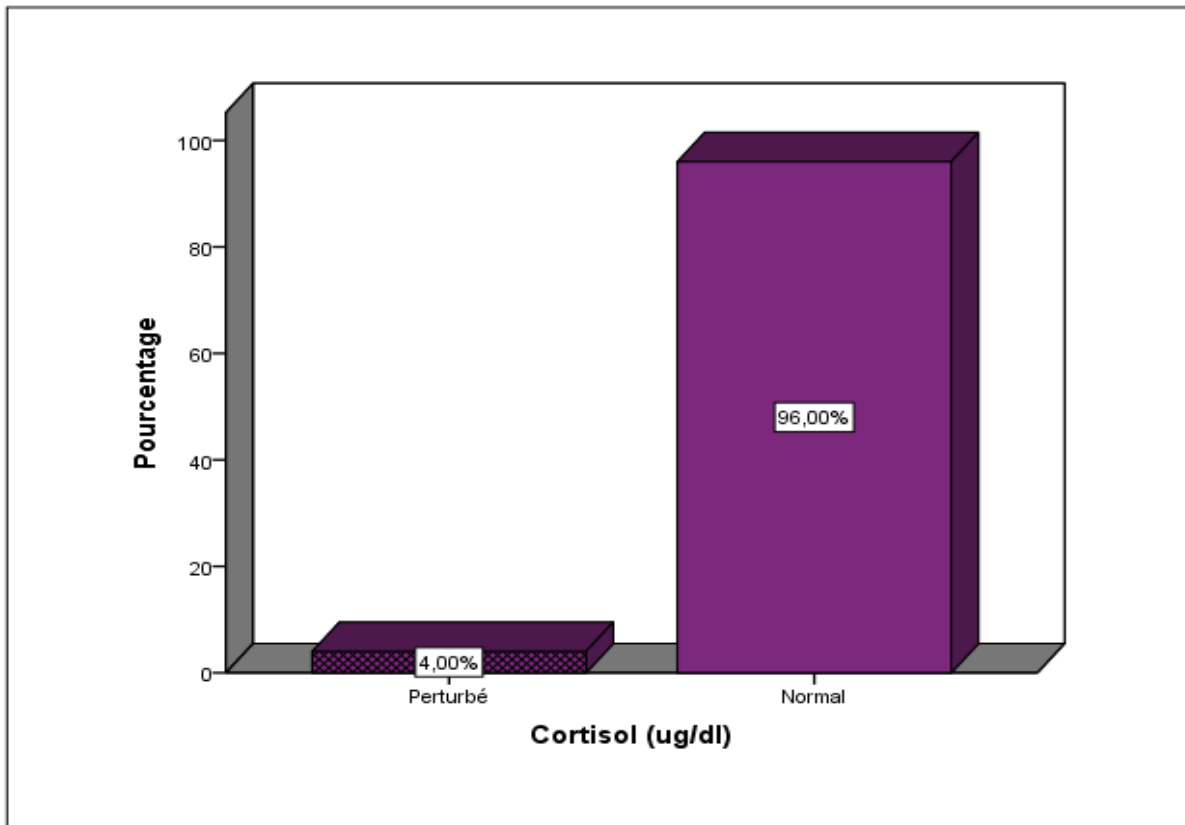


Figure. 15 : Répartition des patients présentant un GHD selon le taux de cortisol.

IV.5 Répartition des patients selon dosage de l'IGF-1 (ng/mL)

Quarante-sept patients soit 62,7% avaient un taux normal d'IGF-1, suivis de 26 patients soit 34,7% avec un taux bas en IGF-1. Deux des patients n'avaient pas de valeurs d'IGF-1 mentionnée dans leur dossiers(Figure.16).

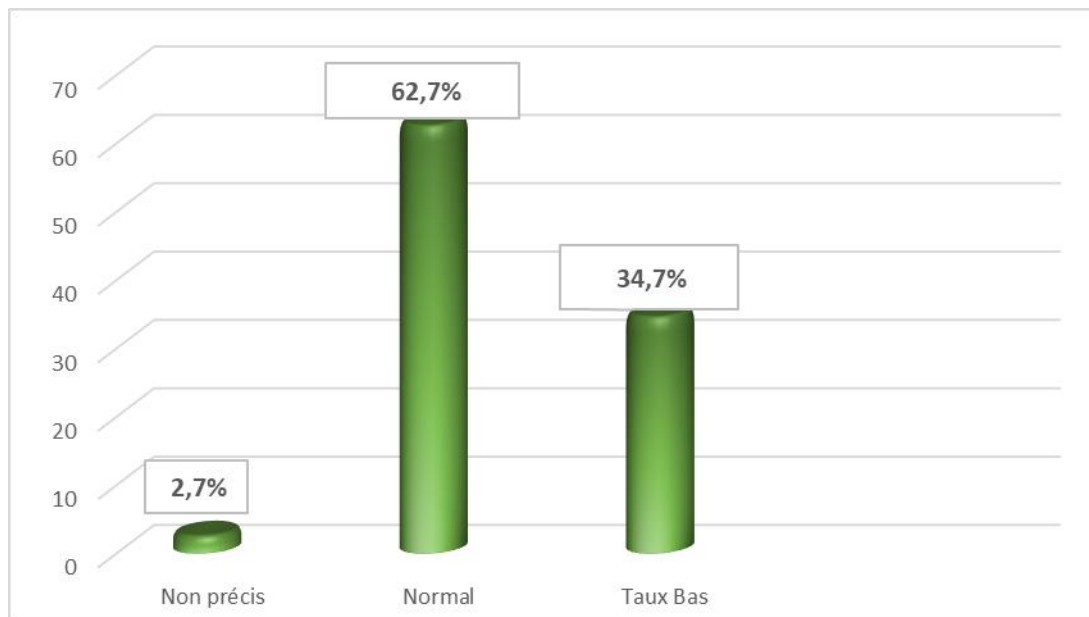


Figure. 16 : Répartition des patients présentant un GHD selon le taux de IGF-1.

IV.6 Répartition des patients selon le résultat d'IRM

Soixante-deux patients avaient fait une IRM, plus de la moitié des patients (57.3%) n'avaient aucune anomalie. L'IRM a révélé chez, 12% des patients un syndrome d'interruption de la tige pituitaire, 4% des patients avaient avec une hypoplasie hypophysaire et chez d'autres anomalies moins fréquentes ont été rapportées chez 9.3% des patients (Figure. 17).

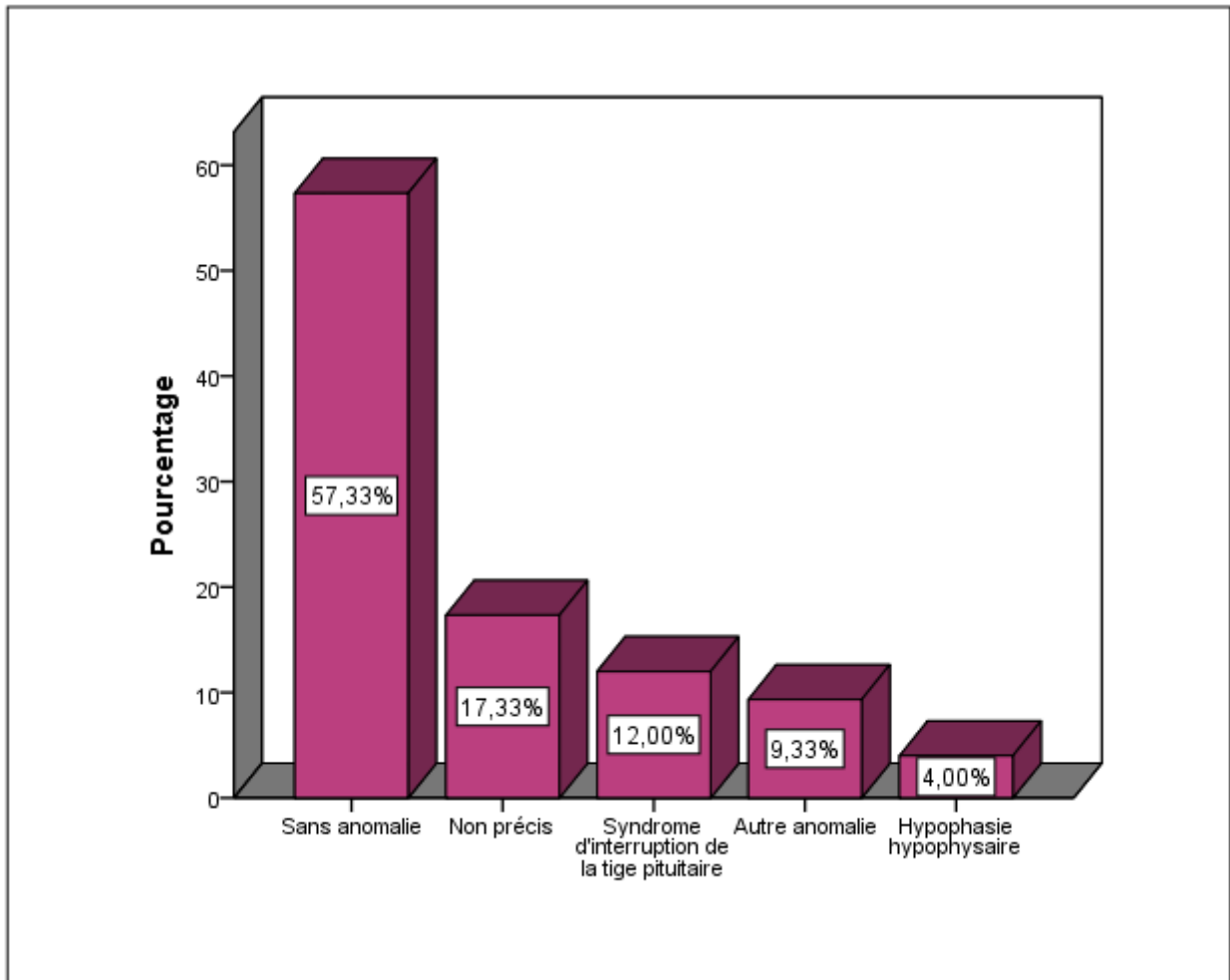


Figure. 17 : Répartition des patients présentant un GHD selon résultat d'IRM.

IV.7 Distribution de la population selon la décision thérapeutique

Nous avons observé que la majorité des cas 81.33% ont été sous traitement d'hormone de croissance recombinée humaine. Chez 18.67% des patients la mise sous traitement n'a pas été mentionnée dans leur dossiers (Figure.18).

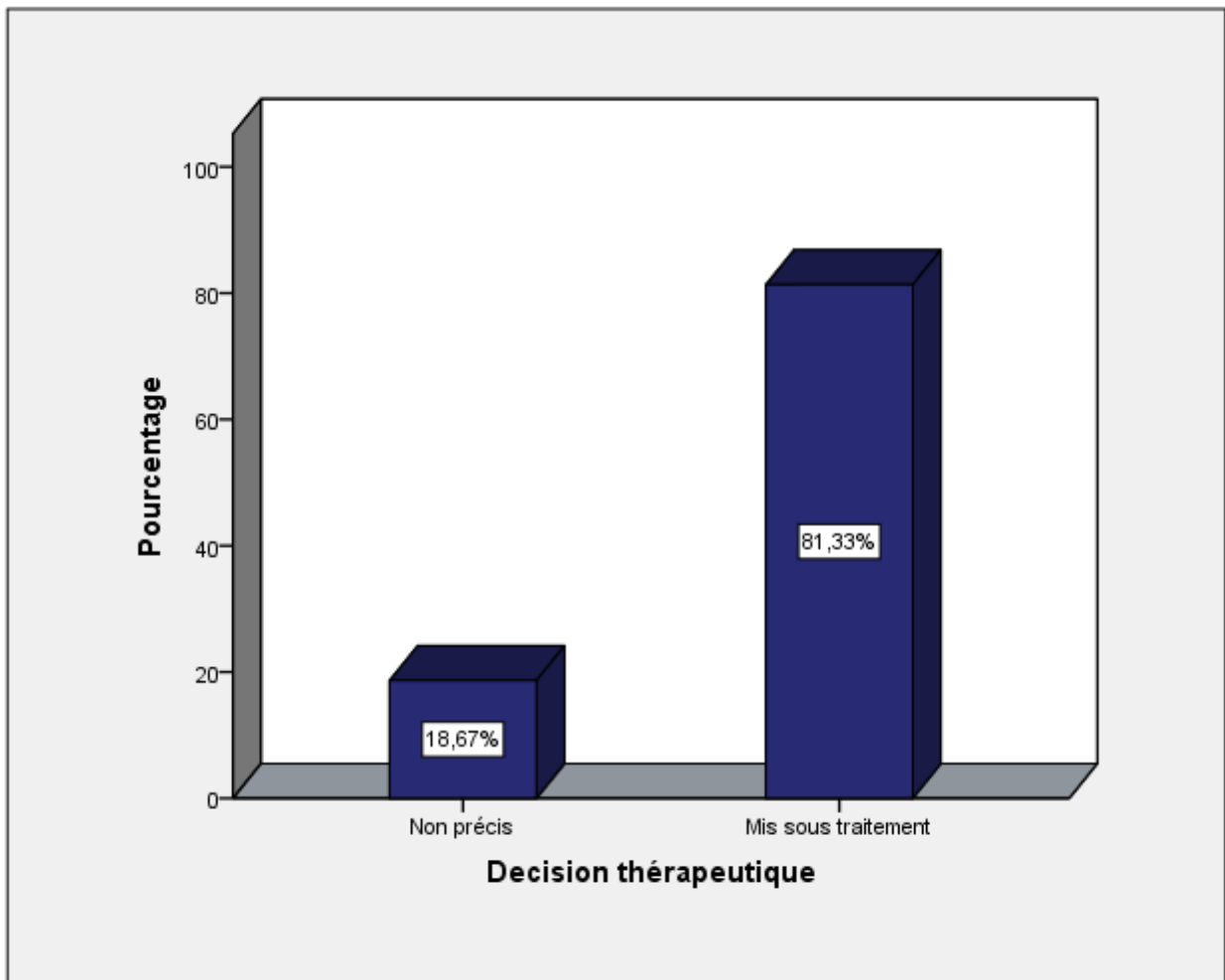


Figure. 18 : Répartition des patients présentant un GHD selon décision thérapeutique.

V. Relation entre l'âge à la consultation et le sexe

Les patients atteints de GHD de sexe masculin avaient un âge supérieur à ceux du sexe féminin ($p=0.04$).

Tableau.VI : Relation entre l'âge et le sexe chez les patients atteints de GHD.

	Sexe	N	Moyenne	P
Age (ans)	M	62	12,73	0.04
	F	13	10,85	

$P<0,05$: corrélation significative

VI. Relation entre l'âge à la consultation et l'âge osseux

L'âge des patients atteints de GHD était corrélé positivement avec l'âge osseux ($p<0.0001$) (Tableau. X).

Tableau. VII : Relation entre l'âge à la consultation et l'âge osseux chez les patients atteints de GHD.

Corrélations			
		Age (ans)	Age osseux (ans)
Age (ans)	Corrélation de Pearson	1	0,692**
	Sig. (Bilatérale)		0,000
	N	75	69
Age osseux (ans)	Corrélation de Pearson	0,692**	1
	Sig. (Bilatérale)	0,000	
	N	69	69

$P<0,05$: corrélation significative

VII. Relation entre l'âge à la consultation et la taille(DS) :

On remarque qu'il n'y a pas de corrélation entre l'âge à la consultation et la taille en DS ($p=0.3$).

Tableau. VIII : Relation entre l'âge à la consultation et la taille(DS)chez les patients atteints de GHD.

Corrélations			
		Age (ans)	Taille (DS)
Age (ans)	Corrélation de Pearson	1	0,121
	Sig. (bilatérale)		0,303
	N	75	75
Taille (DS)	Corrélation de Pearson	0,121	1
	Sig. (bilatérale)	0,303	
	N	75	75

$P>0.05$: corrélation non significative

VIII. Relation entre la taille réelle(cm) et l'âge à la consultation:

La taille réelle est corrélée avec l'âge positivement ($p<0.0001$).

Tableau. IX : Relation entre la taille réelle et l'âge chez les patients atteints de GHD.

Corrélations			
		Taille réelle (cm)	Age (ans)
Taille réelle (cm)	Corrélation de Pearson	1	0,940**
	Sig. (bilatérale)		0,000
	N	75	75
Age (ans)	Corrélation de Pearson	0,940**	1
	Sig. (bilatérale)	0,000	
	N	75	75

$P<0,05$: corrélation significative

IX. Relation entre la taille réelle et la taille cible

Il y a un corrélation entre la taille réelle et la taille cible ($p < 0.004$).

Tableau. X : Relation entre la taille réelle et la taille cible chez les patients atteints de GHD.

Corrélations			
		Taille réelle (cm)	Taille cible (cm)
Taille réelle (cm)	Corrélation de Pearson	1	0,337**
	Sig. (bilatérale)		0,004
	N	75	71
Taille cible (cm)	Corrélation de Pearson	0,337**	1
	Sig. (bilatérale)	0,004	
	N	71	71

$P < 0,05$: corrélation significative

X. Relation entre la taille réelle et la taille(DS)

La taille réelle et corrélé avec la taille en DS positivement ($p = 0.02$).

Tableau. XI : Relation entre la taille réelle et la taille (DS) chez les patients atteints de GHD.

Corrélations			
		Taille réelle (cm)	Taille (DS)
Taille réelle (cm)	Corrélation de Pearson	1	0,252*
	Sig. (bilatérale)		0,029
	N	75	75
Taille (DS)	Corrélation de Pearson	0,252*	1
	Sig. (bilatérale)	0,029	
	N	75	75

$P < 0,05$: corrélation significative

XI. Relation entre poids de naissance et type de GHD

Il n'y a pas une corrélation entre le poids de naissance et le type de GHD ($p= 0.58$).

Tableau. XII : Relation entre poids de naissance et type de GHD chez les patients atteints de GHD.

Corrélations			
		Poids de naissance(kg)	Resultat test : GHD complet =1, GHD partiel = 2
Poids de naissance(kg)	Corrélation de Pearson	1	-0,069
	Sig. (bilatérale)		0,585
	N	65	65
Resultat test : GHD complet =1, GHD partiel = 2	Corrélation de Pearson	-0,069	1
	Sig. (bilatérale)	0,585	
	N	65	75

$P>0,05$: corrélation non significative

CHAPITRE IV :

DISCUSSION

Dans cette présente étude l'objectif principal était de déterminer les caractéristiques cliniques et paracliniques ainsi que la prise en charge thérapeutique des patients avec GHD au service endocrinologie du CHU Constantine et l'objectif secondaire était de Déterminer la fréquence du déficit en hormone de croissance parmi les étiologies des retards de croissance suivis au service endocrinologie CHU Constantine.

Sur les 266 dossiers de patients présentant un retard staturo-pondéral 75 patients avaient un GHD soit une fréquence de 28.2%. Cette faible fréquence est en accord avec une étude Algérienne menée au service de "Pédiatrie B" du CHU Tlemcen, où Le déficit en GH isolé ou secondaire constituait 30% de toutes les étiologies [Boutasta .M, Hammoudi.S, 2016]. Une étude en Algérie au niveau du laboratoire d'hormonologie du CHU de Constantine a montré également des résultats similaires à notre étude, la cause endocrinienne du retard de croissance est aussi fréquente, le déficit en GH isolé ou secondaire constitue une étiologie fréquente, les 31 % des patients présentant un déficit en GH [Atrous.Kh, Barkat.A ,2015].

Dans une étude menée à Marrakech, dans le service de pédiatrie du CHU HASSAN II le déficit en GH constituait 27% de toutes les étiologies du RSP ; ce chiffre reste élevé vu le biais de recrutement des malades (RSP) consultant essentiellement pour exploration hormonale.

Une autre étude menée au Tunisie, intéressant 470 patients atteints de RSP montre que 43% des patient présentaient un déficit en GH [L. Essaddam et all.2019].

En outre, contrairement à nos résultats, une autre étude en Algérie montrée que parmi une population de 1023 patients consultant pour RSP, le GHD représente moins de 10% de RSP [Ladjouze.A,2014].

D'autres études menées dans un hôpital de soins tertiaires à Kolkata a rapporté que 15% des patient présentant un déficit en GH [N. Polidori,2020].

Nous rapportons dans cette étude une description clinique et paraclinique ainsi que la prise en charge thérapeutique de 75 patients GHD vu en service endocrinologie du CHU Constantine dans une période allant de 2019 à 2021

L'âge moyen au diagnostic de nos patients était de 12.4 ± 3 , Ce résultat n'est pas en accord avec celui d'une autre étude Algérienne où , l'âge moyen au diagnostic était de 9.68 ± 4.14 ans [M. Boutasta et al,2016].

d'autres études récemment faites ailleurs. Par exemple :

- En Tunisie sur les 16 patients, l'âge moyen au diagnostic était de 13.02 ± 2.8 ans [R. Belaid et al, 2017].
- Au Maroc sur les 30 patients, l'âge moyen au diagnostic était de 12 ans [S. Rouf et al, 2016].

On a noté dans notre étude une prédominance masculine (82.67%) et 17.33% étaient de sexe féminin avec un sexe ratio (H/F) : 4.8. Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres études récemment faites ailleurs. Par exemple :

- En Algérie sur les 92 patients présentant un GHD, le sex-ratio était de 1.57 G/F [Ladjouze.A, Ouarezki.Y, et al, 2016].
- En Italie sur les 57 patients avec GHD, 34 (59,6 %) patients étaient des hommes [Giulia. Rodar, E. Profa, et al 2021].
- En Maroc, l'analyse des résultats montre une dominance masculine avec un pourcentage de 60% contre 40 % pour le sexe féminin [Chafik A, 2016].
- Une autre étude en Maroc il ya 65 patients avec sex-ratio H-F était de 3.7 [S. Askaoui et al, 2017].
- Il y a aussi étude en Maroc Sur 32 patients on a 14 filles (44%) et 18 garçons (56%) avec un sexe ratio de 1,28 (G/F) [Yassine.I, 2016].

Concernant les antécédents médicaux personnels 5.33% des patients avaient un asthme et 2.67% des patients avaient la maladie cœliaque, ces taux correspondent à ce qui a été décrit dans une étude tunisienne, où 4.4% des patients ils étaient asthmatiques et 3.4% ils étaient atteints de la maladie cœliaque [L. Essaddam et al. 2019].

L'analyse des données cliniques de nos patients montre que 78.7 % de nos patients avaient une taille entre -2 DS et -3DS. Ce qui nécessite une prise en charge immédiate et optimisée pour éviter la soudure des os selon l'étude de, [A. Barkat, et al].

Dans notre étude 31 patients avaient une insuffisance pondérale sévère ($IMC < 16$) (41,3%) 16 présentaient un IMC normal (18.5-24,99) (21,3%), 14 patients avaient une insuffisance pondérale modérée (16-16,99) (18,7%), 11 présentaient une insuffisance pondérale

légère (17-18,49) (14.7%) et 3 patients étaient en surpoids (IMC>25) (4%). Nos résultats ne sont pas en accord avec ceux cités dans une étude américaine où 5 % des patients GHD avaient un IMC inférieur à 25 (normal), 13 % avaient un IMC de 25 à 26,9 (légèrement en surpoids), 33 % avaient un IMC de 27 –29,9 (modérément en surpoids) et à 64 % avaient un IMC de 30 ou plus (obèses) [Vivien. S, 2013]. Il est décrit que les relations entre le tissu adipeux et la sécrétion de GH sont complexes. L'obésité induit une hyperinsulinémie, une hypo-adiponectinémie, une hyper-leptinémie, une réduction de la ghréline sérique et une augmentation des taux d'acides gras libres FFA, supprimant ainsi la sécrétion de GH par l'hypophyse. Ainsi, les affections à forte prévalence liées à la résistance à l'insuline, telles que l'obésité viscérale, les maladies hépatiques non alcooliques et le diabète de type 2, sont associées à une faible sécrétion de GH. Parce que la GH peut contribuer à la résistance à l'insuline qui peut se développer lorsque l'apport calorique dépasse la demande, la réduction de la sécrétion de GH qui se produit avec l'obésité peut être un phénomène adaptatif pour prévenir la résistance à l'insuline. Cependant, la réduction de la sécrétion de GH peut encore augmenter l'accumulation de graisse en réduisant la lipolyse, et donc exacerber l'obésité, établissant un cercle vicieux dangereux. En conséquence, l'adiposité du tronc est l'une des découvertes cliniques les plus importantes du syndrome de déficit en GH chez l'adulte (GHD). Malgré cette association, un lien de causalité inverse entre le GHD et l'obésité n'a pas été établi [R. Salvadori, 2015].

Selon nos résultats douze patients, présentaient un retard pubertaire avec un taux de 16%. Dix garçons avaient présenté un retard pubertaire. Ces derniers étaient âgés de 13 et 17 ans et avaient un stade Tanner G1P1 et deux filles âgées entre 13 ans et 14 ans. Un retard pubertaire entraîne un retard de croissance qui peut être rattrapé. À l'inverse, les pubertés précoces qui donnent une croissance d'abord « faussement » satisfaisante mais qui s'arrête précocement, entraînent un risque de petite taille à l'âge adulte [Inserm, 2018].

Notons aussi que, l'âge osseux moyen des patients était de 10 ± 3 ans. Ce résultat était conforme à une étude tunisienne similaire qui montre que l'âge osseux moyen était de 9.95 ± 2.8 ans [R. Belaid et al, 2017]. Par contre dans une étude menée au Maroc intéressant 65 patients GHD, l'âge osseux moyen était de 7.6 ans [S. Askaoui et al, 2017] Et dans autre étude Marocaine intéressant 25 patients GHD l'âge osseux moyen était de 5.68 ans [Chafik A, 2016]. Il existe une différence hautement significative entre l'âge à la consultation et l'âge osseux des patients atteints de GHD $p=0.0000$. Nos résultats sont compatibles avec les résultats d'autre étude montre qu'il y avait une différence statistiquement significative de 1.52

ans entre les âge chronologique moyen et âge osseux($t=5.61, p<0.001$) [E Vallejo-Bolanos, A J España-Lopez, 1999]. La détermination de l'âge osseux fait classiquement partie de la consultation pour retard statural. Elle est en pratique peu discriminante dans la démarche diagnostique, en dehors de la période péripubertaire. Elle permet d'évaluer la maturation globale de l'organisme [N. Bouhours-Nouet, A. Donzeau, et al. 2015].

Dans notre étude la plupart des patients 61.3% présentaient GHD complet, juste 38.7% des patients présentaient GHD partiel. Ce résultat était conforme a celui retrouvé dans une étude réalisée en Tunisie, où 81 % des patients avaient GHD complet ,19% présentaient GHD partiel [R. Belaid, A. Jaidane, et all, 2017]. Notre résultat correspond aussi à celui d'une étude Marocaine ou Le GHD était partiel dans 26,9 % des cas et complet dans 73,1 % des cas [M. Imaouen, 2018].

Selon nos résultats 100% des patients avaient un taux normal de TSH, par contre dans une étude Algérienne de la wilaya de Tlemcen intéressant 217 patients GHD, 6% des cas ont était en faveur d'une hypothyroïdie [M. Boutasta et al, 2016] mais sans aucune corrélation significative.

Soixante-deux virgules sept (62.7%) avaient un taux normal d'IGF-1, suivis de 34.7% patients avec un taux bas en IGF-1. Ce taux bas d'IGF-1 correspond à ce qui a été décrit en littérature, où des études antérieures ont démontré que 25 à 50% des enfants de petite taille (définis comme ayant une taille inférieure à -2SD) ont de faibles concentrations sériques d'IGF-1 [R. Rosenfeld, 2008]. Un taux d'IGF1 dans les limites de la normale pourrait éliminer un GHD idiopathique mais pas organique alors que s'il est inférieur à la normale chez les enfants de petite taille, c'est nettement en faveur d'un GHD après avoir éliminé un problème de malnutrition ou hépatique [Yassine. I, 2016].

Notons aussi que, la plupart de nos patients ont bénéficié d'une IRM hypothalamo-hypophysaire 82.6%. Le Syndrome d'interruption de la tige pituitaire et une hypoplasie hypophysaire sont les anomalies les plus fréquentes. Une interruption de la tige associée à une posthypophyse ectopique a été retrouvée chez 40 % des patients ayant un déficit complet en GH, dans notre série on a retrouvé un cas de DGH en rapport avec le STP. L'IRM indique soit une absence totale de tige pituitaire dans tous les plans de l'espace soit une interruption segmentaire. Sur le plan génétique, on évoque la possible intervention de gènes impliqués dans les formes mineures d'holoprosencéphalie. L'hypoplasie hypophysaire correspond à une hauteur hypophysaire inférieure à - 2 DS par rapport à la normale pour l'âge. Elle peut être

associée à une malformation de la tige pituitaire ou de la ligne médiane en faveur d'un processus congénital malformatif. Un cas de malformation de la tige pituitaire a été retrouvé dans notre série [Yassine. I, 2012].

Concernant la décision thérapeutique 82.7% des patients ont été traités par l'hormone de croissance recombinée humaine, ce résultat se rapproche de celui d'une étude Marocaine, où 100% des patients bénéficié d'un traitement substitutif par l'hormone de croissance [S. Annour,2022]. Ce résultat est bien supérieur à celui de l'étude tunisienne, où seulement 43,8% des patients ont été traités par la GH [R. Belaid et al ,2017]. Il est à noter que l'adolescence et le début de l'âge adulte ne sont pas seulement une période de croissance accélérée de la stature (poussée pubertaire), mais c'est aussi une période critique pour l'acquisition de la masse osseuse, avec des augmentations significatives de la teneur en minéraux osseux détectées au niveau du rachis lombaire et du fémur. Environ 37 % de la masse squelettique est acquise au cours de la maturation pubertaire. La période de transition est une « fenêtre d'opportunité » pour le patient atteint de GHD afin de bénéficier des avantages du remplacement de la rhGH pendant la période de pic de masse osseuse.

CONCLUSION

CONCLUSION

Devant un enfant présentant un retard statural avec vitesse de croissance anormale, le pédiatre ou l'endocrinologue pédiatre sont amenés à se poser la question d'un déficit en hormone de croissance, qui est importante à reconnaître car elle conduit à un traitement spécifique.

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

Le diagnostic du GHD est fait par l'ensemble des données auxologiques, cliniques, génétiques, radiologiques, métaboliques et hormonales. Une évaluation fine est effectuée selon les paramètres de croissance (taille inférieure à - 2DS, vitesse de croissance inférieure à - 1DS,.....), l'examen clinique et des données radiologiques (évaluation de la maturation osseuse par une radiographie du poignet et de la main gauche), et finalement par la détermination du taux d'IGF-1 et des tests de stimulation de la GH.

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

Les tests de stimulation ont entraîné la nécessité de définir des valeurs seuils définissant la réponse anormale. La réponse de la GH aux divers stimuli varie avec la méthode, le sexe, l'âge et le développement pubertaire, ainsi que la puissance du test. La valeur seuil reste donc arbitraire. La décision de traiter devrait donc toujours dépendre du contexte clinique.

Dans notre étude on a constaté qu'en utilisant des critères de diagnostic stricts le déficit en hormone de croissance au service d'endocrinologie du CHU Constantine représentait 28% des causes de RSP, en utilisant. L'âge moyen de ces patients était de 12 ± 3 ans avec un âge osseux moyen de 10 ± 3 ans. L'âge au diagnostic demeure malheureusement trop tardif, notamment dans les cas de déficits congénitaux, retardant ainsi la mise en route du traitement substitutif.

Parmi les 75 patients, 61 ont bénéficié d'un traitement par la GHr. De nombreux écueils entravent la démarche diagnostique et thérapeutique, ainsi l'absence de diagnostic précoce et de traitement adéquat ont des conséquences néfastes : la petite taille définitive avec le retentissement psychologique qui en résulte.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNOUR Seïdé. Déficit en hormone de croissance et malformation congénitale de l'axe hypothalamo-hypophysaire (A propos de 19 cas). 183.

ASKAOUI, S. Mghari, G. E. ; Ansari, N. E. Déficit en hormone de croissance : à propos de 65 cas. 1.

BELAID, R. Jaidane, A. ; Mahjoubi, S. ; Bchir, N. ; Oueslati, I. ; Zouaoui, C. ; Ouertani, H. Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant et l'adolescent : particularités clinicobiologiques et évolutives. *Ann. Endocrinol.* 2017, 78 (4), 385.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.07.551>.

BOUTASTA Mahmoud; HAMMOUDI Samia. LE RETARD STATURO-PONDERAL. 34.

BLUM, W. F. Alherbish, A.; Alsagheir, A.; El Awwa, A.; Kaplan, W.; Koledova, E.; Savage, M. O. The Growth Hormone–Insulin-like Growth Factor-I Axis in the Diagnosis and Treatment of Growth Disorders. *En dochr. Connect.* 2018, 7 (6), R212–R222.
<https://doi.org/10.1530/EC-18-0099>.

BOUHOURS-NOUET, N. DONZEAU, A. Coutant, R. Conduite pratique devant une anomalie de la croissance. 2019, 24.

Caroline JULLIAN. Les troubles de la croissance chez l'enfant : hormone de croissance et conseils associés, Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie, France, 2020.

CHAFIK, A. El Mghari, G. ; El Ansari, N. Le déficit en hormone de croissance : aspects clinicobiologiques et évolutifs. *Ann. En doocrinol.* 2016, 77 (4), 478.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.07.678>.

CONSTANZA Navarro Moreno ;Ruyseveldt, I.; Janssens, K.. Percentile. 45.

CORINNE C. DAHEL-MEKHANCHA ; Lahcène NEZZAL. Intérêt Des Courbes de Croissance Nationales Pour Les Enfants et Les Adolescents Algériens. 2018, p 15.

ESSADDAM, L.; Kallali, W.; Cherifi, E.; Guedri, R.; Mattoussi, N.; Fitouri, Z.; Ben Becher, S. Characteristics and Etiologies of Short Stature in Children: Experience of an Endocrine Clinic in a Tunisian Tertiary Care Hospital. *Int. J. Pediatr. Adolesc. Med.* 2020, 7 (2), 74–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.07.005>.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

F. BOUFEROUA; N. BOUTERFAS; K.N. BENHALLA, Retard-Statatural. EL HAKIM 2020, No. 27, 4.

F. Paulo et al, Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Yearb. Paediatr. Endocrinol. 2020. <https://doi.org/10.1530/ey.17.4.1>.

FATIO, S. ; Dirlewanger, M. ; Meier, C. A. ; Schwitzgebel, V. Traitement par hormone de croissance : phase de transition de l'enfance à l'âge adulte. Rev. Médicale Suisse 2005, 6.

FEILLET, F. Retard de croissance staturo-pondérale. Rev. Prat. 2005, 6.

FERNANDO Vera. Déficit En Hormone de Croissance.

GARCIA, J. M. ; Biller, B. M. K. ; Korbonits, M. ; Popovic, V. ; Luger, A. ; Strasburger, C. J. ; Chanson, P. ; Medic-Stojanoska, M. ; Schopohl, J. ; Zakrzewska, A. ; Pekic, S. ; Bolanowski, M. ; Swerdloff, R. ; Wang, C. ; Blevins, T. ; Marcelli, M. ; Ammer, N. ; Sachse, R. ; Yuen, K. C. J. Macimorelin as a Diagnostic Test for Adulte GH Deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018, 103 (8), 3083–3093. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00665>.

GUPTA, V. Adult Growth Hormone Deficiency. Indian J. Endocrinol. Metab. 2011, 15 (7), 197. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.84865>.

Imene LABOUDI ; Rania Kitouni. Les Troubles de l'hormone de Croissance (Growth Hormone- GH) : Étude Sur Des Cas de Retard de Croissance et d'acromégalie, 2018.

Khaoula, A. ; Barkat Amina. Approche Génétique et Biologique Du Retard de Croissance, Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de Biologie Animale, Constantine, 2015.

KIM, J. H.; Chae, H. W.; Chin, S. O.; Ku, C. R.; Park, K. H.; Lim, D. J.; Kim, K. J.; Lim, J. S.; Kim, G.; Choi, Y. M.; Ahn, S. H.; Jeon, M. J.; Hwangbo, Y.; Lee, J. H.; Kim, B. K.; Choi, Y. J.; Lee, K. A.; Moon, S.-S.; Ahn, H. Y.; Choi, H. S.; Hong, S. M.; Shin, D. Y.; Seo, J. A.; Kim, S. H.; Oh, S.; Yu, S. H.; Kim, B. J.; Shin, C. H.; Kim, S.-W.; Kim, C. H.; Lee, E. J. Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency: A Position Statement from Korean Endocrine Society and Korean Society of Pediatric Endocrinology. Endocrinol. Metab. 2020, 35 (2), 272–287. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.272>.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LADJOUZE, A. ; Ouarezki, Y. ; Djermane, A. ; Kedji, L. ; Maoudj, A. ; Berkouk, K. ; Aboura, R. ; Laraba, A. SFP P-019 - Déficit en Hormone de Croissance : à propos de 92 cas. Arch. Pédiatrie 2014, 21 (5), 729. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(14\)71989-X](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(14)71989-X).

LIM, H. H.; Kim, Y. M.; Lee, G. M.; Yu, J.; Han, H.-S.; Yu, J. Growth Responses During 3 Years of Growth Hormone Treatment in Children and Adolescents with Growth Hormone Deficiency: Comparison Between Idiopathic, Organic and Isolated Growth Hormone Deficiency, and Multiple Pituitary Hormone Deficiency. J. Korean Med. Sci. 2022, 37 (11), e90. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e90>.

Lu, M.; Flanagan, J. U.; Langley, R. J.; Hay, M. P.; Perry, J. K. Targeting Growth Hormone Function: Strategies and Therapeutic Applications. Signal Transduct. Target. Ther. 2019, 4 (1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0036-y>.

MAGHNIE, M.; Labarta, J. I.; Koledova, E.; Rohrer, T. R. Short Stature Diagnosis and Referral. Front. Endocrinol. 2018, 8, 374. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00374>.

Maryam SOUSSOU. Prévalence Du Retard Staturo-Pondéral Chez Les Enfants Placés Dans Les Établissements de Protection de l'enfance., UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, MARRAKECH, 2015.

POIDVIN, A. La morbidité à long terme des enfants traités par hormone de croissance synthétique. 121.

POIDVIN, A. Retard statural et traitement par hormone de croissance : quel rôle pour le médecin traitant ? 2015, 5.

POLIDORI, N.; Castorani, V.; Mohn, A.; Chiarelli, F. Deciphering Short Stature in Children. Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2020, 25 (2), 69–79. <https://doi.org/10.6065/apem.2040064.032>.

RADOS, L. ; Jenni, S. ; Christ, E. Acromégalie : diagnostic et traitement en 2016. Forum Méd. Suisse – Swiss Med. Forum 2016, 16 (3031). <https://doi.org/10.4414/fms.2016.02709>.

RANKE, M. B. Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents with GH Deficiency. Front. Endocrinol. 2021, 12, 720419. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.720419>.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RODARI, G.; Profka, E.; Giacchetti, F.; Cavenaghi, I.; Arosio, M.; Giavoli, C. Influence of Biochemical Diagnosis of Growth Hormone Deficiency on Replacement Therapy Response and Retesting Results at Adult Height. *Sci. Rep.* 2021, 11 (1), 14553. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93963-6>.

ROSENBLOOM, A. L. Physiologie de la croissance. *Ann. Nestlé Ed Fr.* 2007, 65 (3), 99–110. <https://doi.org/10.1159/000141031>.

ROUF, S. ; Latrech, H. Le profil étiologique du retard staturo-pondéral. 1.

SFEIR, J. G.; Kittah, N. E. N.; Tamhane, S. U.; Jasim, S.; Chemaitilly, W.; Cohen, L. E.; Murad, M. H. Diagnosis of GH Deficiency as a Late Effect of Radiotherapy in Survivors of Childhood Cancers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018, 103 (8), 2785–2793. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01204>.

TAMBORLANE, W.; Dunkel, L.; Eugster, E. Modern Management of Type 1 Diabetes Mellitus. *HormRes* 72.

V. BEAULOYE. PUBERTES PRÉCOCES. 2016.

VALLEJO-Bolaños, E.; España-López, A. J.; Muñoz-Hoyos, A.; Fernandez-Garcia, J. M. The Relationship between Bone Age, Chronological Age and Dental Age in Children with Isolated Growth Hormone Deficiency. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2007, 9 (3), 201–206. <https://doi.org/10.1046/j.1365-263x.1999.00129.x>.

YASSINE Imane. Le déficit en hormone de croissance Chez l'enfant. L'obtention du doctorat en médecine, Université sidi mohammed benabdellah.

ZENAGUI, S. ; Louh, H. ; Asli, H. ; Bendeddouche, S. Etude descriptive de la croissance staturo-pondérale des adolescents garçon en milieu scolaire dans la willaya de Tlemcen (Algérie). 10.

Etude clinique et paraclinique du retard staturo-pondéral dû à un déficit en hormone de croissance chez des patients du service d'endocrinologie, CHU Constantine.

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Objectifs :Le déficit en hormone de croissance (GHD) est une étiologie rare de retard staturo-pondéral (RSP), dont la présentation peut être très variable. L'objectif de notre étude était de déterminer les caractéristiques cliniques et paracliniques ainsi que la prise en charge thérapeutique des patients avec GHD au service endocrinologie du CHU Constantine. et d'apprécier la fréquence du GHD parmi les étiologies des retards de croissance suivis au service endocrinologie CHU Constantine.

Matériel et méthodes :Étude descriptive rétrospective portant sur les patients hospitalisés au service d'endocrinologie CHU Constantine. pour exploration d'un RSP en rapport avec un GHD, colligés sur une période de 3 ans (2019 – 2021).

Résultats :Parmi 266 patients consultant pour RSP, 75 présentaient un GHD, soit une fréquence de 28%. Le sex-ratio était de 4.8H/1F. L'âge moyen de constatation du retard était de 12 ans(± 3). La taille moyenne exprimée en déviations standards(DS) était de $-2,65 \pm 0,58$ DS. Un RSP sévère (< -3 DS) était noté chez 53,8 % des patients. L'âge osseux moyen était de 10 ± 3 ans. Le GHD était partiel dans 38,7 % et complet dans 61,3 % des cas. La recherche d'autres atteintes hypophysaires avait révélé un hypoplasie hypophysaire dans 4 % des cas .Les autres étiologies étaient représentées par : le syndrome d'interruption de la tige pituitaire 12 % .Le traitement par l'hormone de croissance était de 81.33% contre 18.67% .

Conclusion :Le retard important de l'âge de la consultation ainsi que la lourdeur du bilan paraclinique et des tests de stimulation constituent les principales difficultés rencontrées dans la prise en charge du GHD, d'où l'importance d'un bon diagnostic pour que le patient ait un résultat thérapeutique concluant.

Mots-clés :hormone de croissance, retard staturo-pondéral, diagnostic, traitement.

Lieu de recherche :Service endocrinologie-CHU Constantine.

Encadrante 1 : DALICHAOUCHE Imane (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadrante 2 : KHANSAL Sabrina (Professeur- CHU Constantine).

Examinatrice 1 : ROUABAH Leila (Professeur-Université Frères Mentouri, Constantine 1)

Examinatrice 2 : MOSRANE Youssra (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).