

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de Recherche Scientifique

Université de Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

N° d'ordre:

N° de série:

MÉMOIRE
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE MASTER
EN BIOCHIMIE
option : Analyse protéomique et santé
Thème

**CORRELATION h-GH ET IGF-1 CHEZ
L'ENFANT PRESENTANT UN RETARD DE
CROISSANCE**

Présenté par :

LABIDI SOFIANE

HADDAD RABIA

Soutenu le : 26/06/2014

Devant le jury

Président : Mr A. KHEDARA.

Dr. Université de Constantine 1

Encadreur : Mme K. BENEMBAREK.

**Maitre de Conférences classe A
Faculté de médecine Constantine 3**

Co Encadreur : Mme H. BOUKHALFA.

**Maitre assistante. Université de
Constantine 1**

Examineur : Mr M. Grama.

**Maitre assistant. Université de
Constantine 1**

Année Universitaire 2013/ 2014

REMERCIEMENTS

Langage tout d'abord à Dieu qui nous a donné la force

Pour terminer ce travail.

Nos infinis remerciements vont ensuite à nos enseignantes

Consultantes Mme. Benembarek et Mme. Boukhalfa

Pour leur aide précieuse et leurs conseils judicieux.

Nous remercions aussi les membres de jury qui nous ont fait l'honneur

D'accepter le jugement de notre travail.

Notre sincère reconnaissance à nos enseignants du département :

Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire

Et tous nos enseignants depuis le primaire.

*Nos remerciements s'adressent aussi à tous les médecins du service
d'endocrinologie et au personnel de biochimie*

de l'hôpital universitaire de Constantine

Enfin nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à

L'élaboration de ce travail, qu'ils trouvent ainsi l'expression de notre

Profonde gratitude et respect.

...SOFIANE ET RABIA

Dédicace

Je dédis ce modeste travail à :

A mes chers parents qui m'ont précisément

Soutenus et qui ont si longtemps attendu ce jour.

A mon grand-père et à ma grand-mère.

A toute ma famille

A mon frère, ma sœur, ainsi qu'à toutes leurs familles,

A tous les employés de l'EPSP Boussouf

A tous mes amis, islam, Hamid

A tous mes amis de l'université

*A tous ceux qui, de loin ou de près, n'ont pas cessé de
m'apporter leur soutien tout au long de mes études,*

*Et à toi ** AMIR ***

LABIDI SOFIANE

Dédicace

Je dédie ce mémoire:

A ma très chère mère qui m'a apportée son amour et son affection

A celui qui est ma source de tendresse et de force, qui ma toujours encouragé, et conseillé, à toi mon père.

A ma grande mère

A mes chères belles sœurs: Loubna, Karima, Masouda, Wahiba, Mina

A mon beau frère: Abdelghani

A toute la famille TEFFAHA

A tous les enfants de ma famille: Seif, Anes, Aya, Tawba

A mes amies : Rahma, Mofida, Aicha, Hanen, Nawal, Sana, Widad, Sara, Ibtissem, Asma, Saida, Maria, chahra

A toute la promotion de biochimie: analyse protéomique et santé de l'année 2013/2014

RABIA HADDAD

Sommaire

Introduction.....	1
--------------------------	----------

Synthèse Bibliographique

Partie 1 : Physiologie de L'hormone de croissance (GH)

1. Définition.....	3
1.1 Structure.....	3
1.2 Formes circulantes.....	3
1.3 Récepteur membranaire de l'hormone de croissance (GHR).....	4
2. Déterminants physiologiques de la sécrétion.....	4
2.1 Le sommeil.....	4
2.2 La prise alimentaire.....	4
2.3 Le sexe et l'âge.....	5
3. La régulation de la sécrétion de GH.....	5
3.1 Les régulateurs directs.....	5
3.1.1 La somatolibérine ou GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone).....	5
3.1.2 La somatostatine ou SST.....	5
3.1.3 La Ghréline.....	6
3.1.4 La thyrolibérine ou TRH.....	6
3.2 Régulateurs indirects de la sécrétion de GH.....	6
3.2.1 La galanine.....	6
3.2.2 L'acétylcholine.....	6
3.2.3 Les catécholamines.....	7
3.2.4 Autres neuromédiateurs.....	7
3.3 Modulateurs hormonaux.....	7
3.3.1 La leptine.....	7

3.3.2 Les glucocorticoïdes et l'ACTH	7
3.3.3 Les stéroïdes sexuels	8
3.3.4 Les hormones thyroïdiennes, FSH et LH.....	8
3.3.5 Le glucagon.....	8
4. Le rétrocontrôle de la sécrétion de GH.....	9
4.1 Les facteurs nutritionnels.....	9
4.2 Le glucose.....	9
4.3 Les aminoacides.....	9
4.4 Les lipides et les acides gras.....	9
4.5 LIGF-1.....	9
5. Valeurs normales et facteurs de sécrétion	10
6. Fonctions de l'hormone de croissance	10
6.1 La synthèse des protéines.....	11
6.2 Métabolisme lipidique	11
6.3 Métabolisme des glucides	11
7. Transport de la GH (GH-BP)	12
8. Le facteur de croissance (IGF1)	12
8.1 Définition	12
8.2 Physiologie	12
9. Dosage de la GH.....	13

Partie 2: Retard de Croissance

1. Définition	14
2. Evaluation diagnostique	14
3. Étiologique du retard de croissance.....	14
4. Le diagnostic	15

4.1 Antécédents personnels.....	16
4.1.1 Antécédents obstétricaux et néonataux	16
4.1.2 Croissance antérieure et développement pubertaire.....	16
4.1.3 Antécédents médicaux, chirurgicaux et thérapeutique.....	16
4.1.4 Antécédents alimentaires et nutritionnels	16
4.1.5 Environnement psychosocial	16
4.1.6 Histoire de la maladie	17
5. Explorations biologiques.....	17

Partie 3: Le déficit en hormone de croissance

1. Le déficit en hormone de croissance	19
2. Les données para cliniques.....	19
2.1 Exploration de l'axe GH/IGF	19
A- Les tests de stimulation pharmacologiques de la GH.....	19
B- Autres explorations hormonales.....	21
2.2 L'exploration neuroradiologique par résonance magnétique de la région hypothalamo-hypophysaire (IRM H-H)	22
3. Le traitement du déficit en GH chez l'enfant.....	23

Matériel et méthodes

1. Type et lieu d'étude.....	25
1.1 Population étudiée.....	25
1.2 Critères d'inclusion.....	25
1.3 Critères d'exclusion.....	25
2. Méthodologie.....	25
2.1 Enregistrement.....	25
2.2 Prélèvement.....	26
2.2.1 Précautions et conseils de conservation.....	26

3. Technique de dosage.....	26
3.1 Fonctionnement de l'appareil.....	26
3.2 Domaines d'utilisation.....	27
3.3 Contrôle de qualité.....	27
3.4 Dosage de la h-GH	27
3.5 Dosage de l'IGF-1.....	28
3.6 Réaction de chimiluminescence (GH et IGF-1).....	29
4. Lecture et interprétation des résultats	29
5. Valeurs normales	29
6. Etude statistique.....	31

Résultats et discussion

1. Répartition des patients selon le sexe.....	32
2. Répartition des patients selon l'âge.....	33
3. Variations des taux d'IGF1 chez les patients	34
4. Etude de la sécrétion de GH	36
5. Répartition des taux de GH selon l'âge chez les enfants malades.....	37
6. Corrélation entre GH et IGF1	38
7. Répartition des sujets malades selon les étiologies	39
Conclusion.....	42

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des abréviations

AA: Acides aminés

ACTH: Adrenocorticotrophic hormone

ADNc: Acide désoxyribonucléique complémentaire

ARNm: Acide ribonucléique messenger

CHUC: Centre Hospitalier Universitaire de Constantine

DS: Déviation Standard

EFR: Exploration fonctionnelle rénale

FSH: follicle stimulating hormone

GH: Growth Hormone

GHBP: Growth Hormone Binding Protein

GHD: Growth Hormone Deficiency

GHR: Growth Hormone Receptor

GHRH: Growth Hormone-Releasing Hormone

hGH: human Growth Hormone

hGHBP: human Growth Hormone Binding Protein

hGH-N: human Growth Hormone Normal gene

IGF-1: Insulin-like Growth Factor-I ou Somatomédine C

kDa: kilo Dalton

LH: luteinizing hormone

RCIU: Retard de Croissance Intra Utérin

rGH: recombinant Growth Hormone

SRIH: Somatotropin Release Inhibiting Hormone ou Somatostatine

SST: Somatostatine

TRH: Thyroid releasing hormone ou Thyréolibérine

TSH: Thyroid stimulating hormone

Liste des tableaux:

Tableau 1: Principales étiologies du retard de croissance.....	14
Tableau 2: Principaux tests pharmacologiques de stimulation de la GH	20
Tableau 3: Valeurs pédiatriques de l'hGH chez les deux sexes.....	30
Tableau 4 : Valeurs pédiatriques de l'IGF-1.....	30

Liste des figures:

Figure 1: Représentation schématique de l'axe somatotrope et de ses principales régulations

Figure 2: Structure primaire de l'hormone de croissance

Figure 3: Profils pulsatiles de l'hormone de croissance dans un groupe d'hommes jeunes et âgés

Figure 4: Schéma des principales boucles de rétrocontrôle de la sécrétion de l'hormone de croissance

Figure 5: Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion de l'hormone de croissance

Figure 6: Structure de l'IGF-1

Figure 7: Potentialités de liaison entre IGF-1 et des récepteurs membranaires

Figure 8: Hormone de croissance et système des IGF

Figure 9: Représentation schématique des effets de l'hormone de croissance et de l'IGF-1 sur la croissance des os longs

Figure 10: Répartition des malades selon le sexe.

Figure 11: Effectif des malades selon l'âge.

Figure 12: Taux d'IGF1 chez les patients.

Figure 13: les taux physiologiques de GH selon l'âge et le sexe.

Figure 14: Répartition des taux de GH selon l'âge chez les enfants malades.

Figure 15: Répartition des sujets malades selon les étiologies

Le bilan biologique somatotrope permet d'explorer certaines origines possibles de trouble de la croissance.

La somatotrophine, hormone de croissance ou human growth hormone (hGH) est une hormone polypeptidique synthétisée, stockée et sécrétée au niveau des cellules somatotropes de l'antéhypophyse.

La régulation de sécrétion de cette hormone est hypothalamique, hypophysaire et périphérique, elle s'effectue essentiellement par rétrocontrôle négatif.

L'hGH agit par l'intermédiaire d'effecteurs : les somatomédines IGF-1 et IGF-2, produites dans le foie et les chondrocytes des cartilages de croissance.

L'IGF-1 semble être le principal effecteur de l'hormone de croissance.

La cause de retard de croissance la plus répandue dans le monde est la malnutrition protéino-énergétique.

Les autres causes sont les maladies chroniques, les anomalies génétiques (ex. Syndrome Turner), les pathologies endocriniennes, les anomalies osseuses constitutionnelles, les erreurs innées du métabolisme, les carences affectives **(ONS 2008)**.

Des difficultés d'interprétation résultent souvent de la dissociation entre les différents paramètres dosés ou entre la clinique et la biologie. En fait, Lors d'un retard de croissance modéré, l'hormone de croissance peut rester dans l'intervalle de référence.

Notre étude a été réalisée durant une période de 4 mois, et a concerné toutes les investigations de retard de croissance effectuées par le laboratoire. Ceci nous a permis de comprendre la signification et la relation entre les variations plasmatiques de la GH et de l'IGF1.

Les mesures de la GH ont été réalisées par des méthodes immunométriques au laboratoire de biochimie pour des malades présentant un retard de croissance adressés par le service d'endocrinologie du CHU de Constantine.

Introduction

L'objectif de notre travail est d'améliorer la prescription des bilans de croissance, de manière à favoriser la prise en considération de recommandations de bonne pratique par les cliniciens, pour le bénéfice des patients.

Dans la première partie de ce travail, nous présentons une synthèse bibliographique sur : la physiologie de GH, le retard de croissance et le déficit en GH. La deuxième partie est une description de la population étudiée et du matériel et des méthodes de dosage de GH et de l'IGF1. La troisième partie représente les différents résultats et leur discussion, avant de terminer par une conclusion générale de cette étude.

1. Définition

L'hormone de croissance, somatotropine ou Growth Hormone (GH) est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules somatotropes de la partie antérieure de l'hypophyse, qui stimule la croissance et la reproduction des cellules chez les humains. **(Bayle et al., 2004)**.

La GH agit sur le foie et stimule la production d'IGF (Insulin-like growth factor). L'hormone de croissance a une action lipolytique (mobilisation des graisses), hyperglycémiant et diabéto-gène, elle stimule la chondrogenèse et l'ostéogénèse par l'intermédiaire de l'IGF, qui est anti natriurétique. **(Mauras et al., 2000)**.

Diverses pathologies sont liées à cette hormone : nanisme (en cas de déficit de sécrétion), gigantisme et acromégalie (en cas d'excès de sécrétion). L'administration de l'hormone constitue un traitement du nanisme **(Lemondé et Reuters, 2009)**.

1.1 Structure

L'hormone de croissance humaine (GH) est un polypeptide dont le gène hGH-N (N : normal) est situé sur le chromosome 17, de même que le gène hGH-V (V : variant) est exprimé dans le placenta. Les transcrits du gène hGH-N donnent naissance à deux ARNm qui codent pour deux protéines, l'une de 22 kDa, composée de 191 acides aminés, l'autre de 20 kDa à laquelle manquent les acides aminés 32 à 46. Plusieurs formes moléculaires sont présentes dans les sérums normaux, quel que soit l'âge **(Lahlou et Roger, 1996)**. Fig 2.

1.2 Formes circulantes

La GH sérique est soit libre, soit liée à l'alpha 2-macroglobuline et surtout à la Growth hormone-binding protein ou GH-BP, glycoprotéine de 61 kDa à haute affinité et faible capacité. Dans l'espèce humaine, elle est issue du récepteur membranaire de la GH par clivage. Chez l'enfant, on note des fluctuations rapides en relation avec la pulsativité de la GH, qui ne sont pas retrouvées chez l'adulte **(Corpas et al., 1993)**.

La pulsativité de la GH et celle de la GH-BP se contre-réguleraient réciproquement, ce qui constituerait un élément important de l'activité biologique de la GH en facilitant ou en empêchant l'expression des effets de l'hormone sur ses cellules (Hochberg et al., 1993).

1.3 Récepteur membranaire de la l'hormone de croissance (GHR)

Toutes les actions de la GH sont relayées par un récepteur membranaire spécifique, le GHR (Growth Hormone Receptor). Celui-ci fut l'un des pionniers d'une nouvelle famille de récepteurs découverte à la fin des années 80, et qui compte aujourd'hui près de 40 membres : la superfamille des récepteurs de cytokines hématopoïétiques de classe I. (Cosman 1993).

Au delà des similitudes moléculaires qui ont permis de les rassembler, tous ces récepteurs partagent aussi des mécanismes biologiques au sens large, comme par exemple les mécanismes d'activation par leurs ligands respectifs ou encore les voies de signalisation intracellulaires. (Thissen et al., 1990).

Plusieurs grands principes ou modes d'actions de ces récepteurs ont été découverts lors d'études réalisées sur le couple GH-GHR, ce qui lui confère une place importante au sein de cette famille. (Cosman 1993).

2. Déterminants physiologiques de la sécrétion

2.1 Le sommeil

Chez la plupart des sujets, la sécrétion de GH est maximale pendant le sommeil. Et minimale pendant les phases de mouvements oculaires rapides (REM). D'une manière générale, le taux de sécrétion est toujours plus élevé pendant le sommeil, même si celui-ci est retardé par rapport à l'horaire habituel (Van Cautère et ses collaborateurs de l'Université de Chicago, 2000).

2.2 La prise alimentaire

Elle est maximale le matin à jeun, ce qui suggère l'intervention de facteurs métaboliques en rapport avec l'état de jeûne ou l'état de déplétion alimentaire. (Marinis L et al., 1988).

2.3 Le sexe et L'âge

Chez le nouveau-né, la fréquence des pulsations est maximale. Elle passe par un nadir dans la période anté-pubertaire et s'accélère ensuite pour culminer en fin de puberté où les taux de production sont triplés. Elle diminue ensuite avec le vieillissement (*Zadik et al., 1985*). **Fig 3.**

3. La régulation de la sécrétion de GH

On peut décrire au moins trois niveaux de régulations: **Fig 1.**

3.1 Les régulateurs directs

3.1.1 La somatolibérine ou GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone)

■ Structure et localisation

Détectable essentiellement dans l'hypothalamus. L'effet de la GHRH s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques présents dans la membrane des cellules somatotropes. Le récepteur appartient à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplé à une protéine G (*Wajnrajch et al., 1994*). La liaison aux récepteurs entraîne l'activation des systèmes effecteurs où l'adénylate cyclase jouerait le rôle essentiel, mais le système phosphatidyl-inositol/protéine kinase C semble être également en cause (*Frohman et Jansson, 1986*).

3.1.2 La somatostatine ou SST

■ Structure et localisations

La somatostatine (SST) est un peptide cyclique décrit en 1973 comme une hormone hypothalamique inhibant la libération de l'hormone somatotrope (*Lahlou et Roger, 1992*).

Dans le système nerveux central, elle aurait un mode d'action paracrine, alors qu'elle a une action à la fois paracrine et endocrine dans l'hypothalamus. La somatostatine, en se liant à son récepteur, inhibe l'adénylate cyclas en activant la protéine G. Elle inhibe la libération de la GH mais pas sa synthèse, La somatostatine inhibe aussi la sécrétion de la TSH et des peptides pancréatiques insuline et glucagon dont les effets métaboliques interviennent dans la régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance (*Hoyer et al., 1995, Duet et al., 1999*).

3.1.3 La Ghréline :

■ Structure et origine

C'est un peptide de 28 acides aminés (**Kojima et al., 1999**). Le gène de la ghréline est aussi exprimé dans des neurones hypothalamiques du noyau arqué et dans l'hypophyse (**Korbonits et al., 2001**).

■ Mode d'action :

Le récepteur de la ghréline (GHRP-R) est un récepteur à sept domaines transmembranaires. (**Shintani et al., 2001**).

La ghréline est un stimulateur puissant de la sécrétion de GH aux doses pharmacologiques habituellement employées pour la GHRH. L'injection de ghréline stimule également la sécrétion d'ACTH (et donc de cortisol), ainsi que celle de la prolactine (**Palyha et al., 2000, Arvat et al., 2001, Shintani et al., 2001**).

3.1.4 La thyrolibérine ou TRH :

La TRH est un tri peptide qui agit à la fois comme hormone, comme facteur régulateur paracrine et comme neurotransmetteur/neuromodulateur. Il est exprimé dans l'hypothalamus et dans l'antéhypophyse, y compris dans les cellules somatotropes (**Schomburg et al., 1999**).

3.2 Régulateurs indirects de la sécrétion de GH :

D'autres peptides et plusieurs neuromodulateurs jouent un rôle important dans la régulation de la sécrétion de la GH (**Giustina et Veldhuis, 1998**). Fig 5.

3.2.1 La galanine

La galanine est un peptide de 29 acides aminés isolé primitivement de l'intestin. Elle est largement distribuée dans le système nerveux central, et surtout l'hypothalamus. L'injection de galanine chez l'homme stimule la libération de GH (**Mechenthaler, 2008**).

3.2.2 L'acétylcholine

L'acétylcholine joue un rôle important dans l'activation de la sécrétion pulsatile de GH (**Jean Pelmont, 1995**).

3.2.3 Les catécholamines

Les catécholamines sont impliquées à plusieurs niveaux dans la régulation de la sécrétion de GH. (Veldhuis et al., 1998).

La dopamine pourrait avoir une action inhibitrice directe car il existe des récepteurs dopaminergiques sur les cellules somatotropes, mais il semble que son action stimulante sur la sécrétion de GH in vivo chez l'homme s'exerce essentiellement par une suppression de l'action de la somatostatine. (Veldhuis et al., 1998).

La stimulation des récepteurs alpha2-adrénergiques par un agoniste comme la clonidine entraîne une libération de GH, sans doute Médie par les récepteurs alpha2 présents dans l'éminence médiane et ensuite par une stimulation de la sécrétion de GHRH. (Wajnrajch et al., 1994).

3.2.4 Autres neuromédiateurs

Plusieurs autres neuromédiateurs peuvent être impliqués dans la régulation de la GH, comme la sérotonine, l'histamine, le N-méthyl-D,L-aspartate (NMDA), le pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) et l'oxyde d'azote, sans que leur rôle soit clairement démontré en physiologie humaine. (Veldhuis et al., 1998).

3.3 Modulateurs hormonaux

3.3.1 La leptine :

Chez l'homme nous avons rapporté l'existence d'un déficit somatotrope dans une famille ayant une mutation in activatrice du récepteur de la leptine (Clement et al., 1998).

3.3.2 Les glucocorticoïdes et l'ACTH

Chez l'homme in vivo on sait depuis longtemps que les traitements corticoïdes diminuent la sécrétion de GH. Il en est de même dans le syndrome de Cushing.

Plusieurs observations expérimentales chez les acromégalies sont en faveur d'un effet direct des glucocorticoïdes sur l'hypothalamus : ils stimuleraient l'action inhibitrice de la somatostatine. D'autres expériences montrent que les glucocorticoïdes

diminuent surtout la réponse à la GHRH mais beaucoup moins celle aux GHRPs non naturels

(<http://www.cortisone-info.fr/Mesures-associees/Mesure-medicamenteuses>).

3.3.3 Les stéroïdes sexuels

La modulation de la sécrétion de la GH sous l'influence des stéroïdes sexuels est attestée par de multiples observations en clinique humaine (**Giustina et Veldhuis, 1998**).

Chez les garçons pubères comme chez les hommes adultes, il existe une forte corrélation entre la concentration de la testostérone d'une part, et le taux de sécrétion de la GH et de l'IGF-1 d'autre part. L'administration de testostérone à des garçons ayant un retard pubertaire augmente significativement l'amplitude des pics de sécrétion, sans modification de la fréquence ou de la durée des pics. (**Giustina et Veldhuis, 1998**).

3.3.4 Les hormones thyroïdiennes, FSH et LH

La sécrétion de la GH est diminuée dans les états d'hypothyroïdie. Ceci est particulièrement apparent à l'examen des pics nocturnes de sécrétion, et des réponses aux tests de stimulation, y compris par GHRH. (**Ellakhdil et Naamane, 2010**).

De façon surprenante, la sécrétion de GH est également diminuée dans l'hyperthyroïdie. Le traitement de l'hyperthyroïdie normalise la sécrétion de la GH lorsque l'euthyroïdie est obtenue. Cette altération de la sécrétion de GH chez les hyperthyroïdiens semble en relation avec une hyperstimulation β adrénergique (**Ellakhdil et Naamane, 2010**).

3.3.5 Le glucagon

L'administration de glucagon entraîne une sécrétion tardive de GH, 2 à 3 heures après injection (**Cain et al., 1970**). Le mécanisme exact de cette stimulation n'est pas clair.

L'hypoglycémie tardive n'est pas constante, alors que la réponse de la GH l'est chez les sujets normaux. On ne peut exclure un effet direct du glucagon sur les systèmes régulateurs de la sécrétion de la GH. (**Dextrose, 2009**).

4. Le rétrocontrôle de la sécrétion de GH

Les facteurs intervenant dans le rétrocontrôle de la sécrétion de la GH se situent à plusieurs niveaux, périphériques et centraux (**Hochberg et al., 1993**). **Fig 4.**

4.1 Les facteurs nutritionnels

L'hormone de croissance agit sur les trois grands domaines du métabolisme : hydrates de carbone, protéines, lipides. En retour, les produits de l'action de la GH participent à la régulation de sa sécrétion (**Thissen et al., 1994**).

4.2 Le glucose

L'administration de GH a des effets diabétogènes, mais ceux-ci ne sont démasqués que si les mécanismes contre-régulateurs, notamment les effets de l'insuline, sont défailants ou artificiellement bloqués. Il est clair en revanche que l'hyperglycémie freine indirectement la sécrétion de GH, probablement par l'intermédiaire de la somatostatine (**Dextrose, 2009**).

4.3 Les aminoacides

L'arginine, aminoacide basique essentiel, est un secrétagogue puissant bien connu des cliniciens. Il n'agit pas sur la sécrétion de GHRH mais sur celle de la somatostatine. D'autres amino-acides ont été reconnus capables de stimuler la sécrétion de GH, tous sont basiques: histidine, lysine, ornithine (**Knopf et al., 1965**).

4.4 Les lipides et les acides gras

En clinique, il est connu que les réponses de la GH aux tests classiques de stimulation sont émoussées chez les obèses et qu'il existe une forte corrélation négative entre la masse grasse viscérale et la concentration de GH intégrée sur 24 heures (**Imaki et al., 1985**).

4.5 L'IGF-1

L'administration d'IGF-1 inhibe fortement la sécrétion de GH. Chez l'homme la perfusion d'IGF-1 recombinante diminue rapidement la pulsativité de la GH, et son taux de sécrétion (**Hartman et al., 1993**).

Chez les enfants diabétiques, plusieurs expériences d'administration prolongée d'IGF-1 ont montré que l'élévation des concentrations d'IGF1 était suivie d'une baisse des concentrations de GH, et d'une diminution des pics nocturnes (**Giustina et Veldhuis, 1998**).

L'administration d'arginine contrecarre le rétrocontrôle de la sécrétion de GH par l'IGF-1, ce qui suggère que l'effet inhibiteur de l'IGF-1 s'exercerait au niveau hypothalamique *via* une stimulation de la libération de somatostatine (**Gianotti et al., 2000**).

5. Valeurs normales et facteurs de sécrétion de la GH

La concentration plasmatique basale est faible chez l'adulte (1 à 4 ng/ml), plus élevée chez l'enfant (environ 10 ng/ml) et le nouveau-né (de 30 à 70 ng/ml)

La sécrétion de l'hormone de croissance par l'adénohypophyse est pulsatile :

il y a des pics de nuit après l'endormissement (lors des phases de sommeil lent profond, où la concentration monte à 12 ng/ml environ chez l'adulte) (**Van Cautère et ses collaborateurs de l'Université de Chicago, 2000**).

- il existe aussi des pics de jour spontanés ou favorisés par différents stimulus : stress, effort physique, hypoglycémie brutale (ex. : augmentation très importante et rapide après injection d'insuline) ou progressive (jeûne), froid, traumatisme chirurgical, perfusion de certaines molécules (Arginine, Dopamine) (**Knopf et al., 1965**).

6. Fonctions de l'hormone de croissance :

Les effets de l'hormone de croissance sont de types anaboliques et touchent tous les métabolismes. La GH exerce un rôle à la fois métabolique et trophique. Elle stimule la lipolyse, la production hépatique de glucose et l'anabolisme protidique (**Mauras et al., 2000**). **Fig 9**.

6.1 La synthèse des protéines

Elle agit à divers niveaux du métabolisme des acides aminés (AA), en positivant le bilan azoté : augmentation du transport des AA à travers la membrane cellulaire, diminution de la quantité d'AA libres dans le plasma, diminution du catabolisme des AA, augmentation de l'activité RNA-messenger dans les ribosomes (**Voerman et al., 1992**).

6.2 Métabolisme lipidique

Mobilisation des réserves lipidiques Elle augmente la quantité d'acides gras libres dans le plasma (utilisés à des fins énergétiques)
(http://fr.wikipedia.org/wiki/Hormone_de_croissance).

6.3 Métabolisme des glucides

Elle élève la glycémie (action « diabétoène ») : une prise simultanée de glucides entraîne une hyperglycémie. Elle inhibe l'oxydation des glucides dans les tissus.

Comme la plupart des hormones peptidiques, l'hormone de croissance agit en se fixant sur un récepteur spécifique à la surface des membranes plasmiques.

(<http://dictionnaire.doctissimo.fr/theme-endocrinologie-diabetologie-maladies-du-metabolisme.htm>)

La croissance est l'augmentation des dimensions du corps. Ce phénomène, caractéristique de l'enfance, est lié à l'interaction entre des facteurs génétiques et du milieu.

La puberté représente l'ensemble des phénomènes physiques, psychiques, affectifs qui caractérise le passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte aboutissant à la fonction de reproduction. C'est pendant cette période que le taux d'hormones de croissance sécrété naturellement atteint son maximum. (**Maroteaux 1982**).

7. Transport de la GH :

■ Origine et structure :

C'est une protéine de transport spécifique à forte affinité. D'origine hépatique, Forme circulante du domaine extracellulaire du récepteur membranaire de la GH (**Baumann 2001**).

Les taux de GHBP sont généralement faibles dans des conditions associées avec une résistance à la GH (malnutrition, diabète incontrôlé, hypothyroïdisme, etc), et élevés dans des conditions associées à une sensibilité accrue à la GH, comme l'obésité (**Baumann 2001**).

8. Le facteur de croissance (IGF1) :

8.1 Définition:

Le facteur de croissance insulin-like est une chaîne polypeptidique avec 3 ponts disulfures. Il est constitué de résidus de 70 acides aminés avec une masse moléculaire de 7 649 daltons (**Daughaday et Rotwein, 1989**).

Il est structurellement analogue à IGF-II et à l'insuline. L'IGF-I circule sous forme d'un complexe tertiaire de haut poids moléculaire fixé à la protéine porteuse (IGF BP-3) avec une sous unité acide labile (**Baxter et al., 1989, Rechler 1993**). **Fig 6 et 7.**

8.2 Physiologie:

L'IGF-1 est produite dans le foie et les chondrocytes des cartilages de croissance. La Synthèse d'IGF-1 sous contrôle de la GH (**Bayle et al., 2004**). **Fig 8**

Il existe 3 types de récepteurs qui peuvent lier : IGF1, insuline et IGF2. Ses 3 derniers sont de domaine Transmembranaire tétramérique (**Thissen et al., 1990**).

Les concentrations de l'IGF-I varient avec l'âge, l'état nutritionnel, le statut corporel et la sécrétion de l'hormone de croissance.

L'existence des Modulateurs de l'action des IGF selon la disponibilité de la forme libre bioactive et des réserves circulantes et tissulaires. La quasi-totalité (>95%) de l'IGF-I sérique circule liée à des protéines de liaison à l'IGF (**Baxter, 1988**).

■ Les types d'IGF-BP :

On reconnaît désormais six classes (IGF-BP1 à BP6). BP3 est considérée comme la principale protéine de l'IGF-I, et elle forme un complexe ternaire de 140 000 daltons avec l'IGF-I et une sous-unité labile en milieu acide (**Baxter, 1988**).

■ La synthèse de sécrétion d'IGF-BP :

IGF-BP3 dépend de GH. [IGF-BP3] = reflet de [GH]. Part contre l'IGF-BP (1 ou 2) contrôlés négativement (-) par insuline.

Régulation physiologique :

- Pic en fin de puberté
- Diminution (+++) avec l'âge,
- Conséquences sur disponibilité locale d'IGF-I
- Maladies chroniques ou infectieuses (syndrome de résistance à la GH)

(**Oppizi et al., 1986**).

9. Dosage de la GH

Les différentes techniques de dosage de l'hGH sont toutes de nature immunométrique (sandwich), radio-marquées ou enzymatiques (**Bayle et al., 2004**).

D'importantes variations de concentration d'hGH sont observées selon les techniques utilisées. Elles sont dues à l'hétérogénéité des formes circulantes de l'hGH, à la diversité des anticorps employés, à l'étroitesse de leur spécificité et enfin aux standards utilisés pour le dosage. (**Bayle et al., 2004**).

1. Définition

Le retard de croissance est un phénomène complexe et spécifique de l'enfance (<http://www.auxologie.com/croissance/troubles-croissance.php>).

Il est contrôlé et modulé par de nombreux facteurs, génétiques, nutritionnels, psychoaffectifs et par un certain nombre d'hormones dont (l'hormone de croissance) (ONS 2008).

2. Evaluation diagnostique

Adresser un enfant pour une évaluation diagnostique devant les critères suivants :

- une taille inférieure à - 2 DS
- une taille de l'enfant inférieure à celle donnée par la taille cible
- une vitesse de croissance ralentie pour l'âge
- un retard de l'âge osseux supérieur ou égal à 2 à 3 ans.

L'existence de ces anomalies doit inciter à faire des examens complémentaires et une enquête étiologique (Douglas et Andrew, 2009).

3. Étiologies du retard de croissance

Tableau 1: Principales étiologies du retard de croissance (Wit et al., 2007).

Type de cause	Diagnostic	Moyen diagnostic
Digestives	Maladie coeliaque Maladie de Crohn Malabsorption	IgA anti transglutaminase clinique, syndrome inflammatoire, explorations digestives
Pulmonaires :	Asthme et son traitement Mucoviscidose	Interrogatoire, recherche d'une insuffisance surrénale associée Test de la sueur
Pathologie Inflammatoire Chronique	Arthrite juvénile (traitement)	Le ralentissement de croissance peut être le premier signe

Synthèse Bibliographique

	Infection chronique	Syndrome inflammatoire
Endocriniennes	Hypothyroïdie Hypocorticisme (iatrogène ++) Hypopituitarisme Résistance GH	FT4/TSH Ralentissement de la vitesse de croissance +++, les signes d'hypocorticisme sont parfois discrets Recherche d'une étiologie par l'IRM (craniopharyngiome ++), signes associés et génétiques IGF-I, IGF-I abaissée avec GH élevée ou normale, concept de déficit primaire en IGF-I
Rénales	Insuffisance rénale chronique tubulopathie Syndrome néphrotique	Créatinine Ionogramme, EFR protéinurie
Hématologique	Anémie chronique (thalassémie)	NFS
Métabolique	Rachitisme hypophosphatémique Pathologies mitochondriales	Bilan phospho-calcique Dosages lactate/pyruvate, analyse génétique, biopsie musculaire, fond d'œil
Psychogènes	Nanisme psychosocial Anorexie mentale	Contexte Courbe de poids

4. Le diagnostic

- Diagnostic positif

A. Etape initiale

Comprend l'interrogatoire et l'examen clinique qui doivent être complets (Wolters 2010).

-L'interrogatoire :

4.1 Antécédents personnels :

4.1.1 Obstétricaux et néonataux :

Déroulement de la grossesse (médicaments, toxicomanie infections, incidents obstétricaux, développement fœtal).

Déroulement de l'accouchement (présentation, score d 'Apgar) et de la période périnatale (âge gestationnel, poids, taille, périmètre crânien). Les mensurations à la naissance sont comparées aux standards de croissance intra-utérins.

Afin de déceler un RCIU et/ou un aspect disproportionné. Un accouchement par le siège, une hypoglycémie rebelle, un micro pénis, ictère prolongé peuvent évoquer une insuffisance hypophysaire.

4.1.2 Croissance antérieure et développement pubertaire :

La courbe de croissance antérieure permet de reconnaître le déficit statural, d'apprécier sa sévérité, d'estimer la vitesse de croissance et de déterminer la courbe pondérale (Maroteaux 1982).

4.1.3 Antécédents médicaux, chirurgicaux et thérapeutiques :

Permettent de rechercher des causes organiques ou iatrogènes au retard de croissance :

- maladies intercurrentes, actes chirurgicaux
- traitement au long cours (la corticothérapie)
- retard mental : présent dans syndromes génétiques, troubles chromosomiques et métaboliques (Houang 1992).

4.1.4 Antécédents alimentaires et nutritionnels :

En cas de troubles nutritionnels, le poids est plus affecté que la taille. Dans le syndrome de Prader Willi et le RCIU, les troubles alimentaires sont fréquents au cours de la 1ère année (Salbe et al., 1991).

4.1.5 Environnement psychosocial:

- Milieu socio-économique: habitudes nutritionnelles, affectivité

- développement psychomoteur
- conduite et résultats scolaires : niveau, comportement social et sociabilité, activités physiques
- développement de la personnalité : estime de soi, assurance
- vitalité : humeur, activités, sommeil, boissons
- comportement : agressivité, pitrerie
- plaintes physiques inexplicables
- attitude parentale

(Chalies et al., 2010)

L'évaluation de l'environnement psychosocial permet de détecter une négligence, une carence affective, une malnutrition, une dépression, une anorexie mentale et d'avoir une estimation du degré de sollicitude, d'implication et de soutien parental **(Meskin 2005)**.

4.1.6 Histoire de la maladie

L'histoire clinique recherchera l'existence de symptômes évocateurs :

- De troubles digestifs: douleurs et/ou distensions abdominales, troubles du transit.
- D'affection cardio-respiratoire, rénale, endocrinienne.
- De syndrome tumoral crânien : céphalées, troubles visuels, nausées/vomissements.

(Jeandel 2004).

5. Explorations biologiques

Une série d'examens biologiques est systématiquement pratiquée **(katrin 2007)**.

Il n'y a pas de consensus et les preuves scientifiques confortant le choix de cette batterie d'examens est limitée. Cependant, la recherche de maladie cœliaque est scientifiquement validée. Les anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium ont une grande sensibilité et spécificité mais la biopsie intestinale reste l'examen de choix (gold standard)

Les examens hématologiques font partie des recommandations et permettent de détecter une anémie, une infection ou une inflammation. **(Meskin 2005)**.

Une forte relation existe entre thalassémie, drépanocytose et retard de croissance. Par ailleurs, le syndrome inflammatoire peut être le premier signe de troubles liés à une atteinte digestive (maladies inflammatoires intestinales, maladie cœliaque, mucoviscidose) (**Nunlee-Bland et al., 2004**).

Les transaminases (ASAT et ALAT) sont recommandées par plus de 50 % des pays avec guidelines tout comme les dosages permettant la recherche de maladies rénales, de troubles phosphocalciques et de malabsorption. (**Ritis et al., 1955**).

Il ne semble pas justifié de faire les transaminases chez des enfants asymptomatiques. Les enfants avec acidose tubulaire rénale peuvent avoir comme premier et principal symptôme un trouble de croissance mais la maladie est rare et le diagnostic est fait dans les 3 premières années. Ce dosage doit être limité à ce groupe d'âge (**Ritis et al., 1955**).

La FT4 et TSH sont recommandées par un consensus international et doivent être incluses en raison de la fréquence de l'hypothyroïdie (**Cain et al., 1970**).

Le déficit en GH est relativement fréquent : 1/2500 à 1/6000 et l'IGF-1 doit être maintenu dans la liste des examens systématiques. L'IGFBP-3 ajoute peu l'exploration des enfants sauf chez ceux de moins de 3 ans (**Nunez et al 1996**).

1. Le déficit en hormone de croissance :

Le déficit en hormone de croissance (GHD) est défini par une carence totale ou partielle de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse (**Shalet 1998**).

Les grandes variations dans la prévalence s'expliquent par le polymorphisme clinique, les limites des tests de stimulations pharmacologiques et les problèmes d'interprétation de la valeur seuil diagnostique. A ceci s'ajoute la mauvaise reproductibilité des tests pharmacologiques de stimulation de la GH et l'absence des critères diagnostiques ou cliniques de certitude (**Bayle et al., 2004**).

2. Les données para cliniques :

2.1 Exploration de l'axe GH/IGF :

A- Les tests de stimulation pharmacologiques de la GH :

La sécrétion de GH est pulsatile et comporte des pics d'horaire imprévisible. Séparés par des périodes durant lesquelles les taux sont bas voire indétectables. Il est donc impossible de se baser sur les dosages statiques pour différencier la fonction somatotrope normale de la fonction somatotrope déficitaire. De ce fait de nombreux stimuli ont été utilisés comme agents permettant d'évaluer la sécrétion de GH. La plupart sont des stimuli pharmacologiques (**Katrin 2007**).

On a souvent recours à deux tests de stimulation pharmacologique de la GH (un test simple et un test couple) utilisant deux agents pharmacologiques:

Le test à l'insuline est important à réaliser car il nous permet d'explorer à la fois deux axes hypophysaires : L'axe somatotrope pour confirmer le déficit en GH et l'axe corticotrope pour rechercher une insuffisance corticotrope associée (**Aimaretti et al., 2004**).

Tableau 2: Principaux tests pharmacologiques de stimulation de la GH (Carel et al., 1997, Reiter et Rosenfeld, 2003)

Tests	Protocole de test	Effets secondaires
Hypoglycémie insulinique IV	<ul style="list-style-type: none"> • 0,1 U/kg d'insuline rapide en bolus • GH, glycémie -30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min • Cortisol 0, 30, 60 min 	Hypoglycémie sévère nécessitant du G30
Ornithine IV	<ul style="list-style-type: none"> • Ornithine hydrochloride 15 g/m² IV en 30 min • GH -30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min 	Nausées, vomissement
Clonidine orale	<ul style="list-style-type: none"> • 0,15 mg/m² oral • GH -60, 0, 30, 60, 90, 120 min 	Somnolence, hypotension
L-dopa orale	<ul style="list-style-type: none"> • 125 mg (poids < 15 kg), 250 mg (15-30 kg) • 500 mg (poids > 30 kg) • GH -60, 0, 30, 60, 90, 120 min 	Nausées, vomissement céphalées
Arginine + insuline IV	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorhydrate d'arginine 0,5 g/kg IV en 30 min • Insuline (cf supra) à 90 min • GH -60, 0, 30, 45, 60, 90, 110, 120, 135, 150, 180 min • Glycémie 90, 110, 120, 135, 150, 180 min • Cortisol 0, 90, 120, 150, 180 min 	Hypoglycémie sévère nécessitant du G30

Synthèse Bibliographique

Glucagon + Propanolol ou betaxolol	<ul style="list-style-type: none"> • Propanolol oral 0,75 mg/kg (max 40 mg) • Ou Betaxolol oral 0, 25 mg/kg (max 20 mg) • et Glucagon IM 1 mg • GH, glycémie -60, 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min 	Vomissement, asthénie, hypoglycémie tardive.
Glucagon	<ul style="list-style-type: none"> • 1 mg IM (0,1 mg/kg si poids < 10 kg) • GH, glcémie -60, 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min 	Hypoglycémie tardive

IM: Voie intra-musculaire

IV: Voie intra-veineuse

G30: Sérum glucose hypertonique à 30%

B- Autres explorations hormonales:

• Cas particulier du nouveau-né :

A la période néonatale, les productions hormonales hypophysaires sont fortes et suivent une dynamique particulière en évoluant rapidement durant les premiers jours. Les enfants nés à terme par voie basse ont au niveau du cordon une moyenne de GH de 6.3 mUI/l avec un intervalle de confiance à 95% variant entre 1.6 et 18mUI/l. De ce fait la valeur moyenne de GH s'élève à environ 10 mU/l à 3 jours de vie et diminue à 3.3 mU/l à 1 mois de vie et atteint 1.3 mu/l à 3 mois. De ce fait des taux de GH de base inférieurs à 1.6 mUI/l avant 7jours de vie sont en faveur d'un déficit en GH (Sempé et Pedron, 1997).

• Le dosage des IGFs et de leur protéine porteuse :

La combinaison des tests de stimulation mesure de l'IGF1 et de l'IGFBP3 permet d'améliorer la spécificité diagnostique en tenant compte des données anamnestiques et cliniques

- **L'IGF :**

L'IGF1 médiateur de la GH au niveau tissulaire est un bon marqueur de l'activité de la GH. Il a une valeur informative sur un prélèvement ponctuel. Cependant, les taux circulants sont très dépendants de l'âge et de l'état nutritionnel. Les valeurs sont plus basses chez les nouveau-nés hypotrophiques. A la période post natale, l'IGF1 s'abaisse de 25 % au cours des premiers jours de vie puis s'élève à nouveau entre une semaine et un mois (**Thissen et al., 1994**).

Les valeurs sont très basses chez les jeunes enfants avec un chevauchement entre la normalité et la pathologie. Les valeurs de l'IGF1 sont également abaissées en cas de malnutrition, de pathologie hépatique, d'hypothyroïdie, de diabète sucré et en cas d'insuffisance rénale. De plus, il existe des valeurs basses chez les enfants ayant une petite taille constitutionnelle ou familiale (**Sempé et Pedron, 1997**).

La technique de dosage recommandée est l'immuno-analyse, l'interprétation de ce dosage doit tenir compte des valeurs de références établies en fonction de l'âge et de l'ethnie (**Bayle et al., 2004**).

- **L'IGFBP3 :**

L'IGFBP3 est la principale protéine porteuse de l'IGF1 dans le sang. C'est un meilleur marqueur du déficit somatotrope comparé à l'IGF1 surtout avant un an, car il ne dépend pas de l'état nutritionnel. Les concentrations au niveau du cordon chez les nouveau-nés à terme sont de 1.5 +/- 0.5ng/l. Elles augmentent entre la naissance et 3 mois jusqu'à 2.3 +/- 0.4 ng/l et varient peu jusqu'à l'âge de 1 ans (**Jones et Clemmons, 1995**).

Des concentrations d'IGFBP3 inférieures à 0.7ng/l à la naissance et inférieur à 1 ng/l entre 3 mois et 2 ans, correspondant approximativement à la limite de -2DS, sont évocateurs de déficit en GH (**Baxter 1988**).

2.2 L'exploration neuroradiologique par résonance magnétique de la région hypothalamo-hypophysaire (IRM H-H) :

L'imagerie par résonance magnétique est un élément du diagnostic de GHD. Elle permet de détecter une anomalie organique de la région H-H.

L'étude morphologique, réalisée par l'imagerie en résonance magnétique (IRM), centrée sur la région hypothalamo-hypophysaire à pour but de rechercher, chez les

sujets porteurs d'un déficit en GH, une lésion tumorale ou des anomalies morphologiques de la région hypothalamo-hypophysaire (atrophie ou rupture de la tige pituitaire, hypoplasie de l'antéhypophyse, post-hypophyse ectopique) **(Pinto et al., 1997)**.

3. Le traitement du déficit en GH chez l'enfant :

Le traitement par l'hormone de croissance biosynthétique doit être commencé dès que le diagnostic de déficit en hormone de croissance est posé et ce d'autant plus rapidement que le patient est jeune. **(Gourmelen et al., 1979)**.

Le traitement doit être débuté sans attendre les résultats de l'exploration à visée diagnostique chez le nouveau-né et le nourrisson chez qui les signes métaboliques (notamment hypoglycémie) sont au premier plan. **(Rappaport 1997)**.

La dose habituellement utilisée chez l'enfant est de 0.025 à 0.035mg/kg/j. Elle correspond à la production endogène de l'hormone de croissance **(Rappaport 1997)**.

L'efficacité du traitement est évaluée à court terme sur la concentration d'IGF1 plasmatique et à moyen terme sur la vitesse de croissance **(Bayle et al., 2004)**.

La recherche des facteurs prédictifs de l'effet thérapeutique de la GHr a permis de retrouver une corrélation positive entre la taille finale, la dose utilisée et la taille parentale. Lorsque le traitement substitutif par GHr est introduit tardivement, le rattrapage statural est faible et insuffisant **(Gourmelen et al., 1979)**.

Ces résultats soulignent la nécessité absolue d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce.

L'effet de traitement par la GHr est plus important lorsque le déficit est sévère et a débuté précoce et en cas de déficits organiques, ou associés à une anomalie structurale de la région antéhypophysaire.

- Surveillance et tolérance du traitement :

La tolérance pendant le traitement est globalement considérée comme bonne. Il est néanmoins important, dans la démarche de prescription des traitements par l'hormone

de croissance, de détailler les effets secondaires possibles et la surveillance spécifique visant à les détecter. (Clemmons et al., 1991).

- **Diabète et intolérance au glucose:**

Il est conseillé de surveiller de façon semestrielle puis annuelle une possible apparition d'une anomalie glucidique grâce à la mesure des glycémies ou de l'HbA_{1c} chez les sujets à risque de développer un diabète sucré (syndrome de Turner, patients obèses, syndrome de Prader Willi..) (Clemmons 1991).

- **L'hypertension intracrânienne bénigne:**

Elle correspond à la rétention hydro-sodée induite par la mise en route du traitement. Il semblerait qu'elle survienne surtout dans les déficits sévères en GH. (Cambier et al., 1990).

- **Complications orthopédiques:**

Un risque modérément accru d'épiphysiolyse des têtes fémorales ou d'aggravation de scoliose à été rapporté. Ceci est particulièrement observé chez les sujets à risque (syndrome de Turner, syndrome de Prader Willi). Dans ces cas une surveillance clinique attentive est recommandée (Ksyar et Ben Raïs, 2009).

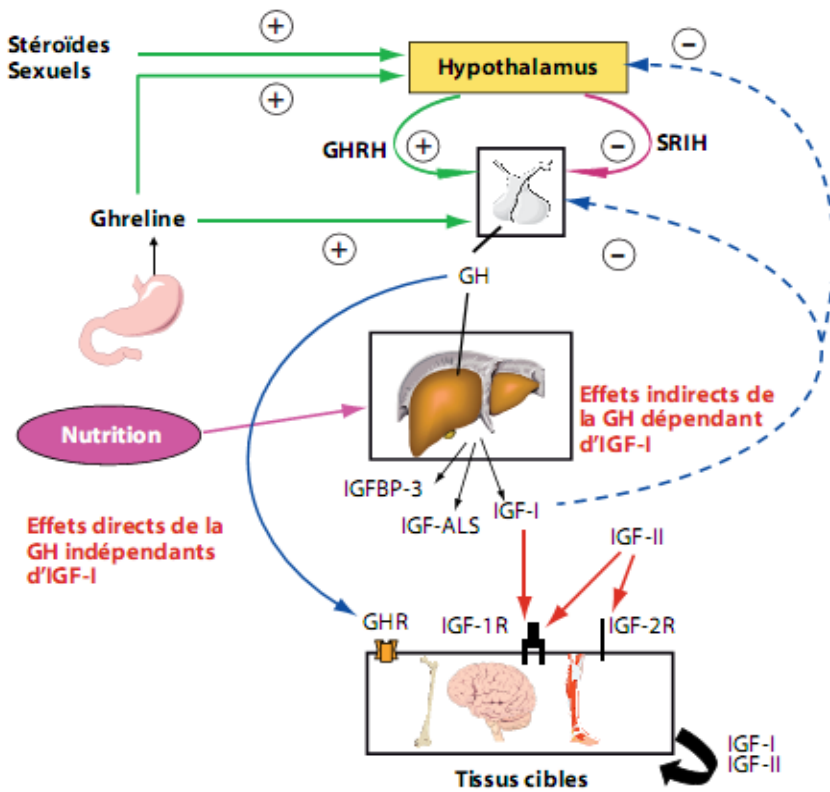


Figure 1: Représentation schématique de l'axe somatotrope et de ses principales régulations (Jones et Clemmons, 1995, Le Bouc Y et al., 2003).

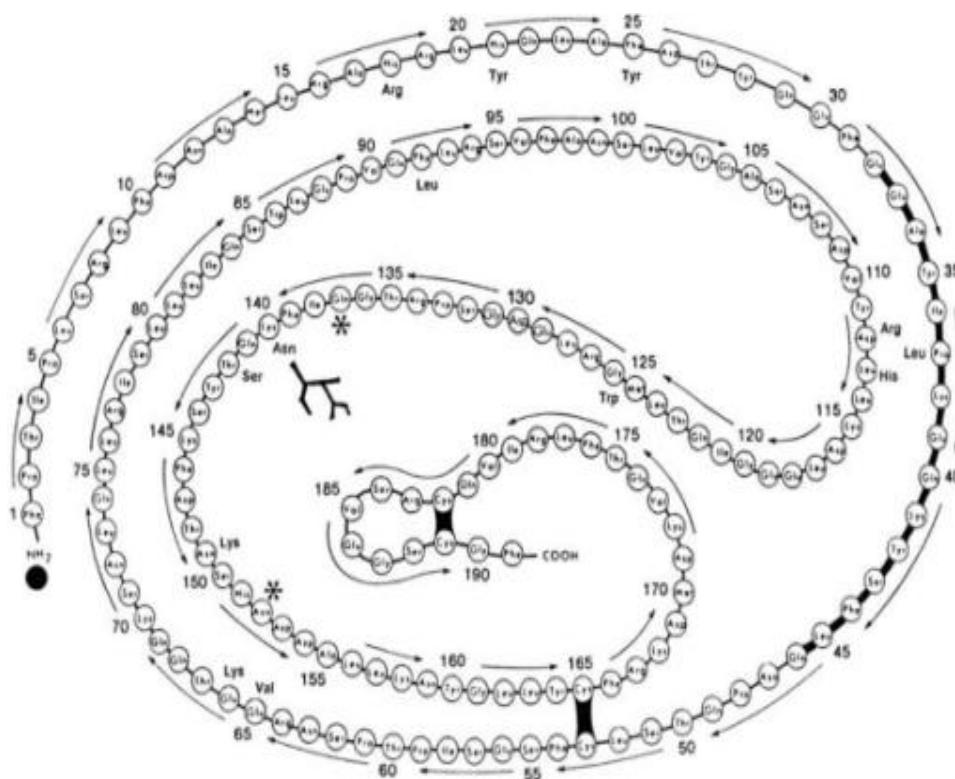


Figure 2: La structure primaire de l'hormone de croissance (Reh et Geffner, 2010)

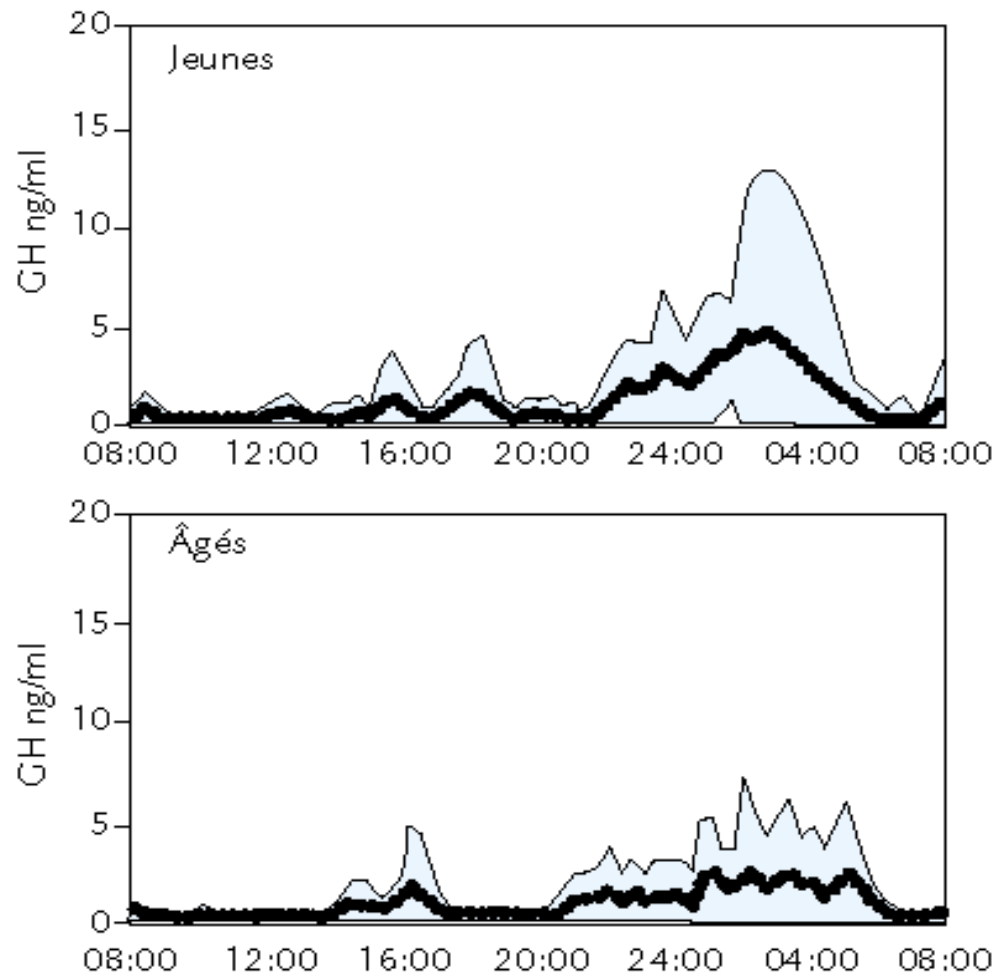


Figure 3: Profils pulsatiles de l'hormone de croissance dans un groupe d'hommes jeunes et âgés (Zadik et al., 1985)

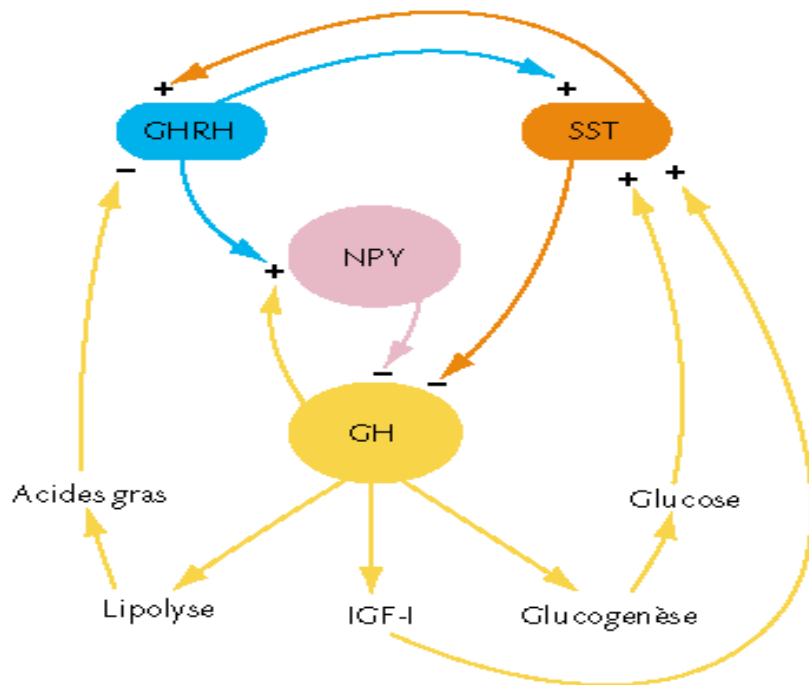


Figure 4: Schéma des principales boucles de rétrocontrôle de la sécrétion de l'hormone de croissance (Giustina et Veldhuis, 1998).

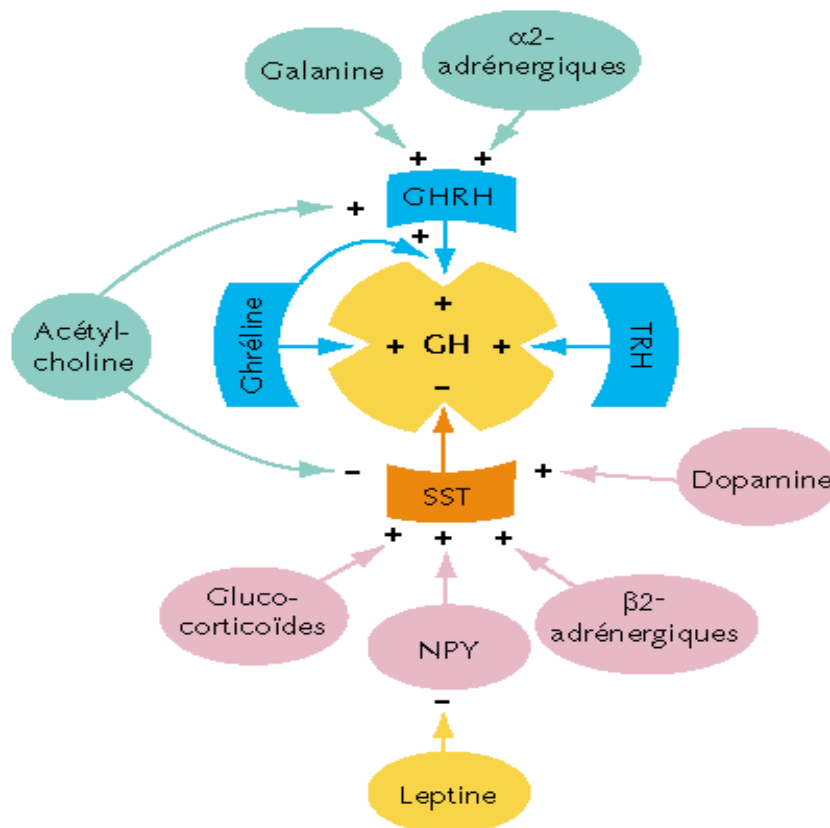


Figure 5: Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion de l'hormone de croissance (Sano et al., 1988).

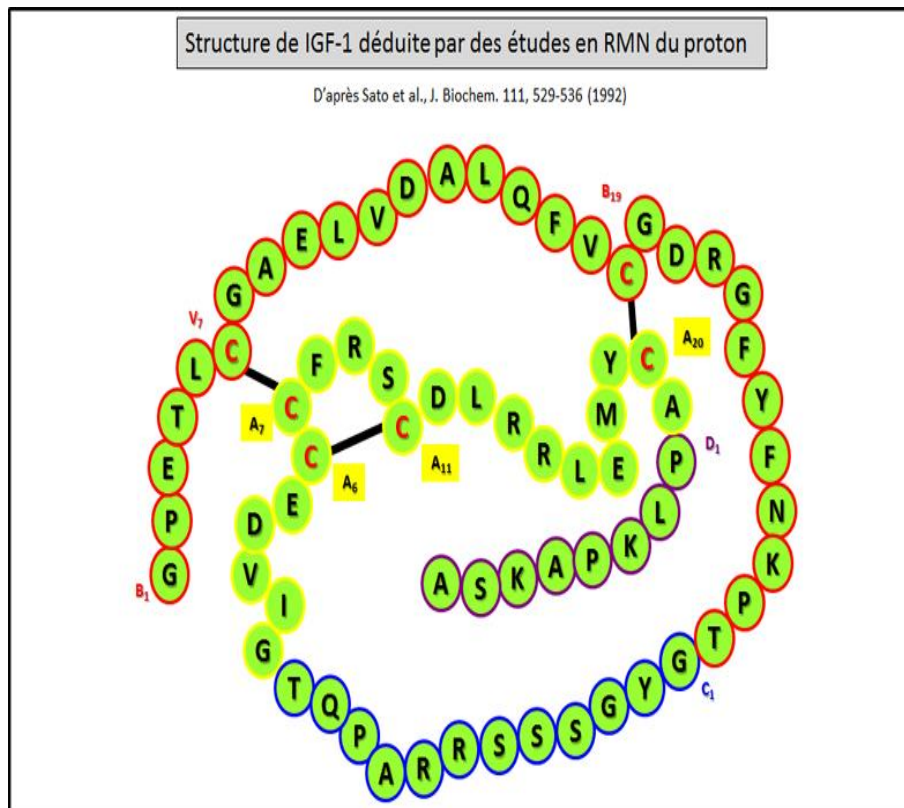


Figure 6: Structure de l'IGF-1 (D'après Sato et al., 1992).

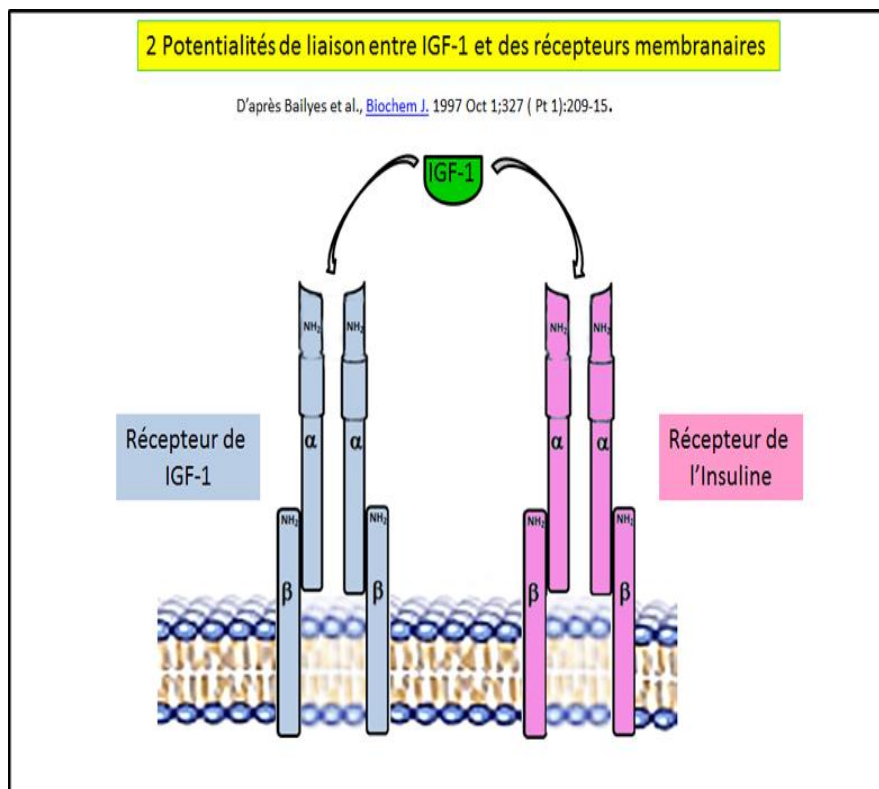


Figure 7: Les potentialités de liaison entre IGF-1 et des récepteurs membranaires (D'après Baillyes et al., 1997).

GH et IGFs

Dardevet 1994

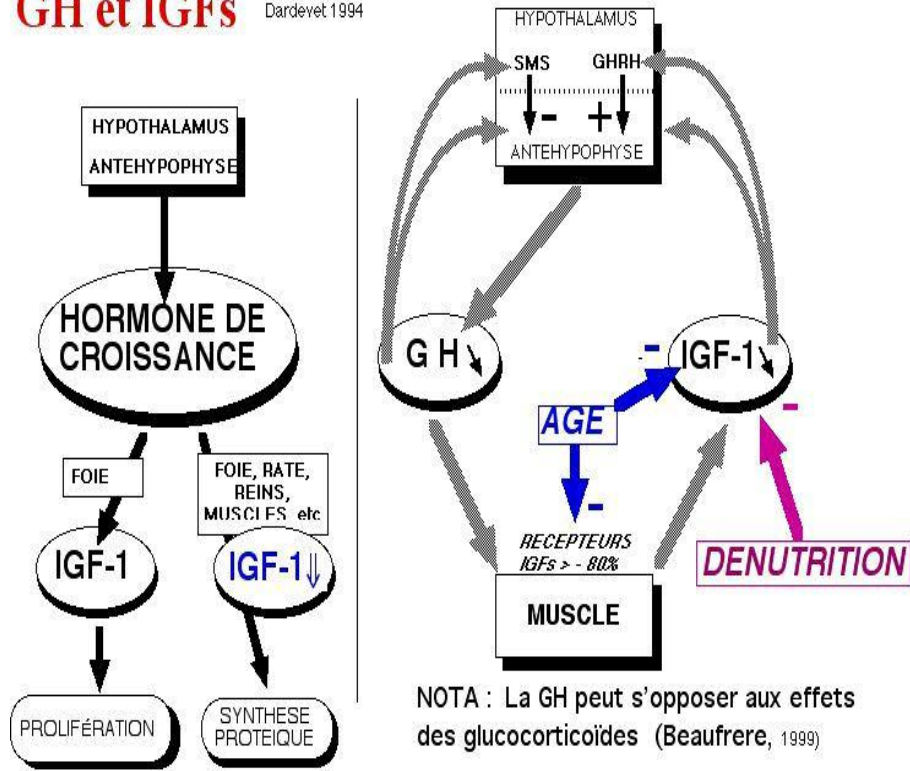


Figure 8: Hormone de croissance et système des IGF (Dardevet 1994, Beaufreire 1999)

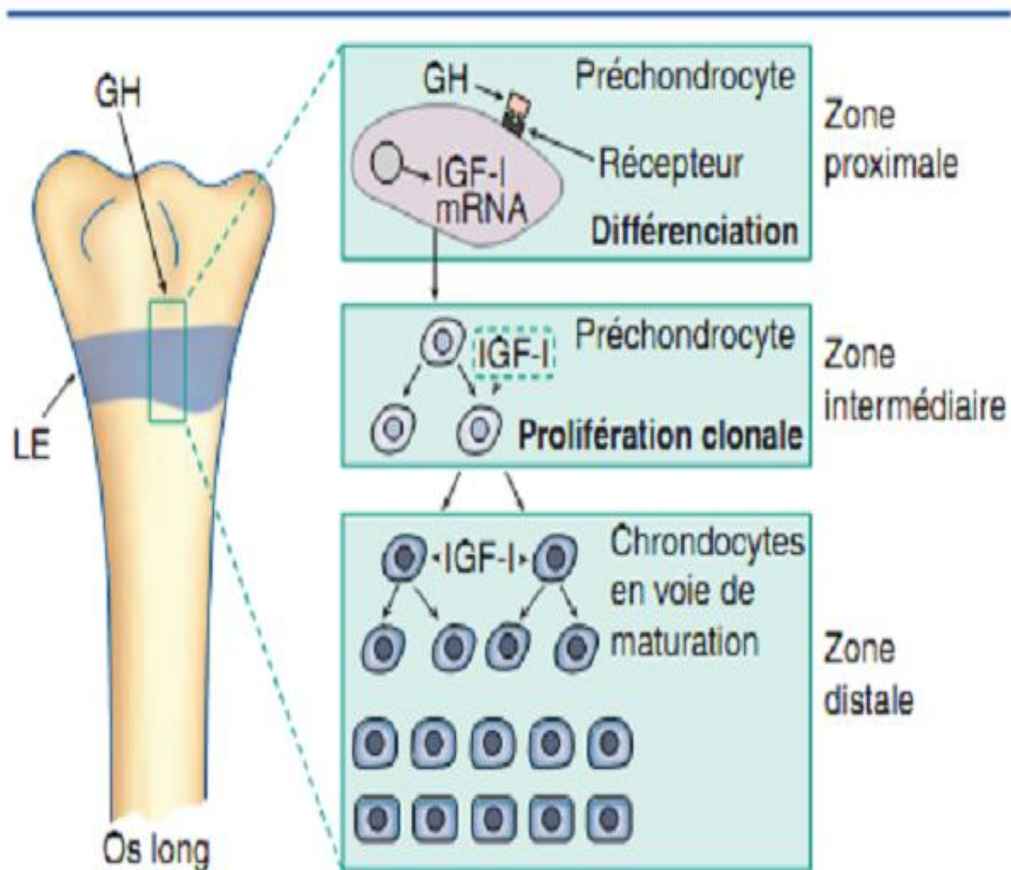


Figure 9: Représentation schématique des effets de l'hormone de croissance et de l'IGF-1 sur la croissance des os longs (d'après **Michael O. Thorner et al.**, *The Anterior Pituitary*, p262, *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th Edition).
LE: ligne épiphysaire (ou cartilage de conjugaison)

1. Type et lieu d'étude

L'étude que nous avons menée est une étude observationnelle de type prospectif, réalisée au niveau du service de biochimie CHU de Constantine.

Les dosages ont été effectués dans ce laboratoire, le jour même de prélèvement.

L'étude s'est étalée sur une durée de 4 mois et a porté sur une population atteinte de retard de croissance.

Les données nécessaires à l'étude sont mentionnées sur le formulaire de demande à savoir : le sexe, l'âge, les renseignements cliniques (taille et poids) et le service.

1.1 Population étudiée

C'est une population composé de 36 patients âgés de 4 à 20 ans adressés au laboratoire de biochimie, de sexe masculin et féminin. Cette population comprend 16 garçons ayant un âge entre 4 et 16 ans, et 20 filles ayant un âge entre 4 et 20ans.

1.2 Critères d'inclusion

- Les deux sexes (filles et garçons).
- Age précis entre 1 et 20 ans.
- Enfants malades présentant des signes de retard de croissance.
- Avant traitement.

1.3 Critères d'exclusion

- Sujet âgés de moins de 1 ans et de plus de 20 ans.
- Malades sous traitement.

2. Méthodologie

La méthodologie adoptée dans ce travail, consiste d'abord à l'enregistrement de la demande d'examens biologiques (GH et IGF1) ainsi que les glycémies lorsqu'il s'agit du test de stimulation de la sécrétion de la GH, puis le dosage des hormones et leurs interprétations ou validation.

2.1 Enregistrement

Pour chaque malade, les tubes de prélèvement doivent être étiquetés soigneusement avec des étiquettes à code- barres contenant le nom, le prénom, le numéro de l'enregistrement et les paramètres des patients (hGH, IGF1).

Ces données doivent être aussi inscrites sur un registre avec la date et le lieu de prélèvement (service).

2.2 Prélèvement

- Des prélèvements intraveineux sur tube hépariné sont réalisés sur l'avant bras du patient en général au pli du coude afin de récupérer le sang puis le plasma par la centrifugation à 3000 tr/min pendant 10 min, les dosages de hGH et IGF1 sont effectués le jour même.

Si le dosage des hormones (hGH, IGF1) sont différé, il est nécessaire de conserver le plasma à +4°C avant d'être analysé.

2.2.1 Précautions et conseils de conservation

- + Le patient doit être à jeun et au repos complet pendant 30 minutes avant le prélèvement sanguin.
- + Il est recommandé de clarifier les échantillons hyperlipémiques par ultracentrifugation.
- + Des échantillons hémolysés peuvent être révélateurs d'une préparation inadéquate du prélèvement avant son envoi au laboratoire ; il faudra donc interpréter les résultats avec prudence.
- + Réfrigérer le plus rapidement possible. Stable à +2/+8 °C pendant 8 heures, ou 2 mois (aliquoté) à -20°C. Éviter de multiplier les cycles de congélation/décongélation.

3. Technique de dosage

3.1 Fonctionnement de l'appareil

Le dosage de GH humaine (hGH) et du facteur de croissance insuline-like (IGF1) a été réalisé à l'aide d'un automate de dosage immunologique " IMMULITE 2000" de marque " SIEMENS", d'accès aléatoire. Il fournit une capacité de chargement de 200 échantillons de patients.

IMMULITE 2000 a été choisi, pour divers types de tests immunologiques, en raison de la flexibilité de sa plate-forme, la largeur du menu, la facilité d'utilisation, la fiabilité des essais à haute performance et un fonctionnement entièrement intégré.

Il permet d'effectuer différents dosages dont ceux des hormones de la reproduction; des hormones thyroïdienne et des autres vitamines (homocystéine, vit B12).

Le marquage est chimioluminescent pour tout paramètre dosé pour IMMULITE.

Les résultats sont exprimés en ng/ml grâce à une courbe d'étalonnage.

Un ordinateur et des logiciels sont intégrés pour plusieurs objectifs: la surveillance des réactifs et des dilutions, le contrôle du déroulement des réactifs, le contrôle des résultats, le fonctionnement de l'automate et l'identification des échantillons pour maximiser la flexibilité et la productivité du laboratoire.

3.2 Domaines d'utilisation

Dosages quantitatifs de l'hormone de croissance humaine (hGH) et du facteur de croissance insuline-like (IGF1) dans le sérum ou le plasma hépariné. Réservé à usage diagnostic in vitro avec les analyseurs des systèmes IMMULITE 2000, ces tests constituent une aide au suivi de patient.

3.3 Contrôle de qualité

- ✓ Nous avons utilisé des contrôles ou des pools de sérums avec au moins deux niveaux de concentration (faible ou élevé) d'hGH.
- ✓ Nous avons utilisé des pools de contrôle ou de sérum avec au moins deux niveaux (bas et haut) d'IGF-1.

3.4 Dosage de la h-GH

➤ Principe

IMMULITE 2000 hormone de croissance est un dosage chimiluminescent immunométrique, en deux étapes, en phase solide. La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps monoclonal murin anti-hGH.

Le réactif contient un anticorps polyclonal de lapin anti-hGH conjugué à la phosphatase alcaline (intestin de veau).

Le réactif et hGH contenue dans l'échantillon du patient sont incubés. Le conjugué enzymatique non lié est ensuite éliminé par un lavage avec centrifugation axiale. Ensemble avec une bille revêtue d'anticorps monoclonaux murins anti-hGH pour former un complexe anticorps-sandwich.

Pour finir, le substrat chemiluminescent est ajouté dans le godet réactionnel et le signal généré est proportionnel à la quantité d'enzyme liée.

Ajusteurs GH

2 flacons d'ajusteurs («bas» et «haut») contenant de l'hGH lyophilisée dans du sérum non humain, avec conservateurs. Reconstituer chaque flacon avec 3ml d'eau distillée ou désionisée. Mélanger en imprimant un léger mouvement circulaire ou en retournant délicatement jusqu'à complète dissolution de la substance lyophilisée

✓ **Volume nécessaire:** 25 µl de sérum

✓ **Substrat chimiluminescent**

Éviter toute contamination et l'exposition directe à la lumière solaire

3.5 Dosage de l'IGF-1

➤ Principe

IMMULITE 2000 IGF1 est un dosage immunométrique chimiluminescent enzymatique, en phase solide. Le prétraitement des échantillons se fait automatiquement à bord de l'analyseur lors de l'étape de dilution. Ce dosage est délicat, étant donné la grande affinité de l'IGF-1 pour les IGF-BPs. Plusieurs techniques sont utilisées pour libérer l'IGF-1 de ses protéines de liaisons. Ce mode de prétraitement des échantillons est principalement à l'origine des disparités de résultats entre les différentes trousse de dosage.

➤ Réactifs et mode opératoire

✓ **Réactif IGF-I**

6,5 ml de phosphatase alcaline (intestins de veau) conjugué à un anticorps poly clonal de lapin anti IGF-I dans un tampon, et 6,5ml d'IGF-II dans un tampon

✓ **Diluant échantillon IGF-I**

1 flacon, Pour le prétraitement des échantillons, réalisé dans un puits de dilution automatisée à bord.

✓ Ajusteurs IGF-I

Deux flacons (bas et haut), de 4 ml chacun, d'IGF-I dans une matrice protéine/tampon. Stable à 2-8°C pendant 30 jours après ouverture, ou 6 mois (aliquote) à -20°C.

✓ Volume nécessaire: 20µl de sérum ou de plasma hépariné.

3.6 Réaction de chimiluminescence (GH et IGF-1)

- Cette section propose une brève description du principe de la réaction de chimiluminescence utilisé dans le système IMMULITE 2000.
- Tout d'abord, le conjugué marqué à la phosphatase alcaline (réactif) se fixe à la surface de la bille (dans l'unité-test) pendant la réaction immunologique.
- La quantité de la PAL capturée est directement proportionnelle (pour un test sandwich) ou inversement proportionnelle (pour un test compétitif) à la concentration d'analyte dans l'échantillon des patients.
- Après lavage de l'unité de test, un substrat chimiluminescent est ajouté dans celle-ci qui est transférée sur la chaîne du luminomètre.
- 10 min plus tard, en mode sandwich, l'unité testée parvient face au tube photomultiplicateur (PMT), ou la lumière générée par la réaction luminogène est mesuré.
- A l'opposé des réactions de chimiluminescence utilisant des esters d'acridinium (qui produisent un éclair de lumière).

4. Lecture et interprétation des résultats

- Les résultats sont directement calculés par le système logiciel de l'appareil, préalablement calibré pour le dosage du hGH et IGF-1
- Les résultats sont exprimés en ng/ml

5. Valeurs normales

a. Les résultats de hGH obtenus sont interprétés par rapport à un intervalle de référence donnée par le fournisseur :

Hommes: jusqu'à 7.2 mUI/l (3ng/ml).

Femmes: jusqu'à 19.2 mUI/l (8ng/ml).

Matériel et méthodes

Les valeurs de référence pédiatriques de hGH (garçons et filles), selon le prospectus des laboratoires IMMULITE sont résumés sur le tableau 3.

Tableau 3: Valeurs pédiatriques de l'hGH chez les deux sexes

Age (ans)	Médiane (mUI/l) garçons	Médiane (mUI/l) filles
1 - 3	2,95	3,0
4 - 6	0,9	1,7
7 - 8	1,6	2,9
9 - 10	1,34	1,34
11	2,11	0,9
12	1,65	1,56
13	2,64	5,3
14	1,1	1,75
15	3,1	3
16	2,4	5,76
17	5,7	4,2
18-19	3,8	2,4

b. Les résultats d'IGF-1 sont interprétés en fonction des valeurs de référence pédiatriques proposées par le fournisseur (voir le tableau 4)

Tableau 4: Valeurs pédiatriques de l'IGF-1

Age (ans)	IGF-1 (ng/ml)	Age (ans)	IGF-1 (ng/ml)
1	134	11	247
2	125	12	315
3	119	13	395
4	118	14	462
5	119	15	486
6	124	16	452
7	134	17	376
8	148	18	308
9	169	19	261
10	200	20	232

6. Etude statistique :

On a fait sur un fichier Excel une étude statistique qui repose sur la médiane chez les deux sexes qui t'égale à (12.91), chez les filles (12.73) et finalement chez les garçons (12.36).

Nous amène aussi sur le même fichier Excel les valeurs de GH et d'IGF1 de nos patients, puis on note sur ce fichier le facteur de corrélation entre GH et IGF1.

A la fin nous arrivons à une valeur largement inférieur à 1.

Avant de commencer notre étude concernant les variations des taux de la **GH** et de l'**IGF1**, nous avons établi un profil épidémiologique sur le retard de croissance selon l'âge et le sexe.

1. Répartition des patients selon le sexe :

La population d'étude est composée de 36 patients, 16 garçons (44%) et 20 filles (56%).

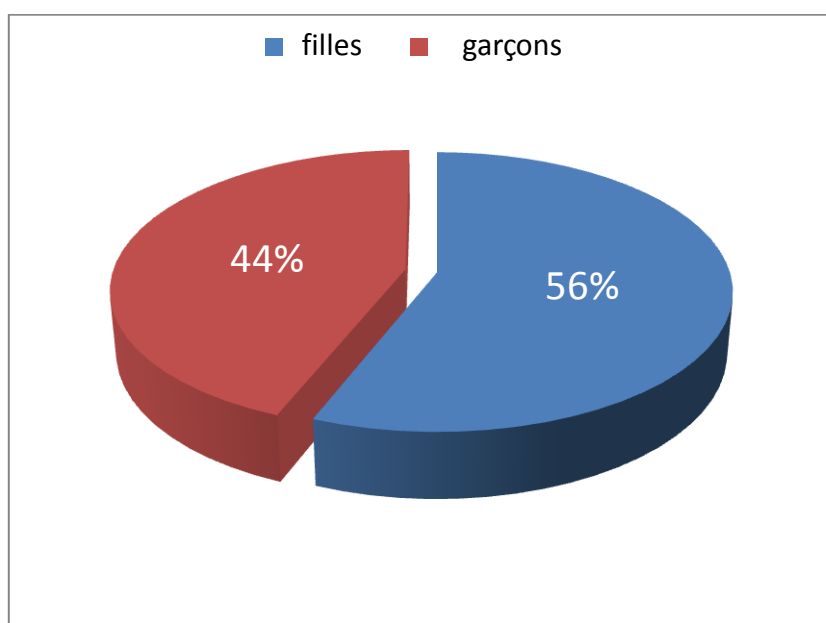


Figure 10 : Répartition des malades selon le sexe.

La répartition des sujets malades selon le sexe montre que les filles sont un peu plus atteintes que les garçons avec 56% et seulement 44% pour le sexe masculin.

Selon les données de littérature, le retard de croissance atteint de manière similaire aussi bien les filles que les garçons, ce que nous avons trouvé n'est pas exhaustif mais une simple sélection.

Ces résultats correspondent à ceux obtenus par l'étude réalisée par **CHENTLI. F** endocrinologue au CHU de Bab el ouad, Alger. Qui a trouvé que la prédominance entre filles et garçons n'est pas statistiquement significative.

2. Répartition des patients selon l'âge :

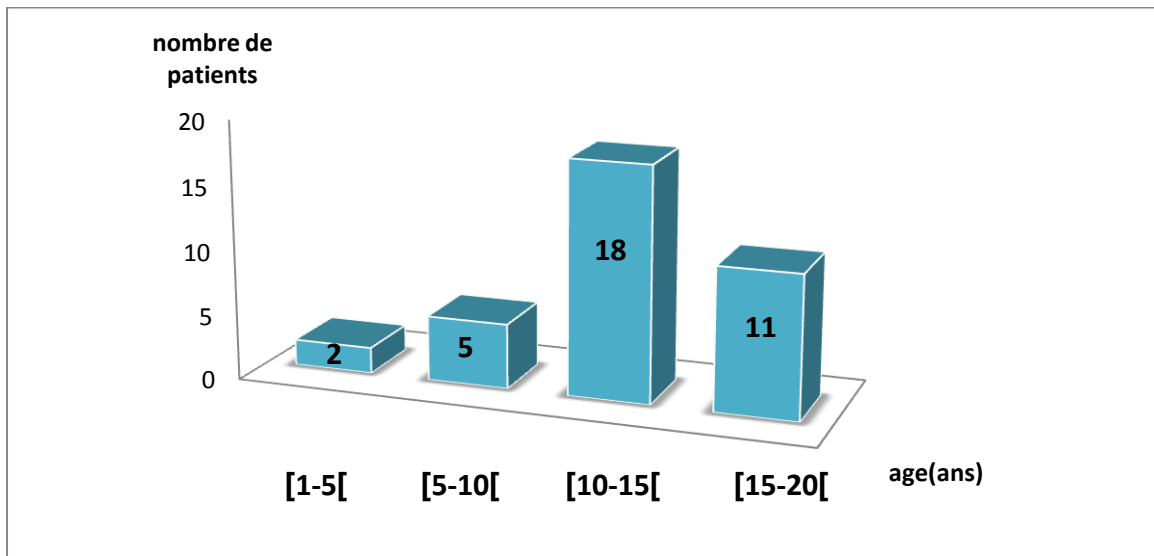


Figure 11: L'effectif des malades selon l'âges.

On constate que les patients consultent pour un retard de croissance de 1 ans jusqu'à l'âge de 20 ans. La même description a été rapportée par **P. TOUNIAN, PEDIATRIE, DCEM 3, université pierre et marie curie paris.**

On note tout de même un pic du nombre de consultation ayant pour motif un retard de croissance, autour de la tranche d'âge 10 à 15 ans.

Ceci est dû au fait que tout de même, les premiers signes cliniques de la puberté apparaissent dans 95% des cas entre 8 et 13 ans chez la fille, et entre 9 et 14 ans chez le garçon. C'est ce qui explique que nous avons plus de consultations à cet âge. (**MARC NICOLINO-Hôpital debrousse- CHU de Lyon, juillet 2005**).

La puberté est le processus de maturation physique qui se manifeste par une accélération de la vitesse de croissance et l'apparition des caractères sexuels secondaires. L'aboutissement de la puberté est représenté par la maturation de la fonction sécrétoire des gonades et par l'acquisition de la fonction de reproduction.

3. Variations des taux d'IGF1 chez les patients :

Pour étudier cette variation, nous nous sommes basés sur les valeurs physiologiques d'IGF1 proposées par le fournisseur et que nous avons reporté la fig. [12].

La représentation graphique des taux d'IGF1 de nos patients par rapport à ceux du fournisseur est montrée sur la figure suivante :

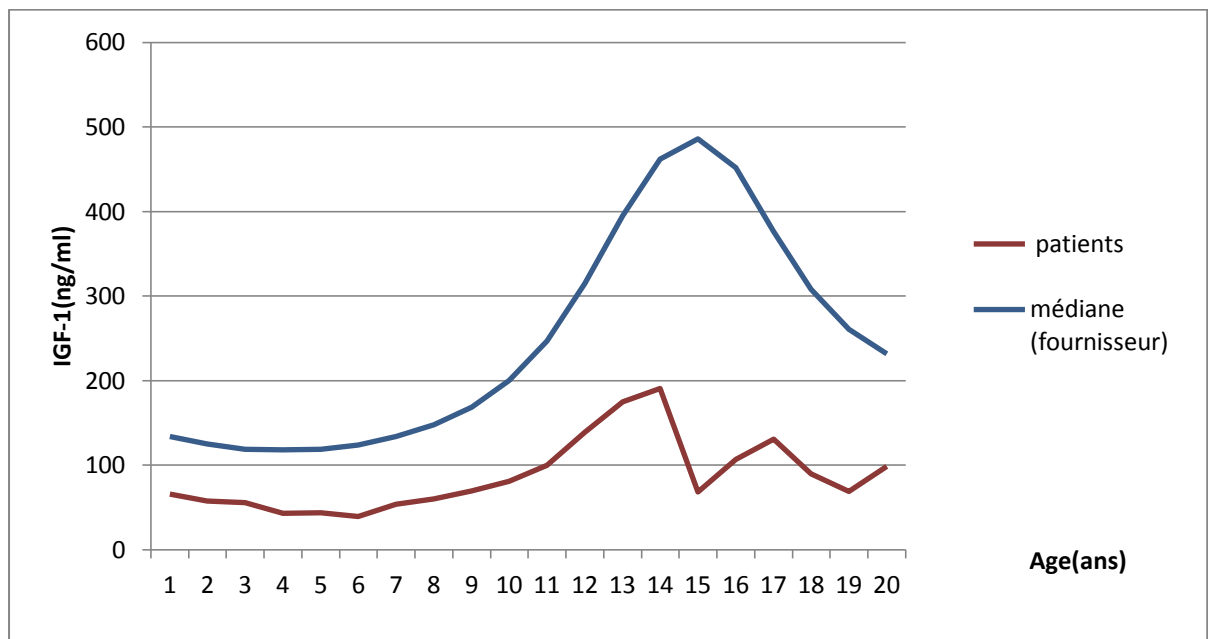


Figure 12 : Taux d'IGF1 chez les patients

Physiologiquement, on n'observe que les valeurs de l'IGF1 sont relativement stables dès la naissance jusqu'à l'âge de 9 ans (stade pré pubertaire), puis elles augmentent progressivement pour atteindre un pic pubertaire autour de 14 ans. Ensuite on note une diminution remarquable des taux de l'IGF1 pendant le stade post-pubertaire qui s'explique par la fin de la croissance.

En comparant ces résultats avec les valeurs pédiatriques normales de l'IGF1 on remarque que :

- Nos patients ont un taux bas d'IGF1 et donc l'IGF1 est très informatif sur le retard de croissance.

Résultats et discussion

- La diminution de l'IGF1 concerne toutes les étiologies du retard de croissance qu'il s'agisse d'un retard via un déficit en GH ou bien un retard secondaire à une autre pathologie, telle que β thalassémie, maladie cœliaque, notion de mariage consanguin et le déficit partiel en GH.
- Nous soulignons par ailleurs que les normes pédiatriques utilisées pour interpréter ces résultats sont des normes correspondant à une population allemande. Il serait donc plus judicieux d'établir des normes propres à notre population (population algérienne).

La restriction alimentaire peut, conjointement s'associer à la diminution de la production d'IGF1, et altérer l'action anabolique de ce facteur de croissance. **(Clemmons et al., 1981).**

La concentration sérique d'IGF-1 varie physiologiquement avec : l'âge, le stade pubertaire, l'état nutritionnel, le statut hormonal (hormones thyroïdiennes, insuline, Estrogènes...), la génétique, les valeurs d'IGF-1 sont plus basses chez les enfants ayant une petite taille constitutionnelle ou familiale. **(Clemmons 1991).**

La diminution des concentrations d'IGF-1 est probablement impliquée dans les retards de croissance d'origine nutritionnelle ou secondaires au diabète sucré.

En effet, l'administration d'IGF-1 est capable de restaurer la croissance. **(Scheiwiller et al., 1986).**

4. Etude de la sécrétion de GH :

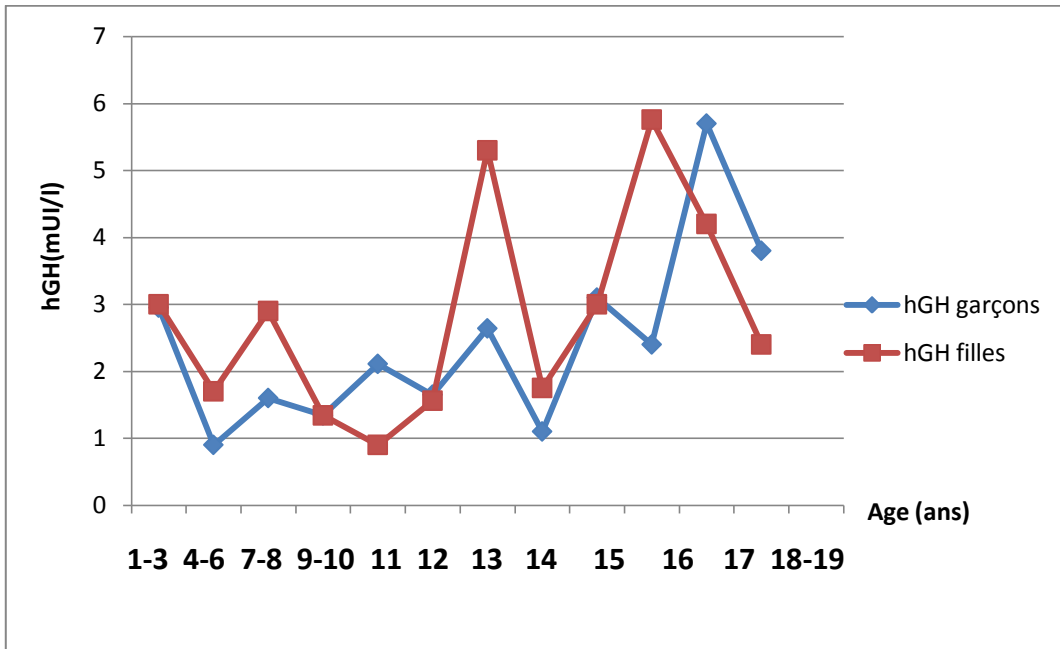


Figure 13 : Taux physiologiques de GH selon l'âge et le sexe.

Afin de pouvoir interpréter les variations des taux de GH chez nos patients, nous avons représenté les taux physiologiques en fonction de l'âge et du sexe exprimé par le fournisseur.

En effet pour les enfants sains, nous remarquons qu'il y a une baisse remarquable de la hGH dans la période post natale jusqu'à **5ans** chez les deux sexes, ensuite les taux de GH sont sous formes de pics sécrétoires, plus fréquents à l'âge pubertaire.

On note chez les filles deux grands pics à l'âge de **13** et **16ans**, et un pic maximal à l'âge de **17ans** chez les garçons.

Les fluctuations rapides sont en relation avec la pulsativité de la GH.

Cette hormone n'est pas sécrétée de façon continue par l'hypophyse, mais par pics, essentiellement pendant le sommeil. (**Dr Van Cautère et ses collaborateurs de l'Université de Chicago, 2000**).

De ce fait un taux basal de GH n'a pas une grande utilité clinique.

5. Répartition des taux de GH selon l'âge chez les enfants malades

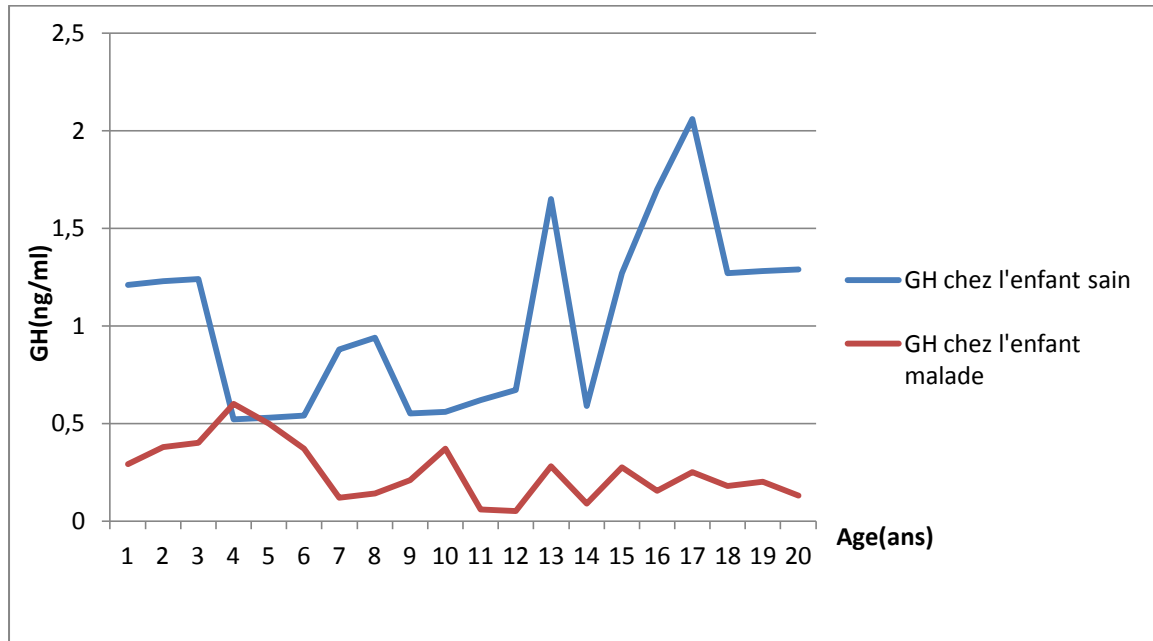


Figure 14: Répartition des taux de GH selon l'âge chez les enfants malades

- En superposant les deux courbes, il est clair que les taux plasmatiques de GH sont diminués par rapport à la population saine.
- Ce pendant nous observons d'après la courbe un regroupement entre les sujets normaux et les sujets insuffisants en GH évident entre 1 et 10ans.
- Au-delà de 10ans, notre courbe s'éloigne de celle du fournisseur qui montre autour de la puberté des concentrations en GH plus importantes et sous forme de pics.

En vue de ces variations et de ce mode de sécrétion, le dosage unique de la GH de base est insuffisant dans le cadre de la recherche d'un déficit en GH, car la plupart des enfants normaux ont des valeurs de base faibles ou nulles du fait de la pulsativité de la sécrétion de l'hormone et de sa demi-vie courte.

Cette manière d'interpréter les taux de GH n'est pas valable chez l'adulte, où un taux basal est souvent contributif.

6. Corrélation entre GH et IGF1 :

Après avoir montré les variations et l'intérêt du dosage de la GH et de l'IGF1 pour notre population, nous avons établi une corrélation entre ces deux paramètres.

Nous avons retrouvé une faible corrélation, $r = -0.21$ et un $p > 0.2$ et donc non significatif statistiquement.

Par notre étude, nous confirmons encore une fois que la détermination de l'IGF-I est plus utile biologiquement et plus fiable qu'une détermination aléatoire de la GH dans l'évaluation de retard de croissance.

Les valeurs normales de la GH se situent souvent entre des taux non mesurables en dessous du seuil de détection environ 5ng/l, ceci nous amène en cas de suspicion de retard de croissance à avoir recours à des tests dynamiques ou tests de stimulation pour poser le diagnostic.

A cet effet deux tests sont utilisés ; l'épreuve **d'hypoglycémie provoquée par l'insuline** qui s'effectue chez un patient à jeun, par injection intraveineuse, cette épreuve peut être dangereuse et nécessite une surveillance stricte avec à proximité une ampoule de soluté glucosé pour injection intraveineuse.

Chez le sujet normal, la GH monte du fait de la baisse de la glycémie et du stress ($>10\text{ng/ml}$). Donc il faut s'assurer que l'hypoglycémie a été atteinte ($<0.4\text{ng/ml}$) pour qu'il y ait une réponse.

L'ascension de la GH ($>10\text{ng/ml}$) exclut un déficit en GH mais cela doit être confirmé par au moins un deuxième test de stimulation qui est le **test au glucagon après propranolol (Avlocardyl)** dans notre étude.

Ce test se réalise le matin à jeun. Normalement il y a une montée de la GH (10ng/ml), il donne de très faibles pourcentages de faux négatifs mais il est souvent mal toléré.

7. Répartition des sujets malades selon les étiologies

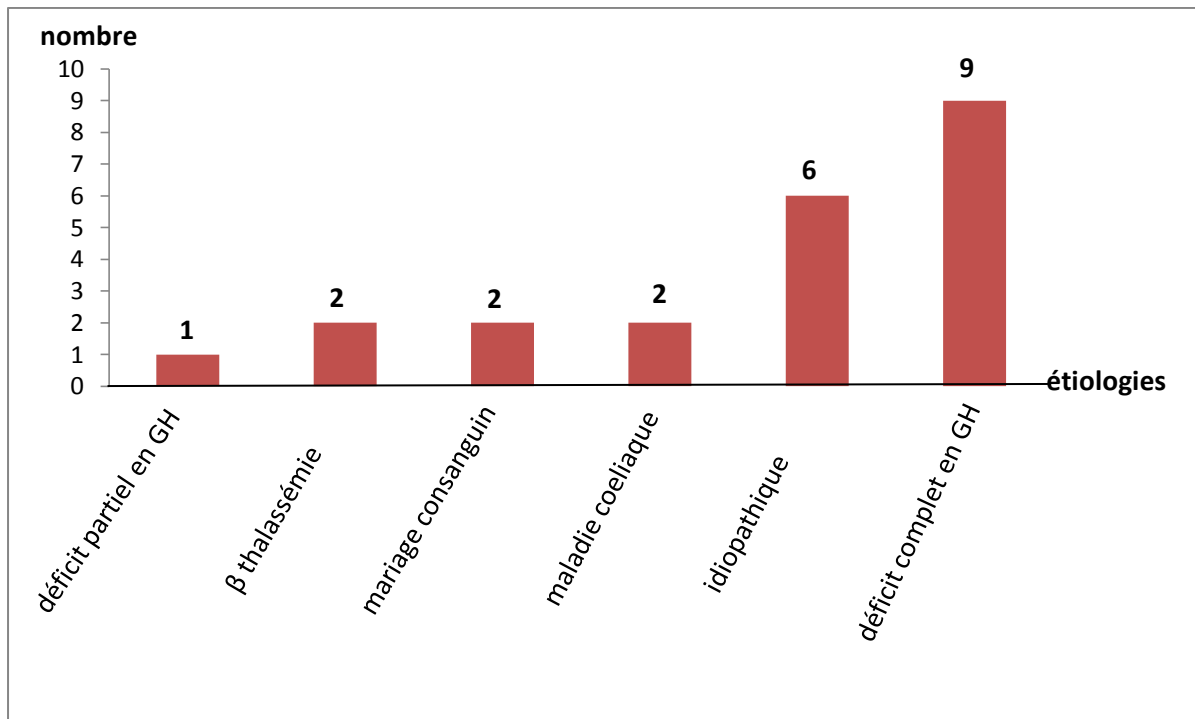


Figure 15: Répartition des sujets malades selon les étiologies

A travers notre étude et nos bilans biologiques nous avons essayé d'estimer les différentes causes ou étiologies liées au retard de croissance.

Nous avons ainsi retrouvé :

Le déficit en hormone de croissance (GHD) survient quand la glande hypophyse dans le cerveau ne produit pas des quantités adéquates d'hormone de croissance. Cela peut être dû à un dysfonctionnement de l'hypothalamus ou de l'hypophyse quand le taux d'hormone de croissance est très bas voire absent, l'enfant présente donc un déficit complet (total) en hormone de croissance

Quand le taux de la GH dans le sang est insuffisant on dit que l'enfant présente un déficit partiel en hormone de croissance. La prévalence exacte ou étiologie de cette affection est inconnue. Lors de retard de croissance l'IGF1 est diminué (sur résultat bas), avec une sécrétion normale de GH, les causes secondaires du retard de

Résultats et discussion

Croissance recensées au cours de notre étude sont essentiellement la maladie cœliaque, la malnutrition, l'hypogonadisme...

Le retard de croissance par déficit complet en GH est fréquent dans notre population, mais dans la réalité il est très rare.

Cette fréquence s'expliquerait par la sélection des patients par rapport aux tests de stimulation revenus négatifs (-).

Il est rendu difficile par le continuum existant entre GHD sévère et sécrétion de GH subnormale, la spécificité limitée des tests de stimulation de la GH, la variabilité des méthodes de dosage de la GH, les valeurs seuils arbitrairement choisies pour définir le GHD et la faible reproductibilité des tests de stimulation. **(Sizonenko et al., 2001).**

Ainsi, le diagnostic de GHD chez un enfant présentant un retard de croissance repose-t-il sur un ensemble de critères cliniques, auxologiques, biochimiques (tests de stimulation de l'hormone de croissance, dosages de l'IGF-I et de l'IGFBP-3 circulants), radiologiques (IRM hypothalamo-hypophysaire) mais aussi dans certains cas génétiques. **(Rosenfeld et al., 1997).**

Dans de rares cas, des anomalies génétiques responsables de GHD ou de déficits hypophysaires multiples sont identifiées : l'IRM hypothalamo-hypophysaire peut être normale dans ces pathologies.

Le plus souvent, le GHD congénital est associé à des anomalies malformatives de la région hypothalamo-hypophysaire décelables à l'IRM. L'anomalie morphologique la plus fréquente (80 % des GHD congénitaux) correspond à l'agénésie de la tige pituitaire. **(Pinto et al., 1997).**

Dans de nombreux cas d'infléchissement du retard de croissance, l'IRM hypophysaire est normale (ou montre une hypolasie anté-hypophysaire isolée) et la cause du GHD est inconnue : **soixante-seize** pour cent des GHD n'ont pas d'étiologie retrouvée et sont donc dits idiopathiques.

Résultats et discussion

Le seul critère du pic de GH sérique bas est Probablement insuffisant pour affirmer le diagnostic de GHD, et aboutit à un excès de diagnostic.

D'autres marqueurs biochimiques, tels que les concentrations sériques d'IGF-I et d'IGFBP3, contribuent alors à affirmer le diagnostic. (**Maghnie et al., 1999**).

Conclusion

Au terme de cette étude, nos résultats ont permis de mettre en évidence les pertinences des bilans hormonaux somatotropes qui peuvent améliorer la qualité des soins et éviter des explorations obsolètes.

Le dosage de la GH ne renseigne que très partiellement sur l'étiologie et pas du tout sur l'intensité du dysfonctionnement de la croissance. La mesure de l'IGF1 est utile et plus fiable qu'une détermination aléatoire de la GH dans l'évaluation du statut de retard de croissance chez les enfants ainsi que dans les études de soutien nutritionnel de patients gravement malades, mais au cours de certains traitements ou pour des information précieuses, ces 2 tests ne suffisent pas, il faut faire appel à des dosages dynamiques (les tests de stimulation) ; épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline et test au glucagon après propranolol.

Les résultats de cette étude montrent que les filles sont un peu plus touchées par le retard de croissance (56%) que les garçons (44%).

La consultation peut aller jusqu'à l'âge de 20ans et donc à un âge très tardif pour la prise en charge et le traitement.

Un dosage unique d'hGH est inutile dans le cadre de la recherche d'un déficit en GH : la plupart des enfants normaux ont des valeurs de base faibles ou nulles du fait de la pulsativité de la sécrétion de l'hormone et de sa demi-vie courte.

Une détermination unique de l'IGF-I est utile et plus fiable qu'une détermination aléatoire de la GH dans l'évaluation du statut corporel chez les enfants

Nos résultats montrent que les perturbations (diminutions) des taux de la GH et de l'IGF1 sont les conséquences de diverses situations physiopathologiques : déficit complet en GH, nanisme important, β thalassémie, maladie cœliaque.

Enfin ce document qui se veut synthétique ne peut rendre compte de toutes les situations analytiques et cliniques possibles, et de façon suffisamment nuancée et précise.

En plus notre étude est limitée à une faible taille d'échantillon qui reste insuffisante et souhaitable de faire augmenter.

Conclusion

Résumé

Le bilan hormonal somatotrope occupe une place importante dans l'exploration fonctionnelle des troubles de la croissance. Depuis l'apparition des dosages sensibles ; La détermination unique de l'IGF-I est utile et plus fiable qu'une détermination aléatoire de la Somathormone (STH) dans l'évaluation du statut d'un retard de croissance chez les enfants ainsi que dans les études de soutien nutritionnel de patients gravement malades. Par ailleurs pour bien établir un diagnostic de déficit somatotrope il faut les tests pharmacologiques de stimulations.

Dans ce travail, nous avons étudié les différentes variations des taux plasmatiques ; GH et IGF1. Une valeur abaissée de la GH n'est pas la preuve de la réalité d'un trouble de la croissance, pour cela les dosages de la GH et de l'IGF1 par des méthodes immunométriques ont été réalisés, chez des patients hospitalisés aux niveaux des différents services de l'hôpital universitaire de Constantine.

Les résultats montrent que les filles sont un peu plus touchées par l'insuffisance somatotrope (56%) que les garçons (44%) qui surviennent jusque l'âge de 20ans, mais elles sont plus fréquentes dans l'intervalle 8-16ans.

Nos résultats montrent aussi que les pertinences entre GH et IGF1 sont les conséquences de diverses situations physiopathologiques ; β thalassémie, maladie cœliaque, notion de mariage consanguin et le déficit partiel en GH.

Malgré toutes ces situations pathologiques la malnutrition protéino-énergétique reste la cause la plus répandue de retard de croissance dans le monde.

La connaissance de ces causes permet d'aider les biologistes à commenter les bilans somatotropes, de manière à favoriser la prise en compte des recommandations de bonne pratique par les cliniciens, pour le bénéfice des patients.

منمي التوازن الهرموني يلعب دورا مهما في استكشافات وظيفية من اضطرابات النمو. منذ ظهور فحوصات حساسة؛ تحديد خط الأساس لعامل النمو (IGF-I) مفيد وأكثر وثوقا من تقرير هرمون النمو العشوائي (STH) في تقييم حالة تأخر النمو بين الأطفال وكذلك في دراسات الدعم الغذائي المرضى من ذوي الحالات الحرجة. بالإضافة إلى تشخيص صحيح لنقص هرمون النمو يجب فعل اختبارات تحفيز دوائية.

في هذا العمل ، قمنا بدراسة الأشكال المختلفة في البلازما ؛ ل GH و IGF-I. انخفاض قيمة GH ليس دليلا على واقع اضطراب النمو ، لذا أجريت فحوصات ل GH و IGF-I عن طريق أساليب المناعة التنافسية للمرضى الصغار في أقسام مختلفة من المستشفى الجامعي لقسنطينة.

بينت النتائج أن الفتيات هن أكثر قليلا تأثرا من انخفاض هرمون النمو (56%) بينما الذكور (44%) التي تحدث حتى سن 20 سنة، لكنها أكثر شيوعا في الفئة العمرية ما بين 8-16 سنة .

نتائجنا تظهر أيضا أن وثاق الصلة بين GH و IGF-I هي النتائج المترتبة على مختلف الظروف المرضية في جسم المريض ؛ نقص كامل لهرمون النمو ، التقزم β ، ثلاثيميا، الداء الزلاقي ، و زواج الأقارب و نقص جزئي في هرمون النمو.

على الرغم من كل هذه الحالات المرضية لا يزال سوء التغذية بالبروتين و الطاقة من أسباب تأخر النمو الأكثر شيوعا في العالم .

معرفة هذه الأسباب يسمح للبيولوجيين مساعدة التعليق على منمي التوازن الهرموني ، وذلك لتشجيع إدراج توصيات لممارسة جيدة من قبل الأطباء لصالح المرضى.

Somatotropic hormone balance plays an important role in the functional exploration of growth disorders. Since the advent of sensitive assays ; The single baseline determination of IGF-I is useful and more reliable than a random determination Somathormone (STH) in assessing the status of stunting among children as well as in studies of nutritional support of critically ill patients. In addition to properly diagnose GH deficiency must pharmacological stimulation tests.

In this work, we studied the different variations in plasma; GH and IGF1. A lowered value of GH is not proof of the reality of a growth disorder, why assays of GH and IGF1 by immunometric methods were performed in young patients hospitalized at different departments of the university hospital of Constantine.

The results show that girls are slightly more affected by GH deficiency (56%) than boys (44%) that occur up to the age of 20 years, but they are more frequent in the range 8 - 16yrs.

Our results also show that the pertinence between GH and IGF1 are the consequences of various pathophysiological conditions; perfect GH deficiency, significant dwarfism, β thalassemia, celiac disease, consanguineous marriage and partial GH deficiency.

Despite all these pathological situations remains protein-energy malnutrition the most common cause in the world.

Knowledge of these causes allows help biologists comment somatotropic balance sheets, so as to promote the inclusion of recommendations for good practice by clinicians, for the benefit of patients.

LABIDI SOFIANE

Date de soutenance : Le 26 /06/2014

HADDAD RABIA

**THÈME : CORRÉLATION GH ET IGF1 CHEZ L'ENFANT
PRÉSENTANT UN RETARD DE CROISSANCE**

Nature du diplôme : MASTER

Domaine : Science de la nature et de la vie

Mention : Biochimie

Option : Analyse protéomique et santé

RÉSUMÉ :

Le bilan hormonal somatotrope occupe une place importante dans l'exploration fonctionnelle des troubles de la croissance. Depuis l'apparition des dosages sensibles ; La détermination unique de l'IGF-I est utile et plus fiable qu'une détermination aléatoire de la Somathormone (STH) dans l'évaluation du statut d'un retard de croissance chez les enfants ainsi que dans les études de soutien nutritionnel de patients gravement malades. Par ailleurs pour bien établir un diagnostic de déficit somatotrope il faut les tests pharmacologiques de stimulations.

Dans ce travail, nous avons étudié les différentes variations des taux plasmatiques ; GH et IGF1. Une valeur abaissée de la GH n'est pas la preuve de la réalité d'un trouble de la croissance, pour cela les dosages de la GH et de l'IGF1 par des méthodes immunométriques ont été réalisés, chez des jeunes patients hospitalisés aux niveaux des différents services de l'hôpital universitaire de Constantine. Les résultats montrent que les filles sont un peu plus touchées par l'insuffisance somatotrope (56%) que les garçons (44%) qui surviennent jusque l'âge de 20ans, mais elles sont plus fréquentes dans l'intervalle 8-16ans. Nos résultats montrent aussi que les pertinences entre GH et IGF1 sont les conséquences de diverses situations physiopathologiques ; β thalassémie, maladie cœliaque, notion de mariage consanguin et le déficit partiel en GH.

Malgré toutes ces situations pathologiques, la malnutrition protéino-énergétique reste la cause la plus répandue de retard de croissance dans le monde.

La connaissance de ces causes permet d'aider les biologistes à commenter les bilans somatotropes, de manière à favoriser la prise en compte des recommandations de bonne pratique par les cliniciens, pour le bénéfice des patients.

MOTS CLÉ : GH , IGF1, RETARD DE CROISSANCE, STH

LABORATOIRE ET RECHERCHES : Laboratoire de biochimie, CHU DE CONSTANTINE

Présidente : Mr A. KHEDARA

Docteur : Université Mentouri. Constantine1

Encadreur: Mme K. BENEMBAREK

**Maitre de conférences classe A, faculté de médecine
Constantine 3**

Co Encadreur : Mme H. BOUKHALFA

Maitre assistante : Université Mentouri. Constantine1

Examineur : Mr M. Grama.

Maitre assistant : Université Mentouri. Constantine 1

