

Objectif :

- Diagnostiquer un retard de croissance staturo-pondéral.

I. COMPRENDRE LA PHYSIOPATHOLOGIE EN 6 POINTS

- Le retard staturo-pondéral **se définit par un retard en poids et taille de plus de deux déviations standard** par rapport à la population générale.
- On définit **l'âge osseux** (déterminé par la radiographie du poignet et de la main gauche), **l'âge statural** (âge pour lequel la taille déterminée pour l'enfant considéré correspond à la taille moyenne) **et l'âge chronologique** (âge civil).
- On parle de **retard de croissance harmonieux** lorsque le poids de l'enfant est en accord avec celui défini pour son âge statural. On peut également vérifier l'équation du poids et de la taille par le calcul de l'IMC en se référant aux courbes pour l'âge civil de l'enfant.
- **Pour évaluer un retard de croissance staturo-pondéral, il faut rechercher le moment de l'inflexion de la vitesse de croissance staturale, évaluable par la courbe de croissance.** Ensuite, il faut se souvenir des éléments entrant en jeu dans les différentes phases de la croissance :
 - **la taille à la naissance dépend de facteurs gestationnels et non hormonaux** : elle peut être diminuée en cas de prématurité, ou retard de croissance intra-utérin. Il faut donc rechercher systématiquement les événements survenus au cours de la grossesse (en particulier infections, hypertension artérielle, tabagisme...). En présence d'un syndrome dysmorphique, le diagnostic le plus probable est celui de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner). Une consultation génétique est cependant indispensable ;
 - **l'augmentation de taille entre 0 et 2 ans est sous l'influence de facteurs génétiques, de la nutrition et des hormones thyroïdiennes.** C'est là que la cassure de la courbe va se produire dans les petites tailles constitutionnelles ou familiales. L'apport alimentaire doit toujours être précisément évalué ;
 - **l'augmentation de taille entre 4 ans et la puberté (5 à 6 cm/an) est sous l'influence de la sécrétion d'hormone de croissance en partie stimulée par les hormones thyroïdiennes.** C'est là que la cassure se produira le plus souvent en cas de carence en GH ou en hormones thyroïdiennes ;
 - **l'augmentation de taille à la puberté est sous la dépendance des hormones sexuelles qui vont en plus assurer la maturation osseuse**

finale. Le fonctionnement de l'axe gonadotrope est également à l'origine de l'amplification du fonctionnement de l'axe somatotrope.

- On considère que **le retard de la courbe staturale précède le retard de la courbe pondérale en cas de pathologie endocrinienne.** Dans le cas contraire, l'étiologie est probablement nutritionnelle. En cas de prise pondérale associée à une cassure staturale, le diagnostic à évoquer est un hypercorticisme, qui va entraîner un retard statural par une inhibition de la sécrétion de GH.
- **La détermination de l'âge osseux est primordiale dans la démarche étiologique :**
 - si l'âge osseux est identique à l'âge chronologique, il s'agit d'une petite taille intrinsèque par incapacité de l'os de croître normalement (pathologie de l'os type ostéochondrodystrophie) ou par rapport à la normale (petite taille constitutionnelle) ;
 - si l'âge osseux est inférieur à l'âge statural et inférieur à l'âge chronologique, il s'agit d'une pathologie extrinsèque de la croissance (endocrinopathies, malnutritions sévères) ;
 - la maturation osseuse est sous la dépendance des hormones thyroïdiennes, et lors de la puberté de l'estradiol (chez la fille, par sécrétion ovarienne ; chez le garçon par sécrétion de testostérone aromatisée en estradiol).

II. DIAGNOSTIC POSITIF

A. Interrogatoire systématique

- LA GROSSESSE : Déroulement de la grossesse et de l'accouchement, pathologies survenues au cours de la grossesse, alcool, tabagisme.
- L'ENFANT :
 - terme, taille et poids de naissance (retard de croissance intra-utérin, prématurité) ;
 - antécédents médicaux et chirurgicaux, irradiation cérébrale (orientant vers un déficit hypophysaire) ;
 - traitements en cours (rechercher la prise de corticoïdes, en topique cutané pour un eczéma, en nébulisation pour un asthme...);
 - signes fonctionnels : Polyuro-polydipsie, diarrhée chronique ;
 - ressenti de la petite taille par rapport aux autres ;
 - développement neurocognitif.
- LES PARENTS :
 - contexte familial (carence psycho-affective) ;
 - antécédents familiaux de petite taille, arbre généalogique ;
 - notion de retard pubertaire chez les ascendants directs, âge des premières règles chez la mère ;
 - *déterminer la taille cible* : taille du père et de la mère pour calcul de la taille cible en cm (moyenne de [taille du père + taille de la mère en cm] +6,5 si garçon ou – 6,5 si fille). La taille cible permet de déterminer un pronostic statistique de taille finale par rapport à la taille familiale. Ainsi, une taille cible prévue à -2DS est un argument en faveur d'un diagnostic de petite taille familiale ; à l'inverse, un retard à -3 ou -4 DS pour une taille cible prévue à -2DS est un argument en faveur d'une pathologie organique.

B. Examen systématique

- Recherche d'une anomalie viscérale ou d'une dysmorphie, morphotype.
- Selon l'âge, recherche de caractères sexuels secondaires, stade pubertaire.
- Tension artérielle (hypertension artérielle et hypercorticisme ; dans le reflux vésico-urétéral, il peut exister une HTA d'origine rénale.
- Examen de tous les organes.

C. Courbe de croissance

- Elle doit être systématiquement réalisée, à partir du carnet de santé, avec des tailles et poids relevés une à deux fois par an. Elle permet de déterminer :
 - s'il existe une cassure de la courbe staturo-pondérale ;
 - si la cassure staturale a précédé la cassure pondérale ;
 - l'âge d'apparition de la cassure ;
 - le degré de retard staturo-pondéral en déterminant le nombre de déviations standard en moins par rapport à la taille moyenne ;
 - le poids théorique par rapport à la taille observée.

III. PARACLINIQUE SYSTÉMATIQUE (À COMPLÉTER EN FONCTION DE L'ÉTILOGIE SUSPECTÉE)

- NFS (anémie).
- VS (pathologie inflammatoire).
- Ionogramme sanguin et fonction rénale (hypocalcémie, insuffisance rénale).
- Bilan martial : fer sérique, ferritine.
- TSH, T4.
- IGF1, IGFBP3.
- Anticorps anti-gliadine et anti-endomysium, ou transglutaminase avec dosage pondéral des immunoglobulines (10 % de la population est déficiente en IgA).
- Caryotype si fille.
- **Âge osseux** : il permet :
 - de déterminer le degré de maturation osseuse ;
 - de donner une orientation étiologique : un âge osseux égal à l'âge chronologique élimine une pathologie endocrinienne ;
 - de guider le geste thérapeutique, en particulier en cas de retard pubertaire associé : le traitement par estrogène ou testostérone va permettre d'enclencher une puberté.

IV. DÉMARCHE ÉTIOLOGIQUE

- **Déterminer l'âge de l'inflexion de la vitesse de croissance.**
- **PUIS Déterminer si la cassure est staturale et/ou pondérale, ou s'il existe une prise de poids.**

- **PUIS Comparer l'âge osseux à l'âge statural et à l'âge chronologique.**

A. Il existe un retard staturo-pondéral dès la naissance

Existe-t-il un syndrome dysmorphique ?

OUI :

on peut rechercher :

- un **SYNDROME DE TURNER** : caryotype si sexe féminin ;
- ou une **OSTÉOCHONDRODYSTROPHIE** : radiographies du squelette ;
- ou une hypothyroïdie congénitale (dépistée par le test de dépistage congénital).

NON :

- Il faut évoquer **UN RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN OU UNE PRÉMATURITÉ**.
- **Éliminer des causes évidentes** : insuffisance rénale chronique, cardiopathies cyanogènes, pathologies pulmonaires hypoxémiantes, mucoviscidose, infections chroniques notamment des infections urinaires à répétition avec RVU.
- En diagnostic d'élimination : **une PETITE TAILLE CONSTITUTIONNELLE** est suspectée dès l'interrogatoire (petite taille familiale avec taille cible basse) ; elle se constitue progressivement dès la naissance avec une courbe qui s'infléchit pour atteindre un niveau de déviation standard inférieur à la norme, puis suivre la courbe de cette déviation standard. Un bilan endocrinien doit cependant être fait. L'âge osseux est identique à l'âge chronologique.

B. La cassure survient entre la naissance et l'âge de la puberté. Déterminer si la cassure staturale précède ou non la cassure pondérale

- *La cassure de la courbe staturale précède la cassure de la courbe pondérale (ou la courbe pondérale est normale).*

IL FAUT ÉLIMINER UNE **PATHOLOGIE ENDOCRINIENNE** (cf. annexe 1). L'âge osseux est inférieur à l'âge chronologique, et en général égal à l'âge statural.

LE DIAGNOSTIC D'ÉLIMINATION EST LE **RETARD DE CROISSANCE SIMPLE**, toujours associé à un retard pubertaire parfois retardé ; l'interrogatoire retrouve la notion d'une puberté tardive dans la famille. Le diagnostic peut être fait soit à l'âge de 10 ans devant un retard de croissance statural isolé, soit chez un garçon vers 14-15 ans devant un retard pubertaire avec petite taille. L'interrogatoire retrouve une notion de retard pubertaire chez les ascendants directs. La réalisation de la courbe de croissance retrouve un retard de croissance démarrant vers 3-4 ans ; **l'âge osseux est retardé en période pubertaire (absence d'hormones sexuelles)**. Le bilan endocrinien est normal, ou en période pubertaire, peut retrouver un déficit isolé en GH, normalisé après avoir donné de faibles doses d'hormones sexuelles. Le diagnostic est rétrospectif, avec une puberté qui démarre de façon retardée. La taille finale est en général proche de la taille cible.

L'âge osseux est concordant avec le stade pubertaire, avec l'âge statural et repositionne la taille du patient dans son couloir génétique ;

- *la cassure de la courbe staturale est associée à une PRISE DE POIDS.*
LE PREMIER DIAGNOSTIC À ÉVOQUER EST L'**HYPERCORTICISME**. Cet hypercorticisme est le plus souvent iatrogène provoqué par une consommation de corticoïdes (asthme, pathologies inflammatoires rhumatismales...) plus rarement endogène (maladie de Cushing) (cf. annexe 1). **L'âge osseux peut être inférieur ou égal à l'âge chronologique.**

Il faut également évoquer une tumeur supra-sellaire (principalement le craniopharyngiome) pouvant être associée à une prise de poids et un diabète insipide central.

Une **HYPOTHYROÏDIE** peut également être évoquée. En dehors de l'hypothyroïdie congénitale diagnostiquée par le test de dépistage néonatal, une hypothyroïdie périphérique de démarrage plus tardif (non congénitale) ou une hypothyroïdie centrale peuvent être à l'origine d'un retard de croissance statural avec prise pondérale. **L'âge osseux est très en retard par rapport à l'âge chronologique** (car les hormones thyroïdiennes sont indispensables pour la maturation osseuse) (cf. Annexe 1).

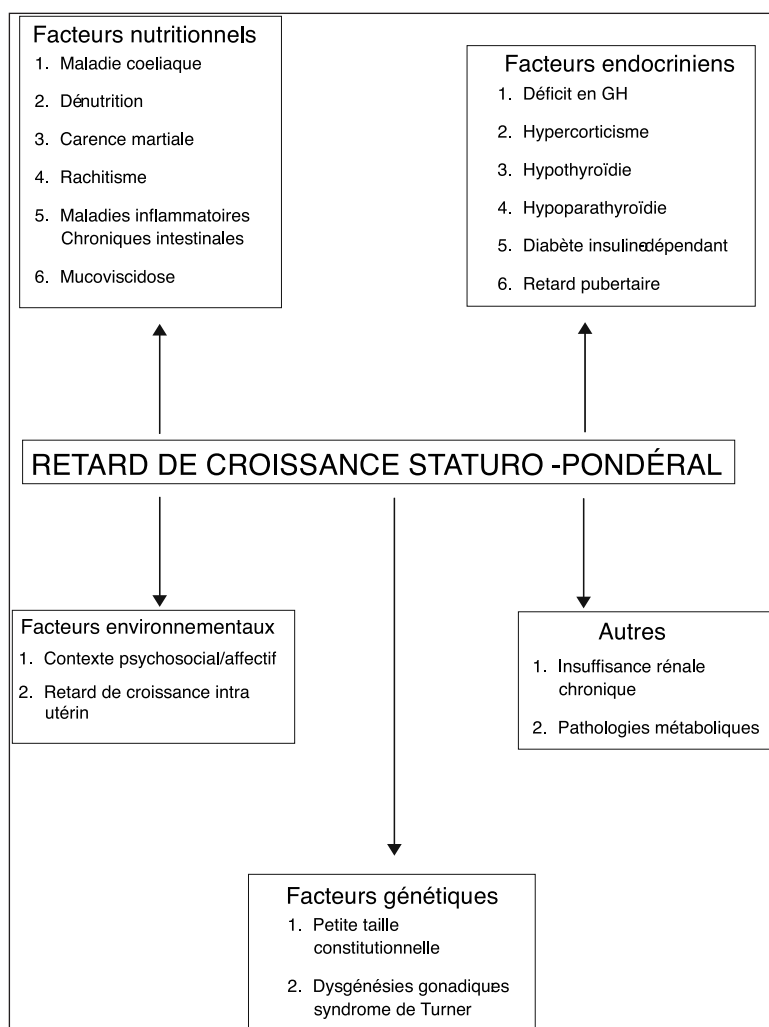


Figure 1.

- la cassure de la courbe pondérale précède la cassure de la courbe staturo-rale

Rechercher une **PATHOLOGIE NUTRITIONNELLE OU CARENTIELLE (cf. Annexe 2)**

Il existe une diarrhée ?

OUI : Rechercher

- une **MALADIE CŒLIAQUE**
- une **MUCOVISCIDOSE**
- ou une **MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE INTESTINALE** (maladie de Crohn, recto-colite hémorragique)

NON : Rechercher

- une **MALADIE CŒLIAQUE**,
- une **CARENCE MARTIALE**,
- un **RACHITISME** (carence en vitamine D avec hypocalcémie),
- une **ANOREXIE secondaire (tumeur ?) ou MENTALE (diagnostic d'élimination)**
- une **INFECTION CHRONIQUE**

C. Il existe un retard staturo-pondéral associé à un retard pubertaire

La démarche diagnostique est identique à celle d'un retard pubertaire (cf. Puberté normale et pathologique). La détermination de l'âge osseux est primordiale pour guider la thérapeutique.

Âge osseux inférieur à l'âge chronologique	Âge osseux égal à l'âge chronologique
Endocrinopathies	Ostéochondrosystrophies
Malnutrition, malabsorption	Dysgénésies gonadiques
Retard pubertaire	Petite taille constitutionnelle
Retard simple de croissance	RCIU, prématurité

Figure 2.

En faveur d'une pathologie non organique*	En faveur d'une pathologie organique
Taille et poids de naissance normaux	RCIU
Retard entre - 2DS et -3 DS	Retard supérieur à - 3DS
Retard harmonieux	Retard dysharmonieux
Il existe un retard initial puis la courbe suit toujours le même couloir	Le retard s'aggrave rapidement (la courbe continue à s'infléchir)
Absence de retentissement pondéral	Retard pondéral
Parents avec puberté tardive	Syndrome dysmorphique
Parents de petite taille	ATCD de Pathologie chronique

* Retard simple de croissance ou petite taille constitutionnelle

Figure 3.

ANNEXE 1 : RETARD DE CROISSANCE STATURO-PONDÉRAL D'ORIGINE ENDOCRINIENNE

L'étiologie endocrinienne doit être évoquée si la cassure staturale survient avant la cassure pondérale, après l'âge de 4 ans (sauf hypothyroïdie ou hypopituitarisme congénital), ou si l'âge osseux est inférieur à l'âge chronologique et égal à l'âge statural (déficit en GH probable).

Les principales causes à évoquer sont :

- déficit en Hormone de croissance (GH) ;
- hypercorticisme ou prise de corticoïdes au long cours ;
- dysgénésies gonadiques sans dysmorphie (syndrome de Turner atypique) ;
- retard pubertaire (cf. Puberté normale et pathologique) ;
- hypothyroïdie ;
- diabète insulino-dépendant mal équilibré ou découverte de diabète.

I. Bilan systématique

- TSH, T4, T3.
- HbA1c (ou glycémie à jeun si pas d'antécédents de diabète).
- Tests de stimulation de la GH : hypoglycémie insulinique par exemple ; IGF1.
- Cortisol libre urinaire des 24 heures et test de freinage si signes d'appel d'hypercorticisme.
- LH, FSH et estradiol/testostérone si retard pubertaire.
- Test au LHRH.
- Caryotype si fille (syndrome de Turner).

II. À retenir

- *L'hormone de croissance (GH)* augmente l'activité du cartilage de croissance. Elle est active à partir de 4 ans.
- *Les gluco-corticoïdes* diminuent l'activité du cartilage de croissance.
- *Les hormones thyroïdiennes* stimulent la sécrétion d'hormone de croissance et agissent sur la maturation osseuse.
- *Les hormones sexuelles* augmentent l'activité du cartilage de croissance mais augmentent également sa maturation (Le rôle des œstrogènes est majeur y compris chez les garçons [action des aromatasés]).

Devant un âge osseux très inférieur à l'âge statural avant l'âge physiologique de la puberté (8-9 ans), le diagnostic le plus probable est celui d'hypothyroïdie. En âge pubertaire, et en présence d'un retard d'âge osseux, le diagnostic le plus probable est celui de retard pubertaire (absence de maturation osseuse liée à la carence en estrogène). Hormones thyroïdiennes et hormones sexuelles sont les deux principales hormones à jouer sur la maturation osseuse (donc sur l'âge osseux).

Pour résumer, un retard sévère d'âge osseux signe donc soit une carence en hormones thyroïdiennes soit une carence en hormones sexuelles.

Dernier point important : en présence d'un retard pubertaire simple ou lié à une carence en LH et FSH, il existe également un déficit en GH fonctionnel lié à une absence d'imprégnation par les gonadotrophines. Le retard de croissance lié à un

retard pubertaire est donc lié à une carence primitive en hormones sexuelles, mais aussi à un déficit fonctionnel en GH. Les tests de stimulation de la GH (voir plus loin) devront donc toujours être évalués par rapport à la sécrétion des gonadotrophines.

III. Principales étiologies

1. DÉFICIT EN GH

- La confirmation diagnostique nécessite la réalisation de tests de stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance : hypoglycémie insulinique, test à l'ornithine, test couplé propanolol-glucagon. On considère que le déficit est complet si le taux maximal de GH après stimulation est inférieur à 15 mUI/l, et partiel si le taux maximal est entre 15 et 30 mUI/l. Les taux plasmatiques d'IGF1 peuvent être une aide mais ne constituent pas à eux seuls une indication de traitement.
- Le déficit en GH peut être isolé ou combiné avec d'autres déficits antéhypophysaires. L'enfant peut se plaindre de sensations d'hypoglycémies. En présence d'un déficit multiple présent dès la naissance, l'examen pourra retrouver un aspect poupin du visage, un micropénis, un ictère néonatal et des hypoglycémies récidivantes. Après la période néonatale, le déficit en GH peut être diagnostiqué devant un retard statural isolé avec ou sans signe clinique (parfois hypoglycémies persistantes).
- Une situation particulière est la suspicion de déficit en GH en présence d'un retard pubertaire. Il peut s'agir d'un déficit fonctionnel lié à l'absence d'imprégnation en hormones sexuelles (testostérone et estradiol augmentent la fréquence et l'amplitude des pics de GH). Il faut alors réaliser un deuxième test après un court traitement à faibles doses par hormones sexuelles.
- Le diagnostic de déficit en GH impose de rechercher une étiologie. Le bilan comportera systématiquement une IRM hypothalamo-hypophysaire à la recherche d'un processus expansif intra-crânien (en particulier un craniopharyngiome), et l'évaluation des autres lignées hypophysaires. Parfois aucune étiologie n'est retrouvée, et des causes génétiques par mutation de facteur de transcription hypophysaire peuvent être recherchées.
- Le traitement a recours à la substitution en hormone de croissance.

2. HYPERCORTICISME OU PRISE DE CORTICOÏDES AU LONG COURS

- Il est à l'origine d'un retard de croissance staturo-pondéral, via la diminution de l'activité du cartilage de croissance. Il doit être évoqué en cas de prise de poids (absence de cassure de la courbe pondérale) associée à une cassure de la courbe staturale. Les autres signes d'hypercorticisme peuvent être absents.
- Le diagnostic est confirmé par un dosage de cortisol libre urinaire des 24 heures, et l'absence de freinage du cortisol plasmatique après test à la dexaméthasone minute ou faible (cf. Adénomes hypophysaires).
- L'hypercorticisme iatrogène doit être évoqué chez un enfant traité au long cours par corticoïdes pour une maladie inflammatoire, un asthme...

3. HYPOTHYROÏDIE

- L'hypothyroïdie congénitale est systématiquement dépistée à la naissance la mesure de la TSH au 3^e jour de vie. Son augmentation signe la carence