

Exploration d'un retard statural chez l'enfant

Jean-Claude Carel.

Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique

Hôpital Robert Debré, 48, boulevard Sérurier

75935 Paris cedex 19, France

Mail : carel@paris5.inserm.fr

Introduction

Le retard statural de l'enfant est, à l'instar de la fièvre ou du syndrome inflammatoire pour l'interniste, la porte d'entrée dans une myriade de pathologies de l'enfant et de l'adolescent. Si, le plus souvent, on conclut à un non-diagnostic de petite taille idiopathique, la priorité pour le médecin est de ne pas méconnaître des pathologies sévères qui nécessitent une prise en charge parfois urgente. La juste mesure dans la conduite des explorations reste difficile à trouver, en l'absence de donnée "evidence-based" sur les performances diagnostiques des différentes investigations.

Les grandes phases de la croissance

On a l'habitude de séparer la croissance staturale en 4 phases, fœtale, nourrisson (0 à 4 ans), enfance (≈ 4 à ≈ 12 ans), et puberté. Ces phases ne sont évidemment ni indépendantes ni clairement séparées. Chaque phase a ses causes spécifiques de ralentissement statural, bien qu'il y ait des exceptions possibles. D'une façon générale, les facteurs de variation de la croissance sont génétiques, nutritionnels et énergétiques et endocriniens. On peut donner de façon schématique les facteurs qui sous tendent la croissance aux différentes étapes.

- La phase fœtale est rapide (50 cm en 9 mois) et sous la dépendance des apports nutritionnels par le placenta, de l'insuline et de l'IGF-II.
- La croissance du nourrisson est également rapide, mais décroît rapidement (24 cm la première année, 12 la seconde) et sous la dépendance essentielle de la nutrition et des hormones thyroïdiennes.
- La croissance de l'enfance est plus lente et décroît progressivement jusqu'à la puberté (7 cm/an à 4 ans et 4.5 cm/an à 12 ans); elle est sous la dépendance importante de la génétique (notion de couloir de croissance), de l'axe GH/IGF-I et des hormones thyroïdiennes.
- La croissance pubertaire est évidemment largement dépendante des stéroïdes sexuels mais nécessite l'ensemble des facteurs nécessaires à la croissance de l'enfance pour se dérouler normalement.

Evaluation clinique

La première phase de l'évaluation d'un retard statural est l'évaluation de la croissance staturo-pondérale qui doit être reportée sur une courbe adaptée à la population et si possible mise à jour. En France, les courbes "actualisées" sont celles de Sempe et datent de la fin des années 70. La taille adulte moyenne de 163.3 cm chez les femmes et 174.5 chez les hommes

permet aisément de les différencier des versions précédentes. Ces courbes sont clairement en dessous de la taille actuelle de la population, et les normes plus récentes, bien que n'ayant pas valeur de courbes de référence sont environ 3 à 4 cm au dessus tout au long de l'enfance. Cette différence correspond approximativement à 0.5 DS. Par définition, le retard statural désigne un enfant dont la taille est inférieure à -2 DS, ce qui concerne statistiquement 2.5% des enfants si on fait abstraction des problèmes de normes. Ce critère doit être complété par l'analyse de la courbe staturale. La sévérité du retard statural est un critère à considérer et, par exemple, une taille inférieure à -3 DS concerne statistiquement un enfant sur 1000 et constitue un motif d'exploration même isolément.

La taille cible, décrit le potentiel statural génétique de l'individu, du fait de la forte héritabilité de la taille (>80% de la variance). Plusieurs formules sont disponibles pour la calculer. La plus populaire est la formule de Tanner (père+mère/2 \pm 6.5 cm selon qu'il s'agit d'une fille ou d'un garçon); cette formule est fautive pour la population française où la différence entre hommes et femmes est de 12 cm et non de 13 et tend à surestimer la taille cible des garçons et sous estimer celle des filles. Nous préférons le calcul de la taille moyenne des parents en DS (taille père en DS + taille mère en DS/2); la taille des parents en DS peut être facilement calculée graphiquement sur la courbe de croissance du sexe correspondant. Quelle que soit la méthode employée, il est important de comprendre la signification de la taille cible qui est une mesure statistique du potentiel de croissance d'un individu. Les études de populations indiquent que la taille adulte de 95% des enfants se situe à \pm 1.5 DS de leur taille cible ce qui signifie qu'une taille adulte à -2 DS est "normale" pour un enfant dont la taille cible est à -0.5 DS. Bien que non totalement validé, on peut faire le même raisonnement dans l'enfance et considérer comme anormale une croissance inférieure à -1.5 DS au dessous de la taille cible.

L'allure de la *courbe de croissance* est importante et les données du carnet de santé permettent en général de retracer le parcours de croissance staturo-pondéral depuis l'enfance. Schématiquement il faut distinguer les courbes d'allure régulière et les courbes qui marquent un infléchissement ou une cassure (Figure 1). Entre ces deux extrêmes, il y a peu de donnée permettant de définir scientifiquement les seuils d'anomalie de la variation de la taille en DS. Ce seuil dépend de l'intervalle de temps considéré (plus l'intervalle est grand, plus une variation importante peut être considérée comme physiologique) et de l'âge de l'enfant (plus grande variabilité chez les enfants plus jeunes). Les données Suédoises permettent de dériver pour un intervalle de 1 an, la valeur seuil de la variation de taille que l'on peut considérer comme physiologique: cette valeur est à 2 ans de 0.8 DS, et de 3 à 7 ans de 0.4 DS. Il est également important de mesurer la *vitesse de croissance* et de l'interpréter en fonction des

normes pour l'âge. Il faut noter que la vitesse de croissance est très variable avec l'âge et décrit la classique courbe à deux bosses. La vitesse de croissance diminue physiologiquement avec l'âge jusqu'à la puberté. A noter qu'une croissance régulière sur la courbe -2 DS correspond à une vitesse de croissance modérément diminuée (-1 DS) et qu'une vitesse de croissance inférieure à -2 DS est considérée comme pathologique. Dans tous les cas, une vitesse de croissance inférieure à 3.5 cm/an doit être considérée comme abaissée.

Les caractéristiques à la naissance doivent être notées : durée de la gestation, développement *in utero*, notion de retard de développement intra-utérin, poids et taille de naissance à exprimer en DS pour l'âge gestationnel.

L'analyse de la *courbe de poids* est importante et permet de déterminer l'existence d'un excès ou d'un déficit pondéral en comparant la taille et le poids en DS et en calculant le poids théorique pour la taille (poids moyen correspondant à "l'âge statural"). De façon simple, un poids insuffisant pour la taille ou un ralentissement pondéral précédant celui de la taille orientent vers une cause nutritionnelle; un excès pondéral s'accompagne en principe d'une accélération staturale et donc l'association d'un excès pondéral à un ralentissement de la croissance orientent vers un hypercorticisme ou vers un hypopituitarisme.

L'interrogatoire doit analyser les antécédents (période néonatale, antécédents médicaux, prise médicamenteuse, ...) et les étapes du développement neurocognitif. L'analyse auxologique doit être complétée par un *examen clinique* complet dont nous ne détaillerons pas les éléments, mais qui doit rechercher des signes associés aux différentes étiologies possibles de retard statural. Les éléments à ne pas oublier nous paraissent : l'analyse du morphotype (hypopituitarisme, syndrome dysmorphique, aspect des mains, ...), l'analyse du développement pubertaire à coter selon la classification de Tanner, l'examen de tous les systèmes, l'analyse du contexte psycho-affectif et du retentissement psychologique de la petite taille, toujours difficile en l'absence d'outil standardisé. La mesure de la taille assise peut être utile pour quantifier le développement segmentaire. Il faudra compléter l'analyse auxologique par l'établissement d'un *arbre généalogique* étendu comportant les poids et tailles ainsi que des informations sur l'âge du développement pubertaire.

La détermination de l'âge osseux fait traditionnellement partie de la consultation pour retard statural. Elle est en pratique peu déterminante dans la démarche diagnostique, en dehors de la période péripubertaire. Il faut connaître la variabilité normale de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique (extrêmes de l'ordre de ± 18 mois) et la grande variabilité de la mesure (âge osseux à lire par le pédiatre endocrinologue). Un retard osseux majeur peut être le marqueur d'une cause organique de retard statural (grande dénutrition, déficit endocrinien) mais s'observe aussi chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel où elle est faussement

rassurante. L'âge osseux peut permettre de calculer un pronostic de taille adulte au delà de 7 ans. Ce pronostic est particulièrement imprécis avant des âges osseux de l'ordre de 10 ans chez la fille et 12 ans chez le garçon. Même à ce stade, si les performances moyennes sont satisfaisantes dans le cadre d'essais cliniques, l'erreur de prédiction individuelle (intervalle de confiance à 95% de l'ordre de ± 6 cm).

Les principales causes acquises de retard statural

Elles sont globalement rares mais potentiellement graves (tumeurs) et en principe accessibles à un traitement étiologique. Elles sont donc une priorité dans la démarche d'évaluation d'une petite taille. Elles se caractérisent typiquement par une diminution franche de la vitesse de croissance avec ralentissement ou cassure de la courbe et par une diminution de la taille / par rapport à la taille cible.

Le tableau 1 énumère les principales causes acquises de retard statural. Il n'est pas possible dans le cadre de ce chapitre de décrire la symptomatologie associée à chacune de ces causes, mais on appréciera la diversité des causes et le spectre large des explorations à envisager. Il faut reconnaître que le retard statural peut être la porte d'entrée dans un grand nombre de maladies graves de l'enfant et que la priorité diagnostique est de ne pas méconnaître un craniopharyngiome, une mucoviscidose, une maladie coeliaque ou une maladie mitochondriale par exemple.

Un des points les plus litigieux est la stratégie diagnostique d'évaluation du déficit en hormone de croissance et les indications des tests de stimulation de l'hormone de croissance. Dans la majorité des cas, le dosage d'IGF-I plasmatique permet de détecter les déficits sévères en hormone de croissance. La stratégie traditionnelle consiste à diagnostiquer le déficit en hormone de croissance sur la base des tests dynamiques de stimulation et de compléter par une IRM chez les patients ayant un déficit. Le tableau 2 résume les indications retenues pour les explorations hypophysaires par la conférence de consensus sur le diagnostic du déficit en hormone de croissance de l'enfant. Cependant, la très mauvaise fiabilité et reproductibilité des tests a conduit certains à abandonner les tests de stimulation au profit des seuls dosages d'IGF-I et IGFBP-3, en association avec l'imagerie de la région hypophysaire. Bien que nous continuions à utiliser les tests de stimulation de l'hormone de croissance, il nous semble qu'au moindre doute sur la courbe de croissance (ralentissement net de la vitesse de croissance, retard statural sévère, a fortiori céphalées) il faut réaliser une IRM cérébrale qui permet de détecter les tumeurs et les anomalies structurales de l'hypophyse. Nous renvoyons au chapitre sur le déficit ante-hypophysaire de l'enfant pour une discussion plus complète sur la stratégie d'exploration.

Les principales causes constitutionnelles de retard statural

Les causes constitutionnelles de retard statural sont de loin les plus fréquentes. Si les diagnostics sont souvent moins urgents que pour certaines des causes acquises, tumorales en particulier, il est important de ne pas méconnaître la plupart des diagnostics listés dans la table 3, afin de pouvoir préciser le pronostic de taille, prendre en charge de façon optimale le retard statural (indication des traitements par l'hormone de croissance dans certains cas) et détecter les pathologies associées (syndrome de Turner).

Typiquement les causes constitutionnelles de retard statural donnent un déficit statural stable dans le temps, parfois à début anténatal. En pratique, la distinction entre les deux profils est difficile puisque par exemple, le syndrome de Turner donne un ralentissement progressif de la croissance alors que certains déficits en hormone de croissance peuvent parfois donner une croissance régulière sur -3 DS. D'autre part les hypopituitarismes malformatifs ou d'origine génétiques pourraient être classés dans les causes constitutionnelles. Le tableau 3 indique que là aussi, la démarche diagnostique d'un retard statural doit être large. Les explorations qui nous paraissent importantes sont le caryotype sanguin, chez toute fille dont la taille est <-2 DS ou <-1.5 DS en dessous de la taille parentale moyenne et le bilan radiologique osseux à la recherche d'une maladie osseuse constitutionnelle. Ce bilan comprend habituellement des clichés de rachis lombaire F+P, bassin de face, genou de face et main + avant bras de face. Le reste du bilan dépend des orientations cliniques.

Quand faut-il parler de petite taille "idiopathique"

Le "diagnostic" le plus fréquent quand on explore une petite taille reste celui de petite taille idiopathique. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, basé en principe sur l'absence de cause identifiée de petite taille. Ce diagnostic est particulièrement important aux USA, où la petite taille "idiopathique" est une indication reconnue des traitements par l'hormone de croissance [7]. Le tableau 4 résume les principaux critères qui permettent de conclure à une petite taille idiopathique.

Le retard pubertaire simple

Le retard pubertaire simple est une cause fréquente de retard statural aux âges pubertaires. Typiquement, on observe un ralentissement progressif de la croissance qui peut s'infléchir dès la préadolescence, parfois même avant vers l'âge de 8 à 9 ans. La perte staturale en DS est souvent importante, parfois supérieure à 2 DS, due au ralentissement statural contemporain de l'accélération pubertaire sur les courbes standard. Les antécédents familiaux sont souvent évocateurs (retard pubertaire) et l'examen montre l'absence de signe de

développement pubertaire (S2 ou G2) après l'âge de 13 ans chez la fille et 14 ans chez le garçon. L'âge osseux est nettement retardé d'où un pronostic statural relativement favorable. Ce diagnostic reste un diagnostic d'exclusion, et bon nombre de causes acquises de retard statural (Tableau 1) peuvent se présenter comme un retard "simple". Il faut donc avant d'affirmer ce diagnostic réaliser des investigations visant à éliminer les principaux diagnostics en particulier celui de tumeur de la région hypophysaire. En revanche, dans ce contexte, l'exploration de l'axe somatotrope est difficile car la sécrétion d'hormone de croissance est dépendante des stéroïdes sexuels à cet âge. Les dosages d'IGF-I sont souvent abaissés car très dépendants de la maturation pubertaire et les tests de stimulation de l'hormone de croissance sont fréquemment dans la zone déficitaire. Si une exploration somatotrope est envisagée, il est recommandé de la réaliser après sensibilisation par stéroïdes sexuels. Les dosages de gonadotrophines sont utiles pour éliminer un déficit gonadique et il faut parfois discuter un déficit gonadotrope. Dans la majorité des cas, un traitement de courte durée par stéroïdes sexuels à faible dose permet d'induire les caractères sexuels secondaires et s'accompagne d'une accélération de la croissance sans effet délétère sur la taille adulte

Conclusion

L'exploration d'une petite taille reste un exercice difficile qui ne saurait en aucun cas se limiter à la réalisation de tests de stimulation de l'hormone de croissance. Elle doit être réalisée par un pédiatre familier avec le spectre de pathologies qui peuvent se cacher derrière ce motif de consultation fréquent.

Tableau 1 : Principales causes acquises de retard statural de l'enfant

Type de cause	Diagnostic	Moyen diagnostic
digestives	maladie coeliaque maladie de Crohn malabsorption	IgA anti-transglutaminase clinique, syndrome inflammatoire, explorations digestives examen fonctionnel des selles, test de la sueur
pulmonaires :	asthme et son traitement mucoviscidose (++)	interrogatoire, recherche d'une insuffisance corticotrope associée test de la sueur
pathologie inflammatoire chronique	arthrite juvénile (traitement) infection chronique	le ralentissement de croissance peut être le premier signe syndrome inflammatoire
endocriniennes	hypothyroïdie hypercorticisme (iatrogène ++) hypopituitarisme résistance GH	T4l,TSH ralentissement de la vitesse de croissance +++, les signes d'hypercorticisme sont parfois discrets FLU recherche d'une étiologie par l'IRM (craniopharyngiome ++), signes associés et génétique IGF-I, tests pharmacologiques de stimulation IGF-I abaissée avec GH élevée ou normale, concept de déficit primaire en IGF-I
rénales	insuffisance rénale chronique tubulopathie syndrome néphrotique	créatinine ionogramme, exploration fonctionnelle rénale protéinurie
hématologiques	anémie chronique (thalassémie)	NFS
métaboliques :	rachitisme hypophosphatémique pathologies mitochondriales	bilan phospho-calcique dosages lactate/pyruvate, analyse génétique, biopsie musculaire, fond d'oeil
psychogènes	nanisme psycho-social anorexie mentale	contexte courbe de poids

Tableau 2 : Indications des explorations ante-hypophysaires à la recherche d'un déficit en hormone de croissance (d'après [5])

Critère	Commentaire
taille <-3 DS	la sévérité du retard statural justifie à elle seule les explorations
taille <-1.5 DS en dessous de la taille moyenne des parents en DS	95% des enfants ont une taille à ± 1.5 DS autour de la taille parentale moyenne
taille <-2 DS et vitesse de croissance mesurée sur un an <-1 DS ou perte de 0.5 DS ou plus en 1 an après l'âge de 2 ans	définit une petite taille avec ralentissement modéré de la vitesse de croissance
en l'absence de retard statural (taille >-2 DS) vitesse de croissance <-2 DS mesurée sur 1 an ou <-1.5 DS mesurée sur 2 ans	peut s'observer dans le déficit hypophysaire du nourrisson ou en cas de déficit organique (tumeur)
signe évocateur d'une lésion intracrânienne ou d'un déficit endocrinien multiple	

Tableau 3 : Principales causes constitutionnelles de retard statural de l'enfant

Type de cause	Diagnostic	Moyen diagnostic
Anomalies cytogénétiques	trisomie 21 syndrome de Turner	contexte évocateur, jamais identifié sur le retard statural petite taille de naissance, ralentissement statural progressif, syndrome dysmorphique, anomalies rénales et cardiaques caryotype chez toute fille ayant un retard statural <-2 DS
Syndromes pédiatriques divers	syndrome de Noonan pseudohypoparathyroïdie syndrome d'Aarskog syndrome de Schprintzen	dysmorphie évocatrice, malformation cardiaques, anomalie de l'hémostase, mutations de PTPN11 ou de KRAS ralentissement progressif de la croissance avec croissance pubertaire très diminuée, syndrome dysmorphique (ostéodystrophie d'Albright), calcifications sous-cutanées, résistance PTH et TSH, mutation de GNAS
Maladies osseuses constitutionnelles	achondroplasie hypochondroplasie dyschondrostéose	caricaturale, diagnostic rarement fait sur la petite taille du fait du nanisme "dysharmonieux" retard statural modéré et régulier, absence d'élargissement du canal rachidien, mutation activatrice de FGFR3 retard statural modéré et régulier, mésomélie (raccourcissement prédominant sur les avant-bras et les jambes) déformation de Madelung du poignet et de l'avant bras, mutation du gène SHOX; ces mutations sont présentes chez environ 5% des patients ayant une petite taille idiopathique
Petites tailles associées à un retard de croissance intra-utérin	syndrome de Silver-Russel enfants nés petits pour l'âge gestationnel	dysmorphie (front bombant, visage triangulaire), asymétrie corporelle (membres inférieurs), disomie uniparentale du chromosome 7 ou anomalie de méthylation du chromosome 11 (++) défini par poids ou taille de naissance <-2 DS; dans la majorité des cas rattrapage statural dans les 2 premières années de vie : les enfants chez qui persiste un retard statural au delà ont un risque élevé de petite taille adulte

Tableau 4 : Quand peut on parler de petite taille idiopathique?

Petite taille chez un enfant en bonne santé générale

Exclusion des autres causes de petite taille, en particulier génétiques, syndromiques, organiques et psychosociales

Age osseux dans la zone de normalité pour l'âge (± 2 DS)

Absence de déficit en hormone de croissance

Absence de retard pubertaire

Figure 1 : Quelques exemples de courbes de croissance

Courbe 1 : craniopharyngiome révélé à l'âge de 15 ans par des troubles visuels. A que l'infléchissement s'amorce vers l'âge de 5 ans avec une vitesse de croissance qui s'effondre vers l'âge de 9 ans;

Courbe 2 : hypothyroïdie par thyroïdite de Hashimoto. A noter une taille de naissance abaissée (petite taille familiale) et un ralentissement de la croissance dès l'âge de 8 ans, avec un retard de maturation osseuse modéré (2 ans).

Courbe 3 : retard simple de la croissance et de la puberté chez un individu dont la croissance prépubère était à la limite inférieure de la normale ; noter la croissance régulière sur -1,5 DS dans la petite enfance avec un infléchissement progressif à partir de l'âge de 9 ans et surtout l'absence d'accélération pubertaire; l'âge osseux est très retardé lors du diagnostic ; la taille adulte correspond à un gain de 0.5 DS par rapport à la croissance de l'enfance.

Courbe 4 : courbes standard dans le syndrome de Turner (en centiles) superposées avec la courbe de la population générale (en grisé entre la moyenne et -2 DS); on note que la moyenne du syndrome de Turner correspond à -2 DS de la population générale jusqu'à 4 ans; vers 13 ans, 97% des patientes ayant un syndrome de Turner sont en dessous de -2 DS de la population générale.