

PETITE TAILLE ET MALADIES OSSEUSES CONSTITUTIONNELLES

par

A. LINGLART, C. PIQUARD, V. MERZOUG, P. BOUGNÈRES

Le retard de croissance est aujourd'hui le motif le plus fréquent de consultation en endocrinologie pédiatrique. Il motive toujours la réalisation d'un bilan destiné à rechercher la cause du déficit statural. On peut estimer qu'une pathologie indiscutable à l'origine de ces retards staturaux est identifiée chez à peine 10 % des patients: déficit complet en hormone de croissance, syndrome de Turner, syndrome de Noonan ou de Russell-Silver, syndromes divers, corticothérapie, pathologie digestive, etc.

Parmi les enfants qui n'ont aucune pathologie médicale évolutive, environ 30 % sont nés petits pour leur âge gestationnel ; s'il se rattrape chez de nombreux enfants, ce retard de croissance anténatal est considéré chez les autres comme un facteur prédictif important d'une petite taille de l'enfance et de l'âge adulte.

Chez un petit nombre (5 à 10 %) d'enfants trop petits, des déformations osseuses majeures permettent de faire facilement le diagnostic d'une maladie osseuse constitutionnelle (MOC) sévère et évidente (déformation de Madelung dans la dyschondrostéose, rachitisme, pycnodysostose, disproportion tronc membres et hyperlordose de l'hypochondroplasie, etc...).

En fait, la grande majorité des enfants qui consultent sont qualifiés de « petite taille idopathique ». Depuis 15 ans, nous avons analysé de façon systématique ce groupe d'enfants (transmission familiale, cinétique de croissance, proportions, radiographies) et nous proposons qu'environ 2/3 de ces enfants ont une MOC à minima.

COMMENT DIAGNOSTIQUER UNE PETITE TAILLE DUE À UNE MOC ?

L'étude de la famille par la reconstitution de l'arbre généalogique remontant jusqu'aux grands-parents et aux frères et sœurs des parents fournit des éléments précieux. En effet, la transmission dominante d'une petite taille, une différence importante de taille des deux parents ou des frères et sœurs (un parent grand, un parent petit) suggèrent qu'un gène à l'origine de la petite taille se transmet au sein de cette famille.

La taille de naissance n'est pas forcément diminuée. Par exemple, la taille de naissance moyenne des patients atteints de dyschondrostéose est de -1 déviation standard par rapport à la moyenne (DS) ([1], et notre expérience), celle des patients atteints d'hypochondroplasie de -1DS (notre expérience).

Trois éléments de la courbe de croissance sont évocateurs de ce diagnostic : 1) un ralentissement progressif de la croissance qui peut se voir dès l'âge de 2-3 ans, 2) une croissance régulière 2 ou 3 DS en dessous de la taille moyenne et enfin 3) une absence d'accélération de la croissance à la puberté (croissance pubertaire ≤ 10 cm pour les filles ou 15 cm pour les garçons). Ce dernier élément doit être recherché en reconstituant les courbes de croissance des parents (du parent de petite taille surtout) et des frères et sœurs.

L'examen attentif des enfants fournit également des éléments de diagnostic : macrocranie relative, disproportion tronc-membre, envergure diminuée (inférieure à la taille), brachymétacarpie, cubitus valgus, aspect trapu. En dehors des MOCs sévères, ces signes sont souvent peu visibles avant l'âge de 8-9 ans. L'examen des parents ou des frères et sœurs est alors souvent contributif : identification d'une déformation de Madelung, mains courtes, etc...

Ce sont les radiographies du squelette qui confirment l'impression clinique de MOC. Il est inutile et irradiant de radiographier l'ensemble du squelette. Il est possible de faire le diagnostic de la plupart des MOCs avec les radiographies suivantes :

- la main gauche: elle permet de déterminer la maturation osseuse (âge osseux), la morphologie de l'épiphyse radiale et de la styloïde cubitale, de mesurer l'angle carpien, et d'identifier une brachymétacarpie ;
- l'avant bras gauche de face : il permet également d'apprécier la morphologie de l'épiphyse radiale, l'articulation radio-cubitale et d'apprécier la courbure radiale ;
- le rachis lombaire de face : il permet de mesurer la distance interpédiculaire. La distance de L4 ou L5 doit être supérieure à celle de L5. Une absence d'élargissement (aussi appelée canal lombaire étroit) est évocatrice d'hypochondroplasie, de syndrome de Turner, de dyschondrostéose ou de pseudohypoparathyroïdie. Lorsque ces diagnostics ont été éliminés, il constitue un élément essentiel pour le diagnostic de petite taille secondaire à une MOC à minima. Chez les enfants très jeunes, ce signe peut être absent et nécessite de répéter les radiographies quelques années plus tard ;
- le rachis lombaire de profil : il permet également d'évaluer la largeur du canal lombaire, mais l'appréciation est plus difficile. Cette radiographie permet surtout d'apprécier la forme des vertèbres : aplaties, plus hautes que larges ;
- le bassin de face permet d'apprécier la longueur des cols fémoraux, l'inclinaison des toits de cotyle, l'aspect des ailes iliaques.

FAIRE UN PRONOSTIC DE TAILLE

La question principale du pronostic de taille finale est au cœur de la consultation pour petite taille. Les éléments suivants aident à pronostiquer la taille quelle que soit l'origine du retard de croissance : taille de naissance, âge des premières règles des femmes de la famille (mère, sœurs), vitesse de croissance au cours des deux années précédentes et maturation osseuse (en fin de croissance uniquement). Lorsqu'une MOC à minima est suspectée, il faut tenir compte de l'absence d'accélération de la croissance à la puberté. Deux types de pronostic se révèlent toujours faux dans cette situation et conduisent bien souvent à des surestimations optimistes : le calcul de la taille cible génétique et les prédictions basées sur l'âge osseux. En effet, la maturation osseuse n'est absolument pas reliée à la vitesse de croissance lorsqu'il y a une pathologie du squelette.

COMMENT FAIRE GRANDIR UN ENFANT AVEC UNE MOC ?

L'exemple le plus connu de MOC dont la taille est améliorée par l'hormone de croissance est le syndrome de Turner (ST). Il est maintenant admis qu'une grande partie du retard statural de ces jeunes filles est due à l'haploinsuffisance du gène SHOX situé sur le chromosome X. D'ailleurs, environ 10 % des ST présentent une déformation de Madelung, presque toutes ont une absence d'élargissement de l'espace interpédiculaire, une brachymétacarpie, et une absence de croissance pubertaire. Chez ces jeunes filles le traitement par hormone de croissance permet de gagner en moyenne 8 cm (142 à 150 cm en France) [2]. L'efficacité du traitement dépend de la dose d'hormone de croissance [3]. Le ST constitue l'AMM pour laquelle la dose d'hormone de croissance utilisée est la plus forte : 66 Ig/kg/jour.

Récemment, il a été démontré que la croissance des enfants atteints de dyschondrostéose (mutation ou délétion du gène SHOX) était améliorée par un traitement par hormone de croissance [4]. Dans notre expérience, le traitement permet de gagner 0,9 DS de taille après un an, et 1,3 DS après deux ans.

L'efficacité de l'hormone de croissance a été peu et mal étudiée dans l'hypochondroplasie ; toutes les études rapportées portent sur un très petit nombre d'enfants, et utilisent des doses faibles. L'expérience du traitement de ces enfants montre la nécessité d'utiliser des doses élevées d'hormone de croissance, et la difficulté de stimuler la synthèse du facteur de croissance IGF1 chez ces enfants. Dans notre centre, le gain de taille est d'environ 1,2 DS en 2 ans, et les taux sériques d'IGF1 ne sont jamais supérieurs à la valeur moyenne pour l'âge.

Dans tous les cas de MOC, un support de la croissance pubertaire par de l'hormone de croissance semble souhaitable.

L'utilisation pendant 12-18 mois d'un traitement freinateur de la puberté au tout début de celle-ci est fréquente dans notre série de patients : elle permet de prolonger la période de croissance de 2-3 ans (la maturation osseuse ne reprend pas immédiatement). Elle n'a de valeur thérapeutique que si elle est associée à un traitement par l'hormone de croissance dont la posologie est alors réajustée.

CONCLUSION

Pour les MOCs sévères, de type dysplasie métaphysaire, pycnodysostose, pseudohypoparathyroïdie, la rareté des patients rend impossible une évaluation rigoureuse du traitement par hormone de croissance. En revanche, il est primordial de rapporter l'expérience clinique de ce traitement chez ces patients pour démontrer que l'hormone de croissance peut améliorer la croissance des MOCs, même lorsqu'elles sont sévères.

Dans tous les cas, il est indispensable de surveiller l'évolution des taux d'IGF1 car, comme démontré dans le cas du syndrome de Turner, la réussite de ce traitement dans ce type de pathologie passe par l'utilisation de fortes doses d'hormone de croissance. Certaines équipes, comme la nôtre, ajustent la posologie du traitement aux taux d'IGF1, l'objectif étant d'obtenir des taux d'IGF1 aux alentours de +1 DS pour l'âge.

Pour les MOCs à minima, sans caractérisation génétique définie, l'identification de signes cliniques et/ou radiologiques est primordiale pour établir un pronostic de taille et envisager une thérapeutique. Contrairement à ce qui était précédemment rapporté lorsqu'on utilisait de faibles doses d'hormone de croissance sans ajustement personnalisé sur la concentration circulante d'IGF1, ce traitement est efficace pour améliorer la croissance des enfants atteints de MOC.

Agnes Linglart^{1,2}, Catherine Piquard¹, Valérie Merzoug³ et Pierre Bougnères¹

¹ *Endocrinologie pédiatrique, Hôpital St-Vincent de Paul, Université Paris Descartes, Paris*

² *Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore*

³ *Radiologie pédiatrique, Hôpital St-Vincent de Paul, Université Paris Descartes, Paris*

RÉFÉRENCES

1. Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M, Yokoya S, Sakamoto H, Hirano T, Terasaki H, Ohashi H, Nishimura G, Sato S, Matsuo N, Ogata T 1999 Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4613-4621
2. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Leger J, Tauber M, Cabrol S, Nicolino M, Brauner R, Chaussain JL, Carel JC 2005 Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5197-5204
3. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ, Vulmsa T, Massa GG, Rouwe CW, Reeser HM, Gerver WJ, Gosen JJ, Rongen-Westerlaken C, Drop SL 1999 Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4607-4612
4. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, Braun L, Rappold G 2007 Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92:219-228.