

UE7 Gynécologie-Endocrinologie

Pr Jean-Claude Carel

Le 24/10/16 de 15h30 à 17h30

Ronéotypeur : Pauline Brocard

Ronéolecteur : Clara Poon

Cours n°10

Physiologie et Sémiologie de la croissance staturo-pondérale

SOMMAIRE

Introduction

I. Physiologie de la Croissance et Facteurs Impliqués

Physiologie de la Croissance

1. La Croissance Fœtale
2. La Croissance Pubertaire

Facteurs impliqués

1. Les Facteurs Génétiques
2. Les Facteurs Nutritionnels
3. Les Facteurs Energétiques
4. Le Rôle du Cartilage de Croissance
5. Les Facteurs Endocriniens
→Axe GH-IGF-1

II. La Sémiologie de la Croissance

1. Définition du Retard Statural
2. Le Retard Statural Acquis
3. Le Retard Statural Constitutionnels
4. Petite Taille=Pathologie ?
5. L'Âge Osseux

III. Les Situations Cliniques

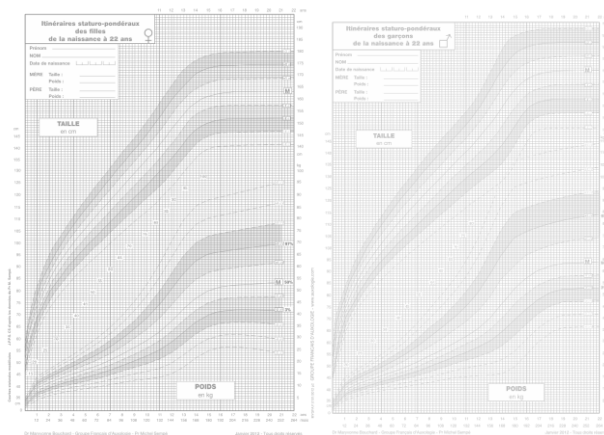
- Cas Clinique 1
- Cas Clinique 2
- Cas Clinique 3
- Cas Clinique 4

Introduction

On va parler de la physiologie et de la sémiologie de la croissance. La croissance de l'embryon jusqu'à l'adulte n'est pas juste une croissance proportionnelle. Elle dépend de différents éléments : chez le nouveau-né, la proportion de la tête est beaucoup plus importante que chez l'adulte où c'est la proportion du tronc qui est la plus importante : cela caractérise l'évolution au moment de la puberté.

Le cours se fondera sur la croissance post-natale, la croissance anténatale étant évoquée dans d'autres cours. Les outils pour suivre la croissance des enfants sont la courbe de croissance staturo-pondérale et la courbe de vitesse de croissance.

La courbe de croissance staturo-pondérale exprimée selon l'âge en fonction de la taille ou du poids est la courbe de base. On observe différentes courbes qui correspondent aux déviations standards (DS). Chaque courbe correspond à la variation d'une déviation standard : la courbe moyenne, la courbe +1DS, la courbe +2DS... Nous avons une courbe pour les garçons et une pour les filles.



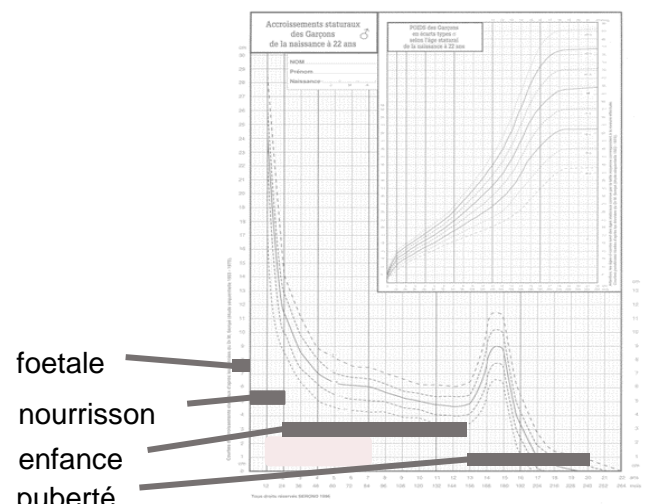
Gauche : fille ; Droite : garçon

La taille est un trait quantitatif normalement distribué (courbe de Gauss : plus on s'éloigne de la moyenne, moins il y a de monde). On a :

- 95% des individus entre -2DS et +2DS
- 2,5% des individus $\leq -2DS$ ou $\geq +2DS$
- <1‰ des individus $\leq -3DS$ ou $\geq +3DS$

La courbe de vitesse de croissance (en cm/an) possède un grand intérêt dans l'évaluation clinique d'un retard de croissance. Elle est extrêmement variable. Durant les deux premières années de la vie, les enfants grandissent extrêmement vite. Il existe quatre phases de croissance :

- La Croissance Fœtale (la plus rapide) : passage de 0 à 50cm en 9 mois.
- La Croissance du Nourrison : passage de 50 à 85cm en deux ans.
- La Croissance de l'Enfance : relativement régulière et progressivement décroissante
- La Croissance Pubertaire : pic pubertaire (un seul) qui programme la fin de la croissance, 2-3 ans après.



Cette courbe est peu souvent réalisée par les médecins généralistes même si très utile.

I. Physiologie de la Croissance et Facteurs Impliqués

Physiologie de la croissance

1. La Croissance Fœtale

La croissance fœtale correspond à 30% de la croissance totale en taille (la taille moyenne de la femme est de 1,63m et celle de l'homme est de 1,75m) mais à 5% de la croissance totale en poids. Il s'agit d'un marqueur du développement du fœtus qui peut être altéré en cas de pathologie maternelle ou fœtale. C'est pourquoi, il s'agit d'un indicateur de prise en charge ante ou postnatale. Il est important puisque la façon dont on n'est à la naissance conditionne parfaitement les risques que l'on peut avoir à l'âge adulte. Il s'agit donc d'un facteur de risque de pathologies adultes : des données épidémiologiques dans les années 1980 montrent qu'une naissance avec restriction de croissance (petit poids et taille de naissance) augmente le risque de graisse (et donc d'obésité) dans l'enfance et à l'âge adulte, d'être hypertendu ainsi que les pathologies cardio-vasculaires. Ces mécanismes ne sont pas encore totalement élucidés (épigénétique ?).

La croissance est multifactorielle et possède une grande importance indépendamment de la taille conditionne état physiologique et pathologie.

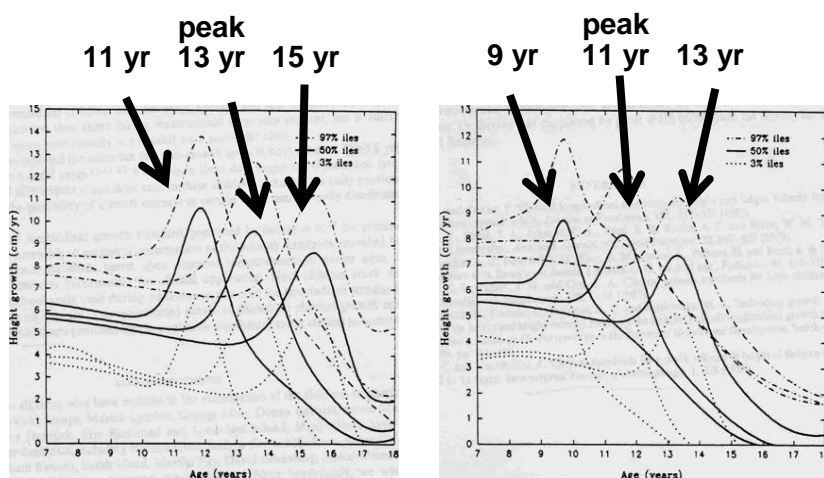
Programme foetal : programmation et conditionnement en fonction de l'environnement foetal (lié à l'épigénétique).

2. La Croissance Pubertaire

La croissance pubertaire est une composante importante de la croissance totale (environ 17% de la taille adulte). Elle est modifiée par les variations physiologiques (différents variants), pathologiques (avances et retards pubertaires) et thérapeutiques (traitements par inhibiteurs de la puberté et par les stéroïdes sexuels : pubertés précoces, retards ou absences pubertaires, grandes tailles) de la puberté.

Amplitude du pic de croissance pubertaire :

- Garçon : 27,1 +/- 4,7cm (influence de l'âge : -4,4cm/an (-3,4 à -5,4cm/an))
- Fille : 25,4 +/- 6,7cm (influence de l'âge : -6,5 à -3,8cm/an)



En résumé, la croissance pubertaire est accélérée grâce aux stéroïdes sexuels (testostérone et œstrogènes) principalement mais aussi grâce aux hormones de croissance (augmentation de la

sécrétion pendant la puberté grâce aux stéroïdes sexuels). Plus la puberté commence tôt, plus on grandit pendant celle-ci car on observe que le pic de croissance pubertaire a tendance à diminuer avec l'âge ; cependant si la puberté est trop précoce (ex : 6ans), l'enfant sera plus petit.

Facteurs Impliqués

Différents facteurs sont impliqués dans la croissance staturo-pondérale (multifactorielle) :

- Des Facteurs Génétiques : notion d'héritabilité de la taille et existence de nombreuses maladies génétiques associées à des petites tailles.
- Des Facteurs Nutritionnels : anténatal avec le rôle du placenta (insuffisance placentaire : bébé hypotrophe) et post-natal avec la carence alimentaire, les pathologies digestives (maladie cœliaque : difficulté d'absorption des nutriments) et l'obésité (apports alimentaires excessifs accélèrent la croissance).
- Des Facteurs Energétiques : le substrat (les nutriments) et l'oxygène (les enfants grandissant dans les Andes et dans l'Himalaya sont de petites tailles) ainsi que le métabolisme énergétique (mitochondries : élément très important de la croissance).
- Rôle du Cartilage de Croissance
- Des Facteurs Endocriniens (probablement pas les plus importants)

1. Les Facteurs Génétiques

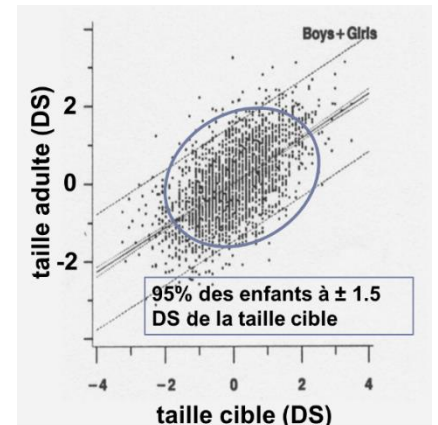
La taille est un caractère héritable. En effet, elle dépend à 85% de facteurs génétiques. L'âge de la puberté est également héritable.

La taille cible (ou moyenne des tailles des parents) peut se calculer à partir de la formule de Tanner :

$$\text{Taille Cible} = \text{moyenne (père-mère)} + 6,5\text{cm (garçon)} - 6,5\text{cm (fille)}$$

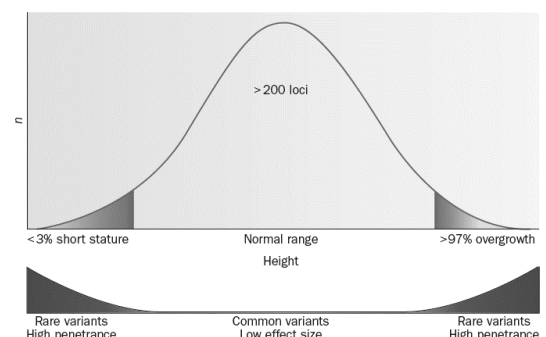
Il ne s'agit pas de la taille que l'on doit mesurer mais juste d'un concept statistique. Ce n'est pas une prédiction et il faut prendre en compte la notion d'intervalle de confiance. Les 13cm correspondent à la différence entre la taille moyenne des hommes et des femmes.

On observe que : plus les parents sont grands, plus les enfants sont grands ; les enfants sont parfois plus grands parfois plus petits que leur taille cible (ex : différence de tailles au sein d'une fratrie) et la résultante est que 95% des enfants sont à $\pm 1,5\text{DS}$ de leur taille cible (alors qu'ils sont en moyenne à $\pm 2\text{DS}$ de la taille moyenne).



La taille cible peut également être calculée de façon graphique: sur une courbe de garçon, on met la taille du père et la taille de la mère en ajoutant 12cm (= taille de la mère si c'était un homme). La taille cible est alors la moyenne des deux. Cette méthode de calcul de la taille cible a pour intérêt de rendre compte de la similarité des tailles des parents sachant qu'un enfant issu de parents concordants aura une taille réelle proche de sa taille cible tandis que des enfants issus de parents discordants auront des tailles plus hétérogènes.

Beaucoup de gènes (plus de 200 loci) interviennent au cours de la croissance mais chacun d'eux possède un effet minime. Ils sont évalués par les méthodes d'associations géniques « genome-wide ». Par contre, certaines maladies (ex : achondroplasie, nanisme) résultent de l'altération d'un gène spécifique. Il s'agit alors d'un



variant rare à forte pénétrance. Ces gènes (donc impliqués dans des maladies monogéniques) sont peu impliqués dans la régulation de la croissance normale (hypophyse, os métabolisme, rein...).

HMGA2 est le premier des 200 variants identifiés comme agissant au cours de la croissance. Il possède le plus gros effet. Une étude GWAS a déterminé une moyenne des tailles masculines et féminines en fonction des différents allèles de HMGA2. A un moment donné, trois combinaisons de deux nucléotides sont possibles :

- TT : moyenne taille homme=174,9cm et moyenne taille femme=160,4cm
- CT : moyenne taille homme=175,4 et moyenne taille femme=161,5
- CC : moyenne taille homme=176,2 et moyenne taille femme=162,2

On observe une différence en fonction du sexe, chez l'homme un C augmente la taille d'environ 0,5 cm et chez la femme un C augmente d'environ 1 cm. Il y a donc une interaction avec le sexe.

Cependant malgré toutes ces études, on ne sait pas encore bien expliquer la variation de la taille en fonction de l'ADN. Dans le futur pour dépister des maladies de la croissance, déterminer la taille en fonction de l'ADN pourrait être utile. En effet un écart signifierait une maladie de la croissance et la médecine personnalisée permettrait d'intervenir de façon optimale.

2. Les Facteurs Nutritionnels

L'IMC (Index de Masse Corporel) est facile à calculer chez l'adulte cependant chez l'enfant, une courbe de masse corporelle (de 0 à 18ans selon le sexe) est nécessaire pour suivre l'adiposité :

- 0-2ans : l'IMC augmente
- 2-6ans : l'IMC diminue
- 5-6ans : l'IMC est stable et bas
- Après 6ans : rebond d'adiposité (moment où l'IMC ré-augmente)

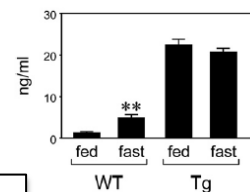
Chez l'enfant, il faut calculer l'IMC mais sans courbe, on ne peut pas l'interpréter.

Interaction importante entre nutrition, poids et croissance en taille. L'obésité accélère considérablement la croissance staturale dans l'enfance, elle accélère également la puberté et diminue le gain statural pubertaire. La croissance est donc certes plus rapide mais cependant plus courte ainsi le résultat est le même. *Le professeur a dit qu'il fallait comprendre le principe mais que les données chiffrées n'étaient pas à retenir.*

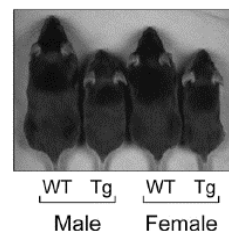
3. Les Facteurs Energétiques

Le FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21) est une hormone qui agit sur le foie, les cellules β et l'adipocyte. Un modèle animal réalisée nous montre que les souris transgéniques qui ont reçu trop de FGF21 (mâles et femelles) sont de plus petites tailles que les souris sauvages. Le FGF21 régule l'action de l'hormone de croissance : s'il y en trop, l'hormone de croissance est inactive en particulier sur le foie. Ce système permet de réguler le métabolisme en cas de carence énergétique (s'il n'y a pas assez d'énergie, celle-ci est utilisée préférentiellement pour le développement cérébral et non pour la croissance : prendre des cm est alors « suicidaire »). Le FGF21 est donc un médiateur liant le métabolisme énergétique et l'axe GH/IGF-1, c'est à dire liant l'énergie à la croissance.

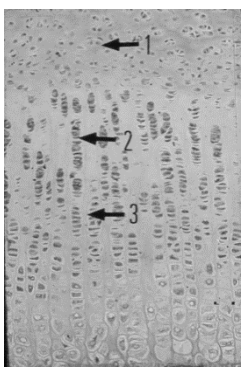
Plasma FGF21



phenotype in transgenic



4. Rôle du cartilage de croissance



On observe dans un cartilage de croissance une zone de repos (en 3), une zone de prolifération (en 2) et une zone de dégénérescence dans laquelle un réseau vasculaire agit sur la matrice osseuse (en 1).

Des défauts au niveau de ce cartilage de croissance sont à l'origine de pathologie de la croissance.

5. Les Facteurs Endocriniens

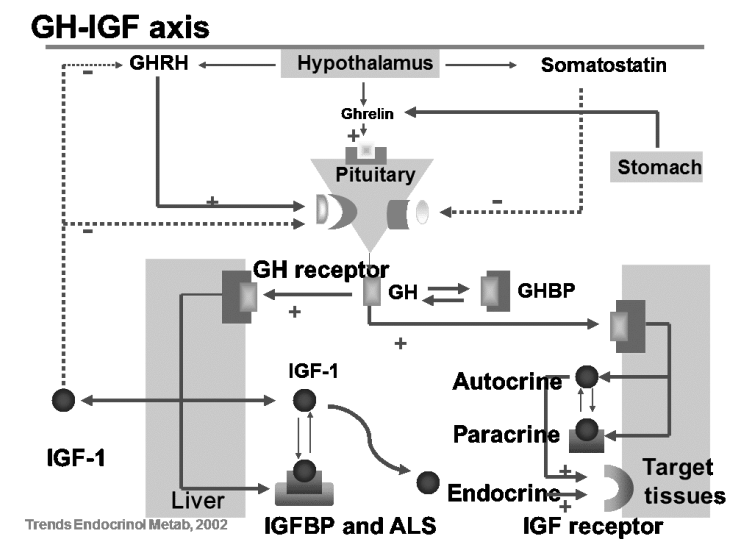
Les facteurs endocriniens sont différents en fonction de la phase de croissance :

- Période anténatale : insuline et IGF-2

Dans le diabète maternel, le glucose maternel passe dans le secteur fœtal. Il stimule les cellules β des îlots de Langerhans du fœtus qui se mettent à produire de l'insuline en excès en réponse à une hyperglycémie maternelle et fœtale (gros fœtus). Cela donne des nouveaux-nés macrosomes. A l'inverse en cas de diabète néo-natal (beaucoup plus rare), le fœtus est incapable de sécréter assez d'insuline (petit fœtus) et le nouveau-né est hypotrophe.

- Nourrisson : hormones thyroïdiennes et nutrition
- Enfant (2ans jusqu'à l'âge de la puberté) : hormone de croissance (par l'intermédiaire de IGF-1) et hormones thyroïdiennes
- Adolescent : stéroïdes sexuels et hormones de croissance

Axe GH-IGF-1



- La GH est sécrétée par l'hypophyse.
- Elle est régulée par la GHRH (+), la Ghreline (+) et la Somatostatine (-)
- Fixation sur le GH Récepteur dans le foie et au niveau de tissus cibles (cartilages de croissance, muscles et tissus adipeux).
- Production d'IGF-1 responsable de la croissance : action endocrine (foie) et paracrine-autocrine (tissus)

Au niveau des tissus, la production et la consommation sont locales tandis que l'expression par le foie permet la circulation plasmatique d'IGF-1 grâce aux protéines IGFBP et ALS (il existe un équilibre entre la forme libre et la forme liée aux protéines porteuses d'IGF-1).

Réalisation d'une expérience par souris KO pour déterminer quel est l'IGF-1 le plus important :

- KO du récepteur de croissance : absence de croissance (ex : nanisme).
- KO pour récepteurs du foie : absence d'IGF-1 plasmatique mais croissance.
- KO pour récepteurs des tissus : présence d'IGF-1 plasmatique mais les cellules arrêtent de grandir.

L'IGF-1 important est donc celui consommé localement dans les tissus.

L'hormone de croissance a une sécrétion pulsatile (ne se dose donc pas), surtout nocturne. Elle agit sur la croissance indirectement par l'intermédiaire de l'IGF-1. Elle augmente également: la synthèse protéique (muscles), la lipolyse et la glycémie.

Acromégalie : tumeur de l'hypophyse et surproduction d'hormones de croissance ; grandissement en largeur (de la tête et des membres principalement) et augmentation du risque de diabète. L'hormone de croissance agit donc sur l'ensemble du métabolisme. On parle de Gigantisme chez l'enfant, croissance en longueur car celui présente encore des cartilages de croissance.

Question : A-t-on la capacité d'agir sur la taille des individus ?

La réponse simple est non. On peut utiliser l'hormone de croissance pour aider les personnes de petite taille à grandir mais la capacité à agir reste limitée. Pour une personne de très petite taille pathologique, l'hormone de croissance peut permettre de gagner jusqu'à 35-40cm tandis qu'une personne de petite taille qui reçoit cette hormone de façon régulière pendant plusieurs années peut gagner 5-8cm. Possibilité de retarder la puberté pour agir sur la taille ? Non

II. Sémiologie de la Croissance :

La croissance est un marqueur d'état et de santé chez l'enfant. On observe la croissance (point sur une courbe) puis on réalise un raisonnement pour savoir si c'est normal ou pathologique (dans ce cas mise en place d'un traitement). De nombreux outils sont disponibles pour analyser la croissance :

- La Taille : exprimée en DS pour l'âge mais problèmes de normes : temps (les courbes des carnets de santé datent des années 1970, la taille moyenne a augmenté de 3cm environ elles ne sont donc plus représentatives de la population française), ethnies (courbes faites pour une population donnée)...
- La Vitesse de Croissance : en cm/an avec un intervalle supérieur à 1an et en DS/âge
- La Taille/Taille Cible (intérêt car norme de la famille et non de la population)
- La Taille de Naissance (terme)
- L'Âge Osseux

1. Définition du retard statural

Pas de recommandation simple, pas de référentiel en France mais définition.

- Habituelle

Retard statural : $-2DS$ /population

Cela a une faible spécificité et sélectionne 2,5% de la population soit environ 20000 enfants par classe d'âge. Il s'agit d'un nombre conséquent donc élaboration d'un autre écart à la norme.

De plus si les parents sont grands, l'enfant peut avoir un retard statural tout en restant dans les valeurs normales ($<-2DS$). Cette définition peut donc être en défaut en raison de sa faible sensibilité.

Retard statural sévère : $-3DS$. Cet écart impose une évaluation.

- Critères additionnels

On évalue donc également l'écart à la taille cible : critère habituel $-1,5DS$ ainsi que la vitesse de croissance : notion de ralentissement ou de cassure de la courbe de croissance.

Il existe deux grands types de retard statural : acquis et constitutionnel. Cependant, souvent la cause du retard statural n'est pas retrouvée. On parle alors de retard statural idiopathique.

2. Le Retard Statural Acquis

Les causes acquises sont rares, potentiellement graves (tumeurs) et accessibles à un traitement étiologique. On observe une diminution de la vitesse de croissance ainsi que de la taille/taille cible

Les principales causes acquises de retard statural sont :

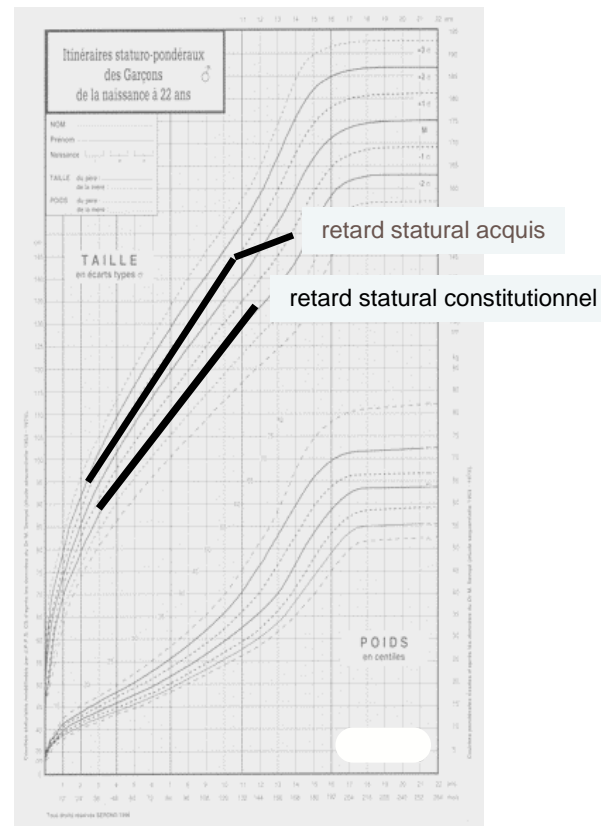
- Digestives : maladie cœliaque, maladie de Crohn, malabsorption...
- Pulmonaires : asthme (traitement), mucoviscidose
- Cardiaques
- Vasculaires : anémie
- Pathologies Inflammatoires Chroniques : arthrite juvénile (traitement), infection chronique
- Endocriniennes : hypothyroïdie, hypopituitarisme (cause+++), hypercorticisme, retard pubertaire
- Rénales : insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique
- Métaboliques : pathologies mitochondriales
- Psychogènes : nanisme psycho-social (stress chronique, maltraitance impliquant une carence psycho-affective)

A retenir : dès qu'un organe « flanche », on ne grandit pas bien.

3. Le Retard Statural Constitutionnel

Les causes constitutionnelles sont plus fréquentes et le diagnostic est important dans certains cas (ex : Syndrome de Turner). On observe une vitesse de croissance relativement conservée et le début est précoce (anténatal parfois).

Les principales causes constitutionnelles de retard statural sont :

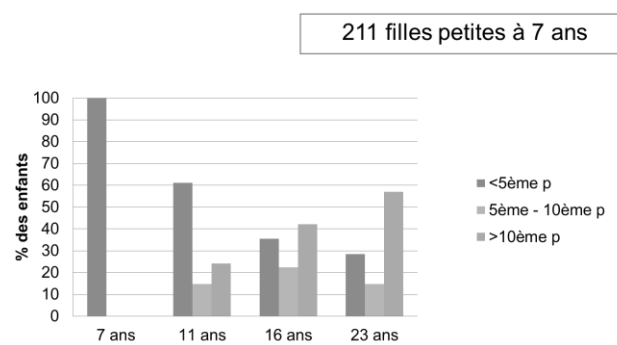


- Anomalies Cytogénétiques : trisomie 21 (jamais de diagnostic sur la taille), syndrome de Turner (moins de signes cliniques donc possible diagnostic sur la taille : enfance-début adolescence, 20cm de moins par rapport à la taille qu'elle devrait faire)
- Nombreux Syndromes Pédiatriques
- Maladies Osseuses Constitutionnelles : « caricaturales » (achondroplasie) ou plus discrètes (hypochondroplasie, dyschondrostéose)
- Petites Tailles associées à un Retard de Croissance Intra-Utérin
- Petites Tailles Familiales

En résumé, on réalise un raisonnement sur l'analyse des causes. Si on observe une taille à -2DS de façon constante, il s'agit d'un retard statural constitutionnel (grande majorité des cas). A l'inverse, si la taille de l'enfant passe de +2DS à -2DS, il s'agit alors d'un retard statural acquis ce qui est plus grave.

4. Petite taille=pathologie ?

Une expérience débutée en Grande Bretagne en 1958 a étudié le devenir à l'âge adulte des enfants avec une petite taille idiopathique à 7ans (<5è percentile = \leq -2DS). Il s'agit d'un suivi longitudinal d'une cohorte de 385 enfants (211 filles et 174 garçons) sur 20 ans. Leurs tailles ont été mesurées à l'âge de 7ans, de 11ans, de 16ans et de 27ans. On observe à l'âge de 23ans que seulement 1/3 des filles restent de petites tailles. Ainsi être petit enfant n'implique pas d'être petit une fois adulte. Les enfants ne grandissent pas forcément le long de leurs courbes.



Sf 36 est une échelle de qualité de vie (artificielle) qui donne des dimensions de la qualité de vie physique et psychiques (adéquation entre ce que l'on veut faire et ce que l'on peut faire en fonction de son état physique ou psychique). Il existe des valeurs chiffrées prouvant que la taille influe sur la qualité de vie liée à la santé des individus. Néanmoins, l'effet est limité sur le fonctionnement physique aux extrêmes du spectre (<-4SD ou >+4SD). Ainsi, la femme mesurant moins de 1,36m ou plus de 1,88m et l'homme mesurant moins de 1,50m ou plus de 2,30m seraient impactés.

5. Age Osseux

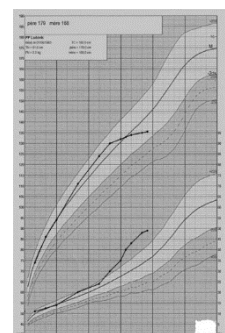
De nombreux facteurs (génétiques et hormonaux) sont impliqués dans la maturation osseuse. Sa pertinence est modeste à l'évaluation de la croissance. Il permet de prédire la taille adulte à l'adolescence avec une marge d'erreur importante (environ 20cm). La réalisation d'un examen mettant en évidence l'âge osseux en cas de retard statural de croissance présente peu d'intérêt.

III. Situations Cliniques

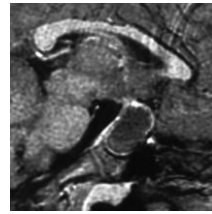
Cas Clinique 1 : Garçon de 12ans

Ralentissement de croissance dans un contexte de prise de poids. Plusieurs possibilités :

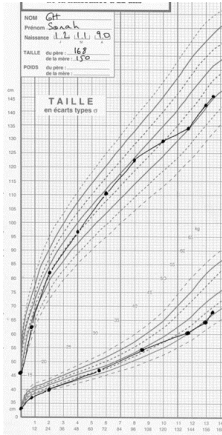
- Tumeur dans la région de l'hypophyse : Craniopharyngiome (cas ici)
- Défaut d'hormones thyroïdiennes : hypothyroïdie sévère
- Trop de cortisone : Hypercortisone



- Ou bien : retard pubertaire simple (traitement à la testostérone)



Craniopharyngiome

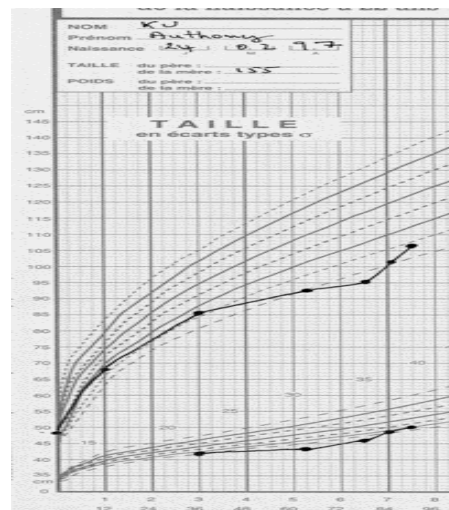


Cas Clinique 2 :

- Mère : 1,48m et polyarthrite rhumatoïde
- Père : 1,70m
- Pas de signe fonctionnel particulier et examen clinique normal.
- Bilan de brouillage : T4l 5 pmol/l (N 12-22)
TSH >500 mUI/L (N <5) = hypothyroïde
Anticorps anti-TPO très positifs = auto immune
- Traitement par T4 = reprise de la croissance

Cas Clinique 3 :

- Mère : 1,55m
- Père inconnu
- TN 48cm, PN 2730g à terme
- Antécédents psychiatriques familiaux : retard mental modéré de la mère et autisme ou retard mental dans la fratrie et la fratrie de la mère
- Famille d'accueil vers l'âge de 3ans
- Examen à 5ans : phrases de 3 mots, s'habille difficilement (pas autonome) mais examen neurologique normal et RAS par ailleurs



- Bilan à 5 ans : atrophie cérébrale modérée (IRM), IGF-1 basse mais hormone de croissance élevée et hormones thyroïdiennes et bilan usuel normaux
- Passage de -3DS à -5DS : enfant de 6ans et demi ayant la taille d'un enfant de 3ans
- Suspicion de mauvais traitements dans la famille d'accueil
- Changement de famille d'accueil
- Evolution : normalisation des paramètres biologiques et amélioration du développement psychomoteur
- Traitement psychologique

Cas Clinique 4 :

- Parents de taille moyenne
- Nombreuse consultations sans suite dans l'enfance pour retard statural
- Consultation à 16ans pour céphalées et troubles visuels
- Diagnostic : Craniopharyngiome
- Traitement hypophysaire mais troubles visuels irréversibles : séquelles visuelles

