



**HAL**  
open science

## Les troubles de la croissance chez l'enfant : hormone de croissance et conseils associés

Caroline Jullian

► **To cite this version:**

Caroline Jullian. Les troubles de la croissance chez l'enfant : hormone de croissance et conseils associés. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02480737

**HAL Id: dumas-02480737**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02480737>**

Submitted on 17 Feb 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## **THESE**

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 3 FEVRIER 2020

PAR

**Caroline JULLIAN**

Née le 2 Mars 1984 à Toulon

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**LES TROUBLES DE LA CROISSANCE CHEZ L'ENFANT :  
HORMONE DE CROISSANCE ET CONSEILS ASSOCIES**

**JURY :**

Président : Madame le Professeur Frédérique GRIMALDI

Membres : Monsieur le Docteur Thierry AUGIER

Monsieur le Docteur Jean-Marc POULIN



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

## **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean- Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

## **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

## A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

## ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

---

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien  
hospitalier Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-  
Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien

titulaire Mme Florence LEANDRO,  
Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance  
Maladie Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

# REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Madame Frédérique GRIMALDI, ma directrice de thèse, pour son aide, sa disponibilité et ses conseils durant la rédaction de ma thèse et pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,

Je remercie Monsieur Thierry AUGIER pour avoir accepté de faire partie de ce jury et pour avoir pris le temps d'évaluer mon travail,

Je remercie Monsieur Jean-Marc POULIN pour avoir accepté de siéger dans ce jury ainsi que Monsieur Philippe REGGIO. Tous deux ont su faire preuve de patience et m'ont fait confiance dès mon entrée au sein de leur officine.

Merci à Juliette, à Esteban et à leurs mamans pour avoir si gentiment répondu à mes sollicitations, avoir accepté de me transmettre leur expérience et de partager leur ressenti concernant le traitement de leurs enfants.

A ma maman adorée, pour son amour inconditionnel et sa force qu'elle m'a toujours transmise. Merci de m'avoir accompagnée, de m'avoir toujours soutenue et encouragée tout au long de mes études et dans tous les moments difficiles.

Merci à mon frère Thomas, pour ses conseils et sa présence à mes côtés au combien essentielle.

Je souhaite rendre hommage à trois hommes partis beaucoup trop tôt. A mon grand-frère Nicolas qui a su faire preuve de force et de courage, un homme d'honneur, un exemple d'intégrité et de bonté. A mon papa Jean-François qui a toujours été là pour moi. A mon grand-père Jo, le sage de la famille, je n'oublierais pas tes recettes de breuvages imaginaires et tes histoires extravagantes et cocasses qui m'ont toujours fait rire. Je sais que vous étiez fiers de mon parcours c'est pourquoi je vous dédie cette thèse.

A mes grands-parents Jacques, Nadine et Yvette, merci d'avoir été présents dans ma vie.

Merci à toute l'équipe de la pharmacie de la Touloubre avec qui c'est un plaisir de travailler tous les jours et avec qui j'ai tissé de vrais liens d'amitié : Isabelle, Laure, Séverine, Christelle sans oublier Evelyne et Stéphanie. Merci tout particulièrement à Isabelle qui n'est pas étrangère au choix du sujet de cette thèse.

Merci également à Edwige et Olivier, pour leur bonne humeur et avec qui j'apprécie vraiment de travailler.

Merci à ma meilleure amie Stéphanie, de partager avec moi mes joies et mes peines. Au bon souvenir des années passées ensemble.

Enfin, merci à toutes les personnes qui m'ont honoré de leur présence le jour de ma soutenance.

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI  
IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE  
CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »

# Sommaire

Sommaire	11
<b>INTRODUCTION</b>	<b>14</b>
<b>Partie 1 : Physiologie de la croissance</b>	<b>16</b>
<b>I. Définition</b>	<b>17</b>
<b>II. Déterminants contrôlant la croissance staturale</b>	<b>19</b>
A. Facteurs génétiques	19
B. Facteurs métaboliques	21
1. Apport nutritionnel	21
2. Métabolisme énergétique	23
C. Facteurs environnementaux	23
1. Altitude	23
2. Saisonnalité – Rythme circadien	23
3. Facteurs socio-économiques	24
4. Pratique d'une activité physique	24
5. Facteurs psycho-affectifs	25
D. Facteurs hormonaux	25
1. Axe somatotrope : Axe GH-IGF et hormone de croissance	25
Hormone de croissance	25
a- Structure	25
b- Sécrétion	27
c- Formes circulantes	31
d- Récepteur de l'hormone de croissance	31
e- Actions biologiques	32
EFFETS SUR LA CROISSANCE	34
EFFETS METABOLIQUES	35
f- Régulation de la sécrétion	36
2. Hormones thyroïdiennes	41
3. Hormones corticosurrénales : les glucocorticoïdes	42
4. Hormones gonadiques	42
5. L'insuline	43
<b>III. Déroulement de la croissance staturale normale</b>	<b>43</b>
A. Les grandes étapes de la croissance	43
1. Croissance fœtale	43
2. De 0 à 4 ans, la petite enfance	43
3. L'enfance, de 4 ans jusqu'à la puberté	44
4. Phase pubertaire	44
B. Biométrie de la croissance : suivi et surveillance de la croissance	47
1. Paramètres à évaluer	47
a- Paramètres mesurés	47

b-	Paramètres calculés _____	48
c-	Prédiction de taille finale _____	49
2.	Courbes de croissance _____	49
a-	Courbes de référence françaises et courbes de l'OMS _____	49
b-	Interprétation des courbes de croissance _____	59
C.	Evolution séculaire de la taille _____	60

## **Partie 2 : Retard de croissance staturale \_\_\_\_\_ 63**

### **I. Principales étiologies entraînant un retard statural \_\_\_\_\_ 64**

A.	Causes constitutionnelles _____	64
1.	Anomalies génétiques et malformatives _____	65
a-	Anomalies chromosomique avec petite taille _____	65
b-	Syndromes génétiques et malformatifs pédiatriques _____	68
c-	Maladies osseuses et cartilagineuses constitutionnelles _____	70
2.	Retard statural associé à une petite taille de naissance _____	71
3.	Petite taille constitutionnelle _____	72
B.	Causes acquises _____	74
1.	Retard statural secondaire à une affection chronique sévère _____	74
a-	Pathologies digestives et hépatiques _____	74
b-	Pathologies pulmonaires et cardiaques _____	75
c-	Pathologies rénales _____	75
d-	Pathologies inflammatoires chroniques _____	76
e-	Pathologies hématologiques _____	76
f-	Causes psychogènes _____	76
2.	Pathologies endocriniennes _____	77
a-	Déficit en hormone de croissance _____	77
b-	Hypothyroïdie _____	79
c-	Hypercorticisme endogène _____	80
d-	Retard pubertaire simple _____	80
3.	Retard statural d'origine iatrogène : hypercorticisme iatrogène _____	80

### **II. Diagnostic \_\_\_\_\_ 81**

A.	Analyse auxologique _____	81
B.	Enquête anamnestique familiale et constitutionnelle _____	82
C.	Examen clinique _____	83
D.	Examens complémentaires _____	83
1.	Explorations complémentaires simples _____	83
2.	Exploration de la fonction somatotrope _____	87
a-	Dosage de GH _____	87
b-	Dosages d'IGF-I et d'IGF-BP3 _____	91
c-	Imagerie hypothalamo-hypophysaire _____	92

## **Partie 3 : Thérapie par hormone de croissance \_\_\_\_\_ 95**

### **I. L'hormone de croissance médicament \_\_\_\_\_ 96**

A.	Historique _____	96
B.	Biosynthèse par génie génétique _____	97
C.	La Mécasermine : une molécule à part _____	98

<b>II. Indications et conditions de prise en charge de la somatotropine recombinante</b>	<b>99</b>
A. Indications thérapeutiques validées chez l'enfant _____	99
B. Modalités de prescription _____	102
C. Modalités de dispensation à l'officine _____	104
<b>III. Les différentes spécialités pharmaceutiques _____</b>	<b>105</b>
<b>IV. Posologie _____</b>	<b>107</b>
<b>V. Mode d'administration et dispositifs _____</b>	<b>111</b>
A. Généralités _____	111
B. Genotonorm® _____	113
C. Norditropine® _____	114
D. NutropinAq® _____	117
E. Omnitrope® _____	117
F. Saizen® _____	118
G. Umatrope® _____	119
H. Zomacton® _____	120
<b>VI. Contre-indications _____</b>	<b>121</b>
<b>VII. Intéractions et précautions d'emploi _____</b>	<b>121</b>
<b>VIII. Effets indésirables et tolérance à long terme _____</b>	<b>123</b>
A. Effets indésirables _____	123
B. Tolérance au long cours des traitements par hormone de croissance _____	124
<b>IX. Suivi Thérapeutique _____</b>	<b>126</b>
<b>X. Arrêt du traitement _____</b>	<b>126</b>
<b>XI. Efficacité et intérêt du traitement _____</b>	<b>127</b>
A. Efficacité _____	127
B. Coût du traitement _____	129
C. Qualité de vie _____	129
<b>XII. Précautions de Conservation et transport _____</b>	<b>130</b>
<b>XIII. Education thérapeutique et recommandations à l'officine _____</b>	<b>133</b>
<b><i>Partie 4 : Pratique professionnelle à l'officine _____</i></b>	<b><i>137</i></b>
I. Traitement dans l'indication « Enfant né petit pour l'âge gestationnel » _____	138
II. Traitement dans le cadre d'une petite taille idiopathique _____	145
<b><i>CONCLUSION _____</i></b>	<b><i>152</i></b>
<b><i>ABREVIATIONS _____</i></b>	<b><i>154</i></b>
<b><i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES _____</i></b>	<b><i>155</i></b>

# INTRODUCTION

La croissance est un processus extrêmement complexe influencé par différents facteurs tels que la génétique, l'apport énergétique issu de l'alimentation, l'apport d'oxygène aux cellules mais aussi des facteurs sociaux comme les conditions de vie.

La taille est par conséquent le reflet du patrimoine génétique et des conditions sanitaires et sociales de vie d'un individu. En l'absence de pathologie sous-jacente, ces influences extérieures, lorsqu'elles sont optimales, permettent à chacun d'atteindre son potentiel de croissance programmé génétiquement.

L'histoire anthropométrique s'est attachée à étudier les conditions de vie des populations et à retracer les variations de la stature en s'appuyant au départ sur les mensurations des individus masculins relevées sur les registres d' enrôlement militaire. Ce n'est qu'à partir du 19<sup>ème</sup> siècle que des données concernant les femmes ont été collectées, au départ via les registres des prisons. Au fil du temps, via l'étude de cohortes d'individus, des normes et des valeurs de référence de taille ont été définies et font l'objet de suivi et de réactualisation.

De nos jours, chaque enfant doit avoir un suivi régulier de sa croissance, relevé régulièrement sur les courbes présentes au sein de son carnet de santé.

Une anomalie du développement statural d'un enfant peut provenir de diverses causes. Certaines étiologies justifient la mise en place d'un traitement par hormone de croissance, traitement de longue durée qui nécessite des conditions d'emploi particulières. Le pharmacien, lorsqu'il est amené à dispenser ce type de médication, joue un rôle majeur dans l'accompagnement du traitement par le biais de son conseil officinal et de ce fait encourage la bonne observance essentielle à l'efficacité du protocole mis en place.

Etant donné la proximité d'exercice de pédiatres endocrinologues par rapport à mon lieu de travail, j'ai été amenée à suivre ce type de thérapeutique chez plusieurs enfants pendant plusieurs années et c'est ce qui a motivé le choix du sujet de cette thèse.

Dans un premier temps nous définirons la croissance et nous en détaillerons sa physiologie avec ses différentes phases et les déterminants qui la conditionnent.

Puis nous aborderons les situations pathologiques à l'origine d'un retard de croissance staturale.

Nous ferons ensuite le point sur la thérapeutique qu'est le traitement par hormone de croissance chez l'enfant. Nous décrirons ainsi l'évolution du mode d'obtention de ce médicament, les conditions dans lesquelles il est prescrit, les différents conseils qui peuvent être apportés aux familles de ces jeunes patients et la surveillance mise en place au cours du traitement.

Nous terminerons enfin sur deux situations cliniques de deux enfants dont j'ai pu suivre l'évolution au cours de mon exercice officinal.

# Partie 1 : Physiologie de la croissance

## I. Définition

La croissance, encore appelée développement, est la résultante de l'ensemble des phénomènes qui aboutissent à la transformation progressive de l'être humain depuis sa conception jusqu'à l'âge adulte. La croissance staturale correspond à l'allongement des os longs et à la croissance de la colonne vertébrale<sup>(1)</sup>. Elle permet à un individu d'atteindre une taille adulte dite normale<sup>(2)</sup>.

L'augmentation des dimensions du corps que sont le poids et la taille dépend d'un ensemble considérable d'effets cumulés<sup>(3)</sup>. La croissance débute après la rencontre des gamètes et se termine à la fin de la puberté<sup>(4)</sup>.

Les os longs s'allongent par la multiplication des cellules cartilagineuses du **cartilage de croissance, principal organe responsable de la croissance staturale** de l'enfant<sup>(1) (5)</sup>.

Ces os, dont la longueur est plus importante que la largeur et l'épaisseur, se composent d'une partie centrale appelée la diaphyse ou fût osseux et de deux extrémités, les épiphyses. Une région appelée métaphyse lie la diaphyse aux épiphyses<sup>(2)</sup>. Le cartilage de croissance, ou cartilage de conjugaison, est situé entre la métaphyse et l'épiphyse<sup>(5)</sup>. Le plus souvent il y a deux cartilages de croissance par os long et leur physiologie diffère. Ainsi la croissance du cartilage de l'extrémité supérieure de l'os fémoral est de 30% tandis qu'elle est de 70 % pour le cartilage distal. Les cartilages les plus actifs sont situés à proximité du genou. En effet le genou concerne 65 % de la croissance<sup>(6)</sup>.

---

(1) THIBAULT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale statur pondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(3) HENNEN G., BOUCHARD P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519 p.

(4) ROSSIGNOL S. Les grandes étapes de la croissance. Archives de pédiatrie. 2014, vol. 21, n°5, hors-série 1, p. 48-49.

(5) BOREL J.-P. Biochimie dynamique. Bruxelles : De Boeck Université, 1997, 938 p.

(6) JOUVE J.-L., BOLLINI G., LAUNAY F., et al. Cartilage de croissance et croissance en orthopédie. EMC – Appareil locomoteur. 2009, p. 1-15. [Article 14-009-A-10]

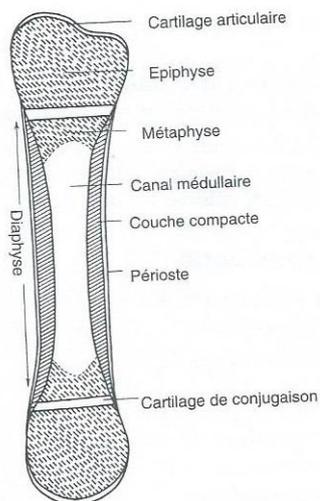


Fig. 1 : Schéma d'un os long – d'après<sup>(2)</sup>

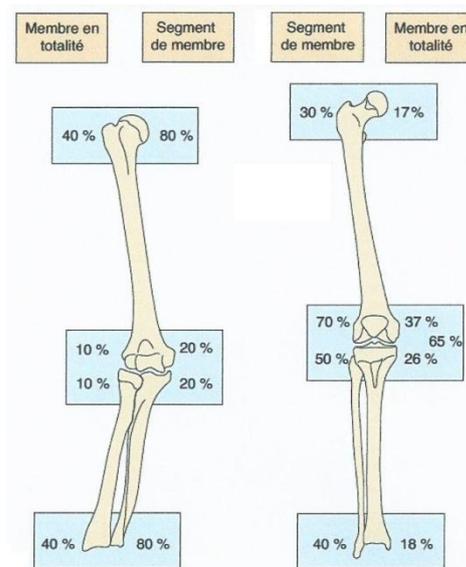


Fig. 2: Participation des différents cartilages de croissance à la croissance du membre d'après Dimeglio<sup>(6)</sup>

Le cartilage de croissance a pour seconde fonction la minéralisation calcique de l'os qui lui confère sa solidité<sup>(1)</sup>.

Il est composé de quatre zones adjacentes qui sont, de l'épiphyse vers la métaphyse :

- la couche de cellules germinales
- la zone proliférative
- la zone hypertrophique
- la zone d'ossification<sup>(2)(6)</sup>.

Il est formé de cellules, les chondrocytes, placées au sein d'une matrice extracellulaire abondante et complexe.

De type hyalin (radio-transparent), ce cartilage s'accroît de manière axiale tout en se transformant en substance osseuse vers la diaphyse entraînant ainsi l'allongement de l'os<sup>(5)</sup>.

Au sein de la couche de cellules germinales, les cellules sont petites et peu nombreuses à se diviser. Elles forment une zone de réserve.

(1) THIBAULT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale staturopondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.  
 (2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.  
 (5) BOREL J.-P. Biochimie dynamique. Bruxelles : De Boeck Université, 1997, 938 p.  
 (6) JOUVE J.-L., BOLLINI G., LAUNAY F., et al. Cartilage de croissance et croissance en orthopédie. EMC – Appareil locomoteur. 2009, p. 1-15. [Article 14-009-A-10]

L'allongement de l'os se constitue dans la zone proliférative par l'intermédiaire de cellules disposées en colonnes. Ces cellules sériées se divisent de manière intense au sommet des colonnes. La vascularisation de cette zone provient de l'épiphyse.

La zone hypertrophique est une zone de maturation dans laquelle les noyaux des chondrocytes se fragmentent. La substance fondamentale se raréfie, les cellules dégèrent.

Dans la zone d'ossification ou couche dégénérative, les cellules éclatent. Le cartilage se minéralise et un tissu ostéoïde vient remplacer le cartilage calcifié. Ce tissu ostéoïde évolue peu à peu en tissu osseux structuré <sup>(6)</sup>.

La croissance osseuse est liée à cette maturation squelettique<sup>(1)</sup>.

La soudure des derniers cartilages de conjugaison qui intervient vers 18 ans chez la femme et 21 ans chez l'homme bloque définitivement la croissance longitudinale <sup>(7)</sup>.

Une anomalie dans la structure du cartilage ou de l'os pourra perturber la croissance.

## II. Déterminants contrôlant la croissance staturale

La croissance est sous l'influence de multiples facteurs interagissant de manière complexe et différente selon la période considérée. Ils peuvent être scindés en quatre catégories <sup>(8)</sup>.

### A. Facteurs génétiques

Le patrimoine génétique d'un individu a une grande influence sur sa taille définitive et sur l'âge au démarrage de la puberté <sup>(9)</sup>. Ainsi on retrouve au sein d'un même groupe ethnique et d'autant plus au sein d'une même famille des similitudes quant à la taille des individus.

---

(1) THIBAUT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale staturopondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.

(6) JOUVE J.-L., BOLLINI G., LAUNAY F., et al. Cartilage de croissance et croissance en orthopédie. EMC – Appareil locomoteur. 2009, p. 1-15. [Article 14-009-A-10]

(7) VAN PRAAGH E. Physiologie du sport : enfant et adolescent. Bruxelles : De Boeck Université, collection Sciences et pratiques du sport, 2007, 282p.

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(9) BRAUNER R. Conduite pratique devant une anomalie de la croissance. EMC - Pédiatrie. 2008, Article 4-005-A-10, p. 1-14.

Par exemple, les Scandinaves sont en moyenne plus grands que les peuples du pourtour méditerranéen <sup>(10)</sup>.

On estime que la taille adulte finale atteinte par l'enfant est déterminée génétiquement à 70-90 % <sup>(11)</sup>.

Au sein de la population générale, l'amplitude des variations de la taille des adultes oscillant entre -2 et +2 écarts-types avoisine 25 cm. Au sein d'une fratrie cet écart est de l'ordre de 16 cm et est réduit à 1,6 cm chez les jumeaux homozygotes. Il existe une **corrélation très forte entre la taille des parents et celle des enfants** <sup>(2)</sup>. Le coefficient de corrélation (r) au sein de groupes familiaux (parent/enfant, frère/sœur) est proche de 0,5 alors que la corrélation avec les facteurs environnementaux n'excède pas 0,15.

Une étude menée sur la taille des jumeaux monozygotes et dizygotes, élevés ensemble ou séparément, confirme cette influence génétique :

- $r \approx 0,97$  chez les jumeaux monozygotes
- $r = 0,5$  chez les jumeaux dizygotes<sup>(1)</sup>.

Des études menées sur la taille finale des jumeaux montrent une différence moyenne de 2,8 cm entre deux jumeaux monozygotes par rapport à une différence de 12 cm chez des jumeaux dizygotes du même sexe <sup>(11)</sup>.

On retrouve également pour la vitesse de croissance un coefficient de corrélation proche de 0,5 au sein des groupes intrafamiliaux, quelque soit le stade de croissance (enfance ou puberté).

Globalement, pères et mères participent de manière identique à la croissance de leurs enfants. Toutefois, la corrélation devient meilleure avec la mère pour les filles dès l'âge de 8 ans <sup>(1)</sup>.

La taille des parents permet d'estimer la taille adulte d'un enfant par le calcul de **la taille cible**. Cette taille cible est une **projection de la taille théorique adulte basée uniquement sur le potentiel génétique de croissance** de l'individu, à l'exclusion de tout autre facteur.

---

(1) THIBAUT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale staturopondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(10) <[www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance](http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance)> (consulté le 10.10.2019)

(11) WEI C., GREGORY J. W. Physiology of normal growth. Paediatrics and Child Health. 2009, vol. 19, n°5, p. 236-240.

Elle se calcule par la formule de Tanner :

- pour un garçon :

$$\text{Taille cible} = (\text{taille du père (en cm)} + \text{taille de la mère (en cm)})/2 + 6,5$$

- pour une fille :

$$\text{Taille cible} = (\text{taille du père (en cm)} + \text{taille de la mère (en cm)})/2 - 6,5$$

Ce calcul est fondé sur :

- la taille parentale moyenne,
- le décalage de 13 cm entre les tailles moyennes de l'homme et de la femme.

La précision du résultat obtenu est de +/- 8,5 cm. Le chiffre obtenu donne donc un ordre de grandeur qu'il faudra utiliser avec discernement<sup>(1)</sup>.

Les gènes intervenant dans le contrôle de la croissance sont présents sur les chromosomes sexuels mais aussi sur les chromosomes homologues ou autosomes en particulier sur la deuxième paire de chromosomes aux loci 2p21 et 2q11<sup>(1)</sup>.

Le contrôle génétique de la croissance normale dépend de très nombreux facteurs interactifs (l'environnement, l'état de santé, l'alimentation) dont on ne sait pas totalement évaluer les influences respectives.

## B. Facteurs métaboliques

### 1. Apport nutritionnel

Parmi tous les éléments nutritionnels indispensables à la croissance, on retrouve : les protéides, les glucides, les lipides, le calcium, le phosphore, les vitamines et oligo-éléments. Une carence chronique d'apport en ces éléments peut avoir un retentissement important sur la croissance staturale<sup>(2)</sup>.

Le cartilage de croissance se compose majoritairement de glycosaminoglycane riches en sulfates dont la synthèse nécessite des quantités importantes de soufre. Le soufre provient principalement de la transformation des acides aminés soufrés (cystéine, méthionine). La

---

(1) THIBAULT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale staturopondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

méthionine étant un acide aminé essentiel, il ne peut pas être synthétisé par l'organisme et par conséquent doit être apporté par l'alimentation<sup>(12, 13)</sup>.

Une bonne minéralisation osseuse nécessite l'apport de calcium et de phosphore. Les apports nutritionnels journaliers conseillés sont : 450 mg pour le phosphore et 700 mg pour le calcium chez l'enfant entre 4 et 6 ans<sup>(13)</sup>. Les produits laitiers constituent une source majeure de calcium de l'alimentation. Il est recommandé pour les enfants et adolescents une consommation de 3 à 4 produits laitiers par jour<sup>(14)</sup>.

L'absorption intestinale et le transport du calcium et du phosphore font intervenir une protéine de transport : la *calcium-binding protein* (Ca-BP) dont la synthèse est stimulée par la vitamine D. Les métabolites de la vitamine D stimulent l'activité des cellules assurant la formation (les ostéoblastes) et la destruction (les ostéoclastes) du tissu osseux<sup>(13)</sup>.

Une carence en vitamine D cause une affection de l'os appelée rachitisme. Seuls 30 à 40 % de la vitamine D provient de l'alimentation (lait, produits laitiers, poissons gras, œufs), le reste résulte d'une synthèse endogène au niveau de la peau. La supplémentation systématique des laits infantiles depuis 1992 en France à 400 UI/L a entraîné une quasi-disparition du rachitisme<sup>(15)</sup>. Cependant, pour assurer un apport suffisant, on recommande une supplémentation en vitamine D :

- 1000 à 1200 UI/j pour les nourrissons allaités,
- 600 à 800 UI/j pour les enfants de moins de 18 mois recevant un lait enrichi en vitamine D contre 1000 à 1200 UI/j pour ceux qui reçoivent un lait de vache non enrichi en vitamine D,
- 80 000 à 100 000 UI deux fois par hiver à 3 mois d'intervalle (novembre et février) pour les enfants de 18 mois à 5 ans,
- 80 000 à 100 000 UI deux fois par hiver à 3 mois d'intervalle (novembre et février) chez l'adolescent entre 10 et 18 ans<sup>(16)</sup>.

Citons encore quelques nutriments spécifiques nécessaires :

- La vitamine C et le cuivre utiles pour la formation du collagène,

---

(12) BRIEND A. Retards de croissance d'origine nutritionnelle, quelles données et quelles solutions en 2014 ? Archives de pédiatrie. 2014, vol. 21, n° 5S1, p. 98-99.

(13) VASSON M.-P., JARDEL A. Principes de nutrition pour le pharmacien. Londres : Tec [et] Doc, 2005, 475

(14) <[www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide\\_alimentaire\\_tous.pdf](http://www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_alimentaire_tous.pdf)> (consulté le 10.10.2019)

(15) MALLET E. Vitamine D. EMC-Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2010, article 4-002-G-10, p.1-7.

(16) BACCHETTA J. Vitamine D en pédiatrie. EMC-Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2018, article 4-002-G-10, p.1-10.

- La vitamine K intervenant dans la minéralisation osseuse,
- Le magnésium utilisé pour la synthèse des hormones régulatrices du métabolisme calcique,
- Le zinc composant d'un grand nombre d'enzymes contrôlant diverses voies métaboliques <sup>(12)</sup>.

La malnutrition reste la principale cause du retard statural dans les pays en voie de développement <sup>(11)</sup>.

A contrario, un apport nutritionnel excessif combiné à une activité physique réduite favorise une accélération de la croissance, de la maturation osseuse et une puberté précoce <sup>(11)</sup>.

## 2. Métabolisme énergétique

L'absorption et la transformation des nutriments évoqués précédemment supposent le bon fonctionnement des organes intervenant dans la digestion. Une maladie chronique affectant par exemple le foie ou l'intestin entraîne souvent un retard de croissance <sup>(1)(2)</sup>.

Une croissance normale requiert aussi l'état physiologique des grandes fonctions du corps humain telles que la fonction excrétoire (système rénal), la fonction circulatoire (système cardio-vasculaire) et la fonction respiratoire (appareil pulmonaire) <sup>(1)(2)</sup>.

## C. Facteurs environnementaux

### 1. Altitude

Les individus vivant dans des zones de haute altitude, où l'air est moins saturé en oxygène, ont une taille significativement plus petite que celle des individus vivant en bord de mer <sup>(1,11)</sup>.

### 2. Saisonnalité – Rythme circadien

La croissance est rythmée par les saisons : elle est un peu plus rapide au printemps et en été et ralentit en automne et en hiver <sup>(1)</sup>. L'exposition plus importante aux rayonnements ultraviolets

---

(1) THIBAUT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale statur pondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(11) WEI C., GREGORY J. W. Physiology of normal growth. Paediatrics and Child Health. 2009, vol. 19, n°5, p. 236-240.

(12) BRIEND A. Retards de croissance d'origine nutritionnelle, quelles données et quelles solutions en 2014 ? Archives de pédiatrie. 2014, vol. 21, n° 5S1, p. 98-99.

b (UVB) l'été accroît ainsi la synthèse de vitamine D3 ou cholécalciférol par les cellules de la peau.

Le respect d'une durée minimale de sommeil est un facteur indispensable pour une croissance réussie. Entre 4 et 8 ans on recommande une durée moyenne quotidienne de sommeil de 12h<sup>(17)</sup>.

### 3. Facteurs socio-économiques

Lorsqu'on classe des individus originaires d'une même ethnie en catégories socio-économiques, on s'aperçoit, qu'à âge égal, les enfants de milieux défavorisés sont plus petits et ont une puberté plus tardive que les enfants issus de milieux socio-économiquement favorisés.

Les conditions de logement, l'insalubrité, le bruit, la pollution sont autant de facteurs pouvant altérer une hygiène de vie convenable indispensable au bon déroulement de la croissance<sup>(1)</sup>.

### 4. Pratique d'une activité physique

Les effets de l'activité physique sur la taille, la puberté et la maturation squelettique sont variables<sup>(11)</sup>. L'activité sportive régulière et contrôlée est bénéfique pour la santé de l'enfant : elle participe à son équilibre nerveux, nutritionnel et métabolique et par conséquent à sa croissance. La pratique intensive peut occasionner un surcroît de stress, de fatigue et provoquer un retard d'installation de la puberté souvent observé chez les jeunes filles gymnastes<sup>(11)</sup>.

D'autre part la pratique de l'ordre de 10 à 20 h de sport par semaine peut impacter sur le cartilage de croissance. Le risque traumatique, tel que la fracture, sur ce cartilage peut entraîner sa destruction : l'épiphyse et la métaphyse se soudent stoppant l'accroissement en longueur de l'os.

Une étude américaine menée par le Centre médical de l'Université de Loyola en Californie a montré que l'âge de l'enfant indique le temps maximum de pratique sportive hebdomadaire. Ainsi pour un enfant de 6 ans il est recommandé de ne pas dépasser 6 heures de pratique sportive par semaine, entraînement et compétition comprises<sup>(18)</sup>.

---

(1) THIBAUT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale staturopondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.

(11) WEI C., GREGORY J. W. Physiology of normal growth. Paediatrics and Child Health. 2009, vol. 19, n°5, p. 236-240.

(17) BERTHELOT-LEBRUN E. Bien grandir : accompagner la croissance de son enfant de 0 à 20 ans. Vergèze : Thierry Souccar, 2012, 236 p.

(18) <[www.irbms.com/le-temps-de-pratique-sportive-chez-lenfant](http://www.irbms.com/le-temps-de-pratique-sportive-chez-lenfant)> (consulté le 10.10.2019)

## 5. Facteurs psycho-affectifs

Une carence affective liée à un environnement psychologique défailant ou négatif peut se répercuter de manière considérable sur la croissance : l'enfant négligé peut cesser de grandir, on parle alors de nanisme psychosocial<sup>(2)</sup>.

### D. Facteurs hormonaux

Les hormones endocriniennes sont indispensables au bon déroulement de la croissance de l'enfant. Elles agissent directement sur le cartilage de croissance des os par la multiplication et la maturation des chondrocytes mais aussi sur les muscles, les viscères et le cerveau permettant ainsi une croissance et une maturation harmonieuse de l'organisme.

#### 1. Axe somatotrope : Axe GH-IGF et hormone de croissance

L'hormone de croissance aussi appelée GH pour *Growth Hormone* ou *Somatotropin Hormone* (STH), joue un rôle primordial dans le contrôle de la croissance. Malgré des effets directs sur beaucoup d'organes, son action est principalement médiée par d'autres protéines prenant part à cet **axe de régulation de la croissance nommé axe somatotrope**<sup>(19)</sup>.

### *Hormone de croissance*

#### a- Structure

L'hormone de croissance ou hormone somatotrope est un polypeptide de 191 acides aminés (aa), d'un poids moléculaire de 22 kDa, synthétisé, sécrété et stocké par les cellules somatotropes de l'hypophyse antérieure ou adénohypophyse<sup>(19, 20)</sup>. Ces cellules synthétisent deux monomères de l'hormone de croissance :

- La protéine de 191 aa et de 22 kDa, qui est la forme circulante dominante,
- Une protéine de 20 kDa obtenue par épissage alternatif de l'ARNm, dénuée des amino acides 32 à 46<sup>(21, 22)</sup>.

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.

(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.

(21) <[www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HORMONE\\_CROISSANCE.pdf](http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HORMONE_CROISSANCE.pdf)> (consulté le 10.10.2019)

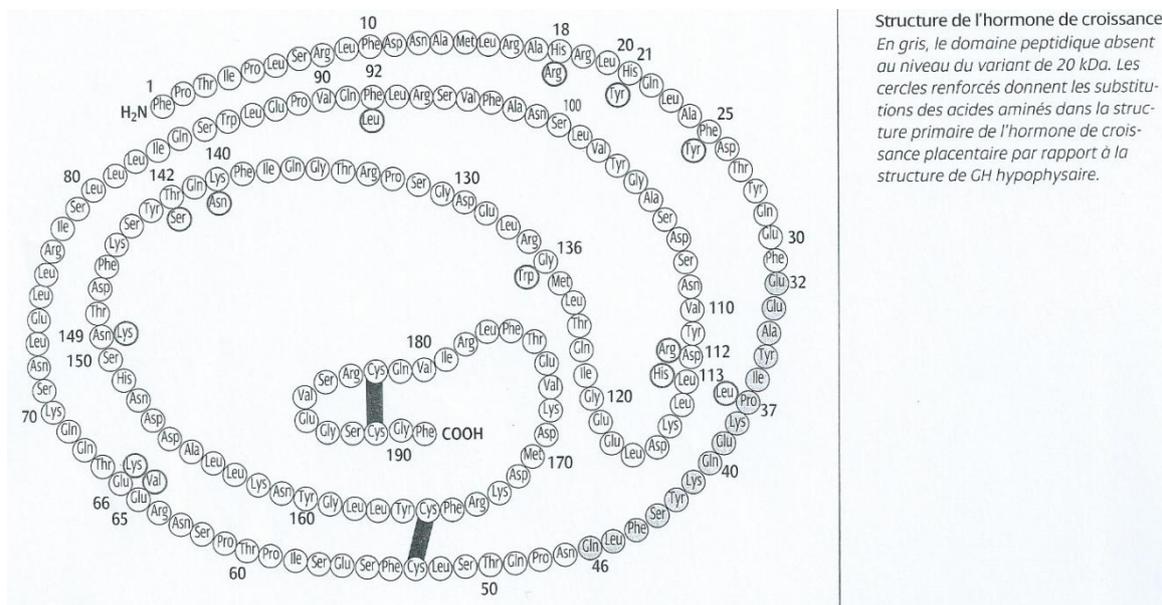
(22) LAHLOU N., ROGER M. Physiologie de la sécrétion de l'hormone de croissance. Médecine Thérapeutique Endocrinologie et Reproduction. 2002, vol. 4, numéro spécial 1, p. 4-14.

Ces deux isoformes de GH sont codés par un seul gène : le gène hGH-N (h pour human, N pour normal) ou GH1 situé sur le bras long du chromosome 17.

Le locus génomique de l'hormone contient cinq gènes :

- le gène hGH-N,
- le gène hGH-V (V pour variant) ou GH2, qui code l'hormone de croissance placentaire (ou PGH) sécrétée de manière importante par le placenta dans le sang maternel pendant la grossesse lorsque s'interrompt peu à peu la sécrétion de la GH hypophysaire maternelle,
- les gènes CS-L, CS-A, CS-B qui codent les somatomammotropines chorioniques (ou hCS), hormones lactogènes placentaires sécrétées dans le sang maternel, qui se substituent à GH pour ses actions sur le métabolisme maternel pendant la grossesse. Ces lactogènes ont toutefois des effets somatotropes très faibles<sup>(3)</sup>.

La structure tertiaire de la GH humaine de 22 kDa, forme biologiquement active, comprend deux ponts disulfures intracaténaire formés par quatre résidus cystéine (Cys<sub>53</sub>-Cys<sub>165</sub> et Cys<sub>182</sub>-Cys<sub>189</sub>) et quatre hélices. Les hélices 1, 2, 3, et 4 correspondent respectivement aux acides aminés 9-34, 72-92, 106-128 et 155-184<sup>(20)</sup>.



**Fig. 3 : Structure de l'Hormone de croissance ou Growth Hormone (GH)<sup>(3)</sup>**

(3) HENNEN G., BOUCHARD P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519 p.

(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.

## b- Sécrétion

Les cellules somatotropes représentent près de la moitié de l'ensemble des cellules de l'adénohypophyse <sup>(19)</sup>. Elles sécrètent simultanément dans la circulation sanguine les monomères de 20 et 22 kDa qui circulent sous forme libre ou liée à des protéines<sup>(3)</sup>. Comme pour les autres hormones hypophysaires, cette sécrétion se fait selon un mode pulsatile contrôlé par l'hypothalamus <sup>(21)</sup>. Il y a pendant le nyctémère des **pics de sécrétion**, entre 8 et 13 par 24 heures (3 à 5 pics nocturnes chez l'enfant), avec une amplitude maximale pendant le sommeil<sup>(20)</sup>.

Ces pics sont liés aux repas, à l'effort musculaire et au stress. Ils peuvent atteindre 30 ng/ml <sup>(21)</sup>.

Entre les pics, les concentrations sont faibles, voire indécélables <sup>(23)</sup>.

La demi-vie de l'hormone de croissance est courte : elle varie entre 20 et 30 minutes<sup>(19)</sup>.

Les valeurs usuelles des concentrations de GH plasmatique basale chez l'enfant (entre 0 et 19 ans) sont d'environ 10 ng/ml <sup>(23)</sup>.

Cette sécrétion est influencée par différents facteurs :

- Le sommeil

Chez la majorité des sujets, la **sécrétion de GH est maximale la nuit pendant le sommeil** <sup>(20)</sup>. Elle atteint son niveau le plus haut en première partie de nuit, avec des pics pouvant aller jusqu'à 30-40 ng/ml, lors du début de l'endormissement et lors des phases 3 et 4 du sommeil (ondes lentes) alors qu'elle est minimale pendant les phases de mouvements oculaires rapides (REM-Rapid Eye Movement) du sommeil paradoxal <sup>(20, 24)</sup>.

Le taux de sécrétion demeure toujours plus élevé pendant le sommeil même lorsque celui-ci est décalé par rapport à son horaire habituel <sup>(20)</sup>.

---

(3) HENNEN G., BOUCHARD P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519 p.

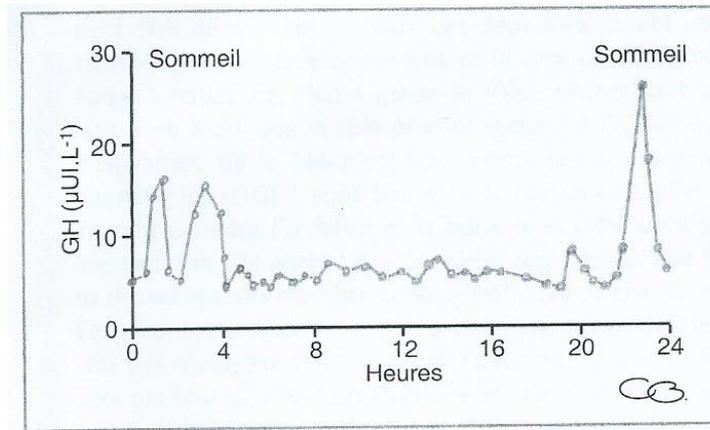
(19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.

(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.

(21) <[www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HORMONE\\_CROISSANCE.pdf](http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HORMONE_CROISSANCE.pdf)> (consulté le 10.10.2019)

(23) BAYLE M., CHEVENNE D., DOUSSET B., et al. Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance. Annales de Biologie clinique. 2004, vol.62, n°2, p.155-163.

(24) CHANSON P., YOUNG J., GUILLEMIN R. Traité d'endocrinologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007, pagination multiple- [VIII] p. de pl.



Profil nyctéméral de sécrétion de la GH chez le sujet normal. GH : *Growth Hormone* (hormone de croissance).

**Fig. 4 : d'après <sup>(19)</sup>**

Le cycle veille/sommeil de GH n'est pas détectable avant l'âge de 3 mois <sup>(25, 26)</sup>.

- L'âge

L'hormone de croissance est sécrétée dès le 3<sup>ème</sup> mois de la vie fœtale, elle diminue dans la deuxième moitié de la grossesse puis subit un pic en période néonatale <sup>(26)</sup>.

Le rythme de sécrétion est le plus important chez le nouveau-né. Il se réduit très nettement dans la période anté-pubertaire puis s'accélère à nouveau pour atteindre son paroxysme en fin de puberté où les taux de production sont triplés. Il diminue ensuite avec l'âge.

Le taux de sécrétion dépasse 1200 µg/m<sup>2</sup> chez l'adolescent alors qu'il est inférieur à 60 µg/m<sup>2</sup> chez les sujets âgés. La diminution des taux circulants chez le sujet âgé provient de la diminution de production de GH liée principalement à une forte baisse de l'amplitude des pics de sécrétion, de l'augmentation de sa clairance métabolique et de la diminution de l'effet du sommeil <sup>(20)</sup>.

La production de GH diminue de 14 % par décennie dès l'âge de 20 -25 ans <sup>(24)</sup>.

(19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.

(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.

(24) CHANSON P., YOUNG J., GUILLEMIN R. Traité d'endocrinologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007, pagination multiple- [VIII] p. de pl.

(25) PINGAUD C. Retards de croissance staturale et traitement substitutif par hormones de croissance. Sous la direction de Martine DAOUST. Université de Picardie : Faculté de Pharmacie d'Amiens, 2002.

(26) LIMAL J.-M. Endocrinologie périnatale. Rueil-Malmaison : Doin, 2005, 413 p.

- Métabolisme et prise alimentaire

L'état de jeûne ou de réplétion alimentaire influence le profil de sécrétion de GH. L'hypoglycémie (à partir d'une chute glycémique de 200 à 300 mg/l) et le jeûne stimulent la sécrétion d'hormone de croissance alors que l'hyperglycémie la freine<sup>(20)</sup>.

La sécrétion est aussi stimulée par l'apport de protéines et l'administration par voie intraveineuse d'acides aminés basiques tels que l'ornithine ou l'arginine<sup>(19)</sup>.

Une augmentation du taux d'acides gras libres (AGL) dans le sérum inhibe cette sécrétion. Toutefois en cas de dénutrition ou de malnutrition, la sécrétion de GH est accrue bien qu'il y ait une carence protéique et un taux d'acides gras libre élevé. Cela suppose une défaillance du mécanisme de régulation par rétro-contrôle<sup>(25)</sup>. Une réalimentation restaure des niveaux de pics sécrétoires normaux.

On notera que chez le nourrisson, on observe une élévation paradoxale de GH lors d'une hyperglycémie et en période postprandiale au contraire de ce qui se passe chez l'enfant plus grand et l'adulte<sup>(26)</sup>.

La masse corporelle est aussi un facteur déterminant. Un indice de masse corporelle élevé va de pair avec une diminution de la fréquence des pics sécrétoires et une baisse du taux de sécrétion. Chez les sujets obèses, la clairance métabolique de GH est augmentée<sup>(20)</sup>.

- Pratique sportive

La sécrétion de GH est activée par la pratique d'exercice physique. Il faut cependant atteindre un seuil d'intensité de l'effort conséquent pour qu'on puisse observer une élévation significative des taux de GH<sup>(20)</sup>.

- Le sexe

Le schéma de sécrétion diffère entre l'homme et la femme. Chez l'homme adulte jeune on observe des pics de sécrétion toutes les 2 ou 3 heures tandis que la fréquence des pics et les

---

(19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.

(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.

(25) PINGAUD C. Retards de croissance staturale et traitement substitutif par hormones de croissance. Sous la direction de Martine DAOUST. Université de Picardie : Faculté de Pharmacie d'Amiens, 2002.

(26) LIMAL J.-M. Endocrinologie périnatale. Rueil-Malmaison : Doin, 2005, 413 p.

valeurs basales sont plus élevées chez la femme <sup>(24)</sup>. Ainsi chez les femmes réglées, la sécrétion intégrée sur 24 heures est supérieure de 50% à celle des hommes du même âge<sup>(20)</sup>.

Toutefois, les quantités totales d'hormone de croissance sécrétées chez les sujets jeunes sont égales dans les deux sexes <sup>(24)</sup>.

Ce dimorphisme sexuel de la sécrétion de GH a pour conséquence un dimorphisme de la croissance et de la composition corporelle. Néanmoins ce dimorphisme est très dépendant de l'imprégnation stéroïdienne qui survient au cours des périodes embryonnaire et/ou périnatale <sup>(24)</sup>.

Les stéroïdes jouent également un rôle déterminant dans le maintien du profil de sécrétion de GH à l'âge adulte.

#### **Les stimulus affectant la sécrétion de l'hormone de croissance chez les êtres humains.**

---

##### **Stimulus qui augmentent la sécrétion**

Hypoglycémie  
2-Désoxyglucose  
Exercice  
Jeûne  
Augmentation du niveau circulant de certains acides aminés  
Repas protéique  
Transfusion d'arginine et de certains autres acides aminés  
Glucagon  
Stimulus stressants  
Pyrogène  
Lysine vasopressine  
Différents stress psychologiques  
Assoupissement  
L-Dopa et agonistes  $\alpha$ -adrénergiques qui pénètrent dans le cerveau  
Apomorphine et autres agonistes du récepteur de la dopamine  
Estrogènes et androgènes

##### **Stimulus qui diminuent la sécrétion**

Sommeil REM  
Glucose  
Cortisol  
AGL  
Médroxyprogestérone  
Hormone de croissance et IGF-I

**Fig. 5 : d'après <sup>(27)</sup>**

---

(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.

(24) CHANSON P., YOUNG J., GUILLEMIN R. Traité d'endocrinologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007, pagination multiple- [VIII] p. de pl.

(27) GANONG W. F., BARRETT K., BARMAN S., et al. Physiologie médicale. 3e éd. Bruxelles : De Boeck, 2012, 718 p.

### c- Formes circulantes

L'hormone de croissance en tant que monomère est présente dans la circulation sanguine soit sous forme libre, soit sous forme liée à des protéines porteuses spécifiques. On retrouve aussi des formes acides, des formes dimériques (liaisons de type non covalentes ou ponts disulfures) et oligomériques (agrégats de 3 à 5 monomères), ainsi qu'une protéine de 17 kDa privée des 43 premiers acides aminés (sans activité sur la croissance) <sup>(20,23)</sup>.

La moitié de la réserve circulante de GH se trouve sous forme liée : c'est un réservoir qui permet de compenser les fluctuations de sécrétion. Les concentrations plasmatiques mesurées par dosage radio-immunologique représentent à la fois les formes libre et liée <sup>(27)</sup>.

Les protéines de liaison sont l' $\alpha$  2-macroglobuline et la *Growth Hormone Binding Protein* ou GH-BP <sup>(23)</sup>. La GH-BP est une glycoprotéine de 61 kDa à haute affinité et faible capacité, issue du clivage protéolytique du récepteur membranaire de GH.

Le taux de GH-BP évolue avec l'âge : indétectable dans le sang du cordon, il augmente jusqu'à son niveau maximum atteint chez le jeune adulte, puis diminue rapidement au-delà de 50 ans de manière plus importante chez l'homme que chez la femme.

Ce taux est un bon indicateur de la sensibilité des tissus à l'hormone de croissance <sup>(19)</sup>.

### d- Récepteur de l'hormone de croissance

Le récepteur membranaire de GH (GHR pour *Growth Hormone Receptor*) très ubiquitaire, est présent dans la plupart des tissus : les os, le foie, les muscles squelettiques, le tissu graisseux, le cerveau, le cœur, le rein, les gonades <sup>(19)</sup>... Il s'agit d'une protéine de 620 amino-acides et 70 kDa composée d'une région extracellulaire de grande taille, d'un seul domaine transmembranaire (de 24 acides aminés) et d'une région cytoplasmique <sup>(20, 27)</sup>. Il appartient à la superfamille des récepteurs de cytokine de classe I et présente une homologie de structure avec d'autres récepteurs, notamment ceux de l'érythropoïétine, de l'interféron, de la prolactine <sup>(19)</sup>.

---

(19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.

(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.

(23) BAYLE M., CHEVENNE D., DOUSSET B., et al. Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance. Annales de Biologie clinique. 2004, vol.62, n°2, p.155-163.

(27) GANONG W. F., BARRETT K., BARMAN S., et al. Physiologie médicale. 3e éd. Bruxelles : De Boeck, 2012, 718 p.

La somatotropine possède deux sites de liaison au récepteur :

- le site 1 à haute affinité : acides aminés placés au niveau de la grande boucle et de l'hélice 3,

- le site 2 à faible affinité : acides aminés des hélices 1 et 3 <sup>(20)</sup>.

Lorsque GH se lie à une molécule de récepteur via son site 1, cela entraîne la liaison d'une seconde molécule de récepteur au site 2 formant ainsi un complexe hétérotrimérique GHR-GH-GHR. Ceci déclenche la phosphorylation d'une tyrosine kinase, la JanusKinase 2, qui active alors plusieurs cascades intracellulaires de signalisation. Signalons en particulier la voie des protéines STAT 5, facteurs de transcription cytoplasmiques, qui, une fois phosphorylés, migrent dans le noyau pour y activer la transcription de gènes <sup>(20, 27)</sup>.

#### e- Actions biologiques

Même si l'hormone de croissance exerce une grande variété d'effets directs sur de multiples organes, **la plupart de ses actions sont médiées par les facteurs de croissance IGFs** (pour *Insulin Like Growth Factors*) <sup>(28, 29)</sup>.

Ces intermédiaires, aussi appelés somatomédines, sont des facteurs de croissance polypeptidiques **secrétés** par l'ensemble des tissus mais **de façon prédominante par le foie**. Les principales somatomédines circulantes sont le facteur de croissance analogue à l'insuline I (IGF-1 ou somatomédine C) et le facteur de croissance analogue à l'insuline II (IGF-II) <sup>(27)</sup>.

IGF-I et IGF-II sont des peptides étroitement apparentés à l'insuline et à la relaxine <sup>(27)</sup>.

Dans le plasma les IGFs se lient à des protéines de liaisons les *IGF-Binding Protein* (IGF-BP), synthétisées majoritairement par le foie et localement dans de nombreux tissus<sup>(3)</sup>. Il existe 6 molécules différentes d'IGF-BP, la plus abondante étant IGF-BP3 responsable de 95% de la liaison <sup>(27)</sup>.

---

(3) HENNEN G., BOUCHARD P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519 p.

(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.

(27) GANONG W. F., BARRETT K., BARMAN S., et al. Physiologie médicale. 3e éd. Bruxelles : De Boeck, 2012, 718 p.

(28) KAMENICKY P., LOMBES M., CHANSON P. Nouveaux aspects de la physiologie et de la physiopathologie de l'hormone de croissance. Annales d'endocrinologie. 2010, vol. 71, supplément 1, p.25-32.

(29) CASTELL A.-L., SADOUL J.-L., BOUVATTIER C. L'axe GH-IGF-I dans la croissance. Annales d'endocrinologie. 2013, vol. 74, supplément 1, p. 33-41.

L'entité IGF-I liée à IGF-BP3 s'associe à une protéine acide labile (ALS) pour former un complexe ternaire <sup>(3,30)</sup>. La production et la synthèse d'IGF-BP3 et d'ALS sont GH-dépendantes. IGF-BP1, 2, 4, 5 et 6 essentiellement intra-tissulaires, pourraient exercer des effets paracrines directs et moduler les effets des IGF<sup>(3)</sup>.

L'**IGF-I**, peptide de 70 acides aminés, dont la synthèse et la sécrétion en période post-natale sont stimulées par GH, est un **facteur de croissance majeur**. Il possède une **activité importante de stimulation de la croissance du muscle squelettique et du cartilage de conjugaison**. Sa concentration plasmatique augmente au cours de l'enfance, atteint son pic au moment de la puberté puis décline parallèlement à la GH après l'âge de 40-50 ans <sup>(19, 27)</sup>. IGF-I intervient également chez l'embryon et le fœtus mais de manière indépendante de GH <sup>(27)</sup>.

L'IGF-II, peptide de 67 acides aminés, est quant à lui indépendant de l'hormone de croissance. Il intervient dans la croissance de l'embryon, du placenta et du fœtus mais ne semble pas participer à la croissance post-natale. Chez l'adulte, son gène s'exprime uniquement dans les méninges et le plexus choroïde <sup>(3, 27)</sup>.

Les IGFs se fixent sur des récepteurs membranaires propres à chacun d'eux.

IGF-I possède des effets métaboliques de type insulinique : il stimule l'anabolisme protidique comme l'hormone de croissance mais favorise, à l'inverse de GH, l'hypoglycémie. A dose modérée IGF-I est lipolytique alors qu'à doses élevées il stimule la lipogenèse<sup>(27)</sup>.

L'axe GH-IGF-I est un élément clé de la croissance dont l'intégrité est indispensable pour une croissance postnatale normale.

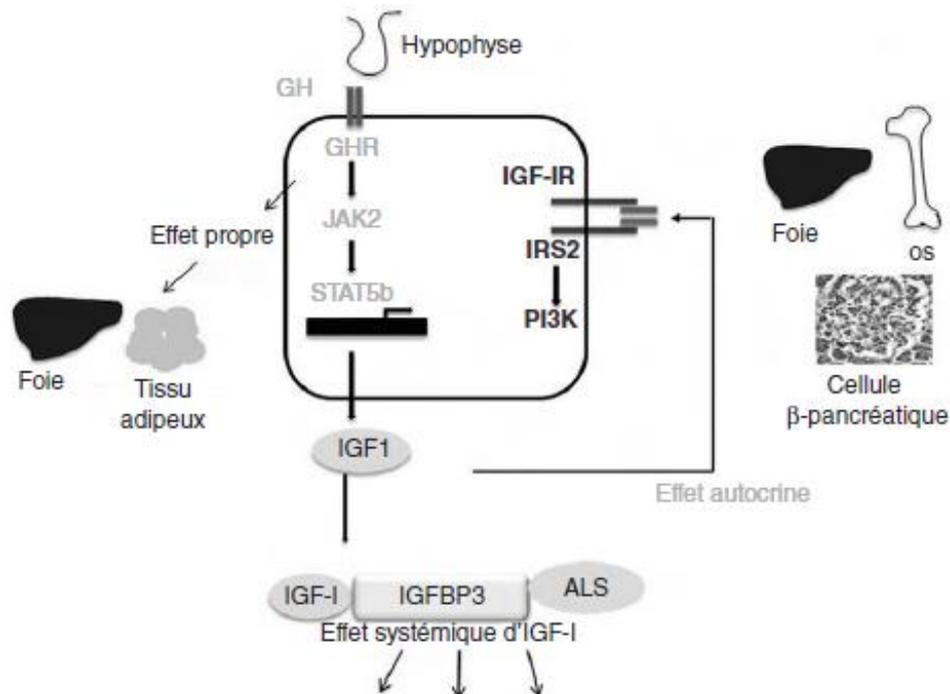
---

(3) HENNEN G., BOUCHARD P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519 p.

(19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.

(27) GANONG W. F., BARRETT K., BARMAN S., et al. Physiologie médicale. 3e éd. Bruxelles : De Boeck, 2012, 718 p.

(30) GAILLARD O. Insulin-like growth factor-I (IGF-I). Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2001, vol.16, n°1, p. 15-17.



**Fig. 6 : Axe GH-IGF-I**  
D'après <sup>(29)</sup>

GH : hormone de croissance, GHR : récepteur de la GH, JAK2 : Janus Kinase 2, STAT5b : facteur activateur de la transcription, IGF-I : facteur de croissance IGF-I, IGF-BP3 : protéine de liaison de l'IGF-I, ALS : sous-unité labile acide, IGF-IR : récepteur de l'IGF-I, IRS : substrat du récepteur de l'insuline, PI3K : phosphatidyl-inositol 3 kinase.

## EFFETS SUR LA CROISSANCE <sup>(19,27)</sup>

### **GH stimule la formation d'os et de cartilage.**

Dans un premier temps, GH stimule les préchondrocytes du cartilage de conjugaison pour les différencier en chondrocytes qui produisent l'IGF-I. L'IGF-I exerce une action mitogène qui induit la multiplication des chondrocytes différenciés et par conséquent un élargissement du cartilage de conjugaison (proportionnel à la dose de GH initiale) : l'os s'accroît en longueur.

Parallèlement, GH stimule la chondrogénèse dans la couche située sous le périoste de la diaphyse des os. Il en résulte la croissance en largeur des os.

Tandis que la croissance en longueur s'interrompt dès lors qu'il y a soudure épiphysaire, la croissance en largeur peut continuer après la puberté lorsque GH est sécrétée en excès.

(19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.

(27) GANONG W. F., BARRETT K., BARMAN S., et al. Physiologie médicale. 3e éd. Bruxelles : De Boeck, 2012, 718 p.

(29) CASTELL A.-L., SADOUL J.-L., BOUVATTIER C. L'axe GH-IGF-I dans la croissance. Annales d'endocrinologie. 2013, vol. 74, supplément 1, p. 33-41.

**GH stimule également la croissance de tous les tissus mous.**

### **EFFETS METABOLIQUES** <sup>(19,27)</sup>

La GH agit sur l'ensemble des tissus de l'organisme et en particulier sur le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Son action est de manière générale opposée à celle de l'insuline.

- *Sur le métabolisme glucidique :*

GH est hyperglycémiant : elle augmente l'excrétion hépatique de glucose via l'activation de la glycogénolyse et possède un effet anti-insulinique dans le muscle en diminuant la captation du glucose.

Elle augmente également la sensibilité des cellules  $\beta$  pancréatiques aux stimuli insulinogéniques tels que l'arginine et le glucose.

- *Sur le métabolisme protéique :*

La somatotropine stimule l'anabolisme protéique : elle induit une hausse du phosphore plasmatique et une chute des concentrations circulantes de l'azote sanguin et des acides aminés.

- *Sur le métabolisme lipidique :*

GH augmente le taux circulant d'acides gras libres (AGL) et leur oxydation. Elle accélère la lipolyse, freine le stockage des triglycérides.

L'augmentation des AGL dans le plasma offre à l'organisme une source d'énergie utile lors d'une hypoglycémie, du jeûne ou dans des situations de stress.

- *Sur les électrolytes :*

L'hormone de croissance stimule l'absorption gastro-intestinale de  $\text{Ca}^{2+}$ , et diminue l'excrétion rénale de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{K}^+$ .

---

(19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.

(27) GANONG W. F., BARRETT K., BARMAN S., et al. Physiologie médicale. 3e éd. Bruxelles : De Boeck, 2012, 718 p.

#### f- Régulation de la sécrétion

La sécrétion de GH est sous la dépendance complexe de régulateurs directs, indirects, de modulateurs hormonaux et de facteurs nutritionnels<sup>(1)</sup>.

- **Régulateurs directs**

Ils agissent directement sur les cellules somatotropes via leurs récepteurs membranaires. On en dénombre actuellement quatre :

- deux neurohormones hypothalamiques que sont la somatolibérine ou somatocrine ou GH-RH (*Growth Hormone Releasing Hormone*) et la somatostatine ou SRIH (*Somatotropin Releasing Inhibiting Hormone*)
- deux peptides : la ghréline et la thyrolibérine ou TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*).

La **somatolibérine, la somatostatine et la ghréline** appartiennent à la famille des peptides neurodigestifs et **forment** à eux trois **l'ensemble régulateur neurohormonal principal** <sup>(20)</sup>.

#### **La GH-RH**<sup>(3, 20)</sup>

Le gène à l'origine de la somatolibérine est situé sur le chromosome 20 et s'exprime dans les cellules hypothalamiques du noyau arqué et du noyau ventro-médian. Il existe deux variants de la GH-RH, de 40 et 44 acides aminés, détectables principalement dans l'hypothalamus mais également dans le septum, la tige pituitaire, dans l'intestin supérieur et l'estomac, dans le pancréas et le placenta.

Lorsque la GH-RH vient se fixer sur ses récepteurs présents au sein des membranes des cellules somatotropes, des systèmes effecteurs tels que l'adénylate cyclase ou le système phosphatidyl-inositol/protéine kinase C s'activent. Cela **stimule** directement l'expression du gène de GH et **la libération de l'hormone de croissance** par l'hypophyse.

L'injection intraveineuse de GH-RH provoque une libération de GH proportionnelle à la dose administrée.

---

(1) THIBAULT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale staturopondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.

(3) HENNEN G., BOUCHARD P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519 p.

(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.

En situation d'hypoglycémie, des neurones situés dans le noyau ventro-médian sont capables de stimuler la sécrétion de GH-RH. Cette sécrétion peut également être stimulée par des neurones dopaminergiques,  $\alpha$  adrénergiques et acétylcholinergiques.

La sécrétion dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire se fait suivant un mode pulsatile et active l'expression de ses propres récepteurs.

### **La Somatostatine ou SST** <sup>(20)</sup>

La somatostatine est un peptide existant sous deux formes : l'un de 14 aa et l'autre de 28 aa. Cette hormone hypothalamique est aussi produite dans d'autres structures nerveuses telles que le cortex, le thalamus, la moelle, le cervelet et dans des organes digestifs tels que l'estomac, le duodénum, l'iléon et le pancréas. Ses concentrations les plus hautes se trouvent dans le duodénum et le cortex.

Au sein de l'hypothalamus, elle possède une action paracrine et endocrine.

Lorsqu'elle se fixe à l'un de ses récepteurs (notamment ceux de type sst2 et sst5 dans les cellules somatotropes) la somatostatine active la protéine Gi et inhibe l'adénylate cyclase. **La libération de GH est alors inhibée** mais sa synthèse n'est pas affectée.

En présence de hautes concentrations en hormone de croissance, GH exerce un rétro-contrôle négatif en stimulant la somatostatine.

En outre, la somatostatine inhibe la sécrétion des hormones thyroïdiennes, de l'insuline et du glucagon dont les effets participent à la régulation de la libération d'hormone de croissance.

### **La Ghréline** <sup>(11, 20, 27)</sup>

C'est un peptide de 28 aminoacides retrouvé principalement dans l'estomac mais dont le gène s'exprime aussi dans les neurones hypothalamiques du noyau arqué et dans l'hypophyse.

Cette pré-prohormone, dont le rôle principal est de stimuler l'appétit, est impliquée dans la régulation de GH via une action sur les récepteurs sécrétagogues de GH. C'est un **puissant stimulateur de la sécrétion de GH**.

---

(11) WEI C., GREGORY J. W. Physiology of normal growth. Paediatrics and Child Health. 2009, vol. 19, n°5, p. 236-240.

(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.

(27) GANONG W. F., BARRETT K., BARMAN S., et al. Physiologie médicale. 3e éd. Bruxelles : De Boeck, 2012, 718 p.

La libération de ghréline est inhibée par la somatostatine mais ne subit aucune influence de la part de GH.

### **La Thyrolibérine ou TRH** <sup>(3,19,20)</sup>

La TRH est un tripeptide qui se comporte comme une hormone et comme un neuromodulateur. Concernant le système nerveux, son gène s'exprime dans l'hypothalamus et dans l'hypophyse antérieure.

La TRH possède deux types de récepteurs couplés à une protéine G mais elle est rapidement inactivée sur ses sites d'action par une enzyme de dégradation.

La sécrétion de TRH hypothalamique peut ; dans certaines situations pathologiques telles que l'hypothyroïdie, l'anorexie mentale, l'insuffisance rénale chronique ; stimuler la sécrétion de GH. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une réceptivité accrue des récepteurs de la TRH à leur ligand.

La sécrétion rythmique toutes les 3-4 heures de la ghréline et de la TRH se superpose à la sécrétion de la somatostatine et de la GH-RH.

- **Régulateurs indirects** <sup>(20)</sup>

Ce sont des **neuromodulateurs qui vont agir sur GH via les régulateurs directs** cités précédemment.

### **La Galanine**

Ce peptide de 29 acides aminés, très présent dans l'hypothalamus, interagirait avec la GH-RH et/ou la somatostatine provoquant ainsi la libération de GH.

### **La Calcitonine**

Ce peptide de 32 acides aminés produit par les cellules médullaires thyroïdiennes, inhibiteur de l'activité des ostéoclastes, réduit la réponse de GH à la somatolibérine lorsqu'il est injecté chez l'homme. Cette action pourrait provenir d'une modification des taux de calcium intracellulaires.

---

(3) HENNEN G., BOUCHARD P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519 p.

(19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.

(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.

### **Le Neuropeptide Y ou NPY**

Ce peptide orexigène stimulerait chez l'animal la libération de somatostatine inhibant par conséquent la sécrétion de GH.

### **L'Acétylcholine**

Elle participe de manière conséquente à l'activation de la sécrétion pulsatile de GH. L'administration d'un agoniste cholinergique, la pyridostigmine, à des sujets jeunes, double leur taux de GH. Cet effet pourrait s'expliquer par une stimulation de la sécrétion de GH-RH ainsi que par une réduction de la disponibilité en somatostatine.

### **Les Catécholamines**

In vivo chez l'homme, la dopamine supprimerait l'action de la somatostatine expliquant ainsi son action stimulante sur la sécrétion de GH.

La stimulation des récepteurs  $\alpha$ 2-adrénrgiques provoque une libération de GH tandis que la stimulation des récepteurs  $\beta$ -adrénrgiques, par l'adrénaline en particulier, inhibe la sécrétion de GH.

### **L'acide gamma-amino-butyrique ou GABA**

Il faciliterait la sécrétion de GH par l'intervention de la galanine et des récepteurs sérotoninergiques.<sup>(20)</sup>

- **Modulateurs hormonaux**<sup>(20)</sup>

### **La leptine**

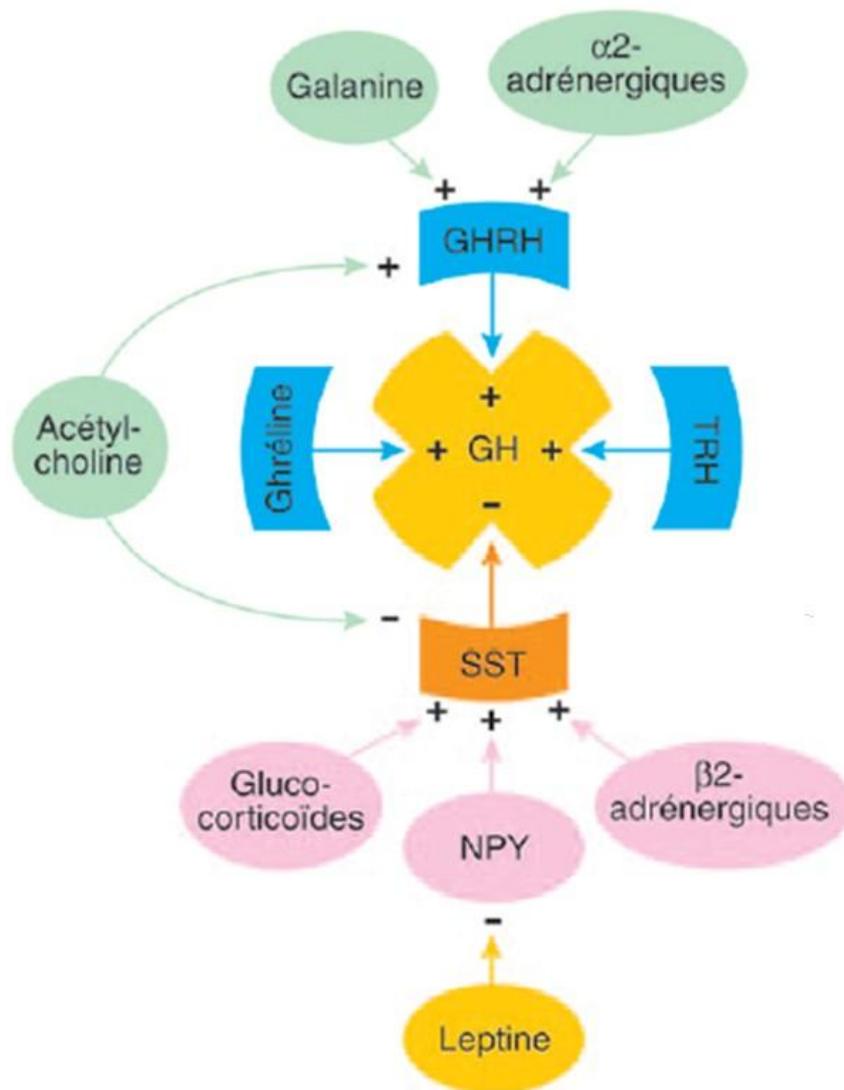
C'est une hormone anorexigène, produite en grande partie par le tissu adipeux, qui informe le cerveau sur l'état des réserves lipidiques. De plus elle stimule la sécrétion de GH probablement par induction de la sécrétion de GH-RH et par freination de celle de la somatostatine.

### **Le glucagon**

L'administration intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon induit 2 à 3 heures après une sécrétion de GH.

---

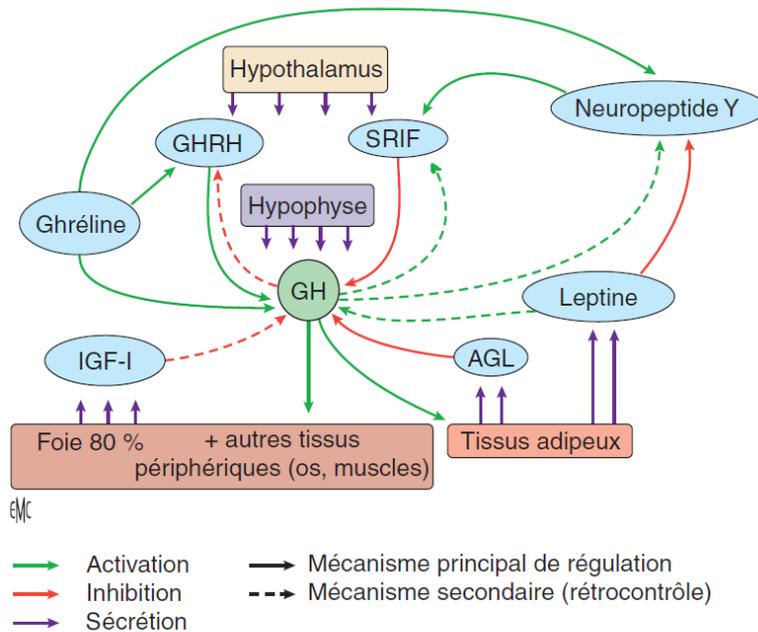
(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.



Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion d'hormone de croissance. GH : *growth hormone* ou hormone de croissance = somatotropine. GHRH : *growth hormone releasing hormone* ou somatolibérine. TRH : *thyrotropin releasing hormone* ou thyrolibérine. SST : somatostatine. NPY : neuropeptide Y.

Fig. 7 : Régulation de la sécrétion de GH,  
D'après <sup>(20)</sup>

(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.



Régulation de l'axe hypothalamus-hypophyse-hormone de croissance (GH). GHRH : *growth hormone-releasing hormone* ; IGF : *insulin-like growth factors* ; AGF : acides gras libres ; SRIF : *somatotropin release inhibiting factor*.

**Fig. 8 : Les boucles de rétrocontrôle de la sécrétion de GH, d'après <sup>(1)</sup>**

### Rétrocontrôle de la sécrétion de l'hormone de croissance <sup>(1, 20)</sup>

La sécrétion de GH est modulée par l'IGF-I qui exerce un rétrocontrôle négatif :

- au niveau hypothalamique : par stimulation de la libération de somatostatine,
- au niveau hypophysaire : par inhibition directe de la synthèse et de la sécrétion de GH.

En outre il existe une boucle courte de régulation : GH exerce un rétrocontrôle sur sa propre libération qui pourrait s'exercer grâce à la stimulation de la somatostatine.

## 2. Hormones thyroïdiennes

Elles ont un rôle important dans la croissance de par leurs effets directs ou indirects via GH.

Leurs effets ont lieu au cours de la vie fœtale et post-natale <sup>(19)</sup>.

(1) THIBAULT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale statur pondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.

(19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.

(20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.

Les hormones thyroïdiennes possèdent des effets transcriptionnels puissants sur le gène codant GH : la thyroxine (T4) induirait une synthèse accrue des ARNm propres à la GH, alors que la tri-iodothyronine (T3) agit au niveau du gène de GH en favorisant son expression et la transcription de l'ARNm <sup>(3, 31)</sup>.

Elles possèdent une action propre sur l'ossification des cartilages : elles agissent au niveau du métabolisme et de la synthèse des mucopolysaccharides, favorisent l'accrétion du calcium sur le front d'ossification et le cartilage hypertrophique <sup>(31)</sup>.

### 3. Hormones corticosurrénales : les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes influencent la sécrétion de GH de manière complexe. Ils sont indispensables pour une croissance régulière et normale car une insuffisance surrénalienne s'accompagne d'un retard de croissance. Toutefois l'hypercorticisme endogène ainsi que la corticothérapie prolongée freinent la sécrétion d'hormone de croissance, et inhibent la prolifération cellulaire du cartilage de conjugaison <sup>(19)</sup>.

Cet effet inhibiteur proviendrait d'une stimulation de la sécrétion de somatostatine, voire d'un effet sur la somatolibérine, ou encore serait lié aux perturbations métaboliques engendrées <sup>(32)</sup>.

### 4. Hormones gonadiques

Les stéroïdes sexuels jouent un rôle majeur dans la croissance et la maturation du squelette lors de la phase de croissance pubertaire<sup>(3)</sup>. Ils sont à l'origine de la poussée de croissance terminale qui permet à l'adolescent d'atteindre sa taille adulte définitive <sup>(2)</sup>. Ils agissent localement de manière directe sur le cartilage de conjugaison et par l'intermédiaire de GH et d'IGF-I en stimulant leur sécrétion <sup>(3, 19)</sup>.

Ils accélèrent la vitesse de croissance et favorisent la soudure épiphysaire marquant l'arrêt de croissance <sup>(19)</sup>.

La maturation osseuse serait, dans les deux sexes, sous la dépendance des œstrogènes - l'œstradiol chez le garçon étant obtenu par aromatisation de la testostérone. On comprend

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(3) HENNEN G., BOUCHARD P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519 p.

(19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.

(31) DEMBIERMONT M. Prise en charge des troubles de la croissance chez l'enfant. Sous la direction de Thierry DINE. Université de Lille 2 : Faculté de Pharmacie de Lille, 2003.

(32) DUCORNET B., ABIVEN G., RAFFIN6SANSON M.-L. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2005, article 10-017-G-10.

alors pourquoi la maturation osseuse est plus rapide chez la fille avec pour conséquence une taille définitive généralement plus petite que chez le garçon <sup>(2)</sup>.

## 5. L'insuline

L'insuline stimule indirectement la croissance par ses propriétés anabolisantes sur les métabolismes protéique et lipidique<sup>(19)</sup>.

### III. Déroulement de la croissance staturale normale

La croissance staturale peut être scindée en deux étapes que sont la phase fœtale et la phase post-natale. La phase post-natale se divise elle-même en trois périodes : la période de la petite enfance, la période de l'enfance et enfin la période pubertaire <sup>(19, 33)</sup>.

#### A. Les grandes étapes de la croissance

##### 1. Croissance fœtale

La croissance intra-utérine est une **phase de croissance très rapide** : 50 cm environ en 9 mois <sup>(33)</sup>. Elle est principalement sous la dépendance des apports nutritionnels utéro-placentaires, de l'insuline et de l'IGF-II mais avec peu d'influence des tailles parentales <sup>(8, 33)</sup>. Le suivi se fait par la détermination du diamètre bipariétal (diamètre de la tête du fœtus) entre la 15<sup>ème</sup> et 26<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et de la longueur fémorale lors des échographies anténatales <sup>(8)</sup>. A 10 semaines le fœtus mesure environ 3 cm. Dès lors, la croissance devient très rapide pour atteindre son pic de vitesse autour de la 20<sup>ème</sup> semaine de vie fœtale : la vitesse est de 10 cm / mois. Puis elle décroît fortement jusqu'au terme <sup>(19)</sup>.

##### 2. De 0 à 4 ans, la petite enfance

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.

(33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

La croissance post-natale durant cette période est **très rapide : l'enfant double sa taille de naissance** <sup>(34)</sup>. Les enfants passent, en moyenne, d'une taille de 50 cm à la naissance, à 60 cm à 3 mois, 70 cm à 9 mois, 75 cm à 12 mois, 80 cm à 18 mois, 90 cm à 36 mois pour atteindre généralement 100 cm à l'âge de 4 ans <sup>(10, 34)</sup>.

La vitesse de croissance est surtout très élevée durant les premiers mois puis décroît lentement :

- 25 cm / an la première année dont 10 cm sont pris les trois premiers mois de vie,
- 10 à 12 cm la deuxième année,
- 8 à 9 cm entre deux et trois ans,
- 7 cm / an la quatrième année <sup>(1, 8)</sup>.

Les facteurs nutritionnels et génétiques interviennent de manière conséquente <sup>(8)</sup>.

### 3. L'enfance, de 4 ans jusqu'à la puberté

Le **gain de taille** diminue encore mais plus faiblement et **se stabilise aux alentours de 5 à 6 cm par an** chez les garçons comme chez les filles <sup>(10)</sup>. La croissance du tronc représente un tiers de la croissance staturale globale, les deux tiers restants concernent le segment inférieur du corps <sup>(35)</sup>. La taille moyenne vers l'âge de 10 ans est de 136 cm pour les garçons et 135 cm pour les filles <sup>(1)</sup>. Cette phase dépend essentiellement des facteurs hormonaux : hormone de croissance, IGF-I et hormones thyroïdiennes <sup>(8)</sup>. La génétique intervient également : on parle de couloir de croissance <sup>(33)</sup>.

### 4. Phase pubertaire

En phase pré-pubertaire on observe souvent un ralentissement de la croissance : la vitesse de croissance peut se limiter à une valeur de 3 cm/an <sup>(34)</sup>. Puis dès le début de la puberté, qui se manifeste par l'apparition des caractères sexuels secondaires sous l'impulsion des stéroïdes

---

(1) THIBAULT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale staturopondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(10) <[www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance](http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance)> (consulté le 10.10.2019)

(33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

(34) VALLETEAU DE MOULLIAC J., GALLET J.-P., CHEVALLIER B. Guide pratique de la consultation en pédiatrie. 9e éd. Paris : Elsevier Masson, collection Médiguides, 2009, 404 p.

(35) <[www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-pediatrie/cycle2/poly/0500faq.asp](http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-pediatrie/cycle2/poly/0500faq.asp)> (consulté le 31.07.2014)

sexuels, survient une **poussée de croissance de l'ordre de 8 à 10 cm/an** <sup>(8, 19)</sup>. Cette accélération de la croissance dure entre 18 et 24 mois <sup>(19)</sup>.

Le plus souvent le développement pubertaire débute entre 10 ans ½ et 11 ans chez la fille (avec des extrêmes à 8 et 13 ans) et entre 11 ans ½ et 13 ans chez le garçon (les extrêmes allant de 10 à 14 ans)<sup>(1)</sup>. La poussée de croissance culmine et s'arrête environ deux ans plus tôt chez la fille que chez le garçon <sup>(36)</sup>.

Le pic de croissance pubertaire est plus tardif et plus ample chez les garçons. Cette disparité dans les caractéristiques du pic pubertaire explique en partie la différence de taille entre garçons et filles à l'âge adulte. On remarque d'ailleurs que les courbes de croissance des deux sexes sont globalement superposables jusqu'à l'âge de démarrage de la puberté<sup>(37)</sup>.

La ménarche (survenue des règles), qui intervient en moyenne autour de 12,8 ans, signe la fin de la période d'accélération pubertaire chez la fille <sup>(1)</sup>. Chez le garçon, la vitesse de croissance maximale a lieu vers l'âge de 14 ans <sup>(1)</sup>.

Le gain de taille pubertaire (différence entre la taille adulte et la taille au début de la puberté) avoisine 20 à 25 cm chez la fille et 25 à 30 cm chez le garçon <sup>(8, 34)</sup>.

Bien que largement dépendante des stéroïdes sexuels, la croissance pubertaire nécessite l'ensemble des facteurs indispensables à la croissance pour pouvoir se dérouler normalement <sup>(33)</sup>.

**Une vitesse de croissance inférieure à 1 cm/an signe la fin de la croissance** : elle intervient vers 16 ans chez la fille et vers 18 ans chez le garçon <sup>(4)</sup>.

La taille moyenne atteinte à la fin de la croissance est de 176 cm chez le garçon et de 164 cm chez la fille <sup>(36)</sup>.

---

(1) THIBAULT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale statur pondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.

(4) ROSSIGNOL S. Les grandes étapes de la croissance. Archives de pédiatrie. 2014, vol. 21, n°5, hors-série 1, p. 48-49.

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.

(33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

(34) VALLETEAU DE MOULLIAC J., GALLET J.-P., CHEVALLIER B. Guide pratique de la consultation en pédiatrie. 9e éd. Paris : Elsevier Masson, collection Médi-guides, 2009, 404 p.

(36) TURGEON J., BERNARD-BONNIN A.-C., GERVAIS P., et al. Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique Weber. 2e éd. Bruxelles : De Boeck, 2008, 1490 p.

(37) < [www.unsof.org/media/o1306/adolescence/html/cours-N10055.html](http://www.unsof.org/media/o1306/adolescence/html/cours-N10055.html) > (consulté le 12.10.2019)

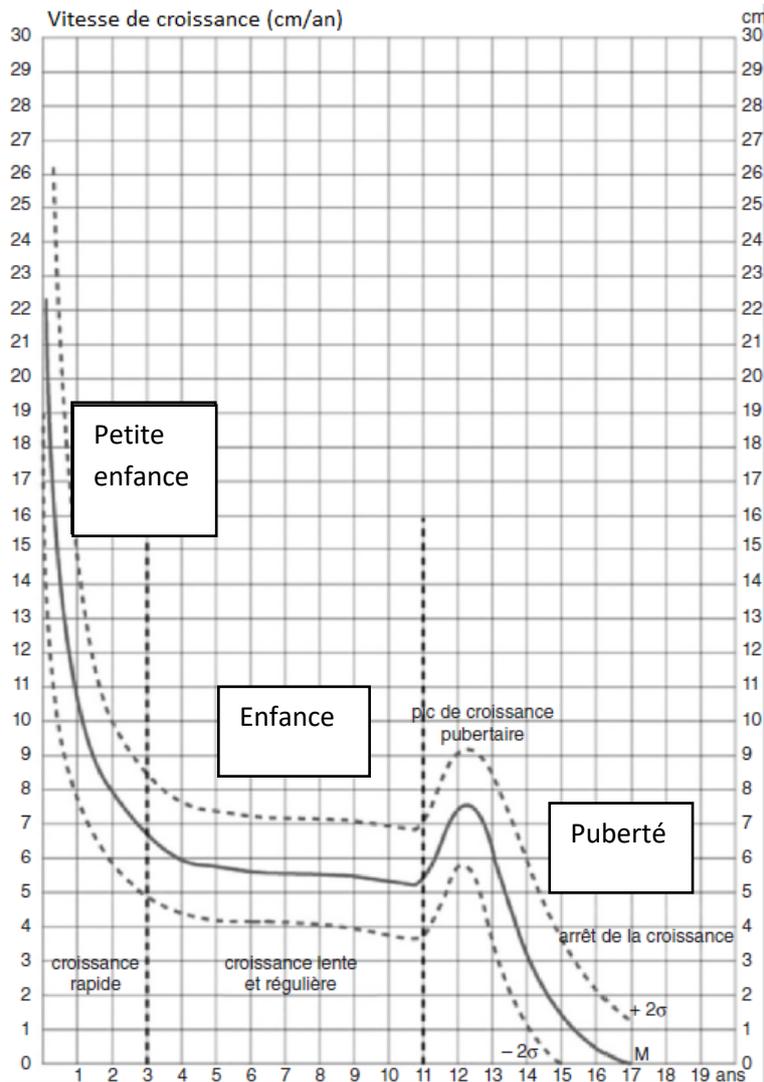
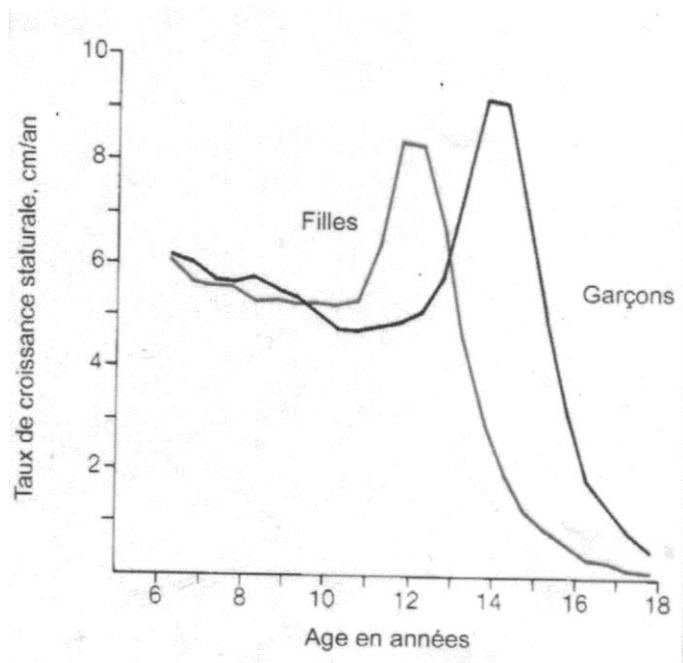


Fig. 9 : Courbe de vitesse de croissance (cm/an) chez la fille, illustrant les différentes phases de la croissance staturale (d'après<sup>(4)</sup>)

Fig. 10 : Comparaison de courbes de taux de croissance staturale moyenne chez les garçons et les filles de 6 à 18 ans (d'après<sup>(37)</sup>)



(4) ROSSIGNOL S. Les grandes étapes de la croissance. Archives de pédiatrie. 2014, vol. 21, n°5, hors-série 1, p. 48-49.

(37) < [www.unsof.org/media/o1306/adolescence/html/cours-N10055.html](http://www.unsof.org/media/o1306/adolescence/html/cours-N10055.html) > (consulté le 12.10.2019)

## B. Biométrie de la croissance : suivi et surveillance de la croissance

La croissance de l'enfant doit être suivie très régulièrement car elle reflète l'état de santé. Ainsi elle doit faire l'objet d'un contrôle à l'occasion de chaque visite médicale périodique<sup>(38)</sup>. Il est recommandé de mesurer et peser l'enfant :

- tous les mois de la naissance jusqu'à deux ans,
- au minimum tous les six mois jusqu'à six ans,
- au minimum tous les ans jusqu'à la puberté<sup>(39)</sup>.

Ce suivi idéal permet de vérifier que la taille de l'enfant s'inscrit bien dans le « couloir » de la courbe de référence avec une progression régulière<sup>(10)</sup>.

### 1. Paramètres à évaluer

#### a- Paramètres mesurés

### **La taille**

Jusqu'à l'âge de deux ans, l'enfant doit être mesuré en longueur, en position couchée à l'aide d'une toise en matière rigide, l'utilisation d'un mètre ruban devant être évitée<sup>(1, 36)</sup>. A partir de deux ans, l'enfant est mesuré debout, pieds nus et joints, les talons contre le montant vertical, tête défléchie (la ligne occiput-orbite devant être horizontale), avec une toise murale ou un stadiomètre<sup>(1, 8)</sup>. Les mesures doivent être retranscrites sur les courbes de croissance présentes entre les pages 78 et 87 du carnet de santé de l'enfant. Chaque enfant doit avoir sa courbe de croissance tracée. Le moment du passage de la mesure de la taille couchée à la taille debout devra être noté<sup>(36, 39)</sup>.

---

(1) THIBAUT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale staturopondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(10) <[www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance](http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance)> (consulté le 10.10.2019)

(36) TURGEON J., BERNARD-BONNIN A.-C., GERVAIS P., et al. Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique Weber. 2e éd. Bruxelles : De Boeck, 2008, 1490 p.

(38) <[www.pediatrie.be/fr/ii-croissance/151/2](http://www.pediatrie.be/fr/ii-croissance/151/2)> (consulté le 11.10.2019)

(39) <[www.eurekasante.fr/enfants/suivi-medical/croissance-enfants.html](http://www.eurekasante.fr/enfants/suivi-medical/croissance-enfants.html)> (consulté le 14.10.2019)

## **Le périmètre crânien**

Jusqu'à l'âge de cinq ans, la mesure du périmètre crânien doit être effectuée à chaque examen clinique.

Elle est réalisée en plaçant un mètre-ruban souple au dessus des sourcils, en passant par la bosse occipitale et au dessus des oreilles. La valeur retenue est la plus élevée en ayant pris soin d'éliminer l'épaisseur des cheveux<sup>(1)</sup>.

La courbe de périmètre crânien permet de surveiller la croissance en général (dépistage d'une insuffisance ou d'un excès de croissance) et celle du cerveau plus particulièrement afin de détecter de manière précoce des anomalies de développement du système nerveux<sup>(39)</sup>.

## **Le poids**

L'enfant est pesé déshabillé à l'aide d'une balance.

b- Paramètres calculés

## **Le rapport périmètre brachial/périmètre céphalique**

Le calcul de ce rapport se fait jusqu'à l'âge de 5-6 ans. Il est normal lorsqu'il est supérieur à 0,3. Une valeur inférieure à 0,3 signale un état de dénutrition (dénutrition sévère quand il est inférieur à 0,28)<sup>(8)</sup>.

## **La vitesse de croissance (VC)**

Elle exprime le gain de centimètres acquis en une année et peut être reportée sur des courbes (cf. Fig. 9)<sup>(38)</sup>.

## **L'indice de masse corporelle (IMC)**

L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé par l'opération suivante :

$IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 (\text{m}^2)$ . L'IMC reflète l'état nutritionnel et la masse grasse<sup>(8)</sup>.

---

(1) THIBAUT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale staturopondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(38) <[www.pediatrie.be/fr/ii-croissance/151/2](http://www.pediatrie.be/fr/ii-croissance/151/2)> (consulté le 11.10.2019)

(39) <[www.eurekasante.fr/enfants/suivi-medical/croissance-enfants.html](http://www.eurekasante.fr/enfants/suivi-medical/croissance-enfants.html)> (consulté le 14.10.2019)

### c- Prédiction de taille finale

Si la **taille cible** (abordée précédemment) donne une idée approximative de la taille finale que l'enfant devrait atteindre, elle n'est valable que dans deux tiers des cas, uniquement quand le différentiel entre les deux parents n'est pas trop important<sup>(34)</sup>.

Le pronostic de **taille définitive** est le niveau auquel on projette la taille adulte de l'enfant à partir d'éléments actuels ou recueillis antérieurement<sup>(1)</sup>. Il est établi chez des enfants en bonne santé ayant des parents de tailles extrêmes (petites ou grandes) ou lors de situations pathologiques. On prend alors en compte la taille de l'enfant, la taille des parents et la maturation osseuse. La principale méthode de prédiction de taille utilisée est celle de Bayley et Pinneau<sup>(40)</sup>.

Il faut cependant être conscient que cette méthode reste de l'ordre de la prédiction avec un certain degré d'imprécision<sup>(34)</sup>.

A un instant t du développement de l'enfant on pourra déterminer l'**âge statural** ainsi que l'**âge osseux** qui diffèrent de l'**âge chronologique**.

L'âge chronologique représente l'âge civil de l'enfant.

L'âge statural correspond à l'âge chronologique qu'aurait l'enfant si sa taille correspondait à la taille moyenne<sup>(1)</sup>.

L'âge osseux représente le degré de maturation osseuse. Il est déterminé par une radiographie du poignet et de la main gauche que l'on compare à un atlas<sup>(34)</sup>.

## 2. Courbes de croissance

### a- Courbes de référence françaises et courbes de l'OMS

Les courbes de croissance, figurant dans le carnet de santé français en vigueur jusqu'en mars 2018, ont été établies à partir d'une population d'enfants nés vers 1955 dans les quartiers sud de Paris et de la banlieue avoisinante qui ont été suivis de la naissance jusqu'à près de 20 ans<sup>(1)</sup>. Cette étude qui a débuté en 1953, était menée par trois chercheurs en pédiatrie du Centre International de l'Enfance basé à Paris : les Docteurs Nathalie Masse, Marie-Paule

---

(1) THIBAUT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale staturopondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.

(34) VALLETEAU DE MOULLIAC J., GALLET J.-P., CHEVALLIER B. Guide pratique de la consultation en pédiatrie. 9e éd. Paris : Elsevier Masson, collection Médi-guides, 2009, 404 p.

(40) BOURRILLON A., CHOURAQUI J.-P., DEHAN M., et al. Pédiatrie. 5e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, collection Pour le praticien, 2008, 832 p.

Roy-Pernot et Michel Sempé. Près de 500 enfants en bonne santé ont été examinés tous les 3 mois puis tous les 6 mois permettant le recueil d'un grand nombre de mesures.

Le mêmes enquêtes ont été menées de façon simultanée dans plusieurs capitales européennes ainsi qu'à Zurich, aux Etats-Unis et en Afrique à Dakar. Ces enquêtes menées de manière longitudinale ont permis d'établir les premières courbes de croissance dites continues (établis chez les mêmes enfants tout au long de leur croissance) <sup>(41)</sup>.

En 1993, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) analyse l'utilisation et l'interprétation des références anthropométriques. Il en résulte que les données de référence, concernant la croissance, du National Center for Health Statistics (NCHS)/OMS, recommandées pour l'usage international depuis 1977, ne sont plus représentatives.

L'OMS organise, entre 1997 et 2003, une étude multicentrique sur les valeurs de référence pour la croissance (EMRC) afin d'établir de nouvelles courbes de croissance permettant d'évaluer de développement des nourrissons et jeunes enfants de moins de 5 ans partout dans le monde. Les données ont été recueillies auprès de 8440 enfants en bonne santé venant de différents milieux ethniques et culturels (Brésil, Etats-Unis, Ghana, Inde, Norvège et Oman)<sup>(42)</sup>.

Ces nouvelles courbes, publiées en 2006, sont intéressantes pour plusieurs raisons :

- elles indiquent comment les enfants devraient grandir lorsqu'ils sont indemnes de maladies plutôt que la façon dont un petit groupe a vraiment grandi,
- elles se conforment aux pratiques « exemplaires » en matière de santé (conditions socio-économiques favorables, mère non fumeuse avant et après l'accouchement, alimentation suivant les recommandations de l'OMS, allaitement au sein exclusif pendant 4 mois minimum au cours de la petite enfance),
- elles sont applicables à l'échelle mondiale <sup>(43)</sup>.

Si l'on comparait les courbes OMS aux courbes françaises, alors en vigueur (courbes de Sempé actualisées en 1997), on constatait un écart des valeurs moyennes, principalement dans les premières années de vie. La croissance des enfants français jusqu'à l'âge de 18 ans était plus proche des courbes OMS que des courbes françaises encore employées, excepté dans les

---

(41) <[www.auxologie.com/courbes\\_croissance/index.php](http://www.auxologie.com/courbes_croissance/index.php)> (consulté le 13.10.2019)

(42) <[www.who.int/childgrowth/fr/](http://www.who.int/childgrowth/fr/)> (consulté le 13.10.2019)

(43) A health professional's guide for using the new WHO growth charts. Paediatrics and child health.2010, vol. 15, n°2, p.84-98.

6 premiers mois de vie. En effet, dans les deux premiers mois de vie, les courbes de l'OMS inquiétaient davantage au sujet d'une croissance jugée comme insuffisante que les courbes de référence françaises<sup>(44)</sup>.

L'utilisation des courbes de l'OMS en France pouvait être utile en particulier pour le suivi d'enfants allaités dont la croissance aurait dévié des courbes utilisées alors, basées sur l'observation d'enfants pour la plupart non allaités<sup>(45)</sup>.

**Les courbes de croissance de référence françaises ont été mises à jour en 2018** par l'Inserm (unité 1153/CRESS). Cette réévaluation fut rendue possible par le recueil de près de 5 000 000 de mesures de poids, de taille ou de périmètres crâniens, relevées sur près de 261 000 enfants âgés de 0 à 18 ans sur tout le territoire métropolitain<sup>(10)</sup>. Ce sont ces dernières courbes qui figurent dans les nouveaux modèles de carnets de santé mis en place le 1<sup>er</sup> avril 2018.

Les courbes de taille et de poids « AFPA- CRESS/Inserm-CompuGroup Medical 2018 » se situent sans conteste au-dessus des courbes précédentes. Ainsi, à 10 ans, la médiane de la **taille des filles des nouvelles références est de 139,5 cm contre 134,7 cm sur les courbes précédentes** tracées en 1979 soit près de 5 cm<sup>(46)</sup>.

Si l'on compare cette nouvelle version du carnet de santé à la précédente, on remarque des différences notables :

- La présence de courbes de taille spécifiques aux filles et aux garçons dès la période de 1 mois -3 ans (la version précédente n'en présentait qu'une commune aux deux sexes). En effet, la croissance staturale et pondérale des filles et des garçons diffère très tôt,
- La présence de la formule de calcul de la taille cible parentale en haut des courbes de taille de 1 à 18 ans avec une flèche guidant son report vers la courbe,
- La disparition de la courbe de croissance staturale entre la naissance et 1 mois (le suivi néonatal concernant surtout le poids, la courbe de croissance pondérale néonatale sera utilisée),

---

(10) <[www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance](http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance)> (consulté le 10.10.2019)

(44) SCHERDEL P., BOTTON J., ROLLAND-CACHERA M.-F., et al. Utilisation des courbes de l'Organisation mondiale de la santé pour la surveillance de la croissance des enfants en France. Archives de pédiatrie. 2014, vol. 21, n°5, hors-série 1, p. 50-52.

(45) DE ONIS M., GARZA C., ONYANGO A.W., et al. Les standards de croissance de l'Organisation mondiale de la santé pour les nourrissons et les jeunes enfants. Archives de pédiatrie. 2009, vol. 16, n°1, p. 47-53.

(46) <<https://cress-umr1153.fr/index.php/courbes-carnet-de-sante/>> (consulté le 15.10.2019)

- La présence d'un nombre plus important de couloirs de croissance afin de faciliter le suivi des trajectoires individuelles de croissance,
- L'indication des périodes pubertaires sur le bas des courbes<sup>(46)</sup>.

---

(46) < <https://cress-umr1153.fr/index.php/courbes-carnet-de-sante/>> (consulté le 15.10.2019)

## Taille couchée/debout-pour-l'âge FILLES

De la naissance à 5 ans (valeurs du z)

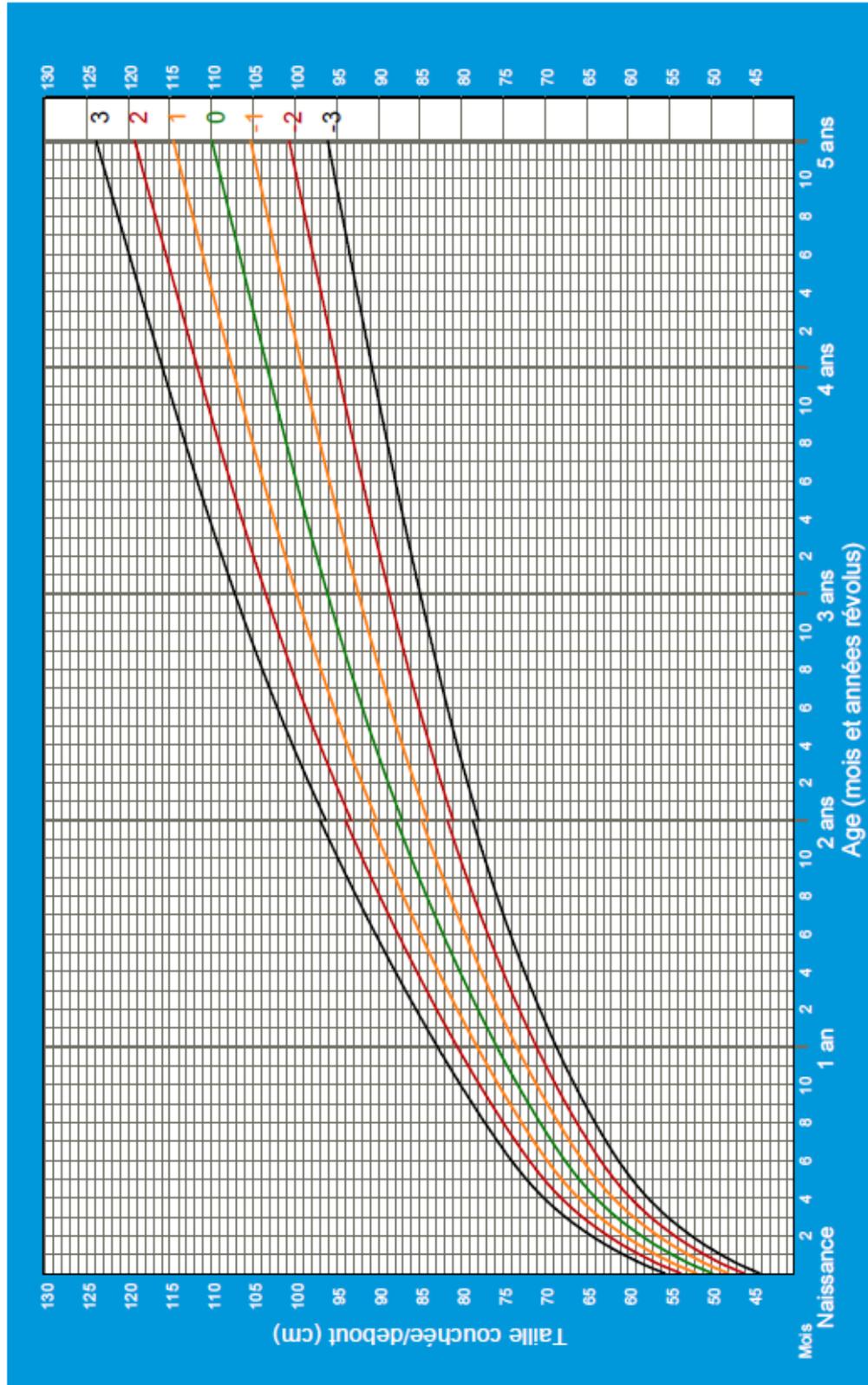


Fig. 11 : Courbe de croissance des filles de 0 à 5 ans établie par l'OMS  
Taille en cm en fonction de l'âge - d'après <sup>(42)</sup>

(42) <[www.who.int/childgrowth/fr/](http://www.who.int/childgrowth/fr/)> (consulté le 13.10.2019)

## Taille couchée/debout-pour-l'âge GARÇONS

De la naissance à 5 ans (valeurs du z)



Normes OMS de croissance de l'enfant

Fig. 12 : Courbe de croissance des garçons de 0 à 5 ans établie par l'OMS, Taille en cm en fonction de l'âge - d'après <sup>(42)</sup>

(42) <[www.who.int/childgrowth/fr/](http://www.who.int/childgrowth/fr/)> (consulté le 13.10.2019)

# TAILLE DES FILLES

## DE 1 MOIS À 3 ANS (CM)

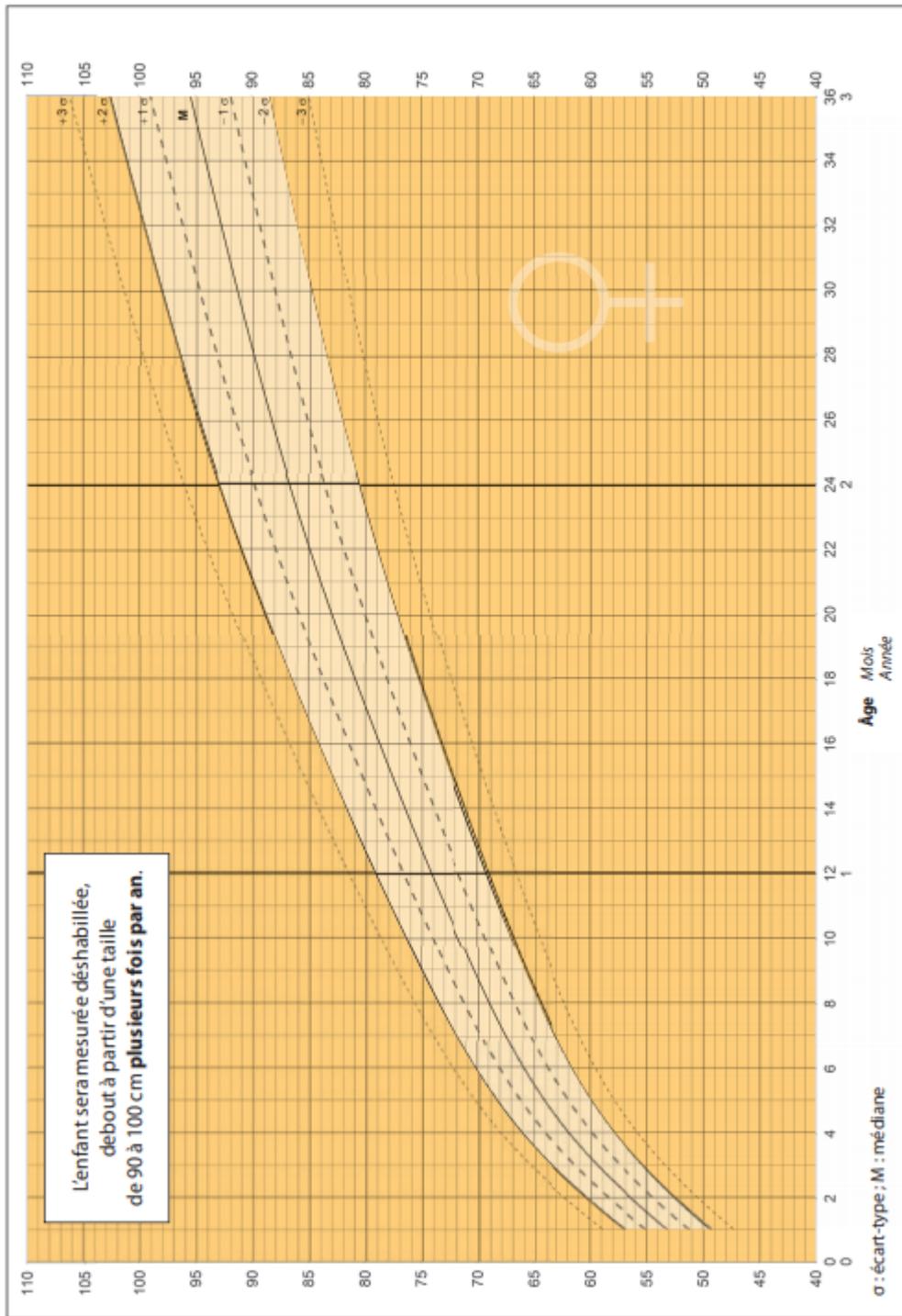


Fig. 13 : Courbes de référence (françaises) de croissance des filles de 1 mois à 3 ans  
Taille en cm en fonction de l'âge - d'après <sup>(47)</sup>

(47) <[www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet\\_de\\_sante-num-.pdf](http://www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet_de_sante-num-.pdf)> (consulté le 15.10.2019)

# TAILLE DES GARÇONS

## DE 1 MOIS À 3 ANS (CM)

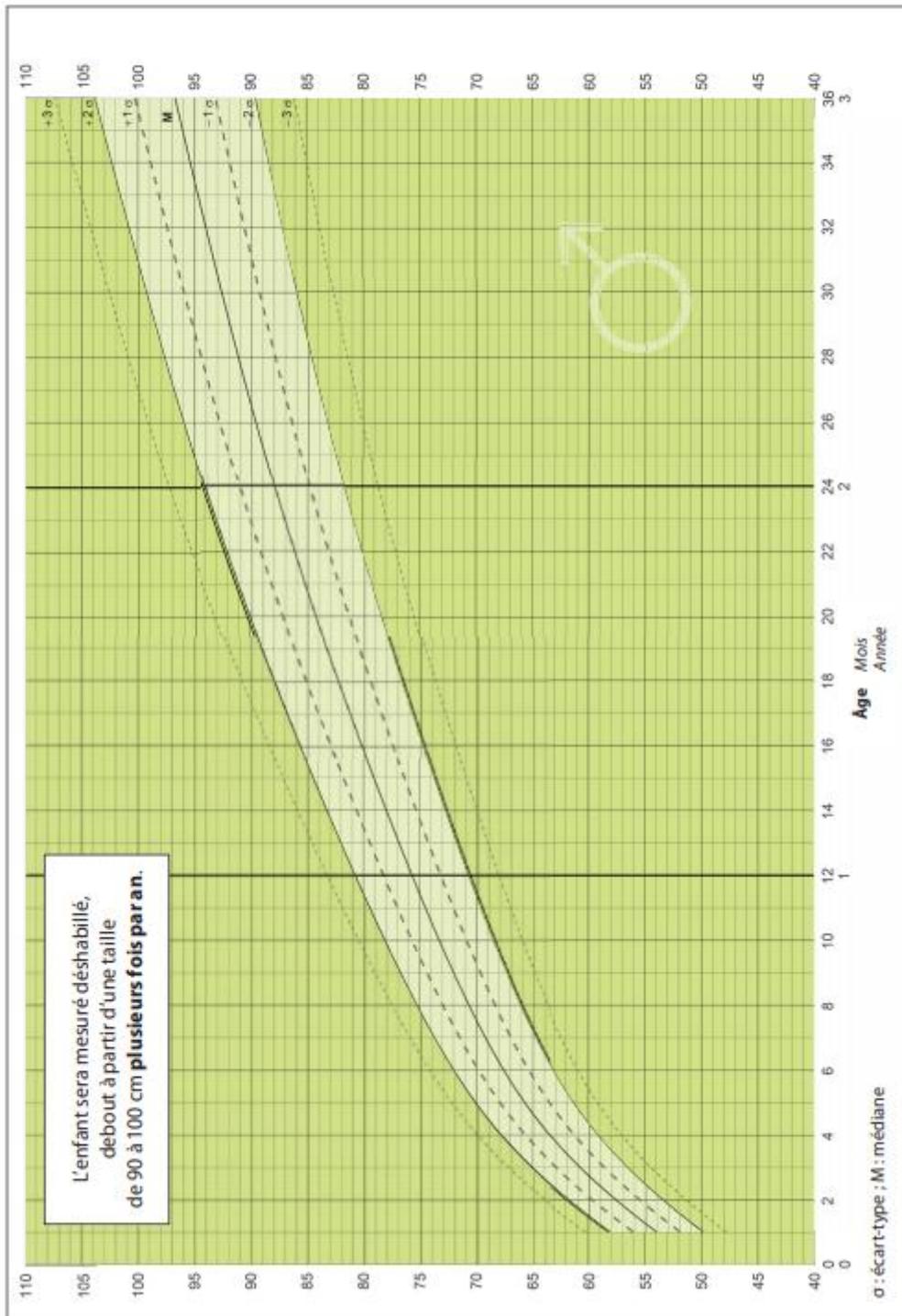
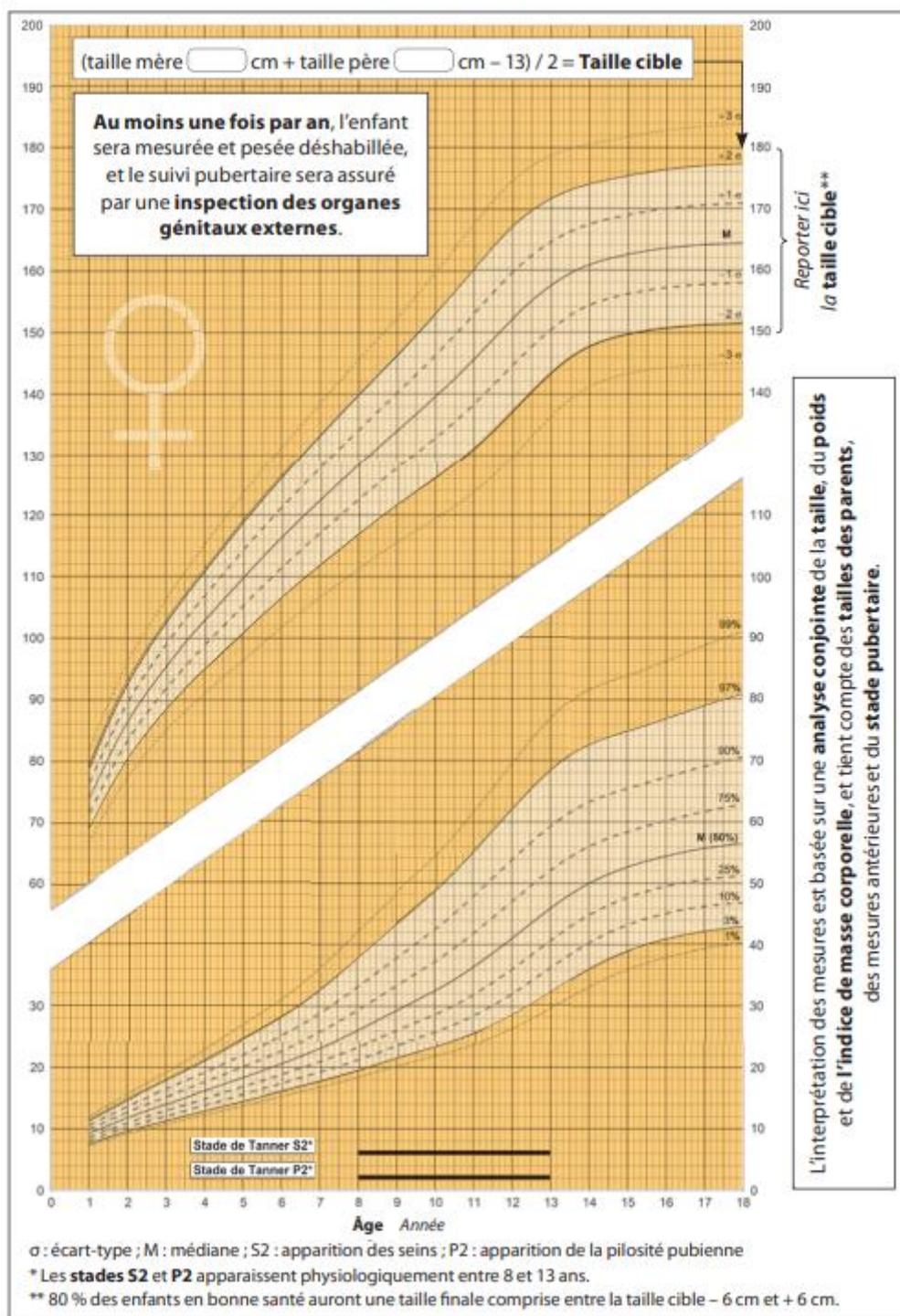


Fig. 14 : Courbes de référence (françaises) de croissance des garçons de 1 mois à 3 ans  
Taille en cm en fonction de l'âge - d'après<sup>(47)</sup>

(47) <[www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet\\_de\\_sante-num-.pdf](http://www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet_de_sante-num-.pdf)> (consulté le 15.10.2019)

# TAILLE (CM) ET POIDS (KG) DES FILLES

## DE 1 À 18 ANS



84

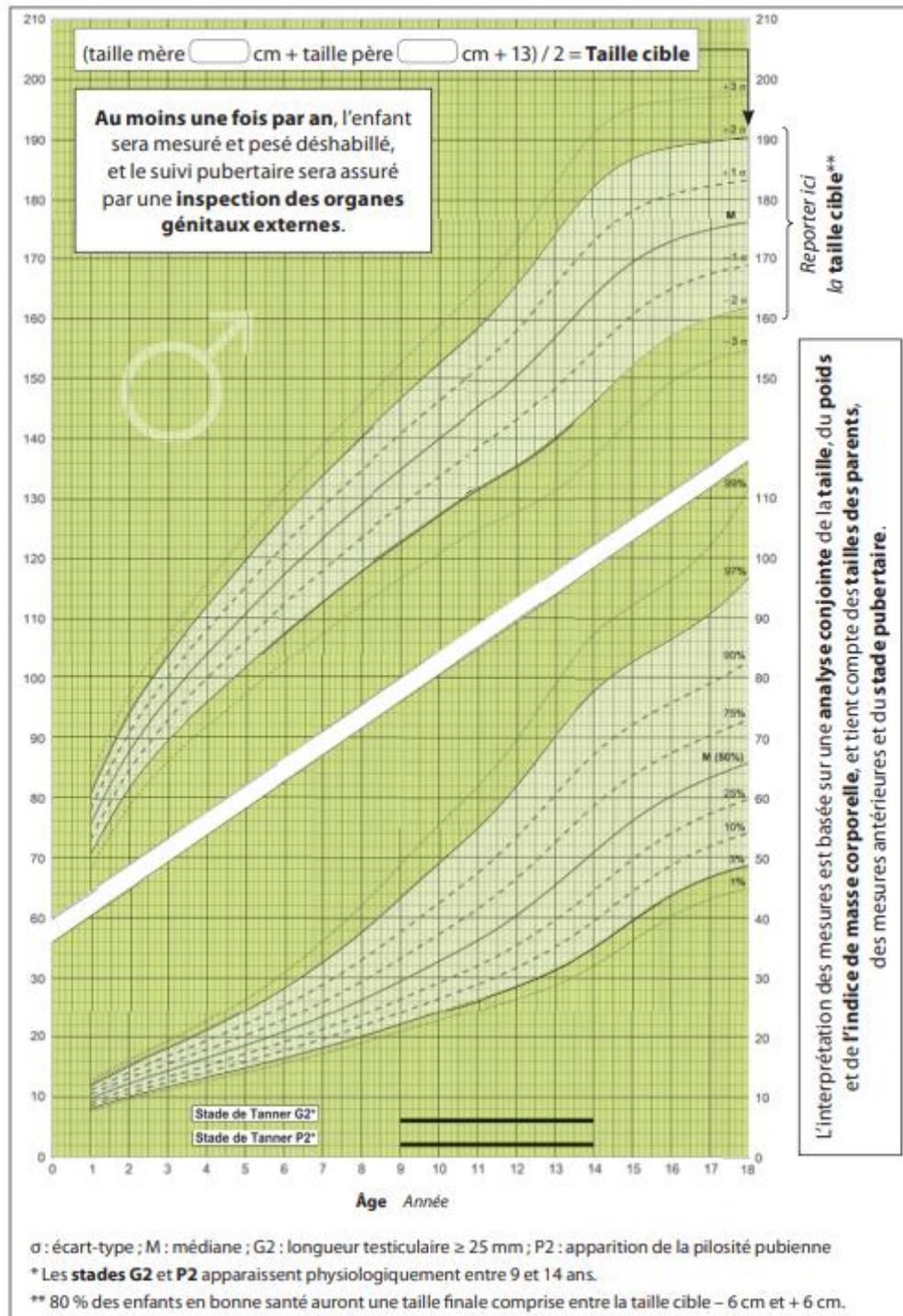
Courbes de croissance AFPA - CRESS/INSERM - CompuGroup Medical, 2018 [enfants nés à plus de 2 500 g et suivis par des médecins sur le territoire métropolitain].

Fig. 15 : Courbes de référence (françaises) de croissance des filles de 1 à 18 ans, Taille en cm en fonction de l'âge - d'après<sup>(47)</sup>

(47) <[www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet\\_de\\_sante-num-.pdf](http://www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet_de_sante-num-.pdf)> (consulté le 15.10.2019)

# TAILLE (CM) ET POIDS (KG) DES GARÇONS

## DE 1 À 18 ANS



86

Courbes de croissance AFPA – CRESS/INSERM – CompuGroup Medical, 2018 [enfants nés à plus de 2 500 g et suivis par des médecins sur le territoire métropolitain].

Fig. 16 : Courbes de référence (françaises) de croissance des garçons de 1 à 18 ans  
Taille en cm en fonction de l'âge - d'après<sup>(47)</sup>

(47) <[www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet\\_de\\_sante-num-.pdf](http://www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet_de_sante-num-.pdf)> (consulté le 15.10.2019)

## b- Interprétation des courbes de croissance

Sur les courbes présentes dans le carnet de santé, chaque graphique présente une zone blanche sur fond coloré divisée en deux bandes pré-dessinées : la bande la plus large, limitée par deux lignes continues, contient la bande plus étroite, limitée par deux lignes pointillées. La valeur moyenne observée chez les enfants français est représentée par une ligne continue passant au centre de la bande blanche<sup>(39)</sup>.

Ces courbes sont en réalité des "couloirs", délimités par des lignes qui représentent les tailles extrêmes, observées chez 2,5 % des enfants qui se situent au-dessus de la ligne supérieure et 2,5 % des enfants au-dessous de la ligne inférieure<sup>(10)</sup>.

La taille dans une population se distribue selon une courbe de Gauss, symétriquement de part et d'autre de la moyenne, permettant de calculer des **écarts-types** ou des **déviations standards (DS)** <sup>(38)</sup>. A un âge donné :

- 68 % des enfants ont une taille située entre les deux lignes pointillées : ils se situent entre  $-1 \sigma$  et  $+1 \sigma$  ou entre  $-1 DS$  et  $+1 DS$ .
- environ 95 % des enfants ont une taille comprise entre  $-2 \sigma$  et  $+2 \sigma$  ou entre  $-2 DS$  et  $+2 DS$  : ils se situent dans la zone blanche délimitée par les lignes continues <sup>(38)</sup>.

Une bande supplémentaire, délimitée par des lignes discontinues pointillées, comprend les valeurs observées chez 99 % des enfants (entre  $-3\sigma$  et  $+3\sigma$ ) <sup>(39)</sup>.

Les courbes de croissance établies par l'OMS expriment les résultats en **Z score**. Le Z score représente l'écart par rapport à la valeur moyenne, ce qui revient à parler en déviation standard :  $-2 DS$  équivaut à un Z score de  $-2$  <sup>(48)</sup>.

Certaines courbes de croissance sont exprimées en **percentiles**. Le percentile correspond au pourcentage d'enfants de la population qui atteignent une valeur plus petite ou égale à la valeur mesurée pour l'individu. Le 3<sup>ème</sup> percentile correspond approximativement à  $-2 DS$  et le 97<sup>ème</sup> percentile à environ  $+2 DS$ . Si la taille d'un enfant est au percentile 25, cela signifie que 25% des enfants de même sexe et de même âge sont de même taille ou plus petits que lui tandis que 75% sont plus grands que lui <sup>(38)</sup>.

---

(10) <[www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance](http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance)> (consulté le 10.10.2019)

(38) <[www.pediatrie.be/fr/ii-croissance/151/2](http://www.pediatrie.be/fr/ii-croissance/151/2)> (consulté le 11.10.2019)

(39) <[www.eurekasante.fr/enfants/suivi-medical/croissance-enfants.html](http://www.eurekasante.fr/enfants/suivi-medical/croissance-enfants.html)> (consulté le 14.10.2019)

(48) <[www.cfef.org/boite\\_a\\_outils/images/zscore.pdf](http://www.cfef.org/boite_a_outils/images/zscore.pdf)> (consulté le 13.10.2019)

L'allure de la courbe de croissance, tracée pour un enfant donné, est à considérer dans son ensemble et son analyse doit être rigoureuse.

Un enfant présente un trouble de la croissance lorsque sa taille est inférieure à la limite basse de la courbe de référence. Mais ce trouble peut être ponctuel, un rattrapage pouvant s'effectuer durant les mois qui suivent<sup>(10)</sup>.

On surveillera également :

- la régularité de la croissance ainsi que celle de la vitesse de croissance,
- la concordance entre l'allure de la courbe staturale et celle de la courbe pondérale,
- l'adéquation à  $\pm 2$  DS avec la taille cible génétique,
- et l'apparition d'un infléchissement ou d'une cassure dans la courbe<sup>(33,49)</sup>.

### C. Evolution séculaire de la taille

L'évolution séculaire symbolise les modifications du développement physique et de la maturation observés d'une génération à l'autre. Ainsi on étudie les changements morphologiques ayant eu lieu chez des garçons et des filles de même âge mais à des périodes distinctes<sup>(50)</sup>.

Les études anthropologiques réalisées entre les années 1964 et 1993, portant sur la stature des français entre les années 1900 et 1990, ont montré qu'il existait un accroissement de celle-ci. De 1960 à 1989, la stature moyenne par département a augmenté d'environ 4,6 cm. Les départements qui avaient présenté un faible accroissement statural entre 1880 et 1960, ont eu un accroissement statural plus grand au cours de la période 1960-1989 et inversement. Cet accroissement statural a connu son maximum dans la période 1970-1980.

---

(10) <[www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance](http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance)> (consulté le 10.10.2019)

(33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

(49) <[http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/croissance\\_normale/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/croissance_normale/site/html/1.html)> (consulté le 01.11.19)

(50) LALYS L., PINEAU J.-C., SERRE T., et al. Evolution séculaire des dimensions anthropométriques chez des enfants français âgés de trois à 11 ans, entre 1953 et 2005. Comptes Rendus Biologies, 2012, vol. 335, n°2, p. 129-134.

**L'augmentation de la taille des français** s'est traduit par une diminution du nombre de sujet de petite et moyenne taille au profit d'une augmentation du nombre de sujets de grande (supérieure à 175 cm) et très grande taille (supérieure à 2 m) <sup>(51)</sup>.

L'évolution séculaire de la croissance en Europe est en rapport avec l'industrialisation : ainsi ces changements ont débuté dès le XIX<sup>ème</sup> siècle en Angleterre et en Belgique alors qu'ils n'ont eu lieu qu'à partir du XX<sup>ème</sup> siècle en France et en Espagne<sup>(10)</sup>.

Suite aux nombreuses publications relatives à l'évolution de la stature depuis 1880, on considère que l'augmentation séculaire moyenne de la stature en Europe fut d'environ 1,5 cm/décennie durant l'enfance, de 2,5 cm/décennie durant l'adolescence et de 1 cm/décennie à l'âge adulte. La taille moyenne des hommes français adultes a augmenté de 6 cm entre 1960 et 2000.

**L'évolution de la taille est principalement liée à celle de la longueur des membres inférieurs** : en effet, la hauteur relative du buste a diminué entre les années 1953 et 2005.

Une étude menée en 2005 sur des enfants français âgés de 3 à 11 ans, provenant des services pédiatriques et des établissements scolaires de la région Marseillaise, a mis en évidence un **accroissement significatif de la stature de 0,8 cm/décennie** et une augmentation du poids de 0,8 kg/décennie **entre 1953 et 2005**<sup>(50)</sup>.

**La taille moyenne adulte actuelle pour un homme est de 176 cm et celle d'une femme est de 164 cm**<sup>(46)</sup>.

L'évolution de l'alimentation, en particulier les apports très élevés en protéines chez le jeune enfant (6-12 mois), constatés au cours des dernières décennies, expliquerait en grande partie l'accélération des processus de croissance au début de la vie<sup>(52)</sup>.

---

(10) <[www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance](http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance)> (consulté le 10.10.2019)

(46) <<https://cress-umr1153.fr/index.php/courbes-carnet-de-sante/>> (consulté le 15.10.2019)

(50) LALYS L., PINEAU J.-C., SERRE T., et al. Evolution séculaire des dimensions anthropométriques chez des enfants français âgés de trois à 11 ans, entre 1953 et 2005. *Comptes Rendus Biologies*, 2012, vol. 335, n°2, p. 129-134.

(51) PINEAU J.-C. La stature en France depuis un siècle : évolution générale et régionale. *Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris, Nouvelle Série*, 1993, tome 5 fascicule 1-2, p. 257-268.

(52) ROLLAND-CACHERA M.-F. Morphologie et alimentation de l'enfant : Evolution au cours des dernières décennies. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2004, vol. 39, n°3, p. 178-184.

**Taille (en centimètres) des enfants ou adolescents de 3 à 17 ans : pourcentages cumulés, moyenne, médiane, 2,5<sup>e</sup> et 97,5<sup>e</sup> percentiles, minimum et maximum (Etude nationale nutrition santé, ENNS, 2006-2007)**

	Age (années)				Tous
	3-6 ans	7-10 ans	11-14 ans	15-17 ans	
<b>Garçons</b>					
< 95 cm	1,2	-	-	-	0,3
< 105 cm	25,4	-	-	-	6,5
< 115 cm	64,2	3,1	1,2	-	17,6
< 125 cm	95,1	19,8	1,2	-	30,3
< 135 cm	100,0	52,7	5,1	-	42,1
< 145 cm	-	88,7	13,9	0,4	55,0
< 155 cm	-	99,4	39,5	1,3	65,3
< 165 cm	-	100,0	69,9	5,6	74,7
< 175 cm	-	-	93,7	52,6	89,7
< 185 cm	-	-	99,8	90,4	98,1
Moyenne	111,0	133,3	157,3	174,6	141,7
Médiane	111,0	134,0	158,5	174,0	140,5
2,5 <sup>e</sup> percentile	96,0	114,0	129,0	160,0	100,0
97,5 <sup>e</sup> percentile	126,0	148,0	179,0	190,0	183,0
Minimum	93,5	109,5	113,0	142,0	93,5
Maximum	133,0	155,0	185,0	195,0	195,0
<b>Filles</b>					
< 95 cm	3,5	-	-	-	0,8
< 105 cm	29,6	-	-	-	7,2
< 115 cm	61,3	0,9	-	-	15,1
< 125 cm	98,0	20,8	0,0	-	29,6
< 135 cm	99,6	54,5	1,3	-	39,8
< 145 cm	99,6	85,0	6,4	0,0	49,7
< 155 cm	100,0	98,0	33,6	4,4	61,2
< 165 cm	-	100,0	79,3	49,6	83,4
< 175 cm	-	-	99,7	95,5	99,0
< 185 cm	-	-	100,0	100,0	100,0
Moyenne	110,4	133,6	157,8	164,8	141,1
Médiane	110,0	133,0	159,0	165,0	145,0
2,5 <sup>e</sup> percentile	94,0	117,0	139,0	153,0	99,5
97,5 <sup>e</sup> percentile	124,0	154,0	172,0	177,0	172,0
Minimum	86,0	114,0	132,0	145,5	86,0
Maximum	145,0	158,0	175,0	182,0	182,0

Conditions de mesure : micro toise Seca® Bodymeter 206.  
Résultats pondérés et redressés

**Fig. 17 : d'après <sup>(53)</sup>**

(53) <[www.santepubliquefrance.fr/content/download/56046/file/etat-nutritionnel-enfants-anthropometrie-1.pdf](http://www.santepubliquefrance.fr/content/download/56046/file/etat-nutritionnel-enfants-anthropometrie-1.pdf)> (consulté le 01.11.2019)

## Partie 2 : Retard de croissance staturale

La petite taille est un motif de consultation fréquent en pédiatrie. On parle de retard de croissance ou de petite taille lorsque la **taille** de l'enfant est **inférieure à -2 déviations standard** (DS) au-dessous de la taille moyenne pour l'âge et le sexe considéré et dans une population donnée<sup>(54)</sup>. Cela correspond à **une taille adulte inférieure à 152 cm pour les femmes et à 162 cm pour les hommes**<sup>(10)</sup>. Le **retard statural** est défini comme « sévère » lorsque la **taille est inférieure ou égale à -3 DS**<sup>(8)</sup>.

On considère que seul un enfant sur 50 est plus petit que le 2<sup>ème</sup> percentile et un sur 250 a une taille inférieure à - 2,6 DS. La majorité de ces enfants sont « normaux », sans pathologie sous-jacente, mais de petite taille et nés de parents petits. Néanmoins, plus la taille de l'enfant est inférieure à la limite basse des courbes, plus il faut envisager qu'une cause pathologique soit à l'origine de cette petite taille<sup>(55)</sup>.

Une petite taille doit être appréhendée le plus tôt possible et ce avant la puberté car aucun traitement n'est possible après la soudure des cartilages de conjugaison<sup>(56)</sup>.

## I. Principales étiologies entraînant un retard statural

Les origines des troubles de la croissance sont variées (maladies génétiques, hormonales, cardiaques, pulmonaires, digestives, rénales ...), chacune contribuant à un pourcentage infime des troubles de la croissance observés dans la population générale<sup>(10)</sup>.

Les étiologies des retards staturaux peuvent être scindées en deux groupes : étiologies d'origine constitutionnelle ou acquises.

### A. Causes constitutionnelles

Ce sont les **causes les plus fréquentes** de retard statural<sup>(33)</sup>. Les petites tailles concernées sont soit liées à une pathologie d'origine anténatale, soit primitives<sup>(40)</sup>.

---

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(10) <[www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance](http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance)> (consulté le 10.10.2019)

(33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

(40) BOURRILLON A., CHOURAQUI J.-P., DEHAN M., et al. Pédiatrie. 5e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, collection Pour le praticien, 2008, 832 p.

(54) MARIANI ECOCHARD A. Endocrinologie de l'adolescent, tome 2, Orientations diagnostiques : les spécificités de l'adolescence. Paris : Springer, 2012, 204 p.

(55) LISSAUER T., CLAYDEN G. Pédiatrie, manuel illustré. 4e éd. Paris : De Boeck Supérieur, 2014, 533 p.

(56) CHAUVELOT F., LEFORT L. Les troubles de la croissance. Le Moniteur des Pharmacies, 2002, n°2432, cahier II, p. 1-15.

Généralement, on observe dans ces cas-là, un déficit statural stable dans le temps avec une vitesse de croissance normale<sup>(33,36)</sup>. La courbe de croissance, relativement régulière, évolue en dessous de la courbe -2DS sans cassure franche<sup>(54)</sup>.

## 1. Anomalies génétiques et malformatives

### a- Anomalies chromosomique avec petite taille

#### Trisomie 21 ou syndrome de Down

Le tableau clinique de la trisomie 21 associée de façon systématique aux manifestations cognitives (déficience mentale) des manifestations physiques (anomalies craniofaciales, taches de Brushfield dans les iris, hypotonie) dont fait partie de manière constante le retard de taille<sup>(36)</sup>. La taille moyenne des nouveau-nés trisomiques est d'environ 47 cm<sup>(57)</sup>. Le retard statural s'accroît lentement mais de façon régulière et harmonieuse au fil des ans. Lors de la puberté, qui survient à un âge approximativement normal, la poussée de croissance est plus lente et les tailles définitives sont diminuées<sup>(2)</sup>. Il existe des courbes de croissance spécifiques au suivi des enfants trisomiques<sup>(36)</sup>. **La taille adulte moyenne avoisine 145 cm chez les filles et 155 cm chez les garçons<sup>(57)</sup>.**

#### Syndrome de Turner

Le syndrome de Turner est l'une des plus fréquentes aberrations chromosomiques liée à l'absence complète (monosomie X : caryotype 45,X) ou partielle d'un chromosome X<sup>(2,26)</sup>. Sa prévalence est estimée à 1 cas sur 5000 naissances avec une prédominance chez les filles : 1 cas sur 2500 naissances. Dans plus de la moitié des cas on observe une mosaïque (caryotype 45,X/46,XX) et/ou une anomalie de la structure de l'X ou de l'Y<sup>(58)</sup>. Les cas chez les garçons sont rares et souvent associés à une mosaïque 45,X/46,XY<sup>(36)</sup>. Durant la grossesse, la majorité des embryons atteints est éliminée in utero et représente 10 à 20 % des avortements spontanés précoces. La viabilité des monosomies de l'X est estimée à seulement 1 %<sup>(58)</sup>.

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(26) LIMAL J.-M. Endocrinologie périnatale. Rueil-Malmaison : Doin, 2005, 413 p.

(33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

(36) TURGEON J., BERNARD-BONNIN A.-C., GERVAIS P., et al. Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique Weber. 2e éd. Bruxelles : De Boeck, 2008, 1490 p.

(54) MARIANI ECOCHARD A. Endocrinologie de l'adolescent, tome 2, Orientations diagnostiques : les spécificités de l'adolescence. Paris : Springer, 2012, 204 p.

(57) GUILLET M. Naître trisomique 21 : quel accompagnement ? quelle place pour la sage-femme ? Sous la direction de Michelle BOCENO. Université de Nantes : Ecole de sages-femmes, 2008.

(58) CABROL S. Le syndrome de Turner. Annales d'endocrinologie, 2007, vol. 68, n°1, p. 2-9.

Le tableau clinique, très hétérogène, se caractérise par :

- des dysmorphies inconstantes et souvent modérées: un cou court et palmé (pterygium colli), une implantation basse des cheveux en M, un palais ogival, une hypoplasie de la mâchoire inférieure, un épicanthus, des oreilles implantées bas, un thorax élargi avec des mamelons excessivement écartés, un cubitus valgus dans 50% des cas (angle du coude très ouvert), une scoliose (10% des cas), le quatrième métacarpe court, des jambes courtes, de nombreux naevi pigmentés,
- des lymphœdèmes des pieds et des mains à la naissance (parfois persistant) avec un retard de croissance intra-utérin : on parle dans ce cas de syndrome de Bonnevie-Ullrich (inconstant),
- une dysgénésie des gonades et un retard de développement pubertaire (inconstant), un impubérisme,
- des malformations congénitales inconstantes : rein en fer à cheval, malformation cardiaque, coarctation de l'aorte,
- une hypothyroïdie<sup>(2,36,59)</sup>.

Cette grande diversité clinique varie du morphotype normal associé à une petite taille et à une insuffisance ovarienne (en présence de mosaïque ou de délétion) jusqu'au phénotype sévère avec dysgénésie gonadique, lymphœdème, dysmorphie et petite taille (lié le plus souvent à une monosomie)<sup>(58)</sup>.

Le retard statural est quasi-constant, puisqu'il est présent dans 95 % des cas de syndrome de Turner<sup>(58)</sup>. La petite taille est donc un signe capital et devra ainsi entraîner une étude systématique du caryotype chez toute fille ayant un retard statural inférieur à -2 DS<sup>(33)</sup>.

La moitié des patientes ont un retard de croissance intra-utérin (RCIU) prononcé pour la taille (46,8 +/- 2,5 cm)<sup>(58)</sup>. De la naissance à 3 ans la vitesse de croissance est relativement normale puis elle se ralentit clairement dès 4-5 ans avec un décrochage net à la puberté<sup>(2,36)</sup>. La taille moyenne est inférieure à -2 DS par rapport à la population française et il existe souvent un retard de maturation osseuse.

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

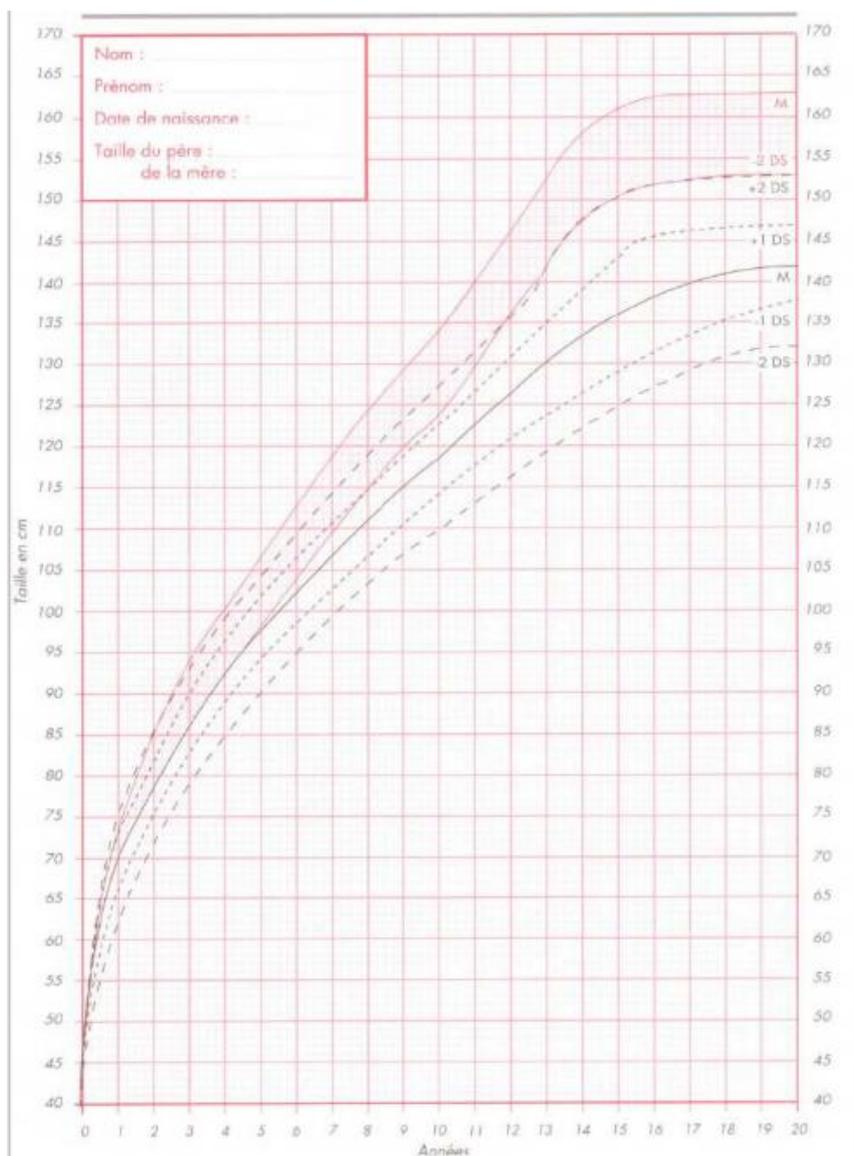
(36) TURGEON J., BERNARD-BONNIN A.-C., GERVAIS P., et al. Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique Weber. 2e éd. Bruxelles : De Boeck, 2008, 1490 p.

(58) CABROL S. Le syndrome de Turner. Annales d'endocrinologie, 2007, vol. 68, n°1, p. 2-9.

(59) LACHASSINNE E. La pédiatrie au quotidien. 2e éd. Paris : Maloine, 1996, 313 p.

Des courbes de croissance spécifiques existent pour le suivi de ces enfants et la taille finale peut être prédite en utilisant la technique de Lyon ou taille projetée sur une courbe de référence<sup>(58)</sup>.

La **taille adulte finale des patientes** atteintes de ce syndrome est en moyenne de **142 cm** soit plus de 20 cm en dessous de la moyenne de la population de référence<sup>(60)</sup>.



**Fig. 18 : Evolution staturale dans le syndrome de Turner, élaborée à partir des données de Cabrol et al., 1996, d'après <sup>(61)</sup>**

(58) CABROL S. Le syndrome de Turner. Annales d'endocrinologie, 2007, vol. 68, n°1, p. 2-9.

(60) PIENKOWSKI C., TAUBER M. Le syndrome de Turner. Paris : Springer, 2009, 183 p.

(61) <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds\\_turner\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_turner_web.pdf)> (consulté le 13.10.2019)

## b- Syndromes génétiques et malformatifs pédiatriques

Le retard est très fréquent dans ce vaste groupe de maladies qui associent souvent un retard mental et un syndrome poly-malformatif<sup>(62)</sup>. Nous en décrivons quelque uns.

### Syndrome de Noonan

Ce syndrome est caractérisé par une petite taille, une dysmorphie faciale caractéristique et des malformations cardiaques. Il est relativement fréquent puisqu'il concerne entre 1/2000 et 1/2500 naissances<sup>(63)</sup>. Il présente des similitudes phénotypiques avec le syndrome de Turner. Les principales caractéristiques du tableau clinique chez l'enfant sont : une petite taille, un cou court et élargi, une implantation basse des cheveux et des oreilles, des fentes palpébrales inversées dites antimongoloïdes, un hypertélorisme (entraînant un agrandissement de la distance entre les deux orbites), un ptosis (paupières tombantes), un thorax large avec pectus excavatum, une déficience intellectuelle légère, une sténose pulmonaire et une cardiomyopathie hypertrophique<sup>(36, 63)</sup>.

Le retard de croissance staturale commence pendant la phase intra-utérine, il est variable pendant la période postnatale et souvent plus sévère chez le garçon<sup>(26)</sup>.

Les tailles finales de ces sujets sont de 163,2 +/- 4,4 cm pour les garçons et 152,3 +/- 5,7 cm pour les filles<sup>(2)</sup>.

### Syndrome de Prader-Willi

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie génétique rare, complexe, à l'origine de handicaps sévères chez l'enfant et l'adulte. Cette pathologie associe une obésité sévère débutant tôt, un retard de taille presque constant, des signes dysmorphiques discrets, des troubles d'apprentissage et du comportement et parfois des troubles psychiatriques<sup>(64)</sup>.

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(26) LIMAL J.-M. Endocrinologie périnatale. Rueil-Malmaison : Doin, 2005, 413 p.

(36) TURGEON J., BERNARD-BONNIN A.-C., GERVAIS P., et al. Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique Weber. 2e éd. Bruxelles : De Boeck, 2008, 1490 p.

(62) BOUVATTIER C. Retard de croissance staturopondérale : diagnostic et prise en charge. EMC, Traité de Médecine Akos, 2006, 3-0740.

(63) <<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Noonan-FRfrPub206v01.pdf>> (consulté le 02.11.2019)

(64) TAUBER M., DIENE G., GLATTARD M., et al. Le syndrome de Prader-Willi. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, vol. 9, n°4, p. 251-258.

Cette pathologie est due à la présence d'une mutation sur le chromosome 15 provenant du père (région 15q11-q13). Sa prévalence est de 1 cas sur 20000 à 25000 naissances soit 1000 à 2000 personnes atteintes en France<sup>(65)</sup>.

Le retard statural est dû en partie à un déficit en hormone de croissance lié à un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire retrouvé dans 50 à 100% des cas<sup>(64, 66)</sup>. Le déficit en GH pourrait être expliqué par une anomalie dans la voie de la ghréline<sup>(64)</sup>.

Le tableau clinique évolue en plusieurs phases avec comme signes majeurs :

- à la naissance : l'enfant présente une hypotonie sévère, une luxation des hanches, des troubles précoces de la succion et de la déglutition, une hypoventilation et une faiblesse des muscles respiratoires, un front étroit, des yeux en amande, une bouche en chapeau de gendarme, des mains et pieds de petite taille,
- à partir de 2 ans : on observe un comportement boulimique avec hyperphagie et perte de la sensation de satiété entraînant une obésité morbide avec risques de complications, un retard statural, une hypotonie centrale infantile sévère, un retard dans les acquisitions, des troubles de l'humeur avec crises de violence, un hypogonadisme hypogonadotrope<sup>(65)</sup>.

L'hypogonadisme explique en partie l'accentuation du retard statural pendant la période pubertaire qui passe de -2 DS avant la puberté à -2,6 DS pour les filles et à -2,7 pour les garçons<sup>(66)</sup>.

### Syndrome de Seckel

Ce syndrome est aussi appelé « nanisme à tête d'oiseau » en raison d'une dysmorphie faciale avec front fuyant, une micrognathie, et un nez incurvé en bec d'oiseau. Une déformation du crâne et une microphtalmie sont également observées dans 50 % des cas. L'enfant a également un retard mental important<sup>(2)</sup>.

Le déficit statural pré et post-natal est majeur puisqu'il atteint jusqu'à -7 DS<sup>(67)</sup>.

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(64) TAUBER M., DIENE G., GLATTARD M., et al. Le syndrome de Prader-Willi. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, vol. 9, n°4, p. 251-258.

(65) MARIANI ECOCHARD A. Endocrinologie de l'adolescent, tome 1, Pathologies chroniques : les enjeux de la transition. Paris : Springer, 2012, 168 p.

(66) DIENE G., POSTEL-VINAY A., PINTO G., et al. Le syndrome de Prader-Willi. Annales d'Endocrinologie, 2007, vol. 68, n° 2-3, p. 129-137.

(67) ROCHICCIOLI P., MARIANI R., TAUBER M. Actualités en endocrinologie. Amsterdam : Elsevier, 2001, 446 p.

## Pseudohypoparathyroïdies

Les pseudohypoparathyroïdies (PHP) regroupent diverses situations clinico-biologiques ayant pour point commun une résistance des tissus cibles à la parathormone (PTH), hormone issue des glandes parathyroïdes jouant un rôle essentiel dans le système de régulation calcique par son effet hypercalcémiant. Ces affections rares sont classées en différents types et sous-types en fonction de la présence ou non d'une ostéodystrophie dite d'Albright<sup>(68)</sup>. Cette ostéodystrophie comprend une petite taille, une obésité, un faciès arrondi lunaire, une brachydactylie (doigts courts), des calcifications sous-cutanées et souvent un retard mental<sup>(2,33)</sup>. Le ralentissement progressif de la croissance et une diminution importante de la croissance pubertaire aboutissent à une taille définitive inférieure de plus de 2,5 DS dans plus de 1/3 des cas<sup>(2)</sup>.

### c- Maladies osseuses et cartilagineuses constitutionnelles

Plusieurs dizaines de maladies, entraînant des anomalies de structure de l'os et/ou du cartilage, troublent le bon déroulement de la croissance<sup>(10)</sup>. Elles sont **suspectées lorsqu'il existe des disproportions des segments osseux**, des antécédents familiaux de très petites tailles, mais ne sont pas toujours cliniquement évidentes. Le diagnostic repose sur des radiographies du squelette<sup>(62)</sup>.

## L'Achondroplasie

Cette maladie, qui est autosomique dominante, est la forme la plus courante de chondrodysplasie et de nanisme. Sa prévalence est d'environ 1/25 000 naissances vivantes dans le monde<sup>(63)</sup>. Elle se manifeste dès la naissance par un nanisme dû à un raccourcissement prononcé des membres, une grosse tête, une bosse frontale et une dépression de l'arête du nez, des petites mains larges, et une lordose lombaire prononcée<sup>(55)</sup>. La taille finale moyenne est de 130 cm chez l'homme et 124 cm chez la femme<sup>(63)</sup>.

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(10) <[www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance](http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance)> (consulté le 10.10.2019)

(33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

(55) LISSAUER T., CLAYDEN G. Pédiatrie, manuel illustré. 4e éd. Paris : De Boeck Supérieur, 2014, 533 p.

(62) BOUVATTIER C. Retard de croissance staturopondérale : diagnostic et prise en charge. EMC, Traité de Médecine Akos, 2006, 3-0740.

(63) <<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Noonan-FRfrPub206v01.pdf>> (consulté le 02.11.2019)

(68) VLAEMINCK-GUILLEM V., WEMEAU J.-L. Pseudohypoparathyroïdies : hétérogénéité clinique et moléculaire. Médecine/Sciences, 1999, vol.15, n°11, p. 1244-1255.

### La Dyschondrostéose de Léri-Weill

C'est une dysplasie squelettique marquée par un retard statural présent dès la naissance, un raccourcissement des membres touchant les avant-bras et les jambes, une déformation de Madelung du poignet et de l'avant-bras (incurvation en dehors du radius et luxation de la tête cubitale) et une mutation du gène SHOX<sup>(33)</sup>. Le gène SHOX (pour Short Stature Homeobox Gene), localisé dans la région pseudoautosomale 1 (PAR-1) des chromosomes sexuels, contient une séquence impliquée dans le contrôle de la taille. D'autres dysplasies osseuses sont associées à des mutations sur SHOX/PAR1 dont la prévalence est estimée à 1/1000<sup>(63)</sup>.

Parmi les autres dysplasies squelettiques, citons l'hypochondroplasie et l'ostéogénèse imparfaite (maladie des os de verre).

#### 2. Retard statural associé à une petite taille de naissance

### Enfants nés petits pour l'âge gestationnel

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU), ou petite taille pour l'âge gestationnel (SGA, *children born small for gestational age*), correspond à une croissance fœtale insuffisante par rapport à la croissance génétique programmée du fœtus<sup>(69)</sup>. Il se définit par une **taille de naissance inférieure à -2 DS pour l'âge gestationnel**. Les références utilisées sont celles des courbes d'Usher et McLean. On emploie également celles de Leroy et Lefort ou celles, plus récentes et plus individualisées, provenant de l'AUDIPOG (Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie)<sup>(70)</sup>.

Age gestationnel (SA)	Taille de naissance (en cm)		
	- 2 DS	Moyenne	+2 DS
34 semaines	41,5	45	48,5
36 semaines	43,8	47,4	51
38 semaines	46,1	49,8	53,5
40 semaines	47,4	51,2	55

**Tableau I : Normes de taille à la naissance en fonction de l'âge gestationnel d'après Usher et McLean**

---

(33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

(63) <<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Noonan-FRfrPub206v01.pdf>> (consulté le 02.11.2019)

(69) TSATSARIS V., LANSAC J., DESCAMPS P., et al. Le retard de croissance intra-utérin : aspects cliniques et fondamentaux. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, collection Pratique en gynécologie-obstétrique, 2012, 209 p.

(70) <[http://www.medicine.ups-tlse.fr/dcem3/pediatrie/Item\\_36\\_Retard\\_croissance\\_staturoponderal.pdf](http://www.medicine.ups-tlse.fr/dcem3/pediatrie/Item_36_Retard_croissance_staturoponderal.pdf)> (consulté le 02.11.2019)

La qualité de la croissance fœtale est sous la dépendance de facteurs maternels, placentaires et fœtaux. Les causes maternelles les plus fréquentes sont la malnutrition, l'alcoolisme, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le syndrome de pré éclampsie, le diabète maternel, une grossesse multiple. Les causes fœtales à l'origine d'un RCIU peuvent être d'ordre infectieux (cytomégalovirus, rubéole, toxoplasmose...) ou être liées à une malformation des organes.

Le poids du placenta (lié à son état circulatoire et nutritionnel) influence également le poids du nouveau-né à la naissance<sup>(71)</sup>.

Dans plus de 20% des cas le RCIU est idiopathique<sup>(3)</sup>.

La petite taille de naissance affecte 2,5 % des naissances en France<sup>(8)</sup>. Le déficit statural initial est plus sévère chez les nouveau-nés prématurés<sup>(71)</sup>.

La vitesse de croissance de rattrapage est très importante dans les premiers mois de vie car dans plus de 85 % des cas, les enfants normalisent leur taille avant l'âge de 2 ans. Cependant, lorsque le retard statural persiste au-delà de 2 ans, les chances de rattrapage deviennent alors très faibles avec un risque de petite taille adulte multiplié par 7<sup>(8)</sup>. Ce risque de déficit statural définitif concerne 13 % des sujets nés avec un petit poids de naissance<sup>(71)</sup>. Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ont un risque accru d'altérations du développement neurologique, des fonctions cognitives, des performances scolaires. Au cours de l'adolescence et de l'âge adulte, ces sujets présentent également un risque accru de pathologies telles que les cardiopathies ischémiques, le syndrome métabolique, le diabète de type II, l'insuffisance rénale et les altérations de la fonction reproductive<sup>(72)</sup>.

### 3. Petite taille constitutionnelle

C'est la cause la plus fréquente des cas de retard statural<sup>(8)</sup>. On utilise les termes de « petite taille constitutionnelle » ou « petite taille idiopathique » (PTI)(en anglais *Idiopathic Short Stature* ou ISS) pour décrire des enfants présentant un retard statural alors qu'aucune étiologie n'a pu être mise en évidence au terme d'un examen clinique et paraclinique approfondi et

---

(3) HENNEN G., BOUCHARD P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519 p.

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(71) LEGER J. L'enfant né petit pour l'âge gestationnel : sa croissance, son devenir. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, vol. 9, n° 4, p. 242-250.

(72) <[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone\\_de\\_croissance\\_vecourt\\_post\\_college\\_vudoc\\_mise\\_en\\_ligne\\_2012-01-26\\_10-36-5\\_997.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_vecourt_post_college_vudoc_mise_en_ligne_2012-01-26_10-36-5_997.pdf)> (consulté le 12.10.2019)

rigoureux<sup>(73)</sup>. Ce terme rassemble un groupe très hétérogène de patients : peuvent s'y rattacher les enfants ayant une petite taille familiale ou petite taille dite essentielle, un retard idiopathique de croissance, une insensibilité à l'hormone de croissance, voire les retards pubertaires simples<sup>(73,74)</sup>.

Il s'agit d'un **diagnostic d'exclusion, fondé sur l'absence de cause identifiée de petite taille**<sup>(33)</sup>. On admet qu'un enfant doit répondre aux critères suivants pour que son retard statural soit décrit comme constitutionnel :

- Taille inférieure à -2 DS,
- Vitesse de croissance annuelle normale ou à la limite inférieure de la normale,
- Absence de retard de croissance intra-utérin (taille et poids de naissance normaux),
- Maturation osseuse compatible avec l'âge statural,
- Absence de pathologies organiques chroniques,
- Absence de maladie osseuse constitutionnelle,
- Absence de dysmorphies ou d'anomalies chromosomiques connues pour être à l'origine d'un retard statural,
- Absence de troubles du comportement alimentaire, existence d'une alimentation satisfaisante en quantité et en qualité,
- Absence de pathologie psychiatrique,
- Réponse normale de la sécrétion en hormone de croissance lors des tests de stimulation<sup>(73)</sup>.

Durant l'enfance, la taille spontanée de ces enfants se situe entre -2, 1 et -3,1 DS par rapport à la normale<sup>(73)</sup>. La taille adulte finale de ces patients s'échelonne de 157 à 170 cm pour les garçons et de 137 à 156 cm pour les filles<sup>(74)</sup>.

Diverses publications indiquent que certains patients explorés pour ISS auraient une anomalie dans le processus de transmission du signal GH, une mutation du gène codant pour GH, ou une mutation du gène codant pour le récepteur de GH. D'autre part, des délétions complètes ou des mutations du gène SHOX sont identifiées chez des personnes de petite taille sans syndrome associé, ou de petite taille considérée comme idiopathique. En effet, des études

---

(33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

(73) LIENHARDT-ROUSSIE A. L'enfant avec une petite taille constitutionnelle : diagnostic et traitement. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, vol. 9, n°4, p. 259-263.

(74) CASTINETTI F., FABRE-BRUE C., BRUE T. Hormone de croissance et petite taille idiopathique. Annales d'endocrinologie, 2008, vol. 69, supplément 1, p. 11-15.

indiquent qu'entre 2,4 % et 4,2 % des patients atteints de petite taille idiopathique présentent un déficit en gène SHOX<sup>(72)</sup>. Toutes ces études laissent envisager que de nouvelles étiologies des ISS seront mises en évidence<sup>(73)</sup>.

## B. Causes acquises

Ces étiologies sont en général plus rares mais très nombreuses. Le retard de croissance est, dans ce cas, le symptôme d'une cause pathologique postnatale<sup>(59)</sup>. Ces situations se caractérisent par un **ralentissement net de la vitesse de croissance** qui se traduit par une cassure de la courbe de croissance<sup>(33, 36)</sup>.

### 1. Retard statural secondaire à une affection chronique sévère

Toutes les maladies chroniques débutant dans l'enfance retentissent sur la croissance notamment en raison de l'augmentation du métabolisme de base et de l'anorexie souvent associée<sup>(62)</sup>. On observe classiquement une cassure ou un ralentissement de la vitesse de croissance au début de la maladie chronique et un retard de la maturation osseuse<sup>(54)</sup>. Voici quelques-unes de ces pathologies :

#### a- Pathologies digestives et hépatiques

##### Hépatopathies

Les déficiences hépatiques chroniques entraînent une déficience en IGF-I et en IGF-BP3<sup>(3)</sup>.

---

(3) HENNEN G., BOUCHARD P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519 p.

(33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

(36) TURGEON J., BERNARD-BONNIN A.-C., GERVAIS P., et al. Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique Weber. 2e éd. Bruxelles : De Boeck, 2008, 1490 p.

(54) MARIANI ECOCHARD A. Endocrinologie de l'adolescent, tome 2, Orientations diagnostiques : les spécificités de l'adolescence. Paris : Springer, 2012, 204 p.

(59) LACHASSINNE E. La pédiatrie au quotidien. 2e éd. Paris : Maloine, 1996, 313 p.

(62) BOUVATTIER C. Retard de croissance staturopondérale : diagnostic et prise en charge. EMC, Traité de Médecine Akos, 2006, 3-0740.

(72) <[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone\\_de\\_croissance\\_vecourt\\_post\\_college\\_vudoc\\_mise\\_en\\_ligne\\_2012-01-26\\_10-36-5\\_997.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_vecourt_post_college_vudoc_mise_en_ligne_2012-01-26_10-36-5_997.pdf)> (consulté le 12.10.2019)

(73) LIENHARDT-ROUSSIE A. L'enfant avec une petite taille constitutionnelle : diagnostic et traitement. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, vol. 9, n°4, p. 259-263.

### Maladie cœliaque

Cette maladie se manifeste habituellement au cours des deux premières années de vie par des signes digestifs tels qu'une diarrhée chronique et des ballonnements intestinaux. Elle serait à l'origine de 2% des retards staturaux pris en charge par les pédiatres endocrinologues. Le traitement repose sur le régime sans gluten<sup>(2)</sup>.

### Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

Ces maladies inflammatoires du tube digestif sont évoquées en présence d'un syndrome inflammatoire associé ou non à des troubles digestifs.

Le traitement de ces pathologies par corticothérapie peut aggraver le retard statural<sup>(8)</sup>.

Ces pathologies devront être évoquées devant un syndrome de malabsorption.

#### b- Pathologies pulmonaires et cardiaques

### Cardiopathies cyanogènes

Les retards de taille pouvant être observés seraient favorisés par l'hypoxie cellulaire liée à cette pathologie<sup>(2)</sup>.

Les cardiopathies peuvent retentir sur la croissance, néanmoins les progrès de la chirurgie cardiaque améliorent le pronostic global des enfants<sup>(10)</sup>.

### Mucoviscidose

Le retard statural peut apparaître au cours de la maladie voire être à l'origine du diagnostic lorsqu'il s'agit d'une forme modérée<sup>(8)</sup>.

#### c- Pathologies rénales

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(10) <[www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance](http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance)> (consulté le 10.10.2019)

### Insuffisance rénale chronique (IRC)

Le ralentissement statural peut apparaître dès que la filtration glomérulaire devient inférieure à 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (40). Comparativement aux enfants du même âge, environ la moitié des enfants atteints d'une IRC ont un retard statural important(75). Le retard statural est à long terme le retentissement le plus sévère et le plus psychologiquement invalidant. Il est d'autant plus important que l'insuffisance rénale est précoce. Le déficit spontané de croissance est d'environ 0,5 DS par an, la puberté est retardée et le pic de croissance associé est réduit. Des études ont montré l'existence d'une résistance périphérique des effecteurs de l'hormone de croissance(76).

#### d- Pathologies inflammatoires chroniques

### Arthrite juvénile idiopathique

Cette maladie infantile chronique est responsable d'une perte staturale majeure pendant la phase active de la dite maladie (amenant les enfants à une taille moyenne à -2,6 +/- 1,4 DS). L'intensité de cette perte staturale est étroitement liée à la sévérité et à la durée d'évolution de l'arthrite juvénile ainsi qu'à la durée de la corticothérapie instaurée(77).

#### e- Pathologies hématologiques

Les anémies chroniques, comme les thalassémies sévères ou la drépanocytose, peuvent être à l'origine d'un retard de croissance par insuffisance de l'accélération de la croissance en période pubertaire (3, 33).

#### f- Causes psychogènes

---

(3) HENNEN G., BOUCHARD P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519 p.

(33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

(40) BOURRILLON A., CHOURAQUI J.-P., DEHAN M., et al. Pédiatrie. 5e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, collection Pour le praticien, 2008, 832 p.

(75) <[www.lilly.fr/fr/maladie/deficit-en-hormone-de-croissance/index.aspx](http://www.lilly.fr/fr/maladie/deficit-en-hormone-de-croissance/index.aspx)> (consulté le 13.10.2019)

(76) <[www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/pediatrie/Item\\_253\\_Insuffisance\\_renale\\_chronique.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/pediatrie/Item_253_Insuffisance_renale_chronique.pdf)> (consulté le 13.10.2019)

(77) SIMON D., CZERNICHOW P. Arthrites juvéniles et croissance staturo-pondérale. Revue du rhumatisme, 2003, vol. 70, n°6, p. 511-516.

### Anorexie mentale

L'anorexie mentale est essentiellement une maladie de l'adolescente qui concerne 0,7 à 1,3 % des jeunes filles de 15 à 20 ans. L'âge de début du trouble se situe en général entre 14 et 18 ans. Un retard statural est présent dans 15 à 30 % des cas. Le retard pubertaire, qui est souvent présent, prive la patiente de la poussée concomitante de croissance <sup>(78)</sup>.

### Nanisme psychosocial

Le nanisme psychosocial est rare mais reste d'actualité. Il s'agit d'un retard de croissance d'origine psychoaffective, sans cause organique décelable, lié à un stress psychosocial et à des troubles du comportement, résolutifs lorsque l'enfant change d'environnement. Il peut être responsable d'un retard statural sévère et révèle des situations familiales complexes avec des troubles graves de la relation entre la mère et l'enfant <sup>(79)</sup>.

## 2. Pathologies endocriniennes

Elles ne représentent pas plus de 10 % des étiologies mais sont importantes à reconnaître car elles conduisent à un traitement spécifique<sup>(8)</sup>.

### a- Déficit en hormone de croissance

Le déficit en hormone de croissance (GHD pour *Growth Hormone Deficiency*) est la conséquence d'une sécrétion antéhypophysaire insuffisante. Parfois associée à d'autres déficits hormonaux, cette maladie peut survenir à tout âge mais ses conséquences sont plus marquées chez l'enfant en période de croissance, où elle peut provoquer un retard de croissance et un retard de maturation osseuse <sup>(10,75)</sup>. La prévalence en France se situe entre 1/3500 à 1/4 000 naissances<sup>(2)</sup>. Les déficits en hormone de croissance peuvent être :

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(10) <[www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance](http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance)> (consulté le 10.10.2019)

(75) <[www.lilly.fr/fr/maladie/deficit-en-hormone-de-croissance/index.aspx](http://www.lilly.fr/fr/maladie/deficit-en-hormone-de-croissance/index.aspx)> (consulté le 13.10.2019)

(78) BOUGNERES P.-F. Puberté et croissance. Paris : Doin, 1999, 121 p.

(79) MARIANI A., CHALIES S., JEANDEL C., et al. Le nanisme psychosocial, une réalité toujours d'actualité – à propos d'un cas. Archives de pédiatrie, 2010, vol. 17, n° 5, p. 486-490.

- Complets : chez ces enfants le déficit est conséquent (pics de GH sur deux tests de stimulation < 10 mUI/L), entraînant, en l'absence de traitement, une petite taille définitive et des anomalies dans le développement de l'organisme,
- Partiels : le déficit étant moins important, ces enfants peuvent se développer normalement même si une petite taille peut demeurer à l'âge adulte. On parle de déficit partiel en GH pour des pics de GH sur deux tests de stimulation compris entre 10 et 20 mUI/L <sup>(8,75)</sup>.

Le déficit en GH peut être présent dès la naissance, alors que la taille et le poids sont le plus souvent normaux, il est alors évoqué devant des hypoglycémies et un micro pénis chez le garçon<sup>(24)</sup>. Par la suite, les signes cliniques sont une vitesse de croissance très ralentie, un faciès arrondi et poupin avec ensellure nasale marquée et un front bombé, une obésité tronculaire et abdominale, un micro pénis chez le garçon <sup>(8)</sup>.

Le déficit en GH peut être primitif (congénital) ou secondaire à des causes diverses.

L'insuffisance somatotrope primitive est le plus souvent sporadique et constitue un groupe de diverses pathologies rares se révélant dans l'enfance <sup>(24)</sup>.

Parmi les étiologies, on retrouve :

- les causes génétiques : anomalies de gène codant pour GH ou des facteurs de transcription hypophysaires, anomalie du gène du récepteur de la GH responsable d'une insensibilité à la GH (syndrome de Laron),
- un syndrome polymalformatif : anomalies de la ligne médiane, syndrome de posthypophyse ectopique avec ou sans agénésie de l'antéhypophyse, syndrome d'interruption de la tige pituitaire <sup>(24,65)</sup>.

Le déficit est dit idiopathique lorsque l'étiologie n'est pas retrouvée. Il s'agit alors le plus souvent d'un déficit partiel et transitoire en GH<sup>(24)</sup>.

---

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(24) CHANSON P., YOUNG J., GUILLEMIN R. Traité d'endocrinologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007, pagination multiple- [VIII] p. de pl.

(65) MARIANI ECOCHARD A. Endocrinologie de l'adolescent, tome 1, Pathologies chroniques : les enjeux de la transition. Paris : Springer, 2012, 168 p.

(75) <[www.lilly.fr/fr/maladie/deficit-en-hormone-de-croissance/index.aspx](http://www.lilly.fr/fr/maladie/deficit-en-hormone-de-croissance/index.aspx)> (consulté le 13.10.2019)

L'insuffisance somatotrope acquise est secondaire à diverses étiologies affectant la région hypothalamo-hypophysaire :

- les tumeurs intracrâniennes : le craniopharyngiome (cas le plus fréquent), les adénomes hypophysaires, les germinomes, les gliomes des voies optiques,
- les traumatismes crâniens violents entraînant des lésions au niveau de la tige pituitaire,
- les infections neuroméningées,
- l'histiocytose X aux cellules de Langerhans,
- les causes iatrogènes : radiothérapie cérébrale à forte dose (> 40 grays) employée dans le cadre du traitement de tumeurs de la face, du cou et intracrâniennes. L'infléchissement statural ne se manifeste que 2 ans après l'irradiation <sup>(8, 24, 80)</sup>.

Le diagnostic de ces déficits acquis est facile à évoquer devant une cassure souvent brutale de la courbe de croissance, l'enfant quittant le couloir dans lequel il était <sup>(2)</sup>. D'autre part, l'âge osseux, très retardé dans ce cas par rapport à l'âge chronologique, reflète l'âge auquel a eu lieu la lésion <sup>(36)</sup>.

#### b- Hypothyroïdie

Les hypothyroïdies congénitales sont les plus fréquentes puisqu'elles concernent 1/4000 naissances. Elles sont systématiquement dépistées par dosage de la TSH à 3 jours de vie et demeurent ainsi exceptionnelles dans l'enfance <sup>(62, 70)</sup>.

Les hypothyroïdies acquises, essentiellement la thyroïdite d'Hashimoto, se traduisent avant tout par un goitre <sup>(70)</sup>.

Dans tous les cas, une hypothyroïdie non traitée, provoque un retard de la croissance et de la maturation osseuse <sup>(62)</sup>.

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(24) CHANSON P., YOUNG J., GUILLEMIN R. Traité d'endocrinologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007, pagination multiple- [VIII] p. de pl.

(36) TURGEON J., BERNARD-BONNIN A.-C., GERVAIS P., et al. Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique Weber. 2e éd. Bruxelles : De Boeck, 2008, 1490 p.

(62) BOUVATTIER C. Retard de croissance staturopondérale : diagnostic et prise en charge. EMC, Traité de Médecine Akos, 2006, 3-0740.

(70) <[http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/pediatrie/Item\\_36\\_Retard\\_croissance\\_staturoponderal.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/pediatrie/Item_36_Retard_croissance_staturoponderal.pdf)> (consulté le 02.11.2019) (62) BOUVATTIER C. Retard de croissance staturopondérale : diagnostic et prise en charge. EMC, Traité de Médecine Akos, 2006, 3-0740.

(80) BOUHOURS-NOUET N., GATELAIS F., COUTANT R. L'enfant petit avec déficit en hormone de croissance. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, vol. 9, n°4, p. 220-230.

### c- Hypercorticisme endogène

Le Syndrome de Cushing (adénome corticotrope antéhypophysaire) et le corticosurréalome malin (rare chez l'enfant mais de très mauvais pronostic) sont les principales causes d'hypercorticisme endogène<sup>(8)</sup>. La maladie de Cushing doit être évoquée devant toute prise de poids chez un enfant dont la vitesse de croissance staturale s'infléchit<sup>(62)</sup>. Associé à cette obésité faciotronculaire, on retrouve un hirsutisme, une atrophie musculaire, de l'acné<sup>(8)</sup>.

Les glucocorticoïdes sont ici la cause du déficit de croissance. Leurs effets sont dépendants de l'intensité de l'excès de sécrétion de glucocorticoïdes et du délai d'évolution<sup>(3)</sup>. Le ralentissement de la vitesse de croissance est constant<sup>(40)</sup>.

### d- Retard pubertaire simple

Le retard de croissance secondaire à un retard pubertaire est plus fréquent chez les garçons (1 fille pour 9 garçons)<sup>(54)</sup>. La décélération linéaire de la taille survient peu après la naissance puis se stabilise mais la vitesse de croissance reste régulière. L'âge osseux est proche de l'âge statural<sup>(36)</sup>. La puberté survenant plus tardivement, le pic de croissance pubertaire est par conséquent décalé<sup>(54)</sup>. Dans la plupart des cas aucun traitement n'est nécessaire car la puberté, bien que tardive, est normale : il y a un rattrapage qui s'opère. La taille adulte finale est normale<sup>(36)</sup>.

## 3. Retard statural d'origine iatrogène : hypercorticisme iatrogène

Il est lié à l'administration en excès et au long cours de corticoïdes. En effet, la corticothérapie est un puissant inhibiteur de la croissance. Cet effet peut être nettement atténué par la mise en place d'un traitement alterné (un jour sur deux). Toutefois, l'inhibition de la croissance peut également intervenir avec des doses de stéroïdes topiques ou inhalés relativement faibles chez un sujet susceptible<sup>(55)</sup>.

---

(3) HENNEN G., BOUCHARD P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519 p.

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(36) TURGEON J., BERNARD-BONNIN A.-C., GERVAIS P., et al. Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique Weber. 2e éd. Bruxelles : De Boeck, 2008, 1490 p.

(40) BOURRILLON A., CHOURAQUI J.-P., DEHAN M., et al. Pédiatrie. 5e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, collection Pour le praticien, 2008, 832 p.

(54) MARIANI ECOCHARD A. Endocrinologie de l'adolescent, tome 2, Orientations diagnostiques : les spécificités de l'adolescence. Paris : Springer, 2012, 204 p.

(55) LISSAUER T., CLAYDEN G. Pédiatrie, manuel illustré. 4e éd. Paris : De Boeck Supérieur, 2014, 533 p.

(62) BOUVATTIER C. Retard de croissance staturopondérale : diagnostic et prise en charge. EMC, Traité de Médecine Akos, 2006, 3-0740.

## II. Diagnostic

Divers motifs conduisent à une consultation relative à un retard de croissance :

- La constatation d'une petite taille ou d'un ralentissement de croissance lors d'une consultation systématique,
- L'inquiétude de l'enfant et/ou de l'entourage,
- L'existence d'une situation médicale connue pour avoir un retentissement sur la taille<sup>(81)</sup>.

Les **critères pour lesquels une exploration du retard statural doit être effectuée** sont les suivants :

- **la taille est inférieure à -2,5 DS pour l'âge et le sexe,**
- **la taille est inférieure à -2 DS et il existe un ralentissement de la vitesse de croissance (VC) :  $VC < -1$  DS mesurée sur deux ans ou perte de 0,5 DS en un an,**
- **il existe un décalage par rapport à la taille cible parentale d'au moins 1,5 DS (formule valable uniquement s'il n'existe pas de grande différence de taille entre les deux parents).**

Les courbes de référence à employer sont les courbes AFPA-SFEDP-CRESS/Inserm pour la stature et les courbes de Sempé pour la vitesse de croissance<sup>(82)</sup>.

### A. Analyse auxologique

Le praticien analyse la croissance. Celle-ci nécessite la prise convenable des mensurations que sont la taille, le poids et le périmètre crânien. L'enfant est mesuré, dans l'idéal, successivement deux fois lors de la consultation, et la moyenne des valeurs est reportée sur la courbe de croissance dessinée. La taille est ensuite calculée en déviation standard<sup>(2)</sup>.

Le médecin calcule aussi la taille cible de l'enfant<sup>(81)</sup>.

Puis vient l'analyse de l'allure de la courbe de croissance qui est fondamentale : elle permet d'apprécier la régularité de la croissance, de chiffrer en DS les anomalies de la croissance et

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(81) FAVERGE B. Pédiatrie clinique. Montpellier : Sauramps médical, 2009, 303 p.

(82) CASTETS S., REYNAUD R.. Enfant trop petit. Archives de Pédiatrie. Perfectionnement en Pédiatrie, 2019, vol. 2, supplément 1, p. 13-15.

de repérer rapidement une pathologie <sup>(34)</sup>. Il est très important de déterminer si le retard statural a été constant depuis la petite enfance ou, si au contraire, il y a eu un fléchissement ou une cassure de la courbe de croissance ce qui orienterait vers une insuffisance endocrinienne <sup>(83)</sup>. D'autre part, **tout ralentissement ou toute accélération de la croissance se traduisant par un changement de couloir doit être pris en considération, même si la taille est située entre -2 DS et +2 DS** <sup>(34)</sup>. La variation de la taille en DS doit être pondérée par l'intervalle de temps considéré : plus cet intervalle est grand, plus une variation importante peut être considérée comme physiologique <sup>(33)</sup>.

Il est également primordial d'évaluer la vitesse de croissance et de l'interpréter en fonction des normes pour l'âge <sup>(33)</sup>.

Enfin, il faut comparer l'évolution de la croissance staturale par rapport au poids<sup>(8)</sup>.

## B. Enquête anamnestique familiale et constitutionnelle

L'interrogatoire permet de connaître les antécédents médicaux de l'enfant, de rechercher l'existence de petites tailles chez les ascendants et les collatéraux. Le praticien tient compte :

- des mensurations à la naissance qu'il rapporte à l'âge gestationnel, des modalités de l'accouchement et des antécédents obstétricaux (naissance par le siège, souffrance fœtale, terme de naissance),
- de l'alimentation de l'enfant, de son environnement familial, social, affectif, de son niveau scolaire,
- de l'existence d'une éventuelle pathologie aiguë et chronique associée (pathologie digestive, rénale, respiratoire, cardiaque, endocrinienne, métabolique, neurologique) <sup>(40)</sup>.

---

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(33) YOUNG J. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

(34) VALLETEAU DE MOULLIAC J., GALLET J.-P., CHEVALLIER B. *Guide pratique de la consultation en pédiatrie*. 9e éd. Paris : Elsevier Masson, collection Médi-guides, 2009, 404 p.

(40) BOURRILLON A., CHOURAQUI J.-P., DEHAN M., et al. *Pédiatrie*. 5e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, collection Pour le praticien, 2008, 832 p.

(83) ADAMSBAUM C., FALIP C., MERZOUG V., et al. Âge osseux, intérêt et limites : stratégie diagnostique devant une anomalie de la croissance. *EMC, Radiodiagnostic-Squelette normal-Neuroradiologie-Appareil locomoteur*, 2008, 30-480-A-20.

### C. Examen clinique

Outre l'examen clinique général (examen somatique complet à la recherche de pathologies des grands appareils), la recherche est ciblée sur :

- la présence d'anomalies morphologiques : dysmorphie faciale, anomalie de la ligne médiane au niveau de la face, anomalies des segments osseux,
- un retard psychomoteur,
- un état d'obésité,
- un mauvais état nutritionnel avec une peau sèche et fine, une musculature diminuée,
- la palpation du cou à la recherche d'un goitre,
- l'existence de céphalées (pouvant faire évoquer une hypertension intracrânienne),
- l'état d'avancement pubertaire qui est coté selon Tanner <sup>(2,81)</sup>.

### D. Examens complémentaires

Les conclusions de l'examen du tableau clinique permettent de cibler les explorations complémentaires lorsqu'une pathologie ou une cause précise sont évoquées. Ainsi, on recherchera le caryotype lors d'une suspicion de syndrome de Turner, on effectuera des radiographies du squelette dans le cas d'une maladie osseuse constitutionnelle. Cependant, en l'absence d'orientation particulière sur l'origine du retard statural, un bilan plus complet peut être réalisé <sup>(8)</sup>.

#### 1. Explorations complémentaires simples

**Bilan biologique standard** : Numération formule sanguine, taux de prothrombine (TP), fibrine, ionogramme sanguin complet, bilan phosphocalcique, dosage des transaminases (bilan hépatique), dosage de T3, T4 et TSH (bilan thyroïdien), créatinémie (évaluation de la fonction rénale).

En cas de suspicion de maladie cœliaque, on recherchera dans le sérum les anticorps anti-transglutaminase et les anticorps anti-endomysium <sup>(81)</sup>.

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.

(81) FAVERGE B. Pédiatrie clinique. Montpellier : Sauramps médical, 2009, 303 p.

## Evaluation de l'âge osseux

L'âge osseux (AO) est déterminé de manière systématique lors du diagnostic<sup>(8)</sup>. On l'évalue à l'aide d'une **radiographie standard de la main et du poignet gauche de face** que l'on compare aux radiographies de référence de l'atlas de Greulich et Pyle pour trouver l'âge osseux de l'enfant<sup>(62)</sup>. C'est la méthode la plus couramment utilisée et la plus répandue<sup>(83)</sup>.

Cet atlas comporte une suite de radiographies pour le garçon et la fille, de 0 à 18 ans. L'âge osseux est apprécié par le degré de maturation des points épiphysaires des phalanges, des métacarpes et des os du carpe. Cette méthode analogique d'une apparente simplicité cache quelques difficultés : il est parfois impossible de trouver un cliché de référence correspondant exactement à celui du patient étudié. La conséquence est qu'il faut se limiter à trouver une image différant le moins possible du cas observé<sup>(84)</sup>.

Un âge osseux inférieur à l'âge civil est de meilleur pronostic qu'un âge osseux égal à l'âge civil, car il témoigne d'un potentiel de croissance conservé. De même, un âge osseux inférieur à l'âge statural indique une meilleure chance de rattrapage<sup>(83)</sup>.

D'autres méthodes d'estimation de l'âge osseux existent. Citons parmi ces méthodes numériques : le test de Risser (cliché de la crête iliaque), la méthode de Lefebvre et Koifman (cliché du membre supérieur et inférieur), la méthode de Sauvegrain et Nahum (radiographie du coude gauche)<sup>(84)</sup>.

Une fois l'âge osseux défini, grâce aux tables établies par Bayley et Pinneau on peut calculer la taille prédictive de l'enfant, dans la mesure où il ne présente pas de grave anomalie de sa croissance<sup>(2,34)</sup>.

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

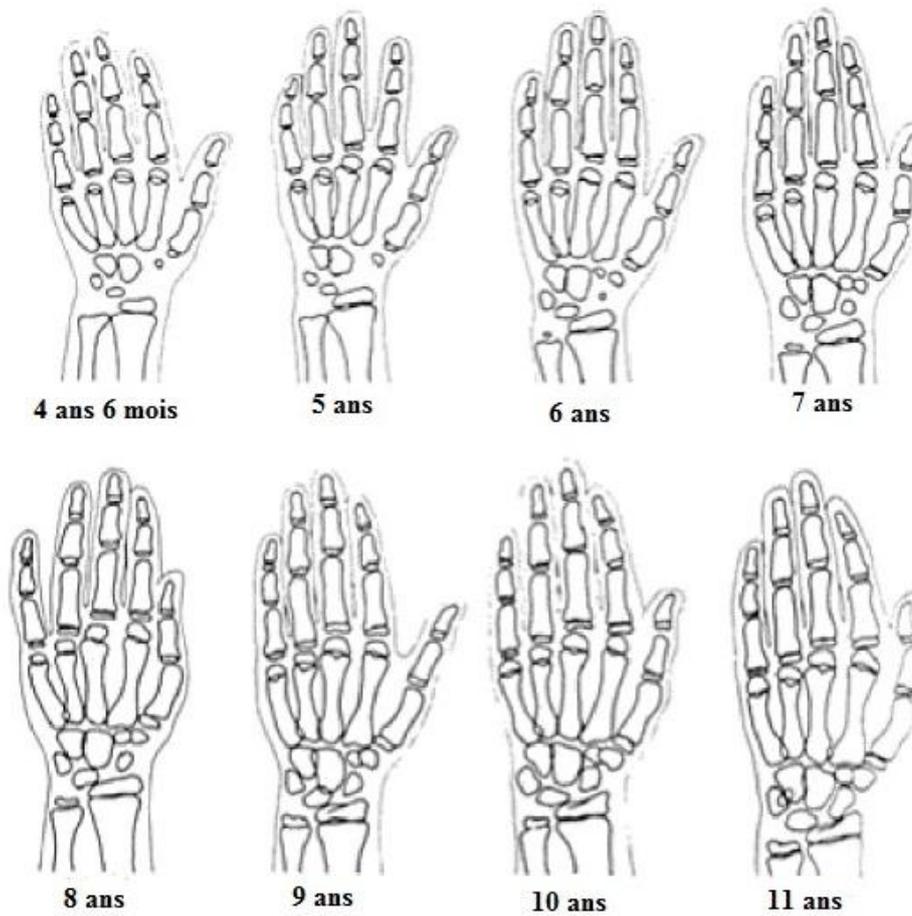
(8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345

(34) VALLETEAU DE MOULLIAC J., GALLET J.-P., CHEVALLIER B. Guide pratique de la consultation en pédiatrie. 9e éd. Paris : Elsevier Masson, collection Médiguide, 2009, 404 p.

(62) BOUVATTIER C. Retard de croissance staturopondérale : diagnostic et prise en charge. EMC, Traité de Médecine Akos, 2006, 3-0740.

(83) ADAMSBAUM C., FALIP C., MERZOUG V., et al. Âge osseux, intérêt et limites : stratégie diagnostique devant une anomalie de la croissance. EMC, Radiodiagnostic-Squelette normal-Neuroradiologie-Appareil locomoteur, 2008, 30-480-A-20.

(84) DUPUIS M., PEETRONIS P. Imagerie pédiatrique : mon patient est un enfant. Montpellier : Sauramps Médical, collection Les annales du CEPUR, 2010, 154 p.



**Fig. 19 : Atlas de Greulich et Pyle, radiographies de la main d'un garçon  
D'après (85)**

---

(85) KAHN S., GASKIN C. Radiographic atlas of skeletal maturation. New-York : Thieme, 2011, 620 p.

# Tables de Bayley et Pinneau pour la prédiction de la taille adulte

(d'après BAYLEY N, PINNEAU SR. *Tables for predicting adult height from skeletal age revised for use with the Greulich and Pyle hand standards.*  
*J Pediatr* 1952;40:423-41)

Age osseux			Garçons			Age osseux			Filles			Garçons		
Année-mois	Filles		Garçons			Année-mois	Filles		Garçons			Garçons		
	Retardé	Normal*	Avancé	Retardé	Normal*		Avancé	Retardé	Normal*	Avancé	Retardé	Normal*	Avancé	
6-0	0,733	0,720		0,680		12-6	0,949	0,941	0,924	0,860	0,853	0,828		
6-3	0,742	0,729		0,690		12-9	0,957	0,950	0,935	0,869	0,863	0,839		
6-6	0,751	0,738		0,700		13-0	0,964	0,958	0,945	0,880	0,876	0,850		
6-9	0,763	0,751		0,709		13-3	0,971	0,967	0,955		0,890	0,863		
7-0	0,770	0,757	0,712	0,718	0,695	0,670	13-6	0,977	0,974	0,963		0,902	0,875	
7-3	0,779	0,765	0,722	0,728	0,702	0,676	13-9	0,981	0,978	0,968		0,914	0,890	
7-6	0,788	0,772	0,732	0,738	0,709	0,683	14-0	0,983	0,980	0,972		0,927	0,905	
7-9	0,797	0,782	0,742	0,747	0,716	0,689	14-3	0,986	0,983	0,977		0,938	0,918	
8-0	0,804	0,790	0,750	0,756	0,723	0,696	14-6	0,989	0,986	0,980		0,948	0,930	
8-3	0,813	0,801	0,760	0,765	0,731	0,703	14-9	0,992	0,988	0,983		0,958	0,943	
8-6	0,823	0,810	0,771	0,773	0,739	0,709	15-0	0,994	0,990	0,986		0,968	0,958	
8-9	0,836	0,821	0,784	0,779	0,746	0,715	15-3	0,995	0,991	0,988		0,973	0,967	
9-0	0,841	0,827	0,790	0,786	0,752	0,720	15-6	0,996	0,993	0,990		0,976	0,971	
9-3	0,851	0,836	0,800	0,794	0,761	0,728	15-9	0,997	0,994	0,992		0,980	0,976	
9-6	0,858	0,844	0,809	0,800	0,769	0,734	16-0	0,998	0,996	0,993		0,982	0,980	
9-9	0,866	0,853	0,819	0,807	0,777	0,741	16-3	0,999	0,996	0,994		0,985	0,983	
10-0	0,874	0,862	0,828	0,812	0,784	0,747	16-6	0,999	0,997	0,995		0,987	0,985	
10-3	0,884	0,874	0,841	0,816	0,791	0,753	16-9	0,9995	0,998	0,997		0,989	0,988	
10-6	0,896	0,884	0,856	0,819	0,795	0,758	17-0	1,00	0,999	0,998		0,991	0,990	
10-9	0,907	0,896	0,870	0,821	0,800	0,763	17-3					0,993		
11-0	0,918	0,906	0,883	0,823	0,804	0,767	17-6		0,9995	0,9995		0,994		
11-3	0,922	0,910	0,887	0,827	0,812	0,776	17-9					0,995		
11-6	0,926	0,914	0,891	0,832	0,818	0,786	18-0		1,00			0,996		
11-9	0,929	0,918	0,897	0,839	0,827	0,800	18-3					0,998		
12-0	0,932	0,922	0,901	0,845	0,834	0,809	18-6					1,00		
12-3	0,942	0,932	0,913	0,852	0,843	0,818								

\* Normal : âge osseux en rapport avec l'année correspondant à l'âge chronologique.

La taille de Bayley et Pinneau permet de calculer la taille prédictive d'un enfant dans la mesure où il ne présente pas de grave anomalie de sa croissance. La technique consiste à déterminer l'âge osseux avec la technique de Greulich et Pyle ; à se placer à ce niveau sur la colonne de gauche (âge osseux), et à rechercher la valeur du facteur de calcul sur les colonnes de droite en fonction de 2 éléments :

- le sexe de l'enfant ;

- l'aspect avancé, normal ou retardé de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique.

Ensuite on divise la taille de l'enfant par ce facteur.  
Exemple : garçon ayant un A0 de 10 ans 3/12 avec A0 < chronologique, donc facteur de calcul à 0,816 ; calcul de taille prédictive pour une taille mesurée à 133 cm :  $133/0,816 = 163$  cm.

Fig. 20 : Tables de Bayley et Pinneau, d'après (2)

## 2. Exploration de la fonction somatotrope

Ces examens, de deuxième intention, consistent à évaluer la fonction somatotrope.

### a- Dosage de GH

L'hormone de croissance étant sécrétée par pics, principalement nocturnes, et les concentrations étant très faibles voire indécélables en dehors de ces pics, **un dosage ponctuel de la GH plasmatique de base est peu informatif** et ne permet pas le diagnostic de déficit en hormone de croissance. Ainsi les dosages de GH sont réalisés à l'occasion de **tests de stimulation ou de freinage** (pharmacologique ou physiologique). Une étude de la sécrétion de GH sur 24 heures, difficile à réaliser en pratique, est surtout effectuée lorsque les tests de stimulation donnent des résultats douteux <sup>(21)</sup>. Plusieurs tests de stimulation existent et nécessitent une méthodologie très rigoureuse étant donné l'existence de discordances entre les concentrations de GH mesurées par les différentes techniques de dosage utilisées en France <sup>(23)</sup>. D'autre part l'état nutritionnel et les médicaments peuvent interférer avec les résultats <sup>(83)</sup>. Certaines situations physiologiques peuvent gêner l'interprétation des tests : la période pré-pubertaire et l'obésité<sup>(2)</sup>.

Ainsi, en période pré-pubertaire, une prémédication, par de la testostérone chez le garçon et par de l'éthinylestradiol chez la fille, corrige un éventuel déficit partiel en GH, transitoire mais fréquent <sup>(21)</sup>. Les taux de GH lors de ces tests sont fréquemment abaissés chez les enfants en surpoids et n'ont donc par conséquent que peu de valeur diagnostique.

D'autre part ces tests ne sont pas recommandés chez les nourrissons de moins de 6 mois pour lesquels le diagnostic de déficit en GH congénital est posé dès lors que le dosage plasmatique de base de GH est inférieur à 20 mUI/L en situation d'hypoglycémie spontanée et que le dosage d'IGF-I donne un résultat inférieur à 10 ng/mL <sup>(86)</sup>.

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(21) <[www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HORMONE\\_CROISSANCE.pdf](http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HORMONE_CROISSANCE.pdf)> (consulté le 10.10.2019)

(23) BAYLE M., CHEVENNE D., DOUSSET B., et al. Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance. *Annales de Biologie Clinique*, 2004, vol. 62, n°2, p. 155-163.

(83) ADAMSBAUM C., FALIP C., MERZOUG V., et al. Âge osseux, intérêt et limites : stratégie diagnostique devant une anomalie de la croissance. EMC, Radiodiagnostic-Squelette normal-Neuroradiologie-Appareil locomoteur, 2008, 30-480-A-20.

(86) THOMAS-TEINTURIER C. Le B.A.-ba des tests en endocrinologie pédiatrique. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2006, 43 p.

Les prélèvements se pratiquent le matin, au repos depuis 15 à 30 minutes, en dehors d'épisodes infectieux intercurrents ou d'épisodes digestifs et l'enfant doit être à jeun depuis la veille au soir<sup>(21)</sup>.

Ces prélèvements sanguins doivent se faire sur tube sec (la mesure de GH est effectuée sur le sérum)<sup>(23)</sup>.

Un cathéter veineux est mis en place 60 minutes avant l'administration du produit utilisé pour le test. Cette précaution permet d'éliminer la stimulation de sécrétion de GH induite par le stress et d'éviter la période réfractaire de 60 à 90 min consécutive à chaque pic de GH qui pourrait inhiber la stimulation exercée par le test<sup>(87)</sup>.

Le diagnostic de déficit somatotrope impose la **pratique de deux épreuves pharmacodynamiques de stimulation, différentes, dont une épreuve couplée, réalisées successivement à quelques jours d'intervalle** (recommandations officielles – JORF du 16 mars 2003)<sup>(2,86)</sup>.

Le test de freinage par hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) n'est utilisé que dans le diagnostic d'acromégalie.

Les tests permettant la prescription de GH dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), sont :

- Le test à l'ornithine,
- L'hypoglycémie insulinique avec chute de la glycémie au-dessous de 0,40 g/L ou de 50 % du taux de base,
- Le test à la clonidine,
- Le test à la l-DOPA,
- Le test couplé insuline/arginine,
- Le test couplé glucagon/propranolol,
- Le test couplé clonidine/bétaxolol,
- Le test couplé glucagon/bétaxolol<sup>(87)</sup>.

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(21) <[www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HORMONE\\_CROISSANCE.pdf](http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HORMONE_CROISSANCE.pdf)> (consulté le 10.10.2019)

(23) BAYLE M., CHEVENNE D., DOUSSET B., et al. Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance. Annales de Biologie Clinique, 2004, vol. 62, n°2, p. 155-163.

(86) THOMAS-TEINTURIER C. Le B.A.-ba des tests en endocrinologie pédiatrique. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2006, 43 p.

(87) RAUX DEMAY M.C., LE BOUC Y. Explorations de la fonction somatotrope. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, vol. 9, n°4, p. 203-212.

Classiquement on réalise **un test dit simple et un test couplé** <sup>(65)</sup>.

Tests de stimulation

Les tests de stimulation permettent d'explorer la réserve hypophysaire mobilisable en GH <sup>(2)</sup>.

Ces tests sont nombreux et sont le plus souvent réalisés en milieu hospitalier. Les protocoles des tests les plus fréquemment utilisés sont détaillés dans le tableau qui suit (Tableau II).

<b>PRODUITS</b>	<b>Posologie et mode d'administration</b>	<b>Temps des prélèvements (minutes)</b>	<b>Paramètres dosés</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Contre-indications</b>
<b>L-Ornithine</b>	15 à 20 g/m <sup>2</sup> Perfusion IV stricte 30 min	T-15, T0, T30, T45, T60, T90	GH (+/-Cortisol à T0 et T60)	Nausées, vomissements	Insuffisance rénale Tumeur cérébrale évolutive Intervention de Nissen Troubles de la déglutition
<b>L-Arginine chlorhydrate</b>	20 g/m <sup>2</sup> Perfusion IV stricte 30 min	T-15, T0, T30, T60, T90	GH	Nausées, vomissements	Insuffisance hépatocellulaire
<b>Insuline humaine recombinante à action rapide</b>	0,1 U/Kg Injection IV lente (dose réduite à 0,05 U/Kg chez le jeune enfant ou en cas de déficit hypophysaire probable)	T-15, T0, T15, T30, T45, T60, T90	GH Glycémie Cortisol	Hypoglycémie profonde (tenir à disposition une seringue de sérum glucosé (30%) et du glucagon)	Epilepsie Nourrissons Antécédents d'hypoglycémie
<b>Clonidine (Catapressan®)</b>	0,15 mg/m <sup>2</sup> per os après le T0	T-15, T0, T30, T60, T90, T120	GH	Somnolence Hypotension tardive et prolongée (position couchée stricte, surveillance du pouls et de la tension artérielle)	
<b>Lévodopa (Modopar®)</b>	0,5 g/1,73 m <sup>2</sup> maximum 0,5 g per os après le T0	T-15, T0, T30, T60, T90, T120	GH	Nausées, vomissements	

<b>GH-RH</b> (Stimu-GH®)	1 µg/kg en injection IV lente après le T0	T-15, T0, T15, T30, T45, T60, T90	GH	Rougeur du visage Bouffées vasomotrices	
<b>Arginine/ Insuline</b>	-T0 : Arginine : 20 g/m <sup>2</sup> Perfusion IV 30 min -T90 : Insuline : 0,1 U/ Kg Injection IV lente	T-15, T0, T30, T45, T60, T90, T105, T120, T135, T150, T180	GH Glycémie Cortisol	Hypoglycémie	Nourrissons Epilepsie Antécédents d'hypoglycémie
<b>Glucagon/ Bétaxolol</b> (Glucagen® / Kerlone®)	-Entre T-60 et T-30 : Bétaxolol : 0,25 mg/kg per os -T0 : Glucagon : 1 mg par injection IM	T-30, T0, T30, T60, T120, T150, T180	GH Glucagon +/- Cortisol	Bradycardie Hypoglycémie Hypotension Bronchospasme	Asthme Phéochromo- -cytome
<b>Lévodopa/ Propranolol</b> (Modopar® / Avlocardyl®)	-T0 : Lévodopa : 0,5 g/1,73 m <sup>2</sup> per os Maximum 0,5 g -T0 : Propranolol : 0,75 mg/kg per os Maximum 40 mg	T-30, T0, T30, T60, T90, T120	GH		Asthme Cardiopathie
<b>Clonidine/ Bétaxolol</b> (Catapressan®/ Kerlone®)	-T0 : Clonidine : 0,025 mg/m <sup>2</sup> per os - T0 : Bétaxolol : 0,25 mg/kg per os	T0, T30, T60, T90, T120, T150, T180	GH	Hypotension (position couchée stricte, surveillance du pouls et de la tension artérielle) Bradycardie Bronchospasme	Asthme Phéochromocy- -tome

**Tableau II : Tests dynamiques utilisés pour l'exploration de la production d'hormone de croissance, D'après (86, 87, 88)**

- (2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.
- (65) MARIANI ECOCHARD A. Endocrinologie de l'adolescent, tome 1, Pathologies chroniques : les enjeux de la transition. Paris : Springer, 2012, 168 p.
- (86) THOMAS-TEINTURIER C. Le B.A.-ba des tests en endocrinologie pédiatrique. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2006, 43 p.
- (87) RAUX DEMAY M.C., LE BOUC Y. Explorations de la fonction somatotrope. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, vol. 9, n°4, p. 203-212.
- (88) CHANTEPIE A., MAURAGE C., MARCHAND S., et al. Pédiatrie en poche. 5e éd. Rueil-Malmaison : Doin, 2004, 466p.

### Interprétation des résultats

Un seul test ayant entraîné un pic de GH supérieur ou égal à 20 mUI/L permet d'exclure le diagnostic de déficit en hormone de croissance <sup>(86)</sup>. On diagnostique un **déficit complet** en GH lorsque les pics, sur les deux épreuves, sont **inférieurs ou égaux à 10 mUI/L (soit 3,3 ng/mL)**, un **déficit partiel** lorsque le maximum des valeurs de GH est compris **entre 10 et 20 mUI/L (entre 3,3 et 6,7 ng/mL)** <sup>(2)</sup>.

Ces tests sont fiables pour des déficits francs en GH mais peu sensibles et spécifiques dans les autres cas du fait du caractère non physiologique de ces épreuves, de la disparité des mesures selon les trousse de réactifs employées, de leur manque de reproductibilité et de la variabilité de la réponse en fonction de l'âge, du stade pubertaire ou de l'état nutritionnel. Toutefois, ces tests demeurent la base du diagnostic de déficit en GH <sup>(62)</sup>.

#### b- Dosages d'IGF-I et d'IGF-BP3

L'évaluation de la fonction somatotrope peut se faire de façon indirecte par le dosage d'IGF-I et d'IGF-BP3. Ces dosages constituent un appoint aux tests dynamiques. Les taux mesurés doivent être interprétés en fonction de l'âge de l'enfant, du stade pubertaire et de son état nutritionnel <sup>(62,87)</sup>.

	IGF-I ng/mL	IGFBP-3 µg/mL
Filles, garçons : < 2 ans	80 ± 20 <sup>a</sup>	1,29 (0,66-2,51) <sup>b</sup>
Filles, garçons : 2-5 ans	160 ± 50	1,70 (0,84-3,77)
Filles, garçons : P1 <sup>c</sup> > 5 ans	210 ± 65	2,20 (1,16-3,99)
Filles P2	360 ± 65	3,01 (1,53-5,46)
Filles P3-P4	425 ± 90	3,13 (1,73-6,08)
Garçons P2	330 ± 50	3,01 (1,53-5,46)
Garçons P3-P4	600 ± 130	3,13 (1,73-6,08)
Filles, garçons : P5 < 20 ans	405 ± 70	3,40 (1,70-6,04)

<sup>a</sup> DS.

<sup>b</sup> Écart maximum.

<sup>c</sup> Stade pubertaire.

**Fig. 21 : Valeurs normales des IGF-I et IGF-BP3, d'après (87)**

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(62) BOUVATTIER C. Retard de croissance staturopondérale : diagnostic et prise en charge. EMC, Traité de Médecine Akos, 2006, 3-0740.

(86) THOMAS-TEINTURIER C. Le B.A.-ba des tests en endocrinologie pédiatrique. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2006, 43 p.

(87) RAUX DEMAY M.C., LE BOUC Y. Explorations de la fonction somatotrope. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, vol. 9, n°4, p. 203-212.

### c- Imagerie hypothalamo-hypophysaire

Une étude morphologique de la région hypothalamo-hypophysaire, réalisée par imagerie par résonance magnétique (IRM), permet de rechercher des anomalies malformatives (hypoplasie de l'anté-hypophyse, rupture de la tige pituitaire) ou des lésions tumorales. Cette exploration complémentaire est indispensable en cas de déficit hypophysaire prouvé sans étiologie connue, en cas de ralentissement net de la vitesse de croissance, de retard statural sévère, a fortiori en présence de céphalées<sup>(2,33)</sup>.

---

(2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.

(33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.

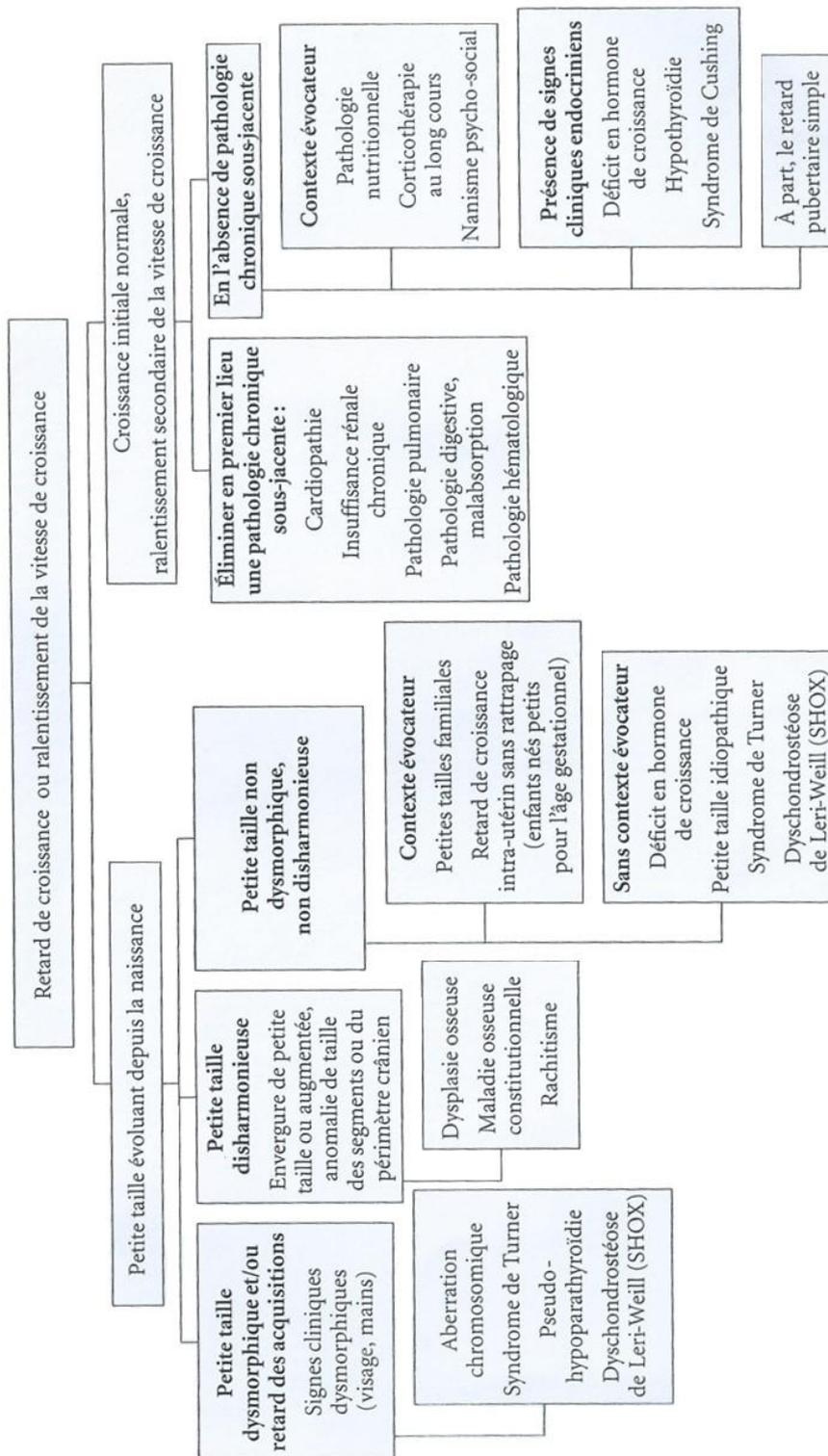


Fig. 22 : Orientation diagnostique devant un retard ou un ralentissement de la croissance, d'après (54)

(54) MARIANI ECOCHARD A. Endocrinologie de l'adolescent, tome 2, Orientations diagnostiques : les spécificités de l'adolescence. Paris : Springer, 2012, 204 p.



## Partie 3 : Thérapie par hormone de croissance

## I. L'hormone de croissance médicament

### A. Historique

L'hormone de croissance humaine est découverte en 1921 par des chercheurs américains, H. M. Evans et J.A. Long. Ils en démontrent l'existence par l'accélération de la croissance observée chez de jeunes rats auxquels on a administré de l'extrait d'hypophyse provenant d'autres rats. En 1944, H.M. Evans et C.H. Ly purifient une hormone de croissance à partir d'hypophyses bovines. Les essais thérapeutiques de cette hormone échouent : la structure moléculaire de la GH bovine étant différente de la GH humaine<sup>(89)</sup>.

Dès les années 1960, on commence à traiter des enfants atteints de nanisme hypophysaire (déficit hypophysaire complet en hormone de croissance)<sup>(90)</sup>. L'hormone de croissance utilisée est alors obtenue à partir d'extraits d'hypophyses humaines prélevées sur des cadavres. L'**hormone de croissance extractive** principalement distribuée en France était fabriquée par un laboratoire de recherche de l'Institut Pasteur, qui en assurait l'extraction, sa purification et sa lyophilisation, en collaboration avec la Pharmacie Centrale des Hôpitaux qui réalisait l'aliquotage et l'emballage<sup>(90,91)</sup>. Les hypophyses utilisées étaient collectées par l'organisation France-Hypophyse auprès des services d'anatomo-pathologie<sup>(91)</sup>.

500 à 1500 hypophyses étaient nécessaires pour constituer un lot d'hormone de croissance et chaque lot était ensuite fractionné en plusieurs centaines de doses de traitement<sup>(92)</sup>. En sus de cette production dépendant d'un organisme public, deux laboratoires industriels pharmaceutiques étrangers produisaient également de l'hormone de croissance extractive<sup>(90)</sup>.

Entre 1960 et 1988, environ 2300 patients français ont été traités par cette hormone extractive<sup>(90)</sup>.

Mais en 1985, un premier cas d'encéphalopathie de type Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est détecté chez un jeune traité aux Etats-Unis, puis d'autres apparaissent successivement en Grande-Bretagne. En France, les premiers cas interviennent en 1989. Les patients avaient été

---

(89) BAUDY L. L'hormone de croissance biosynthétique. Université d'Aix-Marseille : Faculté de Pharmacie de Marseille, 2006.

(90) BILLETTE DE VILLEMEUR T. Le point sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène après traitement par hormone de croissance extractive en France. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (B.E.H.), 1997, n°28, p. 130-131.

(91) <[www.lamedicale.fr/documents/201402bHormone\\_de\\_croissance.pdf](http://www.lamedicale.fr/documents/201402bHormone_de_croissance.pdf)> (consulté le 15.11.2019)

(92) <[www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp\\_info\\_3form\\_sympt.htm](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp_info_3form_sympt.htm)> (consulté le 15.11.2019)

contaminés par les injections d'hormones de croissance produites à partir d'hypophyses prélevées sur des cadavres porteurs de la protéine prion (PrPc)<sup>(90)</sup>. Bien qu'il soit quasiment impossible de reconstituer de façon détaillée et certaine la liste des lots d'hormones que chaque patient a reçu (en raison de l'approvisionnement multiple lié aux ruptures de stock existant à cette époque), la période à haut risque de contamination, en France, a eu lieu entre décembre 1983 et juillet 1985, au cours de laquelle 1361 enfants ont été traités<sup>(92,93)</sup>.

Aujourd'hui, en France, on compte 122 cas de décès de MCJ iatrogènes par hormone de croissance extractive entre 1991 et 2019 (nombre de cas au 31 octobre 2019)<sup>(94)</sup>.

A partir de juillet 1985, les prélèvements d'hypophyses continuent mais une étape de purification est ajoutée dans le procédé de fabrication : les extraits sont traités à l'urée dans le but d'inactiver le prion. Ce traitement fut probablement efficace puisqu'aucun patient traité uniquement avec des lots d'hormone fabriqués après juillet 1985 n'a développé la maladie<sup>(93)</sup>.

## B. Biosynthèse par génie génétique

**L'hormone de croissance biosynthétique, ou recombinante** apparaît en 1985, d'abord aux Etats-Unis, puis commence à être utilisée en France dès 1986<sup>(91)</sup>. Son utilisation est généralisée, plus tardivement dans l'hexagone, qu'à partir de janvier **1989** lorsqu'elle devient la seule autorisée suite à l'interdiction des hormones extractives<sup>(93)</sup>.

Cette hormone, dépourvue de risque de contamination, est obtenue par recombinaison génétique, principalement à partir d'une souche d'*Escherichia coli* modifiée par l'insertion d'un fragment d'ADN humain contenant le gène codant pour l'hormone de croissance. On obtient une hormone polypeptidique, nommée **somatropine**, ayant une séquence identique à celle de l'hormone de croissance humaine d'origine hypophysaire et ayant les mêmes effets biologiques<sup>(95)</sup>.

---

(90) BILLETTE DE VILLEMEUR T. Le point sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène après traitement par hormone de croissance extractive en France. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (B.E.H.), 1997, n°28, p. 130-131.

(91) <[www.lamedicale.fr/documents/201402bHormone\\_de\\_croissance.pdf](http://www.lamedicale.fr/documents/201402bHormone_de_croissance.pdf)> (consulté le 15.11.2019)

(92) <[www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp\\_info\\_3form\\_sympt.htm](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp_info_3form_sympt.htm)> (consulté le 15.11.2019)

(93) CHAUSSAIN J.L. Analyse critique des traitements par l'hormone de croissance chez l'enfant. Bulletin Académie Nationale de Médecine, 2002, 186, no 7, 1211-1219, séance du 8 octobre 2002.

(94) <[www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/maladie-de-creutzfeldt-jakob/donnees](http://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/maladie-de-creutzfeldt-jakob/donnees)> (consulté le 16.11.2019)

(95) BUXERAUD J., VUILLET-A-CILES H. Les hormones de croissance à l'officine. Actualités pharmaceutiques. Janvier 2014, n°532, p. 48-52.

Un deuxième mode de synthèse existe : celui employant la technique de l'ADN recombinant mais cette fois sur des cellules eucaryotes de mammifères. En France, seul le laboratoire MERCK SERONO utilise ce procédé sur des cellules murines<sup>(25)</sup>.

### C. La Mécasermine : une molécule à part

Bien que figurant dans la catégorie « Somatropine et agonistes de la Somatropine » au sein de la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique), la mécasermine bénéficie d'une indication très différente de celles de la somatropine. C'est une somatomédine C ou *insulin-like growth factor-1* humain (rhIGF-1) produite par la technique de l'ADN recombinant<sup>(95)</sup>.

Commercialisée sous le nom d'**INCRELEX® 10mg/ml, solution injectable**, cette molécule est indiquée dans le **traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire)**<sup>(96)</sup>.

Il s'agit d'une maladie rare et grave (dont la prévalence est inférieure à 1/1 000 000) et l'INCRELEX®, médicament orphelin, est la seule thérapeutique disponible. Ces patients présentent des mutations du récepteur de la GH (GHR), des altérations de la voie de transmission du signal post-GHR ou des altérations du gène codant pour l'IGF-1. Ils ne présentent pas de déficit en hormone de croissance et par conséquent l'administration d'hormone de croissance exogène n'apporte pas de réponse satisfaisante<sup>(96)</sup>.

Il s'agit d'un médicament d'exception, à prescription hospitalière réservée à certains spécialistes (médecins spécialistes en endocrinologie, en maladies métaboliques, en pédiatrie) et placé sous surveillance particulière renforcée pendant le traitement. Il se conserve au réfrigérateur<sup>(97)</sup>.

Ayant bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles », l'INCRELEX® doit faire l'objet d'une étude de sécurité, régulière, et à

---

(25) PINGAUD C. Retards de croissance staturale et traitement substitutif par hormones de croissance. Sous la direction de Martine DAOUST. Université de Picardie : Faculté de Pharmacie d'Amiens, 2002.

(95) BUXERAUD J., VUILLET-A-CILES H. Les hormones de croissance à l'officine. Actualités pharmaceutiques. Janvier 2014, n°532, p. 48-52.

(96) <[www.has-sante.fr/jcms/c\\_2761840/fr/increlex-mecasermine-somatropine](http://www.has-sante.fr/jcms/c_2761840/fr/increlex-mecasermine-somatropine)> (consulté le 16.11.2019)

(97) <[www.meddispar.fr/Medicaments/INCRELEX-10-FL-1/\(type\)/letter/\(value\)/I/\(cip\)/3400938146776](http://www.meddispar.fr/Medicaments/INCRELEX-10-FL-1/(type)/letter/(value)/I/(cip)/3400938146776)> (consulté le 16.11.2019)

long terme pour les patients traités précocement pendant l'enfance jusqu'à l'âge adulte ; le rapport final devant être rendu pour 2023<sup>(96)</sup>.

## II. Indications et conditions de prise en charge de la somatropine recombinante

### A. Indications thérapeutiques validées chez l'enfant

Les indications du traitement par hormone de croissance ont évolué au fil des années en lien notamment avec le mode d'obtention de celle-ci.

Initialement, lorsque seule l'hormone de croissance extractive était disponible, en raison de sa rareté et de son prix de revient élevé, le traitement était réservé aux enfants ayant un déficit sécrétoire sévère en hormone de croissance (GHD) d'origine organique, lié à une atteinte avérée de l'axe hypothalamo-hypophysaire<sup>(93)</sup>.

A partir de 1988, la production de l'hormone synthétique n'étant plus limitée, de nouvelles indications sont venues s'ajouter au fur et à mesure. Des autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été accordées pour des patients non déficitaires<sup>(98)</sup>.

Nous nous limiterons aux indications thérapeutiques validées chez l'enfant.

Actuellement, la Haute Autorité de Santé (HAS) reconnaît **six indications en vigueur** donnant lieu au remboursement **dont cinq chez l'enfant non déficitaire** :

- **Retard de croissance lié à un déficit somatotrope**

Trois conditions sont nécessaires :

- un diagnostic de déficit en GH dûment prouvé par des explorations appropriées (2 épreuves de stimulation dont au moins une couplée),
- une taille  $\leq -2$  DS selon les données de référence françaises,

---

(93) CHAUSSAIN J.L. Analyse critique des traitements par l'hormone de croissance chez l'enfant. Bulletin Académie Nationale de Médecine, 2002, 186, no 7, 1211-1219, séance du 8 octobre 2002.

(96) < [www.has-sante.fr/jcms/c\\_2761840/fr/increlex-mecasermine-somatropine](http://www.has-sante.fr/jcms/c_2761840/fr/increlex-mecasermine-somatropine) > (consulté le 16.11.2019)

(98) POIDVIN A. La morbidité à long terme des enfants traités par hormone de croissance synthétique. Sous la direction de Joël Coste et de Jean-Claude Carel. Université Paris Descartes : Ecole doctorale Santé publique de Paris, 2017.

- une vitesse de croissance au cours de l'année écoulée inférieure à la normale pour l'âge (-1 DS) ou  $< 4\text{cm} / \text{an}^{(99)}$ .
- **Retard de croissance chez les filles présentant une dysgénésie gonadique ou syndrome de Turner**
  - confirmé par l'analyse du caryotype,
  - associé à une taille  $\leq -2$  DS,
  - sans limite inférieure d'âge pour la mise sous traitement,
  - ayant un âge osseux  $< 12$  ans<sup>(99)</sup>.
- **Retard de croissance chez les enfants pré pubères dû à une insuffisance rénale chronique**

Les conditions suivantes devant être réunies :

- une taille  $\leq -2$  DS ou l'existence d'un ralentissement de la vitesse de croissance  $< 2\text{cm} / \text{an}$  sur les 2 dernières années,
- une limite inférieure d'âge chronologique de 2 ans pour la mise sous traitement,
- un débit de filtration glomérulaire  $< 60 \text{ml/min/1,73 m}^2$ ,
- des signes pubertaires absents ou minimes,
- un âge osseux  $< 11$  ans chez la fille et  $< 13$  ans chez le garçon,
- la mise en place d'un traitement symptomatique de l'insuffisance rénale chronique depuis au moins 1 an,
- l'absence de maladie maligne active<sup>(99)</sup>.
- **Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (PTAG) ou retard de croissance intra-utérin (RCIU)**

Les critères devant être réunis sont :

- une taille actuelle  $< -3$  DS pour l'âge chronologique,
- un poids et/ou une taille de naissance  $< -2$  DS pour l'âge gestationnel,

---

(99) [www.has-sante.fr/jcms/fc\\_2875171/fr/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=hormones+de+croissance&tmpParam=&opSearch=&types=technologies](http://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=hormones+de+croissance&tmpParam=&opSearch=&types=technologies) (consulté le 16.11.2019)

- enfants n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus,
- une taille < -1 DS par rapport à la taille attendue en fonction de celle des parents<sup>(99)</sup>.
- **Syndrome de Prader-Willi (SPW)**, confirmé par un test génétique approprié (traitement indiqué afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle)<sup>(99)</sup>.
- **Déficit du gène SHOX**, confirmé par un test génétique chez des enfants ayant une taille  $\leq$  -2 DS pour l'âge chronologique et présentant des signes cliniques tels qu'une dysmorphie et des déformations articulaires<sup>(99)</sup>.

Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) approuve également l'indication pour les enfants présentant une petite taille idiopathique (PTI) ou ISS (Idiopathic Short Stature), sans déficit en hormone ainsi que dans le syndrome de Noonan<sup>(72)</sup>.

Suite à une saisine de la Commission de la transparence (CT) en 2007, un comité d'organisation a été réuni par la Haute Autorité de Santé (HAS) en février 2008 afin d'évaluer le service rendu à la collectivité dans le cadre de l'indication « retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus ». La HAS a par la suite décidé d'étendre l'évaluation à l'ensemble des indications de l'AMM concernant les enfants non déficitaires en tenant compte notamment de l'efficacité de l'hormone de croissance sur la taille et des conséquences de son utilisation à long terme.

La décision rendue a été le **maintien au remboursement de l'hormone de croissance chez les enfants non déficitaires, dans les conditions précisées par la CT (dans son avis du 14 décembre 2011)**<sup>(72)</sup>.

---

(72) <[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone\\_de\\_croissance\\_vecourt\\_post\\_college\\_vudoc\\_mise\\_en\\_ligne\\_2012-01-26\\_10-36-5\\_997.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_vecourt_post_college_vudoc_mise_en_ligne_2012-01-26_10-36-5_997.pdf)> (consulté le 12.10.2019)

(99) <[www.has-sante.fr/jcms/fc\\_2875171/fr/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=hormones+de+croissance&tmpParam=&opSearch=&types=technologies](http://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=hormones+de+croissance&tmpParam=&opSearch=&types=technologies)> (consulté le 16.11.2019)

Une pratique de prescription, hors AMM, consistant à associer, chez les enfants/adolescents, un traitement par hormone de croissance avec des inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole et letrozole) ou avec des analogues de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone ou Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires) (triptoréline et leuproréline) a été observée par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM).

Cette coprescription est réalisée dans le but de retarder la puberté chez ces enfants mais les données de la littérature restent insuffisantes pour justifier le bénéfice d'une telle association.

D'autre part :

- Les inhibiteurs de l'aromatase ne sont pas indiqués pour la population pédiatrique et des publications rapportent des cas déformations vertébrales, de diminution du cholestérol HDL, d'augmentation de l'hémoglobine (risque de thrombose potentiellement majoré) et de torsion ou rupture de kyste de l'ovaire,
- Les analogues de la GnRH sont indiqués chez l'enfant seulement dans les cas de puberté de survenue précoce<sup>(100)</sup>.

Au vu de cette situation, **l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), dans un communiqué datant de septembre 2016, a demandé aux pharmaciens de refuser la dispensation de cette coprescription**, au regard de l'article R.4235-61 du code de la santé publique, de le mentionner sur l'ordonnance et d'en informer le prescripteur<sup>(101)</sup>.

## B. Modalités de prescription

Les hormones de croissance sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses et sont classées sous le statut des **médicaments d'exception, à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle, la prescription étant réservée à certains spécialistes**. Elles sont toutes classées comme produits dopants.

La première prescription doit être réalisée en milieu hospitalier (dans un établissement de santé public ou privé) **par un médecin spécialiste** en pédiatrie et/ou en endocrinologie et

---

(100) <[www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-met-en-garde-contre-l-association-hors-AMM-d-hormone-de-croissance-avec-des-analogues-de-la-GnRH-ou-des-inhibiteurs-de-l-aromatase-chez-l-enfant-adolescent-Point-d-Information](http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-met-en-garde-contre-l-association-hors-AMM-d-hormone-de-croissance-avec-des-analogues-de-la-GnRH-ou-des-inhibiteurs-de-l-aromatase-chez-l-enfant-adolescent-Point-d-Information)> (consulté le 16.11.2019)

(101) <[www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Mise-en-garde-contre-l-association-hors-AMM-d-hormone-de-croissance-avec-des-analogues-de-la-GnRH-ou-des-inhibiteurs-de-l-aromatase-chez-l-enfant](http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Mise-en-garde-contre-l-association-hors-AMM-d-hormone-de-croissance-avec-des-analogues-de-la-GnRH-ou-des-inhibiteurs-de-l-aromatase-chez-l-enfant)> (consulté le 16.11.2019)

maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés **en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques**<sup>(102)</sup>.

La prescription doit être faite **en conformité avec la fiche d'information thérapeutique** du médicament concerné, établie par la commission de la transparence après avis du haut comité médical de la sécurité sociale. Elle est réalisée sur une ordonnance de médicaments ou de produits d'exception à 4 volets<sup>(102)</sup>.

Le prescripteur établit un protocole de soins en mentionnant l'étiologie du retard statural dans le cadre d'une demande d'exonération du ticket modérateur pour affection de longue durée numéro 17 (ALD 17 : maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé) ou pour affection longue durée dite « hors liste » (ALD31). Il transmet ce protocole par courrier ou via le téléservice Protocole de Soins Electronique (PSE). Si l'état de santé du patient est conforme aux critères médicaux d'admission et que les référentiels de l'HAS sont respectés, la prise en charge est accordée et est assurée à 100 % par l'assurance maladie<sup>(103)</sup>.

Le renouvellement de la prescription peut être effectué par tout médecin, à l'identique, sur une ordonnance de médicaments d'exception mais la prescription initiale hospitalière devra être renouvelée au minimum une fois par an<sup>(102)</sup>.

En 2004, l'assurance maladie a remis un rapport au sujet des pratiques nationales en matière de prescription des traitements par hormone de croissance. Il s'est avéré qu'un grand nombre de traitements étaient mis à la charge de l'Assurance maladie sans répondre au cadre défini par la fiche d'information thérapeutique, voire dans le cas du RCIU, sans respecter l'indication thérapeutique remboursable qui mentionne la taille de naissance, la taille et l'âge de la mise sous traitement. Cette étude a montré que le dispositif de médicament d'exception, mis en place pour les médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises, ne garantit pas réellement un taux de conformité aux référentiels supérieur à celui observé pour les médicaments remboursés selon les règles de droit commun. L'organisme s'est engagé à inciter les prescripteurs à un meilleur respect des référentiels<sup>(104)</sup>.

---

(102) <[www.meddispar.fr/Medicaments/SAIZEN-5.83-B-1/\(type\)/letter/\(value\)/S/\(cip\)/3400941557453#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SAIZEN-5.83-B-1/(type)/letter/(value)/S/(cip)/3400941557453#nav-buttons)> (consulté le 17.11.2019)

(103) <[www.ameli.fr/bouches-du-rhone/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald](http://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald)> (consulté le 17.11.2019)

(104) <[www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Traitement\\_hormones\\_croissance.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Traitement_hormones_croissance.pdf)> (consulté le 17.11.2019)

### C. Modalités de dispensation à l'officine

La délivrance des hormones de croissance à l'officine se fait sur présentation :

- De l'ordonnance initiale hospitalière valide indiquant le nombre de renouvellements le cas échéant, et après vérification de l'habilitation du prescripteur (qualification ou titre du médecin hospitalier) à prescrire les hormones de croissance,
- Ou de l'ordonnance de renouvellement de la prescription initiale, à la même posologie, par tout médecin ; celle-ci devant être accompagnée de la présentation simultanée de la PIH datant de moins d'1 an<sup>(56)</sup>.

Dans les deux cas la prescription doit être établie sur une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception à 4 volets<sup>(102)</sup>.

Pour la première délivrance, l'ordonnance doit être présentée dans un délai de 3 mois à compter de sa date de rédaction. Le traitement pourra être délivré pour une durée de 4 semaines ou de 30 jours<sup>(102)</sup>.

Le pharmacien reporte les mentions obligatoires habituelles :

- Sur l'ordonnance : timbre de l'officine apposé sur les 4 volets, numéro d'inscription à l'ordonnancier, quantités délivrées, date d'exécution de la délivrance,
- Sur l'ordonnancier : nom de l'établissement ou du service de santé et nom et spécialité du prescripteur dont émane la PIH, le nom et l'adresse du prescripteur, le nom et l'adresse du patient, la date de délivrance, la dénomination du médicament et la quantité délivrée<sup>(102)</sup>.

Le pharmacien conserve le 4<sup>ème</sup> volet de l'ordonnance et ce pendant une durée recommandée de 3 ans<sup>(102)</sup>.

---

(56) CHAUVELOT F., LEFORT L. Les troubles de la croissance. Le Moniteur des Pharmacies, 2002, n°2432, cahier II, p. 1-15.

(102) <[www.meddispar.fr/Medicaments/SAIZEN-5.83-B-1/\(type\)/letter/\(value\)/S/\(cip\)/3400941557453#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SAIZEN-5.83-B-1/(type)/letter/(value)/S/(cip)/3400941557453#nav-buttons)> (consulté le 17.11.2019)

### III. Les différentes spécialités pharmaceutiques

Il existe aujourd'hui **sept spécialités pharmaceutiques**, à base de somatropine recombinante, n'ayant pas toutes les mêmes indications :

- Genotonorm®, laboratoire PFIZER
- Norditropine®, laboratoire NOVO NORDISK
- NutropinAq®, laboratoire IPSEN PHARMA
- Omnitrope®, laboratoire SANDOZ
- Saizen®, laboratoire MERCK SERONO
- Umatrope®, laboratoire LILLY France
- Zomacton®, laboratoire FERRING

Elles se présentent sous forme de **solutions injectables ou de poudres et solvants pour solution injectable**.

Le changement d'hormone de croissance n'est pas recommandé au cours du traitement, sauf si le prescripteur hospitalier qui a initié le traitement l'estime justifié<sup>(72)</sup>.

L'**Omnitrope®** a la particularité d'être un médicament **biosimilaire**. Il s'agit du **premier médicament biosimilaire apparu dans l'Union Européenne** (en 2006) et par conséquent en France. Mis sur le marché dans l'hexagone en 2007, il est le biosimilaire du Genotonorm®<sup>(105)</sup>.

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique, produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci, dont **la qualité, l'efficacité et les effets indésirables sont équivalents** (bioéquivalence démontrée par des études chez l'animal et l'homme) **à ceux de son médicament biologique de référence**. L'**interchangeabilité** entre un médicament biologique et un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires de l'ANSM est possible et doit être décidée par le prescripteur et avec l'accord du patient<sup>(106)</sup>.

---

(72) <[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone\\_de\\_croissance\\_vecourt\\_post\\_college\\_vudoc\\_mise\\_en\\_ligne\\_2012-01-26\\_10-36-5\\_997.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_vecourt_post_college_vudoc_mise_en_ligne_2012-01-26_10-36-5_997.pdf)> (consulté le 12.10.2019)

(105) <[www.pharmaceutiques.com/biopharma/archive/bp\\_615.html](http://www.pharmaceutiques.com/biopharma/archive/bp_615.html)> (consulté le 17.11.2019)

(106) <[www.has-sante.fr/jcms/c\\_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires](http://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires)> (consulté le 17.11.2019)

Le médicament biosimilaire n'est pas un médicament générique. Le premier est issu du vivant et est équivalent à un médicament biologique d'origine qui a déjà eu une AMM, tandis que le second est issu d'un processus de synthèse chimique. D'autre part, compte tenu de la variabilité du vivant, un médicament biologique n'est pas reproductible strictement à l'identique, ainsi médicaments biologiques de référence et biosimilaires sont extrêmement proches mais pas strictement identiques<sup>(107)</sup>.

L'apparition d'un médicament biosimilaire n'est possible que lorsque le médicament biologique de référence a été autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et lorsque son brevet est tombé dans le domaine public<sup>(107)</sup>.

**Les conditions d'instauration, de suivi de l'efficacité et des effets indésirables** du traitement par un biosimilaire sont **les mêmes** que celles du médicament biologique de référence<sup>(108)</sup>. L'intérêt majeur est économique : lors de sa mise sur le marché le prix de l'Omnitrope® était inférieur de 20 % à celui de son référent<sup>(105)</sup>.

Même si l'article L. 5125-23-3 du Code de la Santé publique reconnaît aux pharmaciens d'officine la possibilité de substituer des médicaments biologiques prescrits par des médicaments biosimilaires, sous certaines conditions, **à ce jour la substitution par le pharmacien lors de la délivrance d'un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires de l'ANSM n'est pas possible** en l'absence de la parution du décret d'application en Conseil d'Etat<sup>(108)</sup>.

Cette possibilité de substitution a même été remise en question lors du projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) pour 2020, présenté en conseil des ministres le 9 octobre 2019 : l'article 29 prévoit l'abrogation de la substitution des biosimilaires à l'officine<sup>(109)</sup>.

---

(105) <[www.pharmaceutiques.com/biopharma/archive/bp\\_615.html](http://www.pharmaceutiques.com/biopharma/archive/bp_615.html)> (consulté le 17.11.2019)

(107) <[www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](http://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)> (consulté le 17.11.2019)

(108) <[www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/La-DGS-precise-les-conditions-de-substitution-des-biosimilaires](http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/La-DGS-precise-les-conditions-de-substitution-des-biosimilaires)> (consulté le 17.11.2019)

(109) <[www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/PLFSS-2020-les-principales-mesures-interessant-la-pharmacie](http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/PLFSS-2020-les-principales-mesures-interessant-la-pharmacie)> (consulté le 17.11.2019)

	Genotonorm®	Norditropine®	NutropinAq®	Omnitrope®	Saizen®	Umatrope®	Zomacton®
Déficit somatotrope							
Syndrome de Turner							
Insuffisance rénale chronique							
Enfants nés petits pour l'âge gestationnel							
Syndrome de Prader-Willi							
Déficit du gène SHOX							

Tableau III : Les indications thérapeutiques de retard statural chez l'enfant des différentes spécialités

Le nombre de traitements par hormone de croissance initiés en France chaque année, toutes indications confondues, chez les enfants, est estimé entre 1800 et 2000 depuis la fin des années 2000 amenant le nombre total d'enfants traités à plus de 12000 en 2014<sup>(98)</sup>.

En 2012, on estimait qu'environ 4300 enfants étaient traités pour petite taille pour l'âge gestationnel, près d'un millier dans le cadre du syndrome de Turner, entre 250 et 400 en rapport avec un syndrome de Prader-Willi, une vingtaine pour retard statural lié à une insuffisance rénale chronique et très peu pour déficit en gène SHOX<sup>(72)</sup>.

#### IV. Posologie

La posologie prescrite doit être adaptée à chaque patient en fonction de son poids corporel (en kg) **ou de sa surface corporelle** (en mètres carrés - m<sup>2</sup>). Cette posologie est également définie en fonction de la spécialité pharmaceutique et de l'indication dans laquelle elle est employée<sup>(56)</sup>.

(56) CHAUVELOT F., LEFORT L. Les troubles de la croissance. Le Moniteur des Pharmacies, 2002, n°2432, cahier II, p. 1-15.

(72) <[www.has-sante.fr/jcms/c\\_1173766/fr/l-hormone-de-croissance-chez-l-enfant-non-deficitaire-evaluation-du-service-rendu-a-la-collectivite](http://www.has-sante.fr/jcms/c_1173766/fr/l-hormone-de-croissance-chez-l-enfant-non-deficitaire-evaluation-du-service-rendu-a-la-collectivite)> (consulté le 12.10.2019)

(98) POIDVIN A. La morbidité à long terme des enfants traités par hormone de croissance synthétique. Sous la direction de Joël Coste et de Jean-Claude Carel. Université Paris Descartes : Ecole doctorale Santé publique de Paris, 2017.

Suite à l'harmonisation internationale de l'unité de mesure de l'hormone de croissance humaine recombinante (en juin 2001), les dosages d'hormones de croissance ainsi que **les posologies doivent être exprimées en mg** et non plus en UI<sup>(56)</sup>. Le facteur de conversion officiel est de **3 mUI/µg** soit 3 UI équivalent à 1 mg<sup>(23)</sup>.

La posologie sera adaptée en fonction de la croissance, du poids, de l'âge de l'enfant et de la surveillance biologique.

Le surdosage aigu peut conduire initialement à une hypoglycémie, puis secondairement à une hyperglycémie avec survenue éventuelle de perte de connaissance<sup>(110)</sup>.

**En cas d'oubli de dose, l'injection suivante sera réalisée le soir suivant avec la dose habituelle** prescrite. Toutefois en cas d'oublis fréquents, la réponse au traitement sera moins bonne<sup>(110)</sup>.

---

(23) BAYLE M., CHEVENNE D., DOUSSET B., et al. Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance. Annales de Biologie clinique. 2004, vol.62, n°2, p.155-163.

(56) CHAUVELOT F., LEFORT L. Les troubles de la croissance. Le Moniteur des Pharmacies, 2002, n°2432, cahier II, p. 1-15.

(110) Genotonorm®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852)> (consulté le 17.11.2019)

	<b>Genotonorm®</b>	<b>Norditropine®</b>	<b>NutropinAq®</b>	<b>Omnitrope®</b>	<b>Saizen®</b>	<b>Umatrope®</b>	<b>Zomacton®</b>
<b>Déficit somatotrope</b>	0,025 à 0,035 mg/kg/jour	0,025 à 0,035 mg/kg/j	0,025 à 0,035 mg/kg/j	0,025 à 0,035 mg/kg/j	0,025 à 0,035 mg/kg/j	0,025 à 0,035 mg/kg/j	0,17 à 0,23 mg/kg/semaine Soit 0,02 à 0,03 mg/kg/j 6 à 7 jours /7
	0,7 à 1,0 mg/m <sup>2</sup> /jour	0,7 à 1,0 mg/m <sup>2</sup> /j		0,7 à 1,0 mg/m <sup>2</sup> /j	0,7 à 1,0 mg/m <sup>2</sup> /j	0,7 à 1,0 mg/m <sup>2</sup> /j	4,9 à 6,9 mg/m <sup>2</sup> /semaine Soit 0,7 à 1,0 mg/m <sup>2</sup> /j
<b>Syndrome de Turner</b>	0,045 à 0,050 mg/kg/jour	0,045 à 0,067 mg/kg/j	Jusqu'à 0,050 mg/kg/j	0,045 à 0,050 mg/kg/j	0,045 à 0,050 mg/kg/j	0,045 à 0,050 mg/kg/j	0,33 mg/kg/semaine Soit ≈0,050 mg/kg/j 6 à 7 jours /7
	1,4 mg/m <sup>2</sup> /jour	1,3 à 2,0 mg/m <sup>2</sup> /j		1,4 mg/m <sup>2</sup> /j	1,4 mg/m <sup>2</sup> /j	1,4 mg/m <sup>2</sup> /j	9,86 mg/m <sup>2</sup> /semaine Soit 1,4 à 1,63 mg/m <sup>2</sup> /j 6 à 7 jours/7
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	0,045 à 0,050 mg/kg/jour	0,050 mg/kg/j	Jusqu'à 0,050 mg/kg/j	0,045 à 0,050 mg/kg/j	0,045 à 0,050 mg/kg/j	0,045 à 0,050 mg/kg/j	
	1,4 mg/m <sup>2</sup> /jour	1,4 mg/m <sup>2</sup> /j		1,4 mg/m <sup>2</sup> /j	1,4 mg/m <sup>2</sup> /j		

Enfants nés petits pour l'âge gestationnel	0,035 mg/kg/jour	0,035 mg/kg/j		0,035 mg/kg/j	0,035 mg/kg/j	0,035 mg/kg/j	
	1,0 mg/m <sup>2</sup> /jour	1,0 mg/m <sup>2</sup> /j		1,0 mg/m <sup>2</sup> /j	1,0 mg/m <sup>2</sup> /j	1,0 mg/m <sup>2</sup> /j	
Syndrome de Prader-Willi	0,035 mg/kg/jour			0,035 mg/kg/j			
	1,0 mg/m <sup>2</sup> /jour			1,0 mg/m <sup>2</sup> /j			
Déficit du gène SHOX						0,045 à 0,050 mg/kg/j	

**Tableau IV : Doses recommandées chez l'enfant, des différentes spécialités, selon les indications d'après(110, 111, 112, 113, 114, 115,116)**

- 
- (110) Genotonorm®. Résumé des caractéristiques du produit. <base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852> (consulté le 17.11.2019)
- (111) Norditropine®. Résumé des caractéristiques du produit. <base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567> (consulté le 17.11.2019)
- (112) NutropinAq®. Résumé des caractéristiques du produit. <base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61968442> (consulté le 17.11.2019)
- (113) Omnitrope®. Résumé des caractéristiques du produit. <base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65086919> (consulté le 17.11.2019)
- (114) Saizen®. Résumé des caractéristiques du produit. <base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid= 66623496> (consulté le 17.11.2019)
- (115) Umatrope®. Résumé des caractéristiques du produit. <base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid= 67079617> (consulté le 17.11.2019)
- (116) Zomacton®. Résumé des caractéristiques du produit. <base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid= 69122832> (consulté le 17.11.2019)

## V. Mode d'administration et dispositifs

### A. Généralités

Les présentations (stylo, cartouche, flacon) diffèrent selon les spécialités. Nous citerons pour chaque spécialité le système injecteur disponible.

De manière générale l'administration de somatropine s'effectue **par voie sous-cutanée, de préférence le soir**, afin de suivre le profil physiologique de sécrétion de l'hormone naturelle et d'atteindre une concentration maximale la nuit, avec un schéma thérapeutique d'une **injection quotidienne sur 6 à 7 jours sur 7**<sup>(56)</sup>.

Il est nécessaire de **varier les sites d'injection** (cuisses, ventre, biceps et fesses) pour éviter l'apparition de lipodystrophies (désorganisation de la masse grasseuse). Il est indispensable de **se laver les mains avant toute manipulation**, de **désinfecter le site** au préalable, avec un antiseptique de préférence non alcoolisé, et de **changer d'aiguille à chaque injection**<sup>(117)</sup>. Les meilleurs sites d'injection sont les tissus présentant une couche grasseuse (plus d'un centimètre de tissu adipeux) entre la peau et le muscle<sup>(118)</sup>.

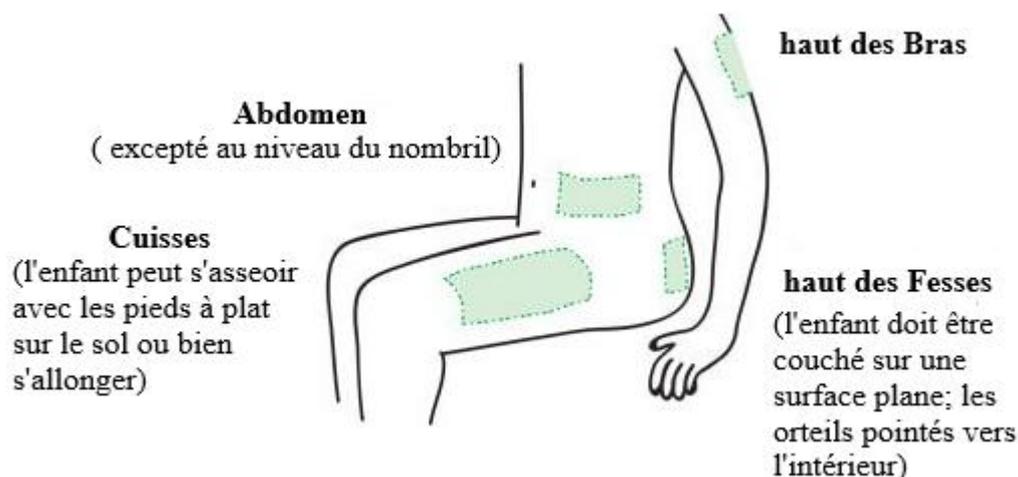


Fig. 24 : Sites d'injection de l'hormone de croissance recombinante

(56) CHAUVELOT F., LEFORT L. Les troubles de la croissance. Le Moniteur des Pharmacies, 2002, n°2432, cahier II, p. 1-15.

(117) REYT V., BUXERAUD J. Hormones de croissance, agonistes, antagonistes et inhibiteurs. Actualités pharmaceutiques. 1er trimestre 2018, supplément au n°574, p. 7-12.

(118) <[http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/09/Traitement par Hormone de Croissance. Conseils techniques.pdf](http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/09/Traitement%20par%20Hormone%20de%20Croissance.%20Conseils%20techniques.pdf)> (consulté le 18.11.2019)

Avant toute injection, on vérifiera le **caractère limpide de la solution** (prête à l'emploi ou reconstituée) et l'**absence de particules** en suspension. Dans le cas contraire elle ne devra pas être administrée à l'enfant.

Il est recommandé de **sortir du réfrigérateur** le stylo injecteur, le flacon ou la cartouche **15 à 30 min avant l'injection** afin de réduire la douleur.

D'autre part il **ne faut pas agiter vigoureusement** les flacons, cartouches, et stylos pour éviter la dénaturation de la substance active<sup>(118)</sup>.

Lors de la **première utilisation** avec un dispositif neuf, on vérifiera l'écoulement en procédant à une étape de **purge**. Cette vérification sera réitérée si le dispositif tombe, heurte une surface dure ou en cas de doute sur son bon fonctionnement.

Plusieurs techniques d'injection sont possibles :

- la technique sans pli : réalisable avec une aiguille courte,
- la technique avec pli : réalisable avec une aiguille courte ou longue<sup>(118)</sup>.

Si l'on constate un saignement et des douleurs à l'injection, cela signifie que l'aiguille a touché la couche musculaire : le geste est trop appuyé ou bien l'aiguille est trop longue. La piqûre peut se faire à 90° ou à 45° lorsque le dispositif le permet<sup>(118)</sup>.

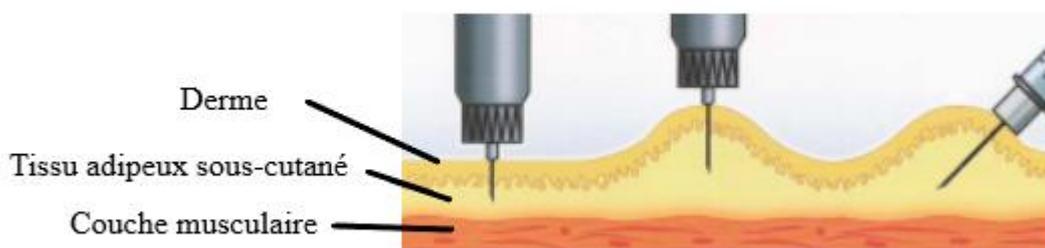


Fig. 25 : Schéma d'injection de l'hormone de croissance d'après (118)

---

(118) <[http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/09/Traitement par Hormone de Croissance. Conseils techniques.pdf](http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/09/Traitement%20par%20Hormone%20de%20Croissance.%20Conseils%20techniques.pdf)> (consulté le 18.11.2019)

## B. Genotonorm® <sup>(110,119)</sup>

Le Genotonorm® est commercialisé par le laboratoire PFIZER. Il est disponible sous forme de :

- **Stylos pré-remplis jetables : Genotonorm GoQuick®** dosés à
  - **5,3 mg/ml** : incrémentation possible de dose de 0,05 en 0,05 mg (bleu)
  - **12 mg/ml** : incrémentation possible de dose de 0,15 en 0,15 mg (violet)

Présentation : poudre et solvant en cartouche à double compartiment insérée dans un stylo pré-rempli GoQuick®

GENOTONORM 5,3 MG, boîte de 1 : CIP n° 3400949741823 – Prix Public : 163,39 €

GENOTONORM 5,3 MG, boîte de 5 : CIP n° 3400949741991 – Prix Public : 789,58 €

GENOTONORM 12 MG, boîte de 1 : CIP n° 3400949742073 – Prix Public : 366,65 €

GENOTONORM 12 MG, boîte de 5 : CIP n° 3400949742134 – Prix Public : 1745,64 €



(119)

- **Cartouches contenant poudre et solvant à utiliser avec un stylo injecteur rechargeable Genotonorm Pen®** correspondant :
  - **5,3 mg/ml** : utilisable à partir d'une posologie de 0,2 mg/jour (bleu)
  - **12 mg/ml** : utilisable à partir d'une posologie de 0,6 mg/jour (violet)

Présentation : poudre et solvant en cartouche à double compartiment

GENOTONORM 5,3 MG, boîte de 1 : CIP n° 3400934975509 – Prix Public (PPTTC): 163,39 €

GENOTONORM 12 MG, boîte de 1 : CIP n° 3400934199691 – Prix Public : 366,65 €

GENOTONORM PEN 5,3 MG, stylo injecteur bleu, boîte de 1 : CIP n° 3401576555890 –  
Prix Public : 43,48 €

GENOTONORM PEN 12 MG, stylo injecteur violet, boîte de 1 : CIP n° 3401576555722 –

---

(110) Genotonorm®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852)> (consulté le 17.11.2019)

(119) Genotonorm®. Information médicale. Laboratoire PFIZER

Prix Public : 43,48 €

Les stylos peuvent être directement commandés au grossiste répartiteur.

- **Seringues pré-remplies unidoses, à usage unique, Genotonorm MiniQuick®**  
pouvant être utilisées avec ou sans le **dispositif MiniQuick Shell®** (réutilisable) :

Présentation : poudre et solvant en cartouche à double compartiment fourni en seringue unidose

GENOTONORM MINIQUICK® 0,6 MG, boîte de 7 : CIP n° 3400934384417 –PP : 130,01 €

GENOTONORM MINIQUICK® 0,8 MG, boîte de 7 : CIP n° 3400934384585 –PP : 172,49 €

GENOTONORM MINIQUICK® 1 MG, boîte de 7 : CIP n° 3400934384646 – PP : 214,96 €

GENOTONORM MINIQUICK® 1,2 MG, boîte de 7 : CIP n° 3400934384707 – PP : 257,44 €

GENOTONORM MINIQUICK® 1,4 MG, boîte de 7 : CIP n° 3400934384875 – PP : 299,91 €

GENOTONORM MINIQUICK® 1,6 MG, boîte de 7 : CIP n° 3400934384936 – PP : 342,38 €

GENOTONORM MINIQUICK® 1,8 MG, boîte de 7 : CIP n° 3400934385018 – PP : 384,85 €

GENOTONORM MINIQUICK® 2 MG, boîte de 7 : CIP n° 3400934385186 – PP : 427,32 €



### C. Norditropine®<sup>(111,120)</sup>

La Norditropine® est commercialisée par le laboratoire NOVO NORDISK. Elle est disponible sous forme de :

---

(110) Genotonorm®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852)> (consulté le 17.11.2019)

(111) Norditropine®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567)> (consulté le 17.11.2019)

(119) Genotonorm®. Information médicale. Laboratoire PFIZER

(120) Norditropine®. Information médicale. Laboratoire NOVO NORDISK

- Solutions injectables en **stylos pré-remplis Norditropine NordiFlex®** pouvant être utilisés avec le système NordiFlex PenMate® :
  - **5 mg/ 1,5 ml** : couleur orange
  - **10 mg/ 1,5 ml** : couleur bleue
  - **15 mg/ 1,5 ml** : couleur verte

Présentation : cartouche en verre dans stylo pré-rempli jetable

NORDITROPINE NORDIFLEX® 5 MG/1,5ML, boîte de 1 : CIP n° 3400936396715 –PP : 139,15 €

NORDITROPINE NORDIFLEX® 10 MG/1,5ML, boîte de 1 : CIP n° 3400936396883 –PP : 275,69 €

NORDITROPINE NORDIFLEX® 15 MG/1,5ML, boîte de 1 : CIP n° 3400936396944 –PP : 412,24 €

(120)



- Solutions injectables en **cartouches Norditropine Simplexx®** à utiliser avec un **stylo rechargeable NordiPen®** correspondant:
  - **5 mg/ 1,5 ml** : couleur orange
  - **10 mg/ 1,5 ml** : couleur bleue
  - **15 mg/ 1,5 ml** : couleur verte

Présentation : solutions injectables en cartouche en verre à insérer dans un stylo rechargeable disponible chez les grossistes répartiteurs.

NORDITROPINE SIMPLEXX® 5 MG/1,5ML, boîte de 1 : CIP n° 3400935308627 –PP : 139,15 €

NORDITROPINE SIMPLEXX® 10 MG/1,5ML, boîte de 1 : CIP n° 3400935308917 –PP : 275,69 €

---

(111) Norditropine®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567)> (consulté le 17.11.2019)

(120) Norditropine®. Information médicale. Laboratoire NOVO NORDISK

NORDITROPINE SIMPLEXX® 15 MG/1,5ML, boîte de 1 : CIP n° 3400935309396 –PP : 412,24 €

NORDIPEN 5 Stylo H Graphic, stylo injecteur orange, boîte de 1 : CIP n° 3401076237159 – PP : 43,48 €

NORDIPEN 10 Stylo H Graphic, stylo injecteur bleu, boîte de 1 : CIP n° 3401076237388 – PP : 43,48 €

NORDIPEN 15 Stylo H Graphic, stylo injecteur vert, boîte de 1 : CIP n° 3401076237500 – PP : 43,48 €

(120)



Une nouvelle spécialité **Norditropine Flexpro®** (nouveau stylo pré-rempli) est arrivée sur le marché courant décembre 2019 et viendra remplacer à terme les spécialités Norditropine NordiFlex® et Norditropine Simplexx®. Il sera disponible sous les 3 dosages **5 mg/ 1,5 ml, 10 mg/ 1,5 ml, et 15 mg/ 1,5 ml**. Ce nouveau dispositif serait plus facile à utiliser lors de la sélection de la dose notamment pour les petites mains des enfants.



---

(111) Norditropine®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567)>

(120) Norditropine®. Information médicale. Laboratoire NOVO NORDISK

#### D. NutropinAq®<sup>(112,121)</sup>

Le NutropinAq® est commercialisée par le laboratoire IPSEN PHARMA. Il est disponible sous forme de solutions injectables en **cartouches multidoses devant être utilisées avec le stylo injecteur rechargeable NutropinAq Pen®** dosées à **10 mg/ 2ml**.

Le stylo rechargeable est disponible chez les grossistes répartiteurs.

NUTROPINAQ® 10 MG/2 ML, boîte de 1 : CIP n° 3400936406223 –PP : 275,69 €

NUTROPINAQ® 10 MG/2 ML, boîte de 3 : CIP n° 3400927419249 –PP : 804,01 €

NUTROPINAQ® PEN, stylo injecteur, boîte de 1 : CIP n° 3401096868906 – PP : 43,48 €

(121)



#### E. Omnitrope®<sup>(113,122)</sup>

L'Omnitrope® est commercialisé par le laboratoire SANDOZ. Il est disponible sous forme de **solutions injectables en cartouches multidoses Omnitrope® devant être utilisées avec le stylo injecteur rechargeable SurePal®** correspondant :

- **5 mg/ 1,5 ml** : à utiliser avec le stylo **SurePal® 5**, stylo blanc
- **10 mg/ 1,5 ml** : à utiliser avec le stylo **SurePal® 10**, stylo vert
- **15 mg/ 1,5 ml** : à utiliser avec le stylo **SurePal® 15**, stylo bleu



(112) NutropinAq®. Résumé des caractéristiques du produit. [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61968442](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61968442)> (consulté le 17.11.2019)

(113) Omnitrope®. Résumé des caractéristiques du produit. [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65086919](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65086919)> (consulté le 17.11.2019)

(121) NutropinAq®. Information médicale. Laboratoire IPSEN PHARMA

(122) Omnitrope®. Information médicale. Laboratoire SANDOZ

OMNITROPE® 5 MG/ 1,5 ML, boîte de 1 : CIP n° 3400927552403 –PP : 130,36 €  
OMNITROPE® 5 MG/ 1,5 ML, boîte de 5 : CIP n° 3400927552571 –PP : 634,21 €  
OMNITROPE® 5 MG/ 1,5 ML, boîte de 10 : CIP n° 3400927552632 –PP : 1235,14 €  
OMNITROPE® 10 MG/ 1,5 ML, boîte de 1 : CIP n° 3400927552861 –PP : 258,12 €  
OMNITROPE® 10 MG/ 1,5 ML, boîte de 5 : CIP n° 3400927552922 –PP : 1235,14 €  
OMNITROPE® 10 MG/ 1,5 ML, boîte de 10 : CIP n° 3400927553004 –PP : 2398,95 €  
OMNITROPE® 15 MG/ 1,5 ML, boîte de 1 : CIP n° 3400921687781 –PP : 385,87 €  
OMNITROPE® 15 MG/ 1,5 ML, boîte de 5 : CIP n° 3400921687842 –PP : 1832,04 €  
OMNITROPE® 15 MG/ 1,5 ML, boîte de 10 : CIP n° 3400921687903 –PP : 3532,77 €

#### F. Saizen®<sup>(114,123)</sup>

Le Saizen® est commercialisé par le laboratoire MERCK SERONO. Il est disponible sous forme de **solutions injectables en cartouches multidoses Saizen® devant être utilisées avec l'auto-injecteur Easypod®, l'auto-injecteur sans aiguille Cool.click®, ou le stylo injecteur Aluetta (6 ou 12 ou 20)** de la couleur correspondante :

- **5,83 mg/ml** : cartouche de 1,03 ml (soit 6 mg de somatropine), de couleur bleue
- **8 mg/ml** : en cartouche de 1,5 ml (soit 12 mg) de couleur rouge, ou en cartouche de 2,5 ml (soit 20 mg), de couleur jaune.

SAIZEN® 5,83 MG/ ML, boîte de 1 : CIP n° 3400941557453 –PP : 166,46 €

SAIZEN® 8MG/ ML, cartouche de 1,5 ml, boîte de 1 : CIP n° 3400941557682 -PP : 330,32 €

SAIZEN® 8MG/ ML, cartouche de 2,5 ml, boîte de 1 : CIP n° 3400941557743 -PP : 547,10 €

L'auto-injecteur Easypod® est destiné principalement aux enfants à partir de 7 ans. Il s'agit d'un dispositif connecté qui permet au médecin de suivre les données enregistrées dans l'auto-injecteur (historique des injections réalisées par le patient) via l'accès à une base de données sécurisée en ligne et d'appréhender ainsi l'observance du traitement. Les piles et aiguilles spécifiques sont fournies par le laboratoire.

---

(114) Saizen®. Résumé des caractéristiques du produit. [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66623496](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66623496) (consulté le 17.11.2019)

(123) Saizen®. Information médicale. Laboratoire MERCK SERONO



#### G. Umatrope®<sup>(115,124)</sup>

L'Umatrope® est commercialisé par le laboratoire LILLY FRANCE. Il est disponible sous forme de **cartouches de poudre fournies avec des seringues pré-remplies de solvant devant être utilisées avec un stylo injecteur HumatroPen®** correspondant :

- **6 mg/3ml** : à utiliser avec le stylo HumatroPen® 6 mg
- **12 mg/3ml** : à utiliser avec le stylo HumatroPen® 12 mg
- **24mg/3ml** : à utiliser avec le stylo HumatroPen® 24 mg

UMATROPE® 6 MG/3 ML, boîte de 1 : CIP n° 3400934215872 –PP : 166,46 €

UMATROPE® 12 MG/3 ML, boîte de 1 : CIP n° 3400934215933 -PP : 330,32 €

UMATROPE® 24 MG/3 ML, boîte de 1 : CIP n° 3400934216015 -PP : 649,87 €

(115) Umatrope®. Résumé des caractéristiques du produit. [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67079617](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67079617) (consulté le 17.11.2019)

(124) Umatrope®. Information médicale. Laboratoire LILLY



## H. Zomacton®<sup>(116,125)</sup>

Le Zomacton® est commercialisé par le laboratoire FERRING. Il est disponible sous forme de **flacon de poudre fourni avec une seringue pré-remplie de solvant devant être administré** soit avec une seringue ordinaire soit avec le **dispositif d'injection sans aiguille** (transjection) **ZomaJet Vision X®** bientôt remplacé par le **ZomaJet 10®**. La solution injectable obtenue est dosée à **10 mg/ml**.

Ce stylo s'utilise avec des têtes « d'injection ». Chaque tête doit être changée après 1 semaine d'utilisation. Il existe 3 types de tête : A, B ou C. L'assurance maladie assure la prise en charge de 52 têtes par an soit 4 boîtes de 13 par an. Le stylo peut être utilisé pendant 3 ans.

ZOMACTON® 10 MG/ML, boîte de 1 : CIP n° 3400937084031 –PP : 254,68 €

ZOMAJET VISION X®, stylo sans aiguille, boîte de 1 : CIP n° 3401048125682 -PP : 150 €

ZOMAJET VISION X TETE INJ A®, tête d'injection, boîte de 13 : CIP n° 3401048125743 -  
PP : 55,92 €

ZOMAJET VISION X TETE INJ B®, tête d'injection, boîte de 13 : CIP n° 3401048125804 -  
PP : 55,92 €

ZOMAJET VISION X TETE INJ C®, tête d'injection, boîte de 13 : CIP n° 3401048125972 -  
PP : 55,92 €



(116) Zomacton®. Résumé des caractéristiques du produit. [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69122832](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69122832) (consulté le 17.11.2019)

(125) Zomacton®. Information médicale. Laboratoire FERRING

## VI. Contre-indications <sup>(110, 111, 112, 113, 114, 115,116)</sup>

De manière générale, les spécialités à base de somatropine ne doivent pas être utilisées :

- En cas d'**hypersensibilité à la somatropine ou à l'un des excipients** contenus dans la formulation,
- En cas d'existence d'un **processus tumoral actif** connu : tout traitement anti-tumoral devra être terminé avant d'initier un traitement par hormone de croissance,
- Chez des enfants dont les **épiphyes** sont **soudées**,
- Chez des enfants présentant un **état critique aigu ou souffrant de complications** secondaires à une intervention chirurgicale ou à un poly traumatisme.

Dans le cas particulier de l'Umatrope® et du Genotonorm® 5,3mg et 12mg, le solvant ne devra pas être employé pour la reconstitution du produit chez les enfants présentant une hypersensibilité au métacrésol ou au glycérol (uniquement pour l'Umatrope®).

Le traitement devra être suspendu en cas :

- **D'apparition d'un processus tumoral**,
- De **transplantation rénale** chez les enfants présentant une insuffisance rénale chronique.

## VII. Interactions et précautions d'emploi

Le traitement par hormone de croissance est **compatible avec tout autre traitement** médicamenteux, et il n'est pas nécessaire de l'interrompre au cours des maladies courantes de

- 
- (110) Genotonorm®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852)> (consulté le 17.11.2019)
- (111) Norditropine®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567)> (consulté le 17.11.2019)
- (112) NutropinAq®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61968442](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61968442)> (consulté le 17.11.2019)
- (113) Omnitrope®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65086919](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65086919)> (consulté le 17.11.2019)
- (114) Saizen®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66623496](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66623496)> (consulté le 17.11.2019)
- (115) Umatrope®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67079617](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67079617)> (consulté le 17.11.2019)
- (116) Zomacton®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69122832](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69122832)> (consulté le 17.11.2019)

l'enfant. Cependant certaines situations nécessitent des précautions particulières impliquant une surveillance renforcée ou des adaptations de posologie<sup>(95)</sup>.

Chez les patients diabétiques :

La somatropine peut **diminuer la sensibilité à l'insuline**. Ces patients devront être surveillés étroitement via leur glycémie et la dose d'insuline pourra nécessiter un ajustement<sup>(95)</sup>.

Chez les patients traités par glucocorticoïdes:

L'initiation du traitement par la somatropine peut entraîner une **diminution des concentrations sériques de cortisol** par diminution de la conversion de la cortisone en cortisol et rendre inefficaces de faibles doses de glucocorticoïdes. Les patients traités pour insuffisance surrénalienne pourront nécessiter une augmentation de leurs doses lors de cette phase de démarrage du traitement par GH<sup>(110)</sup>.

Au long cours, **un traitement concomitant par des glucocorticoïdes inhibe les effets stimulants sur la croissance de la somatropine**. Chez les patients atteints d'un déficit en hormone corticotrope (ACTH) il faudra évaluer l'impact potentiel du traitement par les glucocorticoïdes sur la croissance et ajuster leurs doses avec précaution.

Chez les patientes traitées par œstrogènes par voie orale:

Lors de l'initiation d'un traitement oestrogénique par voie orale, au cours du traitement par somatropine, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de somatropine. A contrario, en cas d'arrêt de prise d'œstrogènes au cours du traitement par somatropine, il peut être nécessaire de réduire la dose de somatropine<sup>(110)</sup>.

L'administration de somatropine peut augmenter la clairance des molécules métabolisées par les enzymes du cytochrome P450 3A4 conduisant à une diminution des concentrations plasmatiques de ces composés. C'est le cas notamment de la ciclosporine (immunosuppresseur), des anticonvulsivants, des hormones sexuelles stéroïdes. Le médecin pourra être amené à ajuster les doses de ces médicaments<sup>(110)</sup>.

Il existe un risque légèrement accru d'apparition de tumeurs secondaires chez les patients ayant déjà eu une pathologie cancéreuse. Ces patients devront être suivis régulièrement<sup>(110)</sup>.

---

(95) BUXERAUD J., VUILLET-A-CILES H. Les hormones de croissance à l'officine. Actualités pharmaceutiques. Janvier 2014, n°532, p. 48-52.

(110) Genotonorm®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852)> (consulté le 17.11.2019)

## VIII. Effets indésirables et tolérance à long terme

### A. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables rapportés diffère selon les spécialités et l'indication dans laquelle elles sont employées. Toutefois, nous tâchons de présenter ici une synthèse de l'ensemble de ces effets.

Les effets les plus fréquemment rencontrés ( $\geq 1$  patient sur 100) sont :

- Des réactions au niveau du site d'injection : rougeurs, démangeaisons, douleurs, ecchymoses, augmentation du nombre de grains de beauté. En cas de douleur exagérée, une myosite (myopathie inflammatoire) due au conservateur (métacrésol) doit être suspectée,
- Une lipoatrophie localisée qui peut être évitée en changeant de site d'injection,
- Un œdème périphérique modéré des mains et des pieds,
- Une diminution des concentrations sériques d'hormone thyroïdienne T4, pouvant révéler une hypothyroïdie infra clinique : il faudra surveiller la fonction thyroïdienne,
- Des céphalées,
- Une hyperglycémie et une diminution de la tolérance au glucose,
- La progression d'une scoliose favorisée par une croissance rapide,
- L'apparition d'anticorps spécifiques anti-somatropine : en général sans conséquence clinique car en faible quantité et avec très peu de capacité de liaison à la GH,
- Des myalgies et arthralgies <sup>(110, 111, 112, 113, 114, 115,116)</sup>.

Plus rarement, on peut observer :

- 
- (110) Genotonorm®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852)> (consulté le 17.11.2019)
- (111) Norditropine®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567)> (consulté le 17.11.2019)
- (112) NutropinAq®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61968442](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61968442)> (consulté le 17.11.2019)
- (113) Omnitrope®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65086919](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65086919)> (consulté le 17.11.2019)
- (114) Saizen®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66623496](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66623496)> (consulté le 17.11.2019)
- (115) Umatrope®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67079617](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67079617)> (consulté le 17.11.2019)
- (116) Zomacton®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69122832](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69122832)> (consulté le 17.11.2019)

- Des douleurs au niveau de la hanche ou du genou entraînant une claudication dus à une épiphyseolyse de la tête fémorale : elle survient davantage en cas de surpoids et nécessite une prise en charge orthopédique appropriée<sup>(117)</sup>,

- Une hypertension intracrânienne bénigne qui se manifeste par des maux de tête sévères ou fréquents avec des nausées, vomissements, accompagnés ou non de troubles visuels. Elle survient surtout lors des premières semaines de traitement et sera mise en évidence par un œdème papillaire visible au fond d'œil. Les symptômes disparaissent après diminution de la dose de somatropine ou à l'arrêt du traitement. Une éventuelle reprise se fera à doses progressives et sous stricte surveillance médicale<sup>(126)</sup>.

De manière exceptionnelle, ont pu être observés des cas de :

- gynécomastie pré-pubertaire,
- leucémies chez un petit nombre de patients traités pour déficit en GH mais sans lien de causalité directe établi avec la somatropine. En effet il n'a pas été démontré que l'incidence était augmentée chez les patients sans facteur de prédisposition,
- pancréatite aigüe : elle doit être envisagée chez les enfants présentant une douleur abdominale,
- insulino-résistance et diabète non insulino-dépendant (régressif à l'arrêt du traitement)<sup>(126)</sup>.

Spécifiquement dans deux indications, ont été décrits :

- Dans le syndrome de Turner : une augmentation du risque d'otites<sup>(126)</sup>,
- Dans le syndrome de Prader-Willi : des cas d'apnée du sommeil et de mort subite ont été rapportés chez des enfants qui présentaient des facteurs de risque (obésité sévère et/ou antécédents d'obstruction des voies respiratoires ou d'apnée du sommeil)<sup>(116)</sup>.

## B. Tolérance au long cours des traitements par hormone de croissance

---

(116) Zomacton®. Résumé des caractéristiques du produit. [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69122832](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69122832) (consulté le 17.11.2019)

(117) REYT V., BUXERAUD J. Hormones de croissance, agonistes, antagonistes et inhibiteurs. Actualités pharmaceutiques. 1er trimestre 2018, supplément au n°574, p. 7-12.

(126) [robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/12/Traitement-hormone-de-croissance-24032015.pdf](http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/12/Traitement-hormone-de-croissance-24032015.pdf) (consulté le 23.11.2019)

Afin de surveiller à long terme la tolérance du traitement par GH, une étude observationnelle « Santé Adulte Gh Enfant » (SAGhE - *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatment*) a été entreprise en octobre 2007 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en partenariat avec la Direction générale de la santé (DGS) et l'Institut national du cancer (INCa). Cette étude portait sur une cohorte de 7000 jeunes adultes ayant initié un traitement par hormone de croissance recombinante pendant leur enfance, entre 1985 et 1996, pour retard de croissance lié à un déficit isolé en GH ou pour petite taille idiopathique.

Les premiers résultats, publiés en 2012, ont montré une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues par rapport à la population française de même âge et même sexe indemne de pathologie et ne recevant pas d'hormone de croissance : 93 décès constatés dans la population de l'étude contre 70. Ils suggéraient une **surmortalité d'origine cardiovasculaire ainsi que l'augmentation du risque d'hémorragies cérébrales et de tumeurs osseuses** en particulier chez les patients ayant reçu de fortes doses au-delà de celles recommandées. Même si ces résultats constituaient un signal, ils ne permettaient pas d'établir avec certitude une relation de causalité entre la surmortalité et le traitement par GH <sup>(72,127)</sup>.

Sur la base des données de cette étude, l'Agence européenne du médicament (EMA) a initié une procédure de réévaluation du risque des spécialités contenant de l'hormone de croissance recombinante. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) en a conclu que **le rapport bénéfice-risque restait favorable dans les indications et les doses approuvées dans les autorisations de mise sur le marché**. Toutefois, le comité a demandé que les données soient complétées par la conduite d'études épidémiologiques de morbi-mortalité dans des populations similaires de patients dans les autres pays européens où ce traitement est prescrit (étude « SAGhE EU » menée en France, Allemagne, Belgique, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède, Suisse). Cette étude est toujours en cours<sup>(72,128)</sup>.

---

(72) <[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone\\_de\\_croissance\\_vecourt\\_post\\_college\\_vudoc\\_mise\\_en\\_ligne\\_2012-01-26\\_10-36-5\\_997.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_vecourt_post_college_vudoc_mise_en_ligne_2012-01-26_10-36-5_997.pdf)> (consulté le 12.10.2019)

(127) GASPARD J. Traitement par hormone de croissance des enfants nés petits pour l'âge gestationnel ; la cause de l'hypotrophie est-elle un des facteurs influençant la réponse au traitement ? Sous la direction de Stéphane Marret et de Mireille Castanet. Université de Rouen: Faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, 2017.

(128) <[www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Hormone-de-croissance-synthetique-somatropine-suivi-de-la-tolerance-a-long-terme-de-ces-medicaments-Point-d-information](http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Hormone-de-croissance-synthetique-somatropine-suivi-de-la-tolerance-a-long-terme-de-ces-medicaments-Point-d-information)> (consulté le 24.11.2019)

## IX. Suivi Thérapeutique

La surveillance doit être stricte et régulière tout au long du traitement. Les enfants traités doivent être suivis en **consultation au minimum semestrielle voire trimestrielle**. Une réévaluation de l'intérêt du traitement doit être faite à l'hôpital chaque année. La surveillance doit être poursuivie jusqu'à la fin de la croissance<sup>(72)</sup>.

Le suivi devrait s'opérer idéalement de la manière suivante :

- Examen clinique : taille, poids, pression artérielle, vitesse de croissance, surveillance de la puberté,
- Evaluation de l'âge osseux tous les 6 mois pour appréhender la progression de la maturation osseuse (radiographie de la main gauche de face),
- Prise de sang à 3 mois, 6 mois et 12 mois puis au minimum annuelle pour doser les hormones thyroïdiennes, les facteurs de croissance (l'IGF-1), la glycémie, le cholestérol et les triglycérides<sup>(126,129)</sup>.

## X. Arrêt du traitement

Le traitement devra être arrêté :

- **en cas d'inefficacité constatée après un an** (la vitesse de croissance reste < 1 DS ou < à 2cm / an quel que soit l'âge) ou
- **à la soudure des épiphyses** ou
- **lorsque l'enfant a atteint une taille adulte satisfaisante**<sup>(117)</sup>.

Des modalités plus spécifiques d'arrêt définitif du traitement sont décrites d'après les fiches d'information thérapeutique (FIT) pour chacune des indications<sup>(72)</sup>:

---

(72) <[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone\\_de\\_croissance\\_vecourt\\_post\\_college\\_vudoc\\_mise\\_en\\_ligne\\_2012-01-26\\_10-36-5\\_997.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_vecourt_post_college_vudoc_mise_en_ligne_2012-01-26_10-36-5_997.pdf)> (consulté le 12.10.2019)

(117) REYT V., BUXERAUD J. Hormones de croissance, agonistes, antagonistes et inhibiteurs. Actualités pharmaceutiques. 1er trimestre 2018, supplément au n°574, p. 7-12.

(126) <[robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/12/Traitement-hormone-de-croissance-24032015.pdf](http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/12/Traitement-hormone-de-croissance-24032015.pdf)> (consulté le 23.11.2019)

(129) <[https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Hormone\\_croissance\\_-\\_403049\\_-\\_HE\\_-\\_26-02-09.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Hormone_croissance_-_403049_-_HE_-_26-02-09.pdf)> (consulté le 24.11.2019)

### Enfants nés petits pour l'âge gestationnel :

- après la première année de traitement si la vitesse de croissance est  $<$  à 1 DS ou inférieure à 2 cm/an ;
- si l'âge osseux est  $>$  14 ans (pour les filles) et  $>$  16 ans (pour les garçons).

### Syndrome de Turner :

- vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge ;
- âge osseux  $>$  13 ans ou taille  $>$  160 cm chez la fille.

### Syndrome de Prader-Willi :

- après l'âge de 14 ans ou une vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge ;
- âge osseux  $>$  15 ans ou taille  $>$  170 cm chez le garçon ;  $>$  13 ans ou taille  $>$  160 cm chez la fille.

### Insuffisance rénale chronique :

- vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge ;
- âge osseux  $>$  15 ans ou taille  $>$  170 cm chez le garçon ;  $>$  13 ans ou taille  $>$  160 cm chez la fille<sup>(72)</sup>.

### Retard de croissance lié à un déficit somatotrope :

En cas de déficit somatotrope persistant une fois la croissance achevée (anomalie hypophysaire, déficit complet), le traitement par hormone de croissance devra être maintenu. Ces adolescents seront alors suivis par les endocrinologues adultes<sup>(129)</sup>.

## **XI. Efficacité et intérêt du traitement**

### **A. Efficacité**

---

(72) <[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone\\_de\\_croissance\\_vecourt\\_post\\_college\\_vudoc\\_mise\\_en\\_ligne\\_2012-01-26\\_10-36-5\\_997.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_vecourt_post_college_vudoc_mise_en_ligne_2012-01-26_10-36-5_997.pdf)> (consulté le 12.10.2019)

(129) <[https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Hormone\\_croissance\\_-\\_403049\\_-\\_HE\\_-\\_26-02-09.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Hormone_croissance_-_403049_-_HE_-_26-02-09.pdf)> (consulté le 24.11.2019)

L'efficacité à long terme peut être évaluée en gain de taille en déviations standards ou en centimètres par rapport à la population générale de référence ou par rapport à la taille projetée<sup>(72)</sup>.

La réponse au traitement par hormone de croissance a été évaluée dans les différentes indications, au travers de diverses études observationnelles mais pour lesquelles, cependant, des critiques méthodologiques ont été émises<sup>(72)</sup>.

L'efficacité du traitement, et par conséquent l'indication, dans le cadre d'atteintes organiques responsables d'une absence totale ou d'une très faible sécrétion de GH, est indéniable. Le traitement substitutif précoce et prolongé permet ainsi un rattrapage statural net de plus de 2 DS<sup>(98)</sup>. Ce gain de croissance est particulièrement important la première année<sup>(25)</sup>. Les tailles finales obtenues sont comparables aux tailles cibles génétiques<sup>(98)</sup>.

L'efficacité est plus modérée chez les enfants ayant un déficit idiopathique en hormone de croissance avec un gain à l'âge adulte de 1,1 DS mesuré au sein d'un échantillon de 2852 enfants<sup>(104)</sup>. Elle varie également en fonction du déficit initial et de l'âge d'initiation du traitement par rapport au démarrage de la puberté<sup>(98)</sup>.

Le gain de taille dans le cadre du Syndrome de Turner est estimé à 1,15 DS à l'âge adulte<sup>(98)</sup>.

Chez les enfants traités dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique, le gain de croissance, plus net la première année de traitement, est d'environ 1,1 DS. Cette affection est rare chez l'enfant et la transplantation rénale, critère d'arrêt du traitement par hormone de croissance, est fréquemment pratiquée<sup>(104)</sup>. Le gain est moins significatif lorsque les enfants sont dialysés<sup>(25)</sup>.

Environ 90 % des enfants qui naissent avec un retard de croissance intra-utérin rattrapent la taille normale des enfants de leur âge au bout d'un ou deux ans<sup>(10)</sup>. Chez les enfants traités

---

(10) <[www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance](http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance)> (consulté le 10.10.2019)

(25) PINGAUD C. Retards de croissance staturale et traitement substitutif par hormones de croissance. Sous la direction de Martine DAOUST. Université de Picardie : Faculté de Pharmacie d'Amiens, 2002.

(72) <[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone\\_de\\_croissance\\_vecourt\\_post\\_college\\_vudoc\\_mise\\_en\\_ligne\\_2012-01-26\\_10-36-5\\_997.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_vecourt_post_college_vudoc_mise_en_ligne_2012-01-26_10-36-5_997.pdf)> (consulté le 12.10.2019)

(98) POIDVIN A. La morbidité à long terme des enfants traités par hormone de croissance synthétique. Sous la direction de Joël Coste et de Jean-Claude Carel. Université Paris Descartes : Ecole doctorale Santé publique de Paris, 2017.

(104) <[www.ameli.fr/bouches-du-rhone/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald](http://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald)> (consulté le 17.11.2019)

dans le cadre d'un RCIU sans rattrapage, le gain statural moyen observé, lors d'une étude française randomisée publiée en 2003, était de + 0,6 DS<sup>(98)</sup>.

Les résultats d'une étude observationnelle issue de l'analyse de données provenant du laboratoire Pfizer montrent un gain médian de + 1,24 DS sur la taille finale des enfants traités dans le cadre du Syndrome de Prader-Willi<sup>(72)</sup>.

Une étude a été menée dans l'indication liée à un déficit du gène SHOX mais les effectifs d'enfants traités étaient trop faibles pour permettre une analyse statistique. Il a toutefois été décrit un gain de taille de + 1,1 DS avec une taille adulte atteinte de – 2,2 DS<sup>(72)</sup>.

## B. Coût du traitement

Pour justifier le bien-fondé de la prescription et de la prise en charge d'un traitement par somatropine dans notre société, un élément majeur est à prendre en considération : le coût de celui-ci et le rapport coût pour la société/bénéfice individuel du patient<sup>(127)</sup>.

En effet, un traitement par somatropine est un traitement non seulement onéreux du fait de son coût journalier mais aussi de la durée pendant laquelle il va être prescrit. Un enfant pris en charge dès la naissance pourra ainsi recevoir des injections quotidiennes de somatropine pendant une dizaine à une quinzaine d'années.

Le coût estimé approximativement pour un enfant de 4 ans, pesant 16 kg, et traité à 0,035 mg/kg/jour, se situe entre 400 et 800 euros par mois soit en moyenne 17 000 euros par centimètre gagné sur la taille finale<sup>(127)</sup>.

## C. Qualité de vie

---

(72) <[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone\\_de\\_croissance\\_vecourt\\_post\\_college\\_vudoc\\_mise\\_en\\_ligne\\_2012-01-26\\_10-36-5\\_997.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_vecourt_post_college_vudoc_mise_en_ligne_2012-01-26_10-36-5_997.pdf)> (consulté le 12.10.2019)

(98) POIDVIN A. La morbidité à long terme des enfants traités par hormone de croissance synthétique. Sous la direction de Joël Coste et de Jean-Claude Carel. Université Paris Descartes : Ecole doctorale Santé publique de Paris, 2017.

(127) GASPARD J. Traitement par hormone de croissance des enfants nés petits pour l'âge gestationnel ; la cause de l'hypotrophie est-elle un des facteurs influençant la réponse au traitement ? Sous la direction de Stéphane Marret et de Mireille Castanet. Université de Rouen: Faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, 2017.

Il est très difficile d'affirmer que les enfants et adultes de petite taille ont une qualité de vie altérée<sup>(74)</sup>. Peu d'études concernant la corrélation entre la taille adulte et le retentissement sur la qualité de vie ont été publiées et elles sont d'autant plus rares chez les enfants et adolescents<sup>(98)</sup>.

La qualité de vie est la combinaison de facteurs d'ordre psychologique, physique (santé physique et capacités fonctionnelles), social et matériel retenus pour évaluer le bien-être d'un individu. Plusieurs questionnaires mesurant la qualité de vie liée à la santé (QVLS) existent.

Le *Health-related Quality of Life (HrQoL)* est un questionnaire qui évalue l'influence que peut avoir une maladie chronique ou un handicap, au fil du temps, sur le bien-être mental et physique d'un individu. Celui-ci peut être effectué par le patient ou par son entourage (parents, médecins).

Le questionnaire *Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY)* a été conçu spécifiquement pour l'évaluation de la qualité de vie des enfants et adolescents souffrant de déficit en hormone de croissance ou de petite taille idiopathique<sup>(119)</sup>.

Une étude menée sur 6646 adolescents allemands a évalué l'impact de leur stature sur leur qualité de vie. Il en ressort que la taille ne semble pas être un élément déterminant important et que les adolescents de petite taille peuvent présenter, contrairement aux stéréotypes, un *HrQoL* élevé<sup>(130)</sup>.

Le retentissement psychosocial que peut avoir une petite taille est lié au regard renvoyé par la société. La petite taille pourrait être source de stigmatisation, d'isolement, avec des conséquences sur la sociabilité de l'enfant<sup>(119)</sup>.

## **XII. Précautions de Conservation et transport**

---

(74) CASTINETTI F., FABRE-BRUE C., BRUE T. Hormone de croissance et petite taille idiopathique. *Annales d'endocrinologie*, 2008, vol. 69, supplément 1, p. 11-15.

(98) POIDVIN A. La morbidité à long terme des enfants traités par hormone de croissance synthétique. Sous la direction de Joël Coste et de Jean-Claude Carel. Université Paris Descartes : Ecole doctorale Santé publique de Paris, 2017.

(119) Genotonorm®. Information médicale. Laboratoire PFIZER

(130) SOMMER R, DAUBMANN A, QUITMANN J, RAVENS-SIEBERER U, BULLINGER M. Understanding the impact of statural height on health-related quality of life in German adolescents: a population based analysis. *European Journal of Pediatrics*, 2015, vol.174, n° 7, p.875–882.

Les différentes spécialités de somatropine ont toutes en commun une **conservation au réfrigérateur entre +2° C et +8° C** mais certaines supporteront une température ambiante selon des modalités de conservation qui leur sont propres.

Par ailleurs, il conviendra de **ne pas ranger les stylos avec l'aiguille en place** ce qui pourrait favoriser l'apparition de bulles d'air ainsi qu'un écoulement du produit et **en aucun cas** les dispositifs, quels qu'ils soient, **ne devront être congelés**<sup>(118)</sup>.

**Lors des déplacements**, pour les spécialités ne supportant pas la température ambiante, on utilisera un **système réfrigérant** tel qu'une sacoche, contenant des packs réfrigérants, que l'on pourra placer dans une glacière d'une autonomie en rapport avec le temps de voyage.

**Lors d'un voyage en avion, on gardera le dispositif** (seringue, cartouche ou stylo) **en cabine** car la température dans la soute peut descendre en dessous de 2°C. Il faudra alors le signaler à la compagnie aérienne en lui fournissant un certificat médical ainsi que l'ordonnance<sup>(123)</sup>.

#### Genotonorm GoQuick® et cartouches à double compartiment Genotonorm®:

- *Avant reconstitution* : conservation **de préférence au réfrigérateur** mais **peuvent se conserver à température ambiante** (à une température  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) **pendant un mois maximum**,

- *Après reconstitution* : conservation **au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C pendant 4 semaines**<sup>(110)</sup>.

#### Genotonorm Miniquick®:

- *Avant ouverture* : les seringues doivent être conservées **de préférence au réfrigérateur mais peuvent être stockées hors du réfrigérateur, sans y être remises, pour une durée maximale de 6 mois** (à une température  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ),

- *Après ouverture* : elles devront être **utilisées immédiatement** ou **dans un délai ne devant pas dépasser 24 heures entre + 2 et + 8 °C**<sup>(110)</sup>.

---

(110) Genotonorm®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852)> (consulté le 17.11.2019)

(118) <[http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/09/Traitement par Hormone de Croissance. Conseils techniques.pdf](http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/09/Traitement%20par%20Hormone%20de%20Croissance.%20Conseils%20techniques.pdf)> (consulté le 18.11.2019)

(123) Saizen®. Information médicale. Laboratoire MERCK SERONO

Norditropine NordiFlex® :

- *Avant ouverture* : doit être conservé **au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C**,
- *Après ouverture* : **et en cours d'utilisation, le produit peut être conservé au maximum 28 jours au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C ou au maximum 21 jours à une température ne dépassant pas 25°C<sup>(111)</sup>.**

Norditropine Simplexx® : à conserver dans le stylo NordiPen® selon les mêmes modalités que le Norditropine NordiFlex®<sup>(111)</sup>.

NutropinAq® :

- *Avant ouverture* : doit se conserver **au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C**,
- *En cours d'utilisation* : il doit être également **conservé au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C pendant 28 jours mais peut supporter quotidiennement une courte période (1 heure maximum) en dehors du réfrigérateur<sup>(112)</sup>.**

Omnitrope® :

- *Avant ouverture* : la cartouche est à conserver **au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C**,
- *Après ouverture* : la cartouche doit demeurer dans le stylo et être conservée **au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C pendant 28 jours maximum<sup>(113)</sup>.**

Saizen® :

- *Avant utilisation* : conserver la cartouche non usagée **au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)**,
- *Après la première injection* : la cartouche, l'autoinjecteur Easypod® contenant la cartouche ou le stylo injecteur Aluetta® contenant la cartouche devront être conservés **au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant un maximum de 28 jours, dont 7 jours maximum à une température inférieure ou égale à 25°C** (dans ce cas la cartouche de SAIZEN doit être remise dans le réfrigérateur et utilisée dans les 28 jours qui suivent la première injection)<sup>(114)</sup>.

---

(111) Norditropine®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567)> (consulté le 17.11.2019)

(112) NutropinAq®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61968442](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61968442)> (consulté le 17.11.2019)

(113) Omnitrope®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65086919](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65086919)> (consulté le 17.11.2019)

(114) Saizen®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66623496](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66623496)> (consulté le 17.11.2019)

L'auto-injecteur sans aiguille Cool.click doit être conservé en dehors du réfrigérateur toujours séparément de la cartouche de SAIZEN<sup>(114)</sup>.

Umatrope® :

- *Avant reconstitution* : à conserver **au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C)**,
- *Après reconstitution* : le produit peut être conservé **jusqu'à 28 jours entre + 2 °C et + 8 °C**. L'exposition quotidienne à une température ambiante ne doit pas excéder 30 minutes<sup>(115)</sup>.

Zomacton® :

- *Avant ouverture* : à conserver **au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C)**,
- *Après ouverture* : se conserve **au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C)**, le flacon reconstitué doit être maintenu en position verticale<sup>(116)</sup>.

### **XIII. Education thérapeutique et recommandations à l'officine**

L'instauration du traitement par hormone de croissance nécessite la formation des jeunes patients et/ou des familles aux gestes techniques permettant l'injection. Cette formation peut être effectuée :

- directement à l'hôpital, par le personnel infirmier dédié à cette éducation, dans le service à l'origine de l'initiation du traitement,
- par une infirmière, formée par le laboratoire à l'utilisation d'un type de dispositif, qui intervient au domicile du patient. Ce type de procédure peut se faire dans le cadre de la mise en place d'un programme d'apprentissage autorisé par l'ANSM.
- par une infirmière libérale qui réalisera elle-même l'injection les premiers jours.

L'apprentissage se fait idéalement sur un coussin pour simulation d'injection dans un premier temps.

---

(114) Saizen®. Résumé des caractéristiques du produit. [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66623496](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66623496) (consulté le 17.11.2019)

(115) Umatrope®. Résumé des caractéristiques du produit. [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67079617](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67079617) (consulté le 17.11.2019)

(116) Zomacton®. Résumé des caractéristiques du produit. [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69122832](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69122832) (consulté le 17.11.2019)

L'objectif est l'appropriation par les patients et leurs parents des gestes permettant l'auto-injection de la spécialité prescrite. Cette injection est réalisée le plus souvent par les parents puis, en grandissant, par l'enfant, toujours supervisé par l'adulte.

Idéalement, le choix du dispositif devrait être fait, après présentation des différents systèmes, par les parents et enfants. Certains sont plus ou moins adaptés en fonction de l'âge de l'enfant, du fait qu'il réalise lui-même ou pas l'injection. En outre, il serait intéressant de tenir compte des habitudes et du mode de vie des enfants : la fréquence des voyages scolaires, par exemple, pourrait inciter à choisir une spécialité supportant une conservation temporaire hors du réfrigérateur. Le choix du laboratoire et du type de médicament revient néanmoins au prescripteur.

Il existe également pour la plupart des dispositifs des accessoires de type « cache-aiguille » ou protège-aiguille qui ont pour intérêt de supprimer le côté effrayant, pour certains, lié à la vision de l'aiguille avant et pendant l'injection.

Le choix initial du système et donc de la spécialité est important car il est très rare de voir un changement de spécialité en cours de traitement. Or un traitement par hormone de croissance est long et dure plusieurs années, jusqu'à 15 ans parfois puisqu'il accompagne toute la croissance de l'enfant. Le temps de traitement dépend bien évidemment de l'âge auquel il a été initié.

Certains dispositifs d'injection ne sont fournis que par le laboratoire fabricant. Il en est de même pour les aiguilles ou piles de certaines spécialités (Saizen® notamment) qui sont expédiées à la demande du patient et livrées directement à la pharmacie.

Un traitement par hormone de croissance demande un suivi régulier, un engagement des parents, des enfants et du médecin afin d'assurer un résultat optimal dans les meilleures conditions. Les parents ont un rôle actif puisqu'ils participent directement à l'administration du médicament. Les modalités du traitement doivent donc être bien expliquées.

Il est important de prévenir l'enfant de la durée de ce type de traitement, des contraintes qu'il engendre et du caractère variable des résultats obtenus sans donner de faux espoirs.

L'efficacité ne pourra être évaluée qu'après plusieurs mois de traitement : il est donc inutile de passer son temps à se mesurer sous la toise<sup>(56)</sup>.

Lors des délivrances à l'officine, on s'assurera de la régularité du rythme de celles-ci. Le contraire peut traduire une mauvaise observance :

- si le délai entre les prises est trop long : il faut instaurer un dialogue et chercher à comprendre pourquoi des doses sont régulièrement oubliées ? Peut-être est-ce dû à des difficultés d'utilisation ? On rappellera alors qu'un oubli trop fréquent de doses peut nuire à l'efficacité du traitement.
- Si le délai entre les prises est trop court : peut-être est-ce lié à un mésusage du matériel d'injection ?

Ces injections, réalisées le soir, peuvent être associées à un rituel afin de faciliter l'observance : après la toilette ou le brossage des dents, avant l'histoire du soir...

La délivrance à l'officine est également l'occasion de refaire régulièrement le point sur les précautions à respecter lors de chaque injection<sup>(118,120)</sup> :

- Bien se laver les mains,
- Vérifier que la solution d'hormone de croissance est limpide et incolore,
- Nettoyer la zone d'injection en prenant soin de changer de site par rapport à la précédente injection,

On pourra conseiller de noter le site choisi sur un carnet par exemple. Les laboratoires peuvent fournir du matériel ludique à cet effet.

- Préparer le stylo et/ou la cartouche,
- Fixer une nouvelle aiguille,
- Vérifier l'écoulement (purge) avant la première injection avec un dispositif neuf,
- Sélectionner la dose prescrite,

---

(56) CHAUVELOT F., LEFORT L. Les troubles de la croissance. Le Moniteur des Pharmacies, 2002, n°2432, cahier II, p. 1-15.

(118) <[http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/09/Traitement\\_par\\_Hormone\\_de\\_Croissance\\_Conseils\\_techniques.pdf](http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/09/Traitement_par_Hormone_de_Croissance_Conseils_techniques.pdf)> (consulté le 18.11.2019)

(120) Norditropine®. Information médicale. Laboratoire NOVO NORDISK

- Injecter le produit en maintenant la position quelques secondes (5 à 10 secondes),
- Retirer l'aiguille de la peau de manière lente en relâchant le cas échéant le pli cutané simultanément,
- Eliminer l'aiguille dans un collecteur de type boîte à aiguille remis gratuitement par l'officine
- Conserver le système d'injection selon les préconisations,
- En cas d'apparition de douleur au point d'injection, appliquer du froid sur la zone concernée<sup>(56)</sup>.

---

(56) CHAUVELOT F., LEFORT L. Les troubles de la croissance. Le Moniteur des Pharmacies, 2002, n°2432, cahier II, p. 1-15.

## Partie 4 : Pratique professionnelle à l'officine

J'ai pu suivre, au cours de ma pratique professionnelle, plusieurs enfants traités par hormone de croissance. J'ai choisi de citer le cas de deux d'entre eux : une jeune femme ayant été traitée au cours de son enfance et un petit garçon toujours en cours de traitement actuellement.

Dans les deux cas je présenterai les courbes de croissance staturale tracées sur les courbes présentes au sein du carnet de santé alors en vigueur mais aussi sur les nouvelles courbes de croissance françaises recommandées depuis 2018.

On pourra ainsi constater la différence de positionnement des valeurs dans les couloirs de référence avec une déviation staturale jugée plus conséquente lorsqu'on considère les nouvelles courbes de référence.

### **I. Traitement dans l'indication « Enfant né petit pour l'âge gestationnel »**

Le petit garçon se prénomme Esteban. Il est né en juillet 2013 avec un poids de naissance de 2,050 kg et une taille de 44,5 cm.

Sa mère et son père mesurent respectivement 150 et 175 cm soit une taille cible de 169 cm pour Esteban.

Il est né, à terme, à 38 semaines d'aménorrhée, par césarienne. Esteban présentait un retard de croissance intra utérin (petit poids pour l'âge gestationnel avec un défaut de croissance pathologique), d'étiologie inconnue.

Il présentait un poids et une taille de naissance < -2 DS pour l'âge gestationnel, et un poids et une taille de naissance < -2 DS pour l'âge chronologique voire même < -3 DS si on prend en compte les nouvelles courbes de croissance.

Son faible poids de naissance a justifié son placement sous surveillance en néonatalogie pendant 4 jours après la naissance. Il est alors alimenté avec un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour nouveau-nés prématurés ou de faible poids et ce jusqu'à l'âge deux mois.

Il reprend une bonne prise pondérale à la sortie de la maternité, puis poursuit sa croissance et se développe normalement sur le plan psychomoteur.

Vers l'âge de 16 mois, le pédiatre constate un ralentissement des courbes poids et taille avec un fléchissement de celles-ci. Un bilan sanguin est réalisé à l'âge de 18 mois, qui se révèle être normal et son âge osseux est déterminé : il est établi à 12-15 mois.

Les parents consultent un pédiatre endocrinologue qui demande la réalisation du dosage en IGF1, d'un bilan hypophysaire et d'une recherche de maladie cœliaque.

Un test de stimulation couplé révèle un déficit en GH.

Le traitement par hormone de croissance est instauré en septembre 2015 lorsqu'Esteban a 25 mois. La spécialité choisie est la Norditropine NordiFlex® avec une dose initiale de 0,3 mg/jour administrée de façon quotidienne 7 jours sur 7. On constate dès lors sur la courbe une nette progression staturale. La posologie passe à 0,4 mg/jour à 28 mois puis 0,5 mg/jour à 31 mois alors qu'il pèse 11,6 kg.

Le rattrapage staturo-pondéral est net à l'âge de 3 ans, Esteban grandit de 6 cm en 6 mois.

A 3 ans et 11 mois son âge osseux est celui d'un enfant de 3 ans.

La dose de GH augmente peu à peu. Aujourd'hui, à l'âge de 6 ans et 4 mois, Esteban reçoit désormais une dose quotidienne d'1 mg de somatropine et mesure 118 cm soit une taille très proche de la médiane de la courbe de référence.

Il supporte bien son traitement et ne présente pas d'effets indésirables. C'est sa maman qui réalise les injections. Même si les injections lui semblent parfois pénibles et contraignantes, c'est un petit garçon qui accepte bien son traitement et qui en a compris l'enjeu.

Un changement de dispositif d'injection va le concerner prochainement puisque le système de stylo pré rempli qui lui est dispensé va peu à peu être remplacé par un nouveau stylo : Norditropine FlexPro®. Ce sera l'occasion, à l'officine, de refaire le point sur les modalités d'injection et de vérifier la bonne compréhension du mode d'utilisation du nouveau système d'injection afin de les accompagner dans cette transition en toute sécurité.

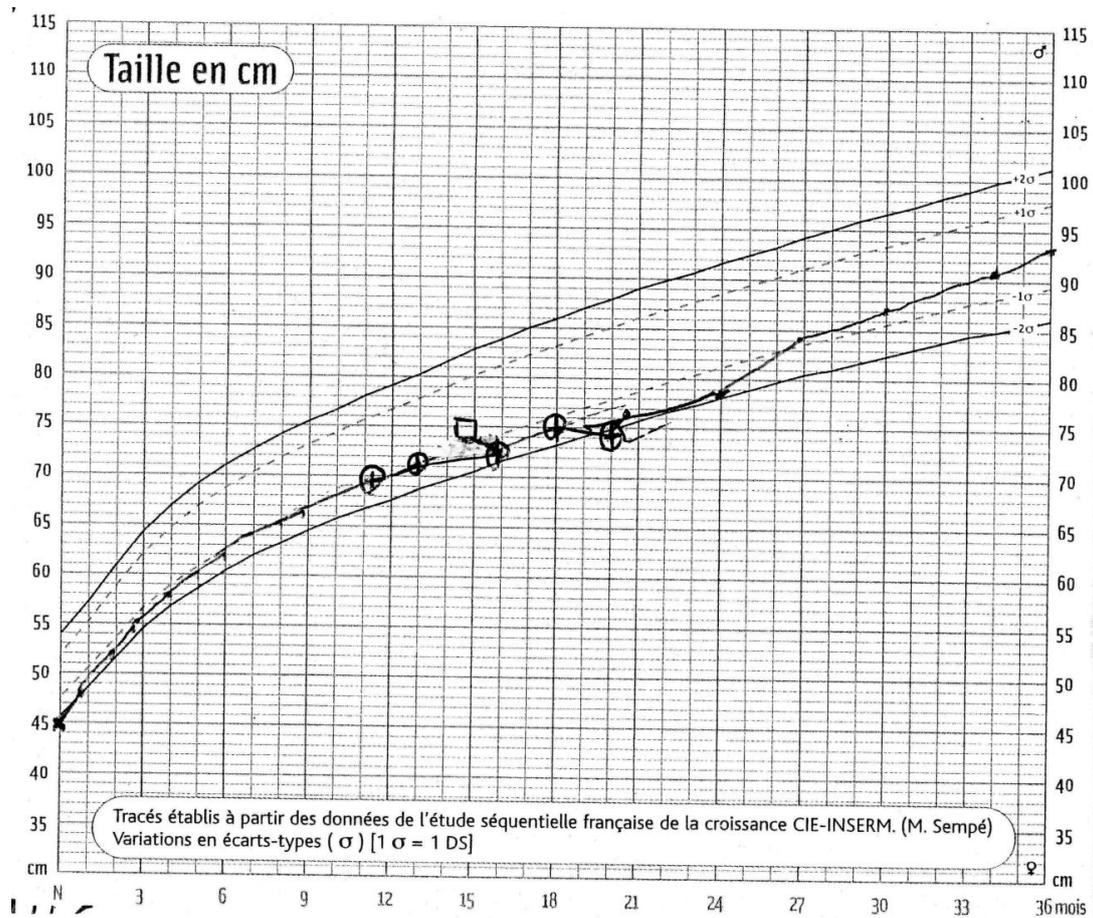


Fig. 26 : Courbe de croissance (taille) d'Esteban de 0 à 36 mois relevée sur son carnet de santé en vigueur en 2013

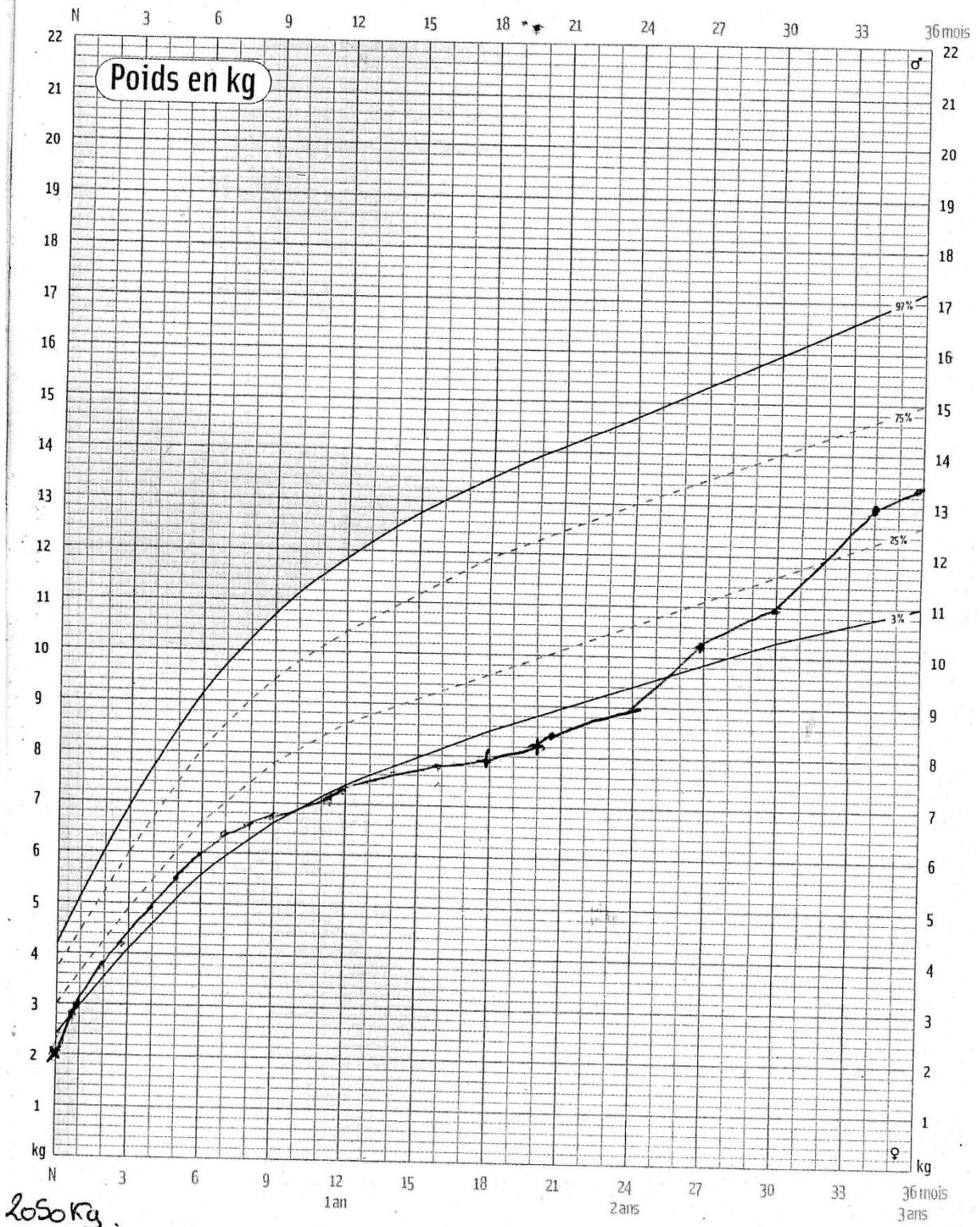


Fig. 27 : Courbe de croissance (poids) d'Esteban de 0 à 36 mois relevée sur son carnet de santé en vigueur en 2013

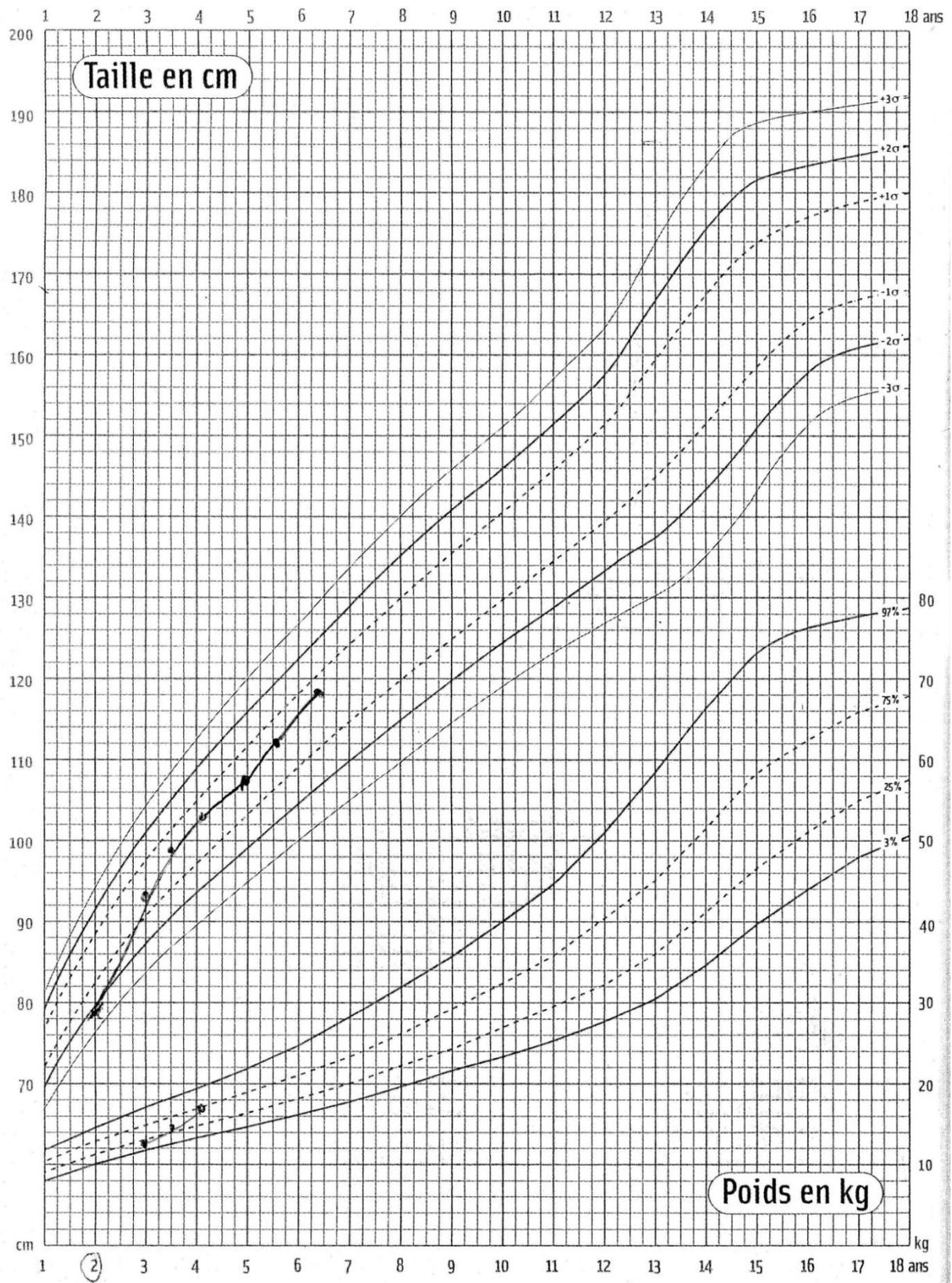


Fig. 28 : Courbe de croissance (taille) d'Esteban de 1 à 18 ans relevée sur son carnet de santé en vigueur en 2013

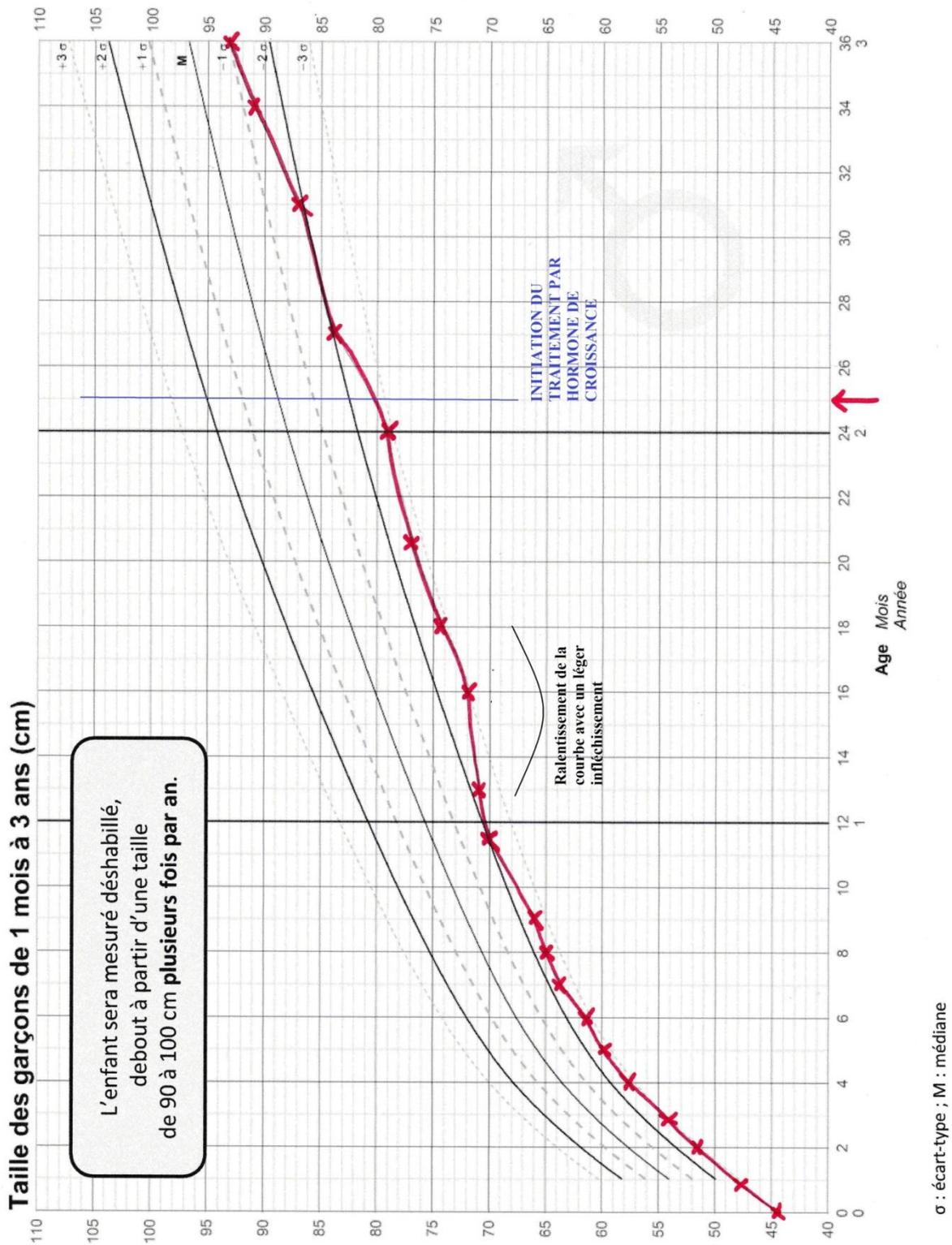
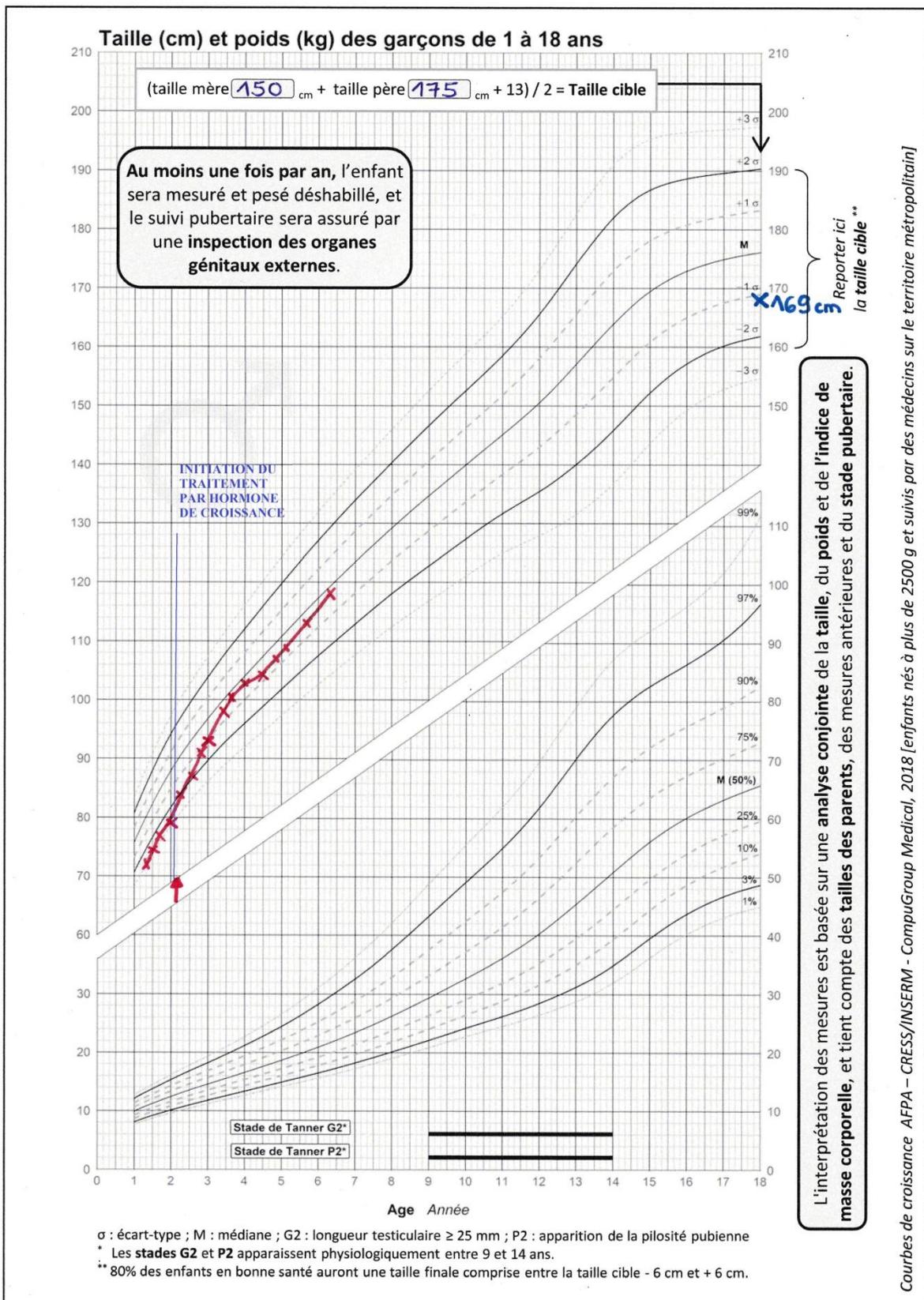


Fig. 29 : Courbe de croissance (taille) d'Esteban de 0 à 36 mois relevée sur les nouvelles courbes de référence



**Fig. 30 : Courbe de croissance (taille) d'Esteban de 1 à 18 ans relevée sur les nouvelles courbes de référence**

## II. Traitement dans le cadre d'une petite taille idiopathique

Juliette est née en mai 1999 avec un poids de 2,670 kg. Elle mesurait 46 cm soit une taille proche de - 2DS par rapport à la médiane de référence à la naissance reconnue à l'époque. Sur les courbes de référence actuelle sa taille serait inférieure à -2 DS et par conséquent on pourrait affirmer que Juliette est née petite pour l'âge gestationnel.

Par la suite sa croissance s'effectue normalement et de façon harmonieuse pendant toute la période de sa petite enfance. On constate un rattrapage statural et sa taille se maintient dans le couloir de référence.

Aux alentours de 2 ans et demi, sa vitesse de croissance diminue légèrement mais le ralentissement s'accroît à partir de l'âge de 4 ans.

A 4 ans et 8 mois elle mesure 95 cm soit 11 cm de moins que la médiane de taille retenue à cet âge aujourd'hui.

Ce fléchissement de la courbe motive l'exploration d'un retard statural : établissement du caryotype qui se révèle être normal 46 XX, évaluation de la fonction somatotrope et thyrotrope elles aussi normales, absence d'intolérance au gluten et recherche de l'âge osseux. L'âge osseux de l'enfant est de 3 ans pour un âge réel de 4 ans et 8 mois et aucun déficit en GH n'est démontré suite à la réalisation de deux tests de stimulation.

Sa croissance reprend un peu de vitesse vers 5 ans puis ralentit à nouveau. A 6 ans et 10 mois elle mesure 106 cm ce qui concordait avec une taille inférieure à - 2DS sur les courbes de croissance de son carnet de santé et à - 3DS sur les courbes actuelles.

Le traitement par hormone de croissance est initié lorsque Juliette à cet âge là. Le choix de la spécialité se porte sur l'Umatrope® du laboratoire LILLY prescrit à une dose de 7 mg par semaine répartie en injections quotidiennes d'1 mg de somatropine.

On constate alors très rapidement une accélération de sa croissance. Sa courbe rejoint celle correspondant à - 1 DS par rapport à la médiane de référence.

Dans son cas également, les injections sont réalisées par sa maman.

La dose est augmentée à 1,2 mg / jour à l'âge 9 ans et 1 mois, puis à 1,4 mg/ jour à l'âge de 10 ans et 6 mois alors que Juliette pèse 29 kg ce qui correspond à une dose approximative de 0,048 mg/kg/jour (dose supérieure à celle recommandée chez l'enfant non déficitaire).

A cette période, il persiste toujours un décalage d'environ 1 an et demi entre son âge osseux et son âge chronologique.

L'enfant ne manifeste pas d'effets indésirables en rapport avec le traitement.

Le pédiatre augmente la dose d'Umatrope® au fur et à mesure que la croissance de Juliette se poursuit et le type de cartouches délivrées évolue en accord avec les besoins. A chaque changement de dosage des cartouches il faut également changer le stylo injecteur puisqu'à chaque cartouche correspond un stylo.

Le stylo HumatroPen® employé est renouvelé au minimum tous les 3 ans sur simple demande.

Malgré les dispositifs de type cache-aiguille disponibles et l'âge avançant, Juliette ne réalisera jamais elle-même ses injections.

A 14 ans et 4 mois, le pédiatre procède à une dernière augmentation de posologie (2,2 mg/jour) pour les 5 derniers mois de traitement.

Le traitement est arrêté en février 2014 lorsque Juliette a 14 ans et 9 mois : elle mesure alors 159 cm. Elle gagnera encore 1 cm.

Après 8 années de traitement, Juliette a atteint une taille adulte de 160 cm soit juste 1 cm de moins par rapport à la taille cible calculée d'après les tailles de son père et sa mère qui mesurent respectivement 176 et 159 cm.

On peut s'interroger sur la justification de ce traitement, à l'époque, au vu des recommandations des fiches d'indication thérapeutique. Etant donné l'absence de « véritable » retard de croissance intra-utérin, de déficit endocrinien ou d'anomalie génétique, osseuse ou organique, la petite taille de Juliette n'était-elle pas simplement liée à une situation où l'enfant est constitutionnellement petit et donc à un cas de petite taille idiopathique.

Toutefois la rupture de progression de la croissance et le repositionnement dans le contexte actuel avec les nouvelles normes laissaient présager une taille adulte proche de - 3 DS si aucun traitement n'avait été mis en place. Juliette n'aurait ainsi certainement pas atteint une taille « normale » à l'âge adulte.

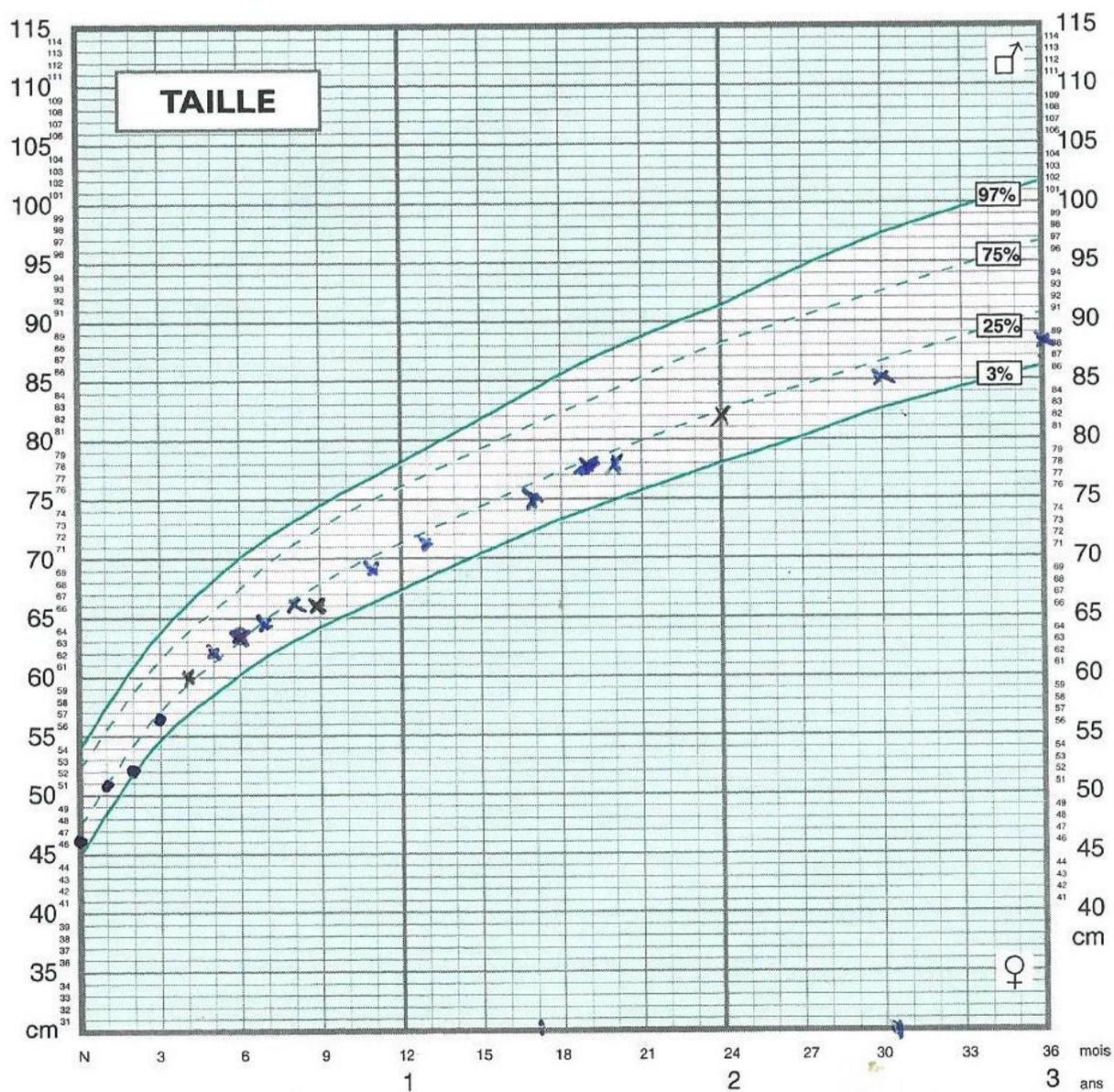
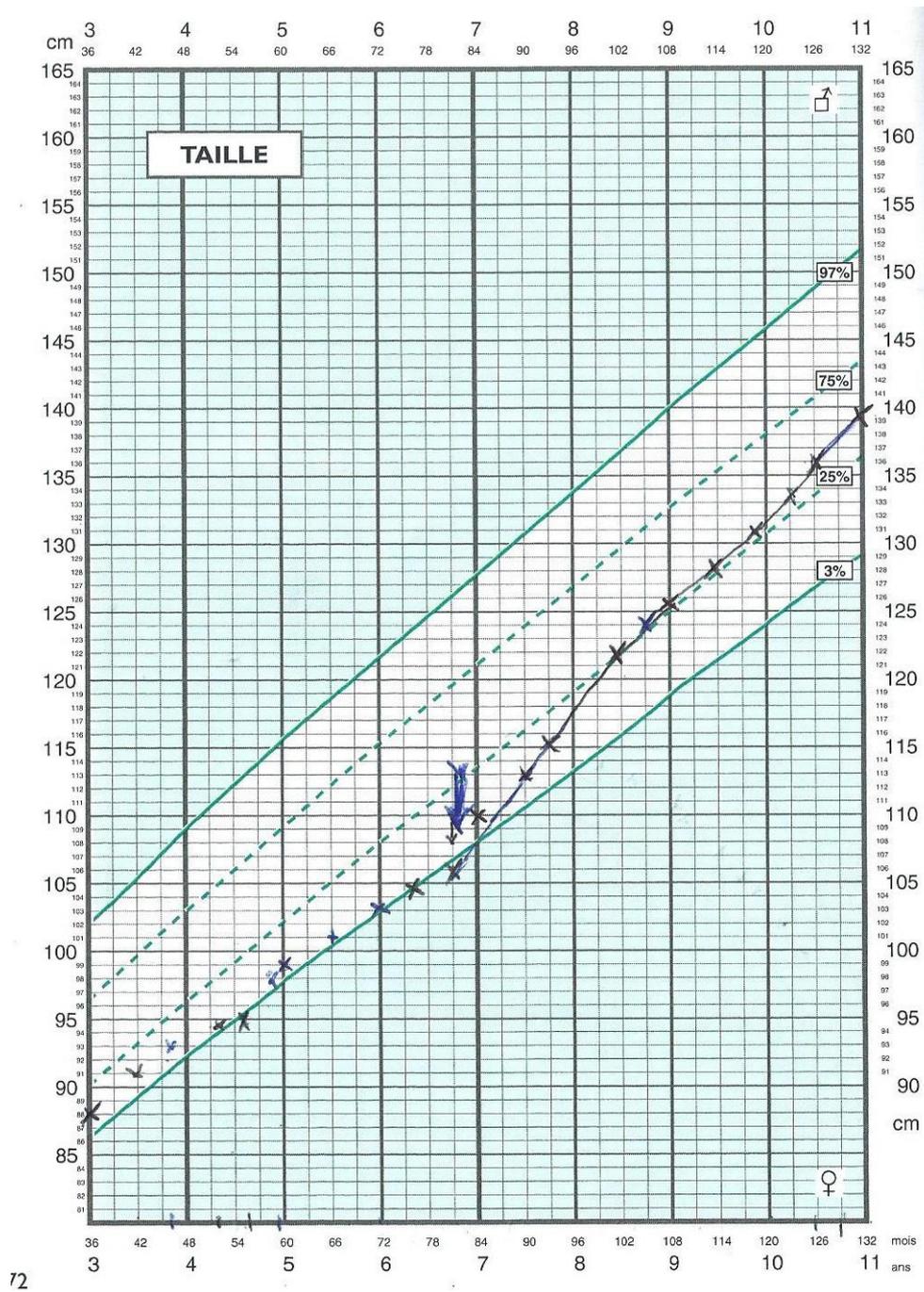
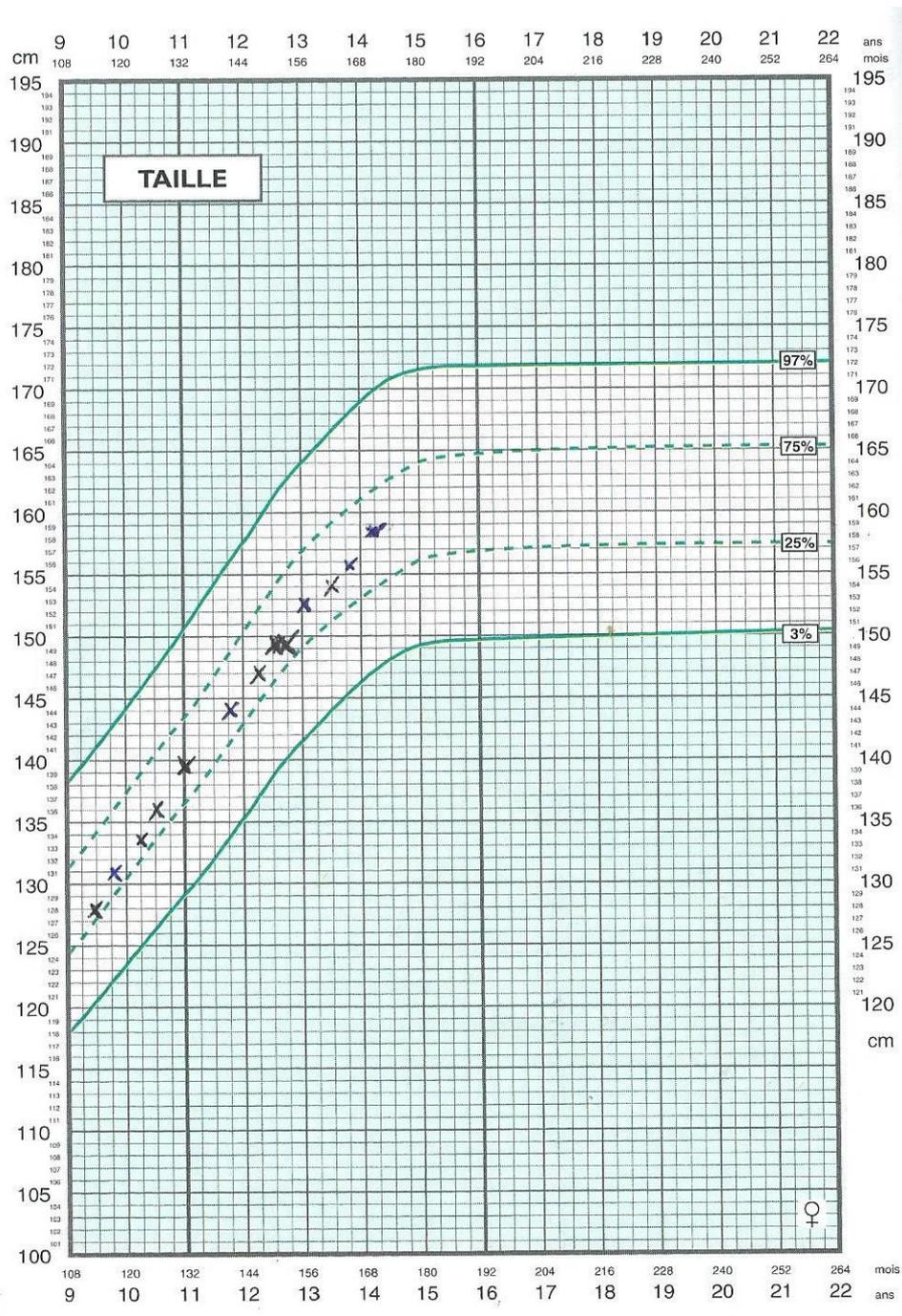


Fig. 31 : Courbe de croissance (taille) de Juliette de 0 à 3 ans relevée sur son carnet de santé en vigueur en 1999



**Fig. 32 : Courbe de croissance (taille) de Juliette de 3 à 11 ans relevée sur son carnet de santé en vigueur en 1999**

72



**Fig. 33 : Courbe de croissance (taille) de Juliette de 9 à 22 ans relevée sur son carnet de santé en vigueur en 1999**

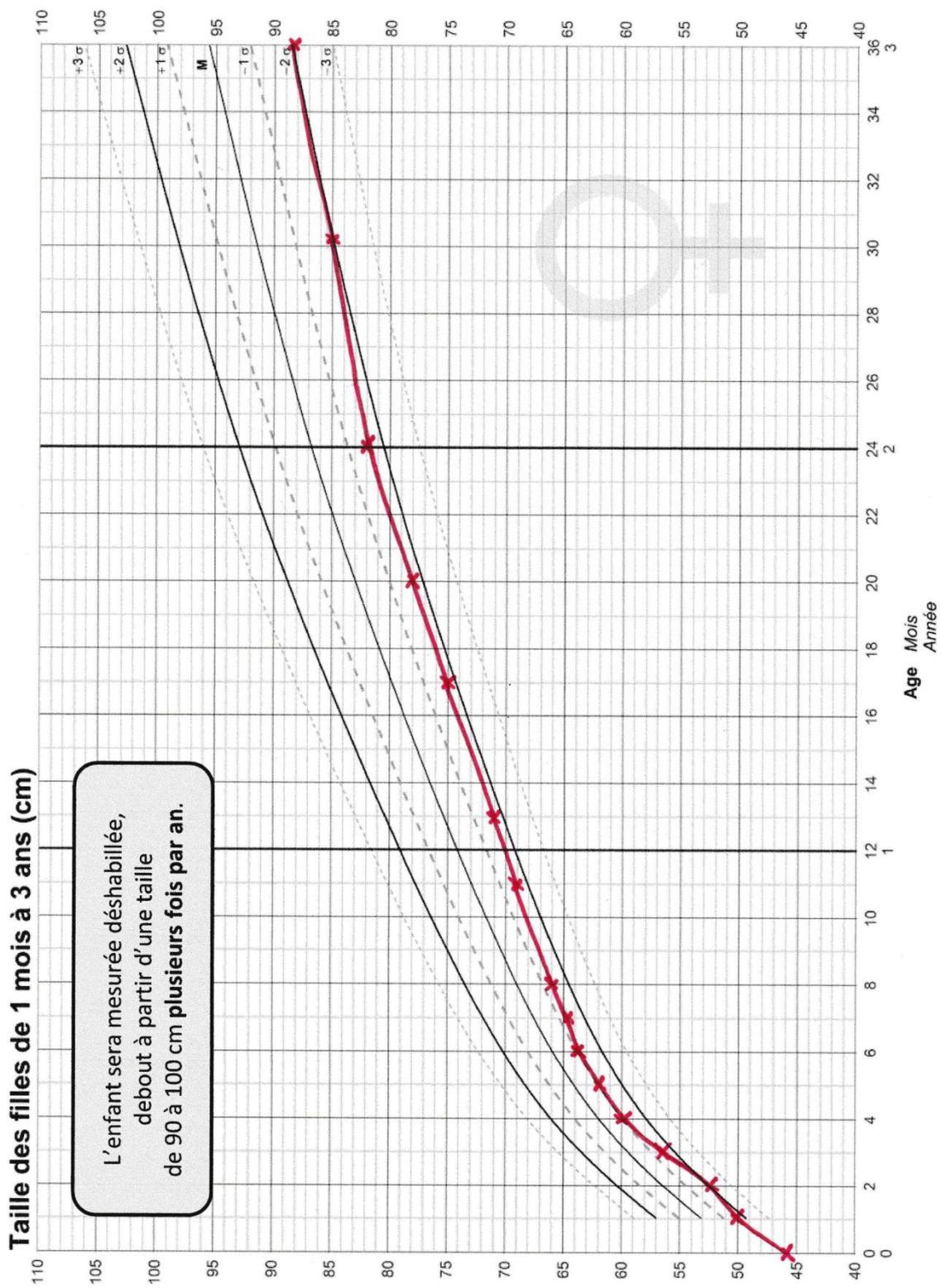


Fig. 34 : Courbe de croissance (taille) de Juliette de 0 à 36 mois relevée sur les nouvelles courbes de référence

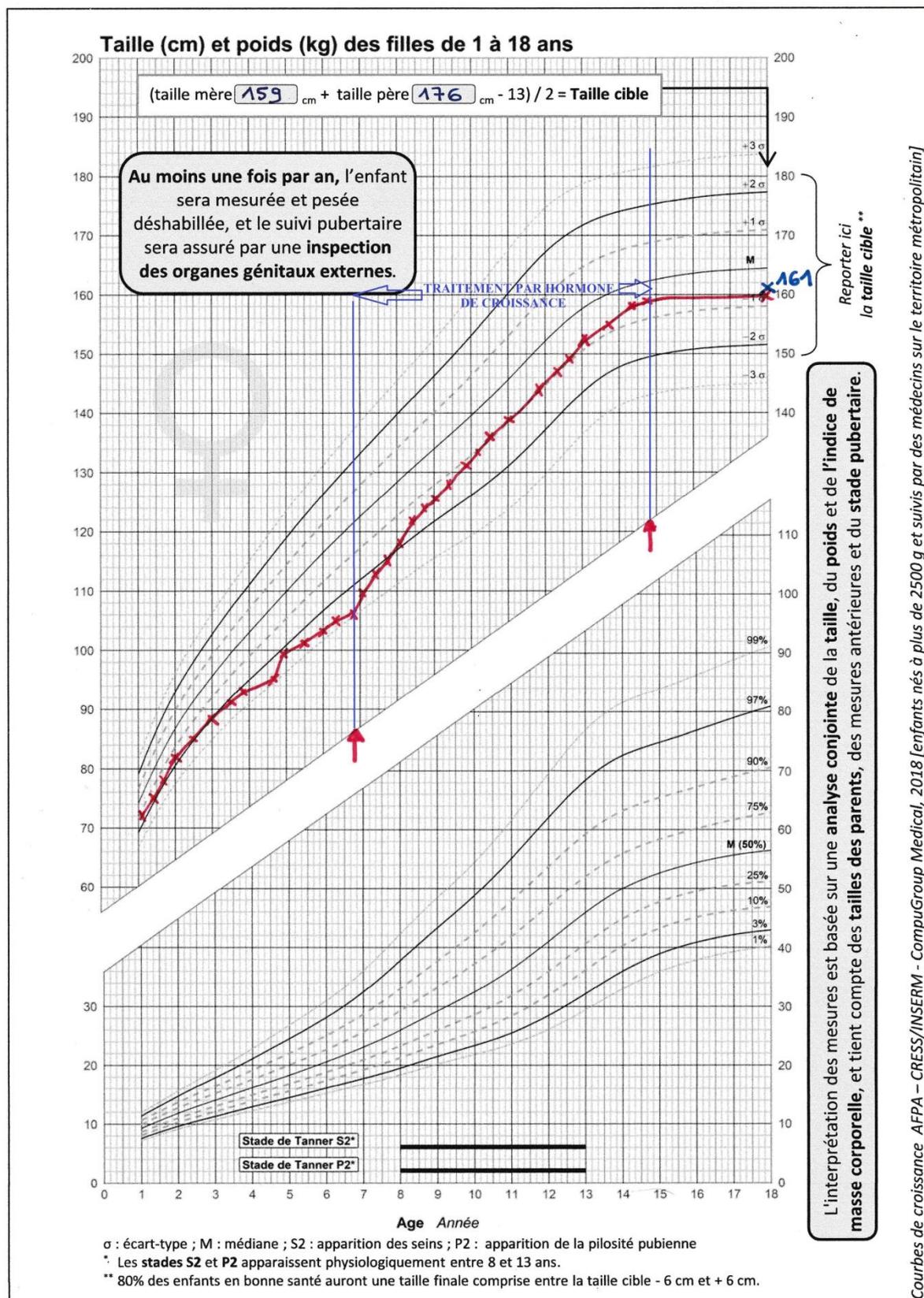


Fig. 35 : Courbe de croissance (taille) de Juliette de 1 à 18 ans relevée sur les nouvelles courbes de référence

# CONCLUSION

Si la majeure partie des administrations d'hormone de croissance chez les enfants se fait dans le cadre de la prise en charge d'un déficit de sécrétion en hormone de croissance, la plupart des retards de croissance restent inexpliqués et les situations cliniques justifiant d'une intervention thérapeutique demeurent rares.

Dans mon exercice personnel, un certain nombre d'enfants traités était non déficitaire.

En dehors des situations justifiées on peut discuter de la légitimité d'instaurer ce type de traitement chez des enfants de petite taille idiopathique et de l'intérêt de voir l'extension des indications de l'hormone de croissance à cette situation, comme c'est le cas déjà aux Etats-Unis, situation que l'on pourrait considérer comme non pathologique.

Tout dépend du point de vue que l'on porte sur la petite taille : est-elle de nature à compromettre la capacité d'un individu à se réaliser dans son environnement et à le perturber dans son développement compte tenu des stéréotypes sociaux ? Considèrerait-on ces patients sains comme étant malades ?

Au vu des résultats significatifs sur le gain statural apportés par une supplémentation en hormone de croissance, nous serions tentés de répondre par l'affirmative. Mais il faut garder à l'esprit le coût financier pour la société engendré par la prise en charge de ce traitement et les potentiels effets délétères à long terme.

Des recherches, actuellement en cours, sont menées pour comprendre l'origine des retards de croissance intra-utérins et pour déterminer notamment les conséquences de l'exposition du fœtus aux perturbateurs endocriniens et à des divers toxiques sur la régulation de la croissance fœtale et postnatale. Les interactions entre l'environnement et le génome sont en effet à l'origine de modifications épigénétiques.

La recherche s'intéresse également à la découverte de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité des hormones de croissance synthétiques. Leur mise en évidence rendrait possible la prédiction de la réponse thérapeutique ou de la taille finale de l'enfant et permettrait de mieux cibler les patients à traiter.

Néanmoins, la réussite du traitement repose principalement sur sa régularité et l'observance va de pair avec l'acceptation et la compréhension du traitement par les jeunes patients et leurs parents.

Les échanges réguliers entre le pharmacien d'officine, les enfants et leurs parents sont par conséquent importants et s'inscrivent dans une démarche d'accompagnement thérapeutique parallèlement à celle proposée dans le cadre des programmes d'éducation thérapeutique organisés au sein des établissements hospitaliers.

# ABREVIATIONS

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
CHMP	Committee for human medicinal products ou Comité des médicaments à usage humain
CT	Commission de la transparence
DGS	Direction générale de la santé
DS ou SDS	Déviation Standard ou Score de Déviation Standard
EMA	European medicines agency ou Agence européenne du médicament
FDA	Food and drug administration
FIT	Fiche d'Information Thérapeutique
GH	Growth Hormone ou Hormone de croissance
GHD	Déficit sécrétoire en hormone de croissance
GHR	Récepteur de l'hormone de croissance
HAS	Haute autorité de santé
INCA	Institut national du cancer
ISS	Idiopathic Short Stature ou Petite taille idiopathique (PTI)
MCJ	Maladie de Creutzfeldt-Jakob
PIH	Prescription initiale hospitalière
PP	Prix public toutes taxes comprises
PSE	Protocole de soins électronique
PTAG	Petite taille pour l'âge gestationnel
PTI	Petite taille idiopathique
QVLS	Qualité de vie liée à la santé
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
SGA	Children born small for gestational age
SPW	Syndrome de Prader-Willi
UI	Unités internationales

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) THIBAUT H., BOULARD S., COLLE M., ROLLAND-CACHERA M.-F. Croissance normale staturopondérale. Elsevier Masson SAS, Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2009, article 4-002-F-63, p. 1-11.
- (2) DESPERT F. L'enfant de petite taille : conduite à tenir. Paris : Doin, collection Conduites, 2000, 200 p.
- (3) HENNEN G., BOUCHARD P. Endocrinologie. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 519 p.
- (4) ROSSIGNOL S. Les grandes étapes de la croissance. Archives de pédiatrie. 2014, vol. 21, n°5, hors-série 1, p. 48-49.
- (5) BOREL J.-P. Biochimie dynamique. Bruxelles : De Boeck Université, 1997, 938 p.
- (6) JOUVE J.-L., BOLLINI G., LAUNAY F., et al. Cartilage de croissance et croissance en orthopédie. EMC – Appareil locomoteur. 2009, p. 1-15. [Article 14-009-A-10]
- (7) VAN PRAAGH E. Physiologie du sport : enfant et adolescent. Bruxelles : De Boeck Université, collection Sciences et pratiques du sport, 2007, 282p.
- (8) EDOUARD T., TAUBER M. Retard de croissance. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012, vol. 25, n°6, p. 331-345.
- (9) BRAUNER R. Conduite pratique devant une anomalie de la croissance. EMC - Pédiatrie. 2008, Article 4-005-A-10, p. 1-14.
- (10) <[www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance](http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance)> (consulté le 10.10.2019)
- (11) WEI C., GREGORY J. W. Physiology of normal growth. Paediatrics and Child Health. 2009, vol. 19, n°5, p. 236-240.
- (12) BRIEND A. Retards de croissance d'origine nutritionnelle, quelles données et quelles solutions en 2014 ? Archives de pédiatrie. 2014, vol. 21, n° 5S1, p. 98-99.
- (13) VASSON M.-P., JARDEL A. Principes de nutrition pour le pharmacien. Londres : Tec [et] Doc, 2005, 475 p.
- (14) < [www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide\\_alimentaire\\_tous.pdf](http://www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_alimentaire_tous.pdf)> (consulté le 10.10.2019)
- (15) MALLET E. Vitamine D. EMC-Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2010, article 4-002-G-10, p.1-7.
- (16) BACCHETTA J. Vitamine D en pédiatrie. EMC-Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2018, article 4-002-G-10, p.1-10.

- (17) BERTHELOT-LEBRUN E. Bien grandir : accompagner la croissance de son enfant de 0 à 20 ans. Vergèze : Thierry Souccar, 2012, 236 p.
- (18) <[www.irbms.com/le-temps-de-pratique-sportive-chez-lenfant](http://www.irbms.com/le-temps-de-pratique-sportive-chez-lenfant)> (consulté le 10.10.2019)
- (19) GUENARD H., BOUDON C. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison : Ed. Pradel, 2009, 607 p.
- (20) LAHLOU N., ROGER M. Hormone somatotrope. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2006, article 10-017-K-10, p.1-16.
- (21) <[www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HORMONE\\_CROISSANCE.pdf](http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HORMONE_CROISSANCE.pdf)> (consulté le 10.10.2019)
- (22) LAHLOU N., ROGER M. Physiologie de la sécrétion de l'hormone de croissance. Médecine Thérapeutique Endocrinologie et Reproduction. 2002, vol. 4, numéro spécial 1, p. 4-14.
- (23) BAYLE M., CHEVENNE D., DOUSSET B., et al. Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance. Annales de Biologie clinique. 2004, vol.62, n°2, p.155-163.
- (24) CHANSON P., YOUNG J., GUILLEMIN R. Traité d'endocrinologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007, pagination multiple- [VIII] p. de pl.
- (25) PINGAUD C. Retards de croissance staturale et traitement substitutif par hormones de croissance. Sous la direction de Martine DAOUST. Université de Picardie : Faculté de Pharmacie d'Amiens, 2002.
- (26) LIMAL J.-M. Endocrinologie périnatale. Rueil-Malmaison : Doin, 2005, 413 p.
- (27) GANONG W. F., BARRETT K., BARMAN S., et al. Physiologie médicale. 3e éd. Bruxelles : De Boeck, 2012, 718 p.
- (28) KAMENICKY P., LOMBES M., CHANSON P. Nouveaux aspects de la physiologie et de la physiopathologie de l'hormone de croissance. Annales d'endocrinologie. 2010, vol. 71, supplément 1, p.25-32.
- (29) CASTELL A.-L., SADOUL J.-L., BOUVATTIER C. L'axe GH-IGF-I dans la croissance. Annales d'endocrinologie. 2013, vol. 74, supplément 1, p. 33-41.
- (30) GAILLARD O. Insulin-like growth factor-I (IGF-I). Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2001, vol.16, n°1, p. 15-17.
- (31) DEMBIERMONT M. Prise en charge des troubles de la croissance chez l'enfant. Sous la direction de Thierry DINE. Université de Lille 2 : Faculté de Pharmacie de Lille, 2003.

- (32) DUCORNET B., ABIVEN G., RAFFIN6SANSON M.-L. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. EMC, Endocrinologie-Nutrition. 2005, article 10-017-G-10.
- (33) YOUNG J. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, collection Abrégés, connaissances et pratiques, 2011, 491 p.
- (34) VALLETEAU DE MOULLIAC J., GALLET J.-P., CHEVALLIER B. Guide pratique de la consultation en pédiatrie. 9e éd. Paris : Elsevier Masson, collection Médi-guides, 2009, 404 p.
- (35) < [www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-pediatrie/cycle2/poly/0500faq.asp](http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-pediatrie/cycle2/poly/0500faq.asp) > (consulté le 31.07.2014)
- (36) TURGEON J., BERNARD-BONNIN A.-C., GERVAIS P., et al. Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique Weber. 2e éd. Bruxelles : De Boeck, 2008, 1490 p.
- (37) < [www.unsof.org/media/o1306/adolescence/html/cours-N10055.html](http://www.unsof.org/media/o1306/adolescence/html/cours-N10055.html) > (consulté le 12.10.2019)
- (38) < [www.pediatrie.be/fr/ii-croissance/151/2](http://www.pediatrie.be/fr/ii-croissance/151/2) > (consulté le 11.10.2019)
- (39) < [www.eurekasante.fr/enfants/suivi-medical/croissance-enfants.html](http://www.eurekasante.fr/enfants/suivi-medical/croissance-enfants.html) > (consulté le 14.10.2019)
- (40) BOURRILLON A., CHOURAQUI J.-P., DEHAN M., et al. Pédiatrie. 5e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, collection Pour le praticien, 2008, 832 p.
- (41) < [www.auxologie.com/courbes\\_croissance/index.php](http://www.auxologie.com/courbes_croissance/index.php) > (consulté le 13.10.2019)
- (42) < [www.who.int/childgrowth/fr/](http://www.who.int/childgrowth/fr/) > (consulté le 13.10.2019)
- (43) A health professional's guide for using the new WHO growth charts. Paediatrics and child health.2010, vol. 15, n°2, p.84-98.
- (44) SCHERDEL P., BOTTON J., ROLLAND-CACHERA M.-F., et al. Utilisation des courbes de l'Organisation mondiale de la santé pour la surveillance de la croissance des enfants en France. Archives de pédiatrie. 2014, vol. 21, n°5, hors-série 1, p. 50-52.
- (45) DE ONIS M., GARZA C., ONYANGO A.W., et al. Les standards de croissance de l'Organisation mondiale de la santé pour les nourrissons et les jeunes enfants. Archives de pédiatrie. 2009, vol. 16, n°1, p. 47-53.
- (46) < <https://cress-umr1153.fr/index.php/courbes-carnet-de-sante/> > (consulté le 15.10.2019)
- (47) < [solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet\\_de\\_sante-num-.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet_de_sante-num-.pdf) > (consulté le 15/10/2019)
- (48) < [www.cfef.org/boite\\_a\\_outils/images/zscore.pdf](http://www.cfef.org/boite_a_outils/images/zscore.pdf) > (consulté le 13.10.2019)

- (49) <[http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/croissance\\_normale/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/croissance_normale/site/html/1.html)> (consulté le 01.11.19)
- (50) LALYS L., PINEAU J.-C., SERRE T., et al. Evolution séculaire des dimensions anthropométriques chez des enfants français âgés de trois à 11 ans, entre 1953 et 2005. *Comptes Rendus Biologies*, 2012, vol. 335, n°2, p. 129-134.
- (51) PINEAU J.-C. La stature en France depuis un siècle : évolution générale et régionale. *Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris, Nouvelle Série*, 1993, tome 5 fascicules 1-2, p. 257-268.
- (52) ROLLAND-CACHERA M.-F. Morphologie et alimentation de l'enfant : Evolution au cours des dernières décennies. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2004, vol. 39, n°3, p. 178-184.
- (53) <[www.santepubliquefrance.fr/content/download/56046/file/etat-nutritionnel-enfants-anthropometrie-1.pdf](http://www.santepubliquefrance.fr/content/download/56046/file/etat-nutritionnel-enfants-anthropometrie-1.pdf)> (consulté le 01.11.2019)
- (54) MARIANI ECOCHARD A. Endocrinologie de l'adolescent, tome 2, Orientations diagnostiques : les spécificités de l'adolescence. Paris : Springer, 2012, 204 p.
- (55) LISSAUER T., CLAYDEN G. Pédiatrie, manuel illustré. 4e éd. Paris : De Boeck Supérieur, 2014, 533 p.
- (56) CHAUVELOT F., LEFORT L. Les troubles de la croissance. *Le Moniteur des Pharmacies*, 2002, n°2432, cahier II, p. 1-15.
- (57) GUILLET M. Naître trisomique 21 : quel accompagnement ? Quelle place pour la sage-femme ? Sous la direction de Michelle BOCENO. Université de Nantes : Ecole de sages-femmes, 2008.
- (58) CABROL S. Le syndrome de Turner. *Annales d'endocrinologie*, 2007, vol. 68, n°1, p. 2-9.
- (59) LACHASSINNE E. La pédiatrie au quotidien. 2e éd. Paris : Maloine, 1996, 313 p.
- (60) PIENKOWSKI C., TAUBER M. Le syndrome de Turner. Paris : Springer, 2009, 183 p.
- (61) <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds\\_turner\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_turner_web.pdf)> (consulté le 13.10.2019)
- (62) BOUVATTIER C. Retard de croissance staturopondérale : diagnostic et prise en charge. EMC, *Traité de Médecine Akos*, 2006, 3-0740.
- (63) <<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Noonan-FRfrPub206v01.pdf>> (consulté le 02.11.2019)
- (64) TAUBER M., DIENE G., GLATTARD M., et al. Le syndrome de Prader-Willi. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 2006, vol. 9, n°4, p. 251-258.

- (65) MARIANI ECOCHARD A. Endocrinologie de l'adolescent, tome 1, Pathologies chroniques : les enjeux de la transition. Paris : Springer, 2012, 168 p.
- (66) DIENE G., POSTEL-VINAY A., PINTO G., et al. Le syndrome de Prader-Willi. Annales d'Endocrinologie, 2007, vol. 68, n° 2-3, p. 129-137.
- (67) ROCHICCIOLI P., MARIANI R., TAUBER M. Actualités en endocrinologie. Amsterdam : Elsevier, 2001, 446 p.
- (68) VLAEMINCK-GUILLEM V., WEMEAU J.-L. Pseudohypoparathyroïdies : hétérogénéité clinique et moléculaire. Médecine/Sciences, 1999, vol.15, n°11, p. 1244-1255.
- (69) TSATSARIS V., LANSAC J., DESCAMPS P., et al. Le retard de croissance intra-utérin : aspects cliniques et fondamentaux. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, collection Pratique en gynécologie-obstétrique, 2012, 209 p.
- (70) <[http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/pediatrie/Item\\_36\\_Retard\\_croissance\\_staturoponderal.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/pediatrie/Item_36_Retard_croissance_staturoponderal.pdf)> (consulté le 02.11.2019)
- (71) LEGER J. L'enfant né petit pour l'âge gestationnel : sa croissance, son devenir. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, vol. 9, n° 4, p. 242-250.
- (72) <[www.has-sante.fr/jcms/c\\_1173766/fr/l-hormone-de-croissance-chez-l-enfant-non-deficitaire-evaluation-du-service-rendu-a-la-collectivite](http://www.has-sante.fr/jcms/c_1173766/fr/l-hormone-de-croissance-chez-l-enfant-non-deficitaire-evaluation-du-service-rendu-a-la-collectivite)> (consulté le 12.10.2019)
- (73) LIENHARDT-ROUSSIE A. L'enfant avec une petite taille constitutionnelle : diagnostic et traitement. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, vol. 9, n°4, p. 259-263.
- (74) CASTINETTI F., FABRE-BRUE C., BRUE T. Hormone de croissance et petite taille idiopathique. Annales d'endocrinologie, 2008, vol. 69, supplément 1, p. 11-15.
- (75) <[www.lilly.fr/fr/maladie/deficit-en-hormone-de-croissance/index.aspx](http://www.lilly.fr/fr/maladie/deficit-en-hormone-de-croissance/index.aspx)> (consulté le 13.10.2019)
- (76) <[www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/pediatrie/Item\\_253\\_Insuffisance\\_renale\\_chronique.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/pediatrie/Item_253_Insuffisance_renale_chronique.pdf)> (consulté le 13.10.2019)
- (77) SIMON D., CZERNICHOW P. Arthrites juvéniles et croissance staturo-pondérale. Revue du rhumatisme, 2003, vol. 70, n°6, p. 511-516.
- (78) BOUGNERES P.-F. Puberté et croissance. Paris : Doin, 1999, 121 p.
- (79) MARIANI A., CHALIES S., JEANDEL C., et al. Le nanisme psychosocial, une réalité toujours d'actualité – à propos d'un cas. Archives de pédiatrie, 2010, vol. 17, n° 5, p. 486-490.
- (80) BOUHOURS-NOUET N., GATELAIS F., COUTANT R. L'enfant petit avec déficit en hormone de croissance. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, vol. 9, n°4, p. 220-230.

- (81) FAVERGE B. Pédiatrie clinique. Montpellier : Sauramps médical, 2009, 303 p.
- (82) CASTETS S., REYNAUD R.. Enfant trop petit. Archives de Pédiatrie. Perfectionnement en Pédiatrie, 2019, vol. 2, supplément 1, p. 13-15.
- (83) ADAMSBAUM C., FALIP C., MERZOUG V., et al. Âge osseux, intérêt et limites : stratégie diagnostique devant une anomalie de la croissance. EMC, Radiodiagnostic-Squelette normal-Neuroradiologie-Appareil locomoteur, 2008, 30-480-A-20.
- (84) DUPUIS M., PEETRONIS P. Imagerie pédiatrique : mon patient est un enfant. Montpellier : Sauramps Médical, collection Les annales du CEPUR, 2010, 154 p.
- (85) KAHN S., GASKIN C. Radiographic atlas of skeletal maturation. New-York : Thieme, 2011, 620 p.
- (86) THOMAS-TEINTURIER C. Le B.A.-ba des tests en endocrinologie pédiatrique. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2006, 43 p.
- (87) RAUX DEMAY M.C., LE BOUC Y. Explorations de la fonction somatotrope. Médecine Thérapeutique Pédiatrie, 2006, vol. 9, n°4, p. 203-212.
- (88) CHANTEPIE A., MAURAGE C., MARCHAND S., et al. Pédiatrie en poche. 5e éd. Rueil-Malmaison : Doin, 2004, 466p.
- (89) BAUDY L. L'hormone de croissance biosynthétique. Université d'Aix-Marseille : Faculté de Pharmacie de Marseille, 2006.
- (90) BILLETTE DE VILLEMEUR T. Le point sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène après traitement par hormone de croissance extractive en France. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (B.E.H.), 1997, n°28, p. 130-131.
- (91) <[www.lamedicale.fr/documents/201402bHormone\\_de\\_croissance.pdf](http://www.lamedicale.fr/documents/201402bHormone_de_croissance.pdf)> (consulté le 15.11.2019)
- (92) <[www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp\\_info\\_3form\\_sympt.htm](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp_info_3form_sympt.htm)> (consulté le 15.11.2019)
- (93) CHAUSSAIN J.L. Analyse critique des traitements par l'hormone de croissance chez l'enfant. Bulletin Académie Nationale de Médecine, 2002, 186, no 7, 1211-1219, séance du 8 octobre 2002.
- (94) <[www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/maladie-de-creutzfeldt-jakob/donnees](http://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/maladie-de-creutzfeldt-jakob/donnees)> (consulté le 16.11.2019)
- (95) BUXERAUD J., VUILLET-A-CILES H. Les hormones de croissance à l'officine. Actualités pharmaceutiques. Janvier 2014, n°532, p. 48-52.
- (96) < [www.has-sante.fr/jcms/c\\_2761840/fr/increlex-mecasermine-somatropine](http://www.has-sante.fr/jcms/c_2761840/fr/increlex-mecasermine-somatropine)> (consulté le 16.11.2019)
- (97) <[www.meddispar.fr/Medicaments/INCRELEX-10-FL-1/\(type\)/letter/\(value\)/I/\(cip\)/3400938146776](http://www.meddispar.fr/Medicaments/INCRELEX-10-FL-1/(type)/letter/(value)/I/(cip)/3400938146776)> (consulté le 16.11.2019)

- (98) POIDVIN A. La morbidité à long terme des enfants traités par hormone de croissance synthétique. Sous la direction de Joël Coste et de Jean-Claude Carel. Université Paris Descartes : Ecole doctorale Santé publique de Paris, 2017.
- (99) <[www.has-sante.fr/jcms/fc\\_2875171/fr/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=hormones+de+croissance&tmpParam=&opSearch=&types=technologies](http://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=hormones+de+croissance&tmpParam=&opSearch=&types=technologies)> (consulté le 16.11.2019)
- (100) <[www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-met-en-garde-contre-l-association-hors-AMM-d-hormone-de-croissance-avec-des-analogues-de-la-GnRH-ou-des-inhibiteurs-de-l-aromatase-chez-l-enfant-adolescent-Point-d-Information](http://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-met-en-garde-contre-l-association-hors-AMM-d-hormone-de-croissance-avec-des-analogues-de-la-GnRH-ou-des-inhibiteurs-de-l-aromatase-chez-l-enfant-adolescent-Point-d-Information)> (consulté le 16.11.2019)
- (101) <[www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Mise-en-garde-contre-l-association-hors-AMM-d-hormone-de-croissance-avec-des-analogues-de-la-GnRH-ou-des-inhibiteurs-de-l-aromatase-chez-l-enfant](http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Mise-en-garde-contre-l-association-hors-AMM-d-hormone-de-croissance-avec-des-analogues-de-la-GnRH-ou-des-inhibiteurs-de-l-aromatase-chez-l-enfant)> (consulté le 16.11.2019)
- (102) <[www.meddispar.fr/Medicaments/SAIZEN-5.83-B-1/\(type\)/letter/\(value\)/S/\(cip\)/3400941557453#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SAIZEN-5.83-B-1/(type)/letter/(value)/S/(cip)/3400941557453#nav-buttons)> (consulté le 17.11.2019)
- (103) <[www.ameli.fr/bouches-du-rhone/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald](http://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald)> (consulté le 17.11.2019)
- (104) <[www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Traitement\\_hormones\\_croissance.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Traitement_hormones_croissance.pdf)> (consulté le 17.11.2019)
- (105) <[www.pharmaceutiques.com/biopharma/archive/bp\\_615.html](http://www.pharmaceutiques.com/biopharma/archive/bp_615.html)> (consulté le 17.11.2019)
- (106) <[www.has-sante.fr/jcms/c\\_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires](http://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires)> (consulté le 17.11.2019)
- (107) <[www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](http://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)> (consulté le 17.11.2019)
- (108) <[www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/La-DGS-precise-les-conditions-de-substitution-des-biosimilaires](http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/La-DGS-precise-les-conditions-de-substitution-des-biosimilaires)> (consulté le 17.11.2019)
- (109) <[www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/PLFSS-2020-les-principales-mesures-interessant-la-pharmacie](http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/PLFSS-2020-les-principales-mesures-interessant-la-pharmacie)> (consulté le 17.11.2019)
- (110) Genotonorm®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64679852)> (consulté le 17.11.2019)
- (111) Norditropine®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64031567)> (consulté le 17.11.2019)
- (112) NutropinAq®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61968442](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61968442)> (consulté le 17.11.2019)

- (113) Omnitrope®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65086919](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65086919)> (consulté le 17.11.2019)
- (114) Saizen®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66623496](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66623496)> (consulté le 17.11.2019)
- (115) Umatrope®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67079617](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67079617)> (consulté le 17.11.2019)
- (116) Zomacton®. Résumé des caractéristiques du produit. <[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69122832](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69122832)> (consulté le 17.11.2019)
- (117) REYT V., BUXERAUD J. Hormones de croissance, agonistes, antagonistes et inhibiteurs. Actualités pharmaceutiques. 1er trimestre 2018, supplément au n°574, p. 7-12.
- (118) <[http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/09/Traitement par Hormone de Croissance. Conseils techniques.pdf](http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/09/Traitement%20par%20Hormone%20de%20Croissance.%20Conseils%20techniques.pdf)> (consulté le 18.11.2019)
- (119) Genotonorm®. Information médicale. Laboratoire PFIZER
- (120) Norditropine®. Information médicale. Laboratoire NOVO NORDISK
- (121) NutropinAq®. Information médicale. Laboratoire IPSEN PHARMA
- (122) Omnitrope®. Information médicale. Laboratoire SANDOZ
- (123) Saizen®. Information médicale. Laboratoire MERCK SERONO
- (124) Umatrope®. Information médicale. Laboratoire LILLY
- (125) Zomacton®. Information médicale. Laboratoire FERRING
- (126) <[robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/12/Traitement-hormone-de-croissance-24032015.pdf](http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/12/Traitement-hormone-de-croissance-24032015.pdf)> (consulté le 23.11.2019)
- (127) GASPARD J. Traitement par hormone de croissance des enfants nés petits pour l'âge gestationnel ; la cause de l'hypotrophie est-elle un des facteurs influençant la réponse au traitement ? Sous la direction de Stéphane Marret et de Mireille Castanet. Université de Rouen: Faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, 2017.
- (128) <[www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Hormone-de-croissance-synthetique-somatropine-suivi-de-la-tolerance-a-long-terme-de-ces-medicaments-Point-d-information](http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Hormone-de-croissance-synthetique-somatropine-suivi-de-la-tolerance-a-long-terme-de-ces-medicaments-Point-d-information)> (consulté le 24.11.2019)
- (129) <[https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Hormone croissance - 403049 - HE - 26-02-09.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Hormone_croissance_-_403049_-_HE_-_26-02-09.pdf)> (consulté le 24.11.2019)
- (130) SOMMER R, DAUBMANN A, QUITMANN J, RAVENS-SIEBERER U, BULLINGER M. Understanding the impact of statural height on health-related quality of life in German adolescents: a population based analysis. European Journal of Pediatrics, 2015, vol.174, n° 7, p.875–882.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*