



HAL
open science

Part de la génétique dans les différents diagnostics de retard statural chez l'enfant : étude descriptive d'une cohorte monocentrique entre 2017 et 2018

Essia Joyez

► **To cite this version:**

Essia Joyez. Part de la génétique dans les différents diagnostics de retard statural chez l'enfant : étude descriptive d'une cohorte monocentrique entre 2017 et 2018. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03515122

HAL Id: dumas-03515122

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03515122>

Submitted on 6 Jan 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Essia JOYEZ

le 7 octobre 2021

**Part de la génétique dans les différents diagnostics de retard statural
chez l'enfant :**

Etude descriptive d'une cohorte monocentrique entre 2017 et 2018

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cyril AMOUROUX

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Denis MORIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur David GENEVIEVE

Madame le Professeur Françoise PARIS

Monsieur le Docteur Cyril AMOUROUX

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Essia JOYEZ

le 7 octobre 2021

**Part de la génétique dans les différents diagnostics de retard statural
chez l'enfant :
Etude descriptive d'une cohorte monocentrique entre 2017 et 2018**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cyril AMOUROUX

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Denis MORIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur David GENEVIEVE

Madame le Professeur Françoise PARIS

Monsieur le Docteur Cyril AMOUROUX

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BLOTMAN Francis	ECHENNE Bernard
ALLIEU Yves	BONNEL François	FABRE Serge
ALRIC Robert	BOUDET Charles	FREREBEAU Philippe
ARNAUD Bernard	BOURGEOIS Jean-Marie	GALIFER René Benoît
ASENCIO Gérard	BOUSQUET Jean	GODLEWSKI Guilhem
ASTRUC Jacques	BRUEL Jean Michel	GRASSET Daniel
AUSSILLOUX Charles	BUREAU Jean-Paul	GUILHOU Jean-Jacques
AVEROUS Michel	BRUNEL Michel	HEDON Bernard
AYRAL Guy	CANAUD Bernard	HERTAULT Jean
BAILLAT Xavier	CHAPTAL Paul-André	HUMEAU Claude
BALDET Pierre	CIURANA Albert-Jean	JAFFIOL Claude
BALDY-MOULINIER Michel	CLOT Jacques	JANBON Charles
BALMES Jean-Louis	D'ATHIS Françoise	JANBON François
BANSARD Nicole	DEMAILLE Jacques	JARRY Daniel
BAYLET René	DESCOMPS Bernard	JOURDAN Jacques
BILLIARD Michel	DIMEGLIO Alain	KLEIN Bernard
BLARD Jean-Marie	DUBOIS Jean Bernard	LAFFARGUE François
BLAYAC Jean-Pierre	DUMAS Robert	LALLEMANT Jean Gabriel
	DUMAZER Romain	LAMARQUE Jean-Louis

LAPEYRIE Henri	MIRO Luis	ROCHFORT Henri
LESBROS Daniel	NAVARRO Maurice	ROUANET DE VIGNE
LOPEZ François Michel	NAVRATIL Henri	LAVIT Jean Pierre
LORIOT Jean	OTHONIEL Jacques	SAINT AUBERT Bernard
LOUBATIERES Marie Madeleine	PAGES Michel	SANCHO-GARNIER Hélène
MAGNAN DE BORNIER Bernard	PEGURET Claude	SANY Jacques
MARTY ANE Charles	PELISSIER Jacques	SEGNARBIEUX François
MARY Henri	PETIT Pierre	SENAC Jean-Paul
MATHIEU-DAUDE Pierre	POUGET Régis	SERRE Arlette
MEYNADIER Jean	PUJOL Henri	SOLASSOL Claude
MICHEL François-Bernard	RABISCHONG Pierre	VIDAL Jacques
MION Charles	RAMUZ Michel	VISIÉ Jean Pierre
MION Henri	REBOUL Jean	
	RIEU Daniel	

Professeurs Émérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel DAVY Jean Marc	PREFAUT Christian
DEDET Jean-Pierre	PUJOL Rémy
ELEDJAM Jean-Jacques	RIBSTEIN Jean
GROLLAUX RAOUX Robert	SCHVED Jean-François
GUERRIER Bernard	SULTAN Charles
GUILLOT Bernard	TOUCHON Jacques
JONQUET Olivier	UZIEL Alain
LANDAIS Paul	VOISIN Michel
LARREY Dominique	ZANCA Michel

Docteurs Émérites

PRAT Dominique	PUJOL Joseph
----------------	--------------

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre – Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

BACCINO Éric – Médecine légale et droit de la santé

BASTIEN Patrick – Parasitologie et mycologie

BEREGI Jean-Paul – Radiologie et imagerie médicale

BLAIN Hubert – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

BOULOT Pierre – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CAPDEVILA Xavier – Anesthésiologie-réanimation

COMBE Bernard – Rhumatologie

COSTES Valérie – Anatomie et cytologie pathologiques

COTTALORDA Jérôme – Chirurgie infantile

COUBES Philippe – Neurochirurgie

COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie

CRAMPETTE Louis – Oto-rhino-laryngologie

CRISTOL Jean Paul – Biochimie et biologie moléculaire

CYTEVAL Catherine – Radiologie et imagerie médicale

DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel – Anesthésiologie-réanimation

DELAPORTE Éric – Maladies infectieuses ; maladies tropicales

DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie

DE WAZIERES Benoît – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

DOMERGUE Jacques – Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues – Neurochirurgie

ELIAOU Jean François – Immunologie

FABRE Jean Michel – Chirurgie générale

FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

HAMAMAH Samir – Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HERISSON Christian – Médecine physique et de réadaptation

JABER Samir – Anesthésiologie-réanimation

JEANDEL Claude-Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

JONQUET Olivier – Réanimation ; médecine d'urgence

JORGENSEN Christian – Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

KOTZKI Pierre Olivier – Biophysique et médecine nucléaire

LABAUGE Pierre – Neurologie

LEFRANT Jean-Yves – Anesthésiologie-réanimation

LEHMANN Sylvain – Biochimie et biologie moléculaire

LUMBROSO Serge – Biochimie et biologie moléculaire

MERCIER Jacques – Physiologie

MEUNIER Laurent – Dermato-vénérologie

MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie

MORIN Denis – Pédiatrie

PAGEAUX Georges – Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PUJOL Pascal – Biologie cellulaire

QUERE Isabelle – Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)

RENARD Éric – Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

REYNES Jacques – Maladies infectieuses, maladies tropicales

RIPART Jacques – Anesthésiologie-réanimation

SOTTO Albert – Maladies infectieuses ; maladies tropicales

SCHVED Jean François – Hématologie ; Transfusion

TAOUREL Patrice – Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle – Génétique

VANDE PERRE Philippe – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc – Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1re classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia – Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine – Nutrition

AZRIA David – Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria – Pédiopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric – Chirurgie digestive

BOURDIN Arnaud – Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles – Pédiatrie

CAMU William – Neurologie

CANOVAS François – Anatomie

CAPTIER Guillaume – Anatomie

CARTRON Guillaume – Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume – Cardiologie

CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation

CORBEAU Pierre – Immunologie

COULET Bertrand – Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe – Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe – Anesthésiologie-réanimation

DAUVILLIERS Yves – Physiologie

DE TAYRAC Renaud – Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John – Cytologie et histologie

DEMARIA Roland – Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DROUPY Stéphane – Urologie

DUCROS Anne – Neurologie

DUPEYRON Arnaud – Médecine physique et réadaptation

FESLER Pierre – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie

GENEVIEVE David – Génétique

GUILLAUME Sébastien – Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUIU Boris – Radiologie et imagerie médicale

HAYOT Maurice – Physiologie

HOUEDE Nadine – Cancérologie ; radiothérapie

KLOUCHE Kada – Réanimation ; médecine d'urgence

KOENIG Michel – Génétique moléculaire

KOUYOUMDJIAN Pascal – Chirurgie orthopédique et traumatologique

LAFFONT Isabelle – Médecine physique et de réadaptation

LAVABRE-BERTRAND Thierry – Cytologie et histologie

LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière

LEMOING Vincent – Maladies infectieuses ; maladies tropicales

LECLERCQ Florence – Cardiologie

MARIANO-GOULART Denis – Biophysique et médecine nucléaire

MATECKI Stéfan – Physiologie

MORANNE Olivier – Néphrologie

MOREL Jacques – Rhumatologie

NAVARRO Francis – Chirurgie générale

NOCCA David – Chirurgie viscérale et digestive

PASQUIE Jean-Luc – Cardiologie

PERNEY Pascal – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

PRUDHOMME Michel – Anatomie

PUJOL Jean Louis – Pneumologie ; addictologie

PURPER-OUAKIL Diane – Pédiopsychiatrie ; addictologie

ROGER Pascal – Anatomie et cytologie pathologiques

TRAN Tu-Anh – Pédiatrie

VERNHET Hélène – Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline – Cancérologie ; radiothérapie

CANAUD Ludovic – Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire

CAPDEVIELLE Delphine – Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud – Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel – Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent – Radiologie et imagerie médicale

DAIEN Vincent – Ophtalmologie

DORANDEU Anne – Médecine légale

FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie

FUCHS Florent – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey – Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile – Rhumatologie

GODREUIL Sylvain – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILPAIN Philippe – Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

IMMEDIATO DAIEN Claire – Rhumatologie

JACOT William – Cancérologie ; Radiothérapie

JEZIORSKI Éric – Pédiatrie

JUNG Boris – Réanimation ; médecine d'urgence

KALFA Nicolas – Chirurgie infantile

LACHAUD Laurence – Parasitologie et mycologie

LALLEMANT Benjamin – Oto-rhino-laryngologie

LE QUINTREC Moglie - Néphrologie

LETOUZEY Vincent – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

LONJON Nicolas – Neurologie

LOPEZ CASTROMAN Jorge – Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

LUKAS Cédric – Rhumatologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas – Radiologie et imagerie médicale

MILLET Ingrid – Radiologie et imagerie médicale

MURA Thibault – Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

NAGOT Nicolas – Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

OLIE Émilie – Psychiatrie d'adultes ; addictologie

NOCCA David – Chirurgie digestive

PANARO Fabrizio – Chirurgie générale

PARIS Françoise – Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

PELLESTOR Franck – Histologie, embryologie et cytogénétique

PASQUIE Jean-Luc – Cardiologie

PEREZ MARTIN Antonia – Physiologie

POUDEROUX Philippe – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

RIGAU Valérie – Anatomie et cytologie pathologiques

RIVIER François – Pédiatrie

ROSSI Jean François – Hématologie ; transfusion

ROUBILLE François – Cardiologie

SEBBANE Mustapha – Anesthésiologie-réanimation

SIRVENT Nicolas – Pédiatrie

SOLASSOL Jérôme – Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre – Dermato-vénérologie

SULTAN Ariane – Nutrition

THOUVENOT Éric – Neurologie

THURET Rodolphe – Urologie

TUAILLON Édouard – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

VENAIL Frédéric – Oto-rhino-laryngologie

VILLAIN Max – Ophtalmologie

VINCENT Denis – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

VINCENT Thierry – Immunologie

WOJTUSCISZYN Anne – Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

1re classe :

COLINGE Jacques – Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila – Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent – Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - Médecine générale

1re classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIÉS - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIÉS - Médecine

BESSIS Didier – Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François – Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

QUANTIN Xavier – Pneumologie

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

VIEL Éric – Soins palliatifs et traitement de la douleur

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe – Échelon Exceptionnel

RICHARD Bruno – Médecine palliative

SEGONDY Michel – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOUX Stéphanie – Biochimie et biologie moléculaire

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère – Génétique

CARRIERE Christian – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale – Épidémiologie, économie de la santé et prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

MCU-PH de 1re classe

BERTRAND Martin – Anatomie

BOUDOUSQ Vincent – Biophysique et médecine nucléaire

BRET Caroline – Hématologie biologique

BROUILLET Sophie – Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

COSSEE Mireille – Génétique Moléculaire

LAVIGNE Géraldine – Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail

MARTRILLE Laurent – Médecine légale et droit de la santé

MATHIEU Olivier – Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin – Biochimie et biologie moléculaire

PANABIERES Catherine – Biologie cellulaire

RAVEL Christophe – Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris – Physiologie

STERKERS Yvon – Parasitologie et mycologie

YACHOUH Jacques – Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERGOUGNOUX Anne – Génétique

CHIRIAC Anca – Immunologie

DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation

DU THANH Aurélie – Dermato-vénéréologie

FITENI Frédéric – Cancérologie ; radiothérapie

GOUZI Farès – Physiologie

HERRERO Astrid – Chirurgie générale

HUBERLANT Stéphanie – Gynécologie obstétrique ; Gynécologie médicale

KUSTER Nils – Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain – Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie

ROUBILLE Camille – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

MCU-MG de 1ère classe

COSTA David

OUDE-ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2ème classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mâtres de Conférences hors classe

BADIA Éric – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HAZAL Nathalie – Biologie cellulaire

Mâtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine – Neurosciences

BERNEX Florence – Physiologie

CHAUMONT-DUBEL Séverine – Sciences du médicament et des autres produits de santé

DELABY Constance – Biochimie et biologie moléculaire

GUGLIELMI Laurence – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HENRY Laurent – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HERBET Guillaume – Neurosciences

LADRET Véronique – Mathématiques appliquées et applications des mathématiques

LAINÉ Sébastien – Sciences du Médicament et autres produits de santé

LE GALLIC Lionel – Sciences du médicament et autres produits de santé

LOZZA Catherine – Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques

MAIMOUN Laurent – Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

MOREAUX Jérôme – Science biologiques, fondamentales et cliniques

MORITZ-GASSER Sylvie – Neurosciences

MOUTOT Gilles – Philosophie

PASSERIEUX Émilie – Physiologie

RAMIREZ Jean-Marie – Histologie

RAYNAUD Fabrice

TAULAN Magali – Biologie Cellulaire

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BIRON-ANDREANI Christine	CASSINOTTO Christophe
AKKARI Mohammed	BLANC Brigitte	CATHALA Philippe
ALRIC Jérôme	BLANCHARD Sylvie	CAZABAN Michel
AMEDRO Pascal	BLANCHET Catherine	CHARBIT Jonathan
AMOUREUX Cyril	BLATIERE Véronique	CHEVALLIER Thierry
ANTOINE Valéry	BOBBIA Xavier	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane
ARQUIZAN Caroline	BOGE Gudrun	COLIN Olivier
ATTALIN Vincent	BOURRAIN Jean Luc	CONSEIL Mathieu
AYRIGNAC Xavier	BOUYABRINE Hassan	

BADR Maliha	BRINGER-DEUTSCH Sophie	CORBEAU Catherine
BAIS Céline	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	COROIAN Flavia-Oana
BARBAR Saber Davide	BRISOT Dominique	COURDRAY Sarah
BASSET Didier	BRONER Jonathan	CRANSAC Frédéric
BATIFOL Dominique	CADE Stéphane	CUNTZ Danielle
BATTISTELLA Pascal	LAZERGES Cyril	DARDALHON Brigitte
BAUCHET Luc	LE GUILLOU Cédric	DAVID Aurore
BENEZECH Jean Pierre	LEGLISE Marie Suzanne	DE BOUTRAY Marie
BENNYS Karim	CAIMMI Davide Paolo	RAPIDO Francesca
BERNARD Nathalie	CARR Julie	RIBRAULT Alice
BERTRCHANSKY Ivan	CARTIER César	RICHAUD-MOREL Brigitte
BIBOULET Philippe	CASPER Thierry	RIDOLFO Jérôme
DENIS Hélène	MARGUERITE Emmanuel	RIPART Sylvie
DEVILLE de PERIERE Gilles	MARTIN Lucille	RONGIERES Michel
DE LA TRIBONNIERE Xavier	MATTATIA Laurent	ROULET Agnès
DJANIKIAN Flora	MEROUEH Fadi	RUBENOVITCH Josh
DONNADIEU-RIGOLE Hélène	MEYER Pierre	SANTONI Fannie DEBIEN Blaise
FAIDHERBE Jacques	MILESI Christophe	DELPONT Marion
FATTON Brigitte	MORAU Estelle	SASSO Milène
FAUCHERRE Vincent	MOSER Camille	SCHULDINER Sophie
FILLERON Anne	MOUSTY Eve	SEGURET Fabienne
FITENI Frédéric	MOUTERDE Gaël	SENESSE Pierre
FOURNIER Philippe	PANSARD Nicole	SKALLI El Mehdi
GAILLARD Nicolas	PERNIN Vincent	SOLA Christelle
GALMICHE Sophie		

GENY Christian	PERRIGAULT Pierre François	SOULLIER Camille
GERONIMI Laetitia	PEYRON Pierre-Antoine	STOEBNER DELBARRE Anne
GINIES Patrick	PICARD Éric	TEOT Luc
GRECO Frédéric	PICOT Marie Christine	THIRION Marina
GUEDJ Anne Marie	PIERONI Laurence	VACHIERY-LAHAYE Florence
GUYON Gaël	POQUET Hélène	VERNES Eric
HENRY Vincent	PUJOL Sarah-Lise	VINCENT Laure
JAMMET Patrick	PUPIER Florence	WAGNER Laurent
JEDRYKA François	QUANTIN Xavier	ZERKOWSKI Laetitia
JREIGE Riad	RAFFARD Laurence	
KINNE Mélanie		
LABARIAS Coralie		
LACAMBRE Mathieu		
LANG Philippe		

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BARATEAU Lucie – Physiologie

BASTIDE Sophie – Épidémiologie, économie de la santé et prévention

CAZAUBON Yoann – Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

DAGNEAUX Louis – Chirurgie orthopédique et traumatologique

DUFLOS Claire – Biostatistiques ; informatique médicale et technologies de la communication

GOULABCHAND Radjiv – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

LATTUCA Benoit – Cardiologie

MARIA Alexandre – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

MIOT Stéphanie – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

SARRABAY Guillaume – Génétique

SOUCHE François-Régis – Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Morin, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Recevez toute ma reconnaissance, pour votre implication dans notre formation, pour avoir été disponible et à l'écoute, malgré votre emploi du temps très chargé. Je tiens à vous exprimer mon admiration, pour votre investissement au quotidien et votre bienveillance auprès des patients, de leur famille, et de votre service.

À Monsieur le Professeur Geneviève, pour votre encadrement autour de ce beau et vaste sujet. Votre regard sur ce travail m'a été essentiel. Je vous remercie pour votre disponibilité, et votre enthousiasme à propos de mon travail. Qu'il est encourageant de travailler aux côtés d'un Professeur passionné !

À Madame le Professeur Paris, pour avoir accepté d'évaluer mon travail. Merci pour votre aide au cours de ma formation théorique, pour votre partage de connaissances en endocrinologie. Je suis enthousiaste à l'idée de travailler de nouveau à vos côtés pendant les trois années à venir.

À Monsieur le Docteur Amouroux ; Cyril, merci de m'avoir fait confiance en me proposant – aussi naturellement, et ce avant même mes premiers pas à Arnaud de Villeneuve – d'encadrer mon travail de thèse, et tout mon internat. Merci pour ta disponibilité, ta réactivité, tout ce que tu m'as appris sur ce semestre de consultations, ton humour sans langue de bois. L'idée de travailler de nouveau ensemble me ravit.

À Anne-Laure et au Docteur Duflos, pour leur aide précieuse à la réalisation des résultats et des statistiques de ce travail.

Au Professeur Edouard, merci pour ton expertise sur ce vaste sujet du retard statural, et ton intérêt à propos de l'avancée de mon travail.

À ma famille

À mes parents, je vous présente aujourd'hui mon plus beau bulletin. Merci pour tout l'amour que vous nous apportez, et les belles valeurs que vous nous transmettez au quotidien, à Jéhane et à moi. Merci de m'avoir soutenue, tout au long de ces études, dans tous mes projets. Promis, c'est sans rancune pour les caleçons en velours colorés.

Maman, merci de m'avoir aidée à prendre du recul, d'avoir eu l'oreille attentive et les mots justes pour me calmer et me recentrer dans mes moments de doute ou de stress. Papa, merci pour ton humour, mais surtout pour ton altruisme. Merci de prendre autant soin de nous au quotidien.

À ma sœur, Jéhane, pour la belle relation de complicité qu'on a construite au fil des années. Quand on pense je te faisais fuir de ma chambre avec la photo de la sorcière dans Blanche-Neige... Merci pour ton soutien, pour ta maturité malgré ton côté tête en l'air qui fait tout ton charme, merci d'être la belle personne que tu es. « *Oups* », j'allais oublier, bien sûr je viendrai te voir même à Paris, et pas juste pour Noël, Thanksgiving et le 11 octobre !

À mes cousines Sirine et Anya, ces filles géniales et si modestes qu'elles s'en rendent à peine compte. Si différentes et c'est ce qui fait notre force, complices malgré la distance, merci d'avoir été aussi présentes pour moi depuis toutes ces années, de savoir aussi bien m'écouter et me conseiller.

À ma tante Hadjira, pour tous ces bons moments passés ensemble jusqu'en Jordanie, pour ces bons petits plats qui m'impressionnent autant qu'ils me régaler.

À ma tante Dalila, merci pour ton soutien, et particulièrement sur ces premières années d'études à Lille. Je t'en suis extrêmement reconnaissante.

À ma Cath, quelle ironie du sort que de savoir que je discute aujourd'hui diététique avec les enfants, quand on sait que tout a commencé avec Amélie Ramolla ! Merci pour tout. À Fred, à quand la prochaine partie de cyclistes dans le sable ? Le temps passe bien trop vite, je suis heureuse d'avoir pu passer autant de vacances avec vous, Constance, Lesly et Amaury (même quand il me cassait les oreilles avec ces chants... « *Pour moi!!!* »).

À Robert et Céline pour nos moments passés ensemble toujours aussi précieux. Je me souviendrai toujours de ce beau Noël à Albiez, (et Robert... Je me souviendrai toujours aussi de notre soirée du 12 juillet 98... !). À Vic, Ambre et Robin, parce que ce n'est pas parce que vous n'étiez pas nés à l'époque que je vais vous oublier !

À tous mes autres oncles et tantes, que je ne pourrai pas tous citer tant la famille est grande. Enfin on pourra arrêter de compter mes années d'études en nous demandant à combien j'en suis arrivée ! À Didi, tu vois, on a quand même fini par faire de moi un médecin !

À Mehdi, Nessim, Inès, Neïma, Iliès, Yacine, Syhem, à tous mes cousins et cousines. Quelle chance d'avoir pu grandir entourée de tant de partenaires de jeu : nos parties de « grand-mère aimes-tu », les Fort Boyard dans le jardin de Marly, nos expéditions « lointaines » sur l'espace vert de la rue des Anémones, les danses, les spectacles...

À ma grand-mère, sans aucun doute tes bonnes crêpes ont contribué à ma réussite tellement j'en ai mangé. À mes grands-parents, d'où que vous me voyez, je partage avec vous cette belle réussite.

Aux amis Nordistes, qui me faites parfois regretter quand je viens vous voir (quelques instants, le temps de lever la tête vers le ciel gris), d'avoir quitté notre belle ville de Lille.

À Perrine, finalement tu as été bien inspirée de venir me conter ta belle histoire ce soir-là à Hendaye, on ne s'en sort pas trop mal pour des « *même pas copines* » je trouve. Merci pour tout, et surtout d'être aussi folle que moi.

Aux Kiwis, les fameux... Merci pour tout, et même pour tous les points de vie que vous m'avez fait perdre. Babass, pour m'avoir trainée à Boubou city pour ces 5 semaines au top, et la confiance que tu m'as accordée le jour de ton mariage. PAG, si j'avais imaginé tout ça la première fois qu'on s'est adressé la parole en P1... ! Flo, ta sincérité en amitié m'impressionnera toujours, et ton rire aussi. Denis, pour nos échanges toujours aussi riches, on verra ce que ça donnera en anglais. Alex, notre démon hypersensible, et le plus beau des oiseaux. Vincent, si sage... en apparence, Edy et tes avis si mesurés sur bien des sujets, et César, la plus forte des belinettes.

À mes belles brebis ; Claire et ses petits plans recettes, Manon et nos moments potins-confidences, et Charlotte grâce à qui nos retrouvailles sont toujours de superbes réussites. À Léon notre premier mini-kiwi.

À Alice et Mathilde, parce que chaque retrouvaille c'est finalement comme si on ne s'était jamais quittées, malgré la distance et nos chemins de vie bien différents.

À Philippe, pour cette amitié de nos ED de P2 (elle était belle cette bande des « 3J » !), aux retrouvailles dans le Sud 10 ans plus tard.

À Stéphanie, Mathilde, Vivien, Antoine, Gabin, 10w, QDH, Thomas et Pauline, à Valentine, Antoine et Ambroise que j'ai eu la chance de rencontrer, je garde avec vous tous des souvenirs précieux.

À Brice, il suffit de revoir les premières photos ensemble pour se rendre compte qu'on en a parcouru du chemin depuis les tignasses à type de palmier et chou frisé. À sa belle Clem... Ta bonne humeur et ton accueil si chaleureux, on pourrait croire que tu viens du Nord !

À tous les dunkerquois et les lillois qui ont partagé un bout de chemin avec moi : à Diane, Quentin, Thomas, Florian avec qui je bossais en P1, à Adam qui m'a annoncé mes résultats... À Aurélien, Vincent, Simon, Camille, Marine, Sarah.

Aux sudistes

À Anaïs, premier repère en pédiatrie à Béziers et tellement plus depuis. À Marion, la distance cette année n'a finalement fait que renforcer notre belle amitié. Les filles, merci pour tout ce qu'on a partagé depuis 4 ans, pour votre sincérité, vos coups de folie, votre bonne humeur.

À tous les biterrois... quel semestre ! Merci à tous. Sarah, la fêtarde folle même si tu triches un peu avec tes siestes, Dorian notre meilleur barman... Si j'avais imaginé en vous rencontrant qu'on allait passer une nuit avec des ânes nains albinos. Claire ma voisine de chambre, et Arthur, vous qui paraissez si sages et pourtant toujours prêts à faire la fête ! Boris et ta si belle imitation de l'accent bisontin, Tayma, ta générosité et tes bons petits plats (que je préfère à la goutte...), Lucas pour des beaux pas de danse, Fab' et tes blagues (jamais lourdes ! *Hmm*), Constant, ton dynamisme et ta bonne humeur, Manon ton légendaire twerk, Vass et tes « *pour combien* » pour

le moins... délirants, PB à la fois cuistot en chef, concierge et coloc' de qua-li-té, et Mémé, la plus belle et la plus attachante des commères.

À Lisa, Victoria et leur rire incroyable, à Romain qui a dû nous supporter, merci pour cette belle expérience de coloc.

À Juliette, première rencontre dans le sud, une année en tant que co-interne et bien plus en tant qu'amie. À tous nos moments à refaire le monde, et à toutes les soirées partagées.

À Vincent, ton côté roi de la fête je l'ai assez vite perçu, mais je suis très heureuse d'avoir eu la chance de te connaître assez bien pour découvrir toute ta sensibilité, et notre passion commune pour les courbes de croissance. Merci pour ce semestre de folie aux urgences.

À Caro : quel sacré personnage, merci pour ta gentillesse et ton (tes) grain(s) de folie.

À tous mes autres co-internes, de promo ou de stages : Aymeric pour ce semestre de néonate, Cécile et Lison, que j'espère continuer d'apprendre à connaître. À la bande de mecs de Béziers, quelle fine équipe... À Mathilde et Maxime, à Margot, à Julie et Guillaume. Au groupe des urgences péd, quel été incroyable : Adèle, Kenza, Vincent chevelu, Quentin, Alice, merci de m'avoir fait autant rire. À Julie, pour le WEI et pour ces soirées « *recueil de thèse & bouffe party* ».

Aux petites zoulettes toulousaines ; Flora, Blandine, et Pauline et Antoine le duo infernal, belle expérience cette coloc, à défaut de n'avoir pas pu profiter plus avec vous, vous avez quand même eu la chance de me voir dans mes plus beaux états sur ces dernières semaines.

À mes co-internes de Purpan ; Aurélie, Myriam et Marine mon petit coup de foudre 2021 ; je résumerai le stage et toutes nos petites histoires par : « *rêvez votre vie en couleurs, c'est le secret du bonheur* » !

À Quentin, merci pour tous ces bons moments et ces escapades « *nature* » qui ont été de véritables bouffées d'oxygène pendant mon internat.

À Josy et Michel, quel bonheur de vous avoir à nos côtés, impossible d'évoquer mon petit bout de vie ici sans penser à vous. Merci de nous avoir tant de fois conté vos belles histoires de vie, on les dévore toujours autant que vos bons petits plats. J'espère que vous m'en raconterez encore, quand vous serez vieux.

À Iman et Edward, merci pour ces belles années tétéghémoises, quel privilège d'être en même temps gardée par sa nourrice et en train de jouer chez sa super copine !

À Hayat et Abderrahmane, merci de m'avoir baignée dans tant de bienveillance dès le berceau... Quelle chance ! À Aadil, Riam, Réda, et Zakaria, je vous embrasse très fort.

Aux médecins que j'ai croisés au cours de mon parcours, et qui, parfois sans le vouloir ont participé à me faire devenir le médecin que je suis aujourd'hui.

À Amélie, Martin et Mélany, pour m'avoir accompagnée dans mes premiers pas de bébé interne pédiatre FFI à Valenciennes.

À l'équipe du CH de Béziers, qui m'a encadrée lors de mon premier semestre et que je vais me faire un plaisir de retrouver en tant que Docteur.

Aux médecins de Nîmes, très belle année parmi vous en néonatalogie puis en pédiatrie.

À la neuropédiatrie, mes premiers pas sur Montpellier et je n'ai pas été déçue. Vous m'avez fait douter de mon orientation sur la suite de mon internat tant votre accueil a été bon et votre investissement auprès des internes important, malgré votre charge de travail.

Aux médecins avec qui j'ai pu bosser sur Arnaud de Villeneuve, merci pour ces très bons semestres en gastro et aux urgences. Mention spéciale bien sûr pour le service de néphro-endoc, merci à Fabienne, Claire, Wafa et Agnès. Merci à Julie, Floriane et Marc même si j'ai un peu moins travaillé avec vous, ça sera un plaisir de tous vous retrouver.

À l'équipe d'endocrinologie de Toulouse, merci pour votre accueil dans le service, ce stage restera une expérience intéressante pour mon parcours professionnel.

Bien évidemment, un grand merci à toutes les équipes paramédicales, j'ai adoré (même si j'ai aussi « *un peu* » râlé) travailler en équipe avec vous tous. Vos rires, vos compliments et encouragements tout au long de mon internat ont été très importants pour moi.

Enfin, merci à tous ceux que je n'ai pas cités aujourd'hui, qui font ou ont fait partie de ma vie, ou que j'ai pu oublier, mais mes remerciements sont déjà plus longs que ma discussion...

Liste des abréviations

ACGM : collège américain de génétique médicale

ACPA : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN

CGH array : Array Comparative Genomic Hybridization

CHU : centre hospitalier universitaire

CNV : variation du nombre de copies d'un gène

DS : déviation standard

MOC : maladie osseuse constitutionnelle

NGS : panel de gènes (next generation sequencing)

GH : hormone de croissance (growth hormon)

GHD : déficit en hormone de croissance (growth hormon deficiency)

PAG : petit pour l'âge gestationnel

PTH : parathormone

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

rhGH : hormone de croissance (recombinant human growth hormon)

SGA : small for gestationnal age

Mots clés

Retard statural, maladie osseuse constitutionnelle, dysplasie squelettique, petite taille idiopathique, génétique

SOMMAIRE

1-	INTRODUCTION.....	32
2-	MATERIEL ET METHODE	37
A-	Type d'étude	37
B-	Population de patients.....	37
C-	Recueil des données	37
D-	Critères et outils d'exploration d'insuffisance staturale.....	38
E-	Formation des groupes de la cohorte.....	39
F-	Description et comparaison des groupes	41
G-	Analyse statistique.....	41
3-	RESULTATS.....	42
A-	Population générale.....	42
B-	Différents diagnostics posés :	45
	1)- Répartition des étiologies retrouvées.....	45
	2)- Diagnostics génétiques	45
	3)- Diagnostics de GHD et traitement par GH (dans l'indication GHD).....	47
C-	Comparaison des différents groupes de patients.....	47
D-	Analyse des pratiques au sein de l'unité d'endocrinologie pédiatrique.	49
	1)- Patients dont l'étiologie du retard statural n'a pu être trouvée	49
	2)- Perdus de vue.....	51
	3)- Délais de consultation et retard de prise en charge	52
4-	DISCUSSION	53
5-	CONCLUSION.....	60
6-	BIBLIOGRAPHIE	61
7-	ANNEXES	65
	Annexe 1 : arbre diagnostique devant un retard statural chez un enfant né PAG.....	65
	SERMENT	67
	RESUME.....	68

1- INTRODUCTION

Le retard statural représente le premier motif de consultation en endocrinologie pédiatrique.

Il est défini par une taille $< -2DS$ sur les courbes de référence pour une population donnée, et concerne 2,5% de la population (1).

Les étiologies de retard statural sont multiples.

Elles comprennent d'une part des pathologies acquises, qu'il convient de savoir dépister après un premier interrogatoire adapté, l'analyse de la courbe de croissance, la réalisation d'un âge osseux et d'un bilan biologique dit de première ligne.

Ces pathologies comprennent des atteintes :

- Endocriniennes : déficit en hormone de croissance acquis (tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire, dont la plus fréquente est le craniopharyngiome, irradiation crânienne, hydrocéphalie, traumatisme crânien, ou idiopathique) puberté précoce ou avancée pouvant induire une petite taille à la fin de la croissance, retard pubertaire induisant un infléchissement statural, hypothyroïdie, hypercorticisme (le plus souvent iatrogène) ;
- Gastroentérologiques : insuffisance nutritionnelle, malabsorption type maladie cœliaque, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ;
- Rénales : tubulopathies, insuffisance rénale chronique ;
- Autres : anémie chronique, pathologie inflammatoire type arthrite juvénile, ou toute autre pathologie chronique (mucoviscidose, insuffisance cardiaque, hépatique ou déficit immunitaire), rarement diagnostiquée sur le retard statural.

D'autre part, on retrouve des pathologies génétiques appelées aussi congénitales :

- Déficit en GH congénital, isolé ou associé à une insuffisance des autres axes hypophysaire : hypoplasie de l'antéhypophyse, post-hypophyse ectopique avec ou sans interruption de tige pituitaire, dysplasie septo-optique.

- Syndromiques : Turner, Noonan, Silver Russel, KBG, 3M, etc.
- Maladies osseuses constitutionnelles (MOC) : dyschondrostéose (Léri Weil syndrome), achondroplasie, hypochondroplasie, agrécyanopathies (ACAN), collagénopathies, fragilités osseuses, dysostoses, iPPSD (inactivating PTH/PTHrp Signalling Disorder), etc.

Lorsqu'aucune étiologie au retard statural n'est retrouvée, on parle de petite taille idiopathique, « qui existe par soi-même » ou « d'origine non connue ». Cette entité reste un diagnostic d'élimination.

La définition et la prévalence de ce qu'on considère être une « petite taille idiopathique » évolue au fil des découvertes en génétique. Les premières définitions avant le développement des analyses en biologie moléculaire évoquaient déjà la nécessité d'une taille proportionnée, sans évoquer spécifiquement la notion de recherche génétique (2).

Progressivement, sont apparues les notions de recherche d'anomalie chromosomique (1) et de dysplasie squelettique (3), avant de pouvoir conclure à une petite taille idiopathique.

Aujourd'hui, cette notion est de plus en plus remise en question (4).

De façon globale, la taille serait au moins à 80% définie par une héritabilité familiale (5,6).

L'insuffisance staturale peut être expliquée sur le plan génétique par l'existence d'atteintes monogéniques, où l'anomalie d'un seul gène peut être responsable du retard statural (*SHOX*, *FGFR3*, *ACAN*...), mais aussi par des variations du nombre de copies d'un gène (CNVs) (7).

Certains de ces CNVs sont plus communément retrouvés et ont un faible impact sur la taille (8), mais l'association de plusieurs variants peut expliquer un retard statural : on parle alors de polygénisme. D'autres sont plus rares, mais avec un impact plus important sur la taille, dont certains sont localisés dans des régions connues et impliquées dans des atteintes monogéniques de retard statural (9).

La plupart des variants et des anomalies monogéniques responsables de retard statural ne sont pas des anomalies de l'axe GH/IGF1, mais sont impliqués dans des anomalies de la plaque de croissance : matrice extracellulaire (*ACAN*), facteurs intracellulaires (*SHOX*, *PTPN11*), ou des facteurs paracrines (*FGFR*) (8,9).

En ce qui concerne les maladies osseuses constitutionnelles, il en existe plus de 400, avec plus de 350 gènes identifiés sur les vingt dernières années (10,11).

Dans certains cas, l'examen clinique lors de la première consultation va être très évocateur d'une pathologie monogénique. Dans d'autres, les signes cliniques seront légers à absents.

En 2008, un consensus rédigé par un comité d'experts en endocrinologie pédiatrique (European Society for Pediatric Endocrinology, GH Research Society, et Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) (2) recommandait :

- La réalisation de radiographies squelettiques en cas d'identification de disproportion de la taille à l'examen clinique ou un écart important à la taille cible parentale.
- Et l'analyse du gène *SHOX* en cas de suspicion clinique de dyschondrostéose.

Dans le même temps, en 2009, le collège américain de génétique médicale préconisait dans ses recommandations, la réalisation systématique de radiographies squelettiques en cas de petite taille isolée afin de ne pas conclure à tort à une petite taille idiopathique, puis la réalisation d'analyse du gène *SHOX* en cas d'anomalie radiographique, et la réalisation d'une CGH Array (Array Comparative Genomic Hybridization) ou ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) en cas d'association syndromique au retard de croissance (14).

Actuellement, alors que le caryotype reste l'examen de première intention indiqué chez les filles pour le diagnostic du syndrome de Turner, de plus en plus d'études mettent en avant l'intérêt en termes de rentabilité diagnostique, de réaliser des examens complémentaires systématiques en cas de retard statural non expliqué.

Ainsi, dans l'étude de Flechtner *et al*, la réalisation systématique de radiographies squelettiques puis d'analyse génétiques à la recherche de dyschondrostéose (*SHOX*) et hypochondroplasie (*FGFR3*) a permis de mettre en évidence des anomalies radiographiques en faveur de dysplasies squelettiques dans : 21,8% des cas de patients initialement classés dans les patients avec petite taille idiopathique, confirmées génétiquement (lorsque l'analyse a été réalisée) dans 61% des cas pour la dyschondrostéose, et 30% des cas pour l'hypochondroplasie (15).

Dans d'autres travaux, l'analyse systématique du gène *SHOX* en cas de retard statural non expliqué, a permis le diagnostic de dyschondrostéose chez 2,4 à 15% des patients (14, 15).

Une approche également utilisée est celle de l'analyse de panels de gènes (Next Generation Sequencing NGS), impliqués dans les retards staturaux. Les travaux de Yang *et al*, ont permis 8 diagnostics sur 91 patients analysés par un panel de 166 gènes (18).

Enfin, la réalisation systématique d'exomes, qui analyse la partie codante du génome, a permis un diagnostic génétique dans 35,7% à 52% des cas (17, 18).

Lorsqu'un patient est adressé en consultation de génétique, l'approche du généticien va donc de plus en plus tendre à la réalisation d'analyses génétiques larges pour optimiser la rentabilité diagnostique.

Mais ces analyses génétiques restent coûteuses, et ne sont pas réservées à l'ensemble des patients consultant pour retard statural.

Tout l'enjeu lors d'une consultation de pédiatrie, est donc de diagnostiquer toute pathologie pouvant être responsable du retard statural, d'identifier les critères pouvant faire évoquer une pathologie monogénique, et d'organiser ou d'orienter en cas de bilan initial normal, les explorations génétiques adaptées, pour ne pas conclure à tort à une « petite taille idiopathique ».

Les raisons de l'importance de ce diagnostic sont multiples :

- Ne pas méconnaître une pathologie générale chronique qui pourrait être traitée,
- Dépister les complications pouvant s'associer au retard statural en cas de pathologie congénitale afin de mieux accompagner le patient dans son parcours de soin, qui pourra alors être plus adapté. On peut citer par exemple :
 - les anomalies et complications cardiaques, endocriniennes ou auto-immunes dans le syndrome de Turner,
 - les douleurs ou déformations squelettiques dans les maladies osseuses constitutionnelles,
 - les anomalies ophtalmologiques associées à un type de myopie ou astigmatisme dans le syndrome KBG,
 - l'atteinte cardiaque dans le syndrome de Noonan, etc.
- Proposer un traitement lorsque cela est possible : indication d'un traitement par hormone de croissance recombinante pour les syndromes de Turner, dyschondrostéoses, et syndrome de Noonan alors qu'il est contre-indiqué dans le syndrome de Bloom (21).
- Organiser en cas de pathologie génétique, un conseil génétique pour dépistage de la pathologie dans le reste de la famille, et connaître les modalités de transmission.

L'objectif principal de cette étude, était d'identifier, à l'aide des données pouvant être rapidement collectées lors d'une consultation d'endocrinologie pédiatrique, des éléments pouvant nous orienter vers une étiologie génétique monogénique de retard statural, notamment une maladie osseuse constitutionnelle, afin d'orienter les recherches génétiques et améliorer la prise en charge du patient.

La seconde partie de ce travail était de faire une évaluation des pratiques cliniques actuelles au sein de l'unité d'endocrinologie pédiatrique, en ce qui concerne les diagnostics posés de retard statural, et la prise en charge des patients : examens complémentaires réalisés, orientation des patients.

2- MATERIEL ET METHODE

A- Type d'étude

Cette étude rétrospective observationnelle et analytique, a été réalisée à partir d'une cohorte de patients de l'unité d'endocrinologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier, entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2018.

B- Population de patients

La population étudiée était les enfants mineurs, de la naissance à 18 ans (exclus), consultant pour la première fois dans l'unité d'endocrinologie pédiatrique du CHU de Montpellier. Ces enfants consultaient pour avis sur leur taille, et présentaient donc une suspicion de retard statural.

Afin de cibler au mieux l'inclusion des patients, ils devaient avoir été vus en consultation par l'un des trois médecins endocrino-pédiatres référents dans l'unité, ayant exercé sur toute la période.

Les patients ne possédant aucun critère d'exploration de la croissance ont été secondairement exclus.

C- Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir de la base de données informatique des dossiers de patients du CHU (logiciel DXCARE), après l'accord de l'Institutional Review Board (IRB). L'étude a également été enregistrée dans la base de données internationale ClinicalTrials.gov.

Les variables recensées pour chaque patient étaient :

- le sexe,
- le terme de naissance,
- les antécédents principaux,

- la taille des parents (en valeur absolue et en déviation standard (DS)),
- la taille cible parentale,
- l'âge à la première consultation,
- les biométries (poids, taille) de naissance et à la première consultation (en valeur absolue et en DS),
- l'analyse de la courbe de croissance avec le délai depuis le début d'infléchissement statural si concerné,
- le département d'origine,
- la réalisation ou non des examens complémentaires suivants : biologie standard de première ligne, test de stimulation en hormone de croissance, âge osseux, radiographies de squelette, test génétique,
- leurs éventuelles anomalies,
- l'évocation ou non de rencontrer un généticien et si concerné, le délai entre la première consultation en endocrinologie et la consultation de génétique,
- et enfin, lorsque cela était possible, le diagnostic posé par le praticien à l'issue des explorations complémentaires.

D- Critères et outils d'exploration d'insuffisance staturale

Les critères utilisés pour l'indication ou non de l'insuffisance staturale étaient les suivants :

- Une taille $\leq -2DS$, selon les courbes de Sempé (22), les nouvelles courbes de croissance AFPA- CRESS/Inserm -CompuGroup Medical 2018 n'étant pas encore disponibles sur la période de recueil de données ;
- Un écart par rapport à la taille cible parentale $< -1,5DS$;
- Un infléchissement statural, considéré significatif lorsque la vitesse de croissance était ralentie depuis au moins 1an, avec la perte d'au moins $-0,5DS$ en 1 an.

Les examens complémentaires réalisés ont été divisés en deux sous-catégories, même si en pratique pour des raisons d'organisation pratique ils pouvaient avoir été réalisés dans le même temps :

- Première ligne : âge osseux, et biologie de base comprenant une numération formule sanguin, un ionogramme, un bilan rénal et hépatique, un bilan inflammatoire et des Ac anti-transglutaminases ; et test dynamique de stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance.
- Seconde ligne : radiographies de squelette, analyse génétique et/ou avis auprès d'un généticien de l'équipe de génétique médicale du CHU.

E- Formation des groupes de la cohorte

Avant la formation des groupes, ont été exclus : les patients ayant eu un ralentissement pubertaire simple avec réaccélération spontanée de la croissance avec la puberté ; les patients nés PAG (Petit pour l'Age Gestationnel), avec un retard statural en cours de rattrapage ; ainsi que les patients ayant interrompu leur suivi médical avant réalisation d'examens complémentaires permettant de poser un diagnostic d'insuffisance staturale (sortis de filière).

La cohorte a ensuite été divisée en 4 groupes :

- « Pathologie monogénique certaine » : patients chez qui une pathologie génétique monogénique a pu être mise en évidence, et pouvant expliquer à elle seule l'insuffisance staturale. Dans ce groupe, un sous-groupe a été identifié, celui des patients atteints d'une maladie osseuse constitutionnelle.
- « Pathologie monogénique exclue » : patients pour lesquels un autre diagnostic que génétique a été posé, et pouvant expliquer le retard de croissance.
- « Maladie osseuse constitutionnelle probable » : patients pour lesquels aucun diagnostic génétique n'a été retenu à l'issue des explorations, mais des anomalies radiologiques ont été mises en évidence, évoquant un diagnostic de maladie osseuse constitutionnelle.

- « Maladie osseuse constitutionnelle possible » : patients pour lesquels un diagnostic de GHD avait été posé et un traitement instauré, ayant au bout d'un an minimum de traitement une réponse insuffisante à l'hormone de croissance, soit une accélération de la taille inférieure à +0,5DS à un an d'introduction du traitement (23).

Le reste des patients, non inclus dans les groupes, étaient des patients pour lesquels :

- Aucun diagnostic n'a été retenu permettant d'expliquer le retard statural, malgré la réalisation de l'ensemble des examens complémentaires (sans anomalie radiologique).
- Les explorations n'étaient pas complètes : soit parce que des examens de deuxième ligne d'exploration n'avaient pas été réalisés, soit les patients dont la croissance avait été considérée comme normale par le praticien alors qu'ils possédaient au moins l'un des critères d'exploration décrits ci-dessus.
- Il existait un PAG à la naissance, c'est-à-dire avec une taille inférieure à -2DS selon les courbes de Olsen (24) (25) ; qui était en cours de rattrapage au moment de la consultation, ou rattrapé après un traitement par hormone de croissance.

Concernant les patients dont le diagnostic de déficit en hormone de croissance a été posé (un ou deux test(s) dynamique(s) de stimulation de GH déficitaire, avec hypoplasie hypophysaire ou non) ; la réponse au traitement par hormone de croissance a été analysée.

Un traitement était considéré comme efficace et donc le patient inclus dans le groupe «Maladie monogénique exclue», si on observait une accélération de la taille d'au moins 0,5DS à un an d'introduction du traitement (23). Les patients non traités car ayant une vitesse de croissance suffisante après simple surveillance clinique, ont également été classés dans ce groupe.

Les patients étaient classés dans le groupe «Maladie osseuse constitutionnelle possible» si la réponse au traitement était insuffisante après au moins un an de traitement.

Enfin, les patients perdus de vue et ceux dont le traitement avait été introduit depuis moins d'un an, dont la réponse n'a pas pu être évaluée, n'ont été classés dans aucun des groupes.

F- Description et comparaison des groupes

Les patients des groupes « Maladie monogénique certaine » et « Maladie monogénique exclue » ont été comparés, afin de mettre en évidence des éléments, facilement identifiables lors d'une première consultation, pouvant permettre de recommander une recherche de maladie monogénique dès le début des explorations.

Ces mêmes facteurs ont secondairement été décrits, chez les patients présentant des anomalies radiographiques sans diagnostic posé, et chez les patients dont le diagnostic de déficit en GH doit être remis en cause, et donc pour qui un diagnostic de maladie osseuse constitutionnelle a été considéré comme probable ou possible.

G- Analyse statistique

Une description globale de l'échantillon a été réalisée, en effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives, et en moyennes et écart type pour les variables quantitatives.

La comparaison entre les groupes « Maladie monogénique certaine » et « Maladie monogénique exclue » a été réalisée pour les variables qualitatives à l'aide d'un test du chi-deux de comparaison de pourcentage d'effectif, et lorsque les conditions d'application du chi-deux n'étaient pas présentes, celui-ci a été remplacé par un test non paramétrique de Fischer. Pour les variables quantitatives, un test de Student de comparaison de moyenne a été utilisé, et remplacé par un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney (WMW) lorsque les conditions d'application du test de Student n'étaient pas présentes.

Les tests ont été effectués avec un risque α de 5%, et présentés avec un p de significativité.

3- RESULTATS

A- Population générale

En 2017 et 2018, 479 patients ont consulté pour avis sur leur taille dans le cadre d'une insuffisance staturale, et ont été inclus dans cette étude. Sur le plan géographique, 83,9% des patients habitaient l'Hérault ou le Gard (*Figure 1*).

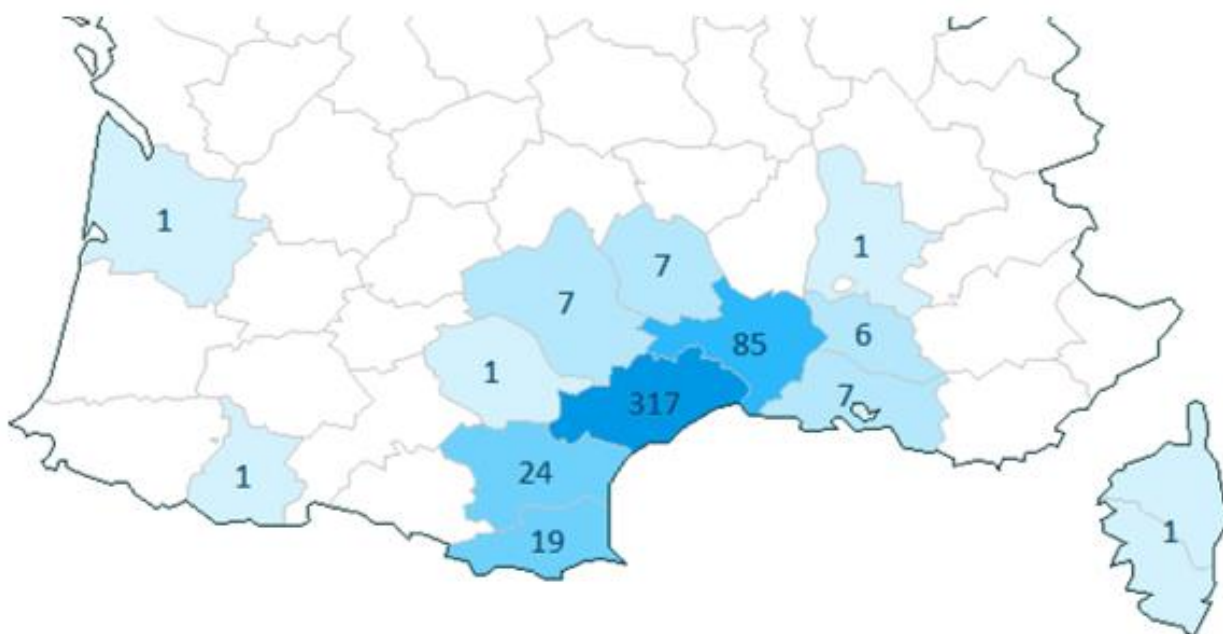


Figure 1 : Répartition géographique des patients de la cohorte

Parmi ces 479 patients, 35,7% (N= 171) ne possédaient pas de critère d'exploration et ont été exclus de l'étude.

Le « Flow chart » de l'étude est présenté dans la *Figure 2*, et les principales caractéristiques des patients, sont présentées dans le *Tableau 1*.

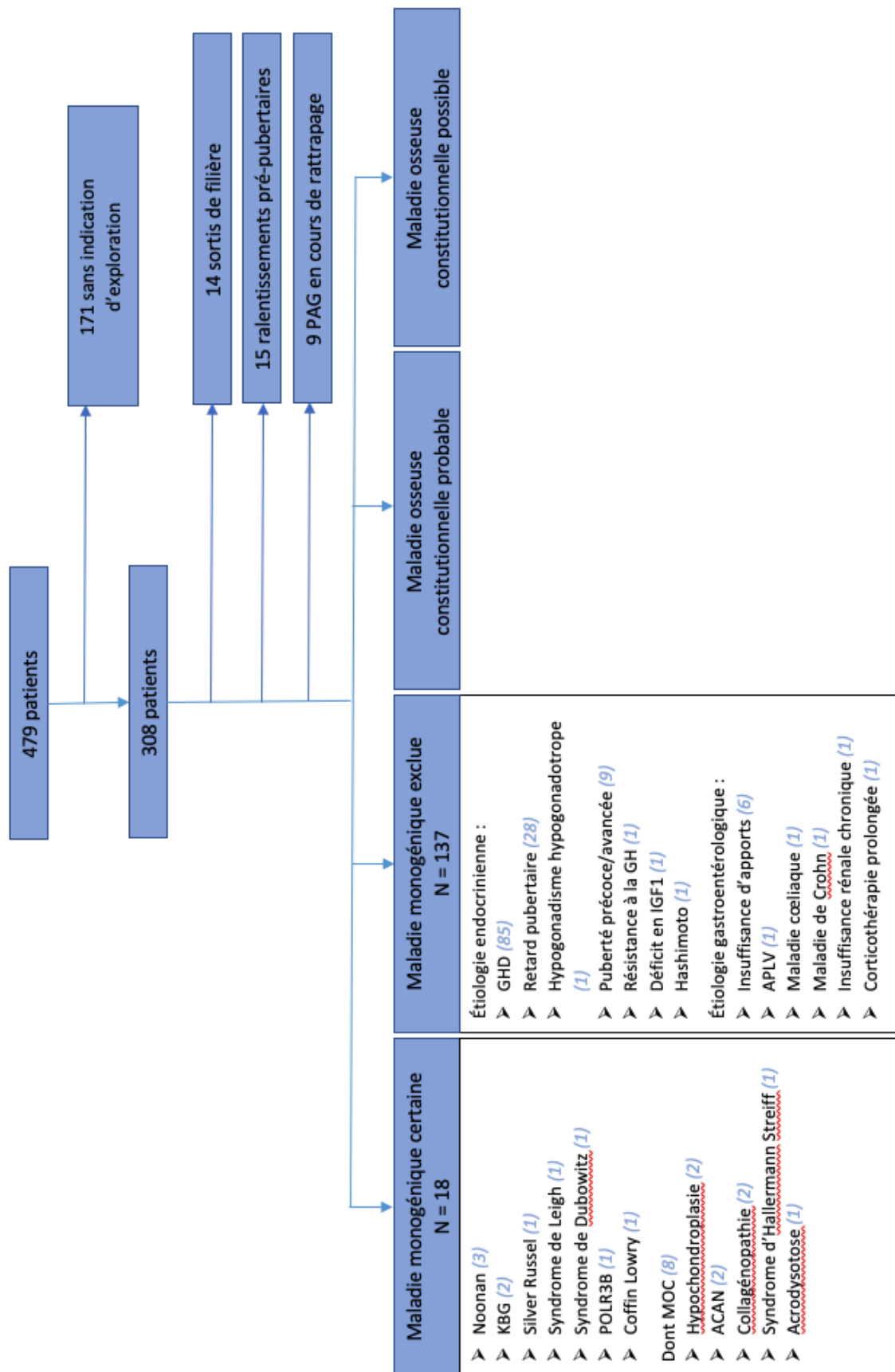


Figure 2 : « Flow chart » de l'étude et des différents diagnostics de retard statural

Caractéristiques	Cohorte totale N = 308	Nés eutrophes N = 238	Nés PAG N = 70
Age- année <i>M</i> (\pm ET)	9,89 (\pm 4,15)	10,67 (\pm 3,76)	7,23 (\pm 4,3)
Sexe <i>N</i> (%)			
Féminin	124 (40,26)	87 (36,55)	37 (52,86)
Masculin	184 (59,74)	151 (63,45)	33 (47,14)
Taille <i>M</i> (\pm ET)	-1,90 (\pm 0,93)	-1,75 (\pm 0,88)	-2,41 (\pm 0,91)
Taille < 2DS <i>N</i> (%)	122 (39,61)	74 (31,09)	48 (68,57)
Δ TCP (<i>M</i> \pm ET)	-1,67 (\pm 1,09)	-1,62 (\pm 1,00)	-1,85 (\pm 1,37)
Δ TCP < -1,5DS <i>N</i> (%)	170 (57,82)	130 (56,52)	40 (62,50)
Parent < -2DS <i>N</i> (%)	46 (15,54)	29 (12,50)	17 (26,56)
Stade Tanner <i>N</i> (%)			
Tanner 1	200 (65,36)	146 (61,86)	54 (77,14)
Tanner 2	60 (19,61)	54 (22,88)	6 (8,57)
Tanner 3	19 (6,21)	15 (6,36)	4 (5,71)
Tanner 4 et +	27 (8,83)	21 (8,90)	6 (8,58)
Infléchissement statural			
<i>N</i> (%)	195 (66,78)	170 (75,89)	25 (36,76)
Années <i>M</i> (\pm ET)	3,63 (2,69)	3,61 (2,66)	3,74 (2,93)

Δ TCP : écart à la taille cible parentale

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients de la cohorte

Le patient le plus jeune avait 10,5 mois, et le plus âgé 17,9 ans, avec une médiane à 11ans.

Parmi les patients ayant une taille inférieure à -2DS à la consultation, 33,9% étaient nés PAG, alors que les patients nés PAG ne représentaient que 22,7% de la cohorte.

B- Différents diagnostics posés :

1)- Répartition des étiologies retrouvées

Les étiologies retrouvées étaient réparties de la façon suivante : pathologies endocriniennes 50,9% ; pathologies génétiques 5,8%, gastroentérologiques 2,9%, PAG en cours de rattrapage 2,9%, autres 0,6%.

Dans 27,3% des cas, aucun diagnostic n'a été posé.

2)- Diagnostics génétiques

Au total, une pathologie génétique a été retrouvée chez 5,8% des patients inclus dans cette étude (N=18).

Parmi ces 18 patients, 50% avaient été orientés vers les généticiens, préalablement au diagnostic.

Le *Tableau 2* ci-dessous reprend les critères cliniques de ces patients, et le type de test génétique utilisé pour poser le diagnostic.

Pathologie	Age	Taille (DS)	Parent T <2DS	ΔTCP (DS)	Antécédents	Anomalie clinique	Type d'examen réalisé pour le diagnostic
OSMED	9,4	-6,7	Mère	-7,1	Surdité, cataracte	Scoliose, élargissements métaphysaires	Panel MOC
	6	-2,7	Mère	-3,5	Surdité, cataracte	Cicatrices hypertrophiques	Panel MOC
ACAN	11,1	-4	-	1	PAG	-	Panel MOC
	7,5	-2,5	-	-1,8	-	Raccourcissement d'allure rhizomélique	Panel MOC
Acrodysostose	15,4	-3	-	-3,4	PAG	Raccourcissement acrom�lique	Panel MOC
Hallermann-Steiff	3,6	-0,5	-	-2,5	Cataracte, myopie	Dysostose cranio faciale, micrognathie	Déjà connu
Hypocondroplasie	2,6	-2,2	-	-2,2	Asymétrie des os longs anténatal	Anomalie rapport envergure/taille	Panel MOC
	8,1	-1,1	-	-1,1	-	Raccourcissement rhizomélique	Panel MOC
KBG	15,6	-0,9	-	-2,2	Retard des acquisitions	Visage triangulaire	Panel difficultés d'apprentissage
	13,7	-1,4	-	-2,1	Retard des acquisitions	-	Panel difficultés d'apprentissage
Silver Russel	1,8	-3,1	-	-2,3	PAG, hypoplasie fovéale	Bosse frontale marquée	Génétique ciblée
Coffin Lowry	8,1	-1,9	?	?	PAG dysharmonieux, difficultés alimentaires	Fentes palpébrales anti-mongolo�ides, dysmorphie philtrum	Déjà connu
POLR3B	5,3	-1,8	-	-1,3	Retard des acquisitions	Ataxie	(en cours)
Noonan	11,2	-2,1	-	-3,4	Comm. inter-atriale	éléments morphotypiques évocateurs	Génétique ciblée
	13,5	-0,4	?	?	Retard des acquisitions	Pectus carinatum, pterygium coli	Génétique ciblée
	14,4	-2	-	-3,2	Dyslexie	-	Exome
Leigh	4	-2,1	-	-3	Retard des acquisitions	Hypotonie, fatigabilité	ADN mitochondrial
Dubowitz	6,6	-2,3	-	-1,6	Retard des acquisitions	Microcéphalie	Déjà connu

Tableau 2 : Critères cliniques des 18 patients de petite taille dont une origine génétique monogénique a été identifiée (en gras, patients atteints de MOC)

3)- *Diagnosics de GHD et traitement par GH (dans l'indication GHD)*

L'évolution des patients diagnostiqués déficitaires en hormone de croissance, a été détaillée dans le *Tableau 3* :

	Total N (%)	Patients nés eutrophes N (%)	Patients nés PAG N (%)
Patients diagnostiqués GHD	116	96 (82,76)	20 (17,24)
Patients traités	88 (75,86)	73 (76)	15 (75)
Bonne réponse au traitement	73 (82,95)	63 (86,3)	10 (66,67)
Réponse insuffisante au traitement	15 (17,05)	10 (13,7)	5 (33,33)
Patients non traités	17 (14,66)	15 (15,63)	2 (11,76)
VC correcte	12 (70,59)	10 (66,67)	2 (100)
VC insuffisante	5 (29,41)	5 (33,33)	0 (0)
Réponse non évaluable	11 (9,48)	8 (72,73)	3 (27,27)
Perdus de vue	8 (72,73)	5 (62,5)	3 (100)
Durée traitement <1an	3 (27,27)	3 (37,5)	0 (0)

VC : vitesse de croissance

Tableau 3 : *Évolution des patients diagnostiqués déficitaires en hormone de croissance*

Au total, 37,6% des patients ayant consulté pour retard statural inclus dans cette étude ont eu un diagnostic de déficit en hormone de croissance. Ces patients représentaient 24,2% de tous les patients ayant consultés entre 2017 et 2018, avant exclusion des patients sans indication d'exploration de la croissance.

Parmi ces patients diagnostiqués déficitaires en hormone de croissance, 33,3% des patients nés PAG, et 17,0% des patients nés eutrophes qui ont été traités par hormone de croissance n'ont pas une réponse suffisante au traitement.

C- Comparaison des différents groupes de patients

L'ensemble des données est résumé dans le *Tableau 4*.

	Maladie monogénique certaine N = 18		Maladie monogénique exclue N = 137		Comparaison (p-value)	Patients atteints de MOC N = 8		MOC probable N = 9		MOC possible N = 15	
PAG N (%)	7 (38,89)	13 (9,49)	p < 0,01			4 (50,00)	2 (22,22)	5 (33,33)			
Taille M (±ET)	-2,19 (±1,37)	-1,73 (±0,81)	p = 0,07			-2,63 (±1,85)	-2,46 (±0,68)	-2,53 (±0,84)			
Taille ≤ 2DS N (%)	13 (72,22)	57 (41,61)	p = 0,01			6 (75,00)	8 (88,89)	13 (86,67)			
Taille ≤ 3DS N (%)	3 (16,67)	5 (3,65)	p = 0,05			2 (25,00)	2 (22,22)	3 (20,00)			
ΔTCP M (±ET)	-2,41 (±1,89)	-1,6 (±0,97)	p < 0,01			-2,39 (±2,68)	-1,28 (±1,43)	-1,87 (±1,21)			
ΔTCP <-1,5DS N (%)	14 (87,50)	77 (58,33)	p = 0,02			6 (75,00)	3 (33,33)	8 (53,33)			
Parent <-2DS N (%)	2 (11,76)	11 (8,33)	p = 0,65			2 (25%)	5 (55,56)	4 (26,67)			
Inféichissement statural N (%)	6 (33,33)	109 (83,21)	p < 0,01			3 (37,50)	5 (62,50)	11 (78,57)			
Années M (±ET)	3,00 (±2,71)	3,78 (±2,72)				3,00 (±3,16)	4,33 (±1,53)	5,73 (±2,97)			
Retard d'âge osseux N (%)	2 (16,67)	88 (72,73)	p < 0,01			0 (0,00)	4 (57,14)	7 (46,67)			
Avance d'âge osseux N (%)	2 (16,67)	5 (4,13)	p = 0,12			2 (40,00)*	1 (14,29)	0 (0,00)			

*Pathologies concernées : ACAN et acrodysostose.

Tableau 4 : Description des différents groupes de patients, comparaison des patients avec atteinte monogénique certaine et atteinte monogénique exclue

Il existait une différence significative entre les groupes «Maladie monogénique certaine» et «Maladie monogénique exclue» sur les paramètres suivants :

- En faveur d'une étiologie monogénique :
 - o la naissance PAG ($p < 0,01\%$),
 - o la taille à la première consultation $\leq -2DS$ ($p = 0,01$), mais aussi $\leq -3DS$ ($p = 0,05$),
 - o l'écart à la taille cible familiale génétique moyen ($p < 0,01$) et $\leq 1,5DS$ ($p = 0,02$).

- En défaveur d'une étiologie monogénique :
 - o l'infléchissement statural ($p < 0,01$)
 - o et le retard d'âge osseux ($p < 0,01$).

En revanche, le fait d'avoir un parent dont la taille est $< -2DS$ n'a pas été retrouvé comme étant un critère permettant de différencier les patients des deux groupes, tout comme l'avance d'âge osseux.

D- Analyse des pratiques au sein de l'unité d'endocrinologie pédiatrique.

1)- Patients dont l'étiologie du retard statural n'a pu être trouvée

Chez 84 patients (45,2% de filles et 54,8% de garçons), aucun diagnostic n'a pu être retenu à l'issue des explorations cliniques et paracliniques proposées.

Parmi ces patients,

- 25% n'ont bénéficié d'aucune exploration : 5,9% (5 patients dont 3 filles) parce que leur croissance était déjà terminée au moment de la première consultation, et 15,5% parce qu'ils avaient été considérés comme ayant une croissance normale par le praticien.

- Six patients (7,1%) avaient bénéficié d'un traitement par hormone de croissance pour indication « petite taille pour l'âge gestationnel (SGA) n'ayant pas rattrapé leur retard ».

- 27,4% avaient été explorés, mais n'avaient pas bénéficié de l'ensemble des explorations proposées dans le cadre de la démarche étiologique.
- Enfin, 38,1% des patients avaient bénéficié des explorations de première et de deuxième ligne (donc au moins radiographies de squelette ou avis auprès d'un généticien).

Les principaux examens réalisés chez ces patients ont été résumés dans le *Tableau 5* :

Tableau 5 : Principaux examens réalisés chez les patients chez qui aucun diagnostic n'a pu être posé

	Total N= 84	Filles N = 38	Garçons N = 45
Bilan biologique N (%)	64 (76,20)	33 (86,80)	31 (68,90)
Age osseux N (%)	59 (70,20)	25 (65,80)	34 (75,60)
Rx de squelette N (%)	31 (36,90)	18 (47,70)	13 (28,90)
Consultation génétique			
Proposée N (%)	22 (26,19)	16 (42,11)	6 (13,33)
Effective N (%)	16 (72,72)	12 (75)	4 (66,67)
Patients ayant bénéficié d'un test génétique N (%)	33 (39,28)	24 (63,18)	9 (20)
Dont Caryotype	19	18	1
Dont CGH	4	3	1
Dont Panel MOC	10	6	4
Dont SHOX	16	10	6
Autre*	5	4	1

*Autre : exome (3), panel chromatine (1), Noonan (1)

Parmi les patients qui n'ont bénéficié d'aucun examen ou uniquement d'un bilan biologique avant d'être considérés comme ayant une croissance normale par le praticien, 50% des filles n'avaient pas bénéficié de caryotype.

47,4% des filles chez qui aucun diagnostic n'a pu être posé ont bénéficié d'un caryotype, et 94,7% des patients ayant bénéficié d'un caryotype étaient des filles.

Pour 9 d'entre eux, constituant le groupe dont une MOC est probable, des anomalies radiographiques avaient été notifiées : cols fémoraux courts, canal lombaire étroit et cotyles horizontaux, brachymétacarpies, brachymésophalangie, platyspondylie/ rhizomélie, perte de la cyphose dorsale, clinodactylie, aspect de dyschondrostéose, os longs grêles avec corticales épaissies.

Parmi ces 9 patients, le panel MOC a été réalisé dans 55,5% des cas (N=5). Pour les 4 autres patients, un a été discuté en RCP MOC et il n'a pas été retenu d'indication à la réalisation du panel, un enfant a bénéficié d'un exome qui sera relu de façon annuelle, un a été perdu de vue, et le dernier a été traité hors AMM pour le pronostic de taille, mais la recherche étiologique n'a pas été poursuivie.

63,1% des patients n'ont pas bénéficié de radiographies de squelette, et 60,7% des patients n'ont pas bénéficié d'analyse génétique.

Dans un cas sur 4, une consultation de génétique a été proposée, mais n'a pas été réalisée.

2)- Perdus de vue

Parmi les patients donc aucun diagnostic n'a pu être posé, après le bilan initial de première et de deuxième ligne, 13 patients ont interrompu leur suivi clinique.

Pour 6 d'entre eux (46,2%), un diagnostic de MOC avait été évoqué (consultation de génétique orientée vers les MOC proposée, discussion du dossier en RCP régionale OSCAR (Filière de Santé Maladies Rares de l'os, du calcium et du cartilage), ou discussion de l'intérêt de réalisation des radiographies de squelette dans la fratrie).

Chez 3 d'entre eux (23%), une consultation génétique ou des explorations génétiques avaient été proposées, mais n'ont pas été réalisées.

3)- Délais de consultation et retard de prise en charge

Dans cette cohorte, le délai moyen entre le début de l'infléchissement de la courbe de croissance et la première consultation était de 3,6 ans. La médiane était à 3 ans, et 25% des patients avaient un infléchissement d'au moins 6 ans lors de la première consultation.

Parmi les patients qui ont été adressés en génétique, le délai moyen entre la consultation d'endocrinologie et la consultation de génétique était de 6,8 mois.

Pour 14 de ces patients adressés en génétique, le temps écoulé entre la première inquiétude (médicale ou parentale) et la date de la première consultation d'endocrinologie pédiatrique avait été renseignée, et estimée à 3 ans en moyenne (entre 8 mois et 8 ans, avec une médiane à 3 ans).

Parmi ces patients, on notait un infléchissement de la courbe dans 57% des cas, avec un temps moyen entre le début de l'infléchissement et la première consultation endocrinologique de 3,2 ans. Pour les 6 autres patients, le retard statural était d'allure constitutionnelle.

La *Figure 3* illustre le parcours de ces 14 patients, depuis le début de l'inquiétude parentale, et les différentes étapes de la prise en charge pédiatrique.

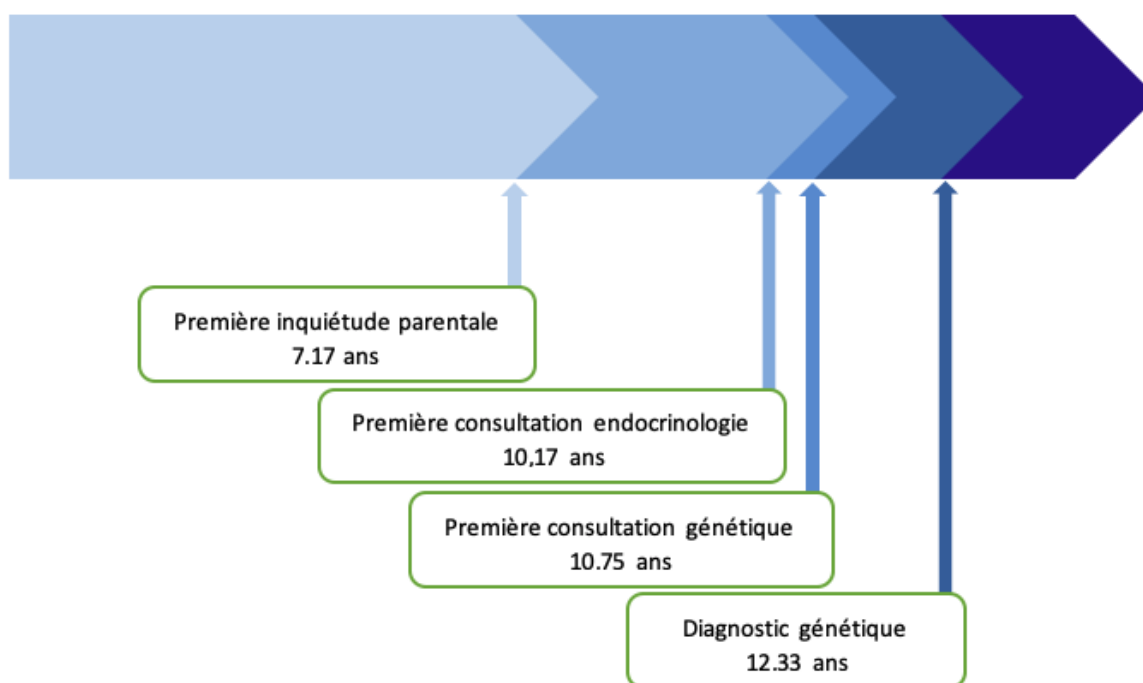


Figure 3 : Projection à partir de 14 patients, du délai de prise en charge des patients avec insuffisance staturale d'origine génétique

4- DISCUSSION

Le rationnel de la réalisation de cette étude a été basé sur l'importance du sujet posé, puisque le retard statural est le premier motif de consultation en endocrinologie pédiatrique, et la constante évolution des connaissances médicales permettant d'en améliorer la rentabilité diagnostique.

En comparaison aux patients pour lesquels une maladie monogénique était exclue, les patients atteints d'une maladie monogénique étaient plus souvent nés PAG, avaient plus souvent une taille $\leq 2DS$ -et cet effet était également constaté si on considérait la taille à $-3DS$ -. En revanche leur âge osseux était moins souvent en retard par rapport à l'âge civil.

Ces effets étaient d'autant plus marqués si on considérait le groupe des patients atteints de MOC, au sein du groupe des patients atteints d'une pathologie monogénique.

Aussi, ces patients avaient plus souvent un écart à la taille cible parentale $<1,5DS$, et lors de l'analyse de la courbe de croissance, on notait moins fréquemment d'infléchissement statural que chez les patients chez qui une maladie monogénique était exclue. Pour ces trois paramètres, la différence n'était pas plus importante chez les patients atteints de MOC.

L'une des principales forces de cette étude, est que les résultats principaux ainsi obtenus, sont des éléments pouvant être facilement recueillis en consultation, obtenus de manière non invasive pour le patient, pouvant permettre d'orienter la démarche étiologie à moindre coût.

Il n'a pas été retrouvé d'autre article dans la littérature opposant et comparant ces deux groupes de patients, et nos résultats sont concordants avec les données de la littérature.

Finken *et al* (26) rappellent dans leurs travaux, que la naissance PAG ne doit pas constituer un diagnostic en soi et doit mener à des explorations visant à identifier toute cause pouvant expliquer ce retard statural, notamment en l'absence d'un rattrapage statural après 3 ans de vie. L'endocrino-pédiatre ne doit donc pas limiter son rôle à l'éligibilité à un traitement par rhGH (sur l'indication PAG), mais il se doit d'initier la démarche diagnostique étiologique. Ils proposent deux algorithmes décisionnels particulièrement pertinents pour l'enseignement et la pratique

courante devant un retard de croissance néonatal et un retard statural chez un enfant né PAG (*Annexes 1 et 2*).

De plus, il a été récemment recommandé par le collège américain de génétique médicale (ACGM), d'adresser en génétique médicale tout patient avec une taille <-3DS, des anomalies squelettiques, un patient avec une histoire familiale de parent avec une taille <-2DS, un retard de croissance persistant chez un enfant né PAG sans autre diagnostic retrouvé (27).

D'autres critères ont été notifiés par l'ACGM et n'ont pas été étudiés par manque de données : la présence d'une microcéphalie, d'un dysmorphisme, d'un déficit intellectuel, une histoire familiale de consanguinité. Ces mêmes critères avaient déjà été proposés par Dauber *et al* (28). Ainsi l'interrogatoire et l'examen clinique lors d'une consultation «1ere fois – retard de croissance» devrait être plus systématique.

Dans notre étude, l'antécédent de retard statural \leq -2DS chez un des parents n'a pas été retrouvé comme étant un facteur pouvant permettre de différencier les patients avec maladie monogénique certaine ou exclue. Cependant, une étude a mis en évidence que chez un patient dont un parent avait une taille <-2DS, une cause monogénique de retard statural pouvait être retrouvée dans 52% des cas par analyse en exome, voire jusqu'à 90% si on considérait les CNVs (20). Ceci peut être expliqué par le faible effectif de patients dans le groupe « Maladie monogénique certaine » dans notre étude. On note tout de même que la proportion de patients avec un parent \leq -2DS était plus importante dans le sous-groupe des patients atteints de MOC, même si aucune comparaison statistique n'a été réalisée.

Nos résultats mettent en évidence une avance d'âge osseux, observée chez 2 patients atteints de MOC, l'un atteint d'aggrécanopathie (ACAN), l'autre de dysostose. Ces deux pathologies ont été décrites comme étant responsables d'avance de maturation osseuse (29, 30).

Il est à noter que dans notre étude, les critères étudiés pour différencier nos deux groupes étaient des critères principalement évocateurs de maladies monogéniques osseuses. Les critères pouvant orienter vers une pathologie syndromique (retard de développement, éléments malformatifs, consanguinité familiale), ou monogénique évocatrice d'anomalies de l'axe GH/IGF1 (31) n'ont pas pu être pris en compte, pour des raisons de difficultés de recueil des données, les informations n'étant pas toujours colligées dans le dossier médical ce qui a pu former un biais de sélection dans la formation des groupes.

Parmi les groupes de MOC « possible » et « probable », les critères étudiés étaient retrouvés chez certains patients, laissant supposer qu'une pathologie monogénique pouvait être la cause du retard statural, mais on ne retrouve pas cependant de relation de proportionnalité des résultats entre les différents groupes.

Ces résultats peuvent être expliqués par des critères de classement des patients dans les groupes « probable » et « possible » qui sont critiquables et nos groupes de patients assez hétérogènes.

Cependant, l'idée principale de cette étude était qu'un patient doit être considéré comme ayant possiblement une maladie monogénique (et en particulier une maladie osseuse constitutionnelle) si aucune autre étiologie n'a été retrouvée mais également si on retrouve des arguments pour remettre en cause un diagnostic initialement posé, comme le patient non répondeur au traitement substitutif bien conduit en cas de diagnostic initial de déficit en hormone de croissance.

La présence d'anomalies radiologiques doit nécessiter la réalisation d'analyses génétiques orientées (type NGS MOC), ou au moins une concertation pluridisciplinaire pour discussion du dossier (type RCP OSCAR) afin de discuter de la suite des explorations qui peuvent être proposées. Aussi, dans les travaux de Fletcher *et al*, la réalisation systématique de radiographies squelettiques a permis d'identifier jusqu'à 21% de dysplasies squelettiques (15). Les radiographies de squelette constituent donc un élément essentiel dans le bilan de retard statural, et il pourrait donc être intéressant de réaliser des radiographies systématiques pour les patients de taille $\leq -2DS$ avec un écart à la taille cible de plus de 1,5DS, les patients nés PAG sans étiologie retrouvée au retard de croissance, et ce d'autant plus qu'il n'existe pas d'infléchissement statural ou de retard d'âge osseux.

A propos des diagnostics posés, un diagnostic en déficit en hormone de croissance était posé chez 24,2% des patients se présentant en consultation spécialisée devant une suspicion de retard. Ce résultat est bien supérieur à l'étude de Flechtner *et al* (15) où les causes endocrinologiques (toutes causes confondues) ne représentaient que 12% de la cohorte. Ce résultat est peut-être surévalué puisqu'il n'existe pas de Gold Standard pour le diagnostic de GHD et que les tests dynamiques de stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance ne sont pas reproductibles (32). Ainsi notre équipe d'endocrinologie du CHU de Montpellier a choisi de ne réaliser qu'un seul test de stimulation alors que deux tests sont encore recommandés (33, 34).

Parmi les patients diagnostiqués déficitaires en hormone de croissance et traités, 33,3% des patients nés PAG, et 13,7% des patients nés eutrophes, n'ont pas une réponse suffisante au traitement. C'est moins que ce qui a été décrit dans la littérature, mais une réponse insuffisante au traitement doit amener à remettre en question le diagnostic de déficit en hormone de croissance et reprendre alors les investigations étiologiques (35).

Aucune anomalie moléculaire dans le gène *SHOX* (mutation ponctuelle ou délétion) n'a été retrouvée dans notre cohorte, alors qu'elle est retrouvée selon les études chez 2,4% à 15% des patients avec insuffisance staturale qui n'avaient pourtant pas de déformation squelettique (16,17).

Ces différences par rapport à notre étude peuvent être expliquées par la faible proportion de réalisations de radiographies squelettiques chez les patients dont aucun diagnostic n'a été posé dans notre cohorte (36,9%), et par le fait que l'analyse du gène *SHOX* n'a été réalisée que dans 19% des cas. Il est à noter aussi que 5 patients n'ont pas été explorés car leur croissance était terminée et qu'ils avaient fait un mauvais pic pubertaire, or la dyschondrostéose (comme d'autres MOC) peut se manifester par une croissance pré-pubertaire correcte, mais avoir un retentissement sur le pic de croissance pubertaire (36). Bien qu'il ne soit pas recommandé de rechercher de façon systématique une anomalie moléculaire du gène *SHOX* dans le bilan de retard statural, sa prévalence supposée non négligeable (même si les études sont discordantes) doit amener à l'évoquer systématiquement, et les anomalies cliniques évocatrices d'une anomalie de *SHOX*, systématiquement recherchées. Un score pour guider ce dépistage a été proposé par Rappold *et al* (37).

Deux diagnostics d'anomalie *ACAN* ont été posés, ce qui est concordant avec la littérature récente puisqu'il a été précédemment décrit pour 1,4% des patients, initialement classés parmi les patients ayant une petite taille idiopathique (38).

De façon plus générale et concernant les pratiques sur le CHU de Montpellier, 479 patients ont été reçus en consultation spécialisée sur deux ans, et parmi eux 35,7% des patients n'avaient pas d'indication d'exploration. Contrairement à ce qui a pu être décrit dans la littérature, dans notre étude, les filles ne bénéficiaient pas de moins d'explorations que les garçons (39).

Le délai moyen entre le début de l'infléchissement statural et la première consultation était de 3,8 ans, alors même que le délai moyen entre le début de l'inquiétude parentale et la première

consultation était de 3 ans. Il existe donc un minimum de 3 ans de retard de prise en charge des patients consultant pour insuffisance staturale, et 25% des patients infléchissaient leur vitesse de croissance depuis plus de 6 ans avant la première consultation.

Cette constatation amène à se demander quelles en sont les raisons possibles. Une enquête sur les consultations et visites des médecins généralistes libéraux réalisée en 2002 par la DRESS (Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques) a mis en évidence que les consultations consacrées aux moins de 16 ans ne représentaient que 13% de l'ensemble des consultations ou visites des médecins généralistes, et que seules 5,3% de ces séances étaient réalisées dans le cadre d'examens systématiques de prévention (40).

En pratique clinique, on constate que dans de nombreux cas de consultations dédiées à des motifs de consultation pour des pathologies aiguës, seul le poids est colligé dans le carnet de santé.

Aussi, même si des outils et arbres diagnostics comme le site internet « <https://www.pap-pediatrie.fr> – l'enfant trop petit » sont à disposition en ligne pour l'évaluation de la croissance des enfants, on peut supposer que la formation n'est peut-être pas suffisante auprès des médecins généralistes sur le suivi de la croissance, et auprès des médecins généralistes et pédiatres sur les signes d'alerte devant amener à orienter un enfant auprès d'un spécialiste.

Pour rappel, la croissance des enfants doit être surveillée au minimum une fois par an jusqu'à la fin de la puberté.

Depuis 2019, 3 examens systématiques remboursés à 100% par la sécurité sociale ont été proposés en plus des 11 examens au cours de la première année, 2 au cours de la 2e année et 4 (un par an) entre 2 et 6 ans. Ils ont lieu entre 8 et 9 ans, entre 11 et 13 ans et entre 15 et 16 ans. On ne peut qu'espérer que ces examens permettront un meilleur dépistage des troubles de croissance.

Après la période étudiée, l'unité d'endocrinologie pédiatrique du CHU de Montpellier, a mis en place un système d'analyse des demandes de consultations (comprenant notamment l'analyse de la courbe de croissance) afin de ne plus orienter en consultation spécialisée un patient qui n'aurait pas de critère d'exploration, et ainsi réduire l'errance diagnostique pour les autres patients.

On constate aussi dans notre étude que la prise en charge des patients n'est pas standardisée. Parmi les patients dont aucun diagnostic n'a été posé, plus de la moitié des patients n'ont bénéficié ni de radiographies de squelette ni d'exploration génétique, et 52,6% des filles n'ont pas bénéficié de la réalisation d'un caryotype. Il s'agit d'un oubli probablement plurifactoriel alors que cet examen est clairement recommandé. Seulement 26,2% des patients ont été adressés en génétique.

Parmi les données cliniques, l'envergure, le rapport taille assise / taille debout (41), et le périmètre crânien n'ont pas été collectés car trop peu souvent consignés dans les dossiers. Il en est de même pour les notions de retard de développement, ou consanguinité. Puisque cette étude est rétrospective et basée sur l'analyse des courriers de consultation, il n'est cependant pas possible de savoir si ces données ont été recherchées lors de l'interrogatoire et l'examen clinique.

Une piste d'amélioration pour guider la réflexion et la prise en charge des patients consultant pour retard statural pourrait être la création d'un formulaire informatique spécialisé qui permettrait de centraliser de façon simple tous les éléments nécessaires de l'interrogatoire et de l'examen clinique à recueillir au cours d'une consultation.

Parmi les patients dont aucun diagnostic n'a été posé et chez qui une consultation génétique a été proposée, presque 25% d'entre eux n'ont pas pris rendez-vous ou ne se sont pas rendus à la consultation. Cette même proportion de patients a été retrouvée parmi les patients chez qui une consultation de génétique a été proposée et qui ont été perdus de vue dans les suites.

Ce chiffre doit amener à se poser la question de l'abord de la notion de génétique avec les familles. Comment l'équipe de génétique est-elle présentée aux familles ? Les familles ne se rendent-elles pas en consultation de génétique par « crainte » d'une stigmatisation d'une consultation auprès d'un généticien ? La question du délai de consultation en cas d'orientation en génétique a été évoquée, mais le délai moyen avant la consultation dans cette étude était de 7 mois, ce qui est environ le délai proposé entre deux consultations d'endocrinologie pour le suivi de la croissance. On peut se féliciter qu'il s'agisse d'un délai court quand d'autres équipes de Génétique ont des délais de consultation supérieurs à 1 an.

Il convient alors de rappeler aux familles les raisons de l'importance de proposer un diagnostic à leur enfant (citées en introduction), d'autant que l'insuffisance staturale peut avoir un impact sur la qualité de vie des patients (42).

Les équipes de génétique sont en effet généralement les prescriptrices d'exams « larges » type exomes ou CGH array pour la recherche de CNVs en l'absence d'orientation diagnostique.

Cette évolution des pratiques génétiques ne doit cependant pas se soustraire à une évaluation clinique et paraclinique rigoureuse de la part des équipes d'endocrinologie pédiatrique, afin de permettre des analyses plus ciblées lorsque cela est possible, pour une réduction des coûts et une orientation à bon escient en consultation de génétique médicale.

La meilleure démarche à adopter, pourrait correspondre à une approche de médecine personnalisée, qui combinerait une approche « phénotypage et analyses génétiques ciblées », à une approche type « exome » lorsque les conditions d'exploration le permettent.

Grâce à ce type d'approche, qui a déjà été étudié notamment par l'équipe de Hauer, *et al*, un diagnostic a pu être posé chez 13,6% des patients chez qui une cause autre que génétique avait été préalablement exclue, par la réalisation d'un examen clinique minutieux et des analyses génétiques ciblées. Ces analyses comprenaient la réalisation de radiographies de squelette, de caryotypes et CGH array, d'analyses du gène *SHOX*, d'une recherche de syndrome de Silver Russel ou de syndrome de Noonan, ou encore de la réalisation d'un NGS Maladies Osseuses Constitutionnelles.

Dans cette même étude, la réalisation d'exome systématique à l'issue de ces explorations a permis un apport de 16,5% de diagnostic, menant à une rentabilité diagnostique de 33% chez les patients suspects de retard statural d'origine génétique.

La perspective serait donc de pouvoir réaliser une étude de grande envergure sur la recherche étiologique des retards staturaux considérés comme « petites tailles idiopathiques », avec la réalisation d'exome voire de génome.

5- CONCLUSION

Le retard statural est le motif le plus fréquent de consultation en endocrinologie pédiatrique. La rentabilité diagnostique, notamment en cas d'atteinte génétique, reste faible malgré les progrès des techniques de génétiques médicales permettant aujourd'hui de remettre de plus en plus en cause la notion de petite taille idiopathique.

Parmi les patients chez qui aucun diagnostic autre que génétique n'a pu être posé, il convient de réaliser un interrogatoire et un examen clinique minutieux à la recherche de signes pouvant faire évoquer une cause syndromique (retard de développement ou retard des apprentissages, malformation associée, dysmorphie, microcéphalie), ou une maladie osseuse constitutionnelle (déformations osseuses, anomalies radiologiques).

Certains signes, qui peuvent être facilement recueillis lors d'une consultation, doivent plus amener à suspecter une atteinte monogénique et plus particulièrement une MOC : une taille \leq -3DS, un antécédent de PAG sans rattrapage statural, un parent avec une taille \leq -2DS, une avance d'âge osseux ou une absence d'infléchissement statural.

Une analyse génétique ciblée doit alors être proposée : analyse d'un gène en cas de suspicion clinique forte d'une pathologie (ex. Noonan, Silver Russel..), la réalisation d'une CGH array ou NGS « retard des apprentissages » en cas de retard de développement, la réalisation d'un NGS Maladies Osseuses Constitutionnelles en cas d'anomalies radiographiques ou critères sus-cités. La réalisation de ce panel de gènes est proposée au CHU de Montpellier, et comprend l'analyse de 73 gènes impliqués dans les maladies osseuses constitutionnelles.

En cas d'enquête étiologique négative à ce stade, doivent être orientés en génétique : tout patient avec une taille $<$ -3DS, des anomalies squelettiques, un patient avec une histoire familiale de consanguinité ou de parent avec une taille $<$ -2DS, un retard de croissance persistant chez un enfant né PAG sans autre diagnostic retrouvé, la présence d'une microcéphalie, d'un dysmorphisme, ou d'un déficit intellectuel.

Enfin lorsqu'un traitement par hormone de croissance recombinante est mis en place chez un patient avec un diagnostic de GHD, son efficacité doit être évaluée. En cas de réponse jugée insuffisante, la question d'un diagnostic différentiel constitutionnel doit se poser.

6- BIBLIOGRAPHIE

1. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res.* 1996;45 Suppl 2:64-6.
2. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, *et al.* Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2008;93(11):4210-7.
3. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* avr 2008;18(2):89-110.
4. Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: 'idiopathic' only after a detailed diagnostic evaluation. *Endocr Connect.* 29 janv 2021;10(3):R125-38.
5. Silventoinen K, Sammalisto S, Perola M, Boomsma DI, Cornes BK, Davis C, *et al.* Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries. *Twin Res.* oct 2003;6(5):399-408.
6. Hirschhorn JN, Lettre G. Progress in genome-wide association studies of human height. *Horm Res.* avr 2009;71 Suppl 2:5-13.
7. Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(2):71-83.
8. Wood AR, Esko T, Yang J, Vedantam S, Pers TH, Gustafsson S, *et al.* Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet.* nov 2014;46(11):1173-86.
9. Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, Lo KS, Wood AR, Kjaer TR, *et al.* Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature.* 9 févr 2017;542(7640):186-90.
10. Baron J, Säwendahl L, De Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM, *et al.* Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol.* déc 2015;11(12):735-46.
11. Nilsson O. Growth and growth disorders in 2017: Genetic and epigenetic regulation of childhood growth. *Nat Rev Endocrinol.* févr 2018;14(2):70-2.
12. Linglart A, Merzoug V, Lambert A-S, Adamsbaum C. Bone dysplasia. *Ann Endocrinol (Paris).* juin 2017;78(2):114-22.
13. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A.* déc 2019;179(12):2393-419.

14. Seaver LH, Irons M, American College of Medical Genetics (ACMG) Professional Practice and Guidelines Committee. ACMG practice guideline: genetic evaluation of short stature. *Genet Med.* juin 2009;11(6):465-70.
15. Flechtner I, Lambot-Juhan K, Teissier R, Colmenares A, Baujat G, Beltrand J, *et al.* Unexpected high frequency of skeletal dysplasia in idiopathic short stature and small for gestational age patients. *European Journal of Endocrinology.* 1 mai 2014;170(5):677-84.
16. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, *et al.* Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2002;87(3):1402-6.
17. Huber C, Rosilio M, Munnich A, Cormier-Daire V, French SHOX GeNeSIS Module. High incidence of SHOX anomalies in individuals with short stature. *J Med Genet.* sept 2006;43(9):735-9.
18. Yang L, Zhang C, Wang W, Wang J, Xiao Y, Lu W, *et al.* Pathogenic gene screening in 91 Chinese patients with short stature of unknown etiology with a targeted next-generation sequencing panel. *BMC Med Genet.* 12 déc 2018;19(1):212.
19. Guo MH, Shen Y, Walvoord EC, Miller TC, Moon JE, Hirschhorn JN, *et al.* Whole exome sequencing to identify genetic causes of short stature. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(1):44-52.
20. Plachy L, Strakova V, Elblova L, Obermannova B, Kolouskova S, Snajderova M, *et al.* High Prevalence of Growth Plate Gene Variants in Children With Familial Short Stature Treated With GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2019;104(10):4273-81.
21. Renes JS, Willemsen RH, Wagner A, Finken MJ, Hokken-Koelega ACS. Bloom syndrome in short children born small for gestational age: a challenging diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2013;98(10):3932-8.
22. Sempé M, Pédrón G, Roy-Pernot M.P. Auxologie méthode et séquences. *Théraplix.* 1979;
23. Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, *et al.* A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(5):335-45.
24. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics.* févr 2010;125(2):e214-224.
25. Lee PA, Chernauskas SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* juin 2003;111(6 Pt 1):1253-61.
26. Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, *et al.* Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev.* 1 déc 2018;39(6):851-94.

27. Mintz CS, Seaver LH, Irons M, Grimberg A, Lozano R, ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Focused Revision: ACMG practice resource: Genetic evaluation of short stature. *Genet Med*. mai 2021;23(5):813-5.
28. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2014;99(9):3080-92.
29. Nilsson O, Guo MH, Dunbar N, Popovic J, Flynn D, Jacobsen C, *et al*. Short stature, accelerated bone maturation, and early growth cessation due to heterozygous aggrecan mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2014;99(8):E1510-1518.
30. Silve C, Clauser E, Linglart A. Acrodysostosis. *Horm Metab Res*. sept 2012;44(10):749-58.
31. Vasques GA, Andrade NLM, Jorge AAL. Genetic causes of isolated short stature. *Arch Endocrinol Metab*. févr 2019;63(1):70-8.
32. Stanley T. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. févr 2012;19(1):47-52.
33. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. déc 2016;30(6):737-47.
34. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2000;85(11):3990-3.
35. Pozzobon G, Partenope C, Mora S, Garbetta G, Weber G, Barera G. Growth hormone therapy in children: predictive factors and short-term and long-term response criteria. *Endocrine*. déc 2019;66(3):614-21.
36. Auger J, Baptiste A, Benabbad I, Thierry G, Costa J-M, Amouyal M, *et al*. Genotype-Phenotype Relationship in Patients and Relatives with SHOX Region Anomalies in the French Population. *HRP*. 2016;86(5):309-18.
37. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, *et al*. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet*. mai 2007;44(5):306-13.
38. Hauer NN, Sticht H, Boppudi S, Büttner C, Kraus C, Trautmann U, *et al*. Genetic screening confirms heterozygous mutations in ACAN as a major cause of idiopathic short stature. *Sci Rep*. 22 sept 2017;7(1):12225.
39. Grimberg A, Feemster KA, Pati S, Ramos M, Grundmeier R, Cucchiara AJ, *et al*. Medically underserved girls receive less evaluation for short stature. *Pediatrics*. avr 2011;127(4):696-702.
40. Franc LV, Rosman P-F. La prise en charge des enfants en médecine générale : une typologie des consultations et visites. :8.

41. Malaquias AC, Scalco RC, Fontenele EGP, Costalonga EF, Baldin AD, Braz AF, *et al.* The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(6):449-56.
42. Jafari-Adli S, Qorbani M, Heshmat R, Ranjbar SH, Taheri E, Motlagh ME, *et al.* Association of short stature with life satisfaction and self-rated health in children and adolescents: the CASPIAN-IV study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1 nov 2016;29(11):1299-306.
43. Hauer NN, Popp B, Schoeller E, Schuhmann S, Heath KE, Hisado-Oliva A, *et al.* Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature. *Genet Med.* juin 2018;20(6):630-8.

7- ANNEXES

Annexe 1 : arbre diagnostic devant un retard statural chez un enfant né PAG

Finken *al.* *Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications.* *Endocr Rev.* 1 déc 2018;39(6):851-94.

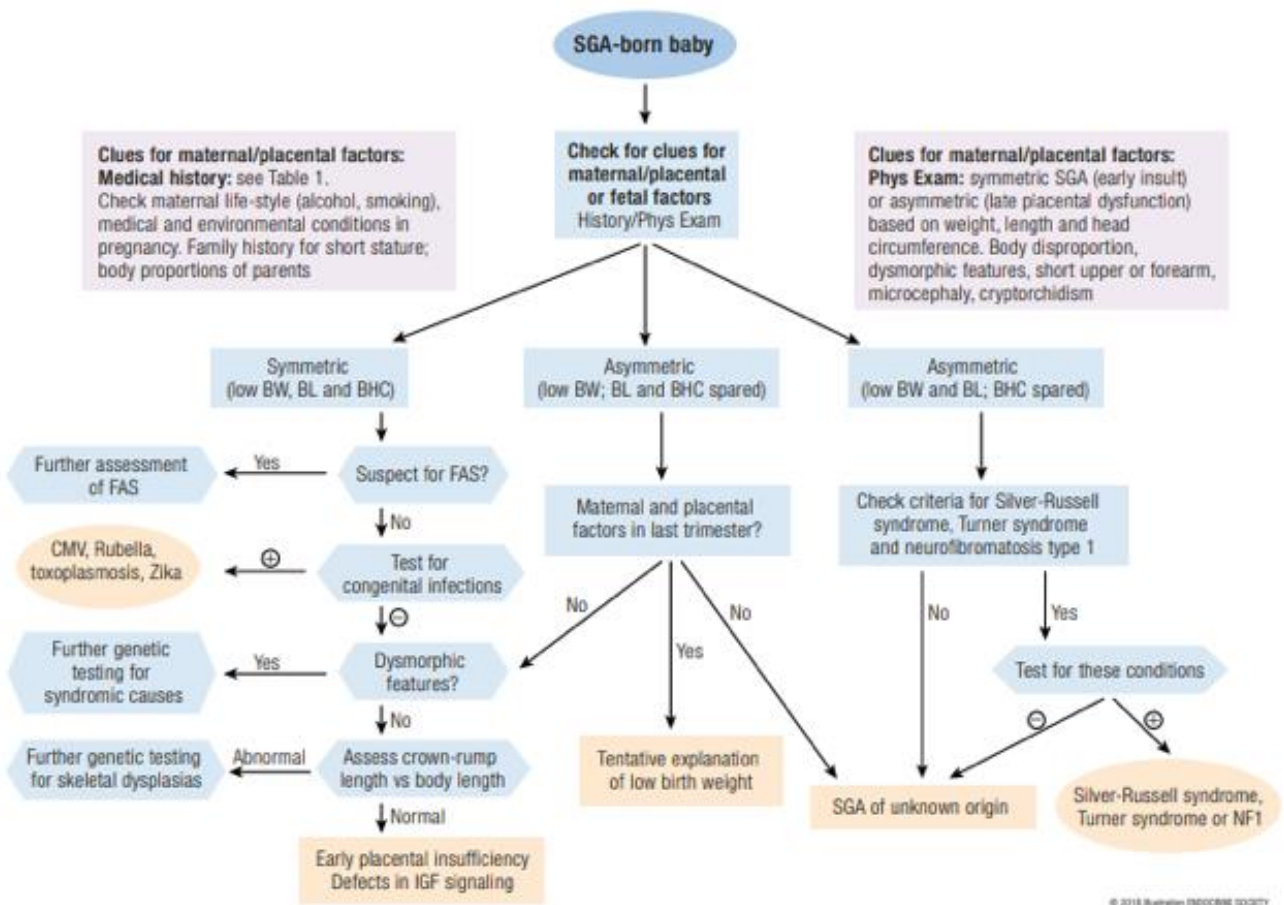


Figure 2. Clinical assessment of the SGA newborn. The medical history and the balance between birth weight (BW), birth length (BL) and birth head circumference (BHC) determine the likelihood of maternal or placental causes vs fetal causes. Symmetric SGA (with similar reductions in BW, BL, and BHC) may be associated with fetal alcohol syndrome, congenital infections, dysmorphic syndromes, early placental insufficiency, or defects in IGF signaling. The most frequent type of asymmetric SGA (with a low BW in comparison with BL and BHC) may be caused by placental insufficiency at later gestation but also by some dysmorphic syndromes and skeletal dysplasias. The other type of asymmetric SGA (with a low BW and BL relative to BHC) may point toward SRS, Turner syndrome, or neurofibromatosis type 1. CMV, cytomegalovirus; FAS, fetal alcohol syndrome; IGF, insulin-like growth factor; NF1, neurofibromatosis 1; Phys, physical; SRS, Silver-Russell syndrome. [© 2018 Illustration ENDOCRINE SOCIETY].

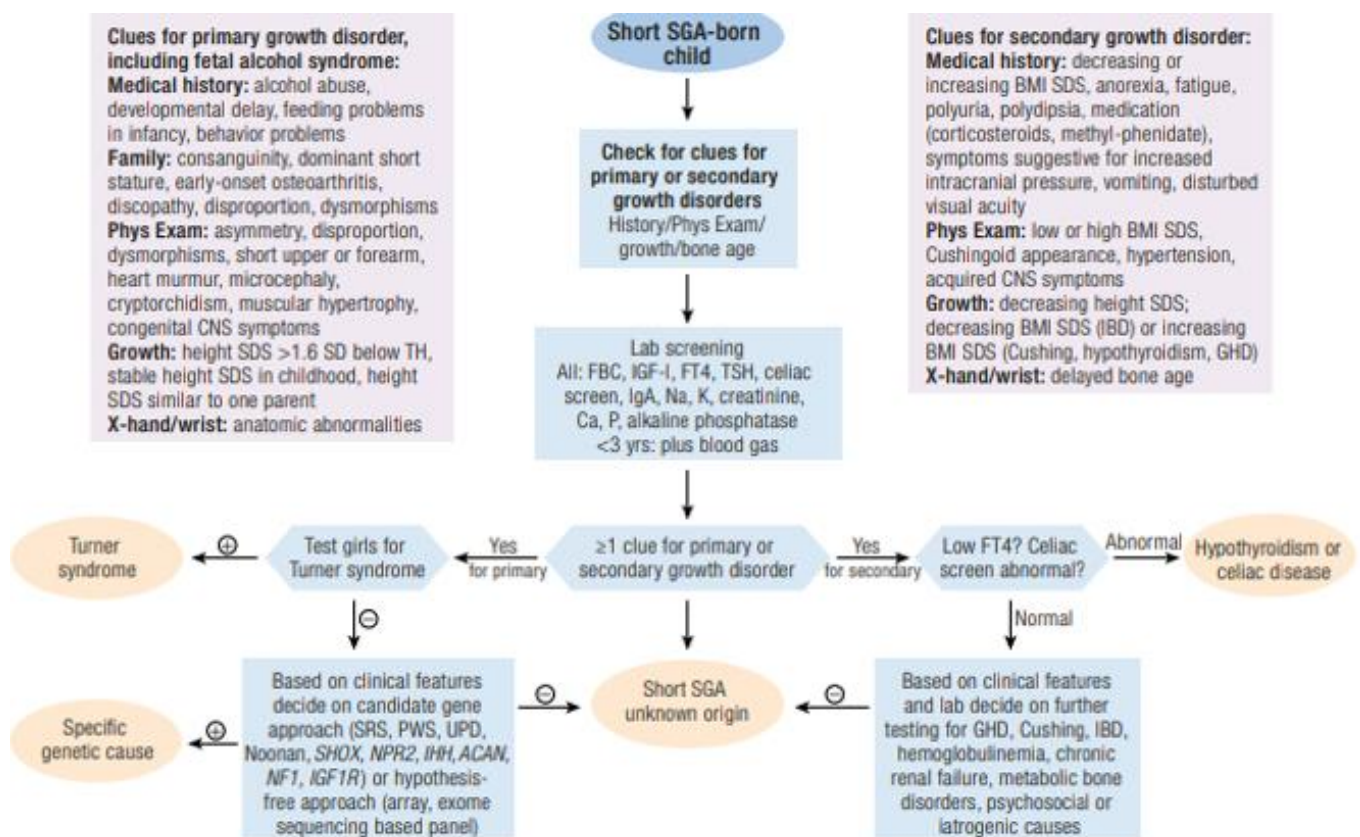


Figure 3. Clinical assessment of the child born SGA with persistent short stature. With a thorough medical history, physical examination, growth analysis, and an X-ray of the left hand and wrist, the clinician searches for clues for primary or secondary growth disorders. Although the prior probability of secondary growth disorders is lower than that of primary growth disorders in short children born SGA, we advise laboratory screening for the detection of anemia, GH deficiency (GHD), hypothyroidism, chronic renal failure, celiac disease and disturbances in electrolytes, and bone metabolism, in infants and toddlers also tests for renal tubular acidosis. Based on relevant clinical features, further investigations should be performed for other secondary disorders, such as inflammatory bowel disease (IBD) or Cushing disease. The hand/wrist radiograph should not only be assessed for skeletal age but also for anatomic abnormalities associated with primary growth disorders such as defects of *SHOX*, *NPR2*, *IHH*, and *ACAN*. Girls who are >1.6 SD shorter than their target height SDS should be tested for Turner syndrome, either with array analysis or metaphase cytogenetics. If that test is negative, further genetic studies should be considered, such as Sanger sequencing for a candidate gene, array analysis, or an exome sequencing-based gene panel. FBC, full blood count; Phys, physical; X-hand/wrist, hand/wrist radiograph. [© 2018 Illustration ENDOCRINE SOCIETY].

SERMENT

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.
- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
- Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Contexte : Le retard statural représente le premier motif de consultation en endocrinologie pédiatrique. Les étiologies en sont multiples, et l'évolution des techniques d'analyses permet d'identifier de plus en plus de pathologies génétiques. Tout l'enjeu est de ne pas conclure à tort à une petite taille idiopathique.

Objectifs :

- Identifier, des données pouvant être rapidement collectées et orientant vers une étiologie génétique monogénique de retard statural, notamment une maladie osseuse constitutionnelle ;
- Évaluer les pratiques actuelles au sein du service d'endocrinologie du CHU de Montpellier sur la prise en charge des retards staturaux

Méthodes : Étude observationnelle et analytique, des patients ayant consulté pour premier avis sur un retard statural, entre 2017 et 2018 dans l'unité d'endocrinologie pédiatrique du CHU de Montpellier. Les groupes de patients atteints de pathologie monogénique certaine et exclue, ont été comparés par analyses univariées.

Résultats : 479 patients ont consulté dans le service sur les 2 ans et 308 patients ont été inclus dans l'étude. Il existait une différence significative entre nos deux groupes sur les paramètres suivants :

- En faveur d'une étiologie monogénique : la naissance PAG ($p < 0,01\%$), la taille à la première consultation $\leq -2DS$ ($p = 0,01$) mais aussi $\leq -3DS$ ($p = 0,05$), l'écart à la taille cible familiale génétique moyen ($p < 0,01$) et $\leq 1,5DS$ ($p = 0,02$)
- En défaveur d'une étiologie monogénique : l'infléchissement statural ($p < 0,01$), et le retard d'âge osseux ($p < 0,01$)

La prise en charge des patients chez qui aucun diagnostic n'a pu être posé n'était pas standardisée au sein du service, 63,1% des patients n'avaient pas bénéficié de radiographies de squelette, et 52,6% des filles n'avaient pas bénéficié de réalisation d'un caryotype.

Conclusion : Pour tout patient consultant pour retard statural, un interrogatoire et un examen clinique minutieux et standardisé doit être réalisé, à la recherche de signes pouvant faire évoquer une maladie osseuse constitutionnelle : taille $< -3DS$, antécédent de PAG sans rattrapage statural, parent avec une taille $< -2DS$, et absence d'infléchissement statural. Une analyse génétique ciblée doit alors être proposée, ainsi qu'une consultation de génétique en cas d'enquête étiologique négative.

Mots clés : retard statural, maladie osseuse constitutionnelle, dysplasie squelettique, petite taille idiopathique, génétique