

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET

DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB – TLEMCEN



FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

Mémoire pour l'obtention du :
Diplôme de docteur en médecine .

*Test dynamique dans l'exploration du
retard statural de l'enfant*

Encadré par:

Dr. CHABANI Née SENOUCI

Chef de service :

Pr A.S .BENDEDDOUCHE

Présenté par:

Dr : HADDAM Malek

Année universitaire : 2016 - 2017

Plan du travail :

I-INTRODUCTION

II-Rappel bibliographique

1-Généralités :

2-Les indications d'exploration d'un retard statural

3-conduite à tenir devant un retard statural

4-Etiologies

5-traitement

6-dosage de l'hormone de croissance

7-test de stimulation

III-Parie pratique

1-Objectif

2-Matériels et méthodes

3-Critères d'inclusion

4-Critères d'exclusion

5-Résultats

6-discussion:

IV-Résumé

V-Conclusion

VI-bibliographie

Remercîments :

Après avoir rendu grâce a dieu le tout puissant et le miséricordieux, je tien à remercier vivement tout ceux qui, de prés ou de loin ont participé à la réalisation de ce mémoire . Il s'agit plus particulièrement :

Le professeur A.S. BENDEDOUCHE chef de service de pédiatrie chu de Tlemcen pour sa disponibilité sa rigueur scientifique et son sens d'écoute et d'échange

Docteur SNOUCI pour m'avoir fait confiance et ainsi m'offrir la possibilité de vivre cette expérience professionnelle avec rigueur et patience

Tout le corps professionnel du service de pédiatrie CHU Tlemcen qui m'a fais bénéficié d'une formation pluridisciplinaire de très haut niveau et très adapté aux réalités du médecin

A tous nos proches et familles, il est finalement plus facile d'écrire le mémoire entier que de témoigner en quelques lignes de toute l'affection, l'amour et l'amitié que nous avons envers vous, merci d'avoir été présents et de toutes les choses que des simples mots n'expriment pas :

Nos parents, nos racines, vous nous avez transmis tant de choses, la persévérance, l'honnêteté, le goût de la vie, de la science et des valeurs qui donnent de la richesse à l'existence. Merci

A ceux qui viennent et ceux qui sont partis, ces âmes pleines de grâce, ce mémoire vous est dédié.

Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A ma chère mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me porter depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieux, le très haut, vous accorde santé, bonheur et longue
vie

A la mémoire de mon père

Ce travail est dédié à mon père, décédé trop tôt , qui m'a toujours poussé et motivé dans
mes études

J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'un fils qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieux, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde

A tous ceux qui me sont chers et que je n'ai pu citer.

I-Introduction :

Le retard statural est un motif fréquent de consultation ; ses étiologies sont nombreuses et leur fréquence respective diffère quelque peu selon que l'on soit en endocrinologie ou en pédiatrie.

Bien que la pathologie endocrinienne ne soit en cause que dans un peu moins de 10% des cas, sa reconnaissance est primordiale car elle conduit à un traitement spécifique qui améliore le pronostic statural.

Le déficit en hormone de croissance (GHD) est une cause rare de RSP ; sa prévalence exacte est méconnue dans les pays émergents comme l'Algérie. En Europe et aux États-Unis, elle est diversement estimée et varie entre 1/4000 et 1/10000, cette variabilité s'explique par le polymorphisme clinique, les limites des tests de stimulation de l'hormone de croissance et les problèmes d'interprétation de la valeur seuil diagnostic, puisque ce n'est qu'en 1998, soit près d'un siècle après les premières descriptions du GHD que le consensus sur les valeurs référentielles a été établie.

Dans notre pays, de nombreux écueils entravent la démarche diagnostic et thérapeutique ; pourtant l'absence de diagnostic précoce et de traitement adéquat ont des conséquences néfastes : la petite taille définitive, avec le retentissement psychologique qui en découle.

De plus, il faut également souligner que les patients déficitaires en GH sont connus pour avoir une espérance de vie réduite à l'âge adulte en raison d'une augmentation de la fréquence des cardiopathies ischémiques et des risques accrus de fracture par ostéoporose autant des problèmes de santé publique qui appellent à un diagnostic aussi précoce que possible et à une prise en charge thérapeutique efficace afin de réduire les coûts directs et indirects liés aux conséquences du déficit en GH

Le diagnostic dépend en partie des tests de stimulation dont l'interprétation n'est pas toujours facile.

La présente étude vise à déterminer la pertinence du test de stimulation hypoglycémique à insuline de la sécrétion du GH

II-Rappel bibliographique :

I-Généralités :

La définition d'un retard de croissance statural est statique. Ainsi ; un retard de croissance statural est défini par une taille moyenne inférieure ou égale au 3^e percentile ou à -2 DS au dessous de la taille moyenne pour un âge, un sexe et dans une population donnée

Le retard statural est dit sévère quand la taille est inférieure ou égale à -3DS

II-Les indications d'exploration d'un retard statural :

- taille \leq -2DS au dessous de la taille moyenne pour un âge, un sexe
- ralentissement de la vitesse de croissance ; définie pour une vitesse de croissance \leq -2DS mesurée sur un an ou -1.5DS mesurée sur deux ans
- décalage par rapport à la taille cible parentale d'au moins 1.5DS

III-conduite à tenir devant un retard statural :

III-1-examen de la courbe de croissance staturo-pondérale

Chez un enfant présentant un retard statural et/ou pondéral, une analyse soigneuse de la courbe permet de confirmer le diagnostic et d'orienter l'enquête étiologique :

- chez un enfant présentant un retard de croissance, une vitesse de croissance régulière évoque une origine génétique et/ou constitutionnelle, alors qu'un ralentissement de la vitesse de croissance oriente plutôt vers une origine acquise
- lorsque le retard pondéral précède le retard statural, une origine énergétique doit être recherchée
- quand le retard statural est associé à une prise pondérale il faut évoquer une pathologie génétique ou endocrinienne (hypothyroïdie ou hypercorticisme)
- un défaut de croissance intra-utérin oriente vers des étiologies différentes, plus de 15% des enfants nés petits pour l'âge gestationnel vont présenter un retard statural persistant avec un risque de petite taille adulte multiplié par 7
- plus l'enfant est loin de sa taille cible, plus le risque de présenter une pathologie est grand

III-2- interrogatoire et examen clinique :

*antécédents personnels :

Grossesse (HTA, infection, tabac)

Accouchement, terme (prématurité), mensurations à la naissance, Apgar

Pathologie néonatale (exp : hypoglycémie, ictère prolongé...)

Pathologie chronique, traitement (corticoïdes, radiothérapie..)

Développement psychomoteur scolarité

*antécédents familiaux :

Taille des deux parents, âge de la puberté

Taille dans la famille

Pathologie familiale connue ayant un impact sur la croissance

Contexte socioéconomique

*signes fonctionnels

Céphalées, troubles visuels, vomissements matinaux(HTIC)

Asthénie, syndrome polyuropolydipsique

Perte d'appétit, troubles digestifs.

-examen clinique :

Eléments en faveur d'une pathologie chronique (hippocratisme digital des affections respiratoires ou hépatiques, souffle cardiaque...)

Retard statural harmonieux ou dysharmonieux (maladie osseuse).

Signes dysmorphiques (syndrome de Turner, déficit en GH)

Anomalie de la ligne médiane (fente palatine, incisive médiane unique) évocatrice d'une anomalie hypothalamo hypophysaire.

Stade pubertaire de Tanner, palpation de la thyroïde, recherche d'une adiposité abdominale (déficit en GH)

-examen général appareil par appareil

III-3-Examens complémentaires :

Ils sont orientés par la présentation clinique.

Si le tableau est évocateur d'une pathologie ou d'une cause ; les explorations sont ciblées : caryotype pour suspicion d syndrome de Turner, clichés du squelette pour une maladie osseuse constitutionnelle..

Si pas d'orientation particulière, un bilan plus complet peut être réalisé

III-3-a-explorations complémentaires simples :

- *Age osseux (systématique) : radiographie de la main et du poignet gauche de face
- *Hémogramme, VS, CRP, électrophorèse des protéides
- *Ionogramme sanguin, créatinémie, calcémie, phosphorémie, fer sérique, ferritinémie
- *anticorps anti-transglutaminases et dosage pondéral des immunoglobulines
- *bandelette urinaire
- *test de la sueur
- *T4 , TSH, IGF1
- *caryotype sanguin chez la fille (chez le garçon si taille \leq -3DS ou si très loin de sa taille cible ou si né petit pour l'âge gestationnel)

III-3-b-explorations de deuxième intention selon les premiers résultats ou si cassure nette de la vitesse de croissance :

- *test de stimulation de l'hormone de croissance+/-bilan hypophysaire (prolactine, cortisol) et pubertaire (stéroïdes sexuels, test au LHRH)
- *radiographie du squelette
- *IRM de la région hypothalamo-hypophysaire si déficit hypophysaire prouvé ou cassure importante de la vitesse de croissance
- *biopsie jéjunale si anticorps de la maladie cœliaque positifs

IV-Etiologies :

IV-1-causes organiques non endocriniennes :

IV-1-a-maladies digestives ; malnutrition :

la maladie cœliaque peut être asymptomatique dans l'enfance et retentit sur la croissance staturo-pondérale ; la positivité des anticorps antigliadine, reticuline, endomysium pose le diagnostic, qui est confirmé par des biopsies du grêle.

Une maladie de crohn est évoquée devant un syndrome inflammatoire associé ou non à des troubles digestifs.

L'anorexie et les carences d'apports retentissent sur la croissance, le déficit pondéral en général est plus important que le retard statural

IV-1-b-maladies non digestives :

Toutes les maladies chroniques retentissent sur la croissance car elles entraînent une augmentation du métabolisme de base et souvent une anorexie (maladie rénale ; maladie pulmonaire chronique ; encéphalopathie chronique ; cardiopathies...)

IV-1-c-causes constitutionnelles génétiques :

-maladies osseuses :

Elles sont suspectées lorsqu'il existe des anomalies de proportion des segments osseux, des antécédents familiaux de retard, un retard statural.

Leur diagnostic repose sur des radiographies de squelette

L'achondroplasie et l'hypochondroplasie sont en rapport avec des mutations de récepteur du croissance fibroblastique FGFR3

-maladies syndromiques de l'enfant :

Le retard statural est fréquent dans ce groupe de maladies associant souvent un retard mental et un syndrome poly malformatif (syndrome de Noonan , Praderwilli, Siver-Russel...). Un caryotype doit être réalisé facilement

***syndrome de Turner :**

Il affecte une fille sur 2500 à la naissance et doit être évoqué devant tout retard statural en apparence isolé chez la fille.

L'examen s'attache à rechercher des signes dysmorphiques et/ou des malformations

Le diagnostic est confirmé par le caryotype (monosomie de l'X , anomalie de l'X , mosaïque...)

Le traitement est double : GH qui est poursuivi jusqu'à la fin de la croissance et traitement substitutif par les œstrogènes puis les oestroprogestatifs , débute dès que l'âge osseux est supérieur à 11ans.

IV-2-causes endocriniennes :

IV-2-a-hypothyroïdie :

Le retard de croissance est associé à une prise pondérale

Le plus souvent, elle est d'origine périphérique acquise (thyroïdite d'Hashimoto, irradiation cervicale ou chimiothérapie)

L'hypothyroïdie congénitale, dans les pays où le dépistage néonatale systématique permet de mettre en place un traitement ne donne que rarement lieu à un retard statural.

Plus rarement, elle peut être d'origine central dans le cadre d'un pan hypopituitarisme.

La thyroïdite d'Hashimoto est une cause fréquente et se manifeste par un goitre souvent homogène, un âge osseux très retardé, un parenchyme hétérogène à l'échographie, une thyroxine libre effondré avec une TSH élevée ; la présence d'anticorps anti thyroïdiens élevés.

IV-2-b-hypercorticismes endogènes ou iatrogènes :

Le syndrome de cushing est exceptionnel chez l'enfant. Il doit être évoqué devant toute prise de poids chez un enfant dont la vitesse de croissance staturale s'infléchit. Le diagnostic est souvent tardif.

Les hypercorticismes iatrogènes sont les plus fréquents chez l'enfant. Le retard de croissance apparait pour de faibles dose de corticothérapie orale. La récupération dépend de la posologie et de la durée du traitement.

IV-2-c-déficit en GH(GHD) :

Le diagnostic de GHD chez l'enfant est important car il débouche sur un traitement long (jusqu'à la fin de la croissance), lourd(une injection en SC journalière en général) et couteux

Ce diagnostic de GHD peut dans certaines situations ne pas poser de problèmes (existence d'une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire, d'un syndrome d'interruption de la tige pituitaire à l'IRM, d'autres déficits hypophysaires associés mais il peut être difficile , en particulier lorsque le GHD est isolé)

La Growth Hormone Research Society (GRS) à récemment défini des critères cliniques devant lesquels il convient de faire immédiatement un test de stimulation de la GH :
taille<-3DS sous la moyenne pour l'âge, vitesse de croissance dans l'année précédente<-2DS, différence taille cible/taille de l'enfant >1.5DS si aucun de ces critères n'existe, on peut doser l'IGF1 et pratiquer un test ou non en fonction du résultat.

Différents agents pharmacologiques stimulent la sécrétion de GH soit en inhibant la production hypothalamique de somatostatine, soit en stimulant directement la production de GRF. On dose la GH 15min et immédiatement avant l'administration d'un de ces agents puis à différents moments après cette administration, suivant des protocoles bien codifiés

En France, on considère qu'un enfant a un GHD s'il ne présente aucune valeur>20mUI/l lors de 2 tests de stimulation différents (la mauvaise reproductibilité de la réponse de la GH aux stimulations pharmacologiques impose de ne pas se contenter d'un seul test pour poser le diagnostic de GHD. L'un de ces deux tests doit être un test coupe, c'est-à-dire associant deux agents pharmacologiques, comme les tests « arginine-insuline » ou « glucagon-propranolol »

Chez l'enfant, la sécrétion de GH et la réponse aux tests de stimulation dépend de l'âge et surtout du développement pubertaire : elle augmente au cours de puberté sous l'influence de stéroïdes sexuels.

Cela n'est pas pris en compte par la valeur seuil de 20mUI/l qui est utilisée quelque soit l'âge et le stade pubertaire de l'enfant. Il est en fait très fréquent de retrouver des pics de GH <20 mUI/l lors de 2test consécutifs chez des enfants non GHD en période dite « pré pubertaire » et ceci est encore plus fréquent dans des situations de retard pubertaire (le retard statural dans un contexte de retard pubertaire chez l garçon est une cause fréquente d'explorations endocriniennes)

En pratique, les protocoles utilisent actuellement un « priming » par les stéroïdes sexuels, selon un protocole non consensuel :
chez le garçon : 2× 100 mg en IM d'heptylate de testostérone à 15 jours d'intervalle et test de stimulation deux jours après la seconde injection

Chez la fille : 3 comprimés d'éthinylestradiol, trois jours de suite et test de stimulation dans les trois jours. Souvent le pic de GH est normalisé après priming

L'insuffisance des tests de stimulation a permis le développement d'autres explorations complémentaires notamment l'IGF1 et l'IGFBP3.

Ces derniers paramètres ont contribué à renforcer le diagnostic positif de GHD, notamment dans les déficits congénitaux. Cependant, il existe une faible sensibilité chez les très jeunes patients et un chevauchement des résultats peut se voir avec les sujets sains de même âge et les retards constitutionnels

IV-3-retard statural associé à une petite taille de naissance :

La petite taille de naissance affecte par définition 2.5% des naissances en France. Dans plus de 85% des cas, les enfants normalisent leur taille avant l'âge de 2 ans. Cependant, un retard statural persiste chez 15% des enfants ; les chances de rattrapage sont alors très faibles avec un risque de petite taille adulte multiplié par 7.

IV-4-retard statural familial ou constitutionnel :

C'est la cause la plus fréquente de retard statural (40% des cas) ; cependant il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Certains éléments permettent d'évoquer le diagnostic : petite taille des parents, vitesse de croissance stable, âge osseux en rapport avec l'âge chronologique, ensemble des explorations normal. Un traitement n'est à envisager (aux Etats-Unis, depuis quelques années ces enfants peuvent bénéficier d'un traitement par GH si le retard statural est ≤ -2.5 DS.

V-traitement :

Le traitement du retard statural est tout d'abord étiologique, par exemple : régime sans gluten dans la maladie cœliaque, traitement chirurgical d'une tumeur, traitement hormonal substitutif par thyroxine dans l'hypothyroïdie ou par GH recombinante dans le GHD.

Lorsque la cause ne peut être traitée, un traitement symptomatique de la petite taille par GH recombinante peut être discuté. Ainsi, un traitement symptomatique par GH est prescrit chez les enfants petits dans le cadre d'un syndrome de Turner ou d'une petite aille secondaire à une petite taille de naissance avec une bonne efficacité.

Des études actuellement en cours pourront aboutir à des nouvelles indications, notamment dans des pathologies génétiques comme le syndrome de Noonan ou la dyschondrostéose (anomalie du gène SHOX).

-indications du traitement par hormone de croissance recombinante :

Retard statural secondaire à une petite taille de naissance	Taille de naissance \leq -2DS pour l'âge gestationnel et taille \leq -3DS à l'âge de 4ans ou plus
Déficit somatique	taille \leq -2DS et vitesse de croissance $<$ 4cm/an et deux tests de stimulation GH déficitaires
Syndrome de Turner	taille \leq -2DS et VC $<$ 4cm/an et âge osseux $<$ 12ans et caryotype : anomalie du nombre ou structure de l'X
Insuffisance rénale chronique	taille \leq -2DS et VC $<$ 4cm/an et âge chronologique $>$ 2ans et âge osseux $<$ 12ans (fille) ou 13ans (garçon)
Syndrome de Prader-Willi	Confirmé génétiquement quelle que soit la taille
dyschondrostéose	taille \leq -2DS et mutation du gène SHOX

VI-dosage de l'hormone de croissance :

VI-1-hormone de croissance GH :

Elle a une sécrétion pulsatile et une demi-vie courte c'est pour cela qu'un dosage sur prélèvement isolé est non informatif en général

La sécrétion est maximale en période post-natale et au cours de la puberté, puis diminue ensuite avec l'âge.

Le diagnostic de GHD nécessite de pratiquer des tests de stimulation (arginine, ornithine, clonidine, L-dopa, isuline, glucagon-propranolol, glucagon-betaxolol...)

On dit qu'un enfant souffre d'un GHD si aucun pic de GH $\geq 20 \mu\text{U/mL}$ n'est retrouvé lors de deux tests consécutifs dont l'un doit être un test couplé (dérivé de la valeur seuil historique de 10 ng/mL.)

- GHD complet = pic $< 10 \mu\text{UI/mL}$
- GHD « partiel » = pic entre 10 et 20 $\mu\text{UI/mL}$

VI-2-Recommandations pour le dosage de GH

- Il est conseillé aux industriels d'utiliser de la GH recombinante 22 kDa comme étalon de travail
- L'effet « matrice » constaté devrait inciter les industriels à utiliser du sérum humain sans GH pour diluer le standard international lors de la « recalibration »
- Les résultats devront être maintenant rendus en $\mu\text{UI/mL}$ et non plus en ng/mL
- Les prélèvements doivent être faits sur tubes secs. La GH doit être mesurée sur sérum et non plus sur plasma

VII-test de stimulation :

Les tests de stimulation utilisés avec la valeur-seuil « traditionnelle » ont une très bonne sensibilité pour le diagnostic de GHD (mais on sait maintenant que cette sensibilité n'est pas de 100%) mais une très mauvaise spécificité.

Le dosage statique de l'hormone de croissance est dépourvu de valeur clinique, on a besoin de test de stimulation de production de GH par des agents pharmacologiques (insuline ; glucagon) qui est réalisé sous forme de deux tests :

VII-1test d'hypoglycémie insulinique :

Ce test réalisé pour un but de stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance HGH en provoquant une hypoglycémie par l'injection intraveineuse d'insuline. La glycémie de base doit chuter au moins 0.3g/l pour constituer une stimulation suffisante ou une diminution de la glycémie au moins de 50% du niveau de base peut être suffisante. Cette stimulation amène également la libération d'ACTH et peut contribuer à évaluer la réserve hypophysaire de cette hormone, laquelle est évaluée de façon indirecte par la mesure du cortisol sérique. La méthode de prélèvement suit un protocole spécial qui comporte les étapes suivantes :

1-identifier les tubes avec l'étiquette informatique appropriée. L'heure de l'injection de l'insuline doit être inscrite sur la requête

2-prélever un tube 15 minutes avant l'heure prévue pour l'injection de l'insuline (temps-15min)

3-prélever un autre tube juste avant l'injection d'insuline (temps=0)

4-injecter l'insuline à raison de 0.1u/kg de poids corporel. Chez les enfants la dose peut être réduite à 0.05u/kg de poids

5-prélever ensuite un tube aux temps 10, 20, 30, 45,60 et 90 minutes après l'injection d'insuline

<i>Principe</i>	<i>-Exploration de la fonction somatotrope dans les retards de croissance par un test de double stimulation de la sécrétion sérique de l'hormone de croissance, d'ACTH et de Cortisol par l'insuline. -Ce test présente un risque d'hypoglycémie grave. -Exploration des fonctions corticotrope et/ou somatotrope</i>
Contre indications	<ul style="list-style-type: none">- Comitialité- ATCD de pathologies cardio- ou cérébro-vasculaires- Grossesse- Sujets âgés
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">- Asthénie, sueurs, palpitations, tachycardie, pâleur, tremblements, fringale, troubles visuels, troubles de l'humeur- Injection IV immédiate de sérum glucosé à 30% en cas de troubles de la conscience, de troubles neurologiques autres (comitialité, déficit neurologique)- Appel du médecin en cas d'absence de correction spontanée de l'hypoglycémie une demi heure après son obtention ou devant la mise en évidence de 2 glycémies < 0,30 g/l (1,65 mmol/l)

Préparation du patient	<ul style="list-style-type: none"> - Sujet à jeun depuis 12h. - Nécessité d'une surveillance médicale stricte (flacon de glucosé 10% prêt à l'emploi en cas de malaise (hypoglycémie sévère)). - L'étude de la fonction somatotrope doit être effectuée après substitution des autres axes hypophysaires : - Dans l'étude d'un retard pubertaire / staturo-pondéral - Garçon : Androtardyl 50mg IM, 2 injections à 15 jours d'intervalle, dernière injection 1 semaine avant le test - Fille : Provames 2mg peros, 1/jour pendant 8 jours
Matériel	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place d'un cathéter avec perfusion de sérum physiologique 30 minutes avant le début de l'épreuve afin de réduire l'élévation de GH non spécifique liée au stress. - Mise en place d'un deuxième cathéter sur l'autre bras pour les prélèvements - Produits administrés : - Insuline Rapide : 0,1unité/kg en IV (de 0,05 U/kg chez les enfants à 0,2 U/kg chez les obèses) - Tubes héparinés (bouchon vert) pour le dosage de cortisol - Tubes secs (bouchon rouge) pour le dosage de GH - Tubes Fluoro-oxalatés (bouchon gris) pour le dosage de glucose. - Tubes EDTA (bouchon violet) pour les dosages d'ACTH
Protocole	<ul style="list-style-type: none"> -T -30 Mise en place de la perfusion de sérum physiologique -T 0 Réalisation d'une glycémie capillaire Prélever les tubes pour GH, cortisol, ACTH et glycémie (identifiés T0) Injection en IV direct d'Insuline -T10 Réalisation d'une glycémie capillaire -T20 Réalisation d'une glycémie capillaire -T 30 Réalisation d'une glycémie capillaire

	<p>Prélever les tubes pour GH, cortisol, ACTH et glycémie (identifiés T30)</p> <p>-T40 Réalisation d'une glycémie capillaire</p> <p>-T45 Réalisation d'une glycémie capillaire</p> <p>Prélever les tubes pour GH, cortisol, ACTH et glycémie (identifiés T45)</p> <p>-T50 Réalisation d'une glycémie capillaire</p> <p>-T 60 Réalisation d'une glycémie capillaire</p> <p>Prélever le tube pour GH, cortisol, ACTH et glycémie (identifié T60)</p> <p>-T75 Réalisation d'une glycémie capillaire</p> <p>Prélever les tubes pour GH, cortisol, ACTH et glycémie (identifiés T75)</p> <p>-T 90 Réalisation d'une glycémie capillaire</p> <p>Prélever les tubes pour GH, cortisol, ACTH et glycémie (identifiés T90)</p> <p>-T 120 Réalisation d'une glycémie capillaire</p> <p>Prélever les tubes pour GH, cortisol, ACTH et glycémie (identifiés T120)</p> <p>-En l'absence d'obtention d'une glycémie < 0,40 g/l (2,2 mmol/l) à T40, appel au médecin avant une éventuelle nouvelle injection d'insuline</p> <p>-Si malaise, réaliser une glycémie capillaire et prélever glycémie, ACTH, cortisol et GH</p> <p>Si hypoglycémie sévère, resucrer et poursuivre les prélèvements</p> <p>Transmission au laboratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conserver tous les tubes au réfrigérateur jusqu'à la fin de l'épreuve. - Transporter les tubes pour les dosages d'ACTH à 4°C (pochette thermique) - A la fin de l'épreuve, apporter l'ensemble des tubes identifiés au laboratoire accompagné du bon de demande "Biochimie-Hormonologie" sur lequel est coché " Test à l'insuline".
--	---

VII-2-test au glucagon :

VII-2-a-Indication :

Si le test de la tolérance à l'insuline et metyrapone sont contradictoire avec des patients possédant une fonction HPA impariti. Ceci est également un test efficace de la libération de GH

VII-2-b-Préparation :

Le patient devrait jeûner pendant la nuit

1 mg de glucagon en S.C en temps zéro

Prendre des prélèvements du sangs à 0,30,60,90,120,150,180,210 et 240 min pour le glucose, le cortisol (ACTH) et la hGH

VII-2-c-Effets secondaires :

nausées Vomissements

Dégradation du contrôle de la glycémie chez les diabétiques

VII-2-d-Interprétation :

Le cortisol devrait dépasser 550 nmoles /L

Interprétation du dosage de la GH (voir définition de la valeur seuil)

- ⊙ **PRINCIPE :** Le glucagon - hormone pancréatique hyperglycémisante stimule la sécrétion hypophysaire d'hormone de croissance (GH) via la variation de la glycémie
- ⊙ **INDICATION :** → Retard statural - suspicion d'insuffisance ante-hypophysaire
→ patient présentant une contre-indication à l'utilisation du betaxolol (bêta-bloquant)
- ⊙ **CONTRE INDICATION :** → Prudence chez les enfants de moins de 3 ans, **épilepsie**
- ⊙ **PRECAUTIONS PARTICULIERES :** → Enfant à jeun strict depuis au moins 5 heures
→ Enfant allongé pendant toute la durée du test
- ⊙ **EFFETS SECONDAIRES- SURVEILLANCE :** → Hypoglycémie en fin de test; risque particulièrement important en cas de **suspicion de déficit antéhypophysaire sévère**
→ Vomissements fréquents en fin de test (réalimenter de façon progressive)
→ Présence obligatoire d'un adulte auprès du patient, pendant la durée de l'épreuve sous la supervision de l'infirmier(e)
- ⊙ **MATERIEL NECESSAIRE :** → Pose d'une voie d'abord I.V. et prélèvements sanguins
→ Glucosé 30% : 3 ampoules de 10 ml;
→ Glucagon : flacon de 1 mg;
→ Dynamap, lecteur de glycémie et bandelettes réactives
- ⊙ **SITUATION PARTICULIERE :** → si glycémie capillaire <0,4 g/l ou <2,2 mmol/l au cours du test
- prévenir le médecin responsable du test
- noter état de conscience, PA, fréquence cardiaque
- prélever glycémie labo, cortisol et GH
→ en cas de trouble de conscience ou convulsion injecter G30% : 0.5 g/kg (3 g = 10 ml, soit ml en IVD)
- puis relais par perfusion IV de B45 (soluté G10%, NaCl 2 g/l, KCl 1.5 g/l), débit selon prescription médicale
- appel médecin pour décision de poursuite ou d'arrêt du test (en général poursuivre le test jusqu'au bout, du fait de l'effet stimulant de l'hypoglycémie)

DEROULEMENT DU TEST	TEMPS (EN MINUTES)	T -30	T 0	T30	T 60	T 90	T 120	T 150
	HEURE EFFECTIVE ⊙							
Glycémie Labo		0	0	0	0	0	0	0
GH		0	0	0	0	0	0	0
IGF-1		0						
Cortisol		0	0	0	0	0	0	0
GLUCAGEN® Novo en injection I.V. 0,03 mg par kg de poids soit ____ mg, sans dépasser 1 mg, après le prélèvement de T 0			Δ					
glucosé 30% : 10 ml en IVD, après le prélèvement de T 150		à préparer						Δ
PA + fréquence cardiaque : T -30 et si malaise et/ou glycémie ≤ 0,4 g/l ou <2,2 mmol/l		→						
glycémie "lecteur" en g/l ou en mmol/l (préciser)		→	→	→	→	→	→	→
faire manger dès la fin de l'épreuve (après l'injection de G30%)								Δ
OBSERVATIONS :								

Service d'endocrinologie diabétologie / Hôpital de Jour Médecine
Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance - Validation : Aout 2010

VII-3-test au glucagon-propanolol :

Ce test associe l'effet du glucagon sur les récepteurs alpha-adrénergiques intervenant dans la sécrétion de GH-RH et l'effet inhibiteur du béta-bloquant sur la sécrétion de la somatostatine, d'où une réponse plus importante en HGH. Ce test de première intention est parmi les plus performants.

Son protocole de prélèvement est mené par les étapes suivantes :

-mise en place d'une perfusion de sérum physiologique 30 minutes avant la réalisation d'épreuve.

-prélèvement de sang sur tube sec au temps -30min(T-30)

-prise orale de la dose appropriée de propanolol

-prélèvement de sang à T0

-injection IM de 1mg de glucagon

-prélèvement de sang sur tube sec au temps :T+30, T+60,T+90,T+120,T+150 et T+180 min

Cette épreuve est utile dans l'insuffisance hypophysaire et au cours des retards de croissance.

Les tests d'explorations de retard de croissance ont des effets secondaires sur l'organisme, ils doivent être réalisés sous surveillance médicale stricte (contrôle du pouls et de la tension artérielle)

VII-4Perfusion d'arginine

VII-4-a-objectif:

Pour tester la libération d'hormone de croissance et rarement la libération d'insuline (qui a une indication distincte)

Le test peut, si désiré, être suivi d'un test de tolérance à l'insuline

VII-4-b-Préparation du patient

Le patient devrait jeûner pendant la nuit mais peut boire de l'eau

VII-4-c-Contre indication:

Certains médicaments interfèrent avec la stimulation de l'arginine / clonidine

VII-4-d-précaution

L'antihistaminique et l'adrénaline devraient être disponibles pour le traitement de la réaction allergique potentielle à l'arginine

Les taux de perfusion excessifs peuvent entraîner une irritation locale, un flush, des nausées ou des vomissements

Un dosage insuffisant ou un prolongement de la période de perfusion peut entraîner une stimulation diminuée de l'hypophyse et donc l'annulation du test

VII-4-e-Matériels:

Equipements IV, 1 sac 0.9% NaCl, pompe et tube

Chlorhydrate d'arginine 5% dans une bouteille de 500 ml (commande par pharmacie)

Tubes 4 * 4ml EDTA (clairement étiquetés avec des temps)

VII-4-f-méthode:

Peser le patient, le pouls et mesurer la pression artérielle

Régler le patient de façon confortable et donner des explications

Insérer une voie IV

Prendre 30min et plus des prélèvements de sang

Garder la veine ouverte avec NaCl à 0,9%

Lancer la perfusion du chlorhydrate d'arginine 5% 11 ml / kg sur 30 minutes, ce qui permet de laisser passer la ligne à 0,9% de NaCl

Faire des prélèvements à +30, +60

VII-5-Test de clonidine

VII-5-a-objectif:

La clonidine est un stimulant alpha-adrénergique central qui induit la libération de GH chez les enfants normaux, par stimulation des voies adrénergiques centrales

La libération est altérée ou absente chez les adultes ou les enfants avec hypopuitarisme

VII-5-b-Préparation du patient

Le patient devrait jeûner pendant la nuit et rester en position couchée

VII-5-c-Procédure

Une voie IV insérée et des prélèvements de sang sont recueillis à:

-15,0, + 15, 30, 45, 60, 90 et 120 min

La clonidine 0,15 mg / m² est administrée par voie orale au temps zéro

Mesurer la PA à 60 et 120 minutes et à la position debout à la fin de l'épreuve

VII-5-d-Effets secondaire

Chute douce de la pression artérielle

Faire attention à la marche après la fin du test

VII-6-interprétation des tests :définition du valeur seuil

La valeur arbitraire d'hormone de croissance c'est plus ou égale à 20ng/ml

Le déficit en GH est défini par l'absence de réponse à 2 tests de stimulation dont les valeurs maximales ne dépassent pas 10ng/ml (20mU/l)

Un déficit est dit partiel si les valeurs sont situées entre 5 et 10 ng/ml (10mU/L)

Une valeur inférieure à 5 ng/ml caractérise un déficit complet.

Le même seuil s'applique à tout test physiologiquement ou pharmacologiquement stimulé

III-Partie pratique :

I-Objectif :

Déterminer la pertinence du test de stimulation hypoglycémique à insuline de la sécrétion GH dans le cadre de l'exploration du retard statural (RS) de l'enfant

II-Matériels et méthodes :

Etude épidémiologique transversale des tests de stimulation hypoglycémiques de GH réalisés chez des enfants présentant un RS et explorés dans le service de pédiatrie du CHU Tlemcen durant l'année 2016.

III-Critères d'inclusion:

- RS ou ralentissement de la vitesse de croissance
- Retard de l'âge osseux (> 2ans)
- Différence de plus 1,5 DS / taille cible
- Absence de pic statural pubertaire

IV-Critères d'exclusion:

- Tout RS expliqué par une pathologie chronique: cœliaque, insuffisance rénale....etc
- Hypothyroïdie
- RS syndromique: Sd de Turner...
- SGA
- Maladie osseuse constitutionnelle

V-Résultats :

V-1-les donnés de l'interrogatoire :

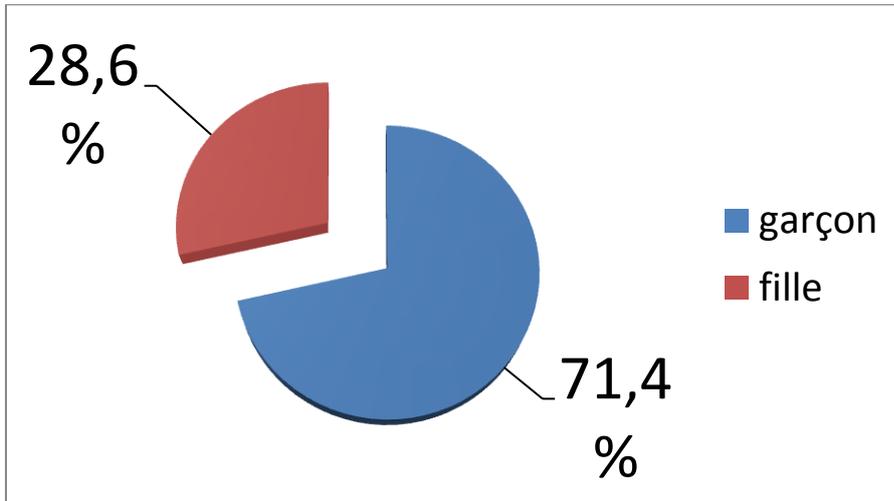


Figure1-répartition des patients selon le sexe

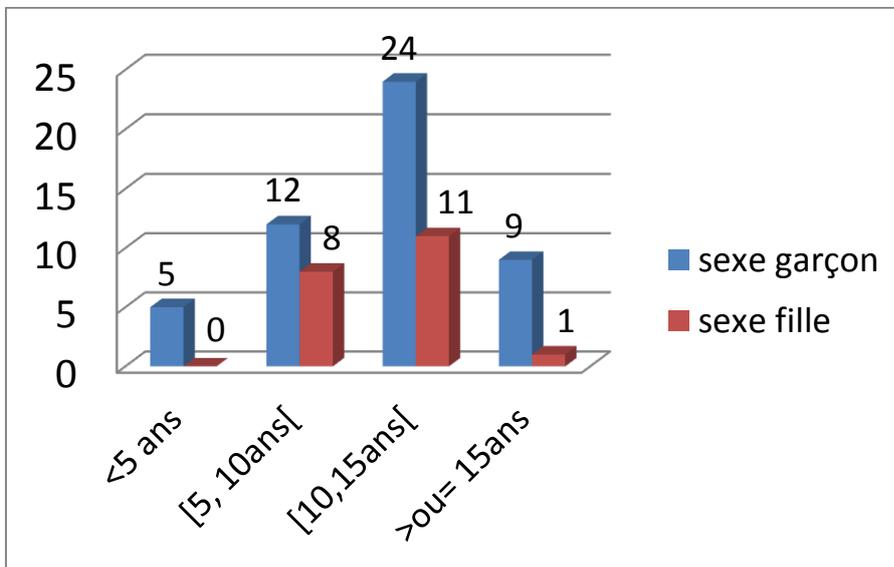


Figure2-Répartition des cas en fonction des tranches d'âge

V-II-Données de l'examen clinique :

V-II-a-Poids :

Il variait entre -4 DS a +1 DS pour l'âge

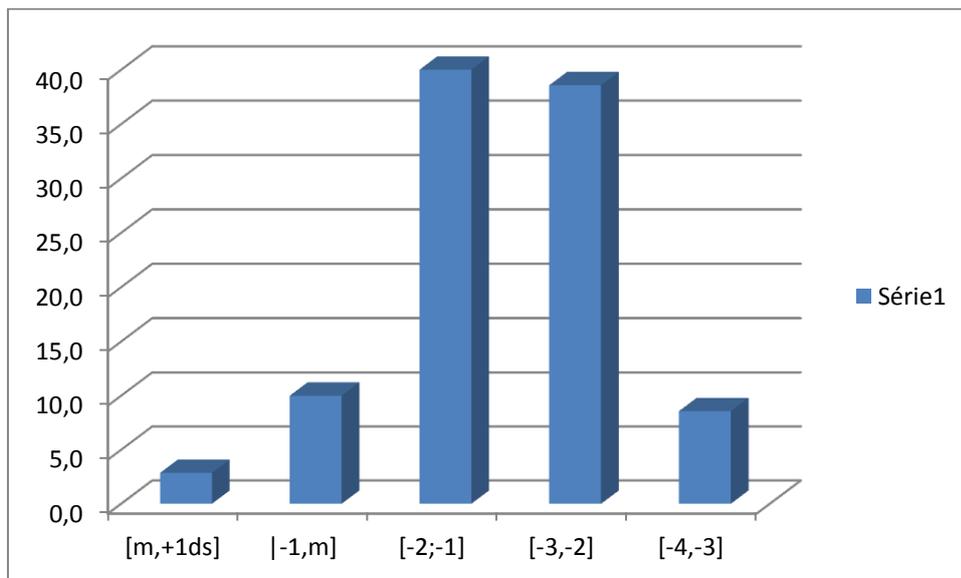


Figure3-Répartition des malades selon leur poids en DS.

V-II-b-Taille :

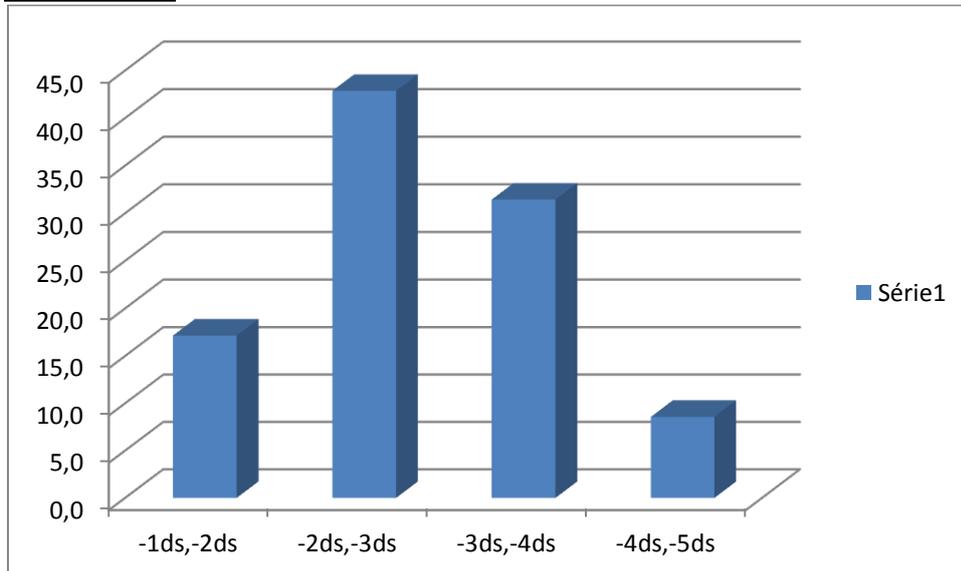


Figure4- Répartition des malades selon leur taille en DS.

V-II-c-Taille cible :

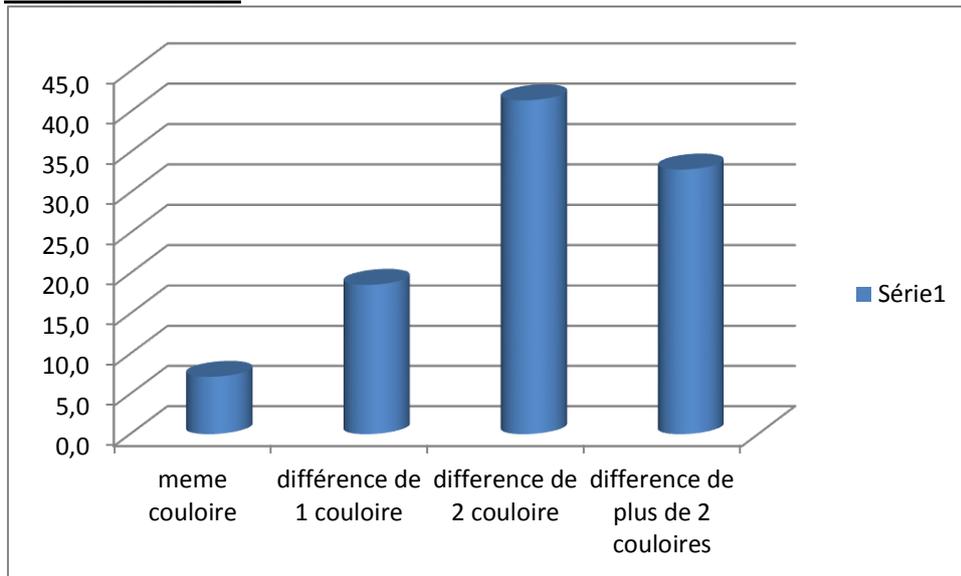


Figure5-répartition des malades selon leur taille cible

V-II-d- Age osseux :

- Une radiographie de la main gauche et du poignet de face a été réalisée chez 70 patients et interprétée selon la méthode de lecture de GREULICH et PYLE.

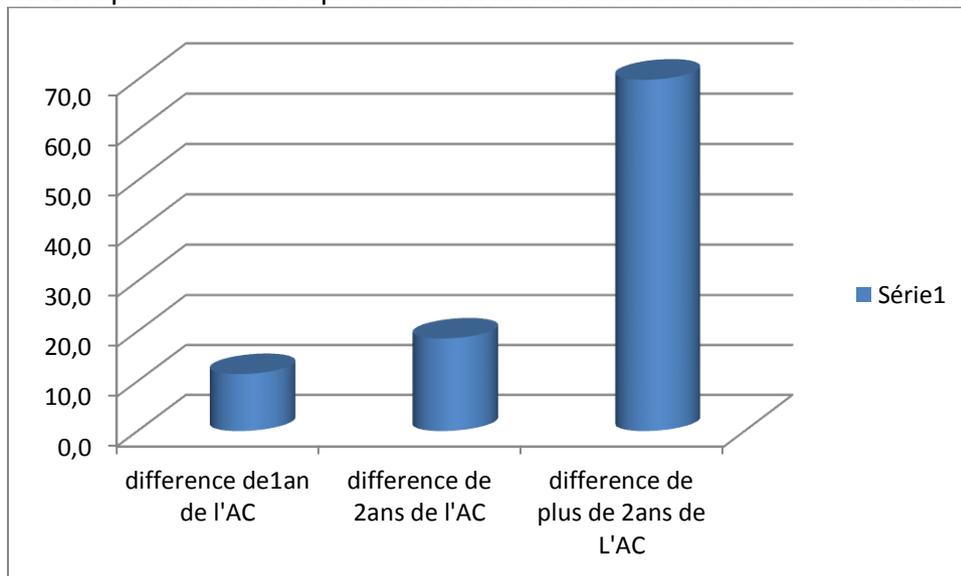


Figure6- Répartition des malades en fonction de la différence AC-AO.

V-III-résultats du test de stimulation

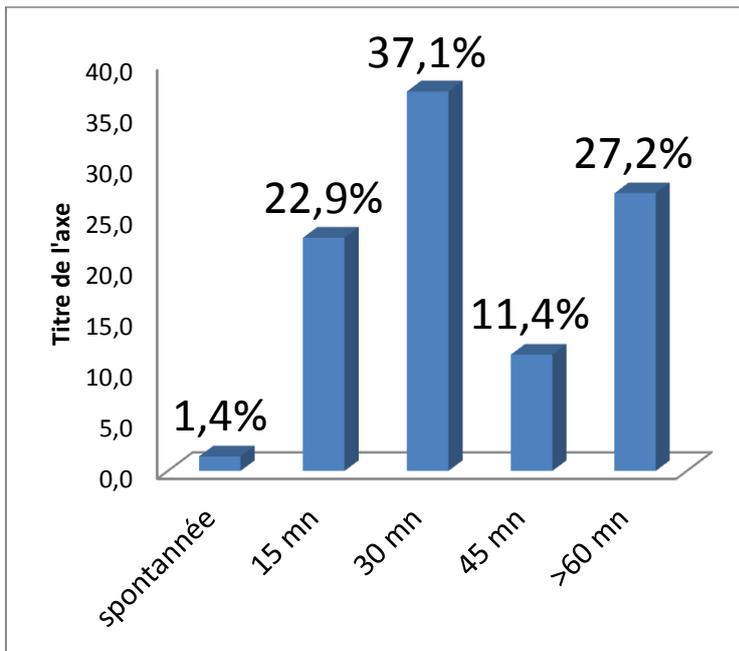


Figure7-Répartition des cas selon Le temps d'hypoglycémie

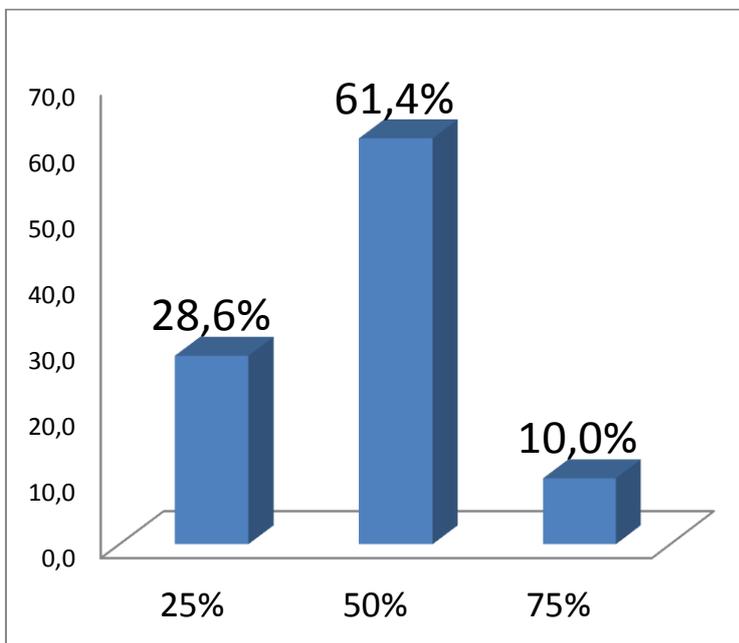


Figure8-Répartition des cas selon Le nadir hypoglycémique

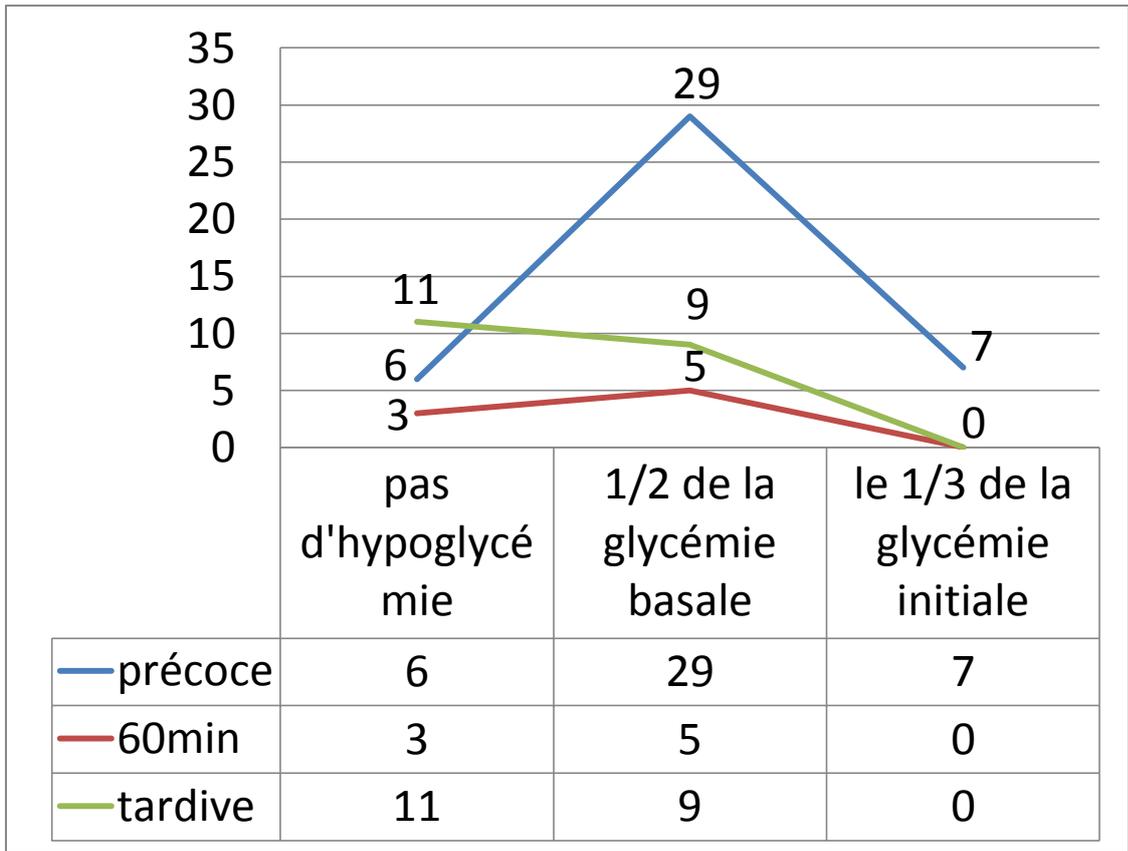


Figure9-Répartition des cas selon le temps et le nadir hypoglycémique

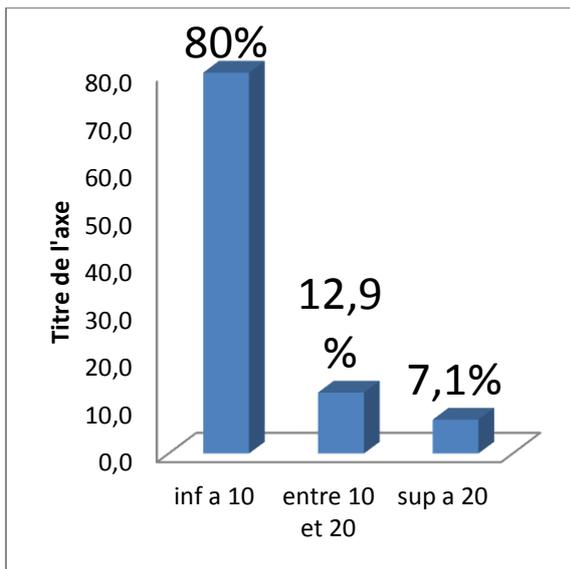


Figure10-Répartition des résultats de GH en fonction des différents temps du test

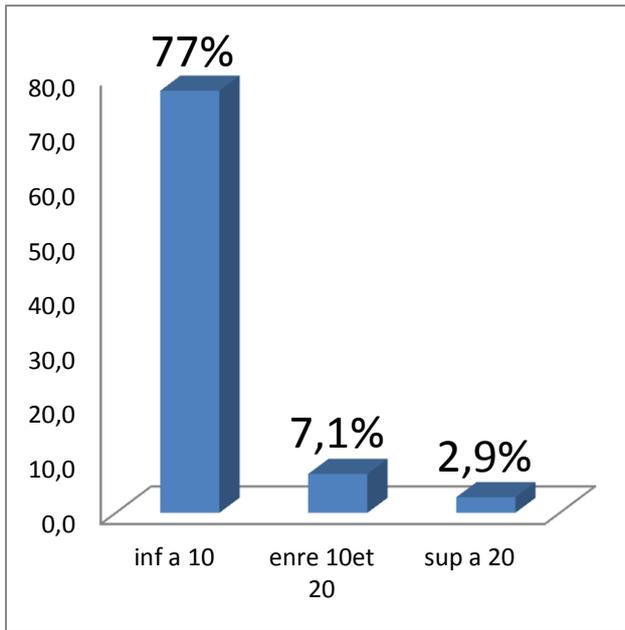


Figure11-Répartition des résultats de GH au moment de l'hypoglycémie

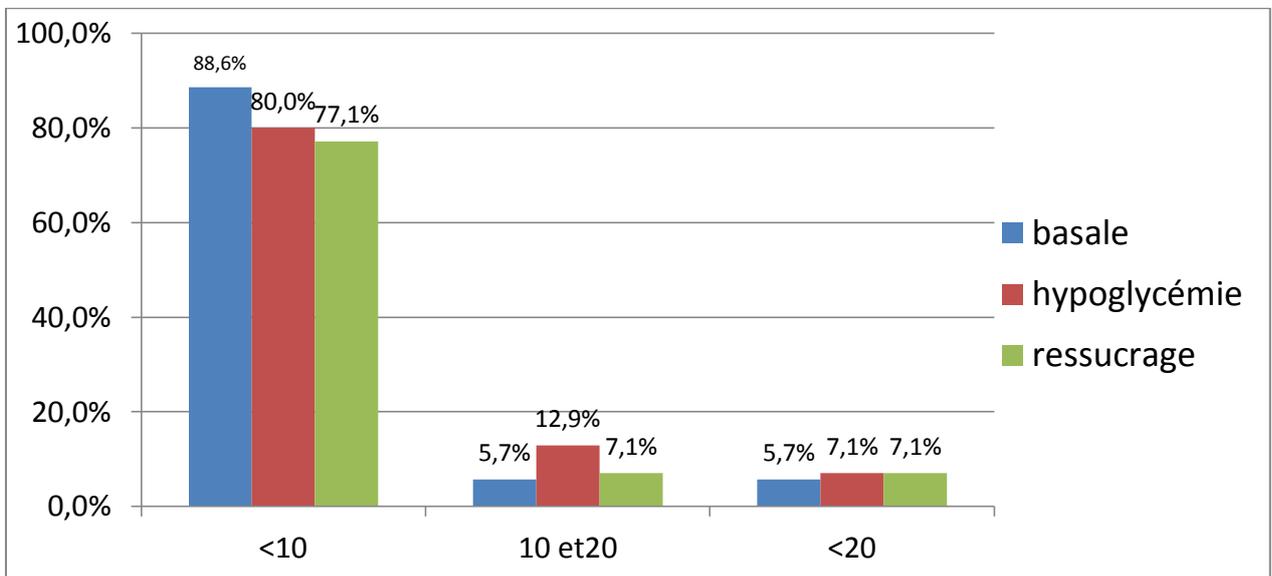


Figure12-Répartition des résultats de GH après resucrage

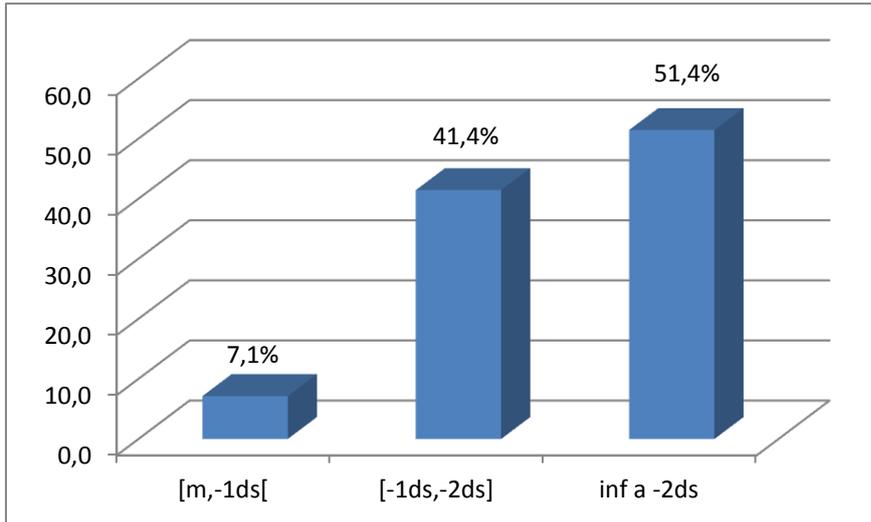


Figure 13-Répartition des malade selon le résultat d'IGF1 en DS

V-IV- IRM hypothalamo-hypophysaire :

Pratiquée chez 70 patients, elle est revenue pathologique chez 10 d'entre eux.

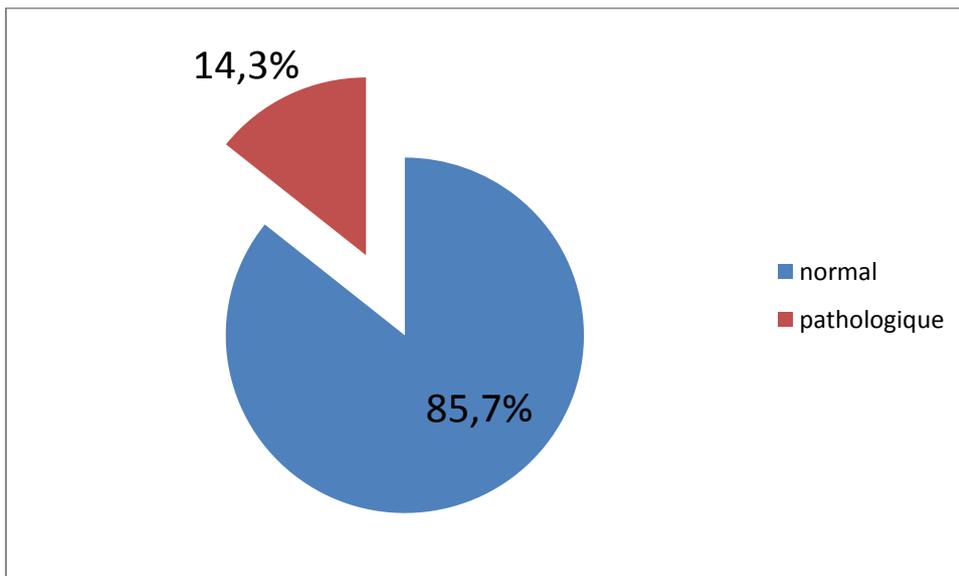


Figure14-Répartition des malades présentant un retard de croissance selon le résultat de l'IRM .

Les anomalies qu'elle avait objectivées sont :

- adénome hypophysaire	02
-ectopie de la post hypophyse	02
-épaississement de tige pituitaire	01
-hypoplasie de l'antéhypophyse	01
-micro nodule	03
-selle turcique vide	01

VI-discussion:

- Le nombre des patients inclus dans l'étude était 70 patients
- Une nette prédominance masculine à été observé puisque 71.4% étaient des garçons.
- Prédominance masculine: phénomène de société
- La tranche d'âge la plus représentée est: [10,15ans], les parents s'inquiètent vers l'adolescence.
- Les parents commencent à s'inquiéter vers l'adolescence
- 40% des enfants inclus dans notre étude présentaient un retard statural sévère (<- 3DS).
- - La différence moyenne entre AC-AO était plus de 2 ans chez plus de 60% des patients

Durant le test on a pu obtenir:

- Une hypoglycémie précoce dans 22,9% des cas à 15mn, et dans 37,1% des cas à 30mn
- Le nadir hypoglycémique représentait la moitié de la glycémie initiale chez 61,4% des patients
- On peut dire que le test était interprétatif dans 41% des cas: donc non pertinent!
- En revanche, le déficit était total chez 77% des patients: intérêt de confronter ces résultats avec:
- d'une part un deuxième test de stimulation différent
- D'autre part à l'imagerie

IV-Résumé :

La surveillance de la croissance staturale et pondérale est une démarche essentielle et doit faire partie du suivi systématique de tout enfant.

L'aspect dynamique et évolutif de la croissance est très important ; les mesures doivent être rapportées sur les courbes de références sur le carnet de santé et/ou dans le dossier médical de l'enfant ; c'est la condition qui permet à un praticien de déceler sans retard les anomalies de croissance et de dépister précocement certaines maladies graves.

Le déficit en GH représente une cause minoritaire parmi les autres étiologies de petite taille et tout médecin devrait savoir éliminer un certain nombre de pathologies avant de l'évoquer.

Malgré un tableau clinique très évocateur, le diagnostic de GHD était tardif, ce long retard s'explique par la méconnaissance de la pathologie et par l'absence flagrante de suivi anthropométrique de l'enfant algérien.

Lorsque le déficit en GH est évoqué, il doit être posé sur un faisceau d'arguments auxologiques, cliniques et paracliniques.

Le diagnostic de certitude repose sur l'absence de réponse de la GH à deux tests de stimulations pharmacologiques.

D'autres éléments paracliniques complémentaires renforcent le diagnostic de GHD ; parmi eux, le dosage d'IGF1 qui doit être soigneusement interprété et intégré à un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques.

La découverte d'un déficit en GH impose la pratique systématique d'un bilan hypophysaire complet à la recherche d'autres déficits hypophysaires, cela est d'autant plus important que l'étiologie est évocatrice.

V-Conclusion:

On conclue que le test de stimulation hypoglycémique n'était pas pertinent dans notre échantillon, intérêt de comparer ces résultats avec un autre test de stimulation

L'exploration des retards de croissance connaît actuellement un développement particulier qui tient à une meilleure connaissance de la physiologie de l'axe somatotrope. L'obtention par génie génétique d'hormone de croissance biosynthétique permet, de plus, d'entrevoir de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Les tests de stimulation pharmacologique ont été mieux codifiés. De nouvelles méthodes d'exploration : test au GRF, dosage des IGF, de la GH urinaire et le développement de l'étude de la sécrétion spontanée de GH sont à l'origine de la nouvelle classification des retards de croissance. Les tests de stimulation pharmacologique restent l'élément de base du diagnostic d'insuffisance somatotrope : dans les cas où la réponse est faible ou dissociée, il importe d'envisager une analyse de la sécrétion spontanée nocturne ou nycthémerale. Devant la multiplicité et la complexité de ces explorations, une stratégie des explorations est indispensable

VI-Bibliographie :

- 1- H. Thibault, S. Boulard, M. Colle, M.-F. Rolland Cachera. Croissance normale staturo-ponderale. 2009 Elsevier Masson SAS.
- 2- Bluet-Pajot M, Bouyer K, Zizzari P, Epelbaum J. Physiologie de l'axe Somatotrope. In: Chanson P, Young J, editors. Traité d'endocrinologie. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2007. P. 875-82.
- 3- Colle M, Thibault H. la consultation d'un enfant de petite taille, Lilly. 2005.
- 4- Garn SM. parental size and influence on offspring. seminar on growth in the first three years of life. Basel : karger ;1960.
- 5- Agnès PUEL. Etude des anomalies de la croissance et de la puberté chez 63 enfants adoptés: recherche de facteurs prédictifs; thèse soutenue à la faculté de Toulouse 1996
- 6- Sempé M, Pedron G, Roy-Pernot MP. Auxologie, méthodes et séquences .Paris :theraplix,1979.
- 7- Ailhaud G, Beck B, Bougneres P, Charles M, Frelut M, Martinowsky M. Obésité, dépistage et prévention chez l'enfant. Expertise collective. Paris : INSERM ; 2000.
- 8- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al, Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children : recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 Jan;40(1):1-19.
- 9- Megarbane A, Maroteaux P, Caillaud C, Le Merrer M. Spondyloepim et apyseal dysplasia of Maroteaux (pseudo-Morquio type II syndrome). Am J Med Genet A. 2004 Feb 15;125A(1):61-6. Review.
- 10- Sybert VP, McCauley E .Turner's syndrome. N Engl J Med. 2004 Sep 16;351(12):1227-38.
- 11- Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. J Clin Endocrinol Metab. 2003 May;88(5):2100-5.
- 12- J.-C. Souberbielle. À propos de l'exploration fonctionnelle de l'axe somatotrope. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 18 (2003) 28–34.
- 13- Zadik Z, Chalew SA, Gilula Z, Kowarski AA. Reproducibility of growth hormone testing procedures: a comparison between 24h integrated concentration and pharmacological stimulation. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:1127–30.

- 14- Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan B. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocrine Reviews* 1998; 19:203–23.
- 15- Gönç N, Yordam N, Kandemir, Aikasıfıoglu A. Comparison of stimulated growth hormone levels in primed versus unprimed provocative tests. *Horm Res* 2001;56:327.
- 16- Marin G, Domene HM, Barnes K, Blackwell B, Cassorla F, Cutler G. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginin-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:537–41.
- 17- Bercu BB, Shulman D, Root AW, Spiliotis BE. Growth hormone (GH) provocative testing frequently does not reflect GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;63:709-13.
- 18- Jorgensen J, Blum WF, Moller N, Ranke MB, Christiansen JS. Short term changes in serum insulin-like growth factors (IGF) and IGF binding protein 3 after different modes of intravenous growth hormone (GH) exposure in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:582-7.
- 19- J. Karlberg, K. Albertsson-Wikland. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height *Pediatr Res*, 38 (1995), pp. 733–739.
- 20- M.M. Lee. Clinical practice. Idiopathic short stature. *N Engl J Med*, 354 (2006), pp. 2576–2582.
- 21- T. Édouard, M. Tauber. Retard de croissance. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*.
- 22- Underwood LE, Vanwyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW Eds, *Williams textbook of endocrinology* 1992;1079-1138.
- 23- Vandenbrande E, Rappaport R. La croissance normale et ses déviations. In: *Endocrinologie pédiatrique physiologie physiopathologie clinique* 1982;3.3:182-96.
- 24- [3] Bao XI, Shi YF, Du YC, Liu R, Denq JY, Gao SM. Prevalence of growth hormone deficiency of children in Beijing. *Clin Med J Engl* 1992;105(5):401-5.
- 25- Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron EHD, Farquhar JW. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *BMJ* 1977;2(60-84):427-30.
- 26- Anastasios Papadimitriou, Konstantinos Douros, Dimitrios T Papadimitriou, Kleantith Kleantithous, Olga Karapanou and Andreas Fretzayas. Characteristics of the short children referred to an academic paediatric endocrine clinic in Greece. Third Department of Paediatrics, University of Athens, *Journal of Paediatrics and Child Health* © 2011 Paediatrics and Child Health Division (Royal Australasian College of Physicians).
- 27- Maria Wany Louzada Strufaldi, Edina Mariko Koga Da Silva, Rosana Fiorini Puccini. Follow-up of children and adolescents with short stature: the

importance of the growth rate. Department of Pediatrics, Universidade Federal de Sao Paulo. Sao Paulo Med J. 2005; 123(3): 128-33.

28-. Nora Soumeya Fedala a, Ali El Mahdi Haddam b, Akila Zenati c, Farida Chentli. Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant: formes cliniques et biologiques. Service d'endocrinologie hôpital Bologhine Alger, Algérie. Revue Francophone des laboratoires-Avril 2009-N°411//63.

29-. H. Mazouzi, S. Elguendaoui, A. Chadli, H. Elghomari, A. Farouqi.

30- Heshmat Moayeri,* MD; and Yahya Aghighi, MD. A PROSPECTIVE STUDY OF ETIOLOGY OF SHORT STATURE IN 426 SHORT CHILDREN AND ADOLESCENTS. Department of Pediatrics Endocrinology, Imam Khomeini Hospital, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Arch Iranian Med.7(1): 23-27; 2004.

31- Rais AZZA. Etude d'une cohorte issue d'un centre spécialisé. Etiologies du retard de croissance statural, place des maladies osseuses constitutionnelles et du déficit primaire sévère en IGF1. Thèse de la FACULTE DE MEDECINE PARIS DESCARTES 2008.