

République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR
BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR.B.BENZERDJEB - TLEMCEN



جامعة أبو بكر
بلقايد
كلية الطب
د.ب.بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Thème :

**LA PERTINANCE DU TEST DE STIMULATION DE GH
PAR L'INSULINE**

Présenté par :

BOUALI Seif eddine BOUGHALEM Yousra BOUAZZA ABID Souad

Encadré par : DR KADDOUR Abdellah

Année universitaire 2023-2024

Remerciements

Nous adressons nos sincères remerciements à l'ensemble du personnel de ces services (assistants, résidents et infirmiers) avec qui nous avons passé de bons moments lors de la réalisation de nos stages. Merci pour tout.

Nous exprimons notre reconnaissance à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail et à sa mise en œuvre.

Nous remercions particulièrement notre encadreur, Dr. KADOUR qui a accepté de diriger notre mémoire. Il a orienté notre recherche avec patience et grande sagesse.

Dédicace

Dr. Bouali Seif Eddine

A celle qui m'a arrosé de tendresse et le symbole de la bonté par excellence, à la source d'amour ... ma très chère mère **Benmansour Nacera**

Chère maman, à la seule personne qui sera toujours ma mère et mon amie, mon monde serait si vide sans toi. Au fond de mon cœur, je t'aime et j'apprécie tout ce que tu as toujours fait pour moi. Merci, maman, d'être le meilleur médecin, le meilleur professeur, le meilleur designer et le meilleur chef du monde.

Merci maman de m'avoir permis d'accomplir autant de choses dans la vie. Tout ce que je suis et que j'espère être, c'est grâce à toi. Merci pour tes conseils, ton soutien et ton amour.

Maman, merci d'être la mère que tu es. Tu ne m'as pas seulement donné la vie, tu m'as également appris à aimer la vie grâce à ton amour. Je t'aime fort.

A mon père **Bouali Mansour**. Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement et l'amour qui je porte pour toi. Mon ami et mon fidèle compagnon. Tu m'as toujours encouragé, tu t'es sacrifié pour ma réussite et mon bonheur.

A mes frères et mes sœurs (**Hassiba, Omar, Mohamed et Wissem**)

Vous avez toujours été là pour moi, partageant ensemble des beaux moments et des souvenirs inoubliables, je vous souhaite un avenir plein de plaisir de bonheur et surtout de santé. Je prie pour ALLAH tout-puissant nous garde unis dans l'amour

Un remerciement très spéciale pour une personne unique **Bouali Zahira**. Tu es unique ma chère tante, tu es la meilleure merci énormément pour ton soutien et ton amour je t'aime très fort.

A mes chers frères (**Wassim, Younes et Choukri**)

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs inoubliables que nous avons partagés ensemble, je témoigne de ma profonde et ma sincère appréciation et affection pour vous. On a commencé ensemble ce chemin et on finira toujours des frères unis.

Merci pour tous les amis que J'ai rencontré dans ce chemin particulièrement **Anas, Walid et Fouad**.

Et je n'oublie pas dans ma petite zone de connaissance les deux meilleures filles que je connais **Farah** et **Nesrine**. Je vous souhaite tous le bonheur et la joie du monde.

Dédicace

Dr Souad Bouazza Abid

Je dédie ce travail :

À ma chère maman **FATMI FRID NOURIA** Je me considère chanceuse d'avoir une mère à la fois dévouée et attentionnée, toujours là pour me guider par la main, pour m'offrir du soutien dans les moments difficiles et pour me réconforter dans les moments de tristesse. Tu m'as fait découvrir le monde et m'as inculqué la confiance nécessaire pour relever les défis de la vie. Ton soutien indéfectible tout au long de mes années d'études a été une source constante de force. Je t'aime tendrement, maman.

Mon chère père **BOUAZZA ABID AHMED** , tu es mon héros, prenant toujours soin de moi avec le plus grand soin et protection. Tu as été un modèle pour moi, me montrant ce que signifie être un père respectueux et honnête. Je suis éternellement reconnaissante pour l'homme que tu es et je veux t'honorer.

À mes merveilleuses sœurs, **Fatima Zohra, Kheira, Meryem et Ritedj** qui m'ont constamment conseillé, encouragé et soutenu tout au long de mon parcours, et je prie pour que Dieu les protège et les bénisse avec bonne fortune et bonheur.

J'exprime ma gratitude et mon appréciation à ma famille, mes proches, mes amis surtout **FATIMA**, ainsi qu'à ceux qui apportent joie et vitalité dans ma vie.

Sans oublier mes camarades **Yousra** et **seif eddine** pour leur soutien et leur compréhension tout au long de ce travail.

Mon amour s'étend à tous ceux qui occupent une place spéciale dans mon vie.

Dédicace

Dr. Yousra BOUGHALEM

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer ma gratitude et mon amour sincère.

Je remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience d'entamer et de terminer ce mémoire.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, qui toujours été présente pour me guider et me reconforter : mon adorable maman **Meriem**.

A ma source de vie, d'amour et d'affection, qui m'a soutenue et encouragée durant toutes ces années d'étude, à qui je dois ma réussite et tout mon respect : mon précieux père **Jawed**.

A ma chère sœur **Nassima** qui n'a pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études.

À notre encadrant **Dr kaddour** que je remercie pour la qualité de son encadrement, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

A tous les amis que j'ai connu jusqu'ici et qui m'ont assistée et soutenu durant tout mon internat.

Sans oublier mes camarades **Seif eddine** et **Souad** pour leur soutien moral, leur patience et leur compréhension tout au long de ce projet.

PLAN

Sommaire

Sommaire

Page

PARTIE THEORIQUE

I- 1	Rappel anatomique et embryologique :.....	5
I.2	Organogenèse de l'hypophyse :	6
I-3	Physiologie de l'axe somatotrope :.....	9
I-3-a	structure de la GH :.....	9
I-3-b	Valeurs normales et facteurs de sécrétion	10
I-3-c	Les régulateurs de la sécrétion de GH:.....	11
a.	Les Neurohormones:.....	11
b.	Autre modulateurs hormonaux	11
I-3-d	Les facteurs de croissance et leurs actions :.....	16
L'impact sur le métabolisme basal :.....		16
L'impact sur le métabolisme des protéines :		16
L'impact sur le métabolisme de l'eau et du sodium :.....		16
Effets sur le métabolisme lipidique :		16
Impacts sur le métabolisme des glucides :		17
Action sur la différenciation cellulaire.....		18
Action sur la prolifération cellulaire		18
II-A	Etiologies du DGH	23
II.A.1.	Les déficits idiopathiques :.....	24
II.A.2.	Les déficits organiques :.....	24
a.	Les formes génétiques et congénitales :	24
b.	Les Formes acquises :	28
II-B	Diagnostic du DGH	30
1.	interrogatoire et examen clinique :	30
2.	Etude de la sécrétion pulsatile de GH :	32
les tests de stimulation de GH:	32
1.	Test à l'insuline	32
2.	Test au clucagon	36
3.	Association glucagon bêtabloquant (Propanolol) :	40
4.	Test à l'arginine :	45
5.	Test à la Clonidine (catapressan) :	47
6.	Test à Levo-dopa (MODOPAR):	49

Sommaire

PARTIE PRATIQUE

<u>I</u> Objectif :	52
<u>II</u> Matériels et méthodes :	52
<u>III</u> Critères d'inclusion :	52
<u>IV</u> Critères d'exclusion :	52
<u>V</u> Résultats :	53
V-II-Données de l'examen clinique :	56
Figure n°16 : Répartition des malades selon leur poids en DS.	56
Figure n°17 : Répartition des malades selon leur taille en DS.	56
Figure n°18 : Répartition des malades selon leur taille cible	57
.....	57
Figure n°19 : Répartition des cas selon Le temps d'hypoglycémie.....	57
Figure n°22 : Répartition des résultats de GH au moment de l'hypoglycémie en mUI/L	59
Figure n°25 : Répartition des malade selon le résultat d'IGF1 en DS	60
<u>VI</u> Discussion:	61
<u>VII</u> Résumé :	67
<u>VIII</u> Conclusion :	69
<u>IX</u> Bibliographie :	70

Liste des figures

Figure 1: Schéma de la structure de l'hypophyse et ses principales hormones	6
Figure 2: Schématisation de l'organogenèse hypophysaire	7
Figure 3: Embryologie de l'hypophyse	8
Figure 4: Molécule de somatotropine	10
Figure 5: Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion de L'hormone de croissance.	12
Figure 6: Principaux régulateurs de sécrétion de GH et leurs actions.	15
Figure 7: gène impliqués dans le DGH chez l'homme.	26
Figure 8: Description de la morphologie de l'axe HH :valeur pronostique	28
Figure 9:Glycémie chez des patients diabétiques de type 1. A : après injection d'une dose unique de novorapid immédiatement avant un repas (courbe pleine), B :après injection d'insuline humaine soluble 30 minutes avant un repas (courbe en pointillés	33
Figure 10 : Répartition des patients en fonction du sexe	53
Figure 11: Répartition des cas en fonction des tranches d'âge	53
Figure 12: Répartition des malades selon leur origine.	54
Figure 13: Répartition des malades selon la présence de maladie génétique	54
Figure 14: Répartition des malades selon la présence d'une petite taille constitutionnelle	55
Figure 15: Répartition des malades selon le mode de consultation	55
Figure 16: Répartition des malades selon leur poids en DS.	56
Figure 17: Répartition des malades selon leur taille en DS.	56
Figure 18: Répartition des malades selon leur taille cible	57
Figure 19: Répartition des cas selon Le temps d'hypoglycémie	57
Figure 20: Répartition des cas selon Le nadir hypoglycémique	58
Figure 21: Répartition des résultats de GH basal en mUI/	58
Figure 22: Répartition des résultats de GH au moment de l'hypoglycémie en mUI/L	59
Figure 23: Répartition des résultats de GH après resucrage mUI/L	59
Figure 24: Répartition des résultats de GH en fonction des différents temps de test	60
Figure 25: Répartition des malade selon le résultat d'IGF1 en DS	60

Liste des Tableaux

Tableau 1: Principaux effecteurs de la sécrétion de GH chez l'homme	14
Tableau 2: Causes du DGH

23

Liste des graphiques

Cycle de l'hormone de croissance	11
Evolution des concentrations quotidiennes moyennes de GH en fonction de l'âge	13

Liste des abréviations

- GH growth hormone
- GHD déficit en hormone de croissance
- FSH hormone folliculo-stimulante
- LH hormone lutéinisante
- TSH hormone stimulant de la thyroïde
- ACTH hormone adrénocorticotrope
- IGF1 insuline-like growth factor 1
- GHRH hormone de libération de l'hormone de croissance
- TRH thyrotropin releasing hormone
- NPY neuropeptide Y
- IMC indice de masse corporelle
- ARNm acide ribonucléique messenger
- LDL low density lipoprotein
- HDL high density lipoprotein
- IGFBP-3 insuline like growth factor binding protein 3
- PMO pic de masse osseuse
- EFR exploitations fonctionnelles respiratoires
- T3 triiodothyronine hormone thyroïdienne
- PAI-I inhibiteur de l'activateur du plasminogène
- PRL prolactine
- SPT syndrome d'interruption de la tige pituitaire
- TA Tension artérielle
- FC fréquence cardiaque
- RS retard

Problématique

On a noté au fil des années une élévation de consultations au niveau de l'EHS Tlemcen, service de pédiatrie A concernant le déficit de croissance. En effet, les parents s'inquiètent énormément à ce propos car la sante de leurs enfants est intrinsèquement liée à leur développement. Cela a amené à ce qu'une lourde charge pesé sur le service. Effectivement, la présence d'un seul EHS aux environs conduit à ce que les patients viennent de partout. L'une de ces étiologies potentielles de ce déficit est le manque d'hormone de croissance (GH) qui peut être diagnostique par plusieurs tests. Nous ne disposons que du test de stimulation à l'insuline. Notre étude va donc porter à évaluer la pertinence de ce test spécificité afin de pouvoir identifier les faux positifs et ainsi diminuer cette lourde charge.

Introduction

Une consultation pédiatrique est fréquemment demandée en raison d'un retard de croissance, ce qui signifie que le développement physique d'un enfant en termes de poids et de taille ne se déroule pas comme prévu. Cela peut entraîner diverses pathologies. Bien qu'il soit souvent conclu que la cause est simplement une petite taille de famille, il est important d'exclure en priorité toute condition médicale grave qui pourrait nécessiter une attention urgente.

L'une des causes de ce retard peut être attribuée au déficit en hormone de croissance (GHD), qui est le déficit en hormone hypophysaire le plus fréquent chez les enfants. Les symptômes du GHD peuvent différer considérablement, car il peut se présenter comme un événement isolé singulier ou en combinaison avec d'autres déficiences hypophysaires.

La détection précoce de la DGH est cruciale car elle permet au patient de recevoir une hormonothérapie substitutive spécifique, qui est le traitement principal. L'efficacité de l'hormone de croissance recombinante est d'autant plus grande que le diagnostic est posé tôt et que le retard n'est pas significatif.

L'utilisation de la thérapie GH recombinante a été établie comme un traitement efficace, en particulier au cours de la première année de sa mise en œuvre.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : RAPPEL ANATOMIQUE EMBRYONNAIRE ET PHYSIOLOGIQUE

I- 1 Rappel anatomique et embryologique :

L'hypophyse, une glande endocrine qui pèse environ 0,7 gramme, se trouve dans une cavité appelée la selle turcique du sphénoïde. Son fonctionnement est supervisé par l'hypothalamus.

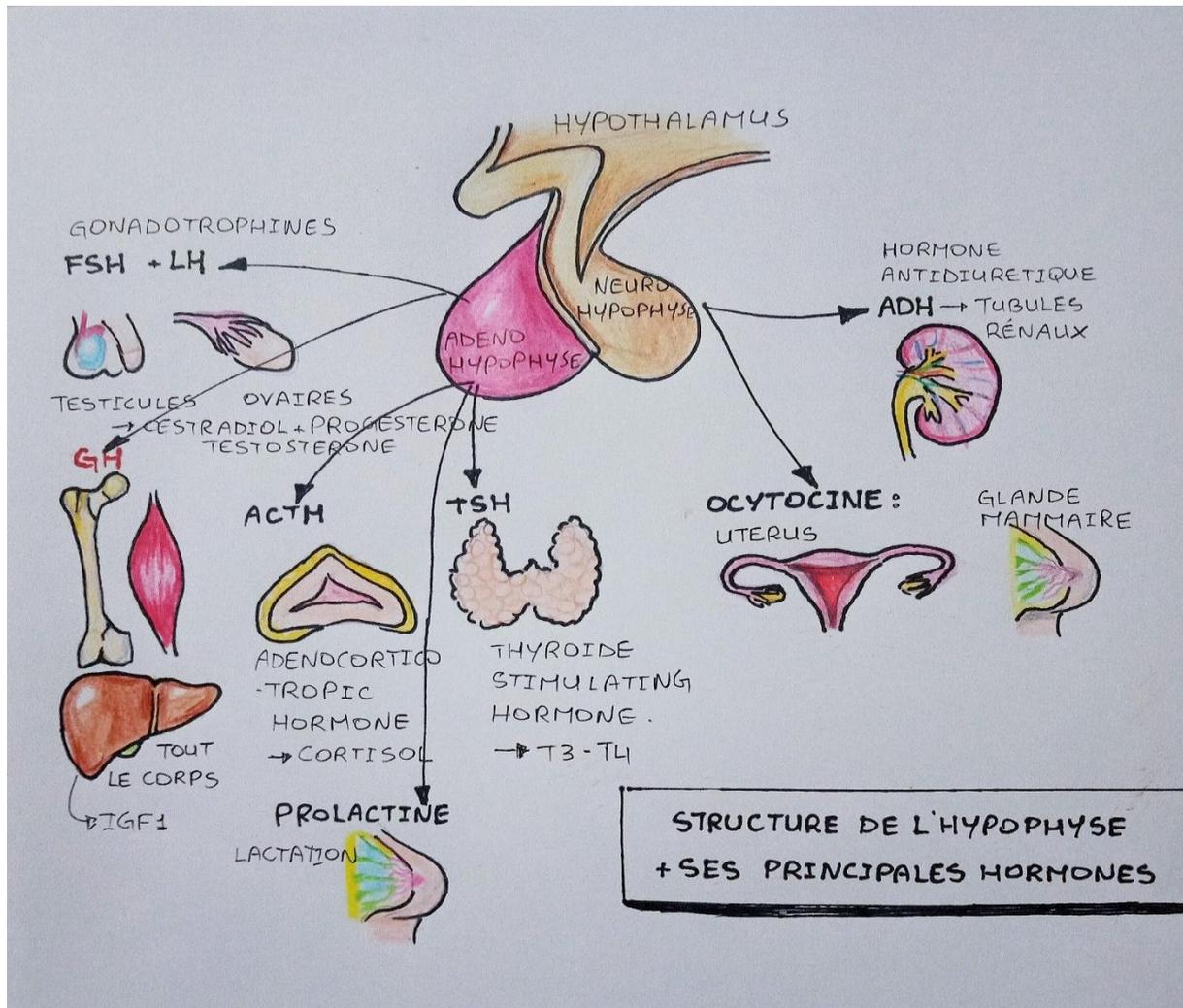
La régulation de l'activité de nombreuses glandes endocrines est attribuée à l'hypophyse via les hormones qu'elle sécrète. L'hypophyse est divisée en deux régions fonctionnelles et anatomiques principales. Ces régions diffèrent par leurs compositions embryonnaires, morphologiques et physiologiques.

La glande connue sous le nom d'hypophyse antérieure ou adénohypophyse est un composant fondamental du système endocrinien.

L'hypophyse postérieure, également connue sous le nom de neurohypophyse, fait référence à la partie arrière de l'hypophyse.

Les follicules de l'hypophyse antérieure contiennent des cellules endocrines spécialisées, telles que les corticotrophes, les somatotrophes, les thyrotrophes, les gonadotrophes, les lactotrophes et les cellules parafolliculaires. Cette section libère également une gamme d'hormones, y compris des gonadotrophines comme la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la LH (hormone lutéinisante), ainsi que la GH (hormone de croissance), la TSH (hormone stimulant la thyroïde), l'ACTH (hormone adrénocorticotrope) et la prolactine, qui déclenche la lactation.

L'hypophyse postérieure est constituée des terminaisons axonales des neurones magnocellulaires et est responsable de la sécrétion de deux hormones : l'ocytocine et la vasopressine. (1)



(Boughalem Yousra)

Figure n°1 : Schéma de la structure de l'hypophyse et ses principales hormones

I.2 Organogenèse de l'hypophyse :

Le processus de formation de l'hypophyse commence au début du stade de développement, à partir de la troisième semaine de gestation, s'étendant de 3 à 9 semaines. L'hypophyse a une double origine embryologique. Initialement, un bourgeon ectoblastique émerge devant la membrane pharyngée interne, qui se dilate rapidement pour devenir connue sous le nom de poche ou bourgeonnement de Rathke. Cette poche de Rathke se séparera de l'ectoblaste périphérique et se déplacera vers l'emplacement du diverticule diencéphalique. Ceci est schématisé dans la figure n°2 ci-dessous.

Lors de la fixation au diverticule diencéphalique, qui reste lié au diencéphale, les deux structures formeront la charpente de l'hypophyse.

Synthèse bibliographique

La selle turcique, un sillon osseux à l'intérieur de l'os sphénoïde, est l'endroit où se situe la glande pituitaire chez l'adulte. L'hypophyse est divisée en deux parties : l'adénohypophyse et la neurohypophyse. La neurohypophyse provient du diverticule diencephalique, qui est principalement composé de contours nerveux tels que les axones et les neurones. Les corps cellulaires de ces neurones seront positionnés au sein des structures qui se développent à partir du diencephale. D'autre part, l'adénohypophyse est formée à partir de la poche de Rathke, située au niveau du lobe antérieur et responsable de l'aspect glandulaire endocrinien de l'hypophyse.

Les cascades moléculaires qui impliquent des facteurs de transcription, notamment Gata 2, Pit-1, T-Pit et le promoteur de Pit-1, sont responsables de la différenciation cellulaire de chaque partie.

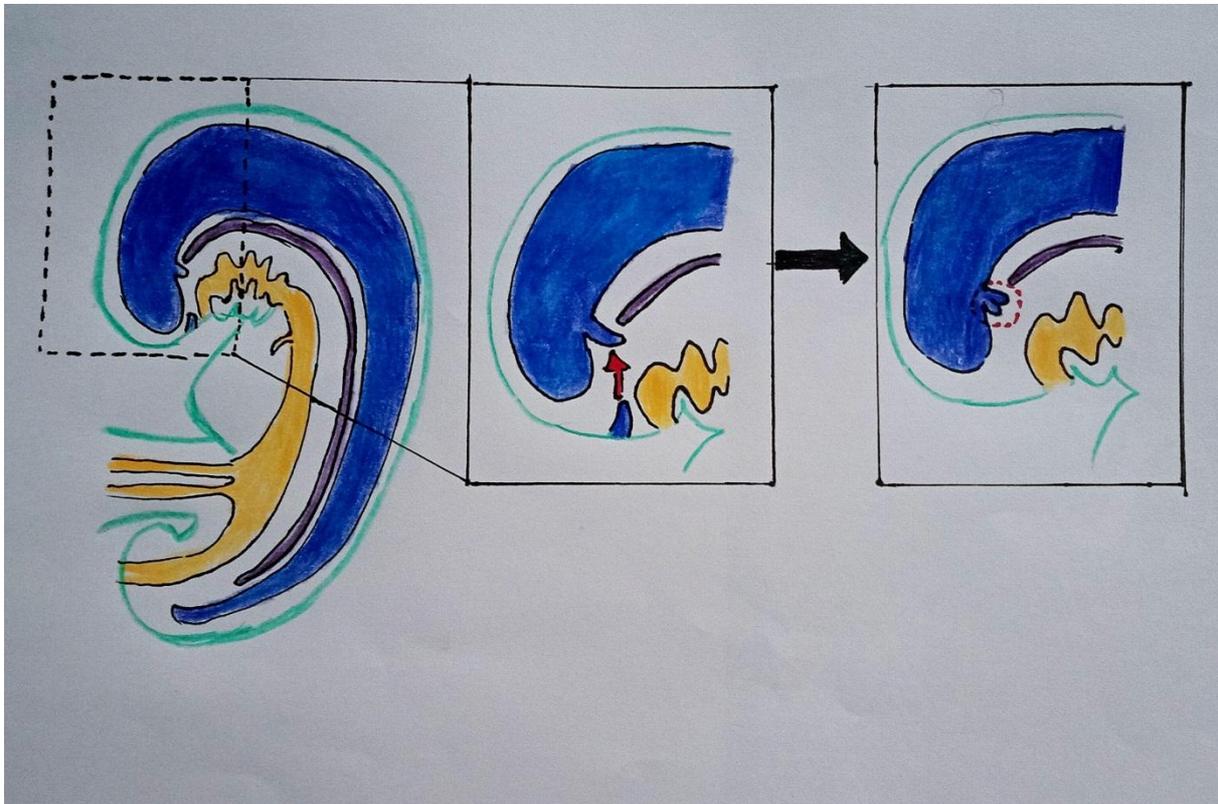


Figure n°2 : schématisation de l'organogenèse hypophysaire.

Synthèse bibliographique

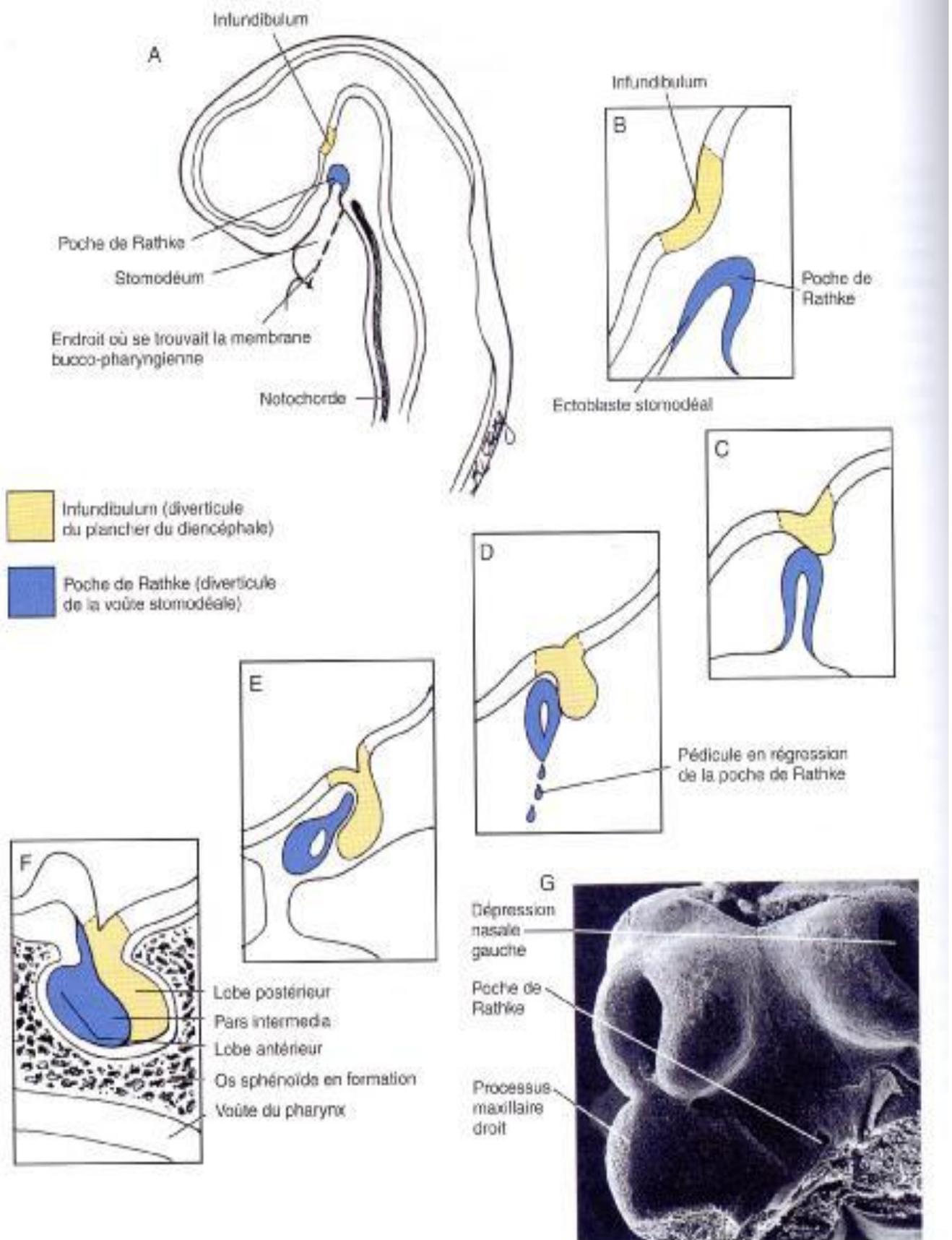


Figure n°3 : Embryologie de l'hypophyse (YASSINE, 2012)

I-3 Physiologie de l'axe somatotrope :

I-3-a structure de la GH :

L'hormone de croissance (GH) ou somatotropine, est une hormone polypeptidique qui est libérée par les cellules somatotropines présentes dans l'hypophyse antérieure. La libération de GH est stimulée par l'hormone de libération de GH (GHRH) qui est produite par le noyau arqué de l'hypothalamus. D'autre part, la somatostatine est synthétisée par les noyaux paraventriculaires et fonctionne pour inhiber la GH.

L'hormone de croissance humaine est produite via GH1 et GH2, deux gènes situés sur le chromosome 17. Cette hormone a une composition chimique similaire à la prolactine et à l'hormone lactogène placentaire humaine.

L'hormone de croissance humaine est composée d'un polypeptide constitué de 191 acides aminés, formant la majorité (75-85%) de la GH, avec un poids moléculaire de 22 kDa et deux ponts disulfure.

Environ 5 à 10 % d'une forme minoritaire est constituée d'un polypeptide de 176 acides aminés (20 kDa) qui provient du même gène que la GH de 22 kDa, mais avec la perte des acides aminés 32 à 46 en raison de l'épissage alternatif de son exon

Environ 10 % de ces molécules subsistent et s'amalgament pour former des diamides. Ces diamides sont soit des homo-dimères, tels que 22-22 et 20-20, soit des hétérodimères, tels que 20-22. L'association de ces diamides se fait soit par des ponts disulfure, soit de manière non covalente.

Alors que les formes monomères et oligomères de la GH peuvent être trouvées en circulation, la première est considérée comme plus puissante que la seconde.

La hGH a une durée de vie d'environ 20 à 30 minutes.

Bien qu'il ait été démontré que la GH 20Kda recombinante augmente l'IGF1 et les acides gras libres chez l'homme, il est important de noter que la forme 22Kda porte la majorité de l'activité biologique.

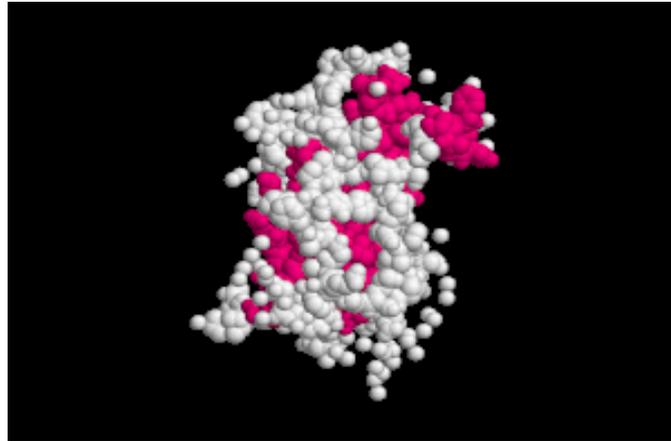


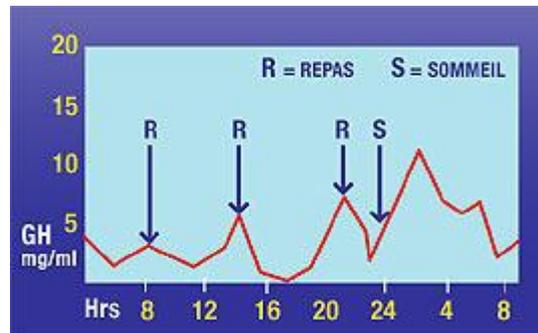
Figure n°4 : Molécule de somatotropine (YASSINE, 2012)

L'hormone de croissance est distribuée dans tout le corps via la circulation sanguine, et lorsque cette hormone se lie à un récepteur qui lui est spécifique à la surface des membranes plasmiques, elle a un impact sur une multitude de tissus cibles. La régulation des mécanismes vitaux de la croissance cellulaire, du métabolisme et des processus de reproduction chez les humains et les autres vertébrés sont tous influencés par la GH. De plus, il est capable d'influencer la composition corporelle, la densité osseuse et le bien-être général. (2)

I-3-b Valeurs normales et facteurs de sécrétion

Chez les adultes, la concentration plasmatique basale de GH est généralement faible, allant de 1 à 4 ng/ml, tandis que les enfants ont une concentration légèrement plus élevée d'environ 10 ng/ml, et les nouveau-nés ont la concentration la plus élevée de 30 à 70 ng/ml.

L'adénohypophyse est connue pour sa sécrétion « pulsatile » d'hormone de croissance, qui agit sur un cycle nyctéméral. Au cours de ce cycle, l'hormone connaît des pics la nuit après le début d'un sommeil profond et lent, avec des concentrations chez l'adulte atteignant environ 12 ng/ml. De plus, l'hormone connaît également des pics spontanés ou stimulés au cours de la journée, y compris ceux causés par le stress, l'effort physique, l'hypoglycémie, le jeûne, le froid, la chirurgie et l'infusion de certaines molécules comme l'arginine² et la DOPA. Par exemple, l'hormone connaît une augmentation significative et rapide après l'injection d'insuline



Graphique n°1 : cycle de l'hormone de croissance. (YASSINE, 2012)

I-3-c Les régulateurs de la sécrétion de GH:

a. Les Neurohormones:

Deux neurohormones sont sécrétées par l'hypothalamus, et modulent la GH par leur action antagoniste.

L'hormone connue sous le nom de somatolibérine ou GHRH (hormone de libération de l'hormone de croissance) est principalement produite dans le noyau arqué. Sa fonction principale est de stimuler la libération de GH dans la circulation sanguine.

La somatostatine, également connue sous le nom de GHIH ou hormone inhibant l'hormone de croissance, est synthétisée à la fois dans le noyau arqué et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Sa fonction principale est d'inhiber la libération de l'hormone de croissance, sans affecter sa production. De plus, il inhibe également la sécrétion d'insuline, de TSH et de glucagon, qui sont responsables d'effets métaboliques liés à la régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance.

La sécrétion de GH est régulée par diverses protéines en dehors de celles mentionnées.

La ghreline : qui se compose de 28 acides aminés a été récemment découverte dans l'estomac. Cette protéine est connue pour être le ligand naturel des récepteurs sécrétagogues de la GH .

La recherche a découvert que cette substance est aussi présente dans le noyau arqué de l'hypothalamus. Où elle a une fonction de stimulation de la GHRH et d'inhibition de la somatostatine. Elle active les récepteurs sécrétagogues de la GH et a également des effets cumulatifs en jonction avec la GHRH. (Root, in Yassine, 2012).

Dans des conditions pathologiques spécifiques la TRH a la capacité de favoriser la sécrétion de GH. Qui peut être indirectement régulée par divers facteurs, notamment la galanine, la NPY, l'acétylcholine, les catécholamines et d'autres neuromédiateurs.

b. Autre modulateurs hormonaux

La leptine : hormone produite par les adipocytes, et elle a une double fonction dans la sécrétion

Synthèse bibliographique

de l'hormone de croissance en agissant sur l'hypothalamus. Une étude a révélé qu'une famille présentant une mutation inactivatrice du récepteur de la leptine présentait un déficit en hormone de croissance.

Il a été démontré que les glucocorticoïdes diminuent la sécrétion de GH, comme observé dans le syndrome de Cushing, ce qui entraîne une réduction de son impact global.

La GH plasmatique et les hormones sexuelles, en particulier les stéroïdes sexuels, sont étroitement liées. La concentration de progestérone dans le corps s'est avérée avoir une corrélation négative avec la sécrétion de GH, alors que la concentration d'estradiol a une relation positive. Chez les hommes, il existe une corrélation positive connue entre la testostérone et la sécrétion de GH ; cependant, le mécanisme exact derrière cette corrélation reste à déterminer. (Szeszycki in Yassine)

Les hormones thyroïdiennes : La sécrétion de GH par la somatostatine et potentiellement la GHRH peut être altérée par l'hyperthyroïdie et l'hypo, comme indiqué par (Giustina in Yassine). Le glucagon entraîne une sécrétion retardée de GH qui survient 2 à 3 heures après l'administration.

Les hormones hypothalamiques sont sujettes à une rétroaction négative de la GH.

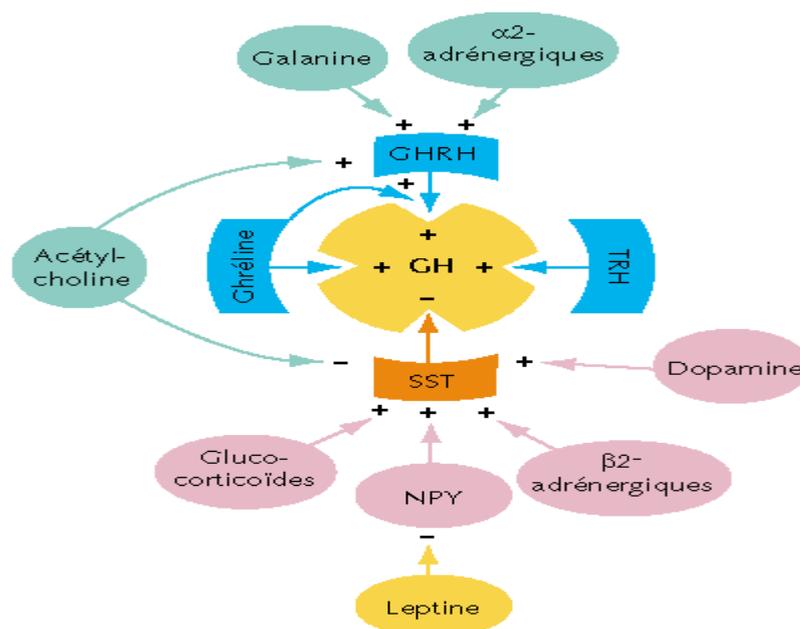


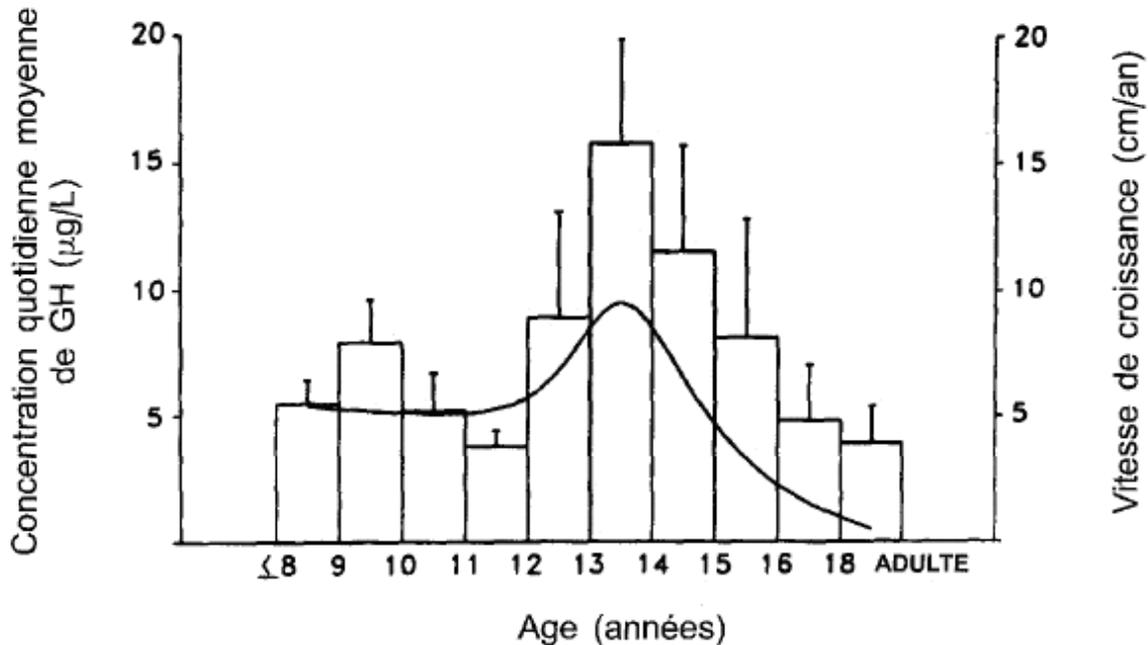
Figure n°5 : Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion de L'hormone de croissance. (Yassine, 2012)

La sécrétion de GH est sujette à des variations en fonction de divers facteurs, tels que :

La fréquence des impulsions change à mesure qu'une personne vieillit. Chez les nouveau-nés,

Synthèse bibliographique

la fréquence est à son maximum. Elle décroît ensuite pendant la période antépubère avant d'augmenter à nouveau pour atteindre son maximum à la fin de la puberté où elle triple de rythme. Cependant, à mesure que l'on vieillit, la fréquence des impulsions diminue à nouveau.



Graphique n°2 : Evolution des concentrations quotidiennes moyennes de GH en fonction de l'âge (Szeszycki in Yassine, 2012)

Pendant le sommeil profond, les enfants et les jeunes adultes connaissent un pic de sécrétion nocturne qui peut atteindre jusqu'à 4 ng/ml dans les 1 à 2 premières heures ; bien qu'il existe d'autres pics plus faibles, ils sont souvent indétectables par les radioimmunosages courants.

Chez les femmes, la sécrétion de GH pendant la période menstruelle est environ 50% plus élevée que chez les hommes du même âge, ce qui est probablement dû aux concentrations plasmatiques d'estradiol. (Szeszycki in Yassine)

Pendant le jeûne, la sécrétion de GH atteint son maximum le matin à jeun car la rétroaction négative de l'IGF1 est réduite. On a constaté que la dénutrition et le jeûne augmentaient ces pics, mais les niveaux normaux sont restaurés lors de la réalimentation. (Szeszycki in Yassine)

Synthèse bibliographique

Selon les résultats, il y a une diminution du taux de sécrétion lorsque l'indice de masse corporelle (IMC), qui est calculé comme le poids sur la taille au carré et exprimé en kg /m² augmente par rapport à la composition corporelle. (Douyon, Scheingart in Yassine)

Le tableau et la figure ci-dessous montrent les principaux régulateurs de sécrétion de GH :

Tableau n°1 : Principaux effecteurs de la sécrétion de GH chez l'homme.
(Szeszycki in Yassine)

Activateurs	Inhibiteurs
GHRH	Somatostatine
Sommeil (phase d'ondes lentes de stades 3 et 4)	Obésité
Puberté	Vieillesse
Exercice physique	Apport alimentaire
Stress psychologique	Atropine
Jeûne, malnutrition sévère	États cataboliques sévères (phase tardive)
Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie
Testostérone et œstradiol	
Arginine	
États cataboliques sévères (phase précoce)	

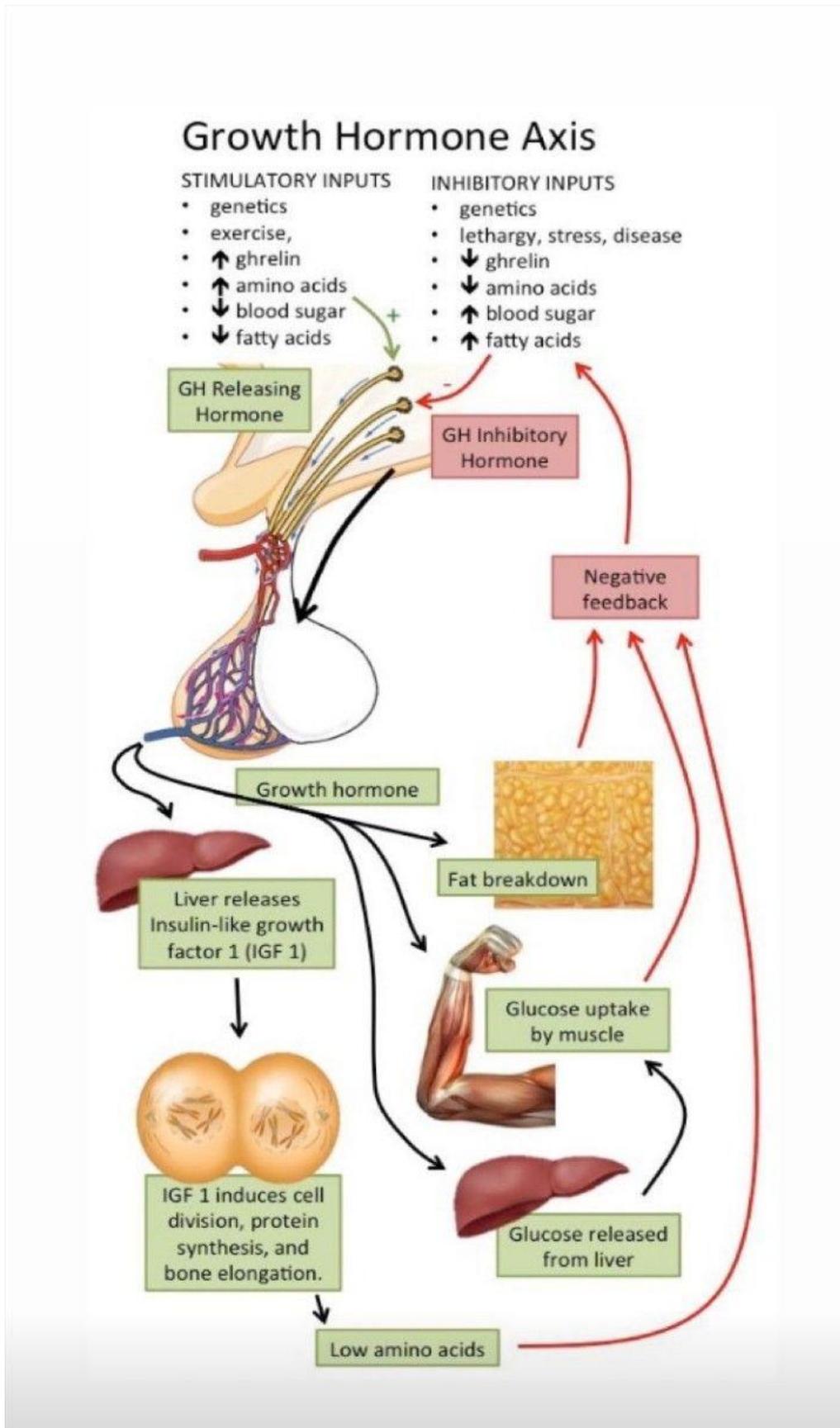


Figure n°6 : Principaux régulateurs de sécrétion de GH et leurs actions. (wiki)

I-3-d Les facteurs de croissance et leurs actions :

Le nom "somatotropine" convient à l'hormone de croissance car ses effets se font sentir dans tous les métabolismes et tissus. En tant qu'hormone anabolisante, elle excelle dans les métabolismes des glucides et des protéines. Fait intéressant, il possède également des propriétés lipolytiques.

L'impact sur le métabolisme basal :

Il a été observé que le niveau d'IGF1 a une corrélation proportionnelle avec le taux métabolique de base. (O'Sullivan, Kelly, Hoffman. in Yassine). On pense que cette connexion découle de l'impact anabolique de l'IGF1 sur la masse corporelle maigre, ainsi que de sa capacité à augmenter l'activité métabolique cellulaire, qui est secondaire à la concentration sérique de T3.

L'impact sur le métabolisme des protéines :

Il se manifeste par une augmentation de l'anabolisme des protéines. Une croissance et une synthèse protéique normales nécessitent la présence d'hormone de croissance, l'impact de cette substance s'étend à de multiples facettes du métabolisme des acides aminés, car elle aide à maintenir un bilan azoté positif. Ceci est réalisé grâce à plusieurs mécanismes, notamment un transport accru des acides aminés à travers les membranes cellulaires, des niveaux réduits d'acides aminés libres dans le plasma, une diminution du catabolisme des acides aminés et une activité accrue des messagers ARN dans les ribosomes.

L'impact sur le métabolisme de l'eau et du sodium :

L'effet de la GH sur la rétention d'eau et de sodium est principalement concentré sur le compartiment extracellulaire. Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène, telles que l'activation du système rénine-angiotensine par la GH, la diminution du facteur natriurétique auriculaire et l'activation de la réabsorption tubulaire rénale. (Ziegler in Yassine) Cet effet de rétention est à l'origine d'œdèmes et de syndromes du canal carpien chez les adultes qui débutent un traitement à fortes doses. Cependant, si le traitement est initié avec de petites doses, cet effet disparaît.

Effets sur le métabolisme lipidique :

L'induction de la lipolyse est l'un des principaux effets métaboliques de la GH sur le métabolisme des lipides. Les personnes jeunes et âgées qui souffrent de GHD sont connues pour présenter une augmentation de la masse grasse, en particulier dans la région du tronc. Une diminution de la masse maigre, ou perte de muscle, est également couramment associée à cette

Synthèse bibliographique

condition, ainsi qu'une perturbation de l'équilibre lipidique. Cette perturbation comprend l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie, une augmentation du LDL et de l'apo B, et une diminution du cholestérol HDL et de l'apo A1. (Gleeson in Yassine). Les troubles lipidiques sont plus fréquents chez les adultes que chez les enfants.

Impacts sur le métabolisme des glucides :

Il est connu pour augmenter le taux de sucre dans le sang (action connue sous le nom d'action diabétogène). De plus, il a été démontré qu'il empêche l'oxydation des glucides dans les tissus de l'organisme.

Le foie est stimulé pour produire de l'IGF ou facteur de croissance analogue à l'insuline par la GH. L'effet de l'hormone de croissance comprend la mobilisation des graisses, la lipolyse, l'hyperglycémie et la diabétogénicité. De plus, il favorise également la chondrogenèse et l'ostéogenèse grâce à l'IGF. Enfin, il a un effet antinatriurétique.

Le mécanisme de son fonctionnement passe par des facteurs de croissance ou directement.

Les protéines appelées facteurs de croissance, également appelées facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF), sont produites par le foie et d'autres tissus. Ces protéines ont des formes qui circulent dans tout le corps et leur synthèse dépend de l'hormone de croissance (GH). Les deux principaux types d'IGF sont IGFI et IGF2.

Non seulement ils servent de médiateurs de l'action de la GH, mais ils jouent aussi un rôle direct dans de nombreux tissus, en particulier le tissu gonadique. (Bougnères, Boitard in Yassine)

La raison pour laquelle ils sont appelés ainsi est due à leur similitude de structure et de fonction avec la proinsuline.

L'action des IGF se fait via des récepteurs spécifiques de la membrane des cellules cibles, ainsi que ceux de l'insuline.

L'IGF1, une protéine composée de 70 acides aminés, son gène est situé sur le bras long du chromosome 12.

La régulation s'effectue par :

Le processus de jeûne entraîne une diminution de la transcription du gène IGF1, une déstabilisation des ARNm qui lui sont associés et une augmentation de la clairance d'IGF1 due à la diminution d'IGFBP3. La restriction de l'apport en protéines a pour effet d'induire une résistance à l'action de l'IGF1. En cas de malnutrition protéino-calorique et d'anorexie mentale, un faible niveau d'IGFI est toujours présent ainsi qu'une résistance biologique à la GH.

La stimulation de la sécrétion de GH peut résulter de l'impact de l'estradiol et de la testostérone. Le taux de cette entité n'est pas fixe et dépend de l'âge de l'individu. Au cours du développement

Synthèse bibliographique

foetal, il est plus faible mais augmente progressivement de la naissance jusqu'au stade prépubère. Pendant la puberté, en raison de l'influence des stéroïdes sexuels et de l'augmentation de la GH, le niveau d'IGFI connaît une forte pente qui ne revient aux niveaux adultes que bien après la fin de la puberté.

Le gène IGF2 couvre 30 Kb du bras court du chromosome 11 (11p15) avec les gènes de l'insuline. La fonction de GH semble agir comme un régulateur physiologique pour IGF2. (Von Horn in Yassine)

Les IGF n'ont aucun mécanisme de stockage et sont éliminés du corps directement par le rein.

Action sur la différenciation cellulaire

.Il a été observé que les IGF induisent la différenciation cellulaire dans divers types de cellules tels que les myoblastes, les ostéoblastes, les chondrocytes, les adipocytes et les ostéoclastes lorsqu'ils sont étudiés in vitro.

.Leur mode d'action observé in vivo :

- sur les cellules cartilagineuses qui continuent de croître jusqu'à ce que la plaque cartilagineuse s'ossifie en raison des effets des hormones stéroïdes sexuelles pubertaires.

-En stimulant les enzymes responsables de la stéroïdogénèse, l'ovaire et le testicule peuvent être activés.

-En augmentant la quantité de récepteurs à l'ACTH, il est possible d'affecter le cortex surrénalien.

-L'expression des gènes musculaires est régulée par les IGF, qui jouent un rôle crucial dans le développement musculaire.

En termes de spécificité, la myogénine du muscle squelettique, l'élastine du muscle lisse aortique et la chaîne lourde de la myosine cardiaque sont remarquables. (Waago in Yassine)

Action sur la prolifération cellulaire

-Les IGF présentent leurs effets sur plusieurs types de cellules in vitro, notamment les chondrocytes, les ostéoblastes, les kératinocytes, les cellules musculaires squelettiques, les cellules de la granulosa, les spermatogonies, les cellules de sertoli et les cellules folliculaires thyroïdiennes. (Jones, Clemmons in Yassine)

La prolifération des lymphocytes est modulée par la GH in vitro. Les lymphocytes situés à la périphérie du corps possèdent des récepteurs pour l'hormone somatotrope.

-Leur action varie en fonction des tissus sur lesquels ils agissent lorsqu'ils sont administrés in

Synthèse bibliographique

vivo.

- Le rôle de la GH via les IGF dans le remodelage osseux permanent est important dans le tissu osseux. Selon une étude, le GHD infantile non traité peut entraîner une ostéopénie chez l'adulte, comme en témoigne un déficit apparu dans l'enfance et persistant à l'âge adulte. (NOURI in Yassine)

- L'impact de la GH (hormone de croissance) sur l'os est universellement anabolique, provoqué par la stimulation à la fois de la résorption et de l'ostéogenèse. Bien que la densité minérale réelle puisse ne pas sembler être largement affectée dans le DGH (déficit en hormone de croissance) d'un enfant, il est fort probable que la GH ait un impact bénéfique sur l'atteinte du PMO (pic de masse osseuse), le maintien de la trophicité osseuse et la réduction des risques de fracture. (Salles in Yassine)

- Le rein : Grâce à la régulation à la hausse de l'expression du gène IGF1 (Ziegler TR et al in Yassin D), il a été démontré que cette action particulière d'augmentation de la filtration glomérulaire peut contribuer à l'hypertrophie compensatoire d'un seul rein après avoir subi une néphrectomie unilatérale.

- Le poumon : L'impact de la GH sur tous les muscles lui permet d'agir au niveau pulmonaire, (Stile, D'Ercole, in Yassine)

Dans les cas de GHD infantile, les adultes subissent généralement une diminution de la capacité vitale pulmonaire totale ainsi que des pressions de ventilation inspiratoire et expiratoire, comme indiqué dans les EFR. (Merola. Sofia in Yassine)

- Les cellules hématopoïétiques sont au centre de l'attention.

Le processus d'apoptose, qui conduit à la mort cellulaire programmée, peut être efficacement inhibé.

La diminution de la fonction tueuse naturelle et phagocytaire est observée avec le GHD.

- Selon une étude, les rats traités à la GH présentent une correction du déficit en anticorps anti-GHD. (Torstein, Nylens, in Yassine)

- GH démontre des effets trophiques. Au cours du GHD chez l'adulte, on découvre une réduction de l'épaisseur de la peau et de la teneur en collagène.

Au cours du traitement par GH chez les enfants, une augmentation des taux sériques de procollagène de type III a été observée. (Waago in Yassine)

- le système nerveux central :

Les IGF sont sécrétés par les cellules du système nerveux central et leurs effets semblent être en grande partie paracrine et autocrine, avec une dépendance relativement faible à la GH (Jones, Clemmons in Yassine)

Synthèse bibliographique

▪La croissance de la thyroïde a été influencée par l'implication de GH. Selon les recherches, la prolifération des cellules thyroïdiennes folliculaires est induite par l'IGF1 in vitro. (Jones, Clemmons in Yassine). Les enfants présentant un déficit en GH présentent des taux de T3 réduits par rapport au groupe témoin.

▪Le cortex surrénalien et les gonades sont stimulés par la GH pour produire localement des IGF. Selon des recherches, chez le rat, elle agit comme une gonadotrophine en stimulant les cellules de Leydig qui déclenche la sécrétion de testostérone et d'estradiol. (Mani Maran in Yassine)

▪Les enfants présentant un déficit en hormone de croissance présentent une réduction de la masse musculaire d'environ 5 % au niveau des quadriceps et de 7,5 % au niveau des muscles de l'avant-bras. (Ziegler in Yassine)

▪La thérapie de remplacement chez l'adulte a la capacité de corriger ces imperfections tout en diminuant la capacité pulmonaire et la performance physique globale.

▪Les enfants de petite taille sans déficience qui subissent un traitement à la GH ont tendance à avoir une augmentation de la masse ventriculaire gauche. (Daubeney, Mc Caugley, Chase in Yassine)

▪La GH présente des propriétés anti-athéromateuses en régulant le métabolisme des lipides et en inhibant le fibrinogène plasmatique, ainsi que l'activité de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-I), régulant ainsi la fibrinolyse.

▪La valeur de GH s'est avérée avoir une corrélation négative avec celle de PAI-I, (Ziegler in Yassine)

▪De plus, la fluidité du sang pourrait être attribuée à l'effet direct de l'IGF1 sur l'aggrégabilité et la déformabilité des globules rouges.

▪Selon les recherches, il a été constaté que la GH favorise la croissance des cellules pulpaire humaines et des odontoblastes. (Iopez in Yassine)

-En cas de GHD, de malnutrition, d'hypothyroïdie, de diabète non contrôlé, de cirrhose hépatique et d'insuffisance rénale chronique, une diminution de cette valeur a été observée.

L'obésité entraîne une augmentation de celle-ci, car elle y est directement liée.

La diminution des taux de GH est une indication significative chez les patients atteints du syndrome de Laron ou d'une résistance complète à la GH, où elle est généralement inexistante ou extrêmement faible, ce qui en fait un marqueur biochimique utile. Cependant, il n'est pas considéré comme un outil de diagnostic valable pour l'acromégalie ou le GHD, comme indiqué dans l'étude de (Leung, Ho, in Yassine).

CHAPITRE II : DIAGNOSTIQUE POSITIF ET ETIOLOGIQUE DE RETARD DE CROISSANCE

II-A Etiologies du DGH

Le DGH provoque un arrêt de croissance des os et du cartilage, conduisant à un nanisme harmonieux. De plus cette carence peut entraîner une augmentation de la masse grasse, une diminution de la masse maigre, une tendance à la dépression et diminution de la résistance au froid et à l'effort physique

Pour diagnostiquer ce déficit, un test de stimulation dynamique doit être réalisé, qui consiste à induire une hypoglycémie insulinique. En règle générale, l'hypoglycémie entraîne une augmentation des niveaux de GH.

Le DGH peut provenir de facteurs congénitaux, connus sous le nom de déficit primaire en GH, ou de facteurs acquis, qui conduisent à un déficit secondaire en GH. Bien que rare, l'insensibilité aux récepteurs de la GH peut également entraîner une carence en GH.

Le tableau ci-dessous montre les causes possibles du DGH :

Tableau n° 2 : Causes du DGH (Yassine)

GHD primaires – congénitales	GHD secondaires – acquises
<p>1. Malformations</p> <ul style="list-style-type: none">– Interruption tige pituitaire– Anomalie ligne médiane, dysplasie septo-optique	<p>1. Organique</p> <ul style="list-style-type: none">– Traumatisme– Infection– Vasculaire– Infiltration : histiocytose, tumorale (compression, résection, radiothérapie)
<p>2. Génétiques</p> <ul style="list-style-type: none">– Génétique-absence de GH, ou GHRH (mutation gène)– GH bio-inactive– Insuffisance pituitaire GH– Insuffisance hypothalamique GHRH– Déficit neurosécrétoire de GH– Anomalies en F-1 récepteurs IGF-1– Résistance GH/anomalies récepteurs	<p>2. Fonctionnel</p> <ul style="list-style-type: none">– Malnutrition– Maladie chronique (IRC)– Stress– Péripubertaire– Hypercorticisme– Psychosocial
<p>3. Idiopathique</p>	

II.A.1. Les déficits idiopathiques :

Les déficits idiopathiques désignent des carences qui n'ont pas de cause connue.

L'incidence des déficits idiopathiques varie de 75 % à 100 % dans la littérature revue alors que dans notre série, 87,5 % des patients présentent un déficit idiopathique.

Plusieurs défauts moléculaires et endocrinologiques ont été découvertes lors de recherches sur l'axe GH-IGF1. Avec l'avènement de techniques de diagnostic améliorées, il est probable que les déficiences que l'on croyait auparavant idiopathiques puissent désormais être correctement identifiées. (Blair, Savage in Yassine)

II.A.2. Les déficits organiques :

Le terme « déficits organiques » fait référence à des déficiences ou à des dysfonctionnements des capacités physiques ou cognitives qui sont causés par une condition organique ou physiologique sous-jacente. Ces déficits peuvent se manifester de diverses manières, telles que des difficultés de mémoire, d'attention, de langage ou de motricité.

.Les déficits organiques sont distincts des déficits fonctionnels, qui font référence à des difficultés dans les activités quotidiennes qui ne peuvent être attribuées à une cause organique spécifique. Il existe différentes classifications possibles pour plusieurs formes.

Les formes génétiques et congénitales :

Plusieurs gènes humains, tels que ceux de la GH hypophysaire, du récepteur GHRH, des facteurs de transcription hypophysaires (PIT 1-PROP 1-LHX3-HESX 1) et du récepteur GH ou IGF 1, ont été liés au GHD parmi les nombreux gènes impliqués dans la régulation de la croissance. (Argente in Yassine)

•les déficits familiaux en GH qui surviennent isolément :

Bien que les cas sporadiques soient plus fréquents, cette cause particulière est relativement rare. L'incidence des déficits isolés en GH chez les individus ayant un parent au premier degré atteint de la même condition varie entre 0,3 et 20 % selon les estimations fournies par la source (Valette-Kasic Sophie in Yassine I).

Selon leur mode de transmission, leur niveau de sécrétion de GH et leur réponse au traitement par la GH, ils sont classés en quatre types, avec la possibilité de produire des anticorps anti-GH (Phillips, Cogan, in Yassine) :

Synthèse bibliographique

▪Le type Ia est hérité de manière autosomique récessive, et il est considéré comme le phénotype le plus grave de la maladie. Les personnes de type Ia peuvent présenter une taille inférieure à la normale à la naissance, une hypoglycémie néonatale, un micropénis et un retard de croissance sévère dès la première année de vie. Bien que le traitement par GH puisse être efficace, il peut également conduire au développement de niveaux élevés d'anticorps anti-GH, ce qui peut nécessiter l'arrêt du traitement chez 30 à 80 % des patients.

Le plus souvent il s'agit d'une macro délétion des allèles du gène GH-1, qui est responsable de l'absence totale de production de GH. Alternativement, les patients peuvent avoir une mutation homozygote. (Phillips, in Yassine)

▪Le type Ib est une transmission autosomique récessive, mais il est possible de mesurer de faibles niveaux d'hormone de croissance même avec des tests de stimulation. Il est important de noter que le traitement à la GH ne produit aucun anti-anticorps anti GH. De petites délétions ou mutations du gène GH-1 sont à l'origine de la cause.

▪Le phénotype clinique et l'expression identique du type II sont les mêmes que ceux du type Ib. Le traitement à la GH s'est avéré efficace. Le mode de transmission de ce type est autosomique dominant.

▪Le type III est une forme liée au chromosome X. Il en résulte une carence sévère.

Les infections récurrentes peuvent être attribuées à ce déficit profond de GH et à l'hypogammaglobulinémie. Ce déficit profond en GH est observé chez les individus porteurs d'une mutation du gène du récepteur de la GHRH, situé sur le bras court du chromosome 7 (7p14) et isolé avec succès.

▪les déficits familiaux multiples :

-un déficit d'un facteur hypophysaire qui module la transcription des gènes GH,PRL et TSH: le PIT1 (pituitaryspecific factor) et son précurseur prophet of Pit 1-PROP-1.

-Depuis 1992, on sait que treize mutations différentes du gène responsable du codage de la protéine chez l'homme ont provoqué des déficiences hypophysaires. Ces carences sont une combinaison de prolactine (PRL), d'hormone de croissance (GH) et de thyroïdostimuline (TSH). Le déficit en hormone de croissance est toujours complet et se traduit par un nanisme sévère. Le déficit en lactotropes peut être partiel, mais les déficits thyroïdostimulines peuvent être tardifs.

Synthèse bibliographique

-Il y a eu dix mutations documentées du gène PROP-1 qui sont responsables de multiples déficiences hypophysaires chez l'homme.

-Plusieurs résultats notables doivent être pris en compte à partir de trois études menées par Fluck, Rosenbloom et Cogan :

- Les anomalies du gène Pit 1 sont généralement détectées avant l'âge de 2 ans, tandis que pour PROP 1, elles peuvent ne pas être détectées avant l'âge de 8 ans.
- En cas d'antécédents familiaux ou de consanguinité, d'apparition précoce d'un retard, d'une taille inférieure à -3 SD, d'une faible réponse à la GH, à l'IGF1 et à l'IGFBP3, et d'un déficit en prolactine et en TSH, il est important d'envisager la possibilité d'anomalies comme les mutations PROP 1 et PIT-1. (Metz in Yassine)
- Malgré une taille adulte spontanée très faible, le corps parvient à conserver ses bonnes proportions.
- Lors de l'examen de la selle turcique et de l'hypophyse, il existe des indications suggérant que l'hypophyse peut être de tailles variables, souvent sous-développée mais parfois de taille normale ou légèrement plus grande.

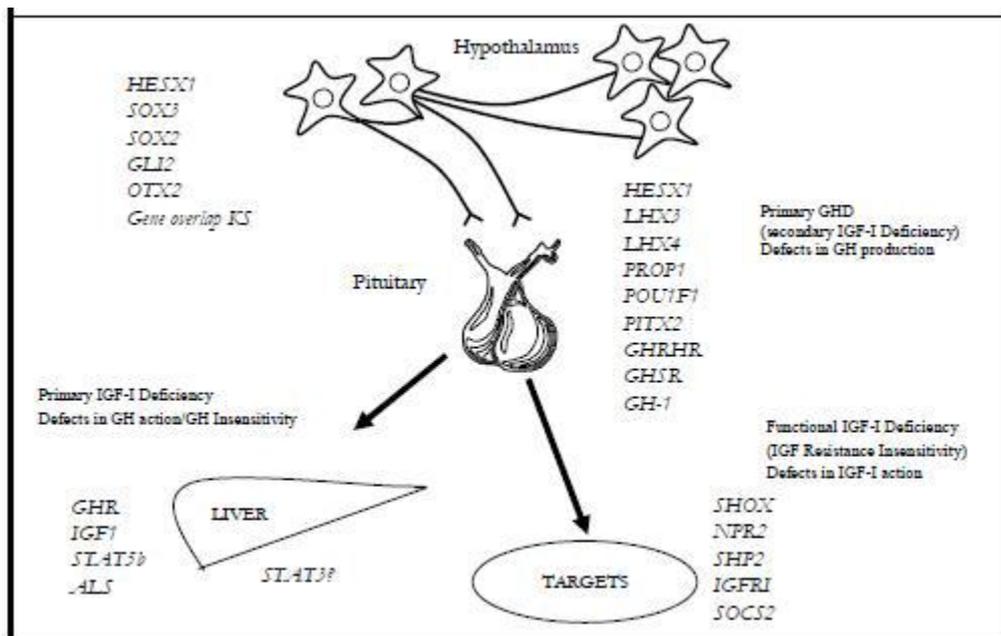


Figure n° 7 : gènes impliqués dans le DGH chez l'homme (Yassine)

▪ Les formes syndromiques malformatives : représentent 4% des déficits organiques

Synthèse bibliographique

-La dysplasie septo-optique ou syndrome de Morsier : sont des affections qui affectent la ligne médiane et entraînent des anomalies. Le syndrome est identifié par la présence de trois symptômes primaires : un sous-développement des nerfs optiques, des anomalies radiologiques au centre du cerveau (notamment une agénésie du corps calleux et une absence de septum pellucidum) et un sous-développement de l'hypophyse. Dans certains cas, d'autres indications peuvent se manifester, comme un diabète insipide, une puberté précoce ou un déficit en gonadotrophines, ainsi que des anomalies anatomiques ou fonctionnelles de l'hypothalamus.

La perte de taille a tendance à être progressive et commence généralement le traitement par l'hormone de croissance entre 4 et 7 ans. (Cameron, Khadilkar, Stanhope, in Yassine)

-Le syndrome d'interruption de la tige pituitaire : résultant de la perturbation de la tige pituitaire, où l'hypophyse postérieure est positionnée de manière ectopique en raison de divers facteurs tels que des raisons vasculaires, traumatiques ou génétiques.

En 1987, Fujisawa a documenté les premiers cas de nanisme hypophysaire d'étiologie inconnue chez les enfants, qui résultaient d'une interruption de la tige pituitaire.

Dans une étude impliquant des patients présentant un déficit complet en hormone de croissance, il a été découvert que 40% d'entre eux avaient une interruption de la tige liée à une ectopie postérieure de l'hypophyse. (Chen in Yassine)

Dans notre série, nous avons rencontré un cas de DGH qui semble être lié au SPT.

Lors de l'utilisation d'une IRM pour examiner le cerveau, deux résultats peuvent être découverts : une absence complète de la tige pituitaire dans chaque plan spatial, ou un segment perturbé. On pense que des gènes associés à des formes mineures d'holoprosencéphalie peuvent être impliqués au niveau génétique.

-L'Hypoplasie hypophysaire antérieure qui survient isolément :

L'hypoplasie hypophysaire est définie comme une hauteur hypophysaire inférieure à 2 DS, lorsqu'elle est comparée à la valeur standard pour l'âge de 59 ans, se reflète dans ces données.

Notre série a révélé qu'il pouvait y avoir une corrélation entre la malformation de la tige pituitaire ou de la ligne médiane avec des processus malformatifs congénitaux. En particulier, nous avons observé un cas de malformation de la tige pituitaire.

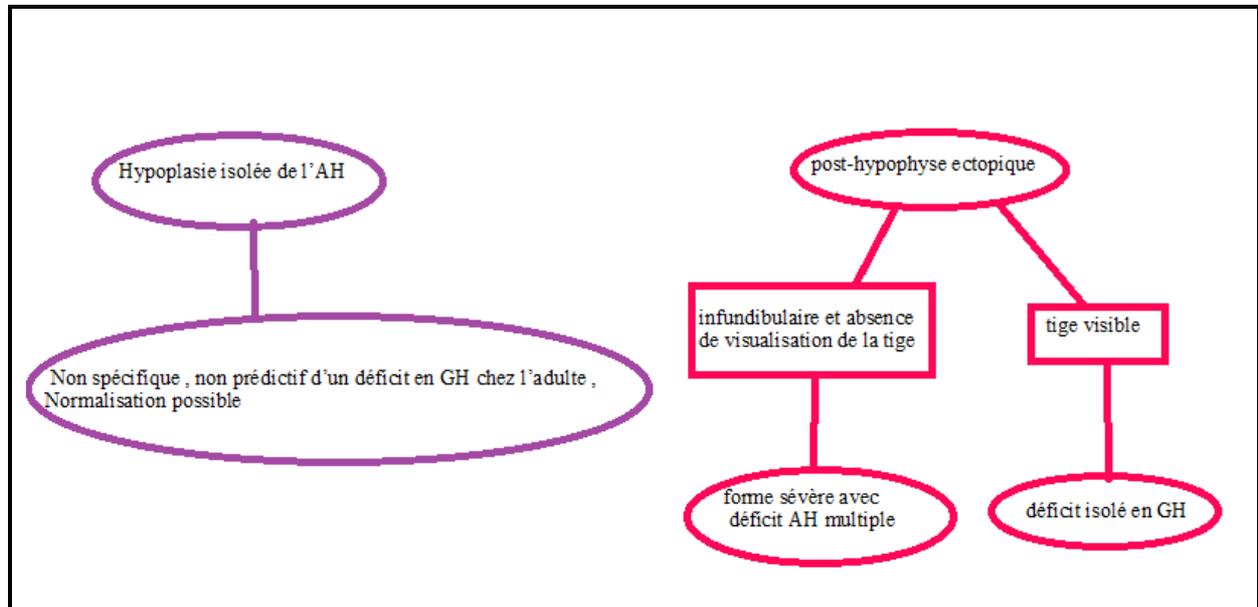


Figure n° 8 : Description de la morphologie de l'axe HH : valeur pronostique (Chen in Yassine)

- ✓ Hydrocéphalies : Quelle que soit l'étiologie elles peuvent être à l'origine d'anomalies hypophysaires morphologiques ou fonctionnelles.
- ✓ Arachnoïdocèle : Hernie de la dure-mère en intrasellaire. on note un cas d'arachnoïdocèle dans notre série.

b. Les Formes acquises :

❖ Les tumeurs

-Le craniopharyngiome : Il s'agit de la tumeur la plus fréquente de l'enfant. C'est une tumeur à point de départ hypophysaire (30-40%) ou plus fréquemment suprasellaire (60-70%) développée à partir de résidus de la poche de Rathke, structure précurseur de l'antéhypophyse. Il représente 9 % des tumeurs cérébrales. Son pic d'incidence se situe entre 5 et 10 ans.

Il doit être suspecté devant des signes d'hypertension intracrânienne, de baisse d'acuité visuelle ou d'hémianopsie bitemporale.

La radiographie de la selle turcique peut retrouver une calcification, un élargissement, une position supra ou intra sellaire. Le diagnostic se fait à l'IRM et montre une image calcique, charnue et kystique (image 1 et 2).

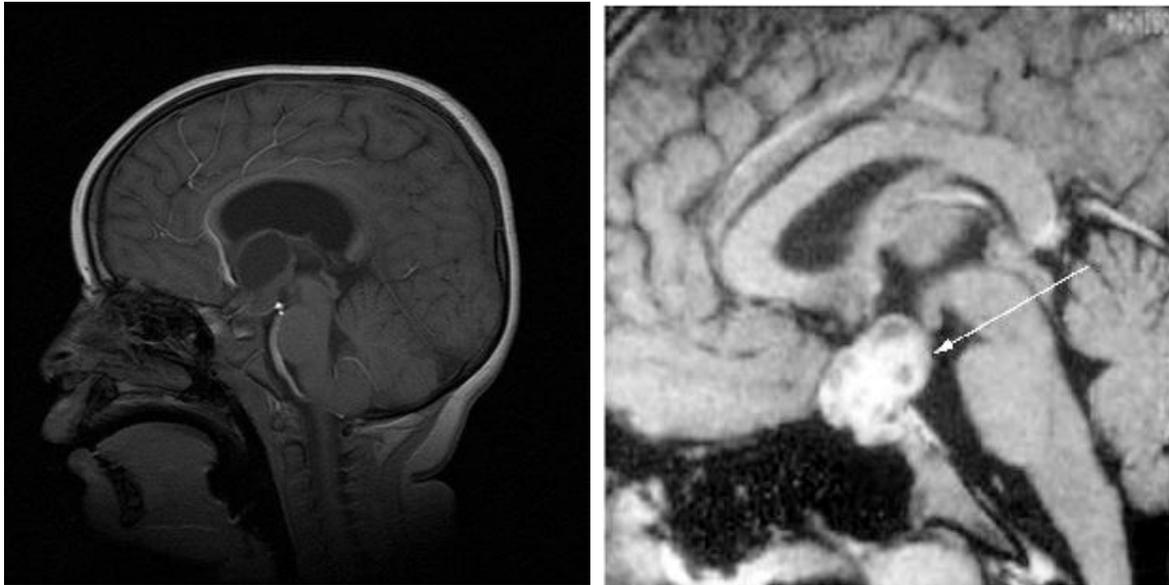


Image n°1 et : IRM (Image calcique, charnue, kystique) (Yassine, 2012)

-Le gliome du chiasma : Les taches cutanées d'une neurofibromatose doivent l'évoquer et le faire rechercher systématiquement.

-Les germinomes et les hamartomes sont moins fréquemment à l'origine de déficit en GH.

-Les kystes dermoïdes : Retrouvé chez l'un de nos patients.

❖ Formations non tumorales :

-Lipome

-Kystes arachnoïdiens supra sellaires

❖ Irradiations du système nerveux central :

A fortes doses (40gray) le déficit somatotrope est quasi constant. Pour des doses plus faibles (18-24 gray) dans les leucémies le déficit est retrouvé dans au moins 50% des cas (60). Ceci explique le choix de limiter les doses dans le traitement de ces affections ce qui devrait diminuer l'incidence du GHD.

❖ Post infectieuses :

-Hypophysite

-Encéphalite

-Méningite

❖ Post traumatique :

❖ Au cours de l'accouchement :

-Syndrome d'interruption de la tige pituitaire

-Thrombose des vaisseaux cérébraux

Synthèse bibliographique

-Asphyxie

❖ Ou plus tard.

-Maladies infiltrantes ou inflammatoires :

-Histiocytose: Il s'agit d'une prolifération clonale de cellules phagocytaires anormales.

Elles sont identifiables par la présence de granules de birbeck en microscopie électronique et portant des marqueurs de surface caractéristique, CDI et S 100. La maladie entraîne la formation d'infiltrats, diffus ou pseudo tumoraux dans certaines localisations spécifiques.

A l'IRM, on retrouve une infiltration de la tige visible sur les coupes coronales et sagittales en séquence T1.

II-B Diagnostic du DGH

Lorsque le taux de croissance commence à ralentir, cela peut être la conséquence d'un déficit en hormone de croissance.

La confirmation du diagnostic est établie en réalisant deux tests de stimulation de la GH en conjonction avec une IRM.

1. interrogatoire et examen clinique :

Le processus d'évaluation d'un patient comprend généralement deux parties : une entrevue et un examen clinique. Au cours de l'entretien, le clinicien posera au patient une série de questions pour recueillir des informations sur ses antécédents médicaux, ses symptômes actuels et toute autre information pertinente. L'examen clinique, quant à lui, implique une évaluation physique du corps du patient. Cela peut inclure la mesure des signes vitaux, l'évaluation des réflexes et l'examen de parties ou de systèmes spécifiques du corps. Ensemble, ces deux composants fournissent au clinicien une image complète de la santé du patient et permettent un diagnostic précis et une planification du traitement.

Dans les cas de déficit en hormone de croissance, la courbe de croissance a tendance à subir une perturbation après une phase de croissance typique.

Parmi les nourrissons qui viennent de naître :

On a observé que la taille des nouveau-nés diminuait de 2 à 8 centimètres.

Un micropénis est identifié chez les garçons lorsque la longueur de leur pénis mesure moins de 2,5 mm après retrait chez les nouveau-nés nés à terme.

-L'hypoglycémie est un symptôme courant associé à un déficit en ACTH. La carence profonde entraîne une hypoglycémie survenant après une brève période de jeûne, qui est le principal

Synthèse bibliographique

indicateur de la condition dans plus de 80% des cas au cours de cette période particulière.

-Il a été rapporté que la cholestase néonatale et la jaunisse prolongée surviennent dans environ 40 % des cas néonataux, selon une étude (Huet Carel , Nivelon , Chaussain in Yassine)

-Anomalies affectant la ligne médiane du crâne et du visage.

▪chez l'enfant plus grand :

Lorsque le taux de croissance est incapable de maintenir la taille sur un écart type constant au fil du temps, cela peut indiquer un diagnostic de croissance insuffisante. Le critère de diagnostic d'une perte de stature est susceptible d'être sensible mais pas particulièrement spécifique. Au cours des deux premières années de sa vie, un enfant peut quitter son couloir de naissance d'origine pour rejoindre un couloir « génétique ». (Gleeson in Yassine)

La raison de la croissance postnatale semble dépendre de son étiologie.

-Une cause génétique de croissance ralentie sera évidente dès la naissance, alors qu'une croissance normale peut être observée pendant plusieurs mois après un traumatisme à l'accouchement, selon la gravité de la lésion, comme indiqué dans (Gluckman. in Yassine)

-Le taux de croissance est un indicateur important du retard de croissance et ne doit pas être négligé. Il est important de noter que ce paramètre ne peut pas être mesuré en peu de temps, car il nécessite un minimum de six mois pour une évaluation correcte.

-Pendant la puberté, le sujet devient moins engageant en raison de sa dépendance aux variations physiologiques associées à ce stade de développement.

Il n'y a qu'un seul cas connu de déficit sévère en hormone de croissance avec un taux de croissance normal, qui s'est produit chez un individu avec un craniopharyngiome ou des anomalies de la ligne médiane qui ont conduit à l'obésité après le traitement, et la raison de cela reste inexplicée. (Pierre, Sizomto in Yassine I)

Le GHD présente une croissance disproportionnée, les extrémités étant plus petites que le corps (appelée acromicrie) et un retard de stature harmonieux.

Diverses caractéristiques physiques peuvent être observées chez les individus, telles qu'un cou court, un front saillant, des dents irrégulières, une obésité tronculaire, une diminution de la masse musculaire, une augmentation de la masse grasse, une voix fine, une adiposité abdominale, une peau fine, un faciès potelé et un nez en selle proéminent.

2. Etude de la sécrétion pulsatile de GH :

Lorsqu'il s'agit de diagnostiquer le GHD, le niveau basal de GH n'est pas pertinent, sauf chez les nouveau-nés, qui ont généralement un niveau d'environ 20 ng/ml.

La sécrétion de GH de manière pulsatile est influencée par l'âge, les jeunes enfants présentant des niveaux de base plus élevés et des pics plus faibles par rapport aux enfants plus âgés (Boguszewski in Yassine).

Au début de la puberté, les filles ont tendance à connaître une augmentation plus évidente des pics que les garçons.

Après la puberté, on observe une diminution de 10 à 15 % des taux à l'âge adulte.

Afin d'effectuer un examen approfondi de la sécrétion pulsatile de GH, il est nécessaire de prélever des échantillons de sang toutes les 20 à 30 minutes pendant 24 heures ou, à tout le moins, pendant la nuit. C'est pourquoi il est difficile d'employer cette méthode sur une base régulière, et est généralement réservée à des cas uniques.

III. Les tests de stimulation de GH:

Les tests dynamiques de la sécrétion de GH (growth hormone ou hormone de croissance) associés à la clinique et à la biologie constituent le gold standard de l'exploration de la fonction somatotrope ainsi que du diagnostic du DGH

Les tests de stimulation utilisés avec des seuils "traditionnels" ont une bonne sensibilité (mais on sait maintenant que cette sensibilité n'est pas de 100%) pour le diagnostic du GHD, mais une faible spécificité. Les doses statiques d'hormone de croissance n'ont aucune valeur clinique, il nous faut un test de stimulation de la production de GH par des médicaments (insuline ; glucagon), sous forme de deux tests :

1. Test à l'insuline

Les propriétés pharmacodynamiques de l'insuline Rapid : L'effet hypoglycémiant de l'insuline asparte est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs musculaires et adipocytaires, favorisant ainsi l'absorption du glucose tout en inhibant la production hépatique de glucose. Novorapid agit plus rapidement que l'insuline humaine soluble ; en outre, le taux de sucre dans le sang reste plus bas jusqu'à quatre heures après un repas. Après injection sous-cutanée, Novorapid a une durée d'action plus courte que l'insuline humaine soluble.

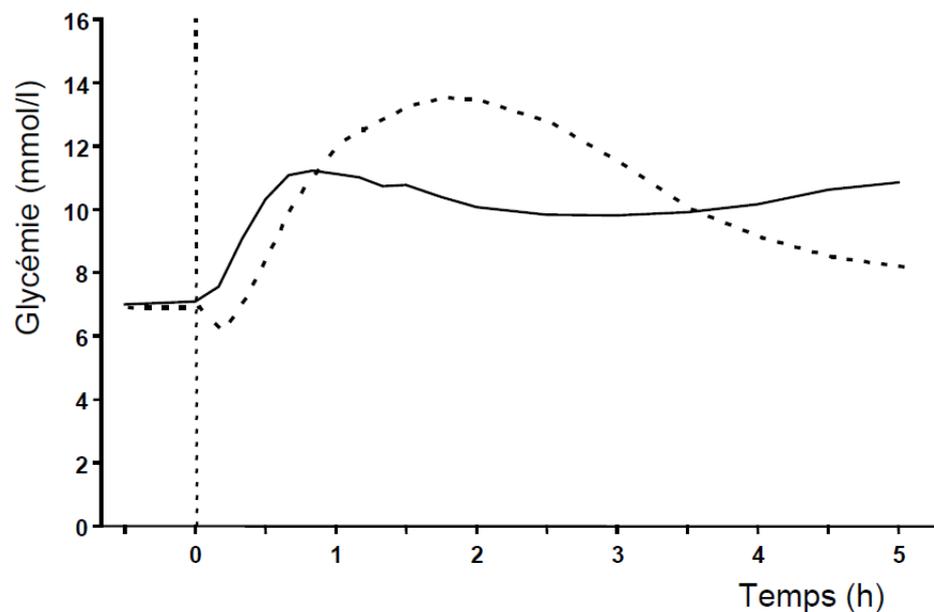


Figure n° 9: Glycémie chez des patients diabétiques de type 1. A : après injection d'une dose unique de novorapid immédiatement avant un repas (courbe pleine), B :après injection d'insuline humaine soluble 30 minutes avant un repas (courbe en pointillés) (

L'insuline NovoRapid commence à agir dans les 10 à 20 minutes suivant l'injection. Son effet maximal se produit 1 à 3 heures après l'injection. Son temps d'action est de 3 à 5 heures. Population pédiatrique : Un essai clinique comparant l'insuline humaine soluble préprandiale à l'insuline aspartate postprandiale chez les jeunes enfants (20 patients âgés de 2 à 6 ans, dont 4 patients de moins de 4 ans, étudiés pendant 12 semaines), et mené une étude PK/PD à dose unique chez enfants (6-12 ans) et adolescents (13-17 ans) Le profil pharmacodynamique de l'insuline aspartate est similaire chez les enfants et les adultes.

Pharmacocinétique : La substitution de l'acide aminé proline en position B28 par de l'acide aspartique sur NovoRapid réduit la tendance à la formation d'hexamères observée dans l'insuline humaine soluble. Par conséquent, Novorapid est absorbé plus rapidement à partir du tissu sous-cutané que l'insuline humaine soluble. En moyenne, le temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration était inférieur de moitié à celui de l'insuline humaine soluble. Chez les patients diabétiques de type 1, une concentration maximale moyenne de 492 ± 256 pmol/l a été observée 40 minutes après l'injection sous-cutanée d'une dose de 0,15 unité/kg de poids corporel. Retour à la concentration initiale d'insuline environ 4 à 6 heures après l'injection. Une vitesse d'absorption légèrement plus lente a été observée chez les patients atteints de diabète de type 2, entraînant une Cmax plus faible (352 ± 240 pmol/l) et un tmax

Synthèse bibliographique

retardé à 60 minutes. La variabilité individuelle du temps jusqu'à la concentration maximale est beaucoup moins importante pour Novorapid que pour l'insuline humaine soluble ; Novorapid, en revanche, présente une plus grande variabilité de la Cmax.

-Population pédiatrique : La pharmacocinétique et la pharmacodynamique du novorapib ont été étudiées chez des enfants (6 à 12 ans) et des adolescents (13 à 17 ans) atteints de diabète de type 1, et l'insuline asparte a été rapidement absorbée dans les deux groupes, le tmax était comparable à celui des adultes, cependant, la Cmax était observé varier avec l'âge, soulignant l'importance de l'ajustement individuel de la dose de NovoRapid.

Surdosage : Pour l'insuline, il n'y a pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, si une dose trop élevée est administrée en fonction des besoins du patient, une hypoglycémie peut survenir par étapes successives : *Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités avec du glucose par voie orale ou des aliments sucrés. *Les épisodes d'hypoglycémie sévère avec perte de conscience peuvent être traités par du personnel spécialement formé par des injections intramusculaires ou sous-cutanées de glucagon (0,5 à 1 mg) ou de glucagon intraveineux pendant 10 à 15 minutes, ainsi que des injections de dextrose. Une fois que le patient a repris conscience, des glucides oraux sont recommandés pour prévenir les rechutes.

Test d'hypoglycémie insulinique :

Le but de ce test est d'induire une hypoglycémie par injection intraveineuse d'insuline, stimulant ainsi la sécrétion de l'hormone de croissance HGH. Une diminution de la glycémie par rapport à la ligne de base d'au moins 0,3 g/l doit être fournie pour fournir un stimulus adéquat, ou une diminution d'au moins 50 % par rapport à la ligne de base peut être suffisante. Cette stimulation entraîne également la libération d'ACTH et permet d'évaluer les réserves hypophysaires de cette hormone, évaluées indirectement par la mesure du cortisol sérique. Les méthodes d'échantillonnage suivent un protocole spécial qui comprend 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

Synthèse bibliographique

Principe du test

- Exploration de la fonction de croissance dans le retard de croissance par des dosages de double stimulation de l'insuline sur la sécrétion sérique d'hormone de croissance, d'ACTH et de cortisol.
- Il existe un risque d'hypoglycémie sévère avec ce test.
- Explorer la fonction corticotropine et/ou GH

Contre-indication

Courtoisie

Antécédents de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

Effets secondaires

Faiblesse, transpiration, palpitations, tachycardie, pâleur, tremblements, soif, troubles visuels, troubles émotionnels. Sérum glucosé à 30 % intraveineux immédiatement en présence de troubles de la conscience, d'autres troubles neurologiques (compatibilité, déficits neurologiques)

Préparation des patients

- Le sujet a jeûné pendant 12 heures.
- Surveillance médicale stricte requise (une ampoule de dextrose à 10% peut être utilisée en cas d'inconfort (hypoglycémie sévère)).
- Des études de la fonction de croissance doivent être réalisées après remplacement des autres axes hypophysaires :
 - Dans l'étude sur le retard pubertaire/la taille et le poids
 - Garçons : Androtardyl 50 mg IM 2 injections à 15 jours d'intervalle, dernière injection 1 semaine avant le test –
 - Filles : Provames 2 mg peros 1 fois/jour pendant 8 jours

Matériel

- Un cathéter avec perfusion saline a été placé 30 minutes avant le test pour réduire les augmentations de GH non spécifiques liées à la pression.
- Un deuxième cathéter est placé dans l'autre bras pour le prélèvement - Produits utilisés :
- Insuline rapide : 0,1 unité/kg IV (de 0,05 U/kg chez l'enfant à 0,2 U/kg chez l'obèse)
- Tubes héparinés (bouchons verts) pour dosages de cortisol
- Tube sec (bouchon rouge) pour dosage GH
- Tubes de fluoroxalate (bouchons gris) pour la détermination du glucose.
- Tube EDTA (bouchon violet) pour dosage ACTH

Synthèse bibliographique

Protocol

- T -30 Set perfusion saline
- T 0 Manifestation de la glycémie capillaire Tubes pour la collecte de GH, cortisol, ACTH et glucose sanguin (déterminé comme T0) Insuline intraveineuse directe
- T10 atteint la glycémie capillaire
- T20 atteint la glycémie capillaire
- T 30 atteint la glycémie capillaire Recueillir des tubes pour la GH, le cortisol, l'ACTH et la glycémie (identifiés comme T30)
- Réalisation de glycémie capillaire T40
- Glycémie capillaire T45 obtenue à l'aide de tubes de GH, de cortisol, d'ACTH et de glucose sanguin (déterminé comme T45)
- T50 atteint la glycémie capillaire
- T 60 pour le test de glycémie capillaire Prenez des tubes de GH, de cortisol, d'ACTH et de glycémie (étiquetés T60)
- T75 pour le test de glycémie capillaire Prenez des tubes à essai de GH, de cortisol, d'ACTH et de glycémie (étiquetés T75)
- T 90 pour les mesures de glycémie capillaire GH, Cortisol, ACTH et tubes de mesure de glucose (étiquetés T90)
- T 120 Capillary Blood Glucose Achievement with Tubes of GH, Cortisol, ACTH and Blood Glucose (identified as T120)
- Si glycémie < 0,40 g/l (2,2 mmol/l) non atteinte à T40, appeler un médecin avant une éventuelle nouvelle injection d'insuline
- Si vous ne vous sentez pas bien, effectuez un test de glycémie capillaire et prélevez des échantillons de glycémie, d'ACTH, de cortisol et de GH.
- Conservez tous les tubes à essai au réfrigérateur jusqu'à la fin du test.
- Expédier les tubes pour le dosage de l'ACTH à 4°C (poche isotherme)
- A la fin du test, apporter au laboratoire toutes les éprouvettes identifiées avec le formulaire de demande "Biochimie-Hormonologie" portant la mention "Test Insuline"

2. Test au glucagon

Pharmacodynamique :

Le glucagon est une substance hyperglycémique qui mobilise le glycogène hépatique, qui est

Synthèse bibliographique

ensuite libéré dans le sang sous forme de glucose. Il inhibe le tonus et la motilité des muscles lisses gastro-intestinaux. Dans le traitement de l'hypoglycémie sévère, l'effet du glucagon sur la glycémie est généralement observé dans les 10 minutes suivant l'injection. Après injection intraveineuse, l'effet sur la motilité gastro-intestinale se produit dans la minute qui suit. Les effets durent 5 à 20 minutes, selon le dosage.

Il agit 5 à 15 minutes après l'injection intramusculaire, et dure 10 à 40 minutes.

Pharmacocinétique : Le glucagon subit une dégradation enzymatique dans le plasma et les organes de distribution. Le glucagon est principalement éliminé par le foie et les reins, chacun représentant environ 30 % de la clairance métabolique totale.

Le glucagon a une demi de vie plasmatique court, d'environ 3 à 6 minutes. Le taux de clairance métabolique de glucagon chez l'homme est de 10ml/kg/min.

Test au glucagon :

Principe : Le glucagon, hormone pancréatique hyperglycémisante stimule la sécrétion hypophysaire d'hormone de croissance (GH) via la variation de la glycémie

Indication : retard de croissance, suspicion d'insuffisance hypophysaire antérieure, patients présentant des contre-indications au bétaxolol (bêta-bloquant)

Si le test de tolérance à l'insuline et la métyrapone sont discordants, le patient a une fonction HPA congénitale. Ceci est également un test valide pour la libération de GH

Éléments d'attention particulière :

- Utiliser avec prudence chez les enfants de moins de 3 ans et les patients épileptiques
- L'enfant jeûne strictement pendant au moins 5 heures
- L'enfant s'allonge pendant le test

Effets secondaires et surveillance :

- Hypoglycémie à la fin du test ; le risque est particulièrement élevé en cas de suspicion d'insuffisance antéhypophysaire sévère
- Vomissements fréquents à la fin du test (réalimentation progressive)
- Sous la supervision d'une infirmière, un adulte doit être présent avec le patient pendant le test

Matériel nécessaire :

- Placement de la ligne IV et de l'échantillon de sang
- Dextrose 30% : 3 flacons de 10 ml ;
- Glucagon : flacon de 1 mg ;

Synthèse bibliographique

-Dynamap, lecteur de glycémie et bandelettes réactives

Situations particulières :

Si glycémie capillaire $< 0,4$ g/l ou $< 2,2$ mmol/l pendant le test

- Avertir le médecin responsable du test
- Notez l'état de conscience, l'AP, la fréquence cardiaque
- Prenez la glycémie de laboratoire, le cortisol et la GH

Préparation :

Les patients doivent être à jeun au temps zéro 1 mg de glucagon SC pendant la nuit Des échantillons de sang ont été prélevés à 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 et 240 minutes pour le glucose, le cortisol (ACTH) et la hGH.

Interprétation : Le cortisol doit dépasser 550 nmoles/L Interprétation du dosage de la GH.

NOM :
 PRENOM : (étiquette)
 (NE) LE : / / /
 DATE : / / /

POIDS :
 TAILLE :
 DATE :

**TEST AU GLUCAGON
 STIMULATION DE LA GH**

INFORMIER(E) :
 MEDECIN DEMANDEUR :
 MEDECIN SUPERVISANT LE TEST :

Contres indications vérifiées

- ① **PRINCIPE** : Le glucagon - hormone pancréatique hyperglycémisante stimule la sécrétion hypophysaire d'hormone de croissance (GH) via la variation de la glycémie
- ② **INDICATION** : → Retard statural - suspicion d'insuffisance ante-hypophysaire
 → patient présentant une contre-indication à l'utilisation du betaxolol (bêta-bloquant)
- ③ **CONTRE INDICATION** :
 → Prudence chez les enfants de moins de 3 ans, **épilepsie**
 → Enfant à jeun strict depuis au moins 5 heures
 → Enfant allongé pendant toute la durée du test
- ④ **PRECAUTIONS PARTICULIERES** :
 → 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'informier(e)
- ⑤ **EFFETS SECONDAIRES- SURVEILLANCE** :
- ⑥ **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

- ⑦ **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, P.A., 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 poursuivre ou d'arrêter 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)							
	HEURE EFFECTIVE ①	T -30	T 0	T30	T 60	T 90	T 120	T 150
Glycémie Labo		0	0	0	0	0	0	0
GH		0	0	0	0	0	0	0
IGF-1		0	0	0	0	0	0	0
Cortisol		0	0	0	0	0	0	0
GLUCAGON® Novo en injection I.V. 0,03 mg par kg de poids soit ____ mg, sans dépasser 1 mg , après le prélèvement de T 0 glucosé 30% : 10 ml en IVD, après le prélèvement de T 150			Δ					Δ
à préparer								
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 :

3. Association glucagon bêtabloquant (Propranolol) :

Propriétés pharmacologiques du propranolol :

Le Propranolol a trois propriétés pharmacologiques :

- Absence d'activité bêtabloquante cardiosélective bêta-1
- Effet anti-arythmique
- Manque de puissance agoniste partielle (activité sympathomimétique intrinsèque)

L'absorption du propranolol est rapide et complète, mais il subit un important métabolisme de premier passage hépatique. La concentration maximale est atteinte en 1 à 2 heures après administration orale.

Il est lié à plus de 90 % aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 3 heures, le volume de distribution est de 300 l/1,73 m² et la concentration est la plus élevée dans le foie et le système nerveux central. La clairance totale est de 800-900 ml/min.

Le propranolol est métabolisé dans le foie, en particulier le 4-hydroxypropranolol, un métabolite qui possède également des propriétés bêtabloquantes. Les métabolites sont complètement éliminés par les reins dans les 48 heures

Toxicité :

Les réponses varient considérablement d'un patient à l'autre, un adulte qui ingère environ 2 grammes peut causer sa mort, tandis que les enfants qui ingèrent des doses supérieures à 40 mg peuvent avoir de graves problèmes comme conséquence.

Symptômes :

❖ Cardiaque

– Les patients peuvent présenter une bradycardie, une hypotension, un œdème pulmonaire, une syncope et un bloc cardiogénique

. Des anomalies de la conduction, telles qu'un bloc auriculo-ventriculaire du premier ou du deuxième degré, peuvent survenir. Rarement, une arythmie peut survenir

. Les complications cardiovasculaires sont plus probables si d'autres médicaments cardioactifs sont également ingérés, en particulier les antagonistes du calcium, les antidépresseurs cycliques de type digoxine ou les antipsychotiques.

Les personnes âgées et les personnes atteintes de cardiopathie ischémique sont à risque de maladies cardiovasculaires graves.

❖ Système nerveux central :

Synthèse bibliographique

- Somnolence, confusion, convulsions, hallucinations, pupilles dilatées et, dans les cas plus graves, coma peuvent survenir.

Les symptômes neurologiques, tels que le coma ou les pupilles qui ne répondent pas, ne sont pas des indicateurs pronostiques fiables lors de la réanimation.

❖ Autres effets :

- Des bronchospasmes, des vomissements et parfois une dépression respiratoire médiée par le système nerveux central peuvent survenir.

Le concept de cardiosélectivité est rarement applicable dans les situations de surdosage, et les effets systémiques des bêta-bloquants comprennent le bronchospasme et la cyanose. Cela est particulièrement vrai pour les patients souffrant de maladies respiratoires préexistantes. De rares cas d'hypoglycémie et d'hypocalcémie ont été notés, et des crampes généralisées peuvent parfois survenir.

Test au glucagon-propranolol :

Principe :

Ce test combine l'action du glucagon sur les récepteurs α -adrénergiques impliqués dans la sécrétion de GH-RH avec l'effet inhibiteur des β -bloquants sur la sécrétion de somatostatine et donc une plus grande réponse à l'HGH. Ce test de première ligne est le plus efficace.

Indication :

- Retard de croissance
- Insuffisance hypophysaire antérieure suspectée (enfant de plus de 2 ans et de plus de 10 kg)
- le plus souvent en seconde intention
- Patients présentant des contre-indications aux tests d'insuline

Contre-indications :

Asthme, insuffisance cardiaque, bradycardie < 45 battements/min, maladie de stockage du glycogène type 1, phéochromocytome, arythmies cardiaques, enfants de moins de 2 ans et/ou de moins de 10 kg

Précautions particulières, EI, surveillance :

ATTENTION : TEST A DÉBUTER EN PRÉSENCE D'UN MÉDECIN

- L'enfant est à jeun depuis au moins 5 heures
- l'enfant se couche pendant l'activité

Synthèse bibliographique

- Hypoglycémie en fin d'épreuve : pâleur, fatigue, TA bas, bradycardie, vomissements, bronchospasme sur terrain sensible
- Un adulte doit être présent avec le patient lors du test administré par l'infirmière

Matériel :

- Glucagon novo® : flacon de 1 mg ; dose 0,1 mg/kg, max 1 mg
- Glucose 30% : 1 flacon de 10 mL
- Propranolol 1 mg/kg, jusqu'à un maximum de 40 mg
- Atropine (antidote au propranolol : 0,03 mg/kg sous-cutané ou IV)
- Dynamap, lecteur de glycémie capillaire
- 1 ligne IV
- 8 tubes fluor (bouchons gris) + 8 tubes secs (bouchons jaunes)

Son protocole d'échantillonnage se déroule selon les étapes suivantes :

- Mettre en place l'infusion saline 30 minutes avant le test.
- Un échantillon de sang est prélevé sur le tube sec au temps-30 minutes (T-30)
- Propranolol oral aux doses appropriées
- Prélèvements sanguins à T0 - Injection IM de 1 mg de glucagon
- Temps de prise de sang sur tige : T+30, T+60, T+90, T+120, T+150 et T+180 minutes

Ce test peut être utilisé pour l'insuffisance hypophysaire et le retard de croissance.

Le test exploratoire de retard de développement a des effets secondaires physiques et doit être fait sous surveillance médicale stricte (contrôle du pouls et de la tension artérielle)

Vous trouverez ci-dessous un protocole du test glucagon-propranolol établi par Dr MANGIN

	HCC Laboratoires 39 avenue de la Liberté 68024 COLMAR	TEST DYNAMIQUE	Ref : HCC-PREA-BP-E-054 Version : 00 Applicable le : 01-10-2018
			

TEST AU GLUCAGON- PROPRANOLOL PEDIATRIE – STIMULATION DE LA GH (Protocole : Dr MANGIN)

Date prévue du test : __/__/__

Date effective du test : __/__/__

Heure du premier prélèvement : __ h __

Préleveur : Prescripteur :

Coller une étiquette patient

Principe :

Le glucagon - hormone pancréatique hyperglycémiant - est un produit qui stimule indirectement la sécrétion hypophysaire d'hormone de croissance (GH), qui doit normalement dépasser un taux de 20 µUI/ml. L'action du bêtabloquant va également stimuler la GH.

Indication :

- Retard statural - suspicion d'insuffisance anté-hypophysaire (enfant de + de 2 ans et de + de 10kg)
- Le plus souvent en 2de intention
- Patient présentant une contre-indication à l'utilisation du test à l'insuline

Contre-indication :

Asthme, insuffisance cardiaque, bradycardie < 45/min, glycogénose de type 1, phéochromocytome, troubles du rythme cardiaque, enfant de moins de 2 ans et/ou de moins de 10kg

Précautions particulières, EI, surveillance :

ATTENTION : TEST A DÉBUTER EN PRÉSENCE D'UN MÉDECIN

- Enfant à jeun strict depuis au moins 5 heures
- Enfant allongé pendant toute la durée de l'épreuve
- Hypoglycémie en fin d'épreuve : pâleur, fatigue, hypoTA, bradycardie, vomissements, bronchospasme sur terrain prédisposant
- Présence obligatoire d'un adulte auprès du patient, pendant la durée de l'épreuve se déroulant sous la responsabilité de l'infirmier(e)

Matériel :

- **Glucagon novo® : flacon de 1 mg; dose 0.1 mg/kg, maximum 1 mg**
- Glucosé 30%: une ampoule de 10 mL
- **Propranolol 1 mg/kg, max 40mg**
- Atropine (antidote du propranolol : 0.03mg/kg en sous-cut ou IV)
- Dynamap, lecteur de glycémie capillaire
- 1 voie d'abord IV
- 8 tubes fluorés (bouchon gris) + 8 tubes secs (bouchon jaune)

	HCC Laboratoires 39 avenue de la Liberté 68024 COLMAR	TEST DYNAMIQUE	Ref : HCC-PREA-BP-E-054 Version : 00 Applicable le : 01-10-2018
			

Déroulement du test + examens à réaliser

	T0 - 30'	T0	T0 + 30'	T0 + 60'	T0 + 90'	T0 + 120'	T0 + 150'	T0 + 180'
Actes /Produit administré	Mise en place d'une voie d'abord IV Propranolol 1 mg/kg, max 40mg après prélèvement T0 - 30'	Glucagon novo® en IM dose 0.1 mg/kg, maximum 1 mg après prélèvements T0						
Dextro (et si malaise important)								
Fc (et si malaise important)								
TA (et si malaise important)								
Glycémie	X	X	X	X	X	X	X	X
GH	X	X	X	X	X	X	X	X

	<u>Pour chaque temps :</u>	
Tubes à prélever	1 Fluoré (bouchon gris)	1 sec (bouchon jaune)

Sur chaque tube, **noter impérativement le temps du test correspondant.**
 Dès la fin du test, acheminer l'intégralité des prélèvements au laboratoire via le sas.

Faire manger dès la fin du test et contrôler le dextro 2h après la fin du test

Saisie au laboratoire :

Glu/GH 8 tps (dans formulaire Glims Biochimie générale, onglet « T. dynamiques », rubrique « Test au glucagon/propranolol ») ou code panel **GLUCAPRO**

Mettre l'heure du premier prélèvement indiquée par le service en heure de prélèvement du dossier

4. Test à l'arginine :

L'arginine ou L-arginine est un acide aminé qui est normalement produit par le corps en quantités adéquates à partir d'un autre acide aminé, l'ornithine. L'administration de fortes doses d'arginine ou d'ornithine stimule la sécrétion de GH, d'insuline et de glucagon.

Cet acide aminé stimule la sécrétion de l'hormone de croissance, qui est recommandée pour augmenter la masse musculaire chez les sportifs. Elle est également censée combattre la fatigue et les difficultés digestives, stimuler le système immunitaire, réduire la fréquence des crises d'angine de poitrine (angine de poitrine) et améliorer la fertilité masculine.

L'arginine est contre-indiquée chez les personnes souffrant d'infarctus du myocarde (maladie cardiaque) car elle augmente le risque de décès. Attention, la prise d'arginine peut déclencher des poussées d'herpès chez les personnes sensibles. Ses effets secondaires possibles sont des nausées, de la diarrhée et des douleurs à l'estomac.

Principe du test a d'arginine

L'arginine agit au niveau hypothalamique en réduisant la sécrétion de somatostatine. La somatostatine étant un régulateur hypothalamique négatif de l'hormone de croissance (somatotropine : GH), sa réduction conduit à un pic de GH.

But du test :

Le rôle de promotion de la croissance dans le retard de croissance a été exploré par un test de stimulation de l'arginine sur la sécrétion sérique d'hormone de croissance.

Remarques et risques de ce test : L'enfant doit jeûner 12 heures le matin du test.

- Les antihistaminiques et l'épinéphrine doivent être utilisés pour traiter les réactions allergiques potentielles à l'arginine
- Nausées, vomissements en cas de perfusion trop rapide ou trop abondante.
- Risque d'acidose.
- Une dose insuffisante ou une perfusion prolongée peut entraîner une diminution de la stimulation hypophysaire, donc annuler le test
- Risque de nécrose sous-cutanée si la perfusion d'arginine est extravasée.

Matériels :

- Chlorhydrate d'Arginine : Ampoules de 20ml, dosage 21% (soit 210mg/ml), dose prescrite

Synthèse bibliographique

20g/m², dose maximale 30g. Diluer avec du NaCl à 0,9 % jusqu'à une concentration maximale de 100 mg/ml pour la perfusion de reconstitution.

- Matériel nécessaire à l'installation de deux lignes veineuses périphériques, dont :
 - o Un avec un robinet à 3 voies, sans rallonge pour prélèvement sanguin.
 - o Un autre PRV sera utilisé pour la perfusion d'arginine.
- Tout le matériel nécessaire à la préparation des échantillons sur chariot programme d'essai
- Vérifiez si le jeûne est observé.
- Mise en place de 2 lignes veineuses périphériques de bon calibre :
- À l'heure - 30 minutes : placement du cathéter, premier échantillon
- A l'heure 0 minute : démarrer la perfusion d'arginine (T0 = début de la perfusion)
- Minute 30 : fin de la perfusion d'arginine
- Après la perfusion d'arginine, maintenir une perfusion très lente de NaCl à 0,9 %.
- Mesurer la PA et le FC chaque 15 mn pendant la durée du test et reporter les surveillances sur le graphique infirmier

Temps (min)	-30	0	15	30	45	60	90	110	120
Temps réel (min)									
Dosage									
Bilan thyroïdien	+								
IGF 1 / IGF BP3	+								
Glycémie	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TSH	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cortisol	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Synthèse bibliographique

Transmission au laboratoire :

Les tubes doivent être envoyés directement au laboratoire avec le certificat d'inspection approprié.

Soins et surveillance :

Le patient doit rester à jeun tout au long du test. À l'issue de l'examen, les résultats sont transmis au médecin demandeur accompagnés d'une copie de la fiche de suivi.

5. Test à la Clonidine (catapressan) :

Pharmacodynamique

Médicaments antihypertenseurs, médicaments adrénergiques à action centrale, agonistes des récepteurs de l'imidazoline à action centrale.

Le catapressan est un dérivé sympathomimétique alpha qui agit comme un agoniste partiel des récepteurs alpha-2 centraux, agissant sur le centre médullaire de contrôle de la pression artérielle et réduisant son tonus sympathique. Cet effet central se traduit cliniquement par une diminution dose-dépendante de la pression artérielle. Le catapressan réduit la résistance périphérique, la résistance vasculaire rénale, la fréquence cardiaque et la pression artérielle tout en laissant intacts les circuits réflexes qui adaptent la pression artérielle aux besoins physiologiques du corps, de sorte que les réponses hémodynamiques normales aux mouvements du corps sont peu altérées. Les symptômes orthostatiques sont légers et rares.

Les effets cardiovasculaires dépendent de la voie et de la vitesse d'administration. Ainsi, l'injection aiguë de Catapressan induit une réponse hémodynamique biphasique, avec une augmentation initiale de la pression artérielle systolique et diastolique avant une diminution. L'augmentation initiale et transitoire de la pression est due à l'activation des récepteurs vasculaires périphériques alpha-2.

Les diminutions sont associées à la pression artérielle systolique et diastolique.

Le catapressan ralentit le rythme cardiaque en augmentant le tonus vagal.

Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire sont restés pratiquement inchangés.

Lors d'un traitement au long cours, le débit cardiaque a tendance à revenir aux valeurs témoins, tandis que les résistances périphériques restent réduites.

Les catécholamines et l'acide phénylmandélique ont diminué dans le plasma et l'urine.

Pharmacocinétique :

Les principaux paramètres pharmacocinétiques (Cmax, ASC, t1/2) étaient proportionnels à la

Synthèse bibliographique

dose sur la plage de doses de 75 à 300 µg.

La clonidine a un léger effet de premier passage.

Le catapressan traverse la barrière hémato-encéphalique.

La clonidine traverse le placenta et est excrétée dans le lait maternel. Cependant, les données sur les effets sur les nouveau-nés sont insuffisantes. La clonidine est rapidement et largement distribuée dans les tissus.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 30 à 40 %.

La dissémination tissulaire se produit préférentiellement dans le cerveau et dans une moindre mesure dans les reins, le foie et la rate.

Biotransformation et élimination :

La demi-vie d'élimination terminale de la clonidine varie de 5 à 25,5 heures. En cas de troubles sévères de la fonction rénale, elle peut être portée à 41 heures.

Le catapressan est éliminé par les voies urinaires à un taux de 65 %. Environ 20 % de la dose totale est excrétée dans les fèces.

L'excrétion atteint 50 % de l'apport 24 heures après l'administration et atteint le total après 5 jours.

Le catapressan est principalement éliminé sous forme inchangée (40 à 60 % de la dose).

Cependant, plusieurs métabolites ont été mis en évidence, le principal étant un dérivé para-hydroxy sans activité antihypertensive.

Diminution de l'effet antihypertenseur à des concentrations plasmatiques supérieures à 2,0 ng/mL

Surdosage

Les symptômes d'intoxication dus à une dépression générale de l'activité du système nerveux sympathique sont les suivants : myosis, léthargie profonde (sommolence), bradycardie, hypotension, hypothermie, coma, dépression respiratoire, y compris apnée.

Une hypertension paradoxale induite par la stimulation des récepteurs alpha-1 périphériques est possible.

Lorsque les enfants sont empoisonnés, les manifestations cliniques attendues sont les mêmes que chez les adultes. La survenue d'une dépression du système nerveux central (sommolence, somnolence conduisant au coma) est généralement précoce et particulièrement fréquente dans cette population. Pour les enfants de moins de 4 ans, une dose de 0,01 mg/kg produit généralement des symptômes modérés chez les patients, mais il existe un risque d'intoxication

Synthèse bibliographique

grave à partir de 0,02 mg/kg.

Test de Clonidine :

Objectif :

La clonidine est un stimulant alpha-adrénergique central qui induit la libération de GH chez l'enfant normal en stimulant les voies adrénergiques centrales.

Libération altérée ou absente chez les adultes ou les enfants hypopituitaristes

Préparation du patient :

Les patients doivent jeûner pendant la nuit et rester couchés

Procédure :

Insérer la tubulure IV et prélever des échantillons de sang à : -15,0, +15, 30, 45, 60, 90 et 120 min Clonidine 0,15 mg/m² par voie orale au temps zéro à 60 min et 120 min et en position debout Mesure de la pression artérielle à la fin du test position temporelle

Effets secondaires :

La tension artérielle chute lentement Attention à marcher après la fin de l'essai

6. Test à Levo-dopa (MODOPAR):

But de ce test est de voir la fonction somatotrope dans les retards de croissance par un test de provocation de la sécrétion sérique de l'hormone de croissance. La L-dopa (Modopar) agit par le biais d'une stimulation de la GH-RH, laquelle à son tour stimule la synthèse d'hGH. Il s'agit d'un test de première intention faible et peu utilisé.

La réparation du patient naississite un jeun de 12 h et un repos de 30 min

Produit

- Lévodopa (Modopar) Dans le cadre de la stimulation de l'hGH, on utilise les doses de 125mg per os chez l'enfant de 30kg, 500mg per os au-delà de 50kg Dose
- Dans le cadre de la stimulation de l'hGH, on utilise les doses de 125mgper os chez l'enfant de 30kg, 500mg per os au-delà de 50kg Protocole
- Prélever un tube pour hGH, 30 min avant l'épreuve. (T-30)
- Prélèvement de 1 tube pour hGH et pour IGF1 au temps 0 (T0)
- Donner par voie orale la dose appropriée de L-Dopa.
- Prélever le sang pour hGH (tubes jaunes) à T+30,, T+60 et T+90 et +120mn après

Synthèse bibliographique

l'administration. Ces temps ne sont donnés qu'à titre indicatif. Le prescripteur peut choisir d'ajouter des temps supplémentaires Prélèvements Après centrifugation des prélèvements, les sérums sont congelés à -20°C .

Effets secondaires : Prévoir une surveillance médicale du patient pendant la durée du test à cause des effets secondaires : hypotension, nausée, troubles psychiques. Ne pas faire le test chez des patients suspects d'affections cardio-vasculaires décompensées ou susceptibles de décompenser.

On dose : la GH et l'IGF1.

PARTIE PRATIQUE

Objectif :

L'objectif de notre étude est de 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.

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 notre stage en pédiatrie A, CHU Tlemcen

Critères d'inclusion :

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

Critères d'exclusion :

- e. Hypothyroïdie
- f. RS syndromique : Sd de Turner...

Résultats :

V-1-les donnés de l'interrogatoire :

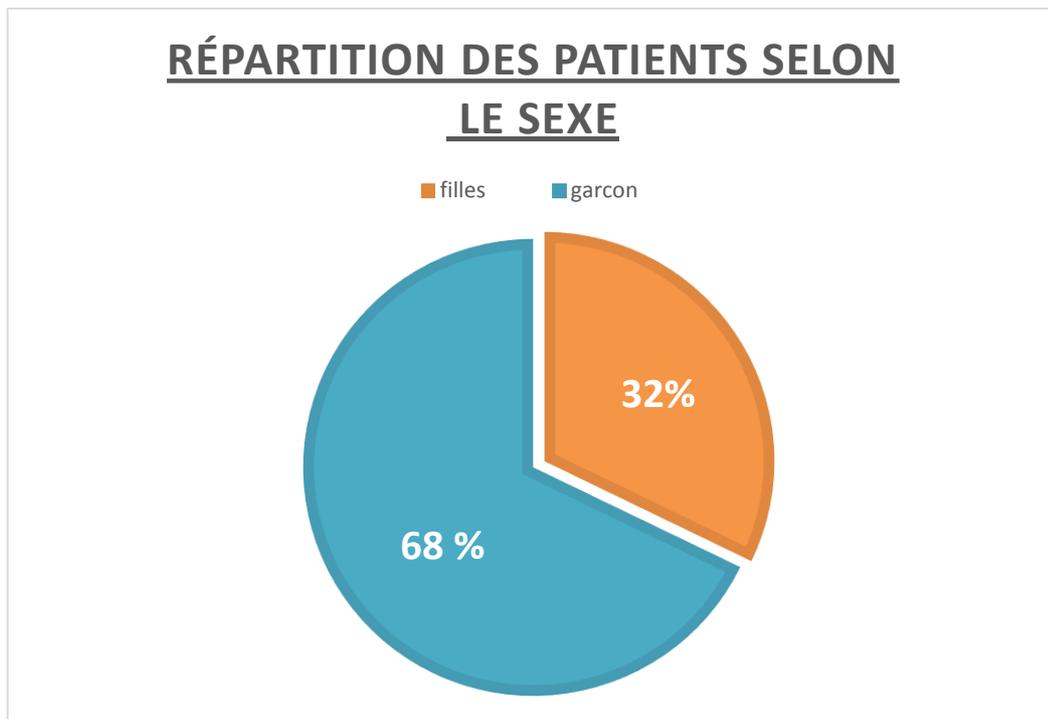


Figure n°10 : répartition des patients selon le sexe

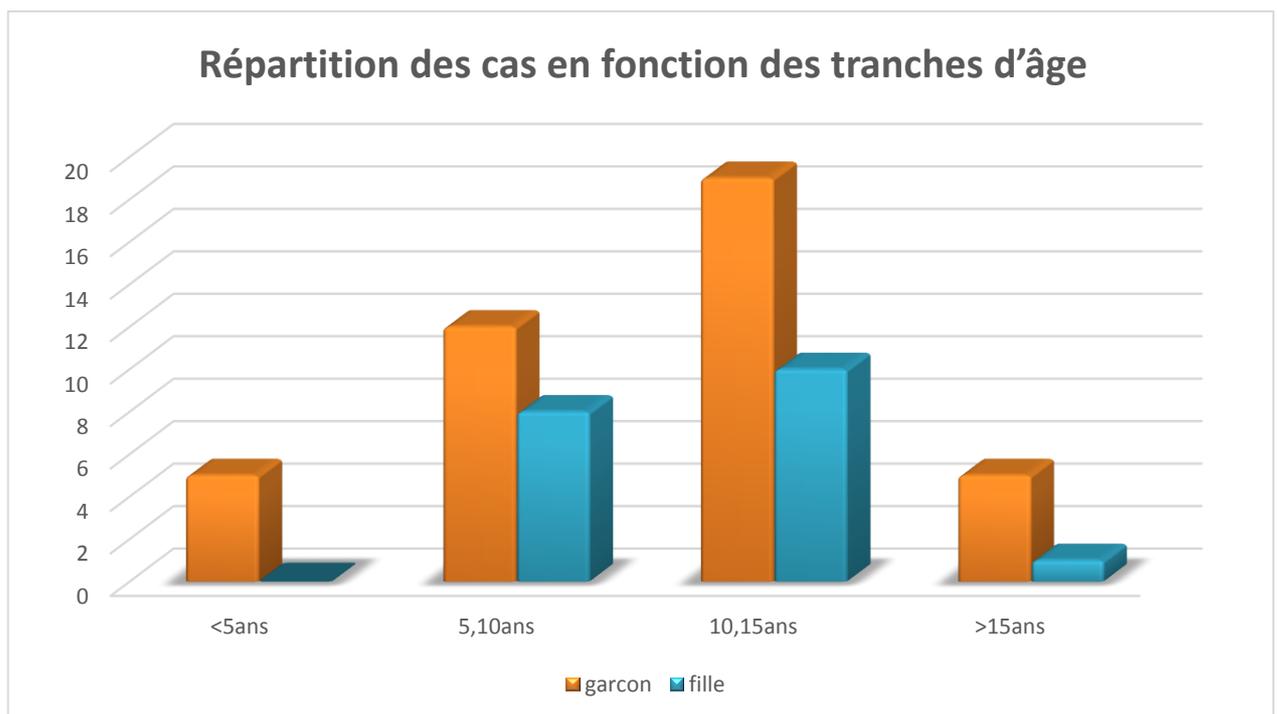


Figure n°11 : Répartition des cas en fonction des tranches d'âge

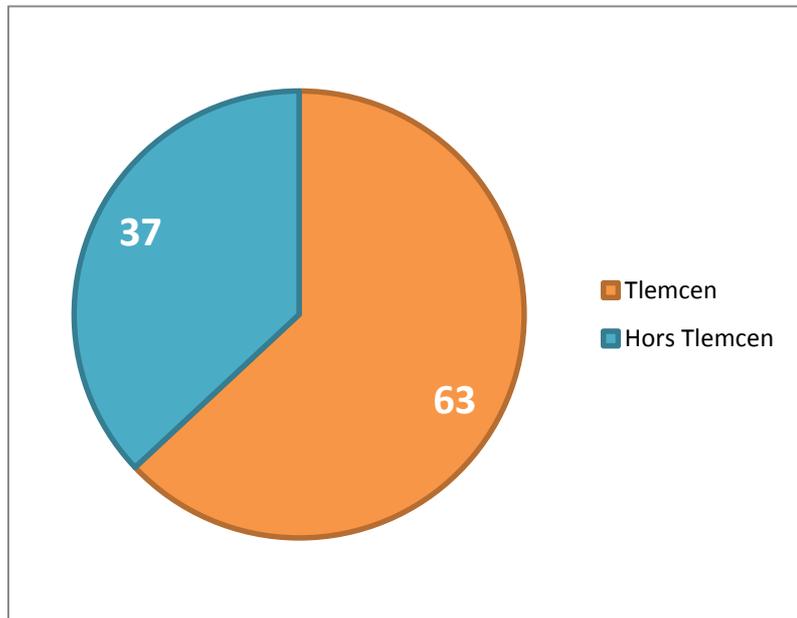


Figure n°12 : Répartition des malades selon leur origine.

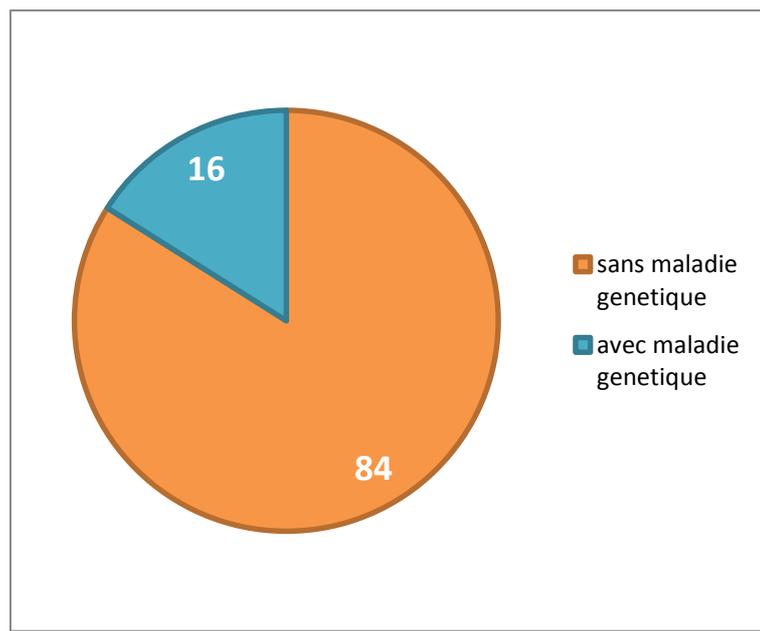


Figure n°13 : Répartition des malades selon la présence de maladie génétique

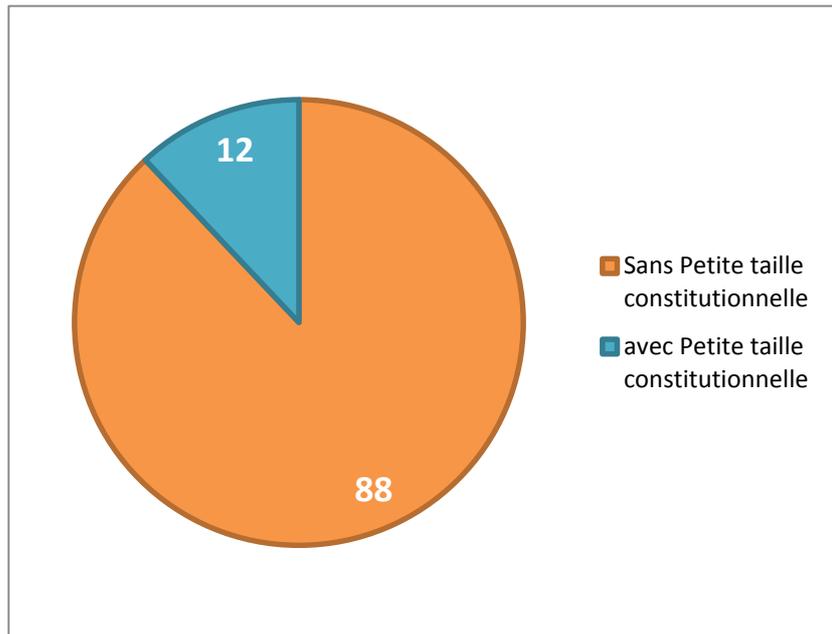


Figure n°14 : Répartition des malades selon la présence d'une petite taille constitutionnelle

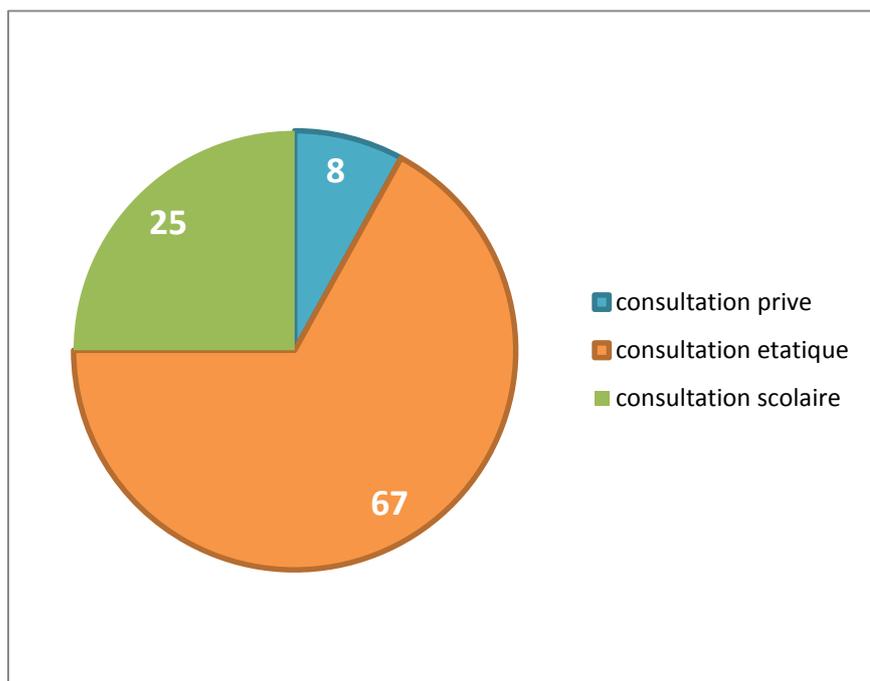


Figure n°15 : -Répartition des malades selon le mode de consultation

V-II-Données de l'examen clinique :

V-II-a-Poids :

Il variait entre -4 DS au DS moyen pour l'âge

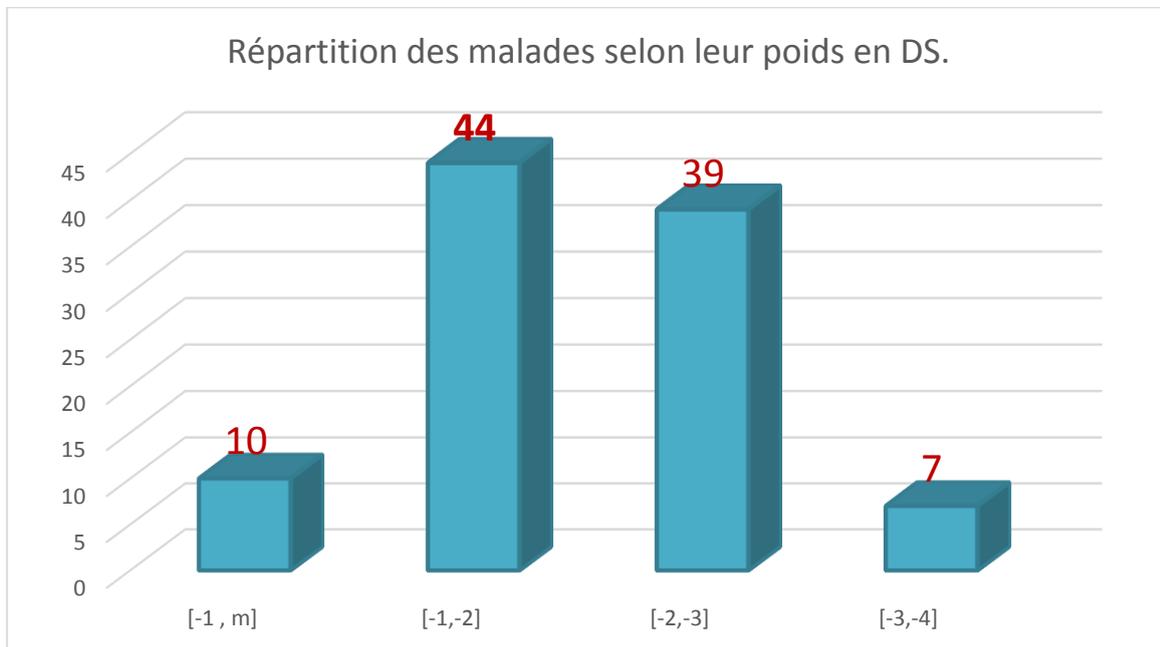


Figure n°16 : Répartition des malades selon leur poids en DS.

V-II-b-Taille :

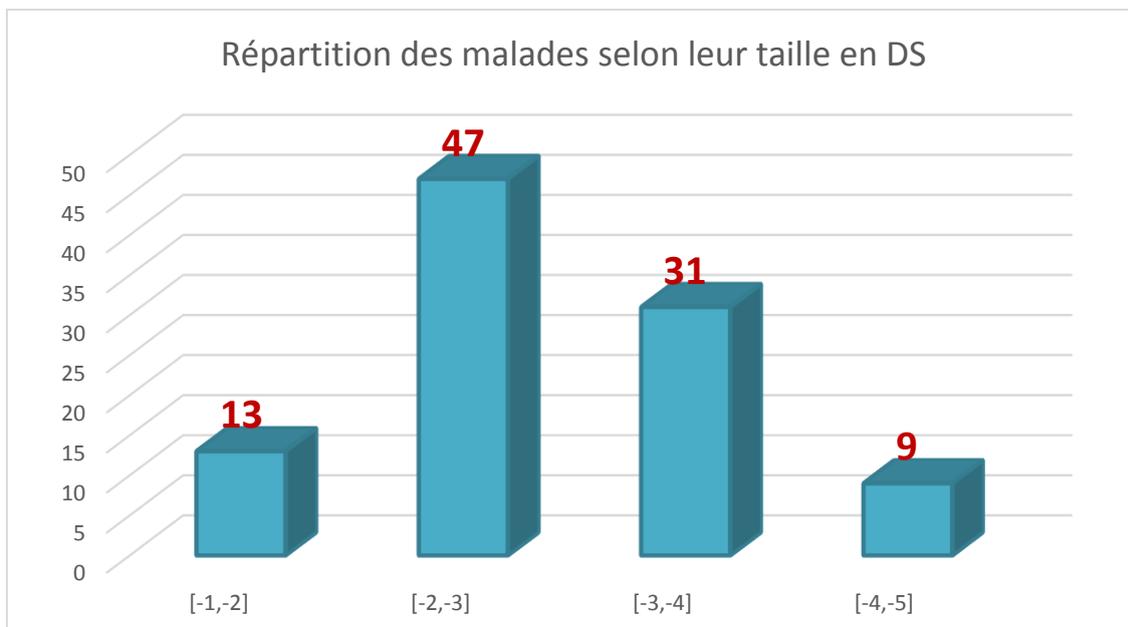


Figure n°17 : Répartition des malades selon leur taille en DS.

V-II-c-Taille cible :

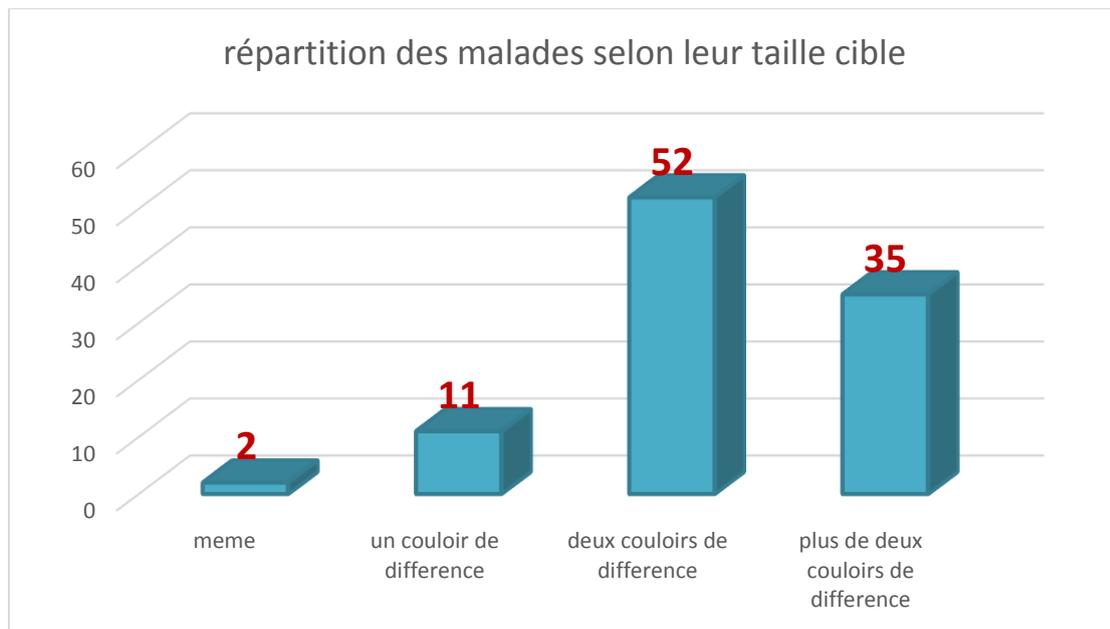


Figure n°17 : Répartition des malades selon leur taille cible

V-III-résultats du test de stimulation

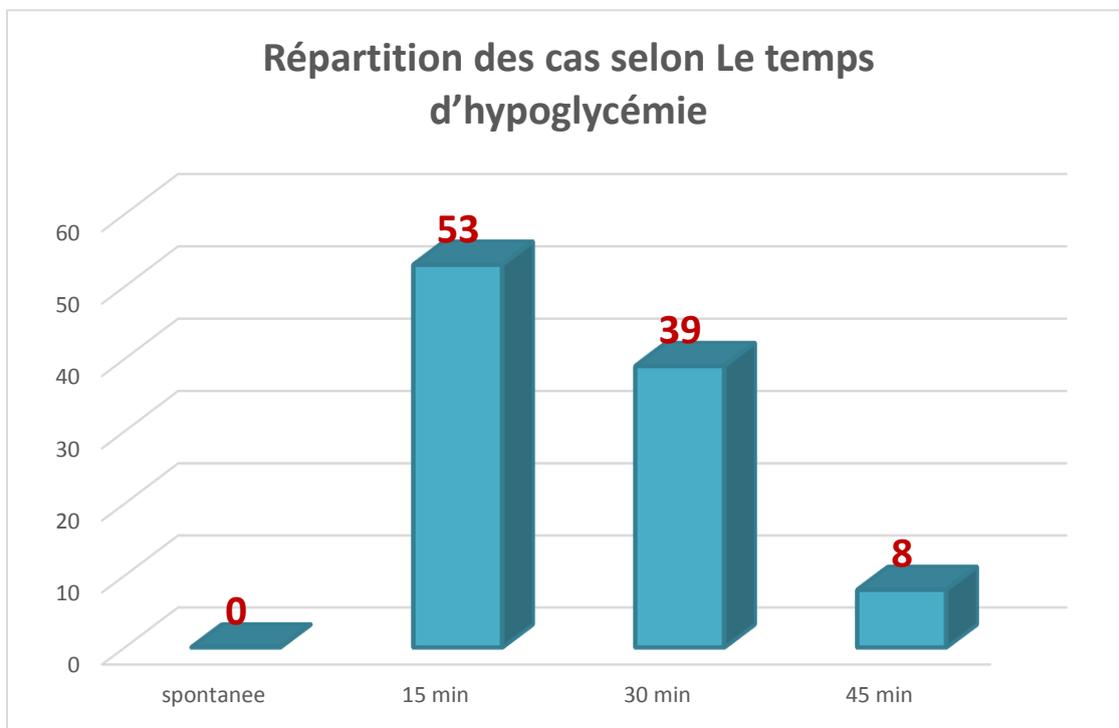


Figure n°18 : Répartition des cas selon Le temps d'hypoglycémie

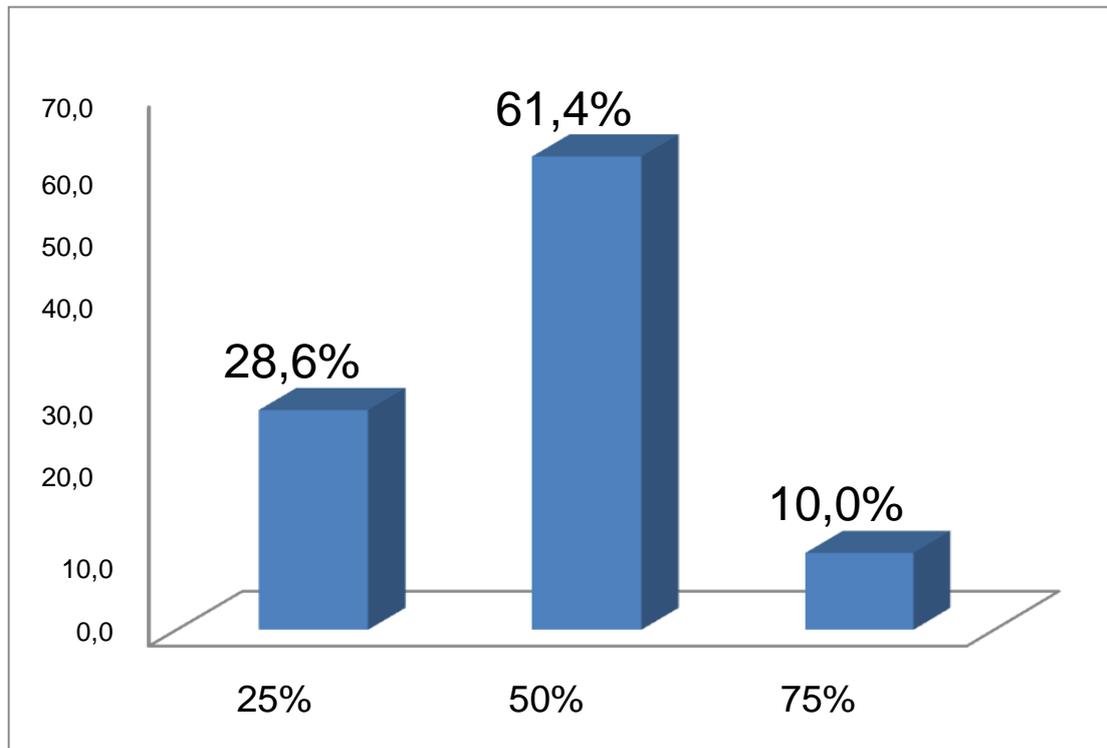


Figure n°20 : Répartition des cas selon Le nadir hypoglycémique

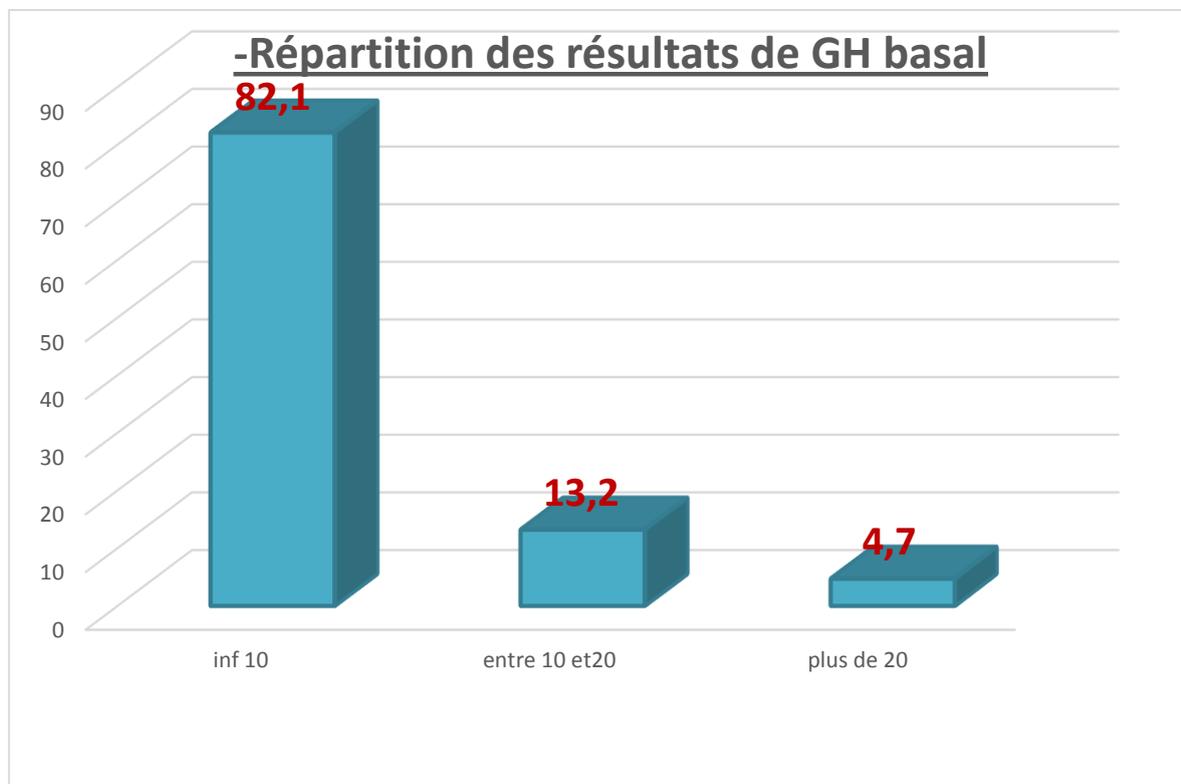


Figure n°21 : Répartition des résultats de GH basal en mUI/

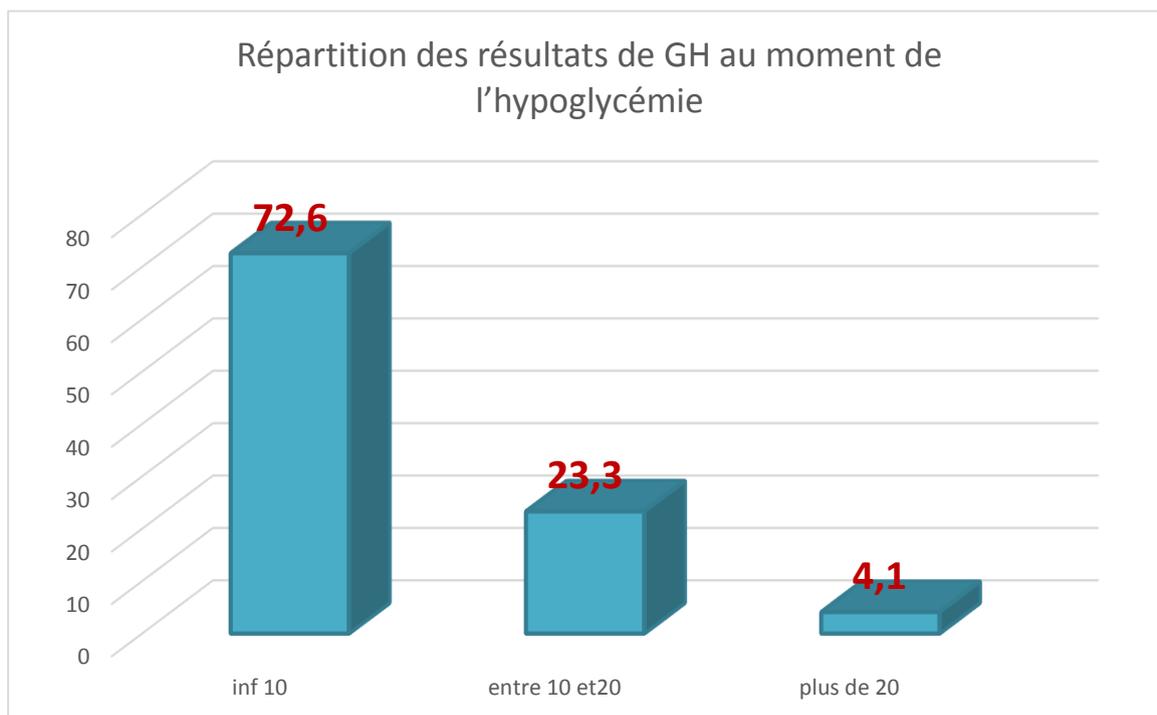


Figure n°22 : Répartition des résultats de GH au moment de l'hypoglycémie en mUI/L

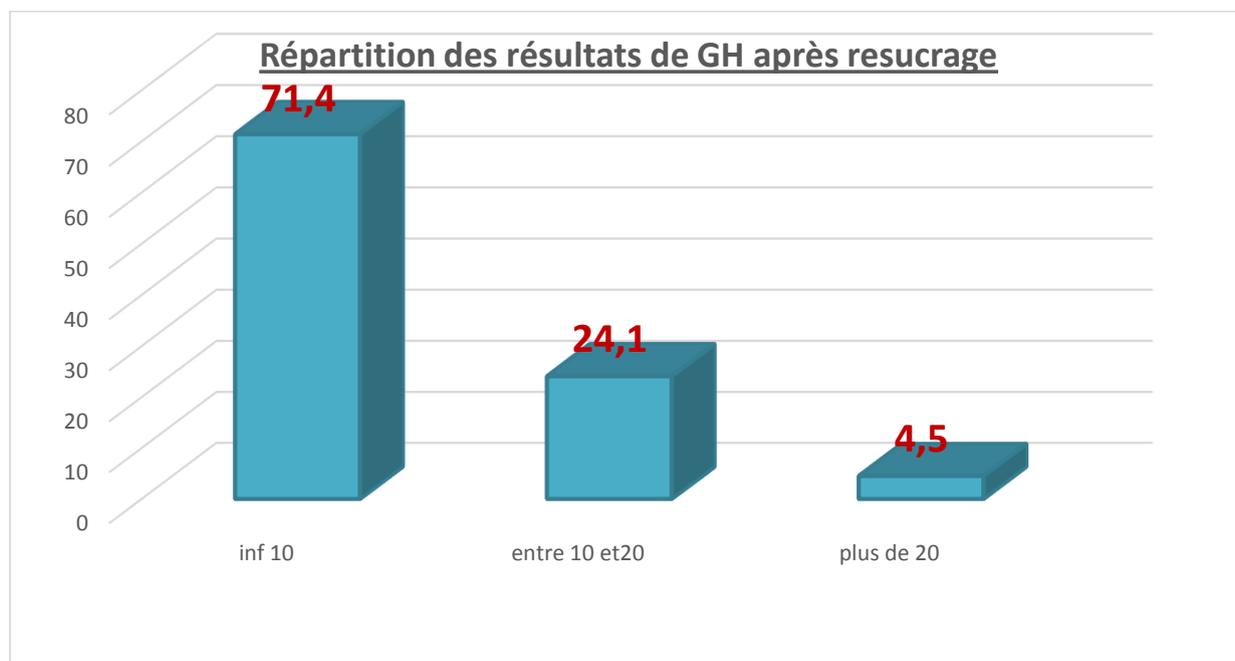


Figure n°23 : Répartition des résultats de GH après resucrage mUI/L

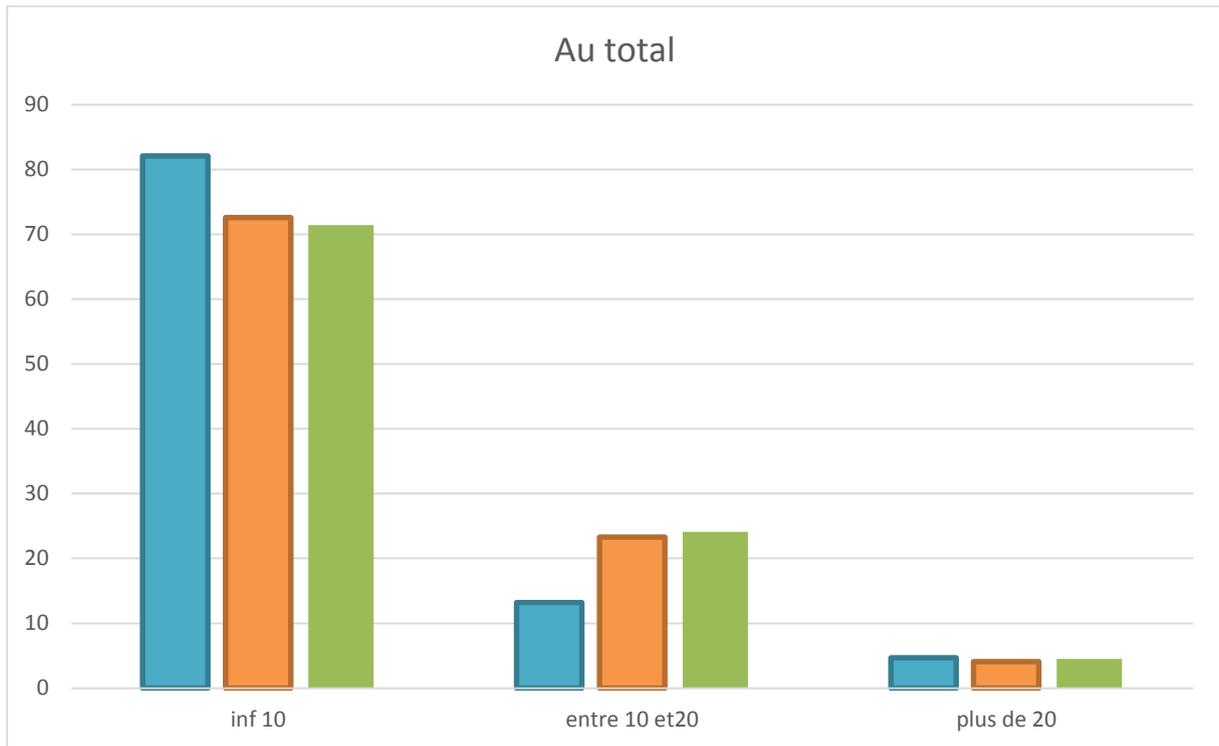


Figure n°24 : Répartition des résultats de GH en fonction des différents temps de test

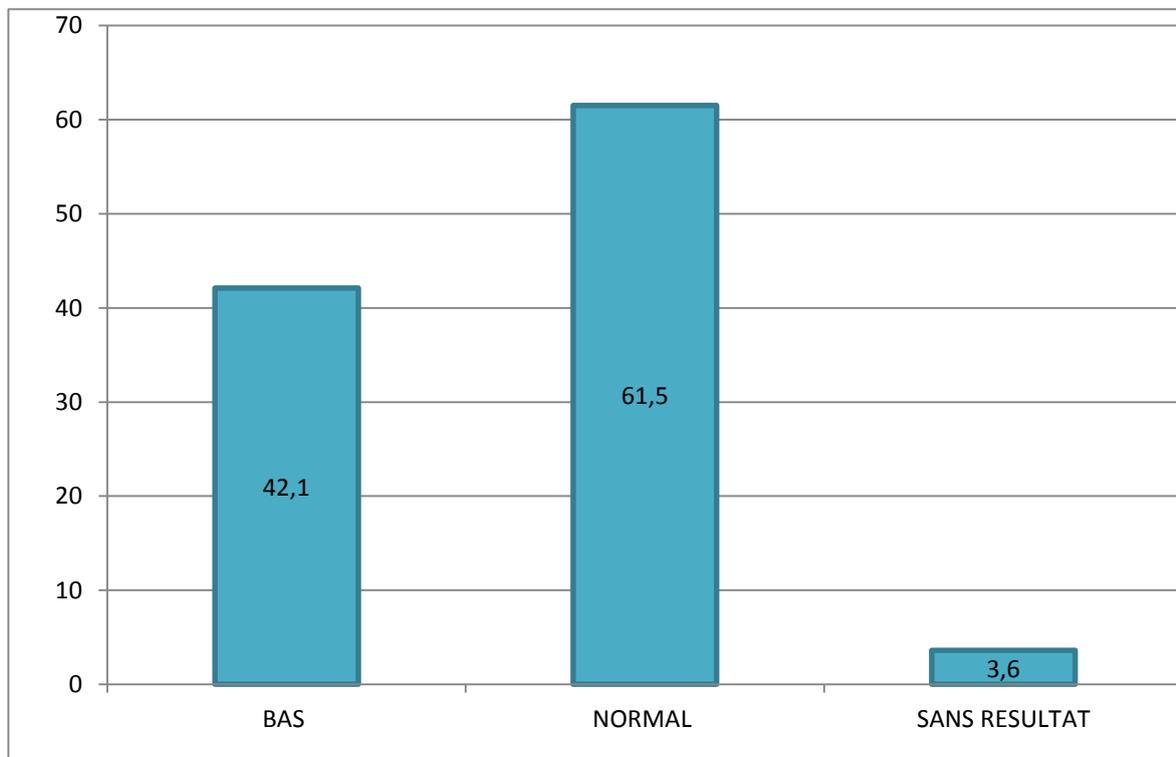


Figure n°25 : Répartition des malade selon le résultat d'IGF1 en DS

Discussion

Discussion:

Dans cette présente étude l'objectif principal était de déterminer les caractéristiques clinique et para clinique ainsi que la pertinence le test de GH a l'insuline chez les patients avec un déficit en GH au service pédiatrie A et l'objectif secondaire était de déterminer la fréquence du déficit en hormone de croissance parmi les étiologies des retards de croissance suivis au service de pédiatrie A Tlemcen

Dans ce qui suit, on va comparer notre étude a une autre similaire effectuée au service d'endocrinologie au CHU de Constantine.

Sur l'ensemble des patients consultant pour un retard de croissance 32 % présentent un déficit d'hormone de croissance

Cette faible fréquence est en accord avec une étude algérienne menée au service d'endocrinologie au CHU Constantine ou le déficit en GH constituait 28,2% de toutes les étiologies (GHERBI Imane, KOMIRI Sihem)

- a. Le nombre des patients inclus dans l'étude était 60 patients. Parmi eux 60% avaient un déficit en hormone de croissance
- b. On a noté dans notre étude une nette prédominance masculine (67.8%) étaient des garçons et (32,2%) de sexe féminin. Avec un sexe ratio de : 2.11 dû au phénomène de société ce qui est en accord avec d'autres études menés dans différents endroits dans le monde. On prend pour exemple Constantine avec un sexe ratio de 4,8.
- c. La tranche d'âge la plus représentée est : [10,15ans], les parents s'inquiètent le plus vers l'adolescence. En effet, c'est la période où est supposé se produire une poussée de croissance. La production d'hormones de croissance est stimulée par les hormones sexuelles, entraînant une accélération substantielle de la croissance.

Discussion

- d. Il est bien connu que Les taux d'IGF-1 varient avec l'âge, et ils doivent être interprétés par rapport à l'âge osseux plutôt que par rapport à l'âge chronologique. Les taux d'IGF-1 sont les plus bas au cours de l'enfance et de la petite enfance (< 5 ans) et ne permettent donc pas une discrimination fiable entre les valeurs normales et anormales dans ces groupes d'âge alors on a note que 8,3% des enfant sont mois de 5ans
- e. A propos de l'origine des patients ; 63% d'entre eux sont originaires de Tlemcen. 37% viennent des environs sur un périmètre important vu l'absence de CHU aux alentours. Cela conduit a une surpopulation du service et de la un déroulement laborieux du test diminuant ainsi sa fiabilité. D'où l'intérêt de notre étude pour détecter les faux positifs pour pouvoir alléger le service et donc obtenir un test plus pertinent.
- f. Concernant les antécédents médicaux personnels, on a note que 6,6% des patients avaient un asthme. Ce taux est en accord avec notre étude comparative qui est de 5.33%
- g. On à noté dans nos études que 100% des patients ont consultés avant la date de déroulement du test. La plupart d'entre eux ont bénéficiés d'une consultation dans un établissement publique avec un pourcentage de 67%, les visites dans des établissements privés ont été d'ordre de 25%.on aussi noté que 8% des consultations on été faites lors les visites scolaire standards d'où l'orientation des enfants à notre niveau.
- h. Pour le côté génétique le problème réside dans l'absence de consultation pour la dysmorphologie ou la faiblesse de la composante génétique de ces consultation. Effectivement, ce n'est qu'en consultant en un deuxième temps qu'on a trouvé un nombre considérables des maladies génétiques en ordre de 16% et 12% présentent une petite taille constitutionnelle.
- i. L'absence de la définition exacte des profils génétique des patients augmente considérablement le nombre d'entre eux bénéficiant de test de stimulation de GH par l'insuline et donc il y aura l'augmentation d'une part la charge au service de pédiatrie A Tlemcen et donc à un mal déroulement de test et d'autre part augmenter les faux positifs

L'analyse des données cliniques des patients a montré que 40% des enfants inclus dans notre

Discussion

étude présentait un retard statural sévère ($< -3DS$) ce qui explique le taux augmenté des patients avec des anomalies génétiques et constitutionnelles qui est de 28% des cas

13% des patients ont un déficit de moins de 1 DS et la majorité des cas ont un déficit de moins de 2 DS avec un pourcentage de 47%, ces résultats sont en accord avec notre étude comparative qui note que la plupart des patients consultent avec un déficit situé entre moins de 2 DS et 3 DS qui est de 78%

Par contre on note une nette différence pour les patients avec moins de 3 DS qui est de 1,3%. Concernant le poids des enfants on observe un déficit de moins de 1 DS de 10% des cas et 83% pour un déficit entre moins de 1 DS et 3 DS alors pour les patients avec déficit sévère en poids on note que 7% des cas étudiés

Un taux élevé de retard statural sévère qui est d'ordre 40% des cas avec un taux faible de retard pondérale peut être en rapport avec des étiologies endocriniennes (hypercorticisme, hypothyroïdie, déficit somatotrope, craniopharyngiome) ou bien un syndrome de Turner chez les filles

Durant le test on a pu obtenir :

- a. Durant le déroulement de test de stimulation de GH par insuline, on n'a noté aucune hypoglycémie spontanée. La plupart des hypoglycémies précoces sont obtenues à 15mn (53% des cas étudiés). 39% des cas ont atteint leur hypoglycémie à 30mn. Il est important de noter qu'à 40 minutes post injection, un pourcentage considérable (8% des cas) n'avaient toujours pas atteint l'hypoglycémie nécessaire au déroulement du test. D'où l'obligation d'interrompre le test pour ces patients et le reporter une semaine après.
- b. Le test de l'insuline ne donne pas toujours et de façon constante une hypoglycémie considérable pour analyse dynamique de sécrétion du GH
- c. Le nadir hypoglycémique représentait la moitié de la glycémie initiale chez 61,4% des patients
- d. Au déroulement du test dynamique à l'insuline on a atteint des hypoglycémies

Discussion

- sérieuses a 0,3 g/l et même non détectables par le glucomètre (Low)
- e. Parmi les singes observées secondaire a l'hypoglycémie on a noté agitation, tremblements, difficultés à se concentrer, fatigue, troubles de la vision, sensation de corps mou, maux de tête, fourmillements, difficultés à parler, faim
 - f. Ces effets secondaires l'hypoglycémie peut être fatale en donnant des pertes de consistance ou des convulsions qui n'est pas le cas dans notre étude : 0% des cas fatale et 1 cas sur 60 qui a nécessité l'introduction du sérum glucose
 - g. Donc au totale les cas où le teste a été arrêter pour des états de malaise était d'ordre de 11% des cas (7 patients)
 - h. Pour le taux le GH initial ou basal après un jeun de 8 heures et en dehors de tout hypoglycémie provoquée par insuline on note que 82,1% des enfants ont une valeur inférieure de 10 mUI/L , 13,2% des cas avec une valeur entre 10 et 20 alors que 4,7% ont une valeur normale supérieure a 20 mUI/L
 - i. Apres obtenir une hypoglycémie on note que 72,6 % ont une valeur moins de 10 mUI/l , 23,3 % des cas présentent une valeur de GH entre 10 et 20 mUI/l alors que le reste ont une valeur moins de 20 mUI/l constituant 4,1 %
 - j. Au moment de recyclage on a pu marquer que les valeurs de GH ont peu changées en ordre de 71,4% des cas avec une valeur mois de 10 mUI/l , 24,1 % pour une valeur entre 10 et 20 mUI/l et le reste presntent 4,5% qvec une valeur moins de 20 mUI/l
 - k. La réponse de la GH considérée comme normale l'est de manière plutôt arbitraire. En général, toute concentration de GH stimulée > 10 ng/mL (> 10 mcg/L) est suffisante pour éliminer un déficit en GH classique. Donc on peut dire après les résultatss préliminaires de notre étude que 72,6% des patients et après un temps siffusent pour la stimulation de GH (entre 30 à 90 minutes) ont un déficit en sécrétion de cette dernière
 - l. En revanche la plupart des patients 72,6% présentaient un déficit en GH complet, juste 28,4 % des patients présentaient un déficit partiel en GH. Ce résultats était conforme à celui retrouve dans l'étude réalisée au niveau CHU Constantine service d'endocrinologie ou 61,3% des patients avaient GHD complet, 38,7% présentaient GHD partiel. Notre résultat correspond même a une étude Marocaine dont le déficit

Discussion

complet était de 73,1% et 26,9 % des cas était partiel [M.Imaouen , 2018]

- m. Pour le taux de TSH et la cortisolemie, et selon toujours nos résultats obtenue à l'aide des analyses au niveau de service nucléaire Tlemcen on note que 100 % des patients ont des valeurs normal, au contraire dans l'étude réalisée à Tlemcen au 2016 sur 217 patients 6% des cas ont était en faveur d'une hypothyroïdie mais sans aucune corrélation significative [M. Boutasta et al ,2016]
- n. Parmi les patients examinés, 61,7 % présentaient des niveaux d'IGF-1 dans la plage normale, tandis que 42,1 % avaient des niveaux considérés comme faibles. Cette découverte est conforme à des recherches antérieures, qui ont montré qu'entre 25 % et 50 % des enfants considérés comme petits (définis comme ayant une taille inférieure à -2SD) ont de faibles taux sériques d'IGF-1 [R. Rosenfeld, 2008]. Si le niveau d'IGF-1 d'un individu se situe dans la plage normale, il peut être utilisé pour exclure un GHD idiopathique, mais pas organique. À l'inverse, si le niveau est inférieur à la normale chez les enfants de petite taille, cela suggère fortement un GHD après l'élimination de la malnutrition ou des problèmes hépatiquea[Yassine.I,2016]
- o. Une étude effectuée ou l'objectif était de comparer deux tests standards, l'insuline et la lévodopa (L-dopa), en mettant l'accent sur la spécificité et la précision. Les données cliniques ont été recueillies rétrospectivement à partir d'un examen de 120 enfants qui ont visité la clinique d'endocrinologie pédiatrique à l'Hôpital universitaire national de Chonnam pour l'évaluation de courte envergure entre janvier 2006 et avril 2014. Les sujets ont subi des tests de provocation avec insuline et L-dopa. Des échantillons de sang ont été prélevés à 0, 15, 30, 45, 60, 90 et 120 minutes après l'administration, et les concentrations de GH ont été mesurées. Lors du test d'insuline, les taux de glucose en série ont également été vérifiés, surveillant de près l'hypoglycémie. Au total, 83 enfants (69,2 %) ont reçu un diagnostic de GHD et 37 enfants (30,8 %) ont reçu un diagnostic de courte stature idiopathique (ISS). Le pic de GH a été atteint en moyenne 45 min après l'administration d'insuline et de L-dopa pour les deux groupes. La spécificité et la précision étaient de 78,4 % et 93,6 % pour le test d'insuline et de 29,7 % et 79,2 % pour le test L-dopa, respectivement. Dans le groupe ISS, la fréquence cumulative d'une valeur seuil de GH de >10 ng/mL à 120 min était de 75,6 % après la stimulation par insuline comparativement à 35,1 % après la stimulation L-dopa. Compte tenu de ces résultats, nous recommandons d'effectuer le test d'insuline d'abord pour exclure l'ISS

Discussion

puis le test L-dopa pour le diagnostic de GHD. De cette façon, les patients de l'ISS sont diagnostiqués après un seul test, réduisant ainsi les jours d'hospitalisation et le fardeau de subir deux tests en série

p. L'un des résultats les plus importants de cette étude était la différence de spécificité et d'exactitude entre les deux tests de provocation. De plus, la fréquence (%) d'une concentration de GH >10 ng/mL dans le groupe ISS était plus élevée avec le test d'insuline (75,6%) qu'avec le test L-dopa (35,1%). Ce résultat suggère qu'il serait bénéfique de réaliser le test ISS avant le test L-dopa. De cette façon, les patients de l'ISS présentant un pic de GH >10 ng/mL peuvent être écartés par l'utilisation d'un seul test. [Chonnam Medical Journal 2015; 51(1): 33-38.]

q. Compte tenu des résultats, bien que le test d'insuline ait le potentiel d'évoquer l'hypoglycémie, nous suggérons d'effectuer le test de stimulation de l'insuline d'abord pour écarter ISS (avec une surveillance étroite pour les symptômes hypoglycémiques) puis le test L-dopa pour les autres patients pour confirmer le GHD. Ceci est rentable parce que le diagnostic de l'ISS peut être fait peu après un seul test. En outre, le fardeau de faire deux tests en série est réduit.

r. On peut aussi proposer des consultations précises et par clinicien qualifiés pour éliminer précocement les maladies génétiques.

Résumé :

Lorsqu'un enfant est amené chez un pédiatre ou un endocrinologue pédiatrique présentant un retard de croissance et un taux de croissance anormal, la question d'un déficit en hormone de croissance se pose. L'identification de cette déficience est cruciale car elle nécessite un traitement spécifique. Cependant, cette étiologie particulière n'est pas la plus fréquente et ses causes sont nombreuses et variées dans leurs manifestations cliniques. Pour assurer un bon développement, il est crucial d'inclure la surveillance de la taille et du poids dans le cadre du suivi régulier de tous les enfants. Afin de détecter précocement les anomalies de croissance et certaines maladies graves, il est primordial que les praticiens reportent les mesures de croissance sur des courbes de référence du carnet de santé ou du dossier médical de l'enfant, mettant ainsi en évidence les aspects dynamiques et évolutifs de la croissance qui sont de la plus haute importance.

L'identification du GHD repose sur une évaluation complète de divers facteurs tels que l'auxologie, la génétique, le métabolisme, les hormones, les observations cliniques et l'imagerie radiographique. Un examen approfondi est effectué sur la base des paramètres et des modèles de croissance (y compris une taille inférieure à -2DS et un taux de croissance inférieur à -1DS), des évaluations cliniques et une imagerie radiologique (axée sur l'examen de la maturation osseuse par une radiographie de la main gauche et poignet). Enfin, le diagnostic est confirmé par la mesure des taux d'IGF-1 et des tests de stimulation de la GH. Avant d'effectuer une intervention chirurgicale, il est crucial que les médecins considèrent le déficit en hormone de croissance comme une cause possible de petite taille, car c'est l'une des rares conditions à exclure.

Le diagnostic de GHD, malgré sa présentation clinique vivante, est fréquemment retardé jusqu'à ce qu'une variété de facteurs anamnestiques, cliniques et paracliniques soient pris en compte. Pour déterminer un diagnostic définitif, deux tests de stimulation qui ne parviennent pas à susciter une réponse de l'hormone de croissance sont nécessaires. Cependant, la définition d'une valeur seuil de réponse anormale nécessite des tests de stimulation. Différents stimuli, ainsi que le sexe, l'âge, la puberté et l'intensité du test, influencent tous la réponse de la GH. Ainsi, le critère de la valeur seuil est arbitraire. Par conséquent, la décision de traiter le patient doit toujours être basée sur le contexte clinique. Les éléments cliniques complémentaires jouent un rôle important dans l'amélioration du diagnostic de GHD, le test

Résumé

IGF1 étant un élément crucial qui nécessite une interprétation et une intégration minutieuses dans les débats cliniques et quasi cliniques. La découverte d'un déficit en GH impose une pratique systématique d'un bilan hypophysaire complet pour rechercher d'autres défauts hypophysaires, ce qui est d'autant plus important que l'étiologie soit évocatrice.

Mots clés : Déficit de croissance, Hormone de croissance (GH), Test de stimulation à l'insuline, Pertinence, EHS Tlemcen.

Conclusion

Conclusion :

Devant un enfant présentant un retard statural avec vitesse de croissance anormale, le pédiatre ou l'endocrinologue pédiatre sont amenés à se poser la question d'un déficit en hormone de croissance, qui est importante à reconnaître car elle conduit à un traitement spécifique. Cette étiologie est loin d'être la plus fréquente ; ses causes sont multiples et leurs présentations cliniques sont variables. Le diagnostic du GHD est fait par l'ensemble des données auxologiques, cliniques, génétiques, radiologiques, métaboliques et hormonales. Une évaluation fine est effectuée selon les paramètres de croissance (taille inférieure à - 2DS, vitesse de croissance inférieure à - 1DS,.....), l'examen clinique et des données radiologiques (évaluation de la maturation osseuse par une radiographie du poignet et de la main gauche), et finalement par la détermination du taux d'IGF-1 et des tests de stimulation de la GH.

Malgré un tableau clinique très évocateur, le diagnostic du GHD reste très tardif, il est évoqué sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques, le diagnostic de certitude repose sur l'absence de réponse de GH à deux tests de stimulation. Les tests de stimulation ont entraîné la nécessité de définir des valeurs seuils définissant la réponse anormale. La réponse de la GH aux divers stimuli varie avec la méthode, le sexe, l'âge et le développement pubertaire, ainsi que la puissance du test. La valeur seuil reste donc arbitraire. La décision de traiter devrait donc toujours dépendre du contexte clinique.

Compte tenu des résultats, bien que le test d'insuline ait le potentiel d'évoquer l'hypoglycémie, nous suggérons d'effectuer le test de stimulation de l'insuline d'abord pour écarter l'ISS (avec une surveillance étroite pour les symptômes hypoglycémiques) puis le test L-dopa pour les autres patients pour confirmer le GHD. Ceci est rentable parce que le diagnostic de l'ISS peut être fait peu après un seul test. En outre, le fardeau de faire deux tests en série est réduit.

On peut aussi proposer des consultations précises et par clinicien qualifiés pour éliminer précocement les maladies génétiques

Bibliographie :

YASSINE Imane 2012 thèse intitulée le déficit en hormone de croissance chez l'enfant pour l'obtention du doctorat en médecine.

E. Szeszycki et al. Les effets métaboliques de l'hormone de croissance Nutr. Clin. Métabol ; 10 :311-323.

Douyon L, Schteingart DE. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. Endocrinol Metab Clin North Am 2002 Mar; 31(1):173-89

Lahlou N, Roger M. Traitement des déficits en hormone de croissance : physiologie de la sécrétion de l'hormone de croissance. Mt Endocrinologie vol4 N° spécial 1, hormone de croissance, février 2002 p4-14

Root AW, Root MJ, Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues curr drug targets immune endocr metabol disord 2002 april; 2(1): 27-52

Giustina A et al Influence of thyroid hormones on the regulation of growth hormone Eur J Endocrinol 1995 Dec; 133(6):646-653

O'Sullivan A, Kelly J, Hoffman D. et al, Body composition and energy expenditure in acromegaly, J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:381-386.

Ziegler TR et al The effects of rGH in adults receiving maintenance hemodialysis Am j soc nephrol 1991; 2; 1130-5.

Gleeson MK, et al. Lipid profiles in untreated severe congenital isolated growth hormone deficiency through the lifespan, Clin Endocrinol (oxf) 2002 Jul; 57(1):89-95.

Hokey SE et al Regulation of GHBP in man: Comparison of gel chromatography and immunoprecipitation methods, J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 302-308.

Baruch Y, et al Decreased serum GHBP in patient with liver cirrhosis, J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 777-780.

Postel-Vinay M et al, Plasma GHBP activity is low in uraemic children, Pediatr Nephrol 1991; 5: 45-7.

Leung KC, Ho KK, Measurement of growth hormone, insulin like growth factor their binding proteins: the clinical aspects, Clin Chim Acta 2001 Nov; 313(1-2):119-23.

Bougnères P. Boitard C, Mesures de l'hormone de croissance, des IGFs et de leurs protéines porteuses, Mt Médecine Thérapeutique Maladies de la croissance Mai 1996 Hors série n°2.

Le Bouc Y, Biologie des IGFs. In : maladies de la croissance. Médecine thérapeutique.

Bibliographie

ED John Libbey 1996: 2;22-31.

Von Horn H, et al GH is a regulator of IGF2 promoter-specific transcription in human liver J Endocrinol 2002 Mar; 172(3):457-65

Waago H Local treatment of ulcers in diabetic foot with GH Lancet 1987: 1485

Jones J, Clemmons D, Insuline-like growth factors and their binding proteins: biological actions, Endoc REV 1995; 16:3-34.

NOURI .N et al Retard de croissance par déficit complet en GH ; à propos de 25 cas Ann .endocrinol .Congrès de la SFE Montpellier 2006 P1-099 pages 438

J .P Salles Hormone de croissance et os Unité d'endocrinologie, pathologie osseuse, hopital des enfants CHU de toulouse.

Ziegler TR et al The effects of rGH in adults receiving maintenance hemodialysis Am j soc nephrol 1991; 2; 1130-5.

Stiles A, D'Ercole A, The insulin like growth factor and the lung, An J Respir Cell Mol Biol 1990; 3:93-100.

Merola B. Sofia M,et al, Impairment of lung volums and respiratory muscle strength in adulte patient with GHD, J Clin Endocrinol Metab 1995; 133:680-685.

Torstein R, Nylens, Growth hormone deficit in adults: a review, An J Med Sci 1996; 311(4):13-156.

Mani Maran RR, et al Growth Hormone directly stimulated testosterone and oestradiol secretion by rat leydig cells in vitro and modulates the effect of LH and T3, Endocr J 2000 Apr; 47(2) : 111-8.

Daubeney P. Mc Caugley E. Chase C, et al, Cardiac effects of growth hormone in short normal children: results after 4 years of treatment. Arch Dis Child 1995; 72: 337-339.
S.lopez et al L'hormone de croissance stimule la prolifération des odontoblastes et des cellules pulpaies humaines

Blair J, Savage M, The GH-IGFI axis in children with idiopatic short stature, 1: Trends Endocrinol Metab 2002 Oct; 13(8): 325.

Argente J, et al Isolated growth hormone deficiency in children and adolescents, J Pediatr Endocrinol Metab 2001 Jul; 14 suppl 2: 1003-8.

Bibliographie

Valette-Kasic Sophie et al Causes génétiques de déficit en hormone de croissance .Mt endocrinologie vol.4 numéro spécial 1, Hormone de croissance, février 2002

Phillips J, Cogan J, Molecular basic of familial human growth hormone deficiency, J Clin Endocrinol Metab 1994; 93: 213-214.

Phillips JA, Inherited defects in growth hormone synthesis and action, IN: Souvert C, Beaudet AL, Shyws, Valle D. EDC, The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7 The Dition, Vol 2; 1991: 3023-3044.

Fluck: C, et al. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a prop-1 gene mutation resulting in substitution of Arg-Cys at codon 120 (R 120C), J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3727-33.

Metz C Attitude consensuelle de la GRS (GH Research Society) sur le diagnostic et le traitement du GHD chez l'enfant et l'adolescent Journal d'endocrinologie pédiatrique 4-11 Dec 2000 :81-8

Cameron FJ, Khadilkar VV, Stanhope R, Pituitary dysfunction morbidity and mortality with congenital midline malformation of the cerebral, Eur J Pediatr 1999; 1058: 97-102.

Chen et al Description de la morphologie de l'axe HH : valeur pronostique JCEM 1999, 84 :2408-13

Gleeson HK et al Insuffisance somatotrope chez l'enfant JCEM 2004 ; 89 : 66261. Willman CL, et al, Langherhans cell hystiocytosis: a clonal proliferative disease, N Engl J. Med 1994; 331: 154-160.

Huet F, Carel JC, Nivelon JL, Chaussain JL Long term results of GH therapy in GHD children treated before one year of age Eur J Endocrinol 1999;140:29-34

Gluckman PD. GHD diagnosed and treated during the first two years of life; evidence of the role of GH in human perinatal growth In: Ranke MB, Gunnarsson R (eds) Mannehein: J-J Verly. 1994;88-9

Pierre C. Sizomto, et al Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence, Growth Hormone and IGF research 2001. 11;137-165.

Boguszewski M, et al Spontaneous 24 hour growth profiles in prepubertal children born small for gestational age J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2599-2606

1:<https://www.em-consulte.com/article/39819/embryologie-de-l-hypophyse-humaine#:~:text=Le%20d%C3%A9veloppement%20embryonnaire%20de%20l,%C3%A0%20la%20poche%20de%20Rathke.>

Bibliographie

2:[https://fr.wikipedia.org/wiki/Hormone_de_croissance#:~:text=L'hormone%20de%20croissance%20\(ou,humains%20et%20les%20autres%20vert%C3%A9br%C3%A9s](https://fr.wikipedia.org/wiki/Hormone_de_croissance#:~:text=L'hormone%20de%20croissance%20(ou,humains%20et%20les%20autres%20vert%C3%A9br%C3%A9s)
s.