

**ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES**



**L'APPORT DE L'IMAGERIE EN
MATIERE DE DEFICIT
SOMATOTROPE CHEZ L'ENFANT
(A propos de 19 cas)**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur BABIOUI ALAOUI NEZHA
Née le 05 Janvier 1982 à Errachidia

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : PEDIATRIE**

Sous la direction de :

Professeur HIDA MOUSTAPHA

Co-rapporteur :

Docteur ABOURAZZAK SANA

Juin 2013

Two hands are shown, palms facing each other, with Arabic text overlaid. The text is written in a stylized, calligraphic font. The hands are positioned as if holding something precious or offering a prayer. The background is plain white.

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي

عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ ﴿

النمل: ١٩﴾



Remerciement

A mon Maître

Monsieur le professeur Moustapha HIDA

Professeur de pédiatrie

Chef de service de pédiatrie

CHU Hassan II Fès

J'ai eu le privilège de Bénéficier de votre enseignement, de votre expérience et de vos conseils avisés tout au long de mes études de résidanat.

Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance et ma très grande estime.

Vos qualités humaines, votre modestie et votre grand savoir et savoir faire sont pour nous une source d'inspiration. Dès notre premier jour de stage vous nous aviez tracé les objectifs à atteindre et vous avez veillé en personne à ce qu'ils soient atteints.

MERCI

A mon Maître

Monsieur le Professeur Abdelhak BOUHARROU

Professeur de Pédiatrie

Chef de service de néonatalogie et de réanimation néonatale

Votre rigueur exemplaire, et votre détermination à mener la réanimation néonatale de l'avant nous ont énormément touchées et influencées.

Nous tenons à vous exprimer notre haute estime, et profonde reconnaissance.

A mon Maître

Monsieur le professeur SAMIR ATMANI
Professeur agrégé de pédiatrie

Nous vous remercions Professeur votre patience avec nous et tout le savoir que vous nous avez généreusement transmis ainsi que vos qualités humaines qui nous ont beaucoup touchées.

Tout mot de remerciement ne pourrait exprimer notre grande reconnaissance

A mon Maître

Madame le Professeur CHAOUKI SANA

Professeur agrégé de pédiatrie

Vos qualités pédagogiques et humaines nous ont énormément touchées. Nous vous remercions vivement.

Nous vous exprimons notre grand plaisir de travailler sous votre direction

A Mon Maître
A Madame IDRISSI MOUNIA
Professeur agrégée de pédiatrie

*Nous avons été touchés par votre disponibilité, votre abord facile
et vos qualités scientifiques.*

*C'est l'occasion pour nous de vous témoigner notre admiration
et notre profond respect.*

A Mon Maître
A Madame ABOURAZZAK SANA
Professeur assistante de pédiatrie

Chère maitre, votre simplicité, votre gentillesse, votre abord facile et vos qualités scientifiques, nous ont marqués, vous avez été pour nous un modèle de clinicienne, de femme, de mère et d'épouse.

Nous tenons à vous remercier vivement pour votre encadrement de ce travail.

Veillez trouver ici, chère maitre, l'assurance de notre profonde estime et de notre profond respect.

A Mon Maître
A Madame BENMILOUD SARA
Professeur assistante de pédiatrie

*Merci pour tout ce que vous nous avez donné tout au cours de
notre formation, auprès de vous nous avons trouvé la disponibilité et
le soutien merci infiniment.*

PLAN

I. INTRODUCTION	1
II. MATERIEL ET METHODES.....	8
1. Critères d'inclusion	8
a. Les enfants inclus	8
b. Définition des valeurs seuils.....	8
c. l'IRM.....	9
d. Les tests de stimulation de GH utilisés	11
e. Lieu de l'étude	11
f. Les paramètres recueillis	11
2. Critères d'exclusion	12
III. RESULTATS	17
1. Cas cliniques :.....	17
2. Données épidémiologiques	31
a. Prévalence des anomalies radiologiques.....	31
b. Age d'admission	32
c. Sexe ratio (G/F)	32
3. Antécédents	33
A. Personnels	33

a. Terme de naissance	33
b. Accouchement	33
c. Taille et poids à la naissance	34
d. Hypoglycémie néonatale	34
e. Ictère néonatal	34
f. Autres	34
B. Familiaux	35
a. Consanguinité	35
b. Cas similaires	36
c. Notion de petite taille familiale	36
4. Données cliniques	36
a. Taille et poids	36
b. Courbe de croissance	37
d. Morphotype	38
e. Micropénis	39
f. Stade pubertaire.....	39
g. Signes en faveur des autres déficits hypophysaires	40
5. Données paracliniques	41
a.NFS et Glycémie.....	41

b. Dosage de l'IGF1	41
c. L'âge osseux	41
d. Les tests de stimulation	41
e. répartition de déficit en GH.....	43
f. Anomalie sur IRM cérébrale et nature de déficit en GH isolé/combiné..	44
g.répartition des déficits isolés et multiples.....	47
h. Dosages des autres hormones hypophysaires	47
i.Caryotype.....	47
6. Traitement.....	47
a. L'hormone de croissance utilisée	48
b. Modalités d'administration	48
c. La posologie	49
d. Suivi des malades traités.....	49
e. Effets secondaires.....	49
IV. DISCUSSION	50
A.Rappel anatomique et embryologique	50
B.Physiologie de l'axe somatotrope.....	57
C.IRM Hypothalamo_hypophysaires : indications ; données et difficultés...	75
D.EPIDEMIOLOGIE.....	76

E.Relation entre les anomalies IRM et l'importance de déficit.....	78
F. Les formes syndromiques malformatives.....	80
G.Formes acquises.....	87
H. dg DGH.....	92
F. Traitement du DGH	103
V.CONCLUSION	106
VI. RESUME	108
VII. BIBLIOGRAPHIE	110

I° INTRODUCTION

L'hypophyse, nommée autrefois pituite ou glande pituitaire, est une glande dont les faibles dimensions sont sans rapport avec son importance physiologique. Située à la base du cerveau, une véritable tige la rattache à l'hypothalamus, établissant les rapports vasculaires et neurosécrétoires indispensables à leur coopération étroite. L'imagerie médicale (radiographie standard, tomodensitométrie et IRM) est d'un grand apport dans le diagnostic de la majorité des affections hypophysaires(1).

Le retard de croissance constitue un motif fréquent de consultation en pédiatrie, parmi les étiologies de ce retard le déficit en hormone de croissance (DGH) n'est pas une cause rare. Ses étiologies sont multiples et leur présentation clinique est variable.

L'IRM joue un rôle fondamental dans l'étude de la pathologie hypophysaire de l'enfant. Elle permet d'authentifier une anomalie de l'axe hypothalamus-hypophysaire (dont les éléments cliniques et biologiques seuls ne parviennent pas parfois à en affirmer l'existence avec certitude) et d'en proposer parfois une étiologie (2).

L'imagerie par Résonance magnétique (IRM) est la méthode de choix pour l'étude de la région hypothalamo-hypophysaire.(3)

L'IRM est également de grand intérêt pour préciser les caractéristiques de ce déficit en GH.

Les apports de l'IRM dans l'identification des lésions tumorales, malformatives, traumatiques de la région hypothalamo-hypophysaire sont

évidents. Elle permet également de sélectionner les rares cas de déficits multiples devant bénéficier d'une étude génétique si une TP visible s'associe à une hypophyse de volume normal ou réduit.

Il existe une certaine corrélation entre le volume hypophysaire et l'intensité du déficit tant sur le plan clinique que biologique. Cette corrélation est retrouvée avec les hypoplasies majeures plus qu'avec les «petites » hypophyses. C'est évidemment en cas de section de la TP que s'observe les déficits les plus intenses.

L'insuffisance somatotrope est généralement isolée en cas d'aspect normal de la région hypothalamohypophysaire et dans la quasi totalité des tiges grêles. Les déficits multiples sont beaucoup plus fréquents en cas d'absence ou d'interruption de la TP avec PH ectopique (4). Si le déficit en GH est initialement isolé, un suivi biologique s'impose l'atteinte hypophysaire pouvant se compléter secondairement.

A travers une étude prospective incluant les enfants suivis au service de pédiatrie du CHU HASSAN II nos objectifs sont :

Décrire les atteintes radiologiques sur l'IRM hypothalamo-hypophysaire.

Corréler ces atteintes aux manifestations cliniques, et biologiques du déficit hormonal en GH.

II. Matériel et méthodes:

Il s'agit d'une étude prospective descriptive à propos de 18 cas réalisée au Service de pédiatrie du CHU HASSAN II de FES entre le mois de Septembre 2009 et le mois septembre 2012 (3ans).

1. Critères d'inclusion:

a. Les enfants inclus :

Les enfants inclus sont les garçons et filles suivis en consultation de pédiatrie pour bilan de petite taille et présentant un retard de croissance statural en rapport avec un déficit en GH prouvé sur au moins deux tests de stimulation à la GH, associé à une anomalie radiologique hypothalamo–hypophysaire.

b. Définition des valeurs seuils:

- ~ Le déficit en GH est défini par de 2 tests de stimulation, dont les valeurs Maximales ne dépassant pas 10 ng/ml (20mUI/L) ;
- ~ On définit :
 - ☐ Un déficit partiel si les valeurs sont situées entre 5 et 10 ng/ml (10 et 20mUI/L).
 - ☐ Un déficit complet si les valeurs sont inférieures à 5 ng/ml (10mUI/L).
 - ☐ Une valeur supérieure à 10ng/ml exclut le diagnostic du DGH (20mUI/L).

c. L'IRM : (5)

À visée diagnostique :

Imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'imagerie méthode de choix pour évaluer l'axe hypothalamo-hypophysaire

de l'enfant, pour étudier la morphologie de cette région, et pour détecter des anomalies

A visée pronostique

Dans certains cas, afin d'évaluer la pathologie sous-jacente, et de surveiller l'état de certaines anomalies après traitement.

Les différents éléments anatomiques de la région hypothalamo-hypophysaire peuvent être visualisés sur 3 types de coupes :

- Les images en **coupe coronale** donnent une indication globale de la région hypophysaire et minimisent les effets de volume partiels induits par les structures anatomiques adjacentes.
- Les images en **coupe sagittale** permettent l'étude des structures de la ligne médiane, en particulier la post-hypophyse.
- Les images en **coupe axiale** permettent l'évaluation de la post-hypophyse, du degré d'envahissement postérieur (tronc cérébral) et antérieur (chiasma optique).
- coupes axiales T1 après GADO sur l'ensemble de l'encéphale (5mm), pour étudier les lésions associées.

Les séquences pondérées en T1 et en T2 de 3mm peuvent être couplées à l'injection d'un produit de contraste, le gadolinium. Pour rappel, l'eau est hypointense en T1 et hyperintense en T2.les séquences dynamiques permettent d'étudier la vascularisation de l'axe hypothalamo–hypophysaire, un rehaussement retardé peut être du à une anomalie de vascularisation dans le territoire des artères hypophysaires ou dans le système porte.

Tous nos patients ont été explorés avec le même protocole, la hauteur de la glande a été déterminée sur la coupe sagittale médiane pondérée sut T1 en mesurant la distance maximale entre la base et le sommet de la glande et cela a été comparé avec les valeurs normales de même âge.

Les aspects en séquence T1 et T2 de chaque élément anatomique important de la région hypothalamo–hypophysaire sont fournis dans le tableau 1.

	Signal T1	Signal T2	Injection de Gadolinium
Antehypophyse saine	Iso	iso	Très rehaussée
Post hypophyse saine	Hyper		
Tige pituitaire	Iso	iso	rehaussée
Nerfs craniens	Iso ou hypo	iso	Non rehaussé
Adenome hypophysaire	Iso ou hypo	Iso ou hyper	Peu rehaussé

Tableau 1 : Aspects IRM de des éléments de la région hypothalamo–hypophysaire ; aspects d'adénome hypophysaire. La posthypophyse ne s'évalue qu'en pondération T1 non injectée

d. Les tests de stimulation utilisés:

- Test de stimulation de GH à la l'insuline,
- Test de stimulation à la L-dopa.

e. Lieu de l'étude :

Les tests de stimulation constituent une part majeure de l'activité de l'hôpital de jour en présence d'une équipe entraînée composée d'un résident de pédiatrie et d'un interne pour la prescription et la supervision du test et aussi d'un infirmier pour les prélèvements.

f. Les paramètres recueillis :

- ~ . L'ensemble des données cliniques et paracliniques a été collecté sur une fiche d'exploitation (voir fiche) et saisi sur fichier Excel.
- ~ . Pour chaque patient nous avons enregistré :
 - ☐ L'âge,
 - ☐ Le sexe,
 - ☐ les antécédents personnels et familiaux,
 - ☐ la taille exprimée en valeur absolue et en écart par à la moyenne attendue pour l'âge et le sexe selon les courbes de Sempé et al (1979),
 - ☐ Le poids ;
 - ☐ Le stade pubertaire (selon la méthode de TANNER),
 - ☐ La taille cible ((taille du père +taille de la mère +/- 13)/2),

L'âge osseux évalué par la méthode de Greulich et Pyle sur la radiographie de la main et du poignet gauche,

□ Les types des tests effectués à l'hôpital du jour, leurs résultats ainsi que tout le bilan biologique,

□ Le diagnostic retenu, le type de DGH ainsi que la mise en route d'un éventuel traitement par GH ; le suivi des malades a été également noté.

□ Les anomalies IRM retrouvées, corrélées aux déficits retrouvés.

□ les déficits hypophysaires associés.

2. critères d'exclusion:

On a exclu de l'étude les dossiers dont les données cliniques ou paracliniques insuffisantes ainsi que les patients présentant un déficit en GH sans anomalie à l'IRM hypothalamo-hypophysaire.

Fiche d'exploitation

Déficit en GH chez l'enfant

Identité :	
NP :	adresse :
Date de naissance:	NE :
Sexe :	mutualiste :

ATCD :

Personnels :

Accouchement : siège : -irradiations :

Souffrance périnatale : - infection neuromeningée :

Traumatisme crânien : -

hypoglycémie néonatale :

Cryptorchidie : -PC à la naissance :

Poids de naissance : -taille à la naissance :

Familiaux :

Consanguinité : - taille des frères :

Cas similaires : - taille des sœurs :

taille de la mère : - taille cible :

taille du père :

Signes cliniques :

Poids : (DS) – taille : (DS)

vitesse de croissance (cm/an) :

Courbe de croissance

syndrome polyuro-polidypsique:

Hypoglycémie :

Constipation : –asthénie :

Extrémités petites :

Front bombant :

Chevelure fine :

Faciès poupin :

Micro pénis :

Malformations associées :

–anomalies de la ligne médiane :

–autres :

Stade pubertaire :

Paraclinique :

NFS : –vs :

Ionogramme :

Bandelette urinaire :

Age osseux :

Dosage IGF1 :

Tests de stimulation :

- L dopa :

- insuline :

	GLY CAP	GLY VEIN	GH	CORTI- SOL	ACTH		GLY CAP	GLY VEIN	GH	CORTI- SOL	ACTH
-15						-15					
0						0					
15						15					
30						30					
45						45					
60						60					
90						90					
120						120					

Dosage TSH :

-T3/T4 :

dosage ACTH :

- H sexuelles :

CARYOTYPE (fille) :

Ac anti-endomysium : , Ac anti-gliadine : ,ac anti transglutaminase:

Biopsie jéjunale:

IRM cérébrale :

Traitement

GH utilisée:

Date de début du traitement :

-dose :

Gain en cm/trimestre :

Surveillance clinique :

III–RESULTATS :

1) Cas cliniques :

a. 1^{ère} OBSERVATION :

IDENTITE:

- ~ . Il s'agit de l'enfant Farah née le 22 juillet 2006.
- ~ . Mère âgée de 30 ans, FAF et d un père âgé de 45 ans militaire de profession.
- 2^{ème} d'une fratrie de 3.
- ~ . Originaire habitant à Taounate.
- ~ . De bas niveau socio–économique.
- mutualiste

Motif de consultation : retard staturo–pondéral

ATCD:

☐ Personnels:

- ~ . Grossesse non suivie menée à terme.
- ~ . Accouchement VB à domicile.
- ~ . Poids à la naissance est non précis.
- ~ . Taille à la naissance non précisée.
- ~ . Pas d'ATCD de dystocie; de souffrance, ni d'hypoglycémie néonatale.

~ . Pas d'ATCD d'infection neuromeningée, d'irradiation ou de traumatisme crânien.

~ . Pas de notion d'ictère néonatal

-elle, suit ça fait un an et demi dans notre formation pour un syndrome polyuropolydepsique.

□ Familiaux:

~ . consanguinité 2^{ème} degré.

~ . pas de cas similaire dans la famille.

Histoire de la maladie

Malade a consulté depuis un an et demi dans notre formation pour un RSP et un syndrome polyuropolydepsique, le tout évoluant dans un contexte d'asthénie.

Par ailleurs la malade ne présente pas de signes associés, notamment neurologiques (céphalées), digestifs (diarrhées, vomissements) ou autres.

Examen clinique:

~ . Poids: 10kg (-4DS)

~ . Taille: 93cm (-4DS)

~ . La courbe de croissance montre une croissance staturo-pondérale ralentie depuis l'âge de 2 ans.

-Avec un visage poupin, un front bombé et une chevelure lisse, traits fins, conjonctives décolorées.

Examens paracliniques:

- ~ . NFS : anémie hypochrome microcytaire (HB=9g/dl, VGM=75 et TCMH=25).
- ~ . Bilan phosphocalcique et fonction rénale : sans anomalies.
- ~ . Anticorps anti-transglutaminases, anti-endomysium, anti-gliadine: Négatifs.
- ~ . IGF1: inférieure à 25ng/ml (valeur normale pour son âge : 50-286ng/ml).
- ~ . Age osseux: 3ans pour un âge chronologique de 6 ans selon la méthode de Greulich et Pyle.
- ~ . Les tests de stimulation réalisés à l'hôpital du jour ont révélé une insuffisance de sécrétion de GH.

-l'IRM cérébrale a objectivé un syndrome d'interruption de la tige pituitaire avec ectopie de la post hypophyse, et un processus intra ventriculaire compatible avec un papillome de plexus choroïde. (image1)

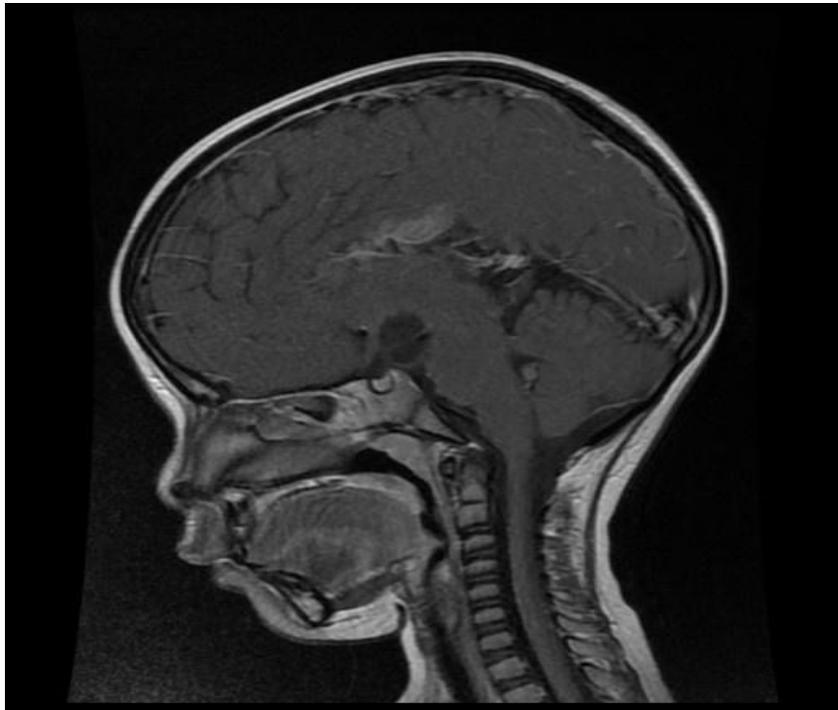
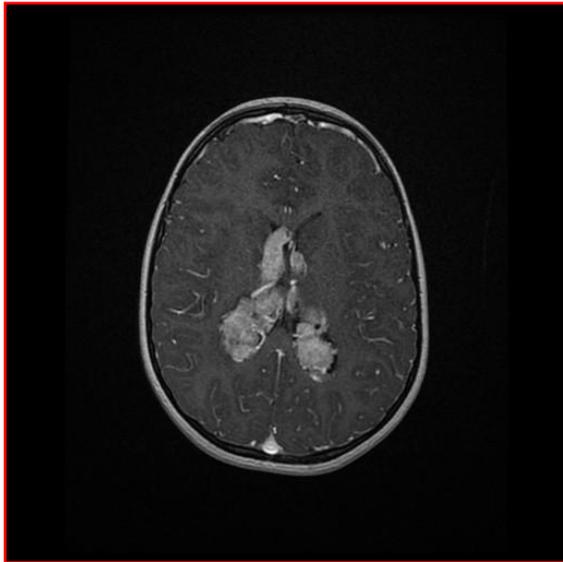
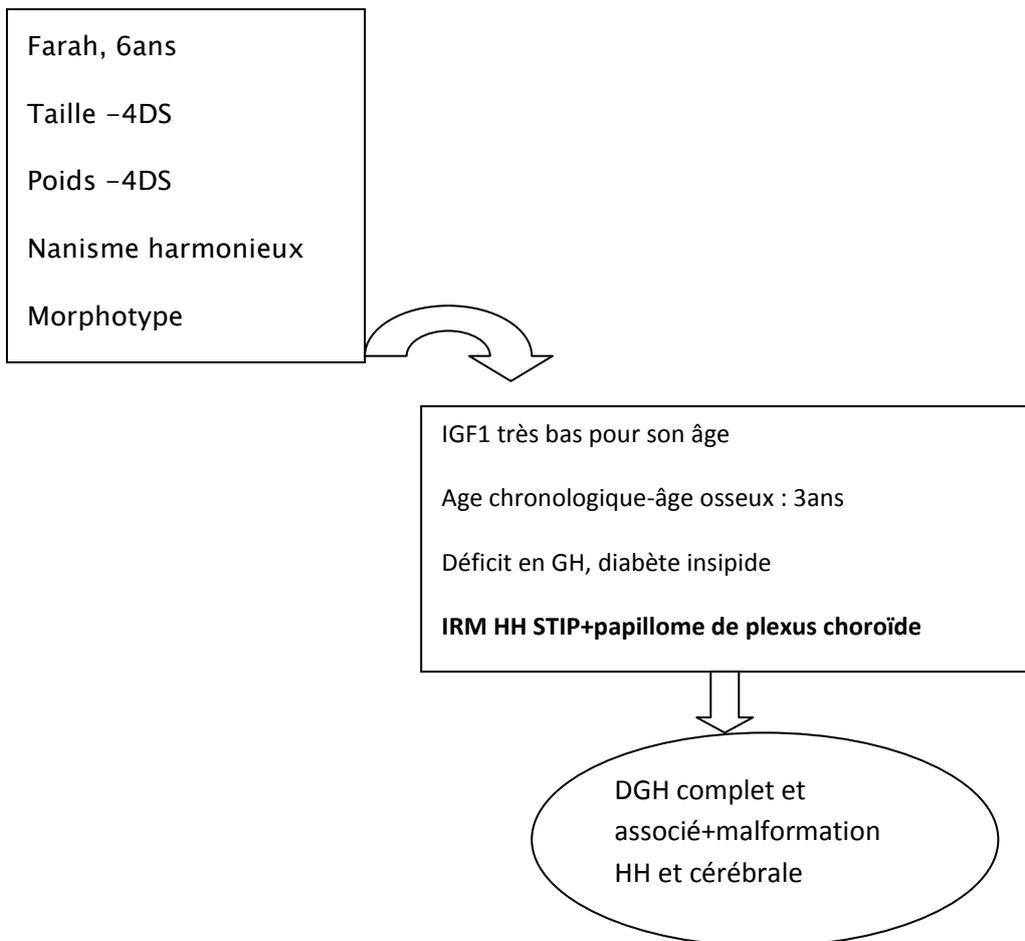


IMAGE N°1

AU TOTAL :



TRAITEMENT:

Sous hydrocortisone, et minirin spray depuis le mois 4/2012.

~ . Traitement substitutif de déficit en GH en cours de discussion, IRM de control dans deux mois.

b) 2ème OBSERVATION :

Identité:

- ~ . Il s'agit de l'enfant ZAKARIA née le 23 Septembre 1996.
- ~ . Originaire habitant à LMENZEL.
- ~ . De bas niveau socio-économique.

-RAMED

Motif de consultation : retard staturo-pondéral

ATCD:

☐ Personnels:

- ~ . Grossesse non suivie menée à terme.
- ~ . Accouchement VB médicalisé, présentation siège.
- ~ . Poids à la naissance est non précis.
- ~ . Taille à la naissance non précisée.
- ~ . Pas d'ATCD de dystocie; de souffrance, ni d'hypoglycémie néonatale.
- ~ . Pas d'ATCD d'infection neuromeningée, d'irradiation ou de traumatisme crânien.
- ~ . Pas de notion d ictère néonatal

-elle, suit ca fait 4 ans pour hypothyroïdie sur bilan normal mis sous lévothyrox.

□ Familiaux:

- ~ . pas de consanguinité.
- ~ . pas de cas similaire dans la famille.

Histoire de la maladie

Malade a consulté depuis 4 ans et demi pour un RSP et épistaxis, le tout évoluant dans un contexte de pâleur.

Par ailleurs la malade ne présente pas de signes associés, notamment neurologiques (céphalées), digestifs (diarrhées, vomissements) ou autres.

Examen clinique:

- ~ . Poids: 27,5kg (-3DS).
- ~ . Taille: 133cm (-4DS).
- ~ . La courbe de croissance montre une croissance staturo-pondérale ralentie depuis l'âge de 4 ans.

-Avec une chevelure fine, traits fins, conjonctives décolorées, micropénis (20mm), testicules de petite taille (2cm) stade pubertaire S1P1.

Examens paracliniques:

- ~ . NFS : anémie hypochrome microcytaire (HB=10,8g/dl, VGM=81 et CCMH=34).
- ~ . Bilan phosphocalcique et fonction rénale : sans anomalies.

- ~ . Anticorps anti-transglutaminases, anti-endomysium, anti-gliadine: Négatifs.
- ~ . IGF1: inférieure à 15ng/ml (valeur normale pour son âge : 50–286ng/ml).
- ~ . Age osseux: 7ans pour un âge chronologique de 16 ans selon la méthode de Greulich et Pyle.
- ~ . Les tests de stimulation réalisés à l'hôpital du jour ont révélé une insuffisance de sécrétion de GH.

	GH de base (ng/ml)	Pic de GH (ng/ml)
Test à l'insuline	0,17	0,219
Test à L-DOPA	0,122	0,190

– Le dosage des autres hormones antéhypophysaires a objectivé des taux bas :

Testostérone inférieure à 0,1nmol/l (norme entre 0.36 et 5.2).

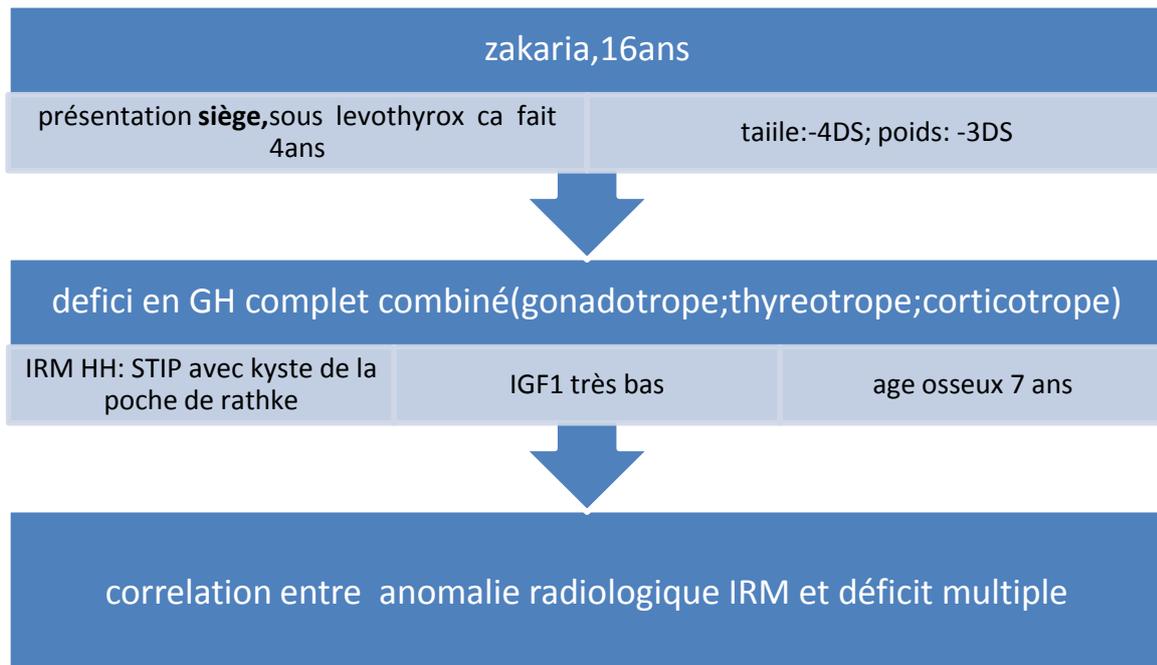
FSH/LH : 0,92/0,16 mUI/ml.

Cortisol ne dépasse pas 3mmol/l en hypoglycémie.

ACTH à 5pg/ml (24 à 46pg/ml).

–l'IRM cérébrale a objectivé un syndrome d'interruption totale de la tige pituitaire avec ectopie de la post hypophyse, et un kyste de la poche de Rathke.

Au TOTAL :



TRAITEMENT :

Malade est sous HC et testostérone depuis et prévoir traitement par hormone de croissance après IRM de control pour voir l'évolution de kyste.

c) OBSERVATION N° 3

IDENTITE:

- ~ . Il s'agit de l'enfant Ali né le 20 Mars 2010.
- ~ . Originaire habitant à Fès.
- ~ . De bon niveau socio-économique.
- ~ . mutualiste.

Motif de consultation : retard staturo-pondéral

ATCD:

Personnels:

- ~ . Grossesse suivie menée à terme.
- ~ . Accouchement VB.
- ~ . Poids à la naissance : 3,3Kg.
- ~ . Taille à la naissance non précisée.
- ~ . Pas d'ATCD de dystocie; de souffrance, ni d'hypoglycémie néonatale.
- ~ . Pas d'ATCD d'infection neuromeningée, d'irradiation ou de traumatisme crânien.
- ~ . Pas de notion d'ictère néonatal.

Familiaux:

- ~ . Pas de consanguinité.

- ~ . pas de cas similaire dans la famille.
- ~ . Taille de la mère : 152 cm – Taille du père : 178cm
- ~ . Taille cible : 168,75cm

–HTA chez la grande mère paternelle et diabète chez la grande mère maternelle.

Histoire de la maladie :

Depuis l'âge de 1an Ali présentait une stagnation staturo-pondérale importante, chose qui a motivé ses parents à consulter dans notre formation pour PEC.

Par ailleurs le malade ne présentait aucun autre signe.

Examen clinique :

..Poids: 10kg (-2DS)

~ . Taille: 83cm (-2DS)

~ . La courbe de croissance montre une **STAGNATION** staturo-pondérale depuis l'âge de 1an (image 2).

**Courbe taille / âge pour garçon de la naissance à 5 ans (DS*)
(normes de l'OMS, 2007)**

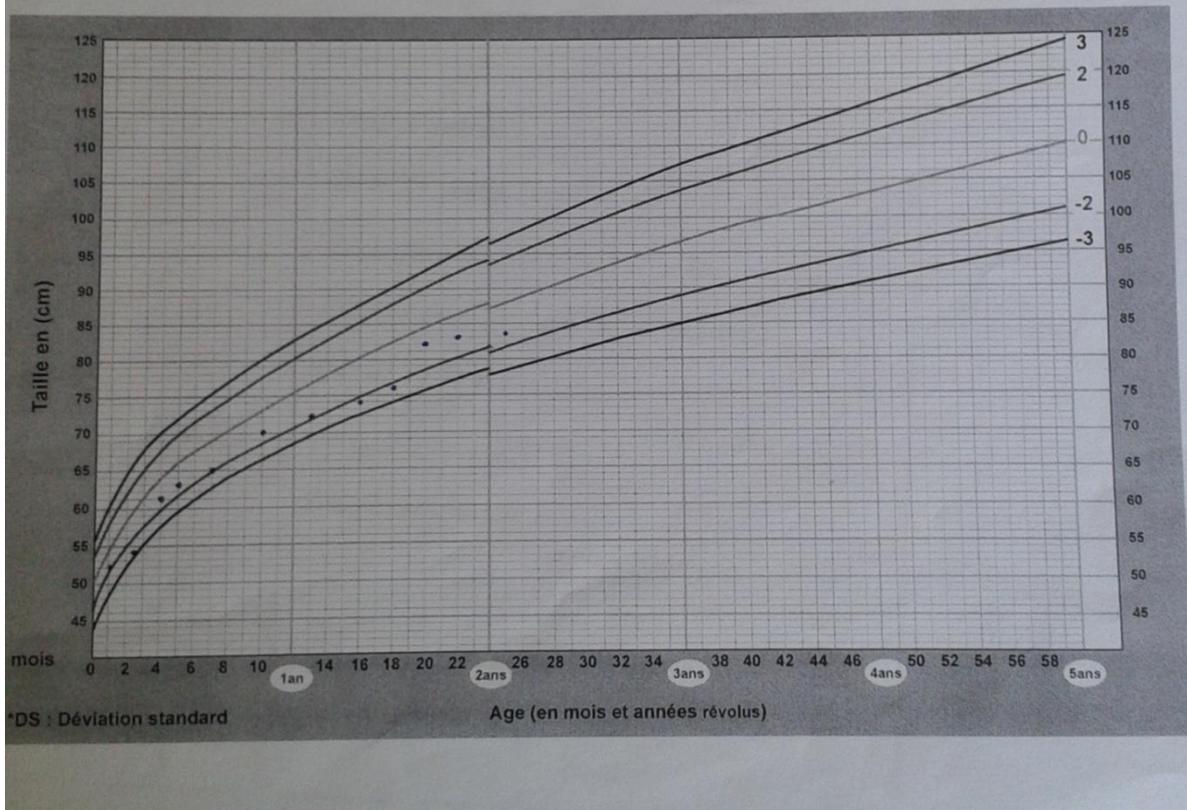


IMAGE 2

-pas de dysmorphie.

Examens paracliniques:

- ~ NFS : normale (HB=12,4g/dl, VGM=75).
- ~ Bilan phosphocalcique et fonction rénale : sans anomalies.
- ~ Anticorps anti-transglutaminases, anti-endomysium, anti-gliadine: négatifs
- ~ IGF1: à 26ng/ml (valeur normale pour son âge : 20-200ng/ml).

- ~ . Age osseux: 1 an pour un âge chronologique de 2 ans selon la méthode de Greulich et Pyle.
- ~ . Les tests de stimulation réalisés à l'hôpital du jour ont révélé une insuffisance de sécrétion de GH.

	GH de base (ng/ml)	Pic de GH (ng/ml)
Test à l'insuline	1,156	2,660
Test à L-DOPA	2,441	2,441

- Le dosage des autres hormones antéhypophysaires a objectivé des taux normaux.
- l'IRM cérébrale a objectivé un aspect grêle de l'antéhypophyse et de la tige pituitaire. (Image 3)

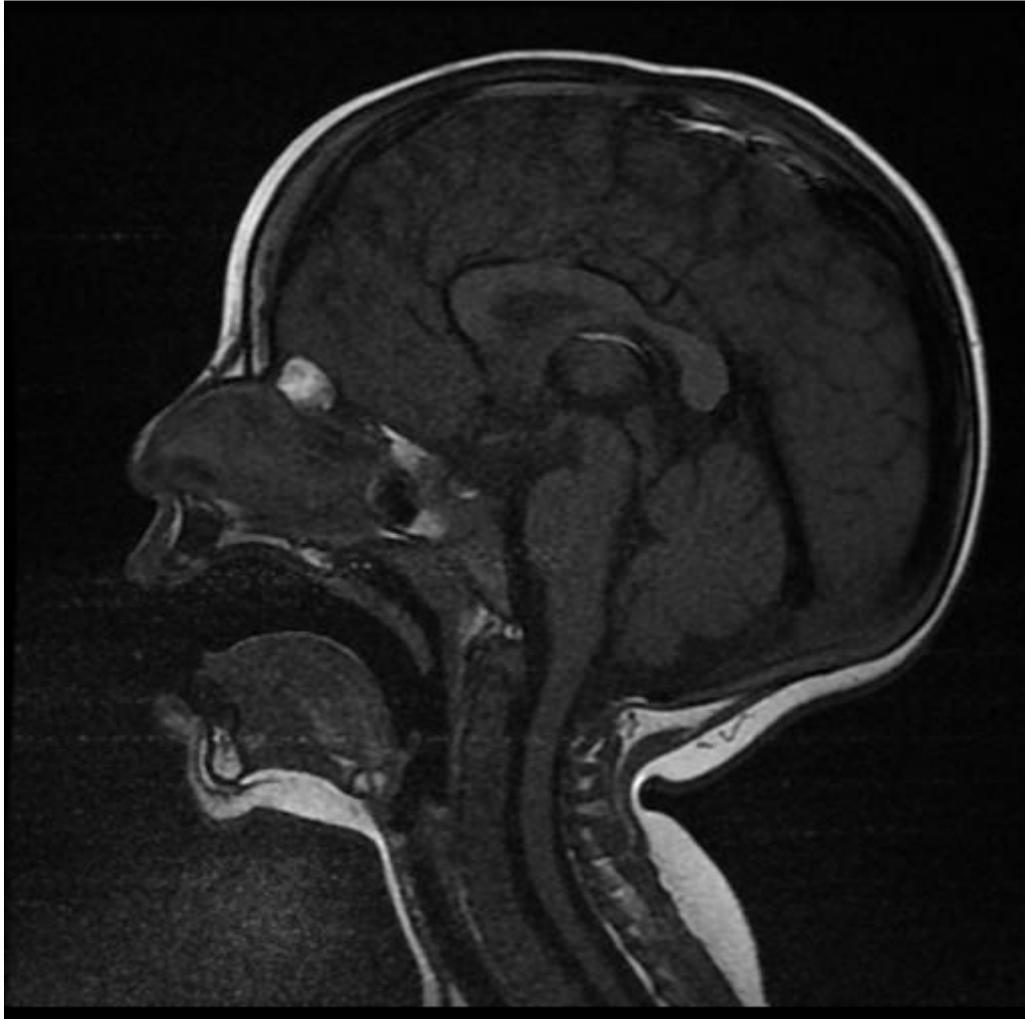


IMAGE3

Diagnostic retenu et traitement :

L'enfant présentait donc un **déficit somatotrope complet isolé**. Un traitement substitutif par hormone de croissance a donc été débuté.

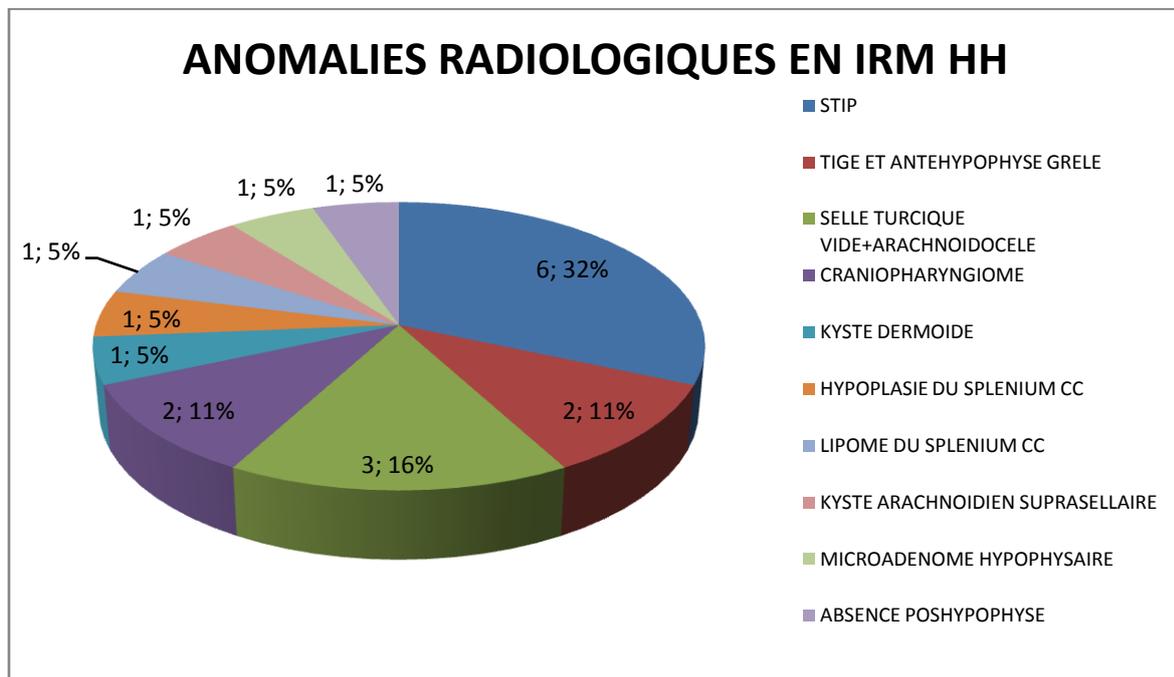
2- données épidémiologiques :

a)prévalence des anomalies radiologiques chez les malades atteints de déficit en GH :

Le déficit en GH représente 27% des étiologies des retards staturo-pondéraux.

Dans notre étude les malades ayant une anomalie radiologique associée à un déficit en GH représente 27%(n=19) de l'ensemble des déficits en GH (n=69) suivis en consultation de pédiatrie selon une étude réalisée au service de Pédiatrie durant la même période.

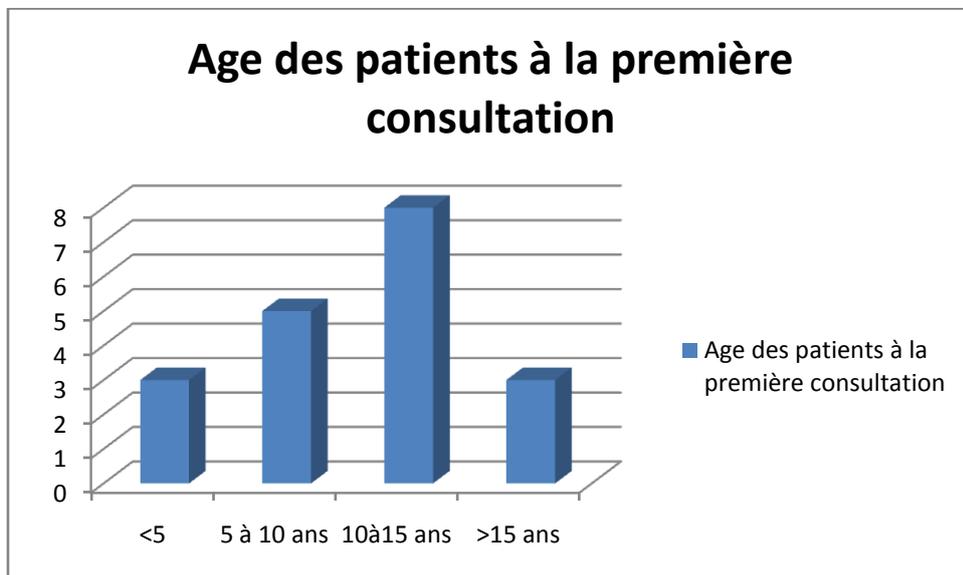
Les malformations sont réparties ainsi :



Le syndrome d'interruption de la tige pituitaire domine les anomalies radiologiques rencontrées au cours de déficit en GH et qui représente 32%, dans notre série.

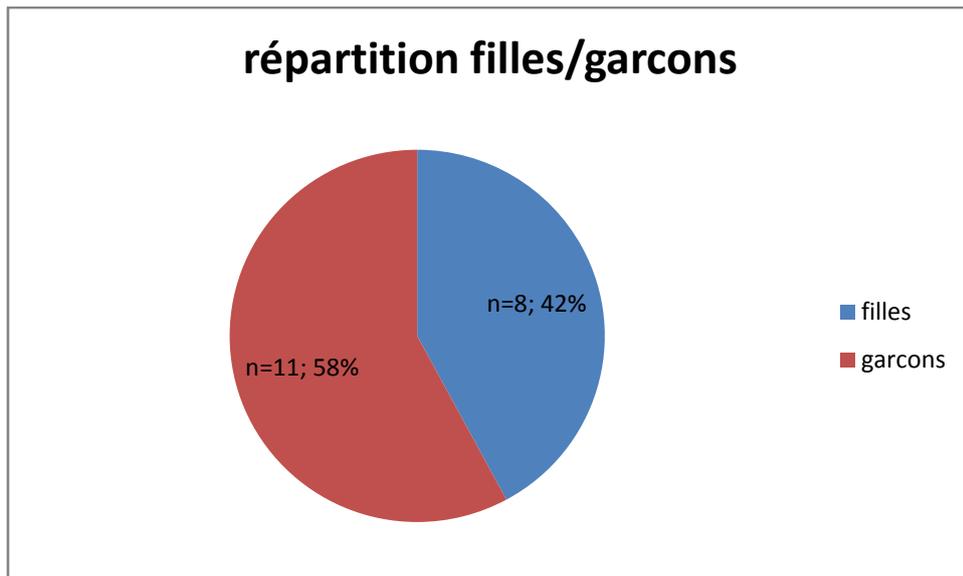
b. L'âge d'admission:

Il s'agit de 19 patients âgés de 2ans et demi à 18 ans avec une moyenne d'âge de 10 ans. Avec un retard de consultation à l'âge entre 10 ans à 15 ans.



c. Le sexe:

Sur 19 patients on a une prédominance masculin 8 filles (42%) et 11 garçons (58%) avec un sexe ratio de 1,37 (G/F).



3. ATCD:

A. Personnels:

a. Terme de naissance :

- ~ La majorité des patients (95%) avait un terme supérieur ou égal à 37 SA.
- ~ 5% sont des ex-prématurés (n= 1).

b. Accouchement:

- ~ la majorité des enfants ont été accouchés par voie basse, un seul cas par voie haute pour présentation épaule
- ~ On note une prédominance nette de la présentation céphalique (1 cas siège, et une présentation épaule).
- ~ aucun cas de souffrance néonatale.

c. Taille et poids à la naissance :

- ~ . Faute de carnets de santé correctement tenus, les paramètres à la naissance n'ont pas été documentés en totalité (pour le poids n=13 ; pour la taille n=15).

La moyenne des tailles à la naissance chez les enfants à terme est de

50cm.

- ~ . La moyenne des poids à la naissance est de 2700g (2000g - 3900g)
- ~ . Aucun de nos patients n'a eu un RCIU associé.

d. Hypoglycémie néonatale:

- ~ . Aucun cas d'hypoglycémie néonatale n'a été retrouvé à l'interrogatoire ni documenté.

e. Pas de notion d'ictère néonatal prolongé.

f. Aucun cas de traumatisme crânien, d'infection neuromeningée ou d'irradiation cérébrale n'a été retrouvé.

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques à la naissance des patients DGH :

	Patients (N=19)
Age gestationnel	
- A terme	19
- Prématuré	0
Voie d'accouchement:	
- VH	1
- VB	18
Dystocie néonatale	1
Siège	1
Taille moyenne à la naissance (cm) (n=3)	50cm
Poids moyen à la naissance (g) (n=7)	2700g
Extrêmes :	(2000g 3900g)
Hypoglycémie	0
Ictère	0

B. Familiaux:

a. Consanguinité:

~ Parmi les enfants inclus dans l'étude 4 enfants présentent une consanguinité classée 1er degré et un malade 2eme degré.

b. Cas similaires:

- ~ Dans notre série aucun similaire n'était noté.

c. Notion de petite taille familiale :

- ~ aucun cas n'était noté.

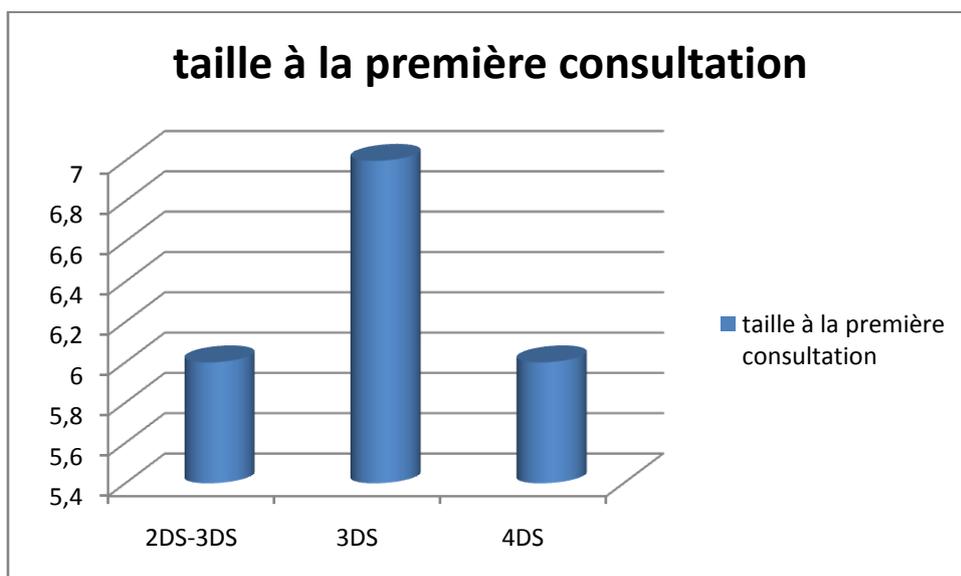
4. Données cliniques:

a. La taille et le poids:

□ La taille:

- ~ La moyenne des déviations standards des tailles au moment de la consultation est de -3 DS avec des extrêmes allant de -1,5 DS à moins de -4DS.
- ~ 63% des patients ont une taille comprise entre -3DS et -4DS.
- ~ 26% des patients ont une taille comprise entre -2DS et -3DS.

Taille des patients à la première consultation



□ Le poids:

- ~ La moyenne des écarts types des poids est de $-2,5DS$ avec des extrêmes allant de $-1DS$ à moins de $-4DS$.
- ~ 75% des patients ont un poids compris en $-2DS$ et $-4DS$.

b. Courbe de croissance:

- ~ Les courbes de croissance sur les carnets de santé de 90% de nos patients ne sont pas remplies.
- ~ Les 2 courbes disponibles avaient montré un ralentissement avec Changement de couloir de croissance (image 4) et une stagnation (image5).

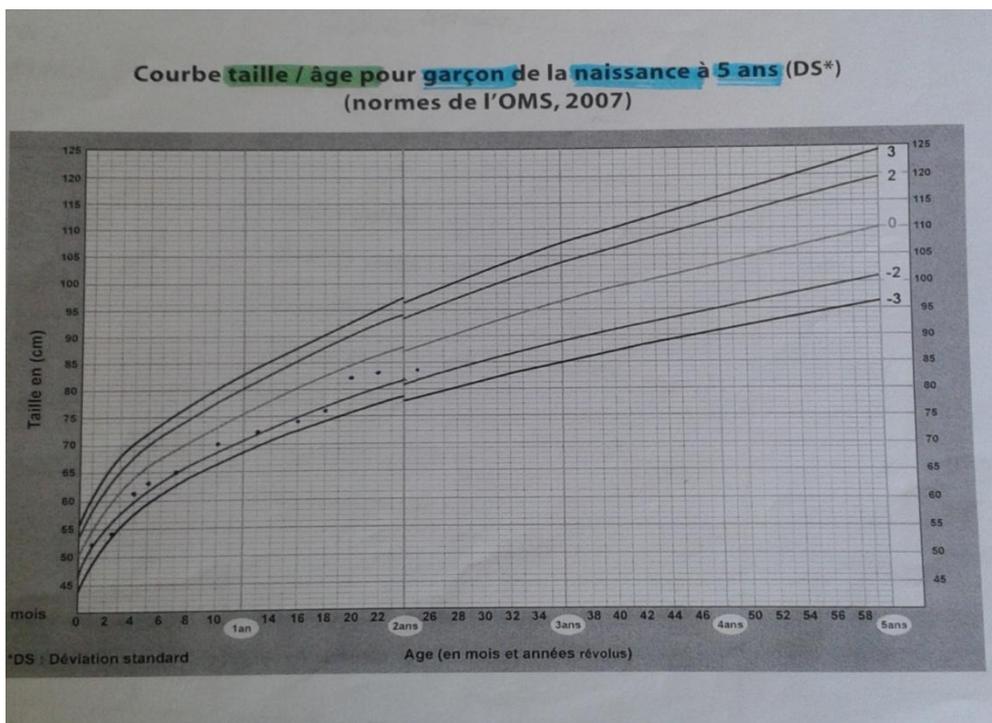


IMAGE 5

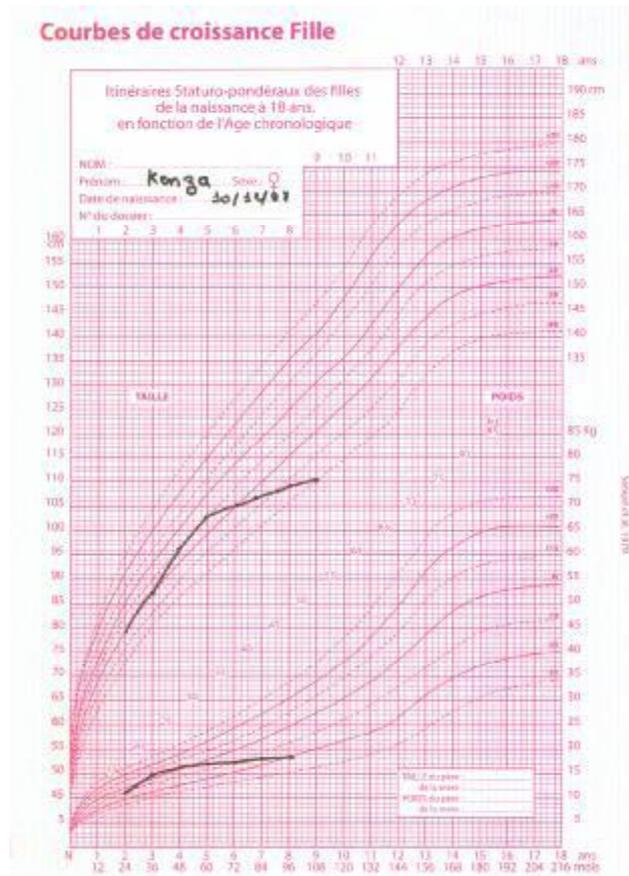


IMAGE4

d. Morphotype:

~ Un morphotype caractéristique est retrouvé chez 5 patients :



IMAGE- 6 : Acromicrie

e. Micropénis:

~ On a retrouvé un micropénis chez 2 garçons sur 10 soit 20%.

f. stade pubertaire:

~ 5 enfants de notre série présentent un retard pubertaire.

g. Par ailleurs 2 de nos patients présente des signes cliniques en faveur d'une insuffisance corticotrope, et une patiente présentait un diabète insipide.

Tableau : Caractéristiques cliniques des GHD à la 1ère consultation :

N=19
-Age moyen de l'admission (ans) : 11 extrêmes : 2,5-18ans
-Taille moyenne (DS) : -3DS extrêmes : -1,5DS à < -4DS
-Poids moyen (DS) : -2,5DS Extrêmes : -1 à < -4DS
-Morphotype : Typique : 5patients Atypique : 14 patients
-Micropénis : 2
-Retard pubertaire : 5
-Autres signes déficitaires : 2 malades déficit corticotrope Une malade diabète insipide

5. Données paracliniques:

a. NFS et glycémie :

- ~ aucun cas d'anémie n'est retrouvée.
- ~ La glycémie est normale chez tous les enfants.

b. Dosage de l'IGF1 :

- ~ Bas chez 100% des patients par rapport à l'âge.

c. L'âge osseux:

- ~ Il existe un retard important de l'âge osseux chez tous les patients.
- ~ L'âge osseux moyen est 5 ans et demi avec des extrêmes allant de 1 an et demi à 11 ans.
- ~ La différence moyenne âge chronologique - âge osseux est de 4ans.

d. Les tests de stimulation:

□ Les tests utilisés sont :

Sont réalisés chez 17 malades et deux on a pu les réaliser vu les contre-indications (crises convulsives, malaises hypoglycémiques avec ataxie et mouvement choréïques).

- ~ Le test de stimulation à La L-dopa (n=17)
- ~ Test à l'insuline (n=17)

□ Incidents : un malaise hypoglycémique est survenu chez un seul des patients à T15 du test.

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

**TEST A L'INSULINE
 STIMULATION DE LA GH**

INFIRMIER(E) : _____
 MEDECIN DEMANDEUR : _____
 MEDECIN SUPERVISANT LE TEST : _____

Connes indications vérifiées

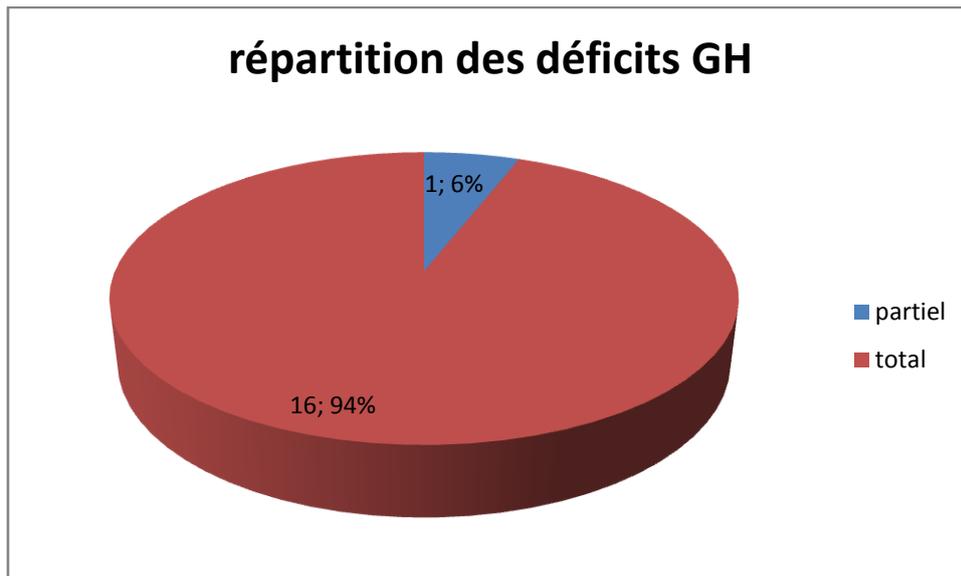
- Ⓢ **PRINCIPE** : L'insuline provoque une hypoglycémie qui stimule la sécrétion de GH et de cortisol. Pour obtenir une stimulation suffisante, la glycémie doit chuter d'au moins 50% par rapport à sa valeur basale.
- Ⓢ **INDICATION** : Retard naturel - suspicion d'insuffisance ante-hypophysaire - La dose d'insuline à utiliser doit être impérativement prescrite par le médecin senior la veille du test
- Ⓢ **CONTRE INDICATION** :
 - Age < 1 an, 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
- Ⓢ **PRECAUTIONS PARTICULIERES** :
 - Signes d'hypoglycémie : faim, malaise, sueurs, pâleur, tachycardie, sensation de chaleur, endormissement, tremblements
 - Rassurer, réconforter; stimuler l'enfant lors de l'hypoglycémie ; ne pas le laisser s'endormir
 - Risque d'hypoglycémie sévère : convulsion, coma
 - Présence obligatoire d'un adulte auprès du patient, pendant la durée de l'épreuve sous la supervision de l'infirmier(e)
- Ⓢ **MATERIEL NECESSAIRE** :
 - Pose d'une voie d'abord I.V. et prélèvements sanguins
 - Glucosé 30% : 3 ampoules de 10 ml;
 - INSULINE Rapide (Actrapid®) : flacon à 100 UI/ml, diluer 1 ml INSULINE + 9 ml NaCl 0.9% pour obtenir une dilution à 10 U/ml
 - Dynamap, lecteur de glycémie et bandelettes réactives
- Ⓢ **SITUATION PARTICULIERE** :
 - si glycémie capillaire < 0.4 g/l ou < 2.2 mmol/l avant le test : ne pas injecter l'insuline et prévenir le médecin pour la poursuite éventuelle du test
 - si glycémie capillaire < 0.4 g/l ou < 2.2 mmol/l au cours du test
 - prévenir le médecin responsable du test
 - noter état de conscience, PA, fréquence cardiaque
 - prélever glycémie labo, cortisol et GH
 - en cas de trouble de conscience ou convulsion injecter G30% : 0.5 g/kg (3 g = 10 ml, soit ml en IVD)
 - puis relais par perfusion IV de B45 (soluté G10%, NaCl 1.5 g/l, KC1 1.5 g/l), débit selon prescription médicale
 - appel médecin pour décision de poursuite ou d'arrêt du test (en général poursuivre le test jusqu'au bout du fait de l'effet stimulant de l'hypoglycémie)

DEROULEMENT DU TEST	TEMPS (EN MINUTES)												
	T -30	T -15	T 0	T 15	T 30	T 45	T 60	T 90	T 120				
HEURE EFFECTIVE ☺													
GLYCEMIE LABO													
GH													
IGF-1													
Cortisol													
INSULINE Rapide IVD, à la dose de <input type="checkbox"/> 0,1 UI/kg si poids >15 kg ou <input type="checkbox"/> 0,075 UI/kg si poids ≤ 15 kg, ou suspicion d'insuffisance hypophysaire multiple (selon prescription médicale) soit: _____ unités, après les prélèvements de T 0													
Glucosé à 30%(10 ml = 3 g) : 20 ml en IVD, après le prélèvement de T120													
Faire manger dès la fin de l'épreuve (après l'injection du G50%)													
PA+FC: T -30 et si malaise ou glycémie ≤ 0.4 g/l ou ≤ 2.2 mmol/l													
glycémie "lecteur" en g/l ou en mmol/l (préciser) effets secondaires à noter													

e. Répartition des déficits GH

Les 19 patients ont été répartis ainsi:

- 16 déficits complets.
- 1 déficit partiel.



d. Anomalie à L'IRM et nature de déficit en GH isolé ou combiné :

L'IRM est également de grand intérêt pour préciser les caractéristiques de ce déficit en GH.

La prévalence des anomalies radiologiques hypophysaires est dans la plupart des cas plus grandes chez les patients présentant un déficit en GH combiné que ceux avec un déficit en GH isolé.

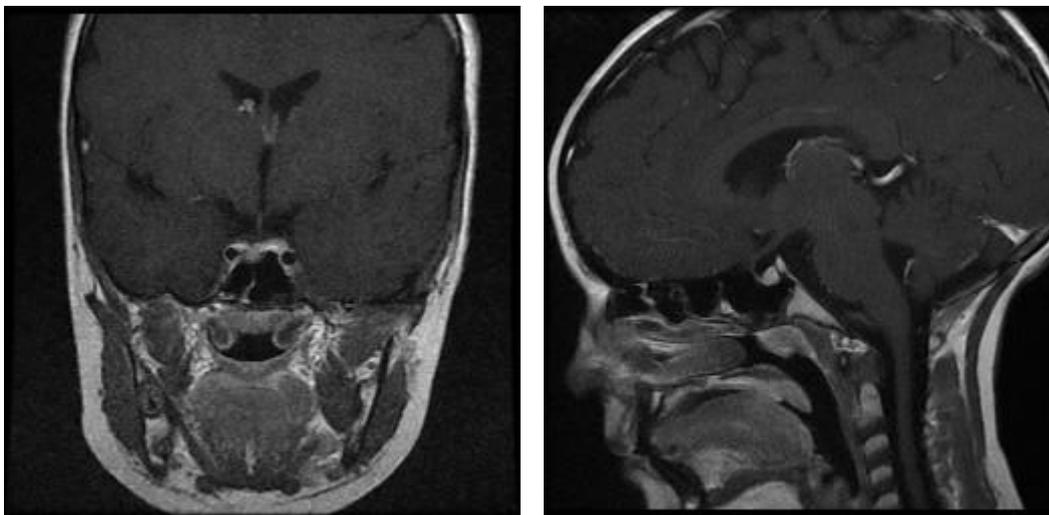


Image N°7 : enfant de 13 ans retard staturo pondéral (-4DS), igf1 très bas, âge osseux 10ans, déficit GH isolé, IRM HH antéhypophyse et tige grêles.

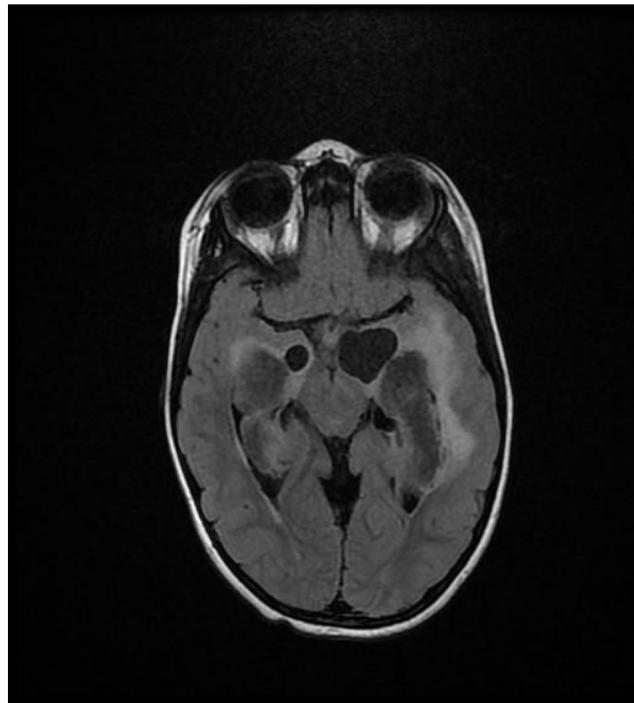
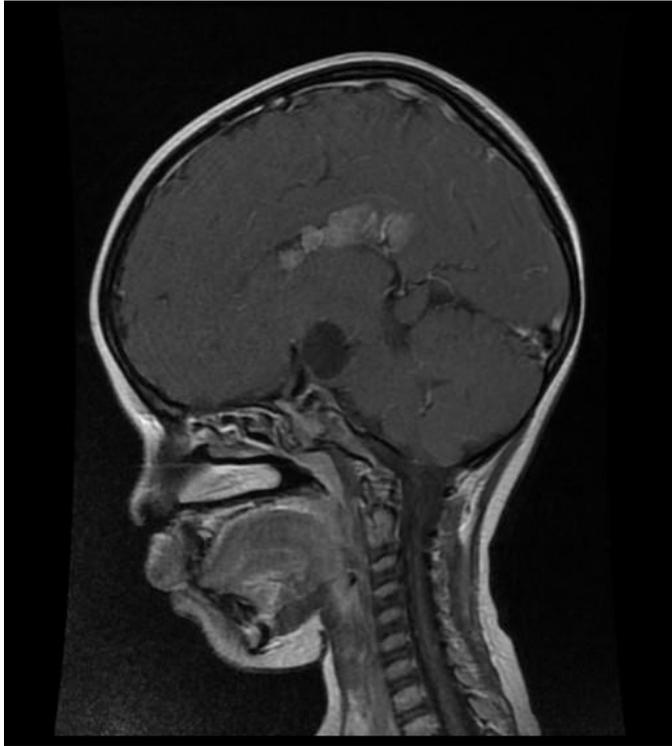


IMAGE N°8 : FARAHA, 6ans, diabète insipide avec RSP secondaire à un déficit en GH, IRM HH en coupe axiale et coronale montrant STIP avec papillome de plexus choroïde.

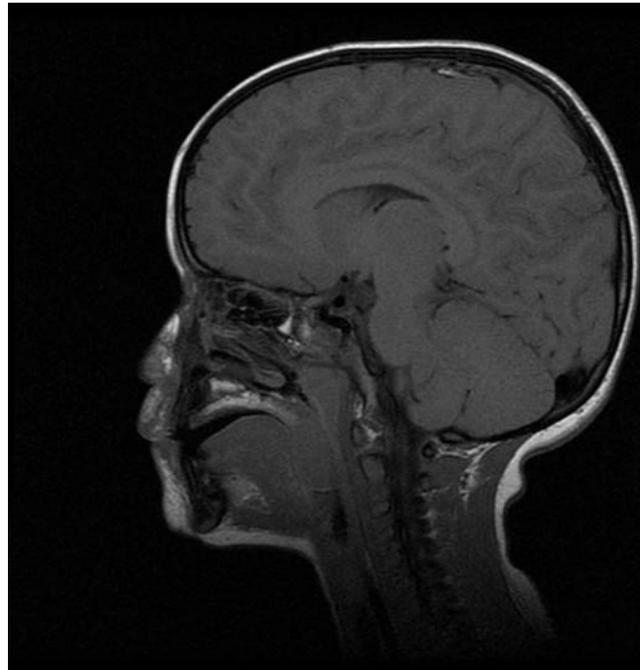
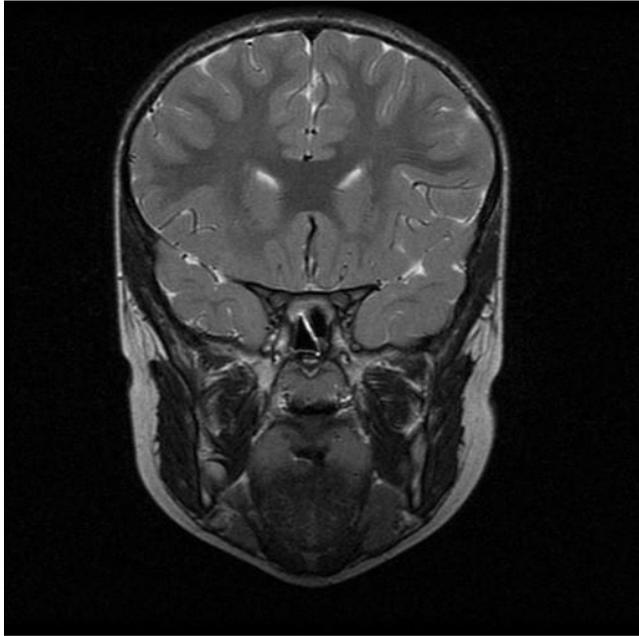


IMAGE N°9 : garçon âgé de 6ans, RSP avec déficit en GH complet, IRM HH montrant une selle turcique vide sur une déhiscence du toit sellaire , avec une arachnoidocèle.

e. répartition des déficits isolés et déficits multiples :

Sur les 19 cas étudiés on a 7 malades qui ont un déficit multiple et 12 malades ont un déficit isolé.

Les déficits multiples sont plus rencontrés dans les STIP (N=4), un cas d'arachnoïdocèle, un cas d'absence de post hypophyse, et un cas de kyste arachnoïdien suprasellaire.

f. Dosage des autres hormones antéhypophysaires:

Ce dosage a montré:

- ~ . Un panhypopituitarisme chez un patient.
- ~ . Trois cas d'hypogonadisme.
- ..Deux cas de déficit corticotrope.
- ~ . L'exploration de la fonction de la TSH est normale chez tous les patients.

g. Caryotype:

Un caryotype a été réalisé chez toutes les filles (n=14) : il est normal dans tous les cas.

7. Traitement:

- ~ . 4 patients sur 19 ont bénéficié d'un traitement par GH, dont une est non mutualiste.

- ~ . La GH n a pas été prescrite chez 3 malade sur 19 : porteur du kyste dermoïde crainte d'une augmentation du volume du kyste, de kyste arachnoïdien, et pour le malade avec arachnoidocèle et selle turcique vide
- ~ . Les 10 patients restants n'ont pas reçu le traitement vu qu'on a pas revu les malades

Les 2 craniopharyngiomes ont subi un acte opératoire sur la tumeur dont une a récidivé et elle a décédé.

a. L'hormone de croissance utilisée:

- ~ . Genotropine®
- ~ . Norditropine®



IMAGE 10 : Les stylos injecteurs de la GH biosynthétique

b. Modalités d'administration:

- ~ . Le traitement est donné par injection sous cutanée quotidienne le soir après le dîner.

c. Posologie:

- ~ . La posologie de la GH biosynthétique dans le DGH est de 0.025 à 0,035mg/ kg /jr, 6jr/7 ou 7jr/7 en fonction de l'importance du déficit.

d. Le suivi des malades traités par GH:

- ~ . Les malades sont vus en consultation régulière d'endocrinologie pédiatrique au service de pédiatrie tous les 3 mois :

Le suivi clinique:

La taille:

- ~ . Les centimètres gagnés après traitement par GH varient d'un enfant à l'autre.

Au cours des premiers 6 mois la moyenne de rattrapage statural des malades traités est de 4cm.

cm/an avec des extrêmes allant de 3cm par an à 5cm par en 6 mois.

d. les effets secondaires :

- ~ . Aucun effet secondaire lié au traitement n'a été noté.

IV. Discussion

A.Rappel anatomique et embryologique :

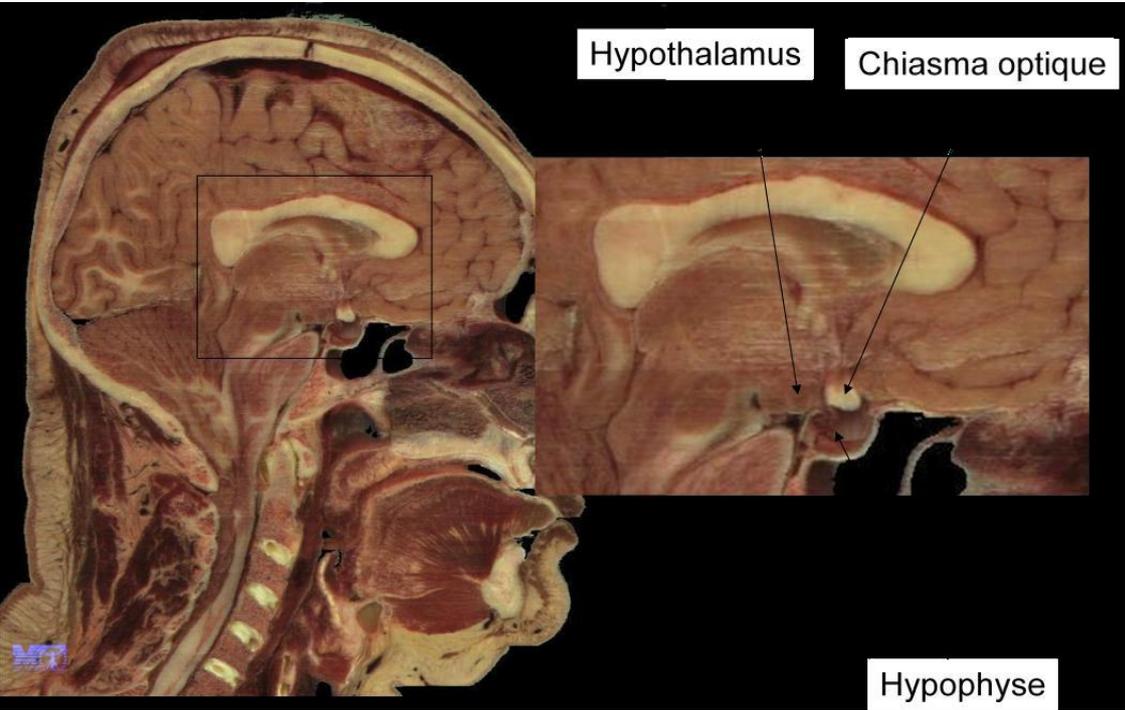
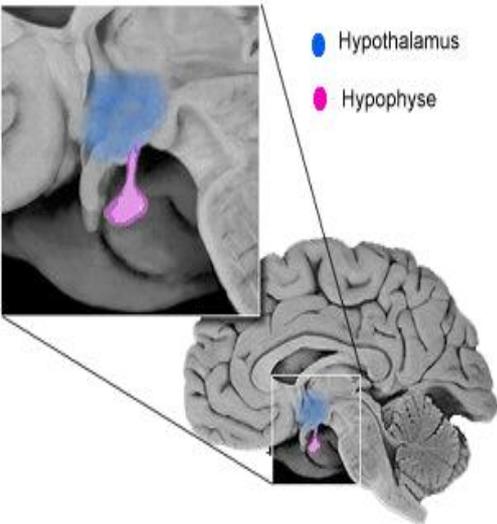


IMAGE11

1. Embryologie

1.1. Organogenèse

L'ébauche épiblastique ou ectodermique ou pharyngienne est destinée à former l'adéno-hypophyse. Elle apparaît à la 4^{ème} semaine de la vie embryonnaire et naît de la voûte du stomodéum, en avant de la membrane pharyngienne. Il se forme un diverticule, la poche de Rathke, qui se dirige vers le haut et dont le pédicule (canal cranio-pharyngien) va disparaître plus ou moins complètement (tractus pharyngohypophysaire). La paroi postérieure de la poche de Rathke se trouve au voisinage immédiat de l'ébauche neuroblastique et forme la pars intermedia dont il ne demeure que quelques vestiges chez l'adulte (lobe intermédiaire). La paroi antérieure subit un développement important et constitue le lobe antérieur (pars distalis) et le lobe infundibulotubéral (pars tuberalis) qui tapisse en avant, latéralement et même en arrière, la tige hypophysaire. La partie centrale, la fente hypophysaire ou fente de Rathke, s'estompe, mais il peut rester des formations kystiques. (6)

L'ébauche neuro-ectoblastique apparaît chez l'embryon humain sous forme d'un diverticule, le processus infundibulaire, qui naît du plancher de la vésicule diencephalique ; cette ébauche s'étend en direction et en arrière de la poche de Rathke. La lumière de ce diverticule s'efface progressivement tandis que se développe la neurohypophyse qui est constituée de l'éminence médiane et du lobe postérieur.

1.2. Histogenèse

Elle est très précoce puisque différentes variétés cellulaires avec des granulations différenciées sont reconnues à partir de la douzième semaine de la vie embryonnaire. [7]

2. Anatomie (8) :

2.1. L'hypophyse

Située à la base du crâne, dans une loge ostéofibreuse, l'hypophyse est appendue au plancher du 3^e ventricule. Elle a la forme d'un pois chiche. Ses dimensions sont environ de 6 mm dans le sens vertical, 8 mm dans le sens antéropostérieur et 15 mm dans le sens transversal. La glande pèse 0,50 à 0,60 g ; son volume peut doubler pendant la grossesse.

2.2. La loge hypophysaire

La loge hypophysaire est ostéofibreuse ; elle est constituée par une fossette de la face supérieure du corps du sphénoïde et par la dure-mère.

2.3. Les rapports de la loge hypophysaire

-En haut : le lobe frontal et le 3^e ventricule sont situés immédiatement au-dessus de l'hypophyse. Le chiasma des nerfs optiques représente le rapport essentiel : la tige hypophysaire est oblique, elle se dirige en bas et en avant ; elle est située entre le chiasma et la lame quadrilatère. Au dessus de la tente hypophysaire se trouve la citerne chiasmatisque qui contient du liquide céphalo-rachidien.

-En avant : partie supérieure du sinus sphénoïdal et arrière-fond des fosses nasales.

-En bas : le plancher de la loge correspond au sinus sphénoïdal.

-En arrière de la lame quadrilatère se trouvent le tronc basilaire et ses terminales, les deux artères cérébrales postérieures et la face antérieure de la protubérance.

-Latéralement se situent les sinus caverneux.

2.4 La vascularisation artérielle de l'hypophyse :

L'hypophyse est vascularisée par les artères hypophysaires inférieures et supérieures provenant de la carotide interne. [6]

2.5 Le système porte :

Il existe un dispositif qualifié de « système porte » représentant une part de la base morphologique des relations neurovasculaires entre l'hypothalamus et l'hypophyse (on désigne sous le terme de système porte, un ensemble vasculaire comprenant deux territoires capillaires de même nature réunis par des vaisseaux de plus gros calibre) []. A partir du système artériel hypophysaire se développent deux plexus portes primaires, l'un supérieur, l'autre inférieur.

2.6 Le drainage veineux de l'hypophyse :

Il est assuré par les veines capsulaires péri hypophysaires, tributaires du sinus veineux coronaire puis caverneux. [7]

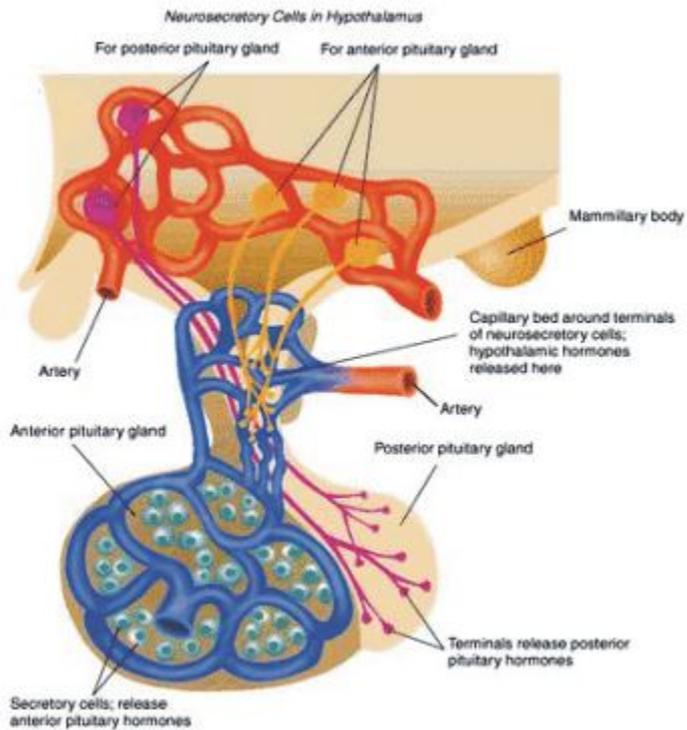


IMAGE 12

3. Histologie

L'hypophyse apparaît du point de vue histologique comme une juxtaposition de régions de structure différente. La présentation la plus simple consiste à envisager successivement six régions de l'hypophyse.

3-1 Le lobe antérieur

Il comprend une capsule conjonctive, des capillaires sanguins, des capillaires lymphatiques, des kystes microscopiques, un parenchyme glandulaire.

Cellules glandulaires

Les cellules somatotropes, sont les plus nombreuses du lobe antérieur (de l'ordre de 50% de l'ensemble des cellules glandulaires) et les plus volumineuses avec des aspects sphérique, ovoïde ou polygonal.

Les cellules à prolactine, plus ou moins nombreuses, 20 à 30 % de l'ensemble des cellules glandulaires, de forme et de taille variables (allongées, polygonales avec allongements globuleux), leur nombre augmente chez la femme enceinte. Les cellules dites « corticostérones », 15 à 20 % des cellules glandulaires, globuleuses parfois ovalaires.

Les cellules gonadotropes, peu nombreuses 10 à 20 % de l'ensemble des cellules, d'aspect plus ou moins globuleux.

Les cellules thyrotropes, 2 à 5 % de l'ensemble des cellules glandulaires, de forme étirée ou anguleuse présentant de fins prolongements.

3-2 Le lobe intermédiaire ou cystiforme :

Constitué de cellules d'aspect glandulaire disposées autour ou entre des formations kystiques.

3-3 Le lobe infundibulotubéral

On y trouve des cellules glandulaires agencées en cordons ou disséminées isolement et des cellules épidermoïdes.

3-4 L'éminence médiane

C'est la portion la plus supérieure de la neurohypophyse. Elle est composée de fibres amyéliniques nerveuses et de cellules épendymaires.

3-5 La tige infundibulaire

C'est, par définition, la tige qui relie l'éminence médiane au lobe postérieur de l'hypophyse. Beaucoup de ses constituants ne font que parcourir cette tige puisqu'ils sont destinés au lobe postérieur. Ce sont : des cellules névrogliques, des fibres nerveuses ou neurosécrétoires, des pelotons vasculaires.

3-6 Le lobe postérieur:

Il est constitué par l'association complexe de fibres nerveuses amyéliniques, de cellules névrogliques dont une variété est appelée pituicytes et d'un riche réseau de capillaires sanguins. Le lobe postérieur apparaît donc comme un « organe de concentration » des peptides provenant des noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus et comme d'un « déversoir » de ces produits dans la circulation systémique [6].

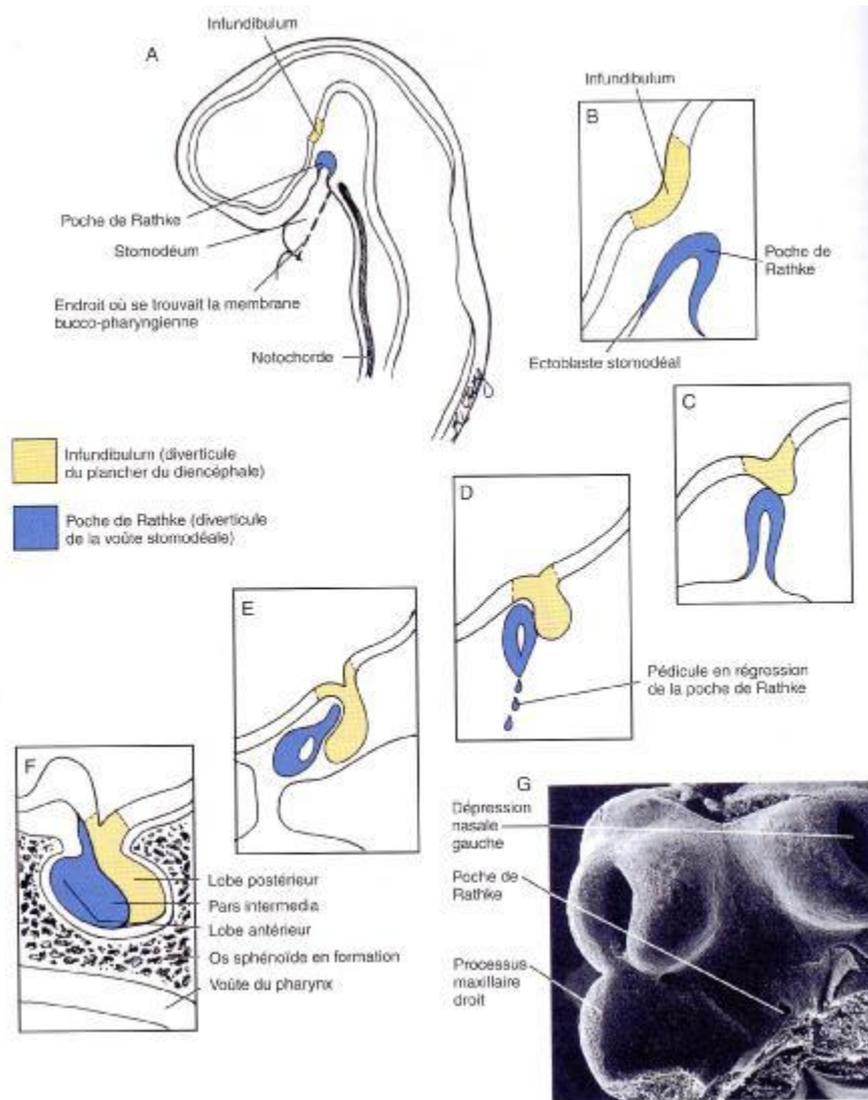


Schéma-13 : Embryologie de l'hypophyse

B. Physiologie de l'axe somatotrope

1. Structure de la GH:

- L'hormone de croissance (GH hormone) est une hormone polypeptidique synthétisée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse.

- Pour 70 à 75 %, elle est synthétisée sous la forme d'une chaîne polypeptidique de 191 acides aminés d'un poids moléculaire de 22 Kda, pour 5 à 10 % d'un poids moléculaire de 20 Kda et pour les 5 à 10 % restant il s'agit de formes diamides, acétylées ou polymérisées des 2 formes précédentes.
- Les 2 formes de 20 et 22 Kda sont codées par un seul gène GH-1 ou hGH-N (h= human N=normal) porté par le bras long du chromosome 17 (9).

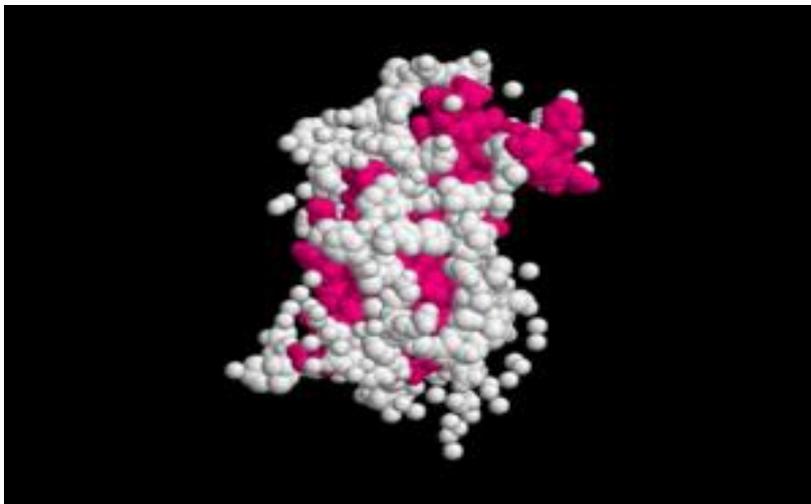


Schéma -14 : Représentation de l'hormone de croissance

L'essentiel de l'activité biologique est portée par la forme 22 Kda même si l'on sait que l'administration de GH recombinante 20 Kda chez l'homme augmente de façon significative l'IGF1 et les acides gras libres (10).

- La sécrétion de GH par l'antéhypophyse est très complexe, elle est régulée par la GHRH stimulatrice et la somatostatine inhibitrice.

- La GH circulante agit sur de nombreux tissus cibles pour réguler les mécanismes clés de la croissance et du métabolisme.

2. Les régulateurs de la sécrétion de GH:

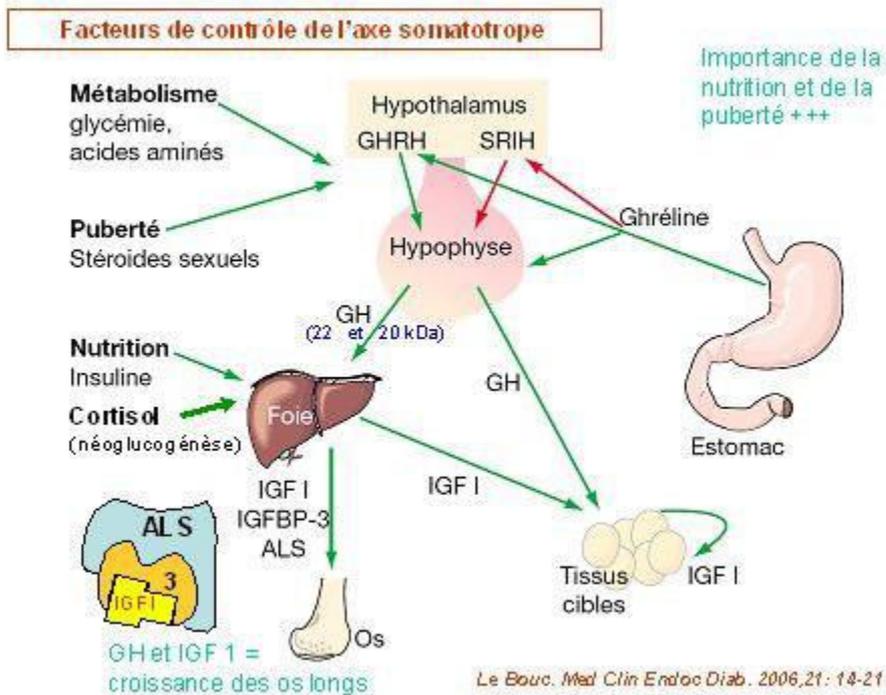


Schéma-15 : Facteurs de contrôle de l'axe somatotrope

a. Les Neurohormones:

L'hypothalamus sécrète deux Neurohormones qui modulent la GH par leur action antagoniste:

- La GHRH (growth hormone releasing hormone):

- Elle est synthétisée par l'hypothalamus au niveau du noyau arqué essentiellement.

- L'administration de GHRH intra veineuse entraîne une libération de GH proportionnelle à la dose administrée (11).

· La Somatostatine :

- Elle est synthétisée au niveau du noyau arqué et du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

- Elle inhibe la libération de GH mais pas sa synthèse. Elle inhibe la sécrétion de TSH, insuline et glucagon dont les effets métaboliques interviennent dans la régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance (11).

D'autres protéines jouent un rôle dans la régulation de la sécrétion de GH.

· La ghréline :

- Il s'agit d'une protéine récemment isolée dans l'estomac de 28 acides aminés.

- Elle correspond au ligand endogène des récepteurs sécrétagogues de la GH (12).

- Cette protéine a également été retrouvée dans le noyau arqué de l'hypothalamus où elle pourrait jouer un rôle de stimulation de la GHRH et d'inhibition de la somatostatine (13).

- Elle active les récepteurs sécrétagogues de la GH mais selon des observations son rôle dans la régulation de la sécrétion de GH physiologique n'est pas clairement établi (14). Elle a des effets additifs avec la GHRH (13).

· La TRH:

– Elle stimule la sécrétion de GH dans certaines conditions pathologiques.

Il existe d'autres régulateurs indirects de la sécrétion de GH (galanine, NPY, acétylcholine, catécholamines, autres neuromédiateurs).

b. Autre modulateurs hormonaux

· La leptine :

– Véritable hormone sécrétée par les adipocytes, elle agit sur l'hypothalamus et aurait un double rôle sur la sécrétion de GH (9). Un déficit somatotrope dans une famille ayant une mutation inactivatrice du récepteur de la leptine a été retrouvé (11).

· Les glucocorticoïdes :

– Ils diminuent la sécrétion de GH (effet retrouvé dans le syndrome de cushing) et diminuent ainsi son action.

– A noter l'effet paradoxal d'une administration aiguë chez un sujet normal qui entraîne une élévation transitoire du taux de GH (15).

· Les stéroïdes sexuels:

– Il existe une forte corrélation entre la GH plasmatique et les hormones sexuelles.

– La sécrétion de GH est corrélée négativement avec la concentration de progestérone et positivement avec celle de l'œstradiol.

– Chez l'homme il existe une corrélation positive entre la sécrétion de GH et testostérone mais le mécanisme n'en est pas connu (9).

- Les hormones thyroïdiennes :
 - L'hypo et l'hyperthyroïdie peuvent modifier la sécrétion de GH par l'intermédiaire de la somatostatine et peut être de la GHRH (16).
- Le glucagon :
 - Il entraîne une sécrétion tardive de GH 2 à 3 heures après l'injection.

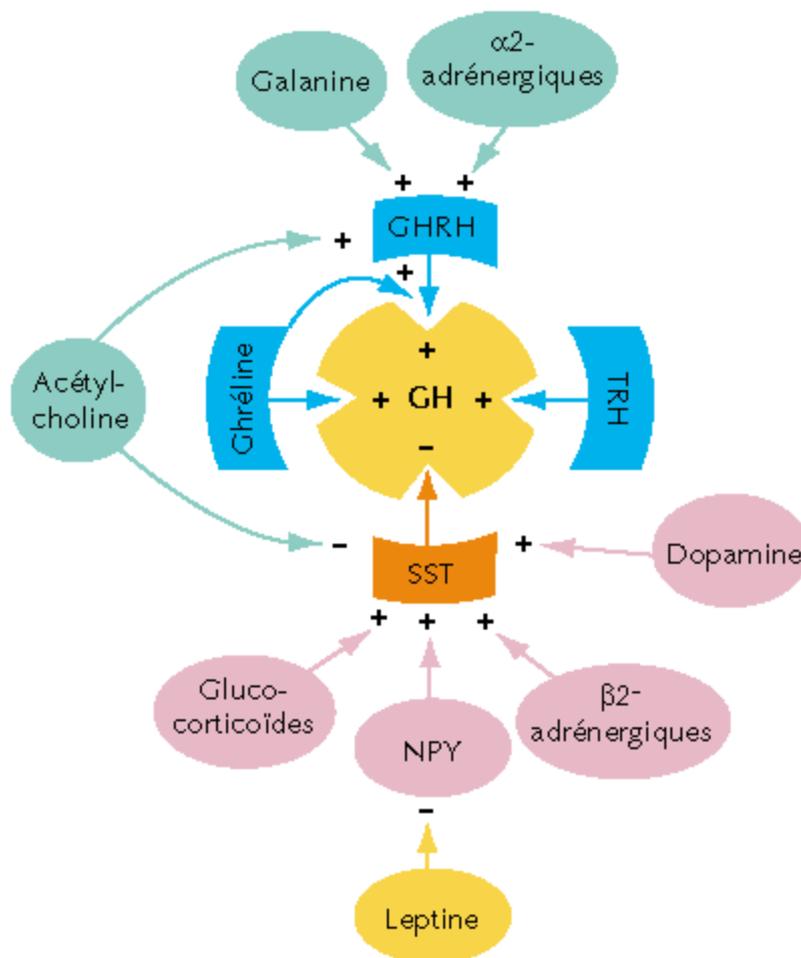


Schéma-16 : Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion de l'hormone de croissance

3. La sécrétion de GH:

– La GH est sécrétée selon un mode pulsatile tout au long de la journée avec un pic de grande amplitude plusieurs heures après le début du sommeil.

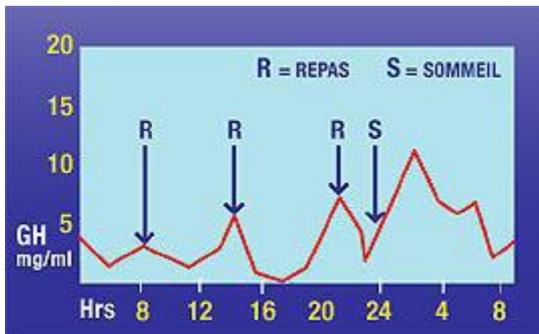


Schéma-17 : Cycle de l'hormone de croissance

– La sécrétion de GH est variable en fonction de plusieurs facteurs :

· L'âge: La fréquence des pulsations est maximale chez le nouveau né, passe par un nadir dans la période antépubertaire et s'accélère pour culminer en fin de puberté où les taux sont triplés. Elle diminue ensuite avec le vieillissement

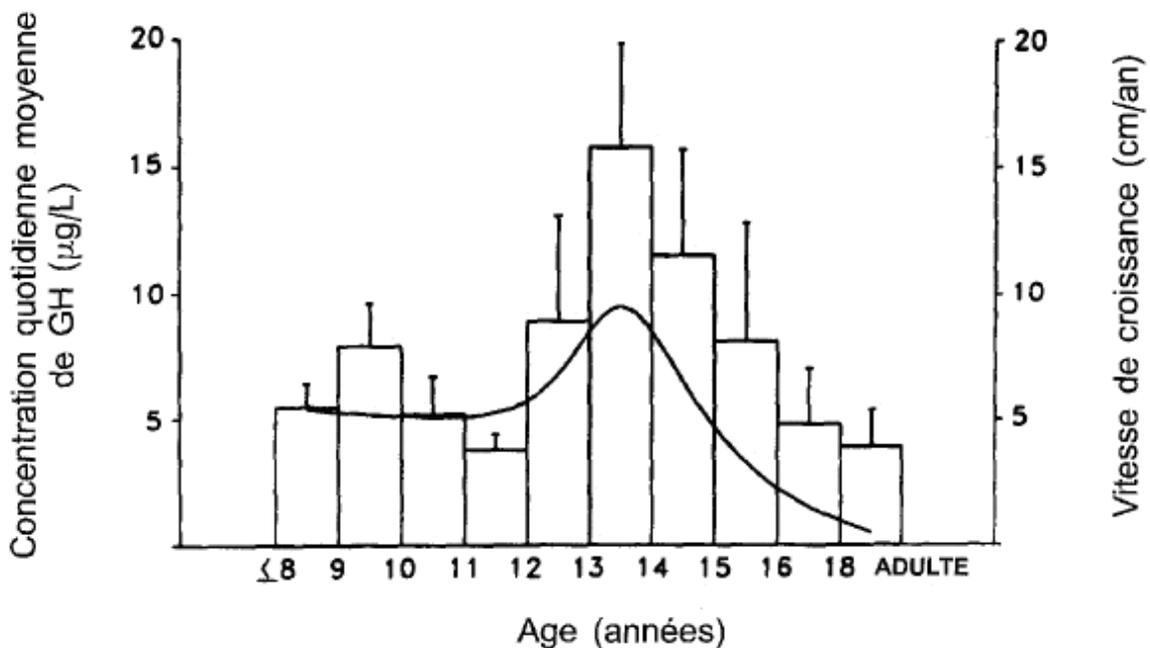


Schéma-18 : Evolution avec l'âge des concentrations quotidiennes moyennes de GH (9)

- Le sommeil: Chez l'enfant et l'adulte jeune, le pic de sécrétion nocturne atteint jusqu'à 4 ng/ml 1 à 2 heures après le début du sommeil profond puis il existe d'autres pics plus faibles voire même indétectables par les dosages radio immunologiques courants (9).

- Le sexe: En période menstruelle la sécrétion de GH est de 50 % supérieure à celle des hommes du même âge sans doute en relation avec les concentrations d'œstradiol plasmatique (9).

- Le jeûne: La sécrétion de GH est maximale le matin à jeun conséquence probable de la réduction du rétrocontrôle négatif exercé par l'IGF1; La dénutrition et le jeûne augmentent les pics alors que la réalimentation restaure des niveaux normaux (9).

- La composition corporelle: Le taux de sécrétion baisse quand l'IMC (Indice de Masse Corporelle égal au poids sur la taille au carré et exprimé en kg par m²) augmente (17).

Tableau-6 : Principaux effecteurs de la sécrétion de GH chez l'homme (9) :

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)	

4. Formes circulantes de GH –notion de GHBP :

- ~ La GH sérique circule sous forme libre ou liée à la GHBP ou à l'alpha 2 macroglobuline, elle lie préférentiellement la GH 22 Kda.
- ~ Chez l'homme 45 % de la GH circulante est liée à l'état d'équilibre à la GHBP (18).
- ~ La liaison de la GH à la GHBP sérique est 3 fois plus faible chez le nouveau né que chez l'adulte. Elle augmente rapidement dans les dix premières années pour se stabiliser à la puberté. Elle rediminue au cours de la vieillesse (17).
- ~ A la puberté, il n'existe pas d'augmentation de la GHBP alors que la GH augmente (19).

~ . La GHBP est régulée positivement par les œstrogènes (20) et négativement par la testostérone (21).

~ . La GH liée à la GHBP reste dosable par les immuno essais courant. Il existe également un dosage fonctionnel reconnaissant uniquement les formes de GH qui se lient à la GHBP (dosage immunofonctionnel). Mais les connaissances sur l'activité biologique de la GHBP sont encore faibles ce qui la met en retrait dans le suivi des traitements pour GHD (18).

~ . Selon les auteurs, les résultats sont contradictoires: une étude retrouve une corrélation entre le taux de la GHBP avant le traitement et la réponse au traitement (22); une autre étude conclut qu'un traitement continu (pompe) par rhGH chez l'enfant GHD augmente la GHBP alors qu'en discontinu, les taux resteraient inchangés (23).

Elle est abaissée dans des cas de GHD (24), malnutrition, hypothyroïdie, diabète non contrôlé (25), cirrhose hépatique (26), insuffisance rénale chronique (27).

~ . Elle est augmentée dans l'obésité alors que l'obésité induit une diminution de la GH. Elle est effondrée voire indétectable dans la grande majorité des patients présentant un syndrome de Laron ou résistance complète à la GH pour lequel elle serait un bon marqueur biochimique alors qu'elle ne semble pas avoir de valeur dans le diagnostic d'acromégalie ou de GHD (28).

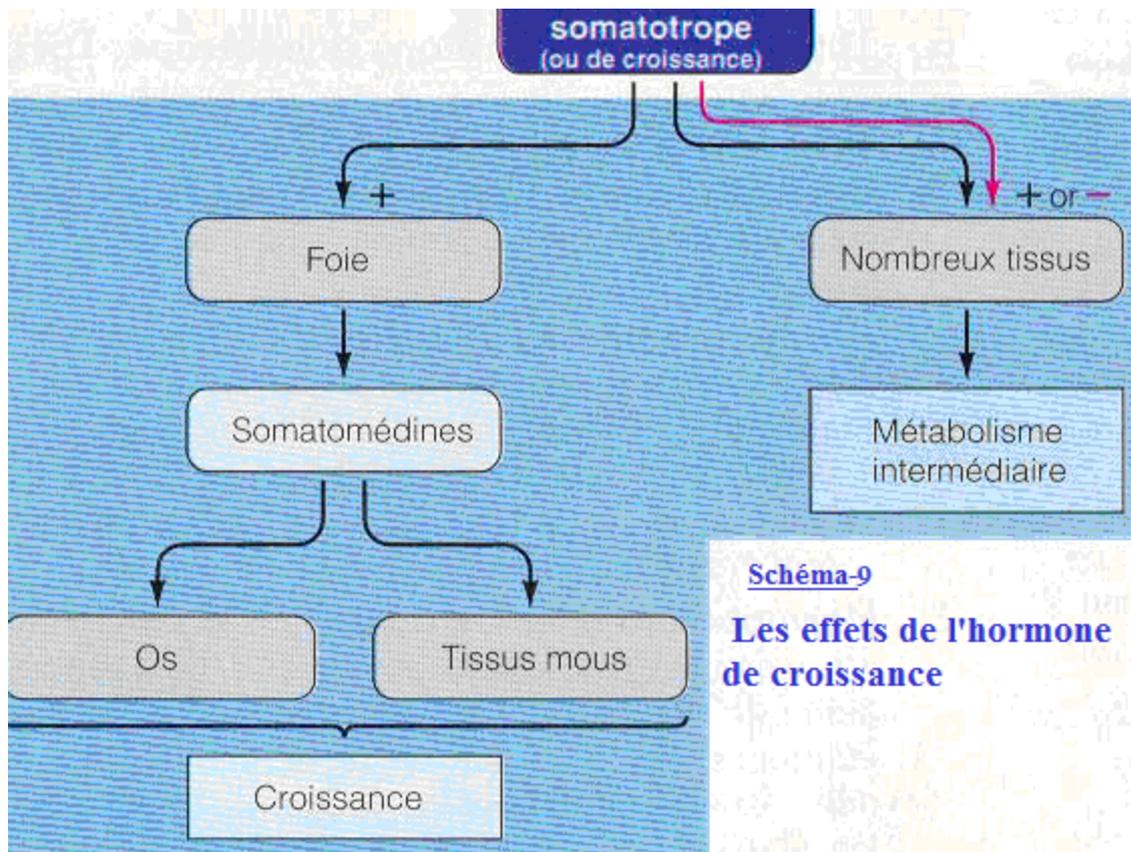
~ . Chez l'enfant, on note des fluctuations rapides en relation avec la pulsatilité de la GH qui ne sont pas retrouvées chez l'adulte.

~ La pulsatilité de la GH et celle de la GHBP se contre réguleraient ce qui aurait un impact important quant à l'activité biologique de la GH sur les cellules cibles (29).

5. Les facteurs de croissance et leurs actions :

~ La GH exerce son action sur tous les tissus d'où son nom de somatotropine.

~ Son mode d'action est soit direct soit par l'intermédiaire de facteurs de croissance.



Les facteurs de croissance (IGFs=insulin-like growth factor) sont des protéines synthétisées par le foie et beaucoup d'autres tissus et dont les

formes circulantes sont GH dépendantes. On connaît actuellement l'IGF1 et l'IGF2.

~ Elles agissent la fois comme médiateurs de l'action de la GH mais aussi directement dans divers tissus notamment gonadiques (20).

~ Leur nom vient de leur ressemblance structurale et fonctionnelle avec la proinsuline.

~ Les IGFs agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de la membrane des cellules cibles et par celui de l'insuline.

□ L'IGF1 est une protéine qui contient 70 acides aminés, son gène est porté par le bras long du chromosome 12.

Elle est régulée par:

~ La GH (effet de stimulation),

~ La nutrition : le jeun entraîne une diminution de la transcription du gène de l'IGF1; une diminution de la stabilité de ses ARNm et une augmentation de la clairance de l'IGF1 par la baisse de l'IGFBP3. La restriction protéique entraîne également une résistance à l'action d'IGF1. Les états de malnutrition proteino-calorique ainsi que l'anorexie mentale retrouvent toujours un taux d'IGF1 bas avec résistance biologique à la GH.

~ L'œstradiol et la testostérone par stimulation de la sécrétion de GH.

~ Son taux est variable en fonction de l'âge: il est bas durant la vie fœtale et augmente progressivement de la naissance à la période pré pubertaire. Sous l'action des stéroïdes sexuels lors de la puberté et par l'augmentation de la

GH, le taux d'IGFI s'élève brutalement pour ne revenir à des taux adultes que bien après la fin de la puberté (21).

□ L'IGF2 : Son gène couvre 30 Kb de la région du bras court du chromosome 11 (11 p 15) qui contient également les gènes de l'insuline.

~ . La GH aurait un rôle de régulateur physiologique de l'IGF2 (30).

~ . Les IGFs ne sont pas stockées et sont directement éliminées par le rein.

a. Action sur la différenciation cellulaire

□ In vitro, les IGFs agissent sur la différenciation cellulaire sur plusieurs types de cellules (myoblastes, ostéoblastes, chondrocytes, adipocytes, ostéoclastes).

□ In vivo, elles agissent:

~ . Sur la croissance des cellules cartilagineuses jusqu'à ce que les hormones stéroïdiennes sexuelles/pubertaires aient ossifié la plaque cartilagineuse,

~ . Sur l'ovaire et le testicule en activant les enzymes de la stéroïdogénèse.

Sur la corticosurrénale en augmentant le nombre de récepteurs à ACTH.

~ . Sur le muscle: Les IGFs contrôlent l'expression de gènes musculaires
Spécifiques : myogénine du muscle squelettique, élastine aortique du muscle lisse, chaîne lourde de la myosine cardiaque (31).

~ . Sur le tissu adipeux.

b. Action sur la prolifération cellulaire

- ~ . In vitro les IGFs agissent sur de nombreuses cellules: chondrocytes, ostéoblastes, kératinocytes, muscle squelettique, cellules de la granulosa, spermatogonies et cellules de sertoli, cellules folliculaires thyroïdiennes (32).
- ~ . In vitro, GH module la lymphoprolifération.
- ~ . Les lymphocytes périphériques possèdent des récepteurs à l'hormone somatotrope.
- ~ . In vivo: Ils agissent sur différents tissus:
 - Le tissu osseux: La GH par l'intermédiaire des IGFs joue un rôle dans le turn-over osseux permanent.
 - Le GHD entraîne une ostéopénie chez l'adulte dont le déficit est apparu dans l'enfance et non traité (33).

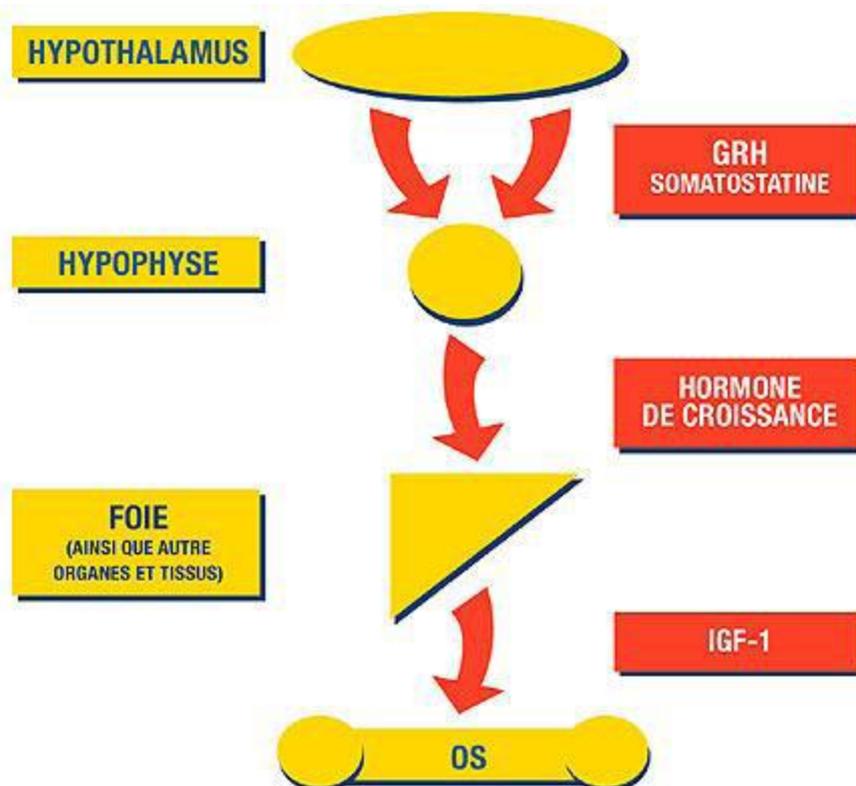


Schéma –19 : Action de la GH sur l'os

□ L'effet de GH est globalement un effet anabolique sur l'os qui met en jeu une stimulation de la résorption et de l'ostéogenèse. Même si la densité minérale vraie paraît peu modifiée dans le DGH de l'enfant, l'effet positif de GH est probable dans l'acquisition du PMO (pic de masse osseuse), dans le maintien de la trophicité de l'os et pour diminuer le risque fracturaire (34).

□ Le rein:

□ Par augmentation de la filtration glomérulaire ; action dans l'hypertrophie compensatrice d'un rein seul suite à une néphrectomie unilatérale par augmentation de l'expression du gène d'IGF1 (35).

□ Le poumon :

□ De part son effet sur l'ensemble des muscles, GH agit au niveau pulmonaire (25).

□ Au cours du GHD survenu dans l'enfance, les EFR retrouvent chez l'adulte une diminution de la capacité vitale pulmonaire totale et des pressions de ventilation inspiratoire et expiratoire (36).

□ Les cellules hématopoïétiques :

□ Par inhibition de la mort cellulaire programmée par apoptose.

□ Le GHD s'accompagne d'une diminution de la fonction Natural killer et phagocytaire.

□ Une baisse des anticorps chez le GHD a également été rapportée et le traitement par GH chez le rat corrige ce déficit (37).

- GH a également une action trophique.
- Une diminution de l'épaisseur de la peau et du contenu en collagène est retrouvée au cours du GHD chez l'adulte.
- Chez l'enfant on a retrouvé une augmentation du procollagène de type III sérique au cours du traitement par GH (31).
- Le système nerveux central
 - Les cellules du système nerveux central sécrètent des IGFs dont l'action semble être sur le mode autocrine paracrine et dépendant peu de la GH (32).
 - La GH jouerait un rôle dans la croissance de la thyroïde.
 - In vitro, l'IGF1 entraîne une prolifération des cellules thyroïdiennes folliculaires (32).
 - Au cours du déficit en GH chez l'enfant, les taux de T3 sont diminués par rapport aux témoins.
 - La GH stimule la synthèse locale d'IGFs au niveau de la corticosurrénale et des gonades.
 - Chez le rat elle agit comme une gonadotrophine en stimulant la sécrétion de testostérone et œstradiol par les cellules de leydig (38).
 - Le GHD chez l'enfant s'accompagne d'une diminution de la masse musculaire de l'ordre de 5 % au niveau du quadriceps et de 7.5 % au niveau des muscles de l'avant bras (35).

□ La capacité pulmonaire et l'ensemble des performances physiques sont également diminués alors qu'un traitement substitutif chez l'adulte corrige ces défauts.

□ Chez l'enfant de petite taille non déficitaire, le traitement par GH s'accompagne d'une tendance à l'augmentation de la masse ventriculaire gauche (39).

□ La GH a une action anti-athéromateuse en agissant sur le métabolisme lipidique et en régulant la fibrinolyse par inhibition du fibrinogène plasmatique et de l'activité de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-I).

□ Il existe en effet une corrélation négative entre la valeur de GH et celle de PAI-I (35).

□ De plus IGF1 pourrait avoir une action directe en fluidifiant le sang par son rôle dans l'aggrégabilité et la déformabilité des globules rouges.

□ la GH stimule aussi la prolifération des odontoblastes et des cellules pulpaire humaines (40).

c. actions métaboliques

À côté des effets cellulaires et tissulaires mieux connus, l'hormone de croissance a des effets métaboliques complexes sur les métabolismes glucidiques, protidique (hormone anabolisante par excellence) et lipidique (hormone lipolytique).

□ Effets sur le métabolisme basal :

~ . Il existe une relation proportionnelle entre le taux d'IGF1 et le métabolisme de base (41).

~ . Elle agit vraisemblablement par son effet anabolisant sur la masse maigre et par augmentation de l'activité métabolique cellulaire secondaire à celle de la concentration sérique de T3.

□ Effets sur le métabolisme du glucose :

~ . Les effets sont de type insulinique.

~ . Cette action est limitée par les IGFBPs.

~ . L'injection d'IGF1 entraîne une hypoglycémie par liaison des récepteurs de type 1 des cellules musculaires squelettiques.

~ . Les IGFS augmentent l'utilisation du glucose diminuent sa production hépatique et augmentent la sensibilité apparente à l'insuline (9).

□ Effets sur le métabolisme hydrosodé :

~ . GH entraîne une rétention hydrosodée avec un effet maximum sur le compartiment extracellulaire. Plusieurs hypothèses ont été proposées: activation du système rénine angiotensine par la GH, baisse du facteur natriurétique auriculaire, activation de la réabsorption tubulaire rénale (35). Cet effet est responsable chez l'adulte lors de la mise en route du traitement avec des doses élevées d'œdèmes, de syndromes du canal carpien. Il disparaît si l'on démarre à petites doses.

□ Effets sur le métabolisme protidique :

- ~ . GH a une action anabolisante protidique, par l'intermédiaire d'IGF1 et plus ou moins par effet insulinique .Cet effet se retrouve surtout au niveau du muscle, du foie et de l'os.
- ~ . Le GHD de l'adulte et de l'enfant retrouve fréquemment une ostéoporose et une diminution de la masse maigre.
 - Effets sur le métabolisme lipidique.
- ~ . L'une des actions métaboliques majeures de la GH est l'induction de la lipolyse.
- ~ . Chez l'adulte et l'enfant GHD on retrouve une masse grasse augmentée (essentiellement tronculaire) et une diminution de la masse maigre (perte musculaire) associée à un trouble du bilan lipidique (hypertriglyceridemie, hypercholestérolémie, augmentation du LDL et de l'Apo B, diminution du HDL cholestérol et de l'Apo A1) (42). Ces perturbations lipidiques sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant.
 - Effets sur le métabolisme phosphocalcique :
- ~ . La GH, dans certaines conditions accroît l'absorption intestinale du calcium et son excrétion rénale ; elle augmente la réabsorption tubulaire du phosphate.

C.IRM Hypothalamohypophysaire : données et difficultés(4)

La région hypothalamo–hypophysaire a un aspect normal, des difficultés peuvent alors provenir de l'évaluation des mesures qui est pour une grande part subjective :

L'antéhypophyse dont il n'est pas toujours aisé d'apprécier la hauteur est considérée comme normale, non vue ou petite mais dans ce dernier cas a-t-elle une signification pathologique ou s'agit-il d'une simple variante de la normale ? Au-dessous de 2 mm de hauteur, l'AH peut être considérée quelque soit l'âge comme hypoplasique.

La TP est évaluée comme normale, filiforme, non vue ce qui ne signifie pas absente, visible parfois qu'après injection de gadolinium. La largeur normale de la TP est-elle inférieure à 2 ou 3 mm.

La PH peut être en place, en situation ectopique ou non vue ce qui est le cas chez 10% des sujets normaux

Des malformations cérébrales doivent être recherchées systématiquement que l'enfant présente ou non des anomalies cranio-faciales ou des signes neurologiques. La morphologie et la topographie du corps calleux, du Trigone, du septum pellucidum doivent être appréciées à la recherche d'une malformation. On y associera celle d'une hypoplasie des nerfs optiques, du chiasma, de la région infundibulaire de l'hypothalamus. A côté de la dysplasie septo-optique peuvent être retrouvées d'autres anomalies de la ligne médiane (Chiari I, canal basipharyngé, agénésie du corps calleux....) ou des anomalies non spécifiques (kyste arachnoïdien, malformation vasculaire....).

D. Epidémiologie :

~ . Le retard de croissance constitue un motif fréquent de consultation en pédiatrie.

~ . De nombreux facteurs interviennent dans la croissance normale et concourent à l'acquisition de la taille adulte ; leurs dysfonctionnements peuvent être la conséquence de pathologies très variées. Cinq grands cadres étiologiques sont schématiquement distingués et doivent être envisagés lors de toute consultation pour petite taille :

- ☐ Les maladies génétiques et malformatives
- ☐ Les pathologies des grands appareils
- ☐ Les pathologies hormonales
- ☐ Les retards de croissance intra-utérins
- ☐ Les petites tailles psychosociales

~ . Parmi toutes ces étiologies le DGH n'est pas une cause rare, sa prévalence est difficile à estimer; et il a des étiologies multiples parmi les, les causes malformatives.

Dans le service de pédiatrie de CHU Hassan II les anomalies radiologiques hypothalamo-hypophysaire révélée en cas de déficit somatotrope étaient trop variées et sa représente 26% de l'ensemble de déficit en GH. Ce chiffre reste élevé vu l'accès à l'IRM.

Selon Natacha Bouhours et Al(43) Dans de nombreux cas d'infléchissement statural, l'IRM hypophysaire est normale et la cause du GHD est inconnue soixante-seize pour cent des GHD n'ont pas d'étiologie retrouvée et sont donc dits idiopathiques.

	Notre série	Natacha bouhours et Al
DEFICIT GH ET ANOMALIE RADIOLOGIQUE	26%	21%

E. Relation entre les anomalies IRM et l'importance de déficit :

Le diagnostic d'insuffisance somatotrope, souvent incertain peut être affirmé si des anomalies de la région hypothalamo-hypophysaire sont visualisées par l'IRM(2)

Leur absence justifie après interruption du traitement et dans un délai variable une nouvelle évaluation de la sécrétion de GH.

Le déficit hypophysaire le plus fréquent est le déficit somatotrope. Il est le plus souvent associé (50% des cas) à un autre déficit (gonadotrope, corticotrope ou thyrotrope).

Les sujets avec une seule anomalie morphologique de la région HH (posthypophyse ectopique ou petite antéhypophyse ou tige pituitaire non vue ou filiforme) présentent dans la majorité des cas (96 %) une insuffisance somatotrope isolée. Lorsque plusieurs anomalies morphologiques sont associées, l'insuffisance antéhypophysaire est multiple dans plus de la moitié des cas. (44)

L'IRM permet également de sélectionner les rares cas de déficits multiples devant bénéficier d'une étude génétique si une TP visible s'associe à une hypophyse de volume normal ou réduit.

L'insuffisance somatotrope est généralement isolée en cas d'aspect normal de la région hypothalamo-hypophysaire et dans la quasi totalité des tiges grêles. Les déficits multiples sont beaucoup plus fréquents en cas d'absence ou d'interruption de la TP avec PH ectopique (4). Si le déficit en GH est initialement isolé, un suivi biologique s'impose l'atteinte hypophysaire pouvant se compléter secondairement (45).

Un pourcentage élevé des patients présentant un déficit isolé en GH montre une sécrétion normale lors de la réévaluation après l'arrêt du traitement (46). Il se recrute parmi les enfants ayant une hypophyse normale ou petite alors que le déficit s'avère définitif en cas d'anomalies anatomiques à l'IRM telles que hypoplasie de l'AH, interruption de la TP, ectopie de la PH (47). La réévaluation de la sécrétion de GH ne s'avère pas utile chez ces derniers alors qu'elle devrait être pratiquée, comme nous l'avons déjà signalé, bien avant la fin du traitement chez les sujets du premier groupe.

Il est particulièrement important de donner une description phénotypique détaillée. En effet, le type de déficit hormonal et le pronostic semblent être différents selon l'aspect de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La hauteur hypophysaire devrait théoriquement être en rapport avec le niveau de GH dans la mesure où les cellules sécrétant la GH représentent la population cellulaire la plus importante dans l'hypophyse (48). Cependant, Bozzola et coll. n'ont pas pu mettre en évidence de corrélation entre la taille de l'hypophyse et la sévérité de l'atteinte endocrinienne (49). La présence d'une hypoplasie de l'ante-hypophyse n'est pas un signe spécifique et s'observe dans deux groupes d'enfants, ceux avec déficit isolé en GH et ceux avec déficit hormonal hypophysaire multiple. Chez les patients présentant un

déficit isolé en GH et une ante-hypophyse hypoplasique diagnostiqués pendant l'enfance, on peut observer lors de la réévaluation après la fin de la puberté une augmentation significative de la taille de l'ante-hypophyse qui se normalise (50). Après arrêt du traitement par la GH chez des patients ayant présenté un déficit en GH dans l'enfance, il est actuellement montré qu'environ 2/3 de ces patients qui présentaient un déficit en GH idiopathique normalisent leur sécrétion en GH (51).

F. Les formes syndromiques malformatives :

Elles représentent 4 % des déficits organiques.

- **Les anomalies de la ligne médiane** : dysplasie septo-optique ou syndrome de Morsier.

-Elle représente près de 5 % des GHD congénitaux. (43)

- Elle est caractérisée par la triade hypoplasie des nerfs optiques, anomalies neuroradiologiques de la ligne médiane (agénésie du corps calleux et absence de septum pellucidum) et hypoplasie hypophysaire. Il peut exister un diabète insipide, une puberté précoce ou un déficit gonadotrope et des anomalies anatomiques ou fonctionnelles de l'hypothalamus.

- L'infléchissement statural est souvent progressif et l'âge moyen de début de traitement par hormone de croissance est de 4 à 7 ans (52) (53).

- **Syndrome d'interruption de la tige pituitaire (STIP)** avec post hypophyse en position ectopique d'origine vasculaire, traumatique voire génétique.

- C'est en 1987 que Fujisawa décrit les premiers cas d'interruption de la tige pituitaire chez des enfants présentant un nanisme hypophysaire d'origine idiopathique.

~ . Une interruption de la tige associée à une posthypophyse ectopique a été retrouvée chez 40 % des patients ayant un déficit complet en GH (45)

(58), dans notre série on a retrouvé 6 cas de DGH en rapport avec le STP.

- L'IRM retrouve soit une absence totale de tige pituitaire dans tous les plans de l'espace soit une interruption segmentaire. Sur le plan génétique, on évoque la possible intervention de gènes impliqués dans les formes mineures d'holoprosencéphalie.

-Ce syndrome est diagnostiqué chez l'enfant en présence:

- d'un hypopituitarisme isolé, le plus souvent un déficit en hormone de croissance.

- ou d'un hypopituitarisme multiple.

- mais avec une fonction post-hypophysaire normale (dans notre série on a un cas associé à un diabète insipide).

Classiquement, on observe un déficit en GH isolé si la tige est grêle et un panhypopituitarisme si l'interruption est complète.

Si la tige est grêle, le déficit en GH est le plus souvent isolé mais le caractère évolutif de l'atteinte hormonale vers un panhypopituitarisme nécessite un suivi biologique à vie. (2)

TABLEAU N° : les anomalies radiologiques (STIP, antéhypophyse grêle) et statut déficitaire)

	STIP			Antéhypophyse et tige grêle		
	Déficit GH	Déficit combiné	N° cas	Déficit GH	N° cas	Déficit combiné
NOTRE SERIE (n=18)	Total (Pic 0,176)	4 cas	6	Total isolé (Pic 0,3)	2	Aucun cas
Teresa Arrigo, Filippo De Luca et Al (n=49)	n=6 (PIC=1,6)	64% (n=11)	17	Total (pic 3,8)	32	21%
MOHA MAD MAGH NIE et Al (n=19)	Total (pic=1,8)	10cas	10	-Total -isolé : 7 cas -PIC : 2,2	9	2
M. ALOUI (n=14)	-	2cas	3	Isolé 8 cas	12	Aucun cas

- **Selle turcique vide (54)**

L'agénésie ou la déhiscence du diaphragme sellaire est responsable de l'invagination de l'arachnoïde à l'intérieur de la selle turcique.

On distingue les selles turciques vides primitives liées à une déficience du diaphragme sellaire et les selles turciques vides secondaires après traitement médical ou après chirurgie d'une tumeur hypophysaire.

Il en résulte, du fait de la pression du liquide céphalorachidien, une compression de la glande hypophyse qui peut s'atrophier.

Dans notre série on a noté 3 cas de selle turcique vide avec un déficit en GH total isolé avec un cas associé à un déficit gonadotrope.

- **Arachnoidocèle : (55) ;**

C'est une extension intra sellaire des espaces sous arachnoïdiens liée à une déhiscence ou une absence congénitale du diaphragme sellaire. Souvent de découverte fortuite. Parfois, retard de croissance.

A l'Imagerie :

- Contenu liquidien de la selle turcique.
- Parfois, agrandissement de la loge sellaire
- Hypophyse amincie contre le plancher sellaire.
- Il est essentiel d'identifier la tige pituitaire au sein de la citerne optochiasmatique pour exclure une lésion kystique intrasellaire.

- **Hypoplasie antéhypophysaire isolée:**

- L'hypoplasie hypophysaire correspond à une hauteur hypophysaire inférieure à

- 2 DS par rapport à la normale pour l'âge (56).

- Elle peut être associée à une malformation de la tige pituitaire ou de la ligne médiane en faveur d'un processus congénital malformatif.

2 cas de malformation de la tige pituitaire a été retrouvé dans notre série avec déficit en GH isolé avec pic de GH à 2,660.

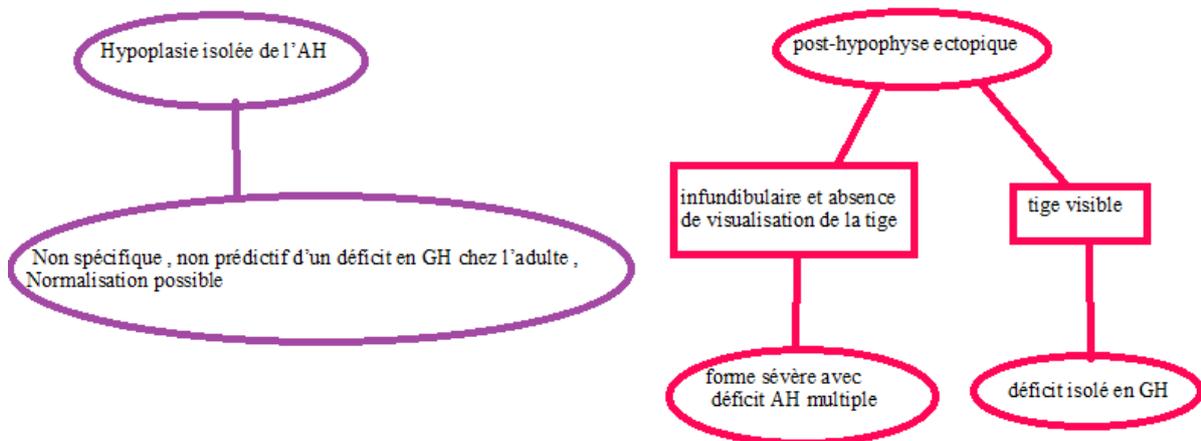


Schéma-20 : Description de la morphologie de l'axe HH : valeur pronostique

Hydrocéphalies : Quelle que soit l'étiologie elles peuvent être à l'origine d'anomalies hypophysaires morphologiques ou fonctionnelles.

D'autres anomalies sont à l'origine de GHD et souvent de déficits hypophysaires multiples, telles que l'agénésie de l'hypophyse rencontré chez un enfant de notre série, l'holoprosencéphalie, ou l'agénésie du corps calleux dont on a un cas avec un déficit en GH isolé.

- **Kystes de la poche de Rathke**

Résidus embryologiques secondaires à la formation de l'hypophyse, ils peuvent être à l'origine d'une hyperprolactinémie modérée par syndrome de déconnexion de tige. Ils sont situés classiquement dans la loge sellaire, en position médiane dans une coupe axiale, entre l'anté et la posthypophyse. Du fait de leur consistance mucoïde, leur signal IRM est variable, en général non rehaussé après injection de produit de contraste.

Nous rapportons le cas d'un malade ayant une STIP associé à un kyste de Rathke. (image 10)

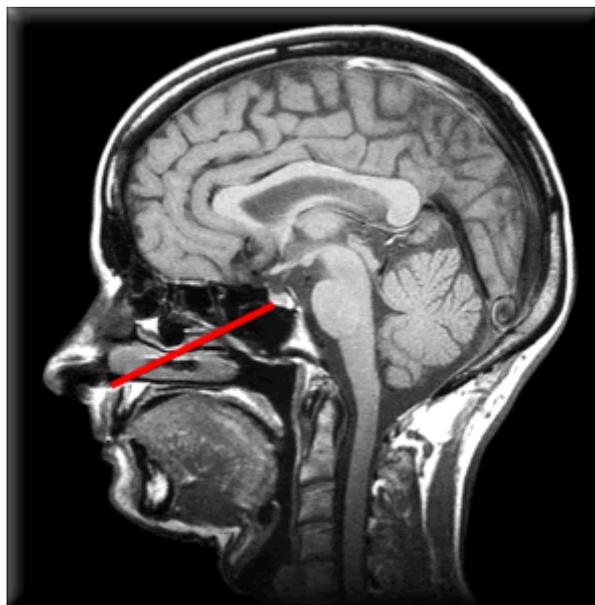


IMAGE 21

- **Adénome hypophysaire (5) :**

Classiquement, les adénomes hypophysaires ont un signal iso ou hypointense en T1, iso ou hyperintense en T2, légèrement rehaussé après injection de produit de contraste (hypointense par rapport au reste de l'hypophyse).

Des signes indirects peuvent également donner des informations sur la localisation de l'adénome : déviation de la tige pituitaire, irrégularité du plancher sellaire.

- . **Hauteur des adénomes hypophysaires**

Les microadénomes se définissent par une hauteur maximale inférieure à 1 cm.

À l'opposé, les macroadénomes se définissent par une hauteur supérieure à 1 cm. Un micro adénome hypophysaire est rapporté dans notre série avec déficit partiel. (IMAGE 22)

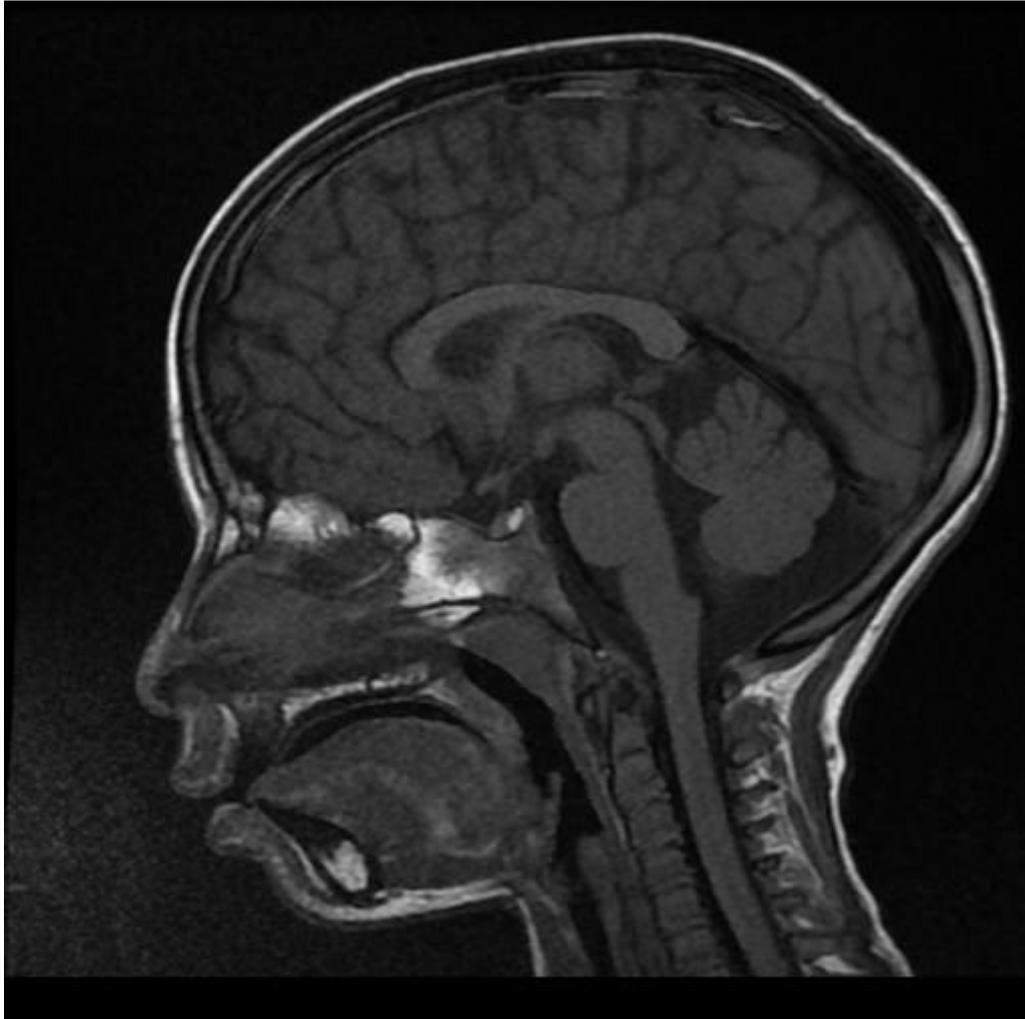


IMAGE 22

G. Les Formes acquises:

- Les tumeurs

- ❖ Le craniopharyngiome : (57)

- 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, kystique

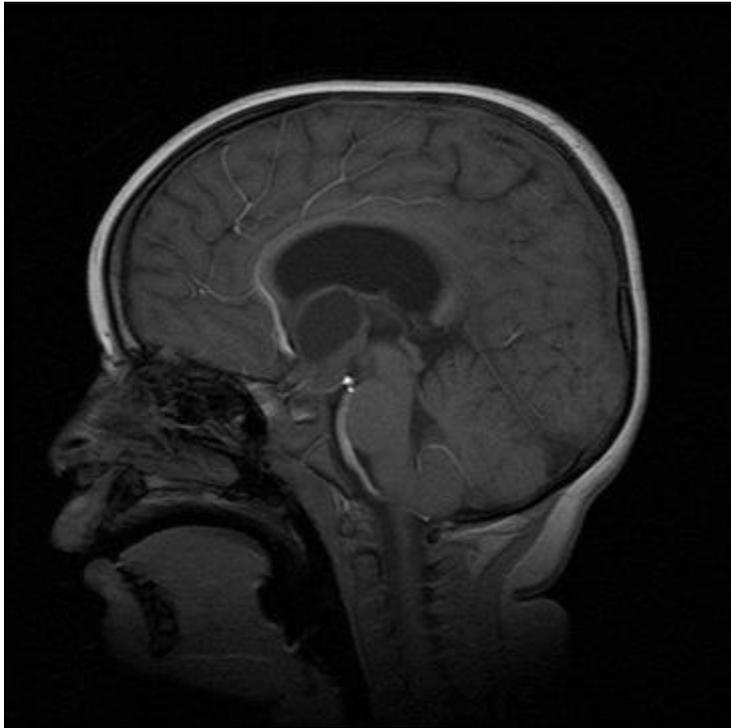


IMAGE 23

Nous rapportons deux cas de craniopharyngiome dans notre série.

❖ **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 dermoïde :**

Le kyste dermoïde est une tumeur d'origine dysembryoplasique survenant chez le sujet jeune. Il réalise une masse bien limitée, lobulée, hétérogène dont le contenu graisseux est caractéristique. Des calcifications en coquille périphérique peuvent être retrouvées. Un kyste dermoïde est retrouvé chez un de nos patients.

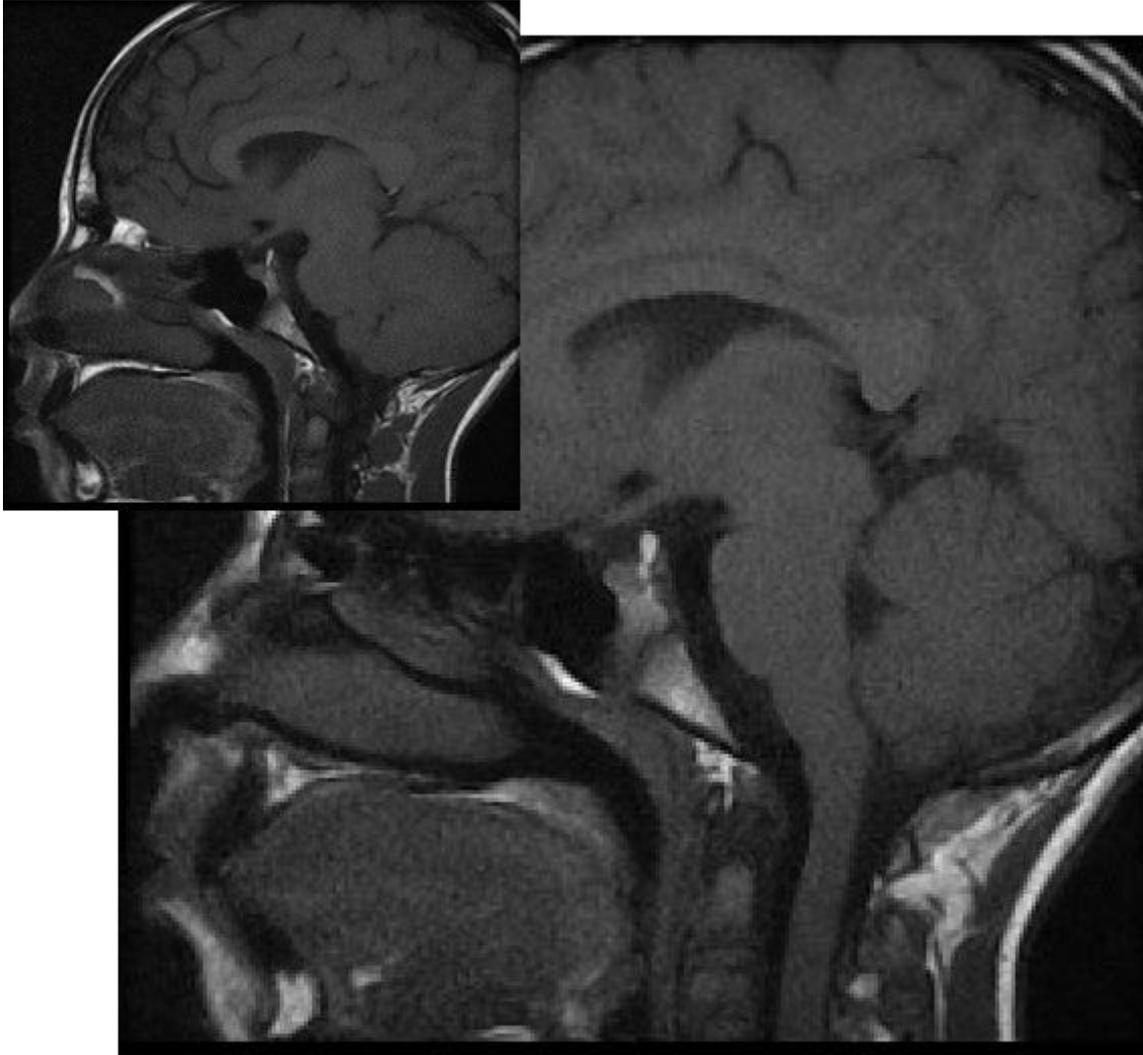


IMAGE 24

- **Formations non tumorales:**

- ❖ **Lipome** ; retrouvé chez un de nos malades

- **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
 - 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 T 1(58).

Les anomalies radiologiques retrouvées dans le déficit en GH

	Notre série N=19	De luca N=16	M. ALOUI N=14	Nouri N=25
Anomalie de la ligne médiane	0	0	1	0
STIP	6	4	3	3
hypoplasie du splenium du corps calleux	1		1	0
Craniopharyngiome	2	0	0	0
Kyste dermoïde	1	0	0	0
Kyste arachnoïdien suprasellaire	1	0	0	0
Selle turcique vide	2	0	0	0
Malformation de la tige pituitaire	2	8	0	0

Selon Arifa, N.; Léger, J L'apport de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale dans le diagnostic de l'insuffisance somatotrope chez l'enfant a été étudié chez 100 enfants dont le diagnostic d'insuffisance somatotrope a été porté à un âge moyen de $6,7 > 4,1$ ans. Les anomalies morphologiques de l'axe hypothalamohypophysaire (HH) ont été étudiées selon que les sujets présentaient une posthypophyse en place (70 cas), non-vue (dix cas) ou en position ectopique (20 cas), principalement dans le cadre du syndrome dit

d'interruption de la tige pituitaire (posthypophyse ectopique, petite antéhypophyse, tige pituitaire non vue ou filiforme).

Les sujets avec une seule anomalie morphologique de la région HH (posthypophyse ectopique ou petite antéhypophyse ou tige pituitaire non vue ou filiforme) présentent dans la majorité des cas (96 %) une insuffisance somatotrope isolée. Lorsque plusieurs anomalies morphologiques sont associées, l'insuffisance antéhypophysaire est multiple dans plus de la moitié des cas. Des anomalies cérébrales de la ligne médiane (Chiari I et canal basipharyngé le plus fréquemment) ont été retrouvées chez 20 % des enfants avec insuffisance somatotrope, et sont dans la majorité des cas (95 %) associées à une ou plusieurs anomalies malformatives de l'axe HH.

Il y a une corrélation entre la sévérité de l'atteinte endocrinienne et la position ectopique de la posthypophyse, l'aspect invisible ou filiforme de la tige pituitaire et les malformations associées de la ligne médiane.

Chez les patients présentant un déficit isolé en GH et une antéhypophyse hypoplasique diagnostiqués pendant l'enfance, on peut observer lors de la réévaluation après la fin de la puberté une augmentation significative de la taille de l'antéhypophyse qui se normalise.

La posthypophyse ectopique peut être retrouvée à n'importe quel niveau de la tige. La signification du siège de la posthypophyse ectopique est encore inconnue. Cependant, il a été noté que, chez les patients présentant une posthypophyse ectopique le long de la tige avec une tige visible, on peut observer une augmentation de la sécrétion en GH à l'âge adulte (après arrêt du traitement par la GH) alors que chez les patients présentant une

posthypophyse ectopique au niveau de l'éminence médiane, un déficit sévère en GH persiste. (2)

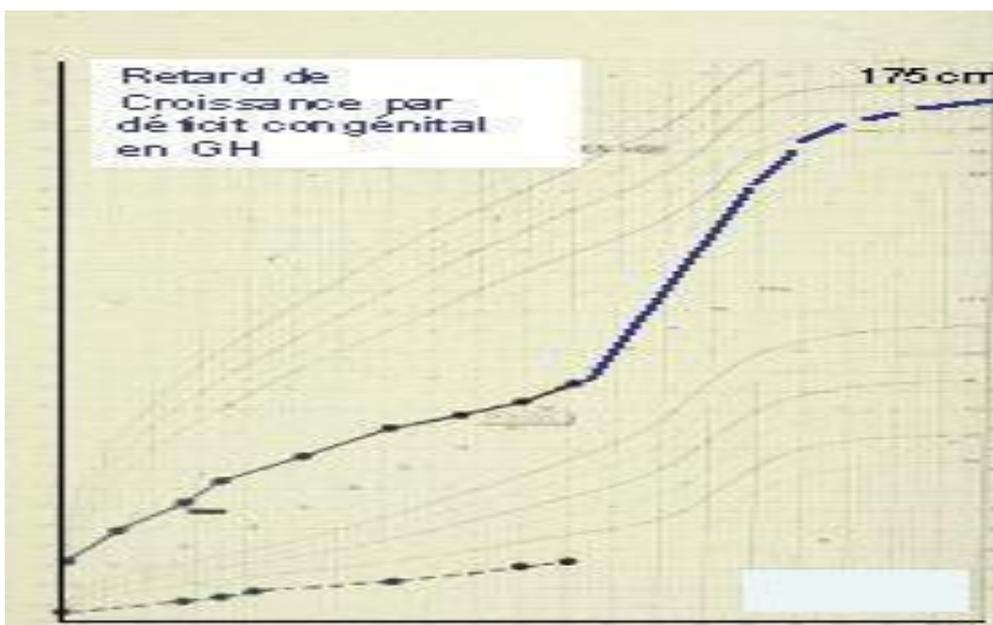
H. DIAGNOSTIC DU DGH

– Le déficit en hormone de croissance est suspecté devant un ralentissement de la vitesse de croissance.

– Le diagnostic est confirmé après deux tests de stimulation de la GH associés à la pratique d'une IRM.

1. Interrogatoire et l'examen clinique:

– La cassure de la courbe de croissance a souvent lieu après une phase de croissance normale dans le cas du déficit en hormone de croissance.



• Chez le nouveau né:

– Taille des enfants à terme diminués de 2 à 8 cm.

– Micropénis chez les garçons définis par une verge dont la longueur est inférieure à 2,5 mm après désenfouissement chez le nouveau né à terme (image 24).



Hypoglycémie surtout si un déficit en ACTH est associé. Le déficit, profond entraîne des hypoglycémies apparaissant après un jeûne court qui amènent au diagnostic dans plus de 80 % des cas à cette période de vie (59).

– Cholestase néonatale et ictère prolongé présents dans 40% des cas néonataux (59).

– Anomalies de la ligne médiane du crâne et de la face.

Chez l'enfant plus grand :

– Le diagnostic est évoqué lorsque la vitesse de croissance est insuffisante pour maintenir la taille sur une déviation standard stable au cours du temps. Le critère diagnostique de perte staturale est probablement sensible mais peu spécifique: durant les deux premières années de la vie, l'enfant peut changer de couloir de naissance pour atteindre son couloir « génétique » (58).

– Il semble que la croissance en postnatal soit fonction de l'étiologie du GHD

Par exemple si la cause est génétique on va observer une croissance ralentie dès la naissance alors qu'un traumatisme au cours de l'accouchement pourra

s'accompagner d'une croissance normale pendant quelques mois en fonction de la sévérité de la lésion (60).

– La vitesse de croissance est donc un paramètre notable d'alerte de retard statural. Cependant il faut 6 mois au moins pour l'évaluer.

– Elle est également moins intéressante en période pubertaire car elle est fonction de différences physiologiques relatives à cette puberté.

– Le seul cas retrouvé de GHD sévère avec une vitesse de croissance normale est le craniopharyngiome ou autres anomalies de la ligne médiane, traités et devenus obèses; et il n'y a pas encore d'explication à ce cas (61).

– Il existe une disproportion chez le GHD: les extrémités sont plus petites que le corps (Acromicrie); le retard statural est harmonieux.

– On peut parfois observer une nuque courte, une protrusion du front, des dents irrégulières, une obésité tronculaire, une diminution de la masse musculaire et une augmentation de la masse grasse, une voix fine, une adiposité à prédominance abdominale, une peau fine, un faciès poupin et une ensellure nasale marquée.

Tableau -13: Caractéristiques cliniques des enfants DGH avec anomalie radiologique :

	Notre série	MOHAMAD MAGHNIE,	Teresa Arrigo, Filippo De Luca,N=49	<i>S. Makni</i> ¹ , <i>W. Ben Aissia</i> <i>N=23</i>
âge	11 ANS	10,2	5,2	9ans
Sexe ratio	1,37	2,4	2,5	1,5
Taille moyenne	-3DS	2,6DS	-2DS	-4DS
phénotype	5	-		
micropénis	2	-	20	6
hypoglycémie	0	-	14,5	-
Dysfonction hépatique	0		6,1	-

En comparant les caractéristiques cliniques de notre série avec d'autres séries de la littérature on déduit que :

L'âge moyen de la consultation est plus tardif par rapport aux autres séries.

- Une prédominance masculine classiquement rapportée par tous les auteurs.
- Le déficit statural moyen est aussi sévère comparé aux données de littérature.
- Un morphotype caractéristique est retrouvé dans 37% des cas, un pourcentage plus élevé a été retrouvé dans les autres séries.
- Aucun cas d'hypoglycémie ni de dysfonction hépatique n'a été rapporté chez nos malades.

2. Etude de la sécrétion pulsatile de GH :

- Le taux basal de la GH n'a aucun intérêt dans le diagnostic de GHD sauf chez le nouveau né où il se situe à environ 20 ng/ml.
- La sécrétion pulsatile de GH est fonction de l'âge: Chez le jeune enfant, les taux de base sont élevés et les pics plus faibles que chez l'enfant plus grand (62).
- On note une nette augmentation des pics à la puberté et ce plutôt chez les filles que chez les garçons.
- Après la puberté les taux s'abaissent de 10 à 15 % à l'âge adulte.
- Une étude rigoureuse de la sécrétion pulsatile de la GH nécessite une prise de sang toutes les 20 à 30 minutes pendant 24 heures ou au moins la nuit. Ceci explique la difficulté de son utilisation en routine. On la réserve à des cas particuliers.

3. Les tests de stimulation de GH

- Les tests de provocation de la sécrétion de GH restent la clé du diagnostic même s'ils sont encore largement critiqués dans le diagnostic de GHD.
- En 2001, on a recensé 34 tests différents et 189 protocoles différents (61).
- Le test doit être standardisé et doit être renouvelé car on a retrouvé des variations d'un jour à l'autre pour 2 tests identiques ou différents (61).
- Il existe des tests uniques et des tests couplés; les principaux stimuli sont:
 - Insuline : induisant une hypoglycémie
 - Il s'agit du test le plus anciennement décrit. Il vise à étudier la réponse de la tige pituitaire à l'hypoglycémie par inhibition de la somatostatine et stimulation des récepteurs adrénergiques (ce qui permet d'évaluer, le cortisol en même temps).

- L'insuline est administrée à raison de 0.1u/kg sauf lorsque l'on a une forte suspicion de GHD.

- C'est bien évidemment un test contre indiqué en cas de risque majeur d'hypoglycémie ou d'antécédents convulsifs.

- Arginine :

- On obtient une stimulation de la GH par inhibition de la somatostatine et une stimulation des récepteurs adrénergiques.

- L'arginine peut entraîner des vomissements par acidose.

- Ces deux tests ont été retrouvés de valeur identique chez un même enfant.

- Glucagon :

- Il stimule la GH directement et indirectement par hypoglycémie rebond de l'hyperglycémie induite.

- L-dopa :

- Elle agit par stimulation des voies dopaminergiques et alpha adrénergiques.

- Elle est souvent combinée avec l'arginine.

- Les effets secondaires sont importants ainsi que les faux négatifs.

- GHRH :

- Ce test serait surtout utile pour différencier l'origine pituitaire ou hypothalamique du GHD mais selon certains auteurs son utilisation dans le GHD idiopathique n'est pas valable, car 75% des GHD sont d'origine hypothalamique.

- Il consiste en l'injection de GHRH sur plusieurs jours. La normalisation de la GH suggère une atteinte hypothalamique.

L'absence d'augmentation de la GH suggère un déficit pituitaire soit par anomalie du développement soit du récepteur de GHRH soit du gène de GH.

- Selon certains auteurs, ce test associé à l'arginine est insatisfaisant car source de faux négatifs en particulier dans l'exploration précoce après irradiation cérébrale (12)

Test	Contre-indications	Effets indésirables	Mécanisme d'action
Insuline Tolerance Test (ITT) ou test d'hypoglycémie provoquée	Jeune enfant, épilepsie, maladies cardiovasculaires	Hypoglycémie	Activation d'un mécanisme central neuro-endocrine hypothalamique de réaction au stress avec augmentation de la GHRH, diminution de la somatostatine et augmentation des catécholamines par activation alpha-adrénérique. Permet également de mesurer la réponse de l'axe corticotrope
Test à l'arginine	–	Vomissements en cas de perfusion trop rapide ou de surdosage. Risque d'acidose	Agit au niveau hypothalamique en diminuant la sécrétion de la somatostatine (la somatostatine étant le modulateur négatif hypothalamique de la GH, sa diminution entraînera un pic de GH)
Test au glucagon	–	Vomissements	Mode d'action peu clair et indirect. Agit par l'intermédiaire de ses produits de dégradation et stimule également l'axe corticotrope
Test au GHRH	Suspicion d'atteinte supra-hypophysaire	Flush	La GHRH est la neuro-hormone hypothalamique stimulant la synthèse de GH par les cellules somatotropes de l'hypophyse par l'intermédiaire de récepteurs de la GHRH. Il s'agit de la stimulation la plus puissante (avec l'ITT), mais elle ne permet pas de diagnostiquer les déficits supra-hypophysaires
Test à la clonidine	–	Risque d'hypotension	La clonidine est un alpha-adrénérique qui va stimuler (faiblement) la GHRH et diminuer la somatostatine

4. Intérêt de l'IGF1 dans le diagnostic de GHD :

- L'avantage est qu'il existe peu de variations diurnes et qu'un simple dosage de l'état basal serait suffisant si la nutrition dans les 3, 4 jours précédant est correcte.
- Le dosage de l'IGF1 libre n'augmente pas la spécificité.

- L'IGF 1 est variable en fonction de l'âge, du sexe, du stade pubertaire, de la nutrition, du rein, du foie, de la présence d'un diabète, d'une dysthyroïdie.
- Le dosage de l'IGF1 n'est pas utilisé seul en pratique. Par contre, couplé au test de stimulation de la GH, il peut augmenter la spécificité (61).
- Selon une autre étude, un taux d'IGF1 dans les limites de la normale pourrait éliminer un GHD idiopathique mais pas organique alors que s'il est inférieur à la normale chez les enfants de petite taille, c'est nettement en faveur d'un GHD après avoir éliminé un problème de malnutrition ou hépatique (63).

5. Dosages des autres hormones hypophysaires :

- L'insuffisance somatotrope peut être isolée ou associée à d'autres insuffisances antéhypophysaires.
- Les déficits pluri hormonaux sont paucisymptomatiques et de découverte systématique ainsi l'exploration hormonale hypophysaire complète doit être envisagée systématiquement devant tout DGH afin de ne pas méconnaître une autre insuffisance hypophysaire associée pouvant compromettre le pronostic vital.

6. Données radiologiques

L'IRM qui va le mieux définir la glande pituitaire et ses anomalies en particulier après administration de gadolinium (possibilité de visualiser les anomalies vasculaires dont l'interruption de tige en est la conséquence).

- Elle comprend des séquences de coupes sagittales et coronales de la région hypothalamo hypophysaire pondérées en T1 et une séquence de coupe

coronale en T1 ou T2 après injection de gadolinium. Elle doit être couplée à une analyse globale du système nerveux central (4).

– L'apport puis les progrès de l'IRM hypothalamo hypophysaire ont ainsi permis une meilleure approche des déficits somatotropes de l'enfant.

– Certains auteurs suggèrent même de s'appuyer sur le fait que l'IRM est normale pour retarder le diagnostic de GHD alors que les deux tests de stimulation de GH sont anormaux.

AU TOTAL

Diagnostic du DGH

Clinique:

Cassure de la courbe de croissance

Niveau statural au dessous de -2DS

Micropénis

Hypoglycémie

Cholestase néonatale et ictère prolongé

Dysmorphie: Une acromicrie, un front bombé, une obésité tronculaire, un faciès poupin et une ensellure nasale élargie.

Biologie:

IGF1 bas par rapport à l'âge

Absence de sécrétion de GH sous stimulation

Dosage des autres hormones hypophysaires à la recherche de déficits associés

Radiologie:

AO < AC

IRM hypothalamo-hypophysaire à la recherche d'une cause organique

I. Traitement des GHD

- La GH a été isolée pour la première fois à partir d'hypophyses bovines en 1945 puis en 1956 dans l'espèce humaine.
- Sa première utilisation date de 1958.
- A partir de 1979 est mise au point l'hormone de croissance biosynthétique (rhGH) par génie génétique.
- Elle remplacera définitivement les extraits hypophysaires dès 1985. La maladie de Creutzfeldt Jakob, encéphalopathie spongiforme mortelle, par l'intermédiaire du prion véhiculé par les préparations d'hormone extractive a fait de très nombreuses victimes, et a généré des inquiétudes concernant le traitement.

1. Les différentes présentations commerciales

- Elles sont obtenues par la technique de l'ADN recombinant;
 - o Genotropine®
 - o norditropine®

2. Modalités d'administration :

- Le traitement doit commencer le plutôt possible après le diagnostic en particulier chez le tout jeune enfant avec déficit complet (64).
- Il est habituellement donné en une injection quotidienne après l'heure du dîner; méthode plus efficace que trois injections par semaine (65) pour une même dose administrée (66).
- En pratique les doses sont choisies essentiellement en fonction de la réponse du traitement en termes de croissance (67).

- Il est en fait impossible de recréer la physiologie exacte de la GH en une injection quotidienne; Le but est donc surtout de corriger les signes cliniques.

3. posologie :

La posologie est fonction de l'indication:

Pour le traitement à long terme du retard de croissance par GHD, elle est de 0.17 à 0.35mg/kg/semaine.

- Un rapport de 1998 a retrouvé à court terme une plus grande efficacité avec 0.35 que 0.17 mg/kg/semaine. Par contre des doses élevées (0.7mg/Kg/semaine) n'ont pas montré d'avantage significatif (68).

- Chez le sujet normal, la GH augmente à la puberté et une relation positive a été retrouvée entre le gain de taille pubertaire total et la dose de GH durant la puberté (69).

- Il a donc été suggéré d'augmenter les doses de GH en début de puberté.

4. Effets secondaires

- On a retrouvé un risque augmenté par deux d'épiphysiolyse des têtes fémorales et d'aggravation de scoliose (70).

- Des signes d'hypertension intracrânienne bénigne peuvent apparaître dans les jours qui suivent le début du traitement. La première a été rapportée en 1992 (71).

- On rapproche de ceci des possibilités de convulsion au début du traitement.

- On peut retrouver une réaction cutanée transitoire au point d'injection voire même une lipoatrophie supposé être dû à un effet de lipolyse directe à des doses élevées (72).
- Des cas de gynécomastie pré pubertaire sont possibles mais il est difficile de prouver la relation de cause à effet (73).

6. Contre indications :

- La seule contre indication formulée est l'existence d'un processus tumoral connu et évolutif et il s'agit d'une contre indication transitoire.
- Il est parfois nécessaire d'ajuster les doses d'insuline chez le diabétique ou d'augmenter les doses de GH en cas d'administration concomitante de glucocorticoïdes mais il ne s'agit pas d'une contre indication formelle

V) CONCLUSION

L'imagerie IRM de la région hypothalamo-hypophysaire est devenue indispensable à la prise en charge de l'insuffisance somatotrope. Elle confirme son diagnostic, permet d'en préciser sa cause, de définir les caractéristiques du déficit en GH (total ou partiel, isolé ou associé, transitoire ou définitif) de réaliser le suivi à des fins étiologiques et thérapeutiques du déficit en GH. L'IRM a donc supplanté les autres techniques d'imagerie notamment la TDM qui n'a qu'un intérêt très limité dans certaines pathologies. Une description précise des anomalies morphologiques observées est essentielle, certains éléments pronostiques découlant du phénotype et certains aspects étant très évocateurs d'une pathologie donnée. Cependant, dans de nombreux cas, la cause des anomalies observée reste encore inconnue.

En analysant les dossiers de 19 enfants ayant un déficit en GH avec anomalie radiologique à l'IRM suivis en consultation on a pu déduire que le déficit en GH est isolé quand on est devant une simple hypoplasie de l'antéhypophyse ou hypophyse grêle et que le déficit est multiple quand il s'agit de plusieurs anomalies radiologiques telles que le syndrome d'interruption de la tige pituitaire.

Le retard statural est sévère (moyenne de $-3DS$), son diagnostic est tardif (âge moyen de 11ans), avec une prédominance masculine. Le bilan hormonal a confirmé le diagnostic positif par la non réponse aux tests de stimulation de la GH et le dosage de l'IGF1 significativement abaissés. L'âge osseux a révélé un retard important de la maturation osseuse. Le bilan hormonal a conclu à un déficit complet chez la majorité des patients associé

à un déficit gonadotrope dans 4cas et un panhypopituitarisme dans 2 cas, et d'un déficit thyroïdienne dans deux cas.

Le déficit multiple est rencontré généralement dans notre série en cas des STIP dans 4 cas, alors le SITP est de fréquence non négligeable, sa présence est un marqueur de la sévérité et de la multiplicité de l'atteinte endocrinienne.

VI) RESUME :

Le déficit en hormone de croissance (GH) est une cause rare de retard statural. L'ensemble des données cliniques, radiologiques et hormonales le font suspecter

L'IRM joue un rôle fondamental dans l'étude de la pathologie hypophysaire de l'enfant. Elle permet d'authentifier une anomalie de l'axe hypothalamus-hypophysaire (dont les éléments cliniques et biologiques seuls ne parviennent pas parfois à en affirmer l'existence avec certitude) et d'en proposer parfois une étiologie.

Notre travail est une étude rétrospective et prospective colligeant 19 cas d'anomalie radiologique sur les données de l'IRM hypothalamohypophysaire associé à un déficit en GH au sein de service de pédiatrie au CHU Hassan II Fès

Notre objectif est de décrire et de corréliser les atteintes radiologiques sur l'IRM hypothalamohypophysaire aux manifestations cliniques, et biologiques du déficit hormonal en GH.

Dans notre série la moyenne d'âge de nos patients était 10 et 1/2 ; le sexe ratio était 1,37, le retard varie entre (-2,-4DS) pour la taille et le poids (-2,-4DS).le déficit en GH était total dans presque la totalité des cas. Un seul cas de déficit partiel.

Les anomalies radiologiques retrouvées dans notre série sont très variées : 6cas d'interruption totale de la tige pituitaire, 2

craniopharyngiomes, 3 cas de selle turcique vide, un cas de kyste arachnoïdien supra sellaire, micro adénome antéhypophysaire, kyste dermoïde et arachnoidocèle.

L'apport de l'IRM hypothalamo hypophysaire reste non négligeable, d'où sa réalisation systématique devant toute anomalie hypophysaire.

Bibliographie

1. Thèse faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie Mali

Pathologie hypophysaire dans le service de médecine interne de

L'hôpital du point «g» de Bamako 2003–2004

2. C. Garel , J. Léger

Imagerie de l'hypophyse chez l'enfant 2006

3. S. Fatio ;M. Dirlewanger

Traitement par hormone de croissance : phase de transition de l'enfance à

l'âge adulte Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 426–31

4. R. Mariani et al

Apports de l'IRM dans l'exploration de la région HH chez l'enfant

JCEM 1997 ; 82 :352–356

5. F. Castinetti, T. Brue

Imagerie hypophysaire

6–GIROD C et TROUILLAT J. Hypophyse : embryologie, anatomie et histologie.

Editions techniques. Encycl. Med. Chir. (Paris France),

Endocrinologie Nutrition, 10–017–A–10, 1993 ; 24p.

7– LINQUETTE M. Précis d'endocrinologie. 1ère édition. Paris : Masson, 1973

;884p.

8– LINQUETTE M. Précis d'endocrinologie. 1ère édition. Paris : Masson, 1973

;884p.

9. E. Szeszycki et al.

Les effets métaboliques de l'hormone de croissance Nutr. Clin. Métabol ; 10 :311–323.

10. Hashimoto Y, et al 2000

Exogenous 20 Kda growth hormone suppresses endogenous 22 Kda Gh secretion in normal men J clin endocrinol Metab 85 :601–606

11. 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

12. Gaytan F et al

Immunolocalisation of ghrelin and its functional receptors, in the cyclic human ovary, J Clin Endocrinol Metab 2003 Feb: 88(2):879–87.

13. 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

14. Torsello A, et al

Ghrelin and GH secretion Minerva Endocrinol 2002 dec ; 27(4):257–64

15. Dieguez C et al

Role of glucocorticoids in the neuroregulation of growth hormone secretion J Pediatr Endocrinol Metab 1996 jun;9 suppl3:255–60

16. Giustina A et al

Influence of thyroid hormones on the regulation of growth hormone Eur J Endocrinol 1995 Dec;133(6):646–653

17. 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

18. Bauman G

Growth hormone binding protein 2001.

J Pediatr Endocrinol Metab 2001 Apr; 14(4):355–75.

19. Tar A , et al

Evaluation of the growth hormone binding proteins in human plasma using high pressure liquid chromatography *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1202–1207.

20. Bougneres P. Boitard C,

Mesures de l'hormone de croissance, des IGFs et de leurs proteines porteuses, *Mt Medecine Thérapeutique Maladies de la croissance* Mai 1996 Hors série n°2.

21. Le Bouc Y,

Biologie des IGFs.

In : maladies de la croissance. Médecine thérapeutique.

ED John Libbey 1996: 2;22–31.

22. Martha PM, Bauman G, 1991

GHBP activity is inversely related to 24 hours GH released in normal boys, *J Clin Endocrinol Metabolic* 73 175–181.

23. Tauber M, et al

Differential regulation of serum GHBP during continuous infusion versus daily injection of recombinant human growth hormone in growth hormone deficient children, *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1135–1139.

24. Hokey SE et al

Regulation of GHBP in man: Comparison of gel chromatography and immunoprecipitation methods, *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 302–308.

25. Stiles A, D'Ercole A,

The insulin like growth factor and the lung, *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3:93–100.

26. Baruch Y, et al

Decreased serum GHBP in patient with liver cirrhosis, *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 777–780.

27. Postel–Vinay M et al,

Plasma GHBP activity is low in uraemic children, *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 45–7.

28. 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.

29. Hochberg Z,et al,

Regulation of growth hormone receptor and growth hormone binding protein by growth hormone pulsatility, *Metabolism* 1993 42:1771–1623.

30. 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

31. Waago H

Local treatment of ulcers in diabetic foot with GH

Lancet 1987: 1485

32. Jones J, Clemmons D,

Insuline-like growth factors and their binding proteins: biological actions,

Endoc REV 1995; 16:3-34.

33. 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

34. J .P Salles

Hormone de croissance et os

Unité d'endocrinologie, pathologie osseuse, hôpital des enfants CHU de toulouse.

35. Ziegler TR et al

The effects of rGH in adults receiving maintenance hemodialysis

Am j soc nephrol 1991; 2; 1130-5.

36. Merola B. Sofia M,et al,

Impairment of lung volumes and respiratory muscle strength in adulte patient

with GHD, J Clin Endocrinol Metab 1995; 133:680-685.

37. Torstein R, Nylens,

Growth hormone deficit in adults: a review,

An J Med Sci 1996; 311(4):13-156.

38. 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.

39. 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.

40. S.lopez et al

L'hormone de croissance stimule la prolifération des odontoblastes et des cellules pulpairees humaines

41. O'Sullivan A, Kelly J, Hoffman D. et al,

Body composition and energy expenditure in acromegaly, *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:381–386.

42. 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.

43. Natacha Bouhours–Nouet, Frédérique Gatelais, Régis Coutant

L'enfant petit avec déficit en hormone de croissance

Service d'endocrinologie–diabétologie pédiatrique, Pôle de l'enfant, CHU, mt pédiatrie, vol. 9, n° 4, juillet–août 2006

44. Arifa, N.; Léger, J.; Garel, C.; Czernichow, P.; Hassan, M. Cerebral anomalies associated with growth hormone deficiency in children: a key for the diagnosis? *Archives de Pédiatrie* vol. 6 issue 1 January, 1999. p. 14–21

45. CHEN S., LEGER J., GAREL C., HASSAN M., CZERNICHOW P. – Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis : anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by MRI and anterior pituitary function.. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1999, 84 : 2408–13.

46. TAUBER M ; MOULIN P., PIENKOWSKI C., JOURNET B ; ROCHICOLI P. Growth hormone (GH) retesting and auxiological data in 131 GH deficient patients after completion of treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82 : 352–356

47. MAGHNIÉ M ; STRIGAZZI C., TINELLI C., AUTELLI M., CISTERNINO M., LOCHE Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset : reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84 : 1324–28.

48– Tillmann V, Tang VWM, Hughes DG et al.

Magnetic resonance imaging of the hypothalamic–pituitary axis in the diagnosis of Growth Hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* (2000) 13 : 1577–1583

49– Bozzola M, Mengarda F, Sartirana P et al.

Long-term follow-up evaluation of magnetic resonance imaging in the prognosis of permanent GH deficiency. *Eur J Endocrinol* (2000) 143 : 493–496

50– Bozzola M, Adamsbaum C, Biscaldi I et al.

Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of Growth Hormone deficiency. Clin Endocrinol (1996) 45 : 21–26

51– Tauber M, Moulin P, Pienkowski C et al.

Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. J Clin Endocrinol Metab (1997) 82 : 352–356

52. 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.

53. Hellstron A, et al.

Children with septo optic dysplasia. How to improve and sharpen the diagnosis, Horm Res 2000; 53: 19–25.

54.S.Hamila, H.Maamri, W. Gamaoun, N.Arifa, L.Harzallah, R. Alouini, K.Tlili

imagerie de l'axe hypothalamo–hypophysaire chez l'enfant

55. R. SAOUAB, R.DAFIRI ,Hôpital d'Enfant – Maternité Rabat – MAROC

pathologie sellaire et supra–sellaire chez l'enfant (à propos de 32 cas)

56. Argyropoulou M, et al,

Height of normal pituitary gland as a function of age evaluated by magnetic resonance imaging in children,

Pediatr Radial 1998; 21: 247–249.

57. R. Van Effenterre*, A.–L. Boch

Les craniopharyngiomes anales d'endocrinologie Orphanet décembre 2007

58 Gleeson HK et al

Insuffisance somatotrope chez l'enfant JCEM 2004 ; 89 :

Langherhans cell hystiocytosis: a clonal proliferative disease, N Engl J. Med
1994; 331: 154–160

59. 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

60. Gluckman PD.

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

61. Pierre C. Sizomento, et al

Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and
adolescence, Growth Hormone and IGF research 2001. 11; 137–165.

62. Boguszewski M, et al

Spontaneous 24 hour growth profiles in prepubertal children bore small for
gestational age J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2599–2606

63. Bussieres L, et al

The use of insulin like Growth factor 1 reference values for the diagnosis of
growth hormone deficiency in pre-pubertal children, Clin Endocrinol (OXF)
2000 Jun; 52(6): 735–9.

64. Hirano T, et al

Height responses in complete idiopathic Growth Hormone deficient children
less than 3 years of age during Growth Hormone therapy. Executive

Committee of the international cooperative Growth study in Japan, *Endocr J* 1999 Mar; 46 suppl : S 1–4.

65. Coste J, Letrait , Carelle JC, et al.

Long term results of GH treatment in short stature children: a population registerbased study, *BNJ* 1997; 315: 708–713.129

66. Zamboni G, et al,

rhGH replacement therapy and bone metabolism in children,
J Pediatr Endocrinol 1993 Jan–Mar: 6(1): 33–7.

67. Drake M, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM,

Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocrin review* 2001; 22(4): 425–450.

68. Society for Growth Hormone research 2000,

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of children with GHD: summary statement of the GH research society workshop on GHD in childhood, *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3990–3993.

69. Ranke MB, Lindbeck, A,

Pubertal Growth in patient with idiopathic GHD, *KIGS biannual report* 1993; 10:27–36.

70. Consensus 2001

Critical evaluation of the safety of rhGH administration: statement from the Growth Hormone research society, *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1868–1870.130

71. Malozowski S, et al

Benign intracranial hypertension in children with GHD treated with GH, J
Pediatr 199; 126: 996–999. J Pediatr Endocrinol Metab 2002 Mai; 15 Suppl 2:
715–22.

72. Buyukgebiz A, et al

Localized lipoatrophy due to rrecombinent Growth Hormone therapy in a
child with 6.7 kilobase gene deletion isolated Growth Hormone deficiency,
J Pediatr Endocrinol Metab 1999 Jan–Feb; 12(1):95–7.

73. Malazowski S,

Prepubertal gynecomastia during GH therapy, J Pediatr 1995; 126: 659–661.