

I Revues générales

Retard staturo-pondéral : quand penser au rein ?

RÉSUMÉ : Le retard de croissance staturo-pondéral est fréquemment observé au cours de la maladie rénale chronique (MRC) de l'enfant, avec ou sans insuffisance rénale chronique. Les mécanismes et les étiologies responsables de ce retard de croissance sont multiples. Les anomalies hydro-électrolytiques (hypovolémie, hyponatrémie), l'acidose métabolique, le déséquilibre phosphocalcique, tous secondaires à la MRC, sont des facteurs responsables. Les toxines urémiques et les perturbations de l'axe somatotrope présentes dans l'insuffisance rénale chronique expliquent également ce retard de croissance.

Détecter une MRC devant le retard staturo-pondéral reste un challenge pour tout médecin (pédiatre ou généraliste), via une panoplie d'examen biologiques et radiologiques de première ligne. Ainsi, le traitement spécifique sera rapidement instauré par le médecin spécialiste et adapté en fonction de l'étiologie de la MRC. Le but ultime est d'obtenir une taille adulte normale.



H. DAHDOUH, C. DOSSIER
Service de Néphrologie pédiatrique,
Hôpital Robert Debré, PARIS.

La croissance staturo-pondérale est le premier reflet de l'état de santé et du bien-être de l'enfant. Le retard de croissance est une complication fréquente de la maladie rénale chronique (MRC) de l'enfant, accompagnée ou non d'une insuffisance rénale chronique. D'après le registre américain de MRC, 20 % des enfants avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 50 et 75 mL/min/1,73 m² avaient une taille inférieure au 3^e percentile [1]. Le retentissement psychosocial secondaire à une petite taille à l'âge adulte est important. L'intégration sociale et la réussite professionnelle sont étroitement liées à une taille normale [2]. Selon Furth *et al.*, le retard de croissance est associé à une augmentation du taux de mortalité et des hospitalisations chez les enfants ayant une insuffisance rénale terminale [3].

Généralités sur le retard de croissance staturo-pondérale

Le retard de croissance se définit par une taille inférieure à -2 déviations standard (DS) par rapport à la moyenne

des courbes de référence et/ou un ralentissement de la vitesse de croissance avec changement de couloir, et/ou un écart de plus de 1,5 DS entre la taille et la taille cible génétique [4]. Les facteurs intervenant dans la croissance staturo-pondérale de l'enfant dépendent de l'âge [4]. La croissance du nourrisson et du petit enfant est sous la dépendance essentielle de la nutrition et des facteurs génétiques. Ainsi, durant cette période de vie, toute maladie chronique peut altérer les apports caloriques et la croissance. Durant la phase pré-pubertaire, la croissance est sous la dépendance importante de l'axe GH/IGF1 (hormone de croissance/*insulin-like growth factor 1*) et des hormones thyroïdiennes. La poussée de croissance pubertaire est largement due à l'effet des stéroïdes sexuels sur le squelette mais également à une augmentation de la production de GH. Tous ces mécanismes sont perturbés dans la maladie rénale chronique de l'enfant [4].

Afin de penser au rein devant un retard de croissance, il est nécessaire d'en comprendre les mécanismes dans la MRC et

de connaître les principales pathologies rénales responsables.

Quels sont les facteurs responsables du ralentissement de la vitesse de croissance des enfants avec MRC ?

La physiopathologie du retard de croissance dans la MRC est multifactorielle. Les facteurs de risque suivants sont proposés [5] :

>>> L'âge au début de la MRC est un facteur essentiel. Un tiers de la croissance globale se déroule dans les deux premières années de vie. Un retard de croissance qui survient à cette période est donc difficile à rattraper [6]. De la même manière, les maladies rénales congénitales pour lesquelles la MRC débute à un âge plus précoce sont associées à un retard de croissance plus important que les maladies rénales acquises.

>>> Les anomalies hydroélectrolytiques secondaires à la MRC, en particulier l'hypovolémie et l'hyponatrémie, peuvent contribuer au retard de croissance. Le trouble du pouvoir de concentration des urines est observé dans le diabète insipide néphrogénique (DIN), la néphronophtise, les hypoplasies rénales sévères et les uropathies. La perte de sel existe dans les tubulopathies comme le syndrome de Bartter, la néphronophtise et les uropathies malformatives sévères. À noter que les tubulopathies s'accompagnent d'un retard statural alors que la fonction rénale est encore normale [7].

>>> L'acidose métabolique est responsable d'un retard de croissance. Elle est observée dans l'insuffisance rénale chronique, les tubulopathies, notamment l'acidose tubulaire rénale (ATR).

>>> Les toxines urémiques chez les insuffisants rénaux chroniques sont responsables d'une anorexie, de vomissements et donc d'une malnutrition

surtout protidique. La fuite urinaire de protéines dans les syndromes néphrotiques congénitaux et corticorésistants entraîne également une malnutrition. Les apports caloriques inadéquats vont affecter alors la croissance.

>>> La maladie osseuse secondaire au déficit en 1,25 OHD et à l'hyperparathyroïdie secondaire se développe fréquemment chez les enfants ayant une insuffisance rénale chronique. Cette ostéodystrophie rénale est associée à une altération de la croissance optimale. La déplétion en phosphate observée dans les tubulopathies proximales contribue également au retard de croissance.

>>> Les perturbations complexes de l'axe GH-IGF-protéines de liaison de l'IGF (IGFBP) sont notées dans l'insuffisance rénale chronique depuis les années 1960. Des études ultérieures ont montré que ces perturbations sont la principale cause de retard de croissance chez les enfants ayant une insuffisance rénale chronique [8]. Les taux de GH et d'IGF sont normaux mais le nombre de récepteurs hépatiques à la GH est diminué [9]. Le facteur le plus important est l'augmentation des IGFBP inhibitrices (IGFBP-1, 2, 4) faiblement dialysables [10] et dont la production hépatique augmente, ce qui entraîne une compétition des IGFBP avec le récepteur de l'IGF-1. En outre, la synthèse d'IGFBP-5, stimulatrice, est réduite [11]. Il en résulte donc une résistance partielle à la GH et à l'IGF-1.

>>> L'hypertension artérielle (HTA) sévère non contrôlée peut être responsable d'un retard de croissance. Chez l'enfant, l'HTA est souvent secondaire. Une étiologie est toujours à rechercher car elle est curable dans la majorité des cas : néphropathies chroniques, obstruction urinaire et cicatrices rénales, maladies rénovasculaires isolées (dysplasie fibromusculaire, artériopathie calcifiante diffuse) ou syndromes (neuroectodermoses, syndrome de Williams-Beuren, pseudoxanthome

élastique), phéochromocytome et paragangliome, HTA monogénique, HTA endocrine [12].

>>> L'infection urinaire chez le nouveau-né et les nourrissons de moins de 3 mois peut parfois se manifester par une anorexie ou une mauvaise prise pondérale. La fièvre est inconstante [13]. Chez 160 nourrissons ictériques de moins de 8 semaines, une étude a montré qu'il existait une infection urinaire chez 12 d'entre eux (7,5 %) [14]. L'ECBU doit être systématique en cas d'ictère pathologique du nouveau-né ou d'étiologie inconnue [15], de même que l'hémoculture [16]. Il peut exister dans ce contexte un pseudohypoadrénisme associant hyponatrémie et hyperkaliémie.

>>> Un facteur supplémentaire qui est fréquemment négligé lors de l'évaluation de la croissance chez les enfants atteints de MRC est le **potentiel génétique**, déterminé par la taille des parents.

Comment s'orienter vers une MRC devant un retard de croissance ?

La démarche diagnostique devant tout retard de croissance impose la recherche d'une maladie chronique. Ainsi, l'évaluation clinique et biologique de première ligne doit permettre d'écarter ou identifier les signes d'une maladie rénale.

1. Interrogatoire

L'interrogatoire doit s'intéresser à la période anténatale. L'échographie a pu identifier une anomalie des reins et/ou des voies urinaires, un oligoanamnios ou à l'inverse un hydramnios, qui oriente vers un syndrome de Bartter. La symptomatologie clinique des MRC est peu spécifique. Un syndrome polyuro-polydipsique oriente vers une tubulopathie. L'anorexie, l'asthénie et les vomissements sont souvent observés dans l'insuffisance rénale chronique sévère.

I Revues générales

2. Examen clinique

La mesure de la pression artérielle fait partie de l'examen clinique systématique à partir de l'âge de 3 ans et plus précocement en cas de contexte particulier (antécédent de prématurité, cardiopathie, uropathie, infection d'urine). La bandelette urinaire constitue un moyen rapide et efficace de dépistage d'une atteinte rénale : protéinurie, glycosurie, hématurie.

3. Bilan biologique

Le bilan biologique à réaliser devant un retard statural comprend une numération de la formule sanguine à la recherche d'une anémie, un ionogramme sanguin avec réserve alcaline et dosage de la protidémie, une évaluation de la fonction rénale avec urée et créatinine, un dosage de la calcémie et phosphatémie, une bandelette urinaire pour dépistage de protéinurie, hématurie, glycosurie. Un bilan de seconde ligne sera envisagé selon les premiers résultats et l'orientation diagnostique.

4. Bilan radiologique

Le retard de maturation osseuse (âge osseux inférieur ou égal à l'âge civil) et l'altération de la vitesse de croissance orientent vers une pathologie chronique, y compris l'insuffisance rénale chronique. À noter que le ralentissement statural peut apparaître dès que le DFG devient inférieur à 50 mL/min/1,73 m² [4]. L'échographie rénale est faite en deuxième intention à la recherche de maladies congénitales du rein et des voies urinaires.

Principales causes rénales de retard staturo-pondéral

Pour rappel, la MRC est définie par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale pouvant être des anomalies morphologiques à l'imagerie, des anomalies histologiques

sur la biopsie rénale, des anomalies biologiques sanguines (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) ou urinaires (protéinurie, hématurie, leucocyturie) [17]. Les **anomalies congénitales du rein et des voies urinaires** (hypodysplasies rénales et uropathies) constituent 50 à 60 % des causes de MRC de l'enfant. Les autres grandes causes sont les **néphropathies glomérulaires** (syndrome néphrotique idiopathique, glomérulonéphrite, purpura rhumatoïde, maladie de Berger, lupus érythémateux disséminé..., 5 à 15 %) et les **néphropathies héréditaires** (tubulopathie, néphronophthie, polykystose, syndrome néphrotique congénital, syndrome d'Alport..., 10 à 20 %) [18].

Le **syndrome de Fanconi** correspond à une insuffisance tubulaire proximale globale avec fuite urinaire de sodium, de potassium, de phosphate, de calcium, de bicarbonate, d'acide urique, de glucose, d'acides aminés et de protéines de masse moléculaire inférieure à 60 kDa (notamment α 1- et β 2-microglobulines, *retinol-binding protein*). Les étiologies sont nombreuses : idiopathiques, héréditaires (cystinose, syndrome de Dent, syndrome de Lowe, intolérance au fructose, galactosémie, tyrosinémie, maladie de Wilson, syndrome de Fanconi-Bickel, cytopathies mitochondriales...) ou acquises (médicamenteuses : gentamicine, isofosfamide, cisplatine, acide valproïque, cidofovir, déférasirox ; toxiques : métaux lourds, colle, acide aristolochique). Les principales circonstances de découverte sont, en plus du retard de croissance, une polyurie-polydipsie, des épisodes de déshydratation aiguë, une asthénie et des crampes musculaires secondaires à l'hypokaliémie, une polypnée secondaire à l'acidose métabolique et des signes de rachitisme hypophosphatémique. Les données biologiques sont la résultante de l'insuffisance tubulaire proximale : acidose métabolique avec pH urinaire > 5,5, hypokaliémie avec une fraction d'excrétion du potassium > 15 %, hypophosphatémie, hypouricémie, hémococoncentration, glycosurie orthoglycémique, hyperuricurie,

hypercalciurie, aminoacidurie généralisée, protéinurie tubulaire.

Le **syndrome de Bartter** est une maladie héréditaire caractérisée par un syndrome de perte de sel dans l'anse de Henlé. Il en résulte une alcalose hypokaliémique, un hyperréninisme avec hyperaldostérone sans hypertension artérielle et une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire. La gravité tient à la polyurie et à la déshydratation extracellulaire.

Le **diabète insipide néphrogénique** se manifeste par un syndrome polyuro-polydipsique associé à une hypernatrémie hyperosmolaire avec une osmolalité urinaire inférieure à 200 mOsm/kg, persistant au test de restriction hydrique. Il n'y a pas ou peu de réponse à la desmopressine, à la différence du diabète insipide central.

La **néphronophthie** est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique héréditaire évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. Le premier signe est un syndrome polyuro-polydipsique. Il existe des affections extrarénales essentiellement oculaires et cérébrales.

L'**acidose tubulaire rénale** résulte de l'altération de la récupération proximale des bicarbonates (ATR proximale) ou d'une atteinte de l'excrétion distale des protons (ATR distale). Elle peut être primitive (génétique) ou secondaire (acquise). Les ATR d'origine génétique se révèlent souvent par un retard de croissance, des vomissements, une déshydratation chronique et des difficultés alimentaires. Le diagnostic se pose souvent sur l'analyse du tableau biologique sanguin, qui montre une acidose métabolique hyperchlorémique avec un trou anionique sanguin normal, et urinaire (pH urinaire < 5,5 dans l'ATR proximale, > 5,5 dans l'ATR distale). Dans l'ATR proximale, on observe les stigmates biologiques du syndrome de Fanconi. Dans l'ATR distale, il existe une néphrocalcinose par hypercalciurie et hypocitraturie.

POINTS FORTS

- Mécanismes du retard de croissance dans la MRC : l'âge au début de la MRC, les anomalies hydroélectrolytiques secondaires à la MRC (hypovolémie, hyponatrémie), l'acidose métabolique, les toxines urémiques, la malnutrition, l'ostéodystrophie rénale, la déplétion en phosphate, les perturbations complexes de l'axe de GH-IGF-IGFBP, l'hypertension artérielle sévère, l'infection urinaire chez le nouveau-né et les nourrissons de moins de 3 mois, le potentiel génétique.
- Orientation vers une MRC devant un retard de croissance :
 - interrogatoire : échographie anténatale (anomalie des reins et/ou des voies urinaires, quantité du liquide amniotique), syndrome polyuro-polydipsique, altération de l'état général ;
 - examen clinique : mesure de pression artérielle, bandelette urinaire ;
 - bilan biologique de première ligne : numération de la formule sanguine, ionogramme sanguin avec réserve alcaline, protidémie, urée et créatinine, calcémie et phosphatémie, examen général des urines ;
 - bilan radiologique : âge osseux, échographie rénale.

Quel est le traitement du retard de croissance dans la MRC ?

Le diagnostic précoce de la MRC va permettre au médecin spécialiste d'initier rapidement le traitement adéquat visant à corriger les anomalies hydroélectrolytiques ou nutritionnelles secondaires [19]. Il s'agit d'une étape thérapeutique cruciale mais difficile à atteindre, surtout chez les plus jeunes enfants et chez ceux souffrant d'une anorexie sévère. Quand la simple voie buccale s'avère donc insuffisante, démarrer une nutrition entérale sur sonde nasogastrique voire sur gastrostomie [20] sera la meilleure alternative afin de procurer les apports caloriques ou hydriques nécessaires, selon la pathologie causale. Dans le cas de l'insuffisance rénale chronique, la prévention de l'ostéodystrophie rénale et l'hyperparathyroïdie par la supplémentation vitamino-calcique doit être mise en place dès que le DFG est inférieur à 70 mL/min/1,73 m² [19].

Le traitement par hormone de croissance recombinante (rhGH) est mis en place uniquement après adaptation des apports caloriques, correction de l'anémie, des troubles phosphocalciques et de l'acidose métabolique (la réserve alcaline doit être ≥ 23 mmol/L) [17]. Si, malgré ces mesures correctrices, la taille reste $< -1,88$ DS ou la vitesse de croissance est < -1 DS, le traitement par rhGH est initié à la dose maximale de 28 UI/m²/semaine (ou 0,05 mg/kg/jour) [21]. Il est recommandé de ne pas démarrer le traitement par rhGH s'il existe une hyperparathyroïdie sévère, cela favorise les déformations osseuses [22].

Conclusion

Avant l'ère des traitements spécifiques de la MRC (y compris la dialyse et la transplantation rénale), les efforts de recherche visant à déterminer les aspects étiologiques et thérapeutiques du retard de croissance secondaire à la MRC étaient limités. Cependant, dans la

perspective de prolonger et d'améliorer la qualité de vie des enfants malades du rein, comprendre les étiologies du retard de croissance et trouver la meilleure prise en charge est devenue une préoccupation majeure des néphrologues pédiatres. L'objectif est d'obtenir une taille normale à l'âge adulte.

Nous avons revu dans cet article les principaux mécanismes et étiologies du retard de croissance dans la MRC ainsi que la démarche diagnostique à suivre. Chaque pédiatre ou médecin généraliste est donc apte dans sa pratique quotidienne à dépister précocement une MRC devant un retard de croissance.

BIBLIOGRAPHIE

1. TALLEY L, STABLEIN D. North American pediatric renal trials and collaborative studies: NAPRTCS 2006 annual report. Boston MA: NAPRTCS; 2006.
2. ROSENKRANZ J, REICHWALD-KLUGGER E, OH J *et al*. Psychosocial rehabilitation and satisfaction with life in adults with childhood-onset of end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*, 2005;20: 1288-1294.
3. FURTH SL, HWANG W, YANG C *et al*. Growth Failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*, 2002;17:450-455.
4. BELTRAND J, POLAK M. Retard de croissance staturo-pondéral : diagnostique et prise en charge. *EMC – AKOS (Traité de médecine)*, 2016;11:1-5 [Article 3-0740].
5. TÖNSHOFF B, FINE RN. Growth and growth hormone treatment in children with chronic renal insufficiency. In: NISSENSON AR (ed). *Clinical dialysis*. McGraw-Hill, New York, 2005:611-651.
6. HAFFNER D, WUHL E, SCHAEFER F *et al*. Factors predictive of the short and long-term efficacy of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1998;9:1899-1907.
7. LICHTENBERGER-GESLIN L, BACCHETTA J, BERTHOLET-THOMAS A *et al*. Tubulopathies. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses*, 2015;10:1-16 [Article 4-084-A-10].

Revue générale

8. MAHESH S, KASKEL F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2008;23:41-48.
9. RASHID R, NEILL E, MAXWELL H *et al*. Growth and body composition in children with chronic kidney disease. *Br J Nutr*, 2007;97:232-238.
10. REES L, SHAW V. Nutrition in children with CRF and on dialysis. *Pediatr Nephrol*, 2007;22:1689-1702.
11. ULINSKI T, MOHAN S, KIEPE D *et al*. Serum insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 and IGFBP-5 in children with chronic renal failure: relationship to growth and glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol*, 2000;14:589-597.
12. DESCHÈNES G. Diagnostic de l'hypertension artérielle de l'enfant. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses*, 2008;1-11 [Article 4-078-G-40].
13. GRAPIN-DAGORNO C, DUNAND O, BENSMAN A. Infections urinaires et reflux vésico-urétéral de l'enfant. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses*, 2015;10:1-11 [Article 4-085-A-10].
14. GARCIA FJ, NAGER AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy *Pediatrics*, 2002;109:846-851.
15. SHAHIAN M, RASHTIAN P, KALANI M. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection *Int J Infect Dis*, 2012;16:e487-e490.
16. KANELLOPOULOS TA, SALAKOS C, SPILIOPOULOU I *et al*. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*, 2006;21:1131-1137.
17. PIETREMENT C, ALLAIN-LAUNAY E, BACCHETTA J *et al*. Diagnosis and management of chronic kidney disease in children: Guidelines of the French Society of Pediatric Nephrology. *Arch Pediatr*, 2016;23:1191-1200.
18. HARABAT J, MACHER MA, ROCHE S *et al*. Enfants et adolescents en IRCT. Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN) – Rapport annuel 2013 : Agence de la biomédecine.
19. CABROL S, KARRAY M, DESCHÈNES G *et al*. Troubles de la croissance chez l'enfant atteint de néphropathie. *EMC - Néphrologie*, 1997;10:1-0 [Article 18-064-C-10].
20. GUILLOT M, BROYER M, CATHELINÉAU L. Nutrition entérale à débit constant en néphrologie pédiatrique. *Arch Fr Pediatr*, 1980;37:497-505.
21. VIMALACHANDRA D, HODSON EM, WILLIS NS *et al*. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;CD003264.
22. BACCHETTA J, HARABAT J, COCHAT P *et al*. The consequences of chronic kidney disease on bone metabolism and growth in children. *Nephrol Dial Transplant*, 2012;27:3063-3071.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.