

## Questions flash – Endocrinologie pédiatrique

### Poussée mammaire du nourrisson, quand s'inquiéter ?

→ **A.-S. LAMBERT**

Pédiatrie, Endocrinologie et diabète de l'enfant, hôpital Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Il convient de différencier trois situations distinctes :

- la crise génitale ;
- la prémature thélarche ;
- la puberté précoce.

La crise génitale correspond à l'ensemble des manifestations génitales physiologiques chez le garçon et la fille (développement mammaire, métrorragies mucosanglantes ou hydrocèle) survenant dans la première semaine de vie. Elle est due à la privation brutale de l'imprégnation hormonale estroprogestative.

La prémature thélarche [1] correspond au développement prématuré isolé des seins après la crise génitale et avant l'âge de 8 ans. Le principal diagnostic différentiel est la puberté précoce. L'inquiétude des parents est fréquente.

Faire la distinction entre les deux conditions sur le plan clinique peut aider les patientes à éviter des tests inutiles [2]. Les pédiatres peuvent jouer un rôle essentiel en rassurant les familles et en aidant à soulager l'anxiété des parents.

La prémature thélarche survient le plus souvent chez la fille entre 6 mois et 3 ans (le plus souvent avant 2 ans). Le développement mammaire est uni ou bilatéral. Une crise génitale est souvent retrouvée au cours des premières semaines de vie. Ce développement mammaire isolé signifie, comme son nom l'indique, qu'il n'est associé à aucun autre signe de développement pubertaire : c'est-à-dire sans accélération de la vitesse de croissance, ni pilosité pubienne. Il est également le plus souvent peu évolutif. L'évolution va vers une régression spontanée dans la majorité des cas à 3 ans. En l'absence de régression, un avis spécialisé peut être demandé.

Ce développement mammaire peut cependant être, chez la fille, le premier signe d'une puberté vraie à son début et nécessiter, par conséquent, une surveillance attentive clinique (caractères sexuels secondaires, vitesse de croissance).

Devant ce tableau isolé (**fig. 1**), il n'y a pas d'indication à réaliser des examens complémentaires. Cependant, en cas de doute, une échographie pelvienne peut être prescrite à la recherche de signes d'imprégnation estrogénique (taille utérine > 35 mm, aspect des ovaires) afin de se rassurer. Un avis endocrinologique pourra évidemment être demandé au moindre doute.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. KHOKHAR A, MOJICA A. Premature Thelarche. *Pediatr Ann*, 2018;47:e12-e15.
2. PESCOVITZ OH, HENCH KD, BARNES KM *et al.* Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988;67:474-479.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

### Petite taille de la verge : quand s'inquiéter ?

→ **A.-S. LAMBERT**

Pédiatrie, Endocrinologie et diabète de l'enfant, hôpital Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Le micropénis se définit comme une hypoplasie congénitale de la verge, une insuffisance de développement mais de configuration anatomique normale [1]. L'examen clinique est essentiel et doit éliminer, en premier lieu, un pénis enfoui dans le tissu adipeux, un pénis enlisé, avec implantation antérieure du scrotum, voire une verge coudée. La recherche d'un hypospadias et d'une cryptorchidie doit être systématique. L'évaluation de la cinétique de croissance ne doit pas être négligée chez l'enfant. Lors de l'examen clinique, temps essentiel du diagnostic, l'évaluation rigoureuse de la longueur de la verge doit être réalisée chez l'enfant allongé.

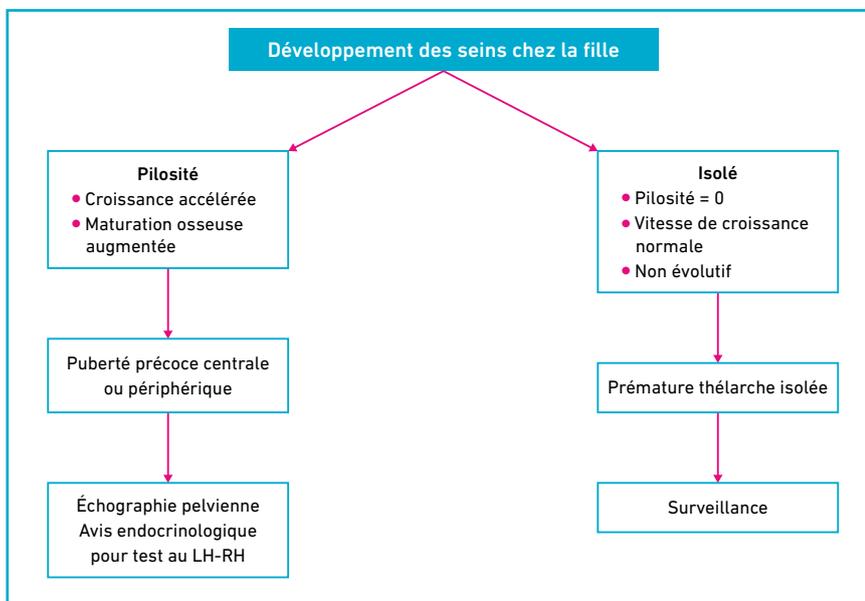


Fig. 1 : Développement isolé des seins chez les filles.

## Questions flash – Endocrinologie pédiatrique

La longueur de la verge est mesurée sur sa face dorsale, de la racine à l'extrémité du gland, en traction légère mais pas en extension, ni en érection. La longueur est le meilleur critère diagnostique. Elle doit être comparée aux valeurs des tables de référence, telle la courbe de Schonfeld et Flatau. Le diagnostic de micropénis est évoqué si la longueur de la verge est inférieure à deux déviations standard de la valeur moyenne, c'est-à-dire : < 2,5 cm à la naissance ; < 4 - 5 cm à l'entrée en puberté ; < 8 cm à la puberté [2].

La longueur de la verge est directement dépendante de la testostérone. À la 8<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, les cellules de Leydig apparaissent dans le testicule. Sous l'effet de la stimulation par les gonadotrophines chorioniques (hCG) d'origine placentaire, elles produisent de la testostérone. Celle-ci est convertie en dihydro-

testostérone (DHT). La testostérone et la DHT vont viriliser les organes génitaux et, en particulier, transformer le bourgeon génital en verge. La différenciation de la verge avec un urètre pénien est complète à 12 SA. Durant les deuxième et troisième trimestres de gestation, la sécrétion de testostérone est stimulée par la sécrétion par l'hypophyse fœtale de gonadotrophines (en particulier l'hormone lutéinisante, LH). Après la naissance, **un pic de LH et de testostérone** survient entre la 12<sup>e</sup> et la 36<sup>e</sup> heure de vie, puis à partir de 15 jours de vie et pendant les 6 premiers mois de vie. Cette période d'activité hormonale est à l'origine de la synthèse des hormones hypophysaires FSH et LH qui vont stimuler la synthèse des hormones leydigiennes (testostérone) et sertoliennes (AMH et inhibine B), fenêtre indispensable au développement des cellules germinales et donc à la fertilité future.

Le micropénis est donc directement la conséquence d'une dysgénésie testiculaire, d'un trouble de synthèse de la testostérone ou bien d'une résistance aux androgènes. Il est important de bien le diagnostiquer le plus précocement possible afin de pouvoir faire une enquête étiologique adaptée. En période néonatale : il convient notamment de ne pas méconnaître un hypopituitarisme en dosant rapidement la glycémie, reflet d'un éventuel déficit corticotrope et/ou somatotrope potentiellement dangereux pour le nouveau-né puis de rechercher un déficit gonadotrope. S'il est associé à d'autres anomalies (hypospadias notamment) : l'hypothèse d'une variation du développement génital et/ou d'une origine syndromique est à discuter. Par la suite, l'axe gonadotrope étant au repos jusqu'à la puberté, l'enquête étiologique est plus limitée et l'analyse et le suivi de la croissance en consultation sont de rigueur [3]. Un ralentissement de la vitesse de croissance pourra faire suspecter un déficit somatotrope. Sur le plan gonadotrope, le dosage des hormones sertoliennes (AMH et inhibine B) peuvent faire supposer un déficit en cas de valeurs basses. Un caryotype pourra également être réalisé à la recherche d'un syndrome de Klinefelter.

L'ensemble des étiologies à rechercher, quel que soit l'âge, est résumé dans le **tableau I**.

Etiologies	Biologie à réaliser			
	À la naissance – 4,5 mois	Enfance	Puberté	
<b>Insuffisances hypophysaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Déficit isolé en LH/FSH : – sans autre anomalie – inclus dans un syndrome (Kallmann de Morsier, Prader-Willi, CHARGE...)</li> <li>● Déficit hypophysaire multiple</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Glycémie +++</li> <li>● IGF1, cortisol, T4L, TSH, PRL</li> <li>● FSH, LH</li> <li>● Testostérone, AMH, inhibine B</li> <li>● IRM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Glycémie, courbe de croissance</li> <li>● IGF1, cortisol, T4L, TSH, PRL</li> <li>● AMH, inhibine B</li> <li>● IRM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Glycémie, courbe de croissance</li> <li>● IGF1, cortisol, T4L, TSH, PRL</li> <li>● FSH, LH</li> <li>● Testostérone, AMH, inhibine B</li> <li>● IRM</li> </ul>
<b>Insuffisances testiculaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anorchidie</li> <li>● Inclus dans un syndrome (Klinefelter...)</li> <li>● Dysgénésies gonadiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Discuter caryotype</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Discuter caryotype</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Discuter caryotype</li> </ul>
<b>Insensibilité partielle aux androgènes</b>				
<b>Idiopathique</b>				
<b>Associé à d'autres anomalies congénitales</b>				

Tableau I : Étiologies à rechercher en fonction de l'âge.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BOUVATTIER C. Micropénis [Micropenis]. *Arch Pediatr*, 2014;21:665-669.
2. FUJIEDA K, MATSUURA N. Growth and maturation in the male genitalia from birth to adolescence. I. Change of testicular volume. *Acta Paediatr Jpn*, 1987;29:214-219.
3. SCHONFELD WA, BEEBE G. Normal growth and variations in the male genitalia from birth to maturity. *J Urol*, 1942.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Insuffisance surrénale post-corticothérapie, mythe ou réalité ?

→ **A.-S. LAMBERT**

Pédiatrie, Endocrinologie et diabète de l'enfant, hôpital Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

La corticothérapie est un traitement très fréquemment prescrit. En effet, 3 % de la population mondiale reçoit des glucocorticoïdes, dont 1 % de façon chronique. L'insuffisance corticotrope secondaire à une corticothérapie est l'une des complications les plus fréquentes d'un traitement prolongé par glucocorticoïdes. Selon une revue de la littérature de 2015, le risque de développer une insuffisance corticotrope après une corticothérapie est estimé à 48,7 % [1]. Dans la majorité des cas, l'insuffisance corticotrope est peu symptomatique. Elle s'accompagne de signes aspécifiques, tels que l'asthénie ou des douleurs, mais peut également entraîner des conséquences plus sévères, notamment en cas de décompensation aiguë.

Le risque est dépendant du type de glucocorticoïde utilisé, de la dose prescrite (dose > dose recommandée et sur une durée prolongée), de la voie utilisée et donc du type de pathologie traitée (fortes doses de corticoïdes sur des périodes relativement brèves : traitement d'induction ou réinduction des hémopathies malignes, corticothérapie prolongée des maladies inflammatoires (maladies de système) ou corticodépendantes : doses variables avec réascension possible à l'occasion des rechutes de la maladie, corticothérapie prolongée à visée immunosuppressive post-greffe). Les situations à risque d'insuffisance surrénalienne sont principalement toutes les situations de stress (épisode infectieux, traumatisme, arrêt brutal du traitement) [2].

En l'absence de symptômes spécifiques, le diagnostic repose sur l'évaluation

biologique de l'axe corticotrope. Le gold standard est l'hypoglycémie insulinique mais il est peu utilisé en pédiatrie dans cette indication, du fait de complications sévères liées à l'hypoglycémie profonde chez l'enfant. Le plus utilisé est le test au synacthène faible dose 1 µg, qui permet de stimuler la corticosurrénale en mimant un stress. On considère le test positif si, en réponse, le cortisol est > 500 nmol/L.

Une étude réalisée par le Dr Laulhé (hôpital Robert-Debré), sous la direction du Dr Martinerie, a tenté d'évaluer la corrélation entre le cortisol en début de test et le résultat du test au synacthène chez des patients, avec une suspicion d'insuffisance corticotrope post corticothérapie, afin de faciliter le dépistage de cette complication fréquente. Deux seuils de cortisol ont pu être extraits, permettant de prédire le résultat du test au synac-

thène. Un cortisol plasmatique en début de test inférieur à 144 nmol/L permettait de diagnostiquer une insuffisance corticotrope post-corticothérapie avec une spécificité de 95 % alors qu'un cortisol plasmatique > 317 nmol/L permettait d'éliminer le diagnostic avec une sensibilité de 94 %. Les valeurs de cortisol entre 144 et 317 nmol/L ne permettaient pas de prédire la réponse de l'axe corticotrope en cas de stress. L'utilisation de ces seuils permettraient d'éliminer 50 % des tests au synacthène (fig.1).

Le dépistage de l'insuffisance corticotrope, dans le cadre d'une corticothérapie prolongée (>3 semaines), et à dose élevée (>3 mg/m<sup>2</sup> d'équivalent prednisone et/ou signes cliniques), pourrait donc être facilité par le dosage du cortisol plasmatique le matin à 8 h après 24 h d'arrêt de l'hydrocortisone. En parallèle, l'éducation des familles sur les situa-

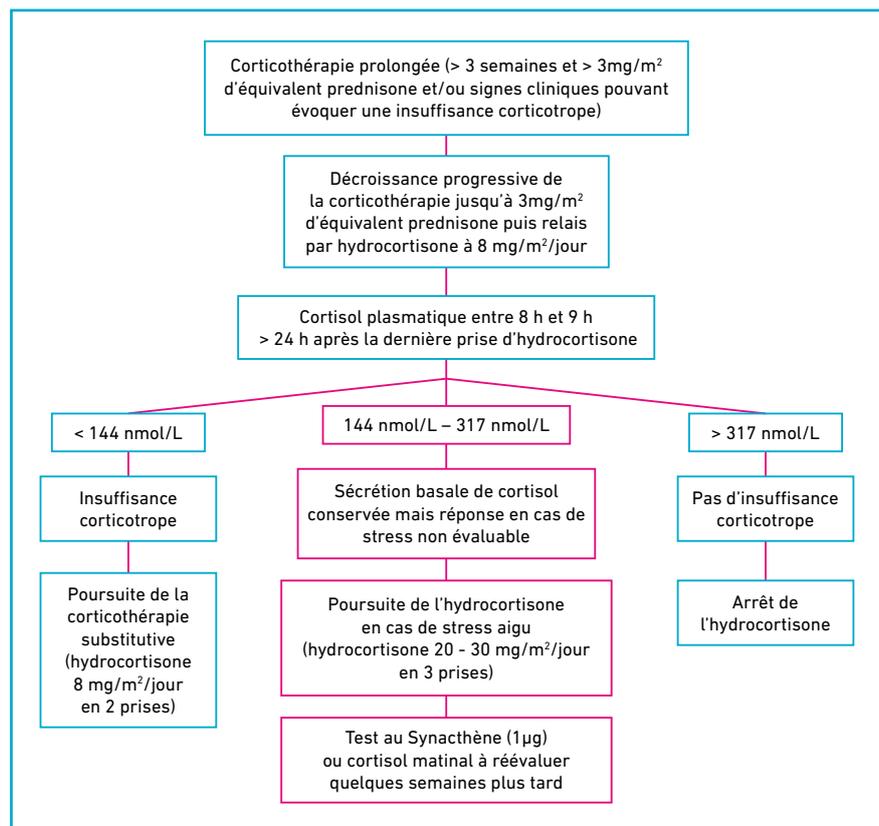


Fig. 1 : Proposition de prise en charge dans le cadre du dépistage de l'insuffisance surrénalienne (adaptée des Dr Laulhé et Martinerie).

## Questions flash – Endocrinologie pédiatrique

tions à risque de décompensation (stress, infection) est indispensable.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BROERSEN LH, PEREIRA AM, JØRGENSEN JO *et al.* adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:2171-2180.
2. PRETE A, BANCOS I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ*, 2021;374:n1380.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

### Suivi des nouveaux-nés petits pour l'âge gestationnel : quand adresser au pédiatre endocrinologue ?

#### → T. EDOUARD

Unité d'Endocrinologie, Maladies osseuses et Génétique, Hôpital des Enfants, TOULOUSE.

Le terme de retard de croissance intra-utérin (RCIU) est habituellement réservé aux enfants pour lesquels la preuve du début fœtal du retard de croissance a été faite (échographie anténatale par exemple). Il est préférable d'utiliser, pour les enfants ayant un petit poids et/ou une petite taille de naissance, le terme de "petit pour l'âge gestationnel" (*small for gestational age* des Anglo-Saxons, SGA). Le SGA est habituellement défini par un poids inférieur au 10<sup>e</sup> percentile pour l'âge gestationnel selon les courbes de référence; le SGA sévère correspondant à un poids inférieur au 3<sup>e</sup> percentile. Les courbes de référence habituellement utilisées pour définir le SGA sont les courbes AUDIPOG (<https://www.audi-pog.net/>) qui prennent en compte l'âge gestationnel mais également le genre, la taille maternelle et la parité.

Hormis les morbidités périnatales associées au SGA (asphyxie périnatale, hypothermie et troubles métaboliques, polyglobulie, surmortalité), il existe également des complications à long terme, notamment endocriniennes (retard de croissance, prématurité pubarche, puberté avancée) et métaboliques (syndrome métabolique).

Concernant la croissance staturale, il existe un rattrapage statural précoce (principalement les six premiers mois de vie) chez la majorité des nourrissons. Cependant, environ 10 à 15 % d'enfants nés SGA ne rattrapent pas leur retard statural et sont à risque de **petite taille** à l'âge adulte. En l'absence de rattrapage statural à l'âge de 2 ans (ou avant, si signes de déficit hormonaux), le nourrisson doit être adressé à un pédiatre endocrinologue pour éliminer une pathologie hormonale, génétique ou osseuse. Un des syndromes les plus fréquents est le syndrome de Silver-Russel qui associe un retard statural secondaire à un SGA, une macrocéphalie relative (périmètre crânien conservé contrastant avec le retard de taille) avec un front large et bombant et des difficultés d'alimentation avec insuffisance pondérale chez le nourrisson. Quelle que soit l'étiologie, un traitement par hormone de croissance recombinante peut être discuté chez ces enfants nés SGA, lorsque le retard statural reste inférieur à -3 DS après l'âge de 4 ans.

Hormis le retard statural, la **prématurité pubarche** est plus fréquente et prononcée chez ces enfants, d'autant plus qu'il existe un rattrapage pondéral post-natal rapide. Cette prématurité pubarche peut être associée à une **puberté avancée rapidement évolutive** qui s'accompagne d'une progression rapide de l'âge osseux et d'un moins bon pic de croissance pubertaire. Par conséquent, il convient d'être vigilant chez ces enfants sur l'apparition précoce d'une pilosité pubienne (avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon) ou de signes de puberté précoce et les adresser à un pédiatre endocrinologue au moindre doute.

Enfin, les enfants nés SGA justifient une surveillance particulière du fait d'un **risque métabolique et cardiovasculaire** (obésité, hypertension artérielle, intolérance au glucose et diabète, syndrome métabolique) supérieur à celui de la population générale. Ce risque métabolique est d'autant plus important qu'il existe un rattrapage pondéral rapide dans les premières années de vie. Il est important d'informer les familles sur les règles hygiéno-diététiques chez ces enfants (bon équilibre alimentaire et activité physique) et la nécessité d'une surveillance régulière de la croissance staturale et pondérale. En cas de prise de poids excessive ou de facteurs de risque, un bilan métabolique (glycémie, insulïnémie, profil lipidique) peut être discuté.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- VERKAUSKIENE R, PETRAITIENE I, ALBERTSSON WIKLAND K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr*, 2013;80:69-77.
- NETCHINEI, VANDERSTEEN M, LOPEZ-BERMEJO A *et al.* New Horizons in Short Children Born Small for Gestational Age. *Front Pediatr*, 2021;9:655931.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

### Avance staturale : quand faut-il s'inquiéter ?

#### → T. EDOUARD

Unité d'Endocrinologie, Maladies osseuses et Génétique, Hôpital des Enfants, TOULOUSE.

L' **avance staturale** est définie par une taille supérieure à deux déviations standards (DS) selon les courbes de la population générale et/ou une taille supérieure à 1,5 DS par rapport à la taille cible génétique et/ou une accélération de la vitesse de croissance.

L'avance staturale (comme le retard de taille) est un "symptôme" qui doit toujours être exploré. Ainsi, même si le bilan étiologique est le plus souvent négatif, il est important d'identifier les causes traitables (troubles hormonaux par exemple) ou des pathologies (souvent génétiques) associées à des complications (par exemple anévrisme aortique dans le syndrome de Marfan, prédisposition tumorale dans le syndrome de Wiedemann-Beckwith) (**fig. 1**).

L'étude de la courbe de croissance staturo-pondérale, l'interrogatoire, l'examen clinique (à la recherche de signes associés) et des examens complémentaires simples (âge osseux) sont primordiaux pour rechercher des arguments en faveur d'une grande taille pathologique.

Une accélération de la vitesse de croissance associée à une avance d'âge osseux oriente vers une **pathologie endocri-**

**nienne**. L'évaluation clinique recherche alors les signes associés aux différentes étiologies : augmentation de l'indice de masse corporelle dans l'obésité, développement des caractères sexuels secondaires (développement des seins avant 8 ans chez la fille et augmentation du volume testiculaire avant 9 ans chez le garçon) dans la puberté précoce, signes d'hyperandrogénie (acné, hirsutisme, hypertrophie clitoridienne) dans les pathologies surrénaliennes congénitales (hyperplasie congénitale des surrénales) ou acquises (corticosurréalome), diminution des résultats scolaires, perte de poids et signes fonctionnels (hyperactivité, troubles du sommeil, tachycardie, diarrhée) dans l'hyperthyroïdie. L'acromégalo-gigantisme est une pathologie très rare chez l'enfant. Les dosages hormonaux seront orientés en fonction de l'orientation diagnostique.

Une **pathologie génétique** est principalement évoquée devant des signes

associés à la grande taille (notamment retard des acquisitions psychomotrices et des apprentissages, grande taille disproportionnée, signes faciaux, micro ou macrocéphalie, signes squelettiques, malformations). Dans ces pathologies, la vitesse de croissance est le plus souvent régulière et l'âge osseux en rapport avec l'âge chronologique (à l'exception de certaines causes syndromiques associées à une avance d'âge osseux, comme le syndrome de Sotos). En fonction de l'orientation diagnostique, des examens complémentaires peuvent être prescrits (par exemple, consultation ophtalmologique avec fond d'œil et échographie cardiaque dans le syndrome de Marfan). Une consultation en génétique permettra de préciser le diagnostic et de discuter l'analyse génétique appropriée.

Le diagnostic de grande taille idiopathique ou familiale, même s'il est le plus fréquent, est un diagnostic d'élimination.

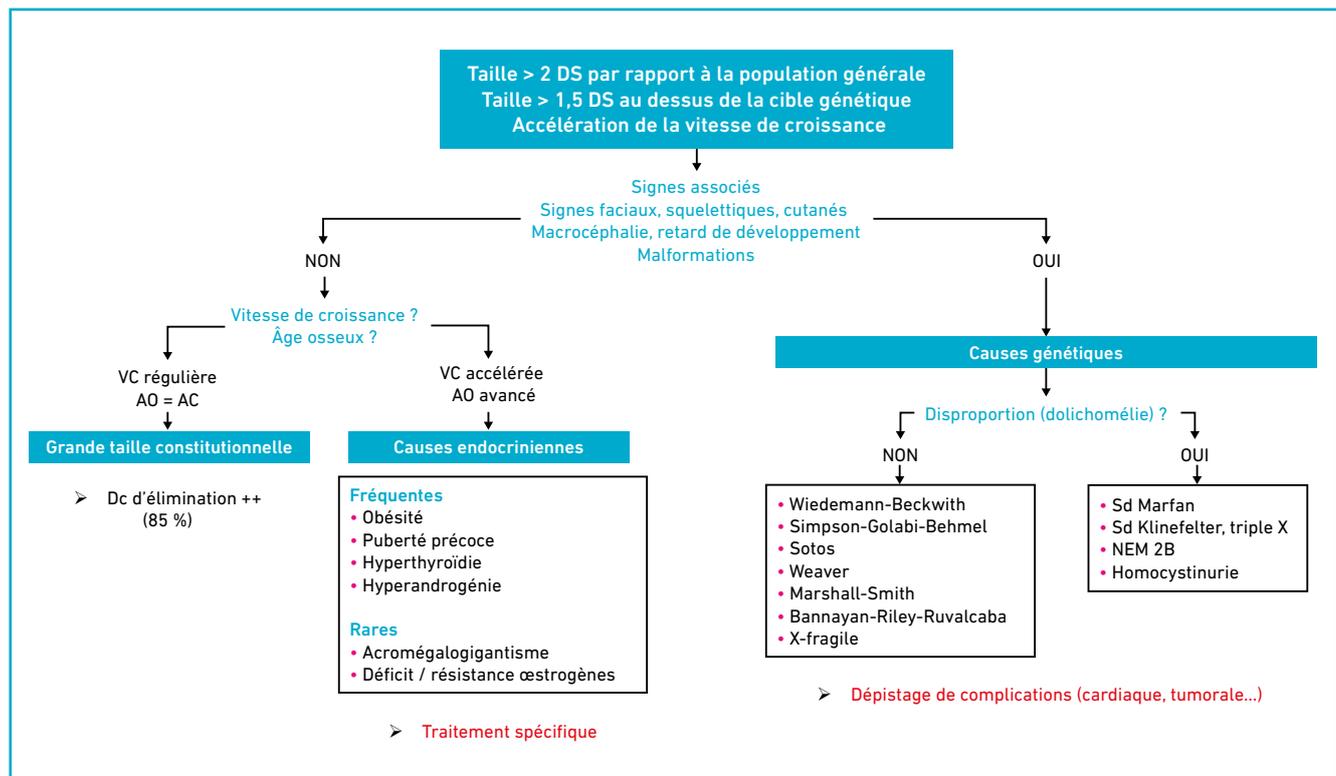


Fig. 1 : Approche diagnostique d'un enfant de grande taille.

# Questions flash – Endocrinologie pédiatrique

## POUR EN SAVOIR PLUS

- ALBUQUERQUE EVA, SCALCO RC, JORGE AAL. Management of endocrine disease: Diagnostic and therapeutic approach of tall stature. *Eur J Endocrinol*, 2017;176:R339-R353.
- VERGIER J, MARQUANT E, BUSA T *et al.* Investigation of tall stature in children: diagnostic work-up, review of the main causes. *Arch Pediatr*, 2018;25:163-169.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Pilosité chez la fille prépubère : quand explorer ?

→ T. EDOUARD

Unité d'Endocrinologie, Maladies osseuses et Génétique, Hôpital des Enfants, TOULOUSE.

À l'exception du lanugo du nouveau-né et du duvet physiologique (poils courts, fins, non pigmentés), toute pilosité franche (poils longs, épais, pig-

mentés) au niveau axillaire ou pubien avant l'âge de 8 ans chez la fille (9 ans chez le garçon) doit être explorée.

Dans un premier temps, l'évaluation clinique recherche des signes de **puberté précoce** (développement des seins < 8 ans, accélération de la vitesse de croissance et avance d'âge osseux). En cas de doute, notamment chez les jeunes filles en surpoids, une échographie pelvienne peut être discutée à la recherche de signes d'imprégnation estrogénique (volume ovarien > 2 cc, hauteur utérine > 36 mm, présence d'une ligne de vacuité et d'un renflement fundique). Le bilan hormonal (test au LHRH) permet de déterminer l'origine centrale ou périphérique de la puberté précoce (**fig. 1**).

Il est important de noter qu'une hyperandrogénie prolongée, en avançant la maturation de l'organisme, peut être à l'origine du déclenchement d'une puberté précoce centrale. Le développement d'une pilosité pubienne précédant le développement des seins (stade de Tanner P > S) doit donc faire éliminer une hyperandrogénie.

En l'absence de puberté précoce, il est important de différencier une prématurée pubarche simple d'une hyperandrogénie pathologique (d'origine surrénalienne ou ovarienne). L'existence de signes cliniques d'hyperandrogénie (acné, hirsutisme, hypertrophie clitoridienne), d'une accélération de la vitesse de croissance et d'une avance d'âge osseux orientent vers une cause pathologique. Cependant, même en l'absence de ces signes, un dosage des androgènes (testostérone, sulfate de déhydroépiandrostérone [SDHEA], 17-hydroxyprogestérone [17OHP], delta 4 androsténedione) doit être systématiquement réalisé. Ces dosages hormonaux doivent être interprétés en fonction du stade de Tanner et des normes du laboratoire (dépendantes du kit utilisé).

Des taux élevés de 17OHP orientent vers une **hyperplasie congénitale des surrénales** ; le dépistage néonatal ne dépiste que les formes sévères ("classiques") de la maladie. Des taux élevés de l'ensemble des androgènes (plus ou moins associés à un hypercorticisme) orientent plutôt vers un **corticosurréna-**

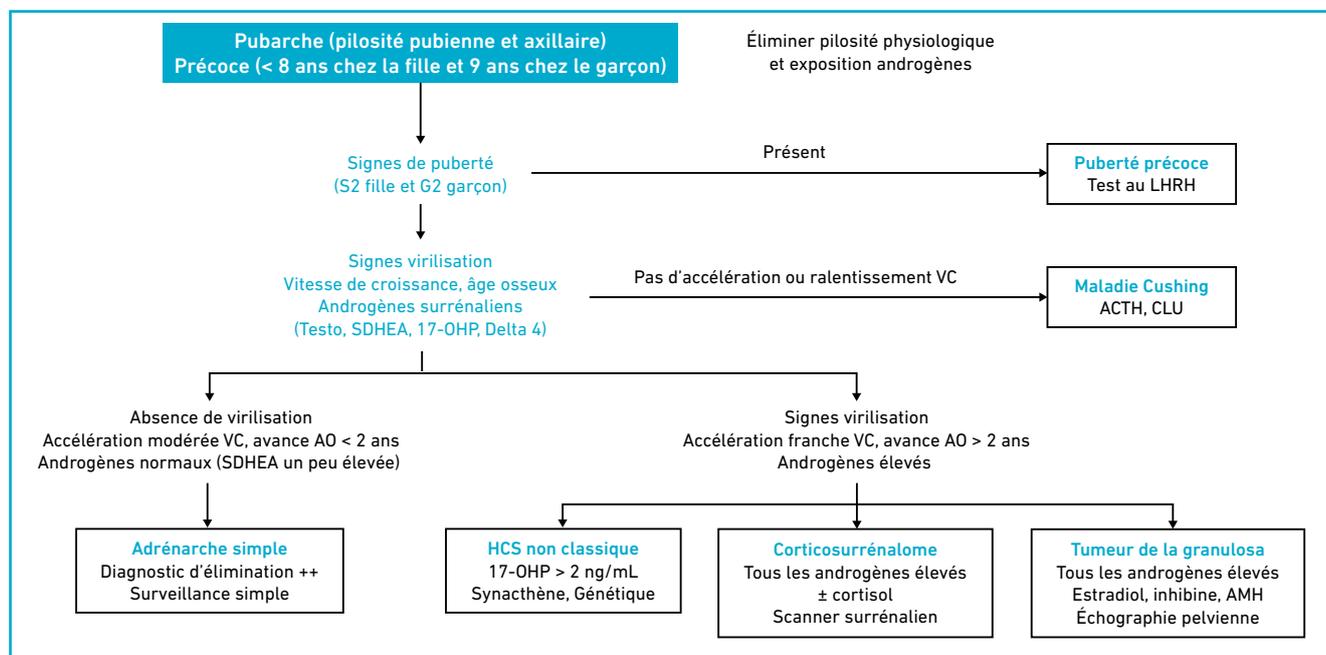


Fig. 1 : Démarche diagnostique devant une pilosité pubienne.

**lome.** L'hyperandrogénie peut également être d'origine ovarienne, comme dans les **tumeurs de la granulosa.**

La **prématurité pubarche simple** est la cause la plus fréquente de pilosité pubienne précoce (> 90 %) mais il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Il s'agit d'un variant de la normale, le plus souvent bénin et de cause mal connue. Dans cette situation, il n'existe pas d'accélération de la vitesse de croissance ou d'avance d'âge osseux significative (< 2 ans). À l'exception d'un taux de SDHEA modérément élevé, les taux des autres androgènes sont normaux. Certains facteurs de risque indépendants ont été décrits comme la prématurité, la petite taille de naissance (d'autant plus si rattrapage rapide) et le surpoids/obésité. Une surveillance clinique simple est nécessaire pour évaluer la progression clinique.

#### POUR EN SAVOIR PLUS

- WITCHEL SF, PINTO B, BURGHARD AC *et al.* Update on adrenarche. *Curr Opin Pediatr*, 2020;32:574-581.
- ROSENFELD RL. Normal and premature adrenarche. *Endocr Rev*, 2021;42:783-814.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Retard statural, quelles explorations faire et ne pas faire ?

### → C. AMOUROUX

Service de Néphrologie et Endocrinologie Pédiatriques, CHU, MONTPELLIER.  
Faculté de Médecine, Université de Montpellier.  
Centres Maladies rares Métabolisme du calcium et du phosphore et Maladies osseuses constitutionnelles, filière de santé Maladies rares OSCAR.

Les indications d'explorations d'un retard statural sont assez consensuelles et peuvent être résumées à :

- taille < -3 DS chez l'enfant de moins de 3 ans ;
- taille < -2,5 DS chez l'enfant de plus de 3 ans ;
- taille < -1,5 DS de la taille cible parentale ;
- taille à -2 DS associée à un ralentissement modéré de la vitesse de croissance (perte de 0,5 DS en 1 an) ;
- tout ralentissement de la vitesse de croissance (perte de 1 DS).

Les courbes de croissance actualisées par l'INSERM en 2018 modifient légèrement les indications d'explorations. En effet, bien que la taille finale (moyenne et écart de normalité) soit inchangée pour les garçons et les filles, la cinétique de croissance a évolué. Les enfants grandissent plus vite dans les premières années de vie. En pratique, la taille correspondant à -2DS à l'âge de 5 ans est plus haute de 3 cm par rapport aux anciennes courbes. Cette différence s'atténue par la suite jusqu'au démarrage pubertaire.

Tout enfant présentant des signes évoquant une tumeur endocrânienne (céphalées récurrentes, vomissements, troubles visuels...) devra bénéficier

d'une imagerie en urgence (TDM ou IRM selon les disponibilités et délais d'accès). Dans ces situations, le retard statural n'est logiquement pas la priorité de la prise en charge.

En l'absence de signe clinique orientant fortement vers une cause particulière, les explorations de 1<sup>re</sup> intention devant un retard de croissance sont assez larges et visent à dépister la plupart des maladies en cause (**tableau I**).

Une détermination de l'âge osseux sera systématiquement réalisée, cliché de face de la main et du poignet gauche, afin d'estimer le pronostic de croissance. Un retard d'âge osseux est toujours plus favorable.

Le dosage de l'hormone de croissance (GH) ne doit jamais être réalisé sur un bilan statique car sa sécrétion est pulsatile. Le GH est dosée lors d'explorations fonctionnelles (test de stimulation) en 2<sup>e</sup> intention, devant des taux bas d'IGF1.

En cas d'antécédents chez les parents de petite taille ou devant des disproportions à l'examen physique, une maladie

Pathologie (ou groupe de pathologies) recherchée	Explorations réalisées
Anémie chronique	NFS
Pathologie inflammatoire	NFS, CRP, +/- fibrinogène +/- VS
Insuffisance rénale chronique, tubulopathies	Urée, créatinine, ionogramme sanguin, rapport protéine/créatinine urinaire
Pathologie hépatique	ASAT, ALAT, bilirubine, gGT
Maladie cœliaque (21,8 % de retard statural au diagnostic)	Sérologie IgA anti-transglutaminase tissulaire et IgA totales
Hypothyroïdie	TSH, T4L
Déficit en hormone de croissance	IGF1 +/- IGFBP3
Pathologie du métabolisme phosphocalcique	25OH-D, PTH, calcium, phosphore, phosphatases alcalines
Syndrome de Turner (exclusivement chez les filles)	Caryotype sanguin +/- FISH des chromosomes X (permettant d'augmenter le nombre de cellules à analyser et de traquer une mosaïque)

**Tableau I :** Explorations de 1<sup>re</sup> intention en cas de retard statural.

## Questions flash – Endocrinologie pédiatrique

osseuse doit être évoquée. Dans ce cas, des radiographies du squelette (membres supérieur et inférieur, bassin, rachis de face et du profil) doivent être réalisées.

De nombreuses pathologies génétiques (osseuses ou autres) sont identifiées dans les retards staturaux. Une grande série française a montré une proportion non négligeable de dyschondrostéose de Leri Weill dans les retards staturaux. Bien que l'analyse moléculaire du gène *SHOX* ne soit pas recommandée en pratique courante en 1<sup>re</sup> intention, ce diagnostic doit être évoqué au moindre doute. L'analyse du gène *SHOX* doit associer séquençage et MPLA afin de chercher des variants pathogènes ponctuels ou des délétions +/- large.

Enfin, le développement des analyses de panel de gènes (NGS) facilite l'enquête diagnostique devant un retard statural semblant idiopathique après explorations de 1<sup>re</sup> intention. Cependant, il n'existe pas, à l'heure actuelle en France, de NGS "standard/uniformisé" permettant le diagnostic de l'ensemble des causes génétiques pouvant être source de retard de croissance.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- SAVAGE MO, BACKELJAUW P, CALZADA R *et al.* Early detection, referral, investigation and diagnosis of children with growth disorders. *Horm Res Paediatr*, 2016;85: 325-332.
- FLECHTNER I, COLMENARES A, LAMBOT-JUHAN K *et al.* Characterization and prevalence of severe primary deficiency in a large cohort of French children with short stature. *Eur J Endocrinol*, 2014;170:847-854.
- PLACHY L, STRAKOVA V, ELBLOVA L *et al.* High prevalence of growth plate gene variants in children with familial short stature treated with GH. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019;104:4273-4281.
- Pas à pas de la SFP: <https://pap-pediatrie.fr/endocrinologie/enfant-trop-petit>

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Quand suspecter un trouble du métabolisme osseux devant une fracture du nourrisson ?

### → C. AMOUROUX

Service de Néphrologie et Endocrinologie Pédiatriques, CHU, MONTPELLIER. Faculté de Médecine, Université de Montpellier. Centres Maladies rares Métabolisme du calcium et du phosphore et Maladies osseuses constitutionnelles, filière de santé Maladies rares OSCAR.

Les fractures du nourrisson sont, avant tout, d'origine traumatique (accident à haute vélocité ou traumatisme infligé). Les troubles du métabolisme osseux représentent des pathologies rares et ne doivent donc être envisagés que comme des diagnostics différentiels d'une maltraitance.

### Toute fracture doit conduire à une exploration radiographique minutieuse.

Les clichés à réaliser, leurs conditions de réalisation et d'interprétation font l'objet de recommandations internationales et de règles de bonnes pratiques appliquées par la Société française d'imagerie pédiatrique et prénatale.

Des nombreuses lésions radiographiques sont fortement évocatrices de traumatisme infligé :

- avec une spécificité très élevée :
  - fractures métaphysaires "en coin" ou "en anse de seau" ;
  - fractures de côtes sur l'arc postérieur ;
  - fractures de la scapula (acromion) ;
  - fractures du processus épineux vertébral ;
  - fractures du sternum ;
  - embarrure occipitale ;
  - fractures diaphysaires humerus/femur chez un tout-petit.

ANOMALIE DE MINÉRALISATION		
Signes osseux évocateurs	Causes	Anomalies biologiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Élargissement des métaphyses</li> <li>● Irrégularité de la ligne métaphysaire</li> <li>● Lacune métaphysaire</li> </ul>	Rachitisme par anomalie de la vitamine D	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hypocalcémie</li> <li>● Hypocalciurie</li> <li>● PTH haute</li> <li>● 25 OHD basse ou 1,25 OHD basse selon la cause</li> </ul>
	Hypophosphatasie	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hypercalcémie</li> <li>● Hyperphosphorémie</li> <li>● PAL basse</li> <li>● PTH basse</li> </ul>
	Hyperparathyroïdie	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hypercalcémie</li> <li>● Hypophosphorémie</li> <li>● PTH augmentée</li> <li>● Hypercalciurie</li> </ul>
	Lyse osseuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hypercalcémie</li> <li>● Hyperphosphorémie</li> <li>● PAL basse</li> <li>● PTH basse</li> </ul>
OSTEOGÈNE IMPARFAITE		
Signes osseux évocateurs	Signes cliniques évocateurs	Anomalie biologique
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Os wormiens &gt; 7</li> <li>● Incurvation des os longs</li> <li>● Aspects clairs</li> </ul>	Sclérotiques bleutées Antécédents familiaux	Absente

Tableau 1 : Anomalies de la minéralisation et ostéogénèse imparfaite.

● **avec une spécificité élevée:**

- fractures d'âges différents;
- décollements épiphysaires;
- fractures des doigts et des orteils;
- fractures complexes du crâne.

**Les diagnostics différentiels, en l'absence de lésions spécifiques de maltraitance:**

Les pathologies à évoquer sont les anomalies de la minéralisation (rachitismes et situations équivalentes) et les anomalies de structures (ostéogenèse imparfaite) (**tableau I**).

L'analyse fine des métaphyses et des physes sur les radiographies permettront de suspecter une anomalie de la minéralisation. Dans ces cas, une exploration du métabolisme phosphocalcique sera réalisée afin d'affiner le diagnostic et comprendra : calcémie, phosphorémie, PTH, 25OHD, phosphatases alcalines, calciurie, créatininurie.

En cas de suspicion de maladies rares, il est important de ne pas rester seul et savoir se faire aider par les centres de la Filière de santé maladies rares OSCAR.

**POUR EN SAVOIR PLUS**

- PADDOCK M, SPRIGG A, OFFIAH AC. Imaging and reporting considerations for suspected physical abuse (non-accidental injury) in infants and young children. *Clin Radiol*, 2017;72:179-188.
- ADAMSBAUM C, MÉJEAN N, MERZOUQ, V *et al.* How to explore and report children with suspected non-accidental trauma. *Pediatr Radiol*, 2010;40:932-938.
- Site de la filière OSCAR : <https://www.filiere-oscar.fr>

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Faut-il traiter les pubertés précoces ?

→ **C. AMOUROUX**

Service de Néphrologie et Endocrinologie Pédiatriques, CHU, MONTPELLIER. Faculté de Médecine, Université de Montpellier. Centres Maladies rares Métabolisme du calcium et du phosphore et Maladies osseuses constitutionnelles, filière de santé Maladies rares OSCAR.

La puberté précoce est définie par une activation de l'axe gonadotrope qui se traduit cliniquement par un développement mammaire avant l'âge de 8 ans ou une augmentation du volume testiculaire avant l'âge de 9 ans. Elle est principalement idiopathique et concerne majoritairement les filles. Le traitement freinateur est possible par les agonistes du LHRH (triptoréline ou leuproréline). La sécurité d'utilisation de ces produits à long terme est démontrée.

■ **Quel intérêt à freiner une puberté précoce ?**

Les deux principaux arguments motivant le traitement d'une puberté précoce sont la "protection" de la taille finale et la tolérance psychologique et sociale d'un développement génital précoce.

Une mini *review* récente tend à montrer que l'amélioration du pronostic de taille finale est surtout vraie pour les pubertés ayant débuté tôt (avant 5 ans, voire avant 6 ans). Il manque cependant de larges études randomisées contrôlées avec un suivi longitudinal et données de taille finale pour affirmer cela.

Les études s'étant intéressées aux conséquences psychologiques d'une puberté précoce font ressortir des niveaux élevés de dépression, de stress, d'anxiété, d'émotivité, d'altération de l'image corporelle. Un sentiment élevé d'inquiétude est aussi retrouvé dans l'entourage familial. Tous ces effets négatifs semblent également durables dans le temps. Ils sont,

pour la plupart, réversibles sous traitement freinateur.

■ **Finalement**

Plus la puberté précoce commence tôt plus l'intérêt d'une freination semble réel, tant sur le plan physique (pronostic de taille finale) que psychologique. Les données disponibles restent relativement pauvres et concernent majoritairement les filles.

Dans tous les cas, le traitement doit être discuté avec les parents et prendre en compte, dans la mesure du possible, l'avis de l'enfant.

**POUR EN SAVOIR PLUS**

- CHEUICHE AV, GUIMARAES DA SILVEIRA L, PEDROSO DE PAULA LC *et al.* Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr*, 2021;180:3073-3087.
- MARTINERIE L, DE MOUZON J, BLUMBERG J *et al.* Fertility of women treated during childhood with triptorelin (depot formulation) for central precocious puberty: the prefer study. *Horm Res Paediatr*, 2020;93:529-538.
- BEREKET A. A critical appraisal of the effect of gonadotropin releasing hormone analog treatment on adult height of girls with central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017;9:33-48.
- KNIFIC T, LAZAREVIC M, ZIBERT J *et al.* Final adult height in children with central precocious puberty. *Front Endocrinol*, 2022;13:1008474.
- LOPEZ-MIRALLES M, LACOMBA-TREJO L, VALERO-MORENO S *et al.* Psychological aspects of pre-adolescents or adolescents with precocious puberty: a systematic review. *J Pediatr Nurs*, 2022;64:e61-e68.
- Pas à pas de la SFP: <https://pap-pediatricie.fr/endocrinologie/puberte-precocoe>

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## I Questions flash – Endocrinologie pédiatrique

### Le méthylphénidate peut-il entraîner un retard de croissance ?

→ A. COHEN<sup>1</sup>, A. MOSCOSO<sup>1</sup>, L. MARTINERIE<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU Robert-Debré, PARIS;

<sup>2</sup> Service d'Endocrinologie pédiatrique, CHU Robert-Debré, PARIS.

Le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) représente l'affection neurodéveloppementale la plus fréquente chez l'enfant (DSM 5, CIM 11) [1, 2], concernant 3 à 8 % des enfants, avec un *sex ratio* de 4 garçons pour 1 fille. Sa prévalence est restée stable au cours des 30 dernières années et semble identique dans les différents pays [3].

Le TDAH se caractérise par des symptômes d'instabilité motrice, d'impulsivité et/ou d'inattention avec un retentissement sur le fonctionnement de l'enfant et de son entourage, notamment familial. Sa symptomatologie débute le plus souvent dans la petite enfance et prend une expression clinique différente en fonction de l'âge [4].

Le traitement du TDAH est multimodal : il associe des approches psychoéducatives, psychothérapeutiques et/ou médicamenteuses. L'objectif du traitement médicamenteux est la réduction symptomatique, il nécessite une évaluation régulière des bénéfices/risques.

Deux types de traitements peuvent être proposés :

- les psychostimulants (méthylphénidate, dexamphétamine), qui sont les plus utilisés et qui permettent la réduction des symptômes avec une efficacité dans 65 à 75 % des cas, vs 4-10 % avec placebo ;
- les non-psychostimulants (atomoxétine, guanfacine, clonidine), qui sont des traitements de deuxième ligne.

Le méthylphénidate est le plus utilisé en

pratique clinique, avec un recul actuel de 50 ans. Il existe sous différents noms commerciaux avec des durées d'action plus ou moins prolongées. Son action passe par une inhibition des transporteurs de la dopamine et de la noradrénaline, augmentant ainsi la biodisponibilité de ces deux neurotransmetteurs.

Sa prescription est possible à partir de l'âge de 6 ans et nécessite une titration à l'instauration du traitement (dose allant de 5 mg à 60 mg en dose maximale, en 1, 2 ou 3 prises quotidiennes).

Les effets indésirables de ce traitement comprennent :

- des effets communs (10-50 %) : nausées, gastralgie, diminution de l'appétit, insomnie, céphalées ;
- des effets peu communs (9 %) : tics moteurs, dysphorie, irritabilité, hallucinations ;
- des effets rares, cardiaques : hypertension artérielle (HTA), tachycardie, 25 cas de mort subite avec un risque de 0,7-1,5/100 000 pour les enfants de moins de 16 ans, nécessitant la réalisation d'un ECG au préalable afin d'éliminer un QT long congénital.

Concernant la croissance, il existe une divergence entre les études. L'étude MTA [5], retrouve une diminution de -1 cm de taille/année après 1-3 ans de traitement continu, mais d'autres études ne retrouvent pas de différence.

Une méta-analyse récente [6], ayant regardé l'association entre la prise de méthylphénidate pendant plus de 6 mois et la croissance, retrouve une diminution de la taille et du poids significative, principalement au cours des premiers mois de traitement, mais dont l'impact clinique reste modéré. Cet effet significatif est principalement retrouvé dans les études à court terme, et l'effet semble s'atténuer par la suite à moyen et long terme, notamment sur la taille finale. Il n'y a pas de différence démontrée en fonction de l'âge d'initiation du traitement et le sexe. L'effet sur la croissance est en relation

étroite avec la diminution de la prise de poids observée dans les premiers mois de traitement [7] et semble se stabiliser par la suite dans une étude prospective sur 82 enfants ayant un TDAH. L'effet sur la croissance est corrélé à la dose de traitement [8] avec un effet significatif pour des doses continues supérieures à 2,5 mg/kg/j [9].

De façon intéressante, la cohorte MTA (étude longitudinale non randomisée comprenant 579 enfants TDAH et 289 contrôles, 16 ans de suivi) montre une différence de 4,1 cm entre les sujets qui ont une mauvaise observance (traitement pris moins de 50 % du temps) et ceux qui ont une meilleure observance (> 50 % du temps) [5].

Dans les suites de ces résultats, des recommandations de surveillance et de gestion des effets secondaires du méthylphénidate ont été rédigées, qui sont résumées dans une revue publiée dans le *New England Journal of Medicine* [10]. Les recommandations concernant les effets sur la croissance sont les suivantes :

- mesure de la taille tous les 6 mois chez les enfants ;
- mesure du poids tous les 3 mois avant l'âge de 10 ans, à 3 mois et 6 mois après le début du traitement puis tous les 6 mois chez les enfants de plus de 10 ans ;
- en cas de perte de poids, privilégier une prise du traitement en cours ou après le repas plutôt qu'avant ; ajout de collations ; ajout d'aliments riches et nutritifs avec avis diététique si besoin ; faire des pauses de traitement pendant les week-ends et/ou vacances scolaires ; en dernier recours envisager un changement de traitement ;
- en cas de ralentissement de la vitesse de croissance (changement de couloir sur les courbes de croissance), faire des pauses de traitement pendant les vacances scolaires ; prendre un avis d'endocrinologue pédiatre en cas de ralentissement statural important.

Les hypothèses évoquées à ce jour soutenant les mécanismes de ce ralen-

tissement statural seraient un effet du traitement sur l'appétit, sur la majoration des dépenses caloriques (directement en lien avec les symptômes du TDAH), un effet direct sur l'axe somatotrope ou sur le cartilage de croissance.

## ■ Conclusion

Le méthylphénidate reste un traitement très efficace des symptômes du TDAH et doit être prescrit en cas de besoin, selon les recommandations. L'effet sur la croissance peut s'observer durant les premières années de traitement, principalement en lien avec une perte de poids, avec des solutions possibles comme l'arrêt temporaire du traitement pendant les vacances scolaires. Les études doivent être poursuivies pour évaluer les effets à long terme et pour élucider les mécanismes sous-jacents.

## BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.), 2013.
2. 11<sup>e</sup> édition de la classification internationale des maladies et problèmes relatifs à la santé (CIM-11).
3. TAYLOR E, DÖPFNER M, SERGEANT J *et al.* European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2004;13 Suppl 1:17-30.
4. FARAONE SV, ASHERSON P, BANASCHEWSKI T *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder -- first upgrade. *Nat Rev Dis Primers*, 2015;1:15020.
5. GREENHILL LL, SWANSON JM, HECHTMAN L *et al.* Trajectories of Growth Associated With Long-Term Stimulant Medication in the Multimodal Treatment Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2020;59:978-989.
6. CARUCCI S, BALIA C, GAGLIANO A *et al.* Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD. A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021;120:509-525.
7. LEE Y, KONG N, KOO S *et al.* A 24-Month Effects of Methylphenidate Use on Growth in Children and Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig*, 2022;19: 213-219.
8. FARAONE SV, BIEDERMAN J, MORLEY CP *et al.* Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Ado Psychiatry*, 2008;47:994-1009.
9. CHARACH A, ICKOWICZ A, SCHACHAR R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2004;43:559-567.
10. CORTESE S. Pharmacologic Treatment of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med*, 2020;383: 1050-1056.

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