

ÉTIOLOGIES ET APPROCHE DIAGNOSTIQUE DES PETITES TAILLES

J. P. BOURGUIGNON ⁽¹⁾, Chr. ERNOULD ⁽²⁾

Résumé

Il n'est pas rare que le médecin soit consulté pour un retard de croissance. Sachant que des étiologies très diverses peuvent être envisagées, le médecin devra orienter les éventuelles investigations complémentaires sur la base des données fondamentales que sont l'anamnèse, l'examen clinique, l'itinéraire de croissance et l'âge osseux. Quoique nos possibilités diagnostiques et thérapeutiques relatives à l'hormone de croissance soient en constant progrès, il faut rester conscient de ce que ces traitements ne concernent toujours qu'une minorité de patients, à l'heure actuelle. Dès lors, le médecin doit être prudent s'il ouvre cette perspective dans l'esprit du patient et de la famille. Dans les nombreuses situations où aucune amélioration de la taille par un traitement ne peut être proposée, si le praticien, une fois bien informé, se doit d'éclairer le patient et sa famille, il doit aussi ne pas négliger tout ce qui pourra contribuer à l'épanouissement de son patient, et au dépassement du problème de petite taille et de ses conséquences.

Classification des causes de petite taille

Une des difficultés principales dans l'approche diagnostique d'un patient avec retard statural réside dans la diversité des étiologies possibles.

L'expérience des consultations nous a appris que l'hypothèse d'une endocrinopathie était souvent évoquée et explorée chez des patients de petite taille alors que des désordres hormonaux ne sont que rarement en cause. Devant cette constatation, il nous a paru opportun d'envisager une classification des étiologies du retard de croissance basée sur leur fréquence relative.

Le tableau I représente une tentative de classification des causes de retard de croissance. L'étiologie la plus fréquente est le retard statural transitoire associé au retard simple de puberté. Assez souvent, on pourra aussi observer des petites tailles que l'on pourrait dire « constitutionnelles », soit dans un contexte héréditaire de petite taille familiale, soit dans le cadre d'une croissance staturo-pondérale intra-utérine insuffisante. Moins fréquemment, la petite taille sera attribuable à une anomalie chromosomique dont les exemples les plus fréquents sont la trisomie 21 et le syndrome de Turner. Plus rarement, le retard de croissance staturale sera tributaire d'une affection chronique d'un grand système fonctionnel, s'accompagnant généralement d'un état de « malnutrition ». C'est avec une fréquence relative comparable à celle des affections chroniques que les endocrinopathies représentent un groupe de causes de retard de croissance.

Les principales perturbations hormonales pouvant expliquer un retard de croissance sont les insuffisances thyroïdienne, hypophysaire somatotrope et gonadique. Celles-ci seront détaillées plus loin. Les déficiences en hormones thyroïdiennes, en hormone de croissance ou en hormones gonadiques peuvent provenir soit d'une anomalie siégeant dans la glande produisant ces hormones, soit d'une insuffisance dans le système hormonal de stimulation qui régit le fonctionnement de ces glandes. Beaucoup plus rarement, il s'agira d'un trouble périphérique de la réceptivité à ces hormones.

Les pubertés précoces sont soit « vraies ou centrales » c'est-à-dire tributaires d'une maturation hypothalamo-hypophysaire prématurée, soit des « pseudo » pubertés précoces, c'est-à-dire primitivement causées par une sécrétion accrue de stéroïdes sexuels, d'origine gonadique ou surrénalienne. En réalité, les pubertés précoces s'accompagnent d'une accélération de la vitesse de croissance staturale. Toutefois, le caractère prématuré de celle-ci hâte la fusion des cartilages de conjugaison et conduit, par là, à une taille définitive insuffisante. C'est

⁽¹⁾ Agrégé, Université de Liège, Clinique et Policlinique pédiatriques (Pr. F. Geubelle), Secteur d'Endocrinologie (D^r Chr. Ernould) et Laboratoire de Radioimmunologie (Pr. P. Franchimont).

⁽²⁾ Chef de Travaux, Maître de Conférences, Université de Liège, Clinique et Policlinique pédiatriques (Pr. F. Geubelle), Secteur d'Endocrinologie (D^r Chr. Ernould).

TABLEAU I. Classification simplifiée des causes de retard de croissance en fonction de leur fréquence, leur réceptivité à un traitement médical et leur pronostic

Etiologies	Fréquence	Thérapeutique disponible efficace sur la taille	Pronostic statural
1. Retard de croissance simple	+++++	0	+
2. Petite taille familiale	++++	0	—
3. Dysmaturité, RCIU	++++	0	—
4. Anomalies chromosomiques (XO, tris. 21,...)	+++	0	—
5. Affections chroniques, malnutrition	++	+	+
6. Endocrinopathies : — Hypothyroïdie — Déficience somatotrope — Hypogonadisme — Puberté précoce (pseudo ou vraie) — Hypercorticisme — Pseudo-hypoparathyroïdie	++	+	Variable
7. Affections congénitales (métabolisme, os)	+	0	—
8. Iatrogènes (corticoïdes, anab., st. sex., ...)	+	0	—
9. Idiopathiques ? (diagnostic par défaut)	++	0	—

pourquoi les pubertés précoces sont à considérer parmi les causes de « petite taille ». Deux causes hormonales plus exceptionnelles sont la sécrétion excessive de glucocorticoïdes et la pseudo-hypoparathyroïdie.

Le médecin se trouve confronté assez souvent à des patients avec un retard de croissance idiopathique, toute autre cause ayant été exclue. Ceci correspond non seulement à des situations « limites » mais également à des retards de croissance plus profonds, dont la cause nous échappe actuellement.

Parmi les étiologies les moins fréquentes de retard de croissance, on retrouvera les affections congénitales portant sur le métabolisme et déterminant une maladie de surcharge qui peut entraver la croissance osseuse. Dans ce groupe étiologique peuvent aussi entrer les affections congénitales des cartilages et des os. Enfin, des petites tailles « iatrogènes » sont rencontrées, particulièrement à la suite de l'administration de certaines préparations hormonales.

Si l'on évalue, pour chacun des groupes étiologiques considérés, l'existence d'une thérapeutique efficace sur la taille, on aboutit à une constatation décevante (tableau I). Nous sommes encore dépourvus aujourd'hui, de thérapeutiques efficaces hormis dans les affections chroniques et les endocrinopathies. La correction des perturbations fonctionnelles liées à une affection chronique conduira généralement à la normalisation de la croissance. Dans les endocrinopathies déficitaires, l'instauration d'un traitement substitutif, à doses adéquates et au moment opportun, assurera une vitesse de croissance située dans les limites de la normale. C'est particulièrement le cas pour les hormones thyroïdiennes (administration de thyroxine) et l'hormone de croissance (administration de GH ou de GRF), pour autant que ces traitements ne soient pas entrepris avec trop de retard. Le traitement des insuffisances gonadiques (administration de testostérone ou d'œstradiol, de gonadotrophines ou de gonadolibérine) est un domaine complexe par la nature variable tant des affections à traiter que des traitements utilisables. Grosso modo, il apparaît que les résultats obtenus quant à la croissance sont plus favorables chez les garçons recevant des androgènes que chez les filles traitées par œstrogènes. Dans les pubertés précoces, en dehors des traitements étiologiques, l'administration d'acétate de médroxyprogestérone ou de cyprotérone, n'a généralement pas apporté une freination efficace de la maturation osseuse accélérée. Des résultats plus satisfaisants semblent pouvoir être escomptés suite au traitement par analogues de LHRH. Dans la pseudo-hypoparathyroïdie, la croissance insuffisante n'est susceptible d'être corrigée par aucune thérapeutique.

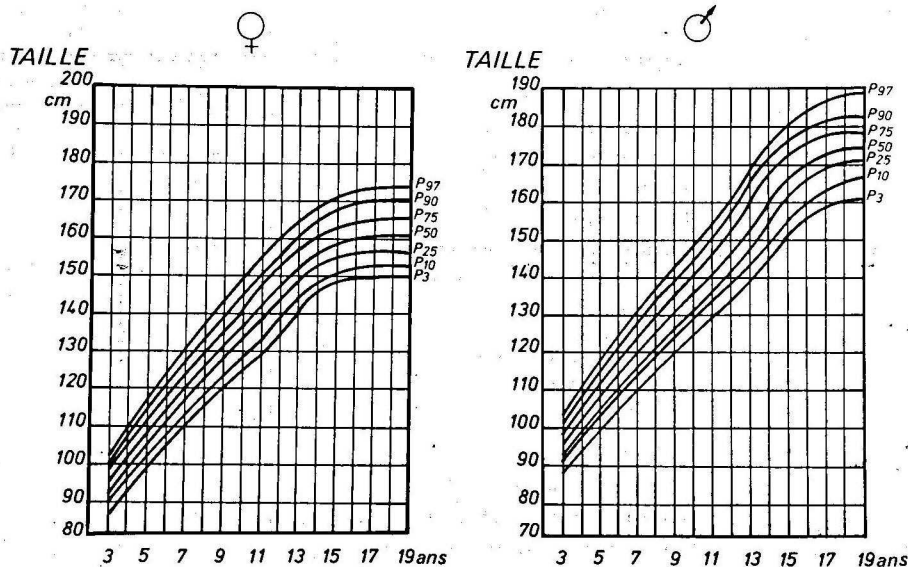


FIG. 1. Nomogrammes de prédiction (percentiles) de la taille en fonction de l'âge chronologique chez la fille et le garçon.

Etant donné que les endocrinopathies représentent quasi les seules situations où un retard statural est sanctionné par un traitement efficace, on peut comprendre que ces étiologies soient celles le plus souvent évoquées. Ce sont ces situations, comme le montre le tableau I, qui s'accompagnent d'un pronostic statural favorable. Fort heureusement, la taille définitive sera aussi dans les limites de la normale, sans aucune thérapeutique médicamenteuse, chez les patients souffrant d'un retard simple de puberté qui représente une des causes les plus fréquentes de petite taille, situation par définition transitoire chez ces patients.

Approche diagnostique d'un retard statural

Tout d'abord, nous évoquerons les principes généraux d'une évaluation diagnostique d'une petite taille. Ensuite, nous envisagerons les aspects particuliers aux diverses étiologies.

A. Notions préliminaires à l'évaluation d'un retard de croissance (tableau II)

L'évaluation d'une petite taille et de sa cause repose sur une série de paramètres qui doivent être rigoureusement définis dans l'esprit du médecin pour être correctement utilisés, interprétés et explicités au patient.

TABEAU II. *Evaluation d'un retard de croissance : notions préliminaires.*

1. La population de référence :
 - distribution, normalité, percentiles
2. La vitesse de croissance :
 - itinéraire rétrospectif
3. Les âges développementaux confrontés à l'âge chronologique :
 - statural
 - pondéral
 - osseux (Greulich et Pyle, Tanner et Whitehouse)
4. La taille adulte prédite (Bailey et Pinneau, TW mark II)
5. Le facteur familial :
 - la taille cible (corrigée en fonction du sexe)
6. La perception de la situation par le patient et ses parents.

Il faut se référer à des valeurs « témoins » dont on connaît le mode de distribution pour le paramètre considéré. Ceci permet de définir les limites de la population de référence. Habituellement, les percentiles sont utilisés dans la plupart des centres belges alors que les pédiatres français situent plus volontiers un retard de croissance en terme d'écarts-types par rapport à la moyenne. Si ces deux types d'expression peuvent être indifféremment utilisés pour la taille, il n'en va pas de même pour le poids dont la distribution dans la population n'obéit pas à la loi de Gauss.

Il est possible que le lecteur ne soit pas familiarisé avec les nomogrammes de prédiction de la taille en fonction de l'âge chronologique. Les fondements statistiques de ces nomogrammes et leur application à la croissance de la taille sont largement détaillés dans un manuel réédité récemment (1). Ici, nous nous limiterons à rappeler que les courbes de référence auxquelles nous nous rapportons, sont établies en percentiles. Il s'agit de valeurs déterminées par une étude transversale, c'est-à-dire évaluant la taille d'enfants différents pour chaque tranche d'âge. Les courbes de référence représentées à la figure 1 illustrent les percentiles 3, 10, 25, 50, 75, 90 et 97, dans les deux sexes. Conventionnellement, les percentiles 3 et 97 représentent respectivement les limites inférieure et supérieure de la normale. C'est pourquoi, dans les exemples de patients que nous illustrerons, la référence sera simplement représentée par la « zone » circonscrite par les percentiles 3 et 97.

Systématiquement, l'évaluation d'une petite taille requiert une analyse rétrospective de la vitesse de croissance. Ainsi sera établi l'itinéraire de croissance, riche d'informations capitales, encore parfois insuffisamment exploitées. En Belgique, la systématisation de la médecine préventive dans les consultations ou dans les centres de médecine scolaire permet quasi toujours d'avoir connaissance de poids et tailles antérieurs.

Par comparaison à l'âge chronologique, la croissance pourra être traduite en âges développementaux : l'âge statural, l'âge pondéral et l'âge osseux sont particulièrement utilisés. Certes, la détermination de l'âge osseux est un examen plus « élémentaire » que « complémentaire » étant donné que la connaissance de l'âge osseux sera essentielle pour orienter les examens diagnostiques. En outre, comme nous le verrons plus loin, c'est sur la seule base de l'âge osseux qu'un pronostic de taille définitive pourra être formulé au patient, dont c'est très souvent une préoccupation majeure. Il existe de nombreuses méthodes d'estimation de l'âge osseux. Dans l'expérience des pédiatres endocrinologues, les méthodes de Greulich et Pyle (2) et de Tanner et Whitehouse (3) sont les plus appropriées. La première, moins précise que la seconde, a l'avantage d'être rapide à appliquer parce qu'elle repose sur la comparaison avec des images de référence des os de la main et du poignet. La méthode de Tanner et Whitehouse est plus longue car elle demande un score individuel pour les os du poignet et de la main. Par contre, cette méthode est davantage précise et particulièrement indiquée lors d'études longitudinales. Il faut retenir que la méthode de Tanner et Whitehouse donne lieu à des lectures d'âge osseux supérieur à la méthode de Greulich et Pyle, à partir d'un même cliché.

La prédiction de la taille adulte est un domaine toujours controversé, étant donné les erreurs importantes dont l'estimation peut être entachée, lorsqu'il existe une variation très marquée de la taille ou de l'âge osseux, par rapport à la situation dite « normale » ou de référence. Jusqu'il y a peu, la méthode de Bailey et Pinneau (4) basée sur l'âge osseux selon Greulich et Pyle, paraissait une des plus fiables. Récemment, Tanner et ses collaborateurs ont proposé de nouvelles équations (TW mark II) basées sur un âge osseux selon Tanner et Whitehouse (TW2) et qui semblent bien applicables à des situations staturales s'écartant fortement des normes, pour autant que l'âge osseux ne soit pas trop différent de l'âge chronologique (5).

La taille est soumise à différents facteurs parmi lesquels l'hérédité. C'est pourquoi, il peut être utile de calculer la taille « cible » d'un enfant selon la taille de ses parents. Tanner a proposé de corriger la moyenne arithmétique de la taille des parents, selon le sexe de l'enfant considéré. A cette moyenne, on ajoutera 6,5 cm s'il s'agit d'un garçon et l'on retranchera 6,5 cm s'il s'agit d'une fille.

Enfin, il ne faut jamais négliger la perception de la petite taille par le patient et par ses parents : c'est indispensable pour conduire correctement l'exploration et pour en commenter les résultats au patient et à sa famille.

B. Principes généraux de l'approche diagnostique d'un retard statural

Le tableau III illustre schématiquement la démarche proposée pour le diagnostic étiologique d'une petite taille chez un enfant ou un adolescent. Préalablement à tout examen complémentaire, la situation sera systématiquement analysée sur la base de l'anamnèse personnelle et familiale, de l'examen clinique, de l'itinéraire de croissance et de l'âge osseux. Nous détaillerons plus loin ces aspects selon les différentes classes étiologiques plus précises. L'alternative suivante peut être posée : soit il existe des signes spécifiques suggérant une étiologie (ce qui pourra, par exemple, être le cas dans un syndrome de Turner) et permettant d'orienter les examens complémentaires, soit on constate l'absence de signes spécifiques d'une étiologie. Dans ce dernier cas, une attitude un peu schématique peut être proposée sur la base des âges statural, pondéral et osseux (tableau III). Lorsque l'âge pondéral est inférieur à l'âge statural, le retard statural s'accompagne d'une hypotrophie pour autant que le déficit pondéral soit d'au moins 15 à 20 %. Dans ce cas, on retiendra d'abord l'hypothèse d'une affection chronique méconnue ou celle d'une affection métabolique. Par contre, lorsque l'âge pondéral est concordant avec l'âge statural ou supérieur à celui-ci, il y a lieu d'envisager une endocrinopathie sous-jacente. L'âge osseux confronté à l'âge statural représente également une donnée utile dans l'orientation du diagnostic pour autant que des éléments extérieurs tels des traitements hormonaux intempestifs, n'aient pas artificiellement entraîné une progression de l'âge osseux plus rapide que celle de l'âge statural et de l'âge chronologique. Un âge osseux égal ou inférieur à l'âge statural est un élément non pathognomonique en faveur d'une endocrinopathie. A l'inverse, un âge osseux moins retardé que l'âge statural plaidera pour un nanisme constitutionnel, ou génétique ou encore pour une endocrinopathie fruste ou d'installation très récente.

TABLEAU III. Approche diagnostique d'un retard de croissance.

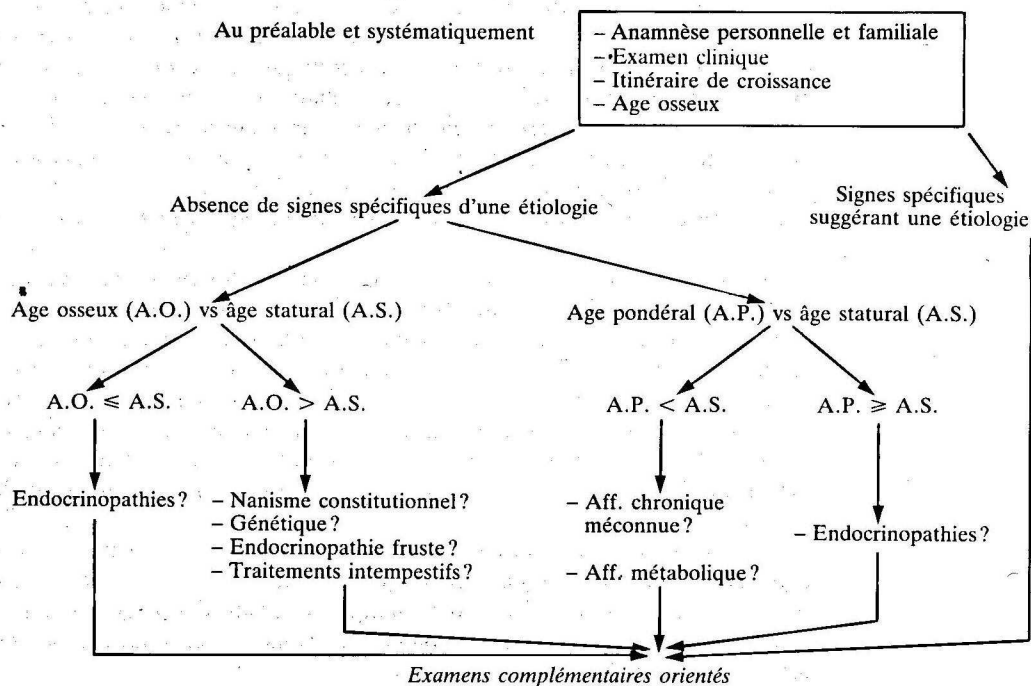


TABLEAU IV. Facteurs susceptibles d'influencer les résultats des déterminations des concentrations de diverses hormones dans le sang.

	Caractère intermittent ou pulsatile de la sécrétion	Variations nycthémérales	Liaison à des protéines vectrices	Régulation par d'autres systèmes endocriniens	Conditions d'examen (jeûne, stress,...)	Conditions de prélèvement et de dosage	Age	Sexe
TSH								
T ₃ -T ₄ (totales)			+	+			+	
T ₃ -T ₄ (libres)				+				
STH ou GH	+	+		+	+		+	
Somatomédine C			+	+		+	+	+
Prolactine	+	+		+	+			+
FSH-LH	+	+					+	+
Œstradiol	+		+	+			+	+
Testostérone (totale)		+	+	+			+	+
DHEA sulfate							+	+
Cortisol (total)	+	+	+	+	+			

Le choix des examens complémentaires sera donc guidé par les étiologies suspectées. Notre habitude est de réaliser ces examens par étape, les résultats des premiers examens déterminant ceux qui seront demandés ultérieurement. Cette attitude limite les contraintes tant psychologiques que physiques pour les patients.

La signification que prendront les résultats des examens complémentaires est directement liée aux conditions dans lesquelles ces examens sont réalisés, mesurés et interprétés. Une série de points méritent d'être mentionnés en raison de leur importance pratique (tableau IV). Certains dosages tels ceux des hormones thyroïdiennes, sont tout à fait informatifs lorsqu'ils sont réalisés à partir d'une prise de sang unique. D'autres dosages, tels celui de l'hormone de croissance, n'ont que très peu de valeur informative, lorsqu'ils sont réalisés à partir d'un échantillon isolé. Ceci est notamment en rapport avec le caractère intermittent ou « pulsatile » de la sécrétion de plusieurs hormones. À cela, il faut ajouter les variations nycthémérales de ces sécrétions, dont il faut cependant tenir compte dans l'interprétation des résultats (6, 7).

Ces phénomènes, ainsi que le niveau parfois très bas de certaines sécrétions chez l'enfant, expliquent la nécessité de recourir à des épreuves dynamiques reposant le plus souvent sur une stimulation de la sécrétion hormonale, par des moyens pharmacologiques ou, plus rarement, physiologiques. Pour évoquer la sécrétion de l'hormone de croissance, les moyens généralement utilisés dans les centres universitaires belges sont l'administration intraveineuse d'insuline rapide (0,1 u/kg) (8) ou l'injection intramusculaire de glucagon (0,1 mg/kg jusqu'à 4 mg) (9). Le GRF (10) est dans nos mains depuis trop peu de temps pour que son intérêt pratique dans ces explorations puisse être dégagé clairement. D'autres moyens tels que l'arginine, le propranolol, la L-dopa, etc... existent pour stimuler la libération de l'hormone de croissance. Ils sont utilisés soit seuls, soit en administration combinée.

Avant de réaliser ces épreuves dynamiques, il y a lieu de s'assurer que le patient est dans de bonnes conditions. En effet, la sécrétion d'hormone de croissance est sous l'influence d'autres systèmes endocriniens que l'axe somatotrope. Particulièrement, les hormones thyroïdiennes peuvent, lorsque leurs concentrations circulantes sont insuffisantes, contribuer à une libération réduite de STH (11). Il faut donc s'assurer que les concentrations sériques de T₃ et de T₄ sont adéquates avant d'entreprendre une épreuve de stimulation de la STH. En cas

de puberté tardive, il arrive également que la sécrétion encore faible de stéroïdes gonadiques soit à l'origine d'une réponse insuffisante de la STH lors d'un test (12). Celui-ci pourra alors être répété après l'administration préalable de testostérone chez le garçon ou d'œstrogènes chez la fille.

Pour un prélèvement unique comme pour une épreuve dynamique, les conditions d'examen sont déterminantes, en particulier pour l'hormone de croissance. Un stress ou un jeûne prolongé élèveront la sécrétion de STH. En outre, un jeûne excessif avant un test à l'insuline pourra, surtout chez les jeunes enfants, abaisser la glycémie et empêcher une décroissance suffisante de celle-ci lors du test à l'insuline (la glycémie doit, au moins, diminuer de moitié).

Dans certains cas, les conditions de prélèvement et de dosage seront essentielles pour valider le résultat. C'est particulièrement vrai pour la somatomédine C. Enfin, la plupart des résultats de dosages hormonaux exigent une interprétation en fonction de l'âge et du sexe.

C. Approche diagnostique d'un retard statural orientée en fonction de l'étiologie suspectée

1. Le retard simple de puberté.

Cette affection nécessite une définition précise pour éviter de qualifier abusivement de retard pubertaire des situations restant dans les limites de la normale (13). L'apparition de la puberté (fig. 2) est évaluée cliniquement par le premier accroissement de volume testiculaire (> 4 ml, G_2) chez le garçon et par le premier bourgeon mammaire (M_2) chez la fille. L'apparition de ces deux signes en fonction de l'âge se distribue dans la population selon la loi normale. On peut aussi calculer qu'à 14 ans chez le garçon et 13 ans et demi chez la fille, la puberté est commencée cliniquement chez près de 98 % des enfants sains. Cela signifie qu'au delà de ces âges, 1 à 2 % des enfants entreront spontanément en puberté, dans le cadre d'une variante extrême de la norme.

Le retard simple de puberté entraîne un retard de la poussée de croissance pubertaire; c'est d'ailleurs parfois le premier motif de consultation. Cependant, le pic de vitesse de croissance de la taille (PHV) survient plus tôt dans le décours de la puberté chez la fille que chez le garçon (fig. 2). Cette différence pourrait expliquer, en plus des facteurs sociaux et familiaux, que les retards simples de puberté soient plus souvent rencontrés dans le sexe

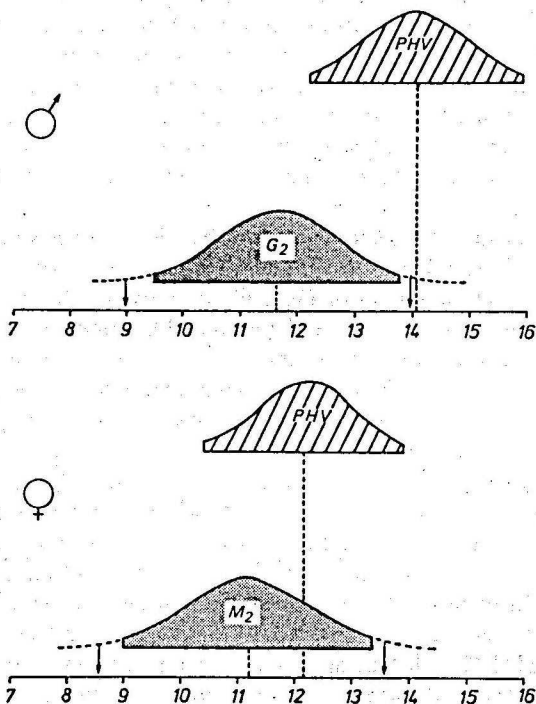


FIG. 2. Distribution en fonction de l'âge chronologique de l'apparition (moyenne ± 2 écarts-type) du premier signe de développement mammaire (M_2) chez la fille, du premier accroissement pubertaire du volume testiculaire (G_2) chez le garçon et du pic de vitesse de croissance staturale (PHV) à la puberté dans les deux sexes. Les flèches verticales indiquent les limites d'âge à partir desquelles la puberté est considérée comme précocce ou retardée.

masculin. En effet, les filles pourraient se trouver plus vite rassurées par leur poussée de croissance, plus précoce que chez les garçons.

Il existe peu d'éléments cliniques ou paracliniques permettant de caractériser formellement un retard simple en puberté. Dans ce cas, le diagnostic différentiel le plus important et souvent difficile, est l'insuffisance en gonadotrophines.

Lorsqu'il s'agit d'un retard simple, l'anamnèse évoquera parfois une histoire familiale de puberté différée (ménarche tardive chez la mère, etc...). Le passé médical du patient est habituellement vierge de toute affection chronique.

L'itinéraire de croissance est toujours très riche d'enseignement. Quelques exemples sont illustrés par la figure 3. La taille cible se situe dans les limites de la normale. Rétrospectivement, on mettra en évidence un « décrochage » de la croissance staturale qui survient généralement à la fin de la première décennie. Toutefois, ainsi que le montre la figure 3, la vitesse de croissance peut être ralentie dès l'âge de 5 à 6 ans ou, au contraire, après l'âge de 13 ans.

L'importance du retard statural est également très variable; elle dépend particulièrement du niveau (ou percentile) auquel se situait la croissance avant de connaître une décélération.

Chez un patient avec un retard simple de puberté, l'examen clinique découvrira un habitus correspondant à celui de l'âge statural. Celui-ci sera concordant avec l'âge pondéral car ces enfants sont eutrophiques. Il n'y aura pas de signes nets de développement sexuel. Cependant, il n'est pas rare d'observer, chez le garçon, un premier signe tout à fait isolé, à savoir un volume testiculaire accru au-delà de 3 ml (grand axe > 2,5 cm) et un scrotum dont l'aspect plissé et pigmenté évoque une imprégnation androgénique juste débutante.

L'âge osseux est habituellement « retardé ». Ce terme, d'apparence péjorative, doit être retraduit au patient en terme positif de potentialités de croissance supérieures à celles attendues pour l'âge chronologique. Comme l'indique la figure 3, le retard de maturation osseuse est d'importance variable mais l'âge osseux reste souvent supérieur à l'âge statural.

Sur le plan biologique, les retards pubertaires ne s'accompagnent pas d'anomalies des concentrations circulantes des hormones thyroïdiennes. L'adrénarche (élévation des concen-

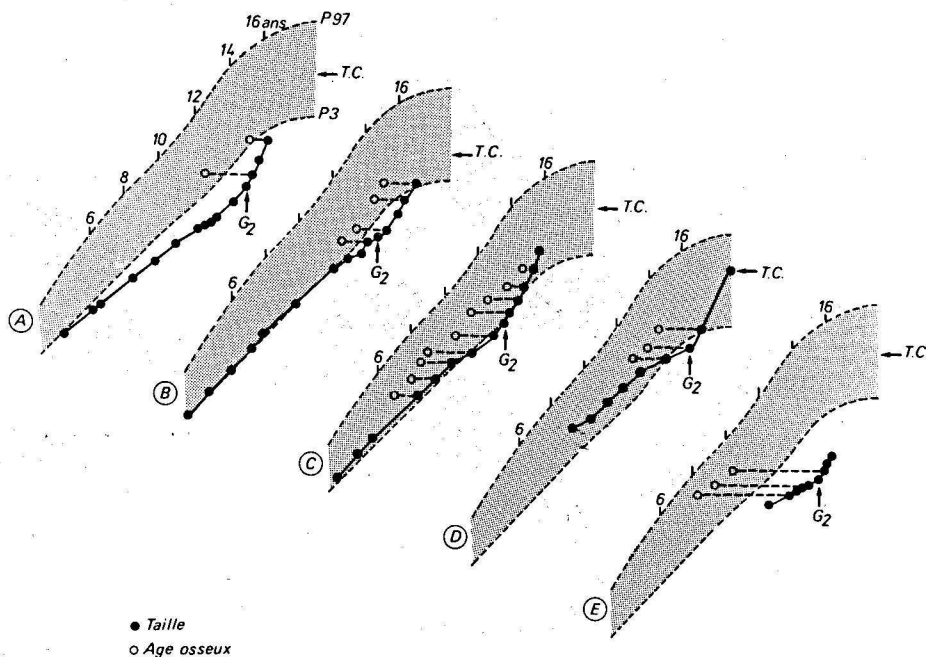


FIG. 3. Itinéraire de croissance staturale chez des garçons présentant un retard simple de puberté. La zone grisée représente les valeurs de références situées entre les percentiles 3 et 97. G₂ : début clinique de la puberté; T.C. : taille cible.

trations de DHEA-S) survient également normalement. Des dosages statiques des stéroïdes sexuels sont peu informatifs car leur sécrétion est peu élevée en début de puberté. L'examen diagnostique est l'épreuve à la LHRH ($25 \mu\text{g}/\text{m}^2$) qui mettra généralement en évidence une sécrétion des gonadotrophines hypophysaires de type mature (réponse de LH majorée par rapport à celle de l'enfant impubère). Ce résultat représente une anticipation sur le développement clinique (14). Cette épreuve prend ainsi une valeur pronostique très importante en pratique. Enfin, le diagnostic différentiel d'avec une déficience en hormone de croissance doit parfois être considéré. Celui-ci impose la réalisation d'une épreuve dynamique telle le test à l'insuline ou le test au glucagon. La réponse à cette épreuve peut être normale (pic de STH $> 10 \text{ ng}/\text{ml}$) ou insuffisante. Dans ce dernier cas, le retard pubertaire peut être directement responsable de la faible réponse de l'hormone de croissance. Pour vérifier cette hypothèse, l'épreuve de stimulation doit être répétée 36 heures après une injection intramusculaire de 50 ng de propionate de testostérone chez le garçon. Si une réponse insuffisante de la STH est à nouveau observée, une déficience somatotrope devra être envisagée.

2. Petite taille familiale et retard de croissance intra-utérine.

Le retard de croissance d'origine familiale se présente, par plusieurs aspects, comme un retard simple. Toutefois, si la puberté est parfois différée chez un patient, elle ne l'est pas nécessairement.

Les éléments caractéristiques seront une taille cible inférieure au percentile 3 et un itinéraire de croissance également située sous le P3, parallèle à celui-ci, avec ou sans décrochage prépubertaire et rattrapage ultérieur. Le retard d'âge osseux est fréquemment retrouvé mais d'importance plutôt modeste. Ces enfants ne présentent aucune anomalie sur le plan endocrinien.

Deux exemples sont illustrés à la figure 4. Ils permettent en particulier de montrer que l'accélération de la vitesse de croissance peut se manifester aussi bien dès les premiers signes cliniques de puberté que plusieurs années après l'apparition de ceux-ci.

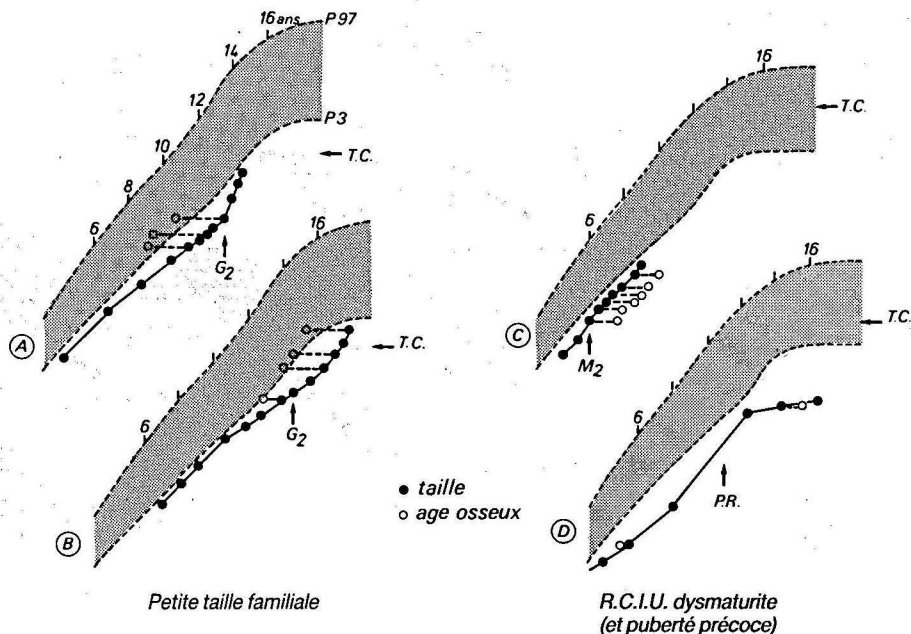


FIG. 4. Itinéraire de croissance staturale chez des patients avec petite taille familiale ou avec retard de croissance intra-utérine (RCIU). G₂-M₂ : début clinique de la puberté. PR : premières règles.

Le retard de croissance intra-utérine est caractérisé par une petite taille chez l'enfant dont le poids à la naissance, et dans une mesure variable, la taille à la naissance étaient insuffisants pour l'âge gestationnel. Chez ces enfants, dont la taille cible est normale, la taille se situe sous le P3 dès les premiers mois de la vie et elle progresse habituellement, plus ou moins régulièrement, à la limite inférieure de la normale. Dans ce cas, la maturation osseuse n'accuse, en principe, pas de retard significatif. Les divers examens que l'on pourrait effectuer sur le plan endocrinien, s'avèreraient normaux. L'étiologie de ces retards de croissance est variable. Une insuffisance placentaire peut souvent être mise en cause. Par ailleurs, ces retards de taille rentrent dans le cadre de certains syndromes comme celui de Silver-Russell, illustré par le patient (C), à la figure 4. La survenue d'une puberté précoce chez cette fillette assombrit fortement le pronostic statural. L'autre exemple (D) est celui d'une profonde dysmaturité (PN : 1.700 g, à terme) chez une fillette ayant présenté sa puberté à un âge normal et, dès lors, bloquée à une petite taille définitive. En pratique, les situations les plus fréquemment rencontrées sont moins caricaturales. Il s'agit de nouveau-nés, pesant à terme un peu moins de 2.500 g, chez lesquels le médecin est embarrassé pour attribuer la petite taille à cette dysmaturité moins évidente.

3. Les anomalies chromosomiques.

Parmi les affections s'accompagnant d'aberrations chromosomiques, la trisomie 21 et surtout le syndrome de Turner, comportent un retard statural. Il est utile de distinguer le syndrome de Turner (fig. 5) de situations voisines telles que les mosaïques avec anomalies des chromosomes sexuels et le syndrome de Noonan.

Les éléments diagnostiques d'un syndrome de Turner sont avant tout morphologiques. En dehors de la petite taille et de l'absence de développement sexuel, les principaux signes sont les suivants : la nuque courte, le pterygium colli, l'implantation basse des cheveux dans le cou, les oreilles décollées, le menton court, l'épicanthus, l'écart mamelonnaire accru, le cubitus valgus, les ongles enfouis, les naevi pigmentés. Fréquemment, il existe des malformations cardiaques et rénales ainsi qu'un retard mental variable et souvent modéré.

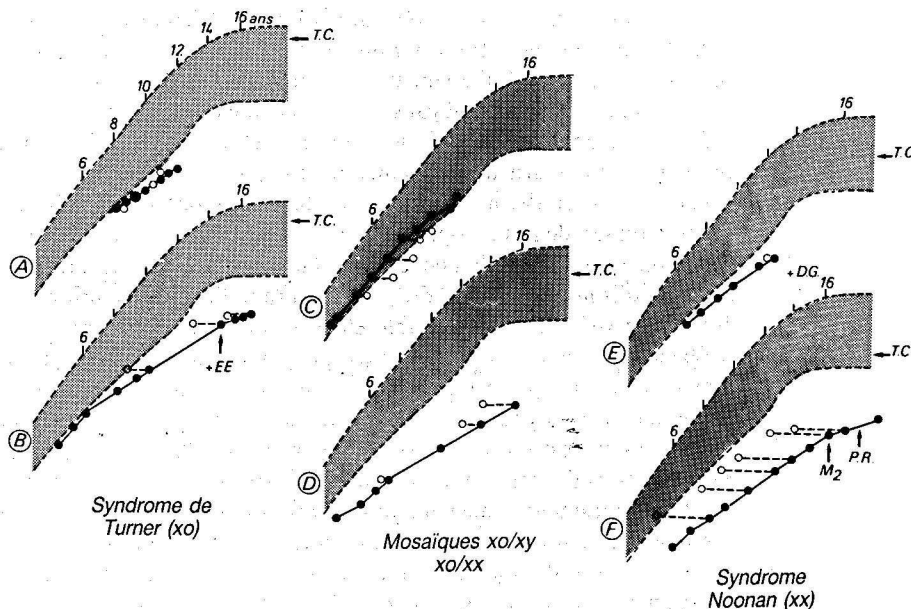


FIG. 5. Itinéraire de croissance staturale chez des sujets phénotypiquement féminins atteints d'anomalies portant sur les chromosomes sexuels ou à phénotype turnérien avec caryotype normal. D.G. : dysgénésie gonadique. E.E. : éthinyl-œstrogène.

Ces patients ont une taille cible normale et le poids comme la taille à la naissance sont souvent normaux quoique parfois insuffisants. Dans le très jeune âge, on pourra parfois retrouver la notion d'un lymphœdème en « coussinet », particulièrement localisé au dos des mains et des pieds.

Chez les patients souffrant d'un syndrome de Turner (fig. 5), l'itinéraire de croissance montrera que la taille a cheminé au voisinage du percentile 3 ou sous celui-ci, pour ensuite décrocher progressivement à partir d'un âge variable. Il y a peu ou pas de retard de maturation osseuse sur l'âge chronologique. Le pronostic statural n'est pas favorable, d'autant plus que l'instauration d'un traitement œstrogénique substitutif n'entraîne pas d'amélioration de la vitesse de croissance. Néanmoins, les données les plus récentes indiquent l'intérêt de très petites doses d'œstrogènes.

Le diagnostic sera confirmé par le frottis buccal qui mettra en évidence un pourcentage faible de corpuscules de Barr et par le caryotype à 45 chromosomes XO. La dysgénésie gonadique, presque toujours présente, entraîne une élévation importante de la sécrétion de gonadotrophines portant davantage sur la FSH que sur la LH. Toutefois, cette hypersécrétion évidente chez le nourrisson ou au-delà de 11-12 ans, peut ne pas être apparente entre ces deux périodes.

A la figure 5, est également illustrée la situation voisine qu'est la dysgénésie gonadique causée par une altération en mosaïque des chromosomes sexuels. Le patient (C), de phénotype féminin mais à caryotype XO/XY, présente une croissance (évaluée par rapport à la population féminine) beaucoup moins retardée que celle d'un patient XO/XX (D).

Enfin, les deux derniers exemples illustrent le syndrome de Noonan chez deux filles avec phénotype turnérien mais caryotype normal 46 XX. La patiente (E) présente une dysgénésie gonadique confirmée par la laparoscopie cependant que la patiente (F) connaît une puberté spontanée. Toutefois, celle-ci ne s'accompagne pas d'une accélération de la croissance.

4. Les affections chroniques.

La figure 6 représente les itinéraires de croissance de patients souffrant de diverses affections chroniques, entraînant un retard statural. D'emblée, on distinguera parmi celles-ci les pathologies connues et traitées d'une part et les affections pouvant évoluer à bas bruit d'autre part. C'est plus particulièrement le cas pour certaines néphropathies ou entéropathies. L'affection la plus fréquente en cause est la maladie cœliaque qui peut être paucisymptomatique. Dès lors, il apparaît justifié de réaliser quelques examens systématiques chez un patient présentant un retard de croissance inexplicé : une analyse des réactions et du sédiment urinaires, une étude des clairances de la créatinine et de la β_2 microglobuline, un dosage sanguin du fer, de la sidérophylle, du carotène et de la vitamine A. Des études plus sensibles de la fonction intestinale peuvent être faites soit à l'aide de sucres (lactulose-rhamnose) soit à l'aide d'isotopes (Cr EDTA), en mesurant l'excrétion urinaire de ces substances. Une évaluation spécifique est possible en recherchant les anticorps antigliadines dans le sérum.

Quelques remarques s'imposent à propos des affections chroniques. Leur impact sur la croissance peut reposer sur un processus métabolique et nutritionnel inadéquat ou sur une endocrinopathie secondaire. Ainsi, la maladie cœliaque entraîne des perturbations hormonales parfois importantes (15, 16, 17) parmi lesquelles une diminution de la réponse de la STH aux tests de stimulation. D'autres affections avec carence alimentaire, comme l'anorexie mentale, entraînent également des perturbations hormonales. Celles-ci se résolvent par le traitement de l'affection primitive. Ce n'est que rarement qu'un patient diabétique présentera un retard statural tributaire d'un sous-insulinisme profond et prolongé. Ainsi, aboutit-on à constituer le syndrome de Mauriac. Des affections comme la thalassémie majeure peuvent conduire à une réelle insuffisance hypophysaire (exemple C, fig. 6) ou à un simple retard pubertaire (exemple D, fig. 6), selon l'importance de l'hémochromatose secondaire et de ses répercussions. L'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'un retard de croissance dont la pathogénie reste difficile à expliquer. Le métabolisme hormonal au niveau du rein intervient

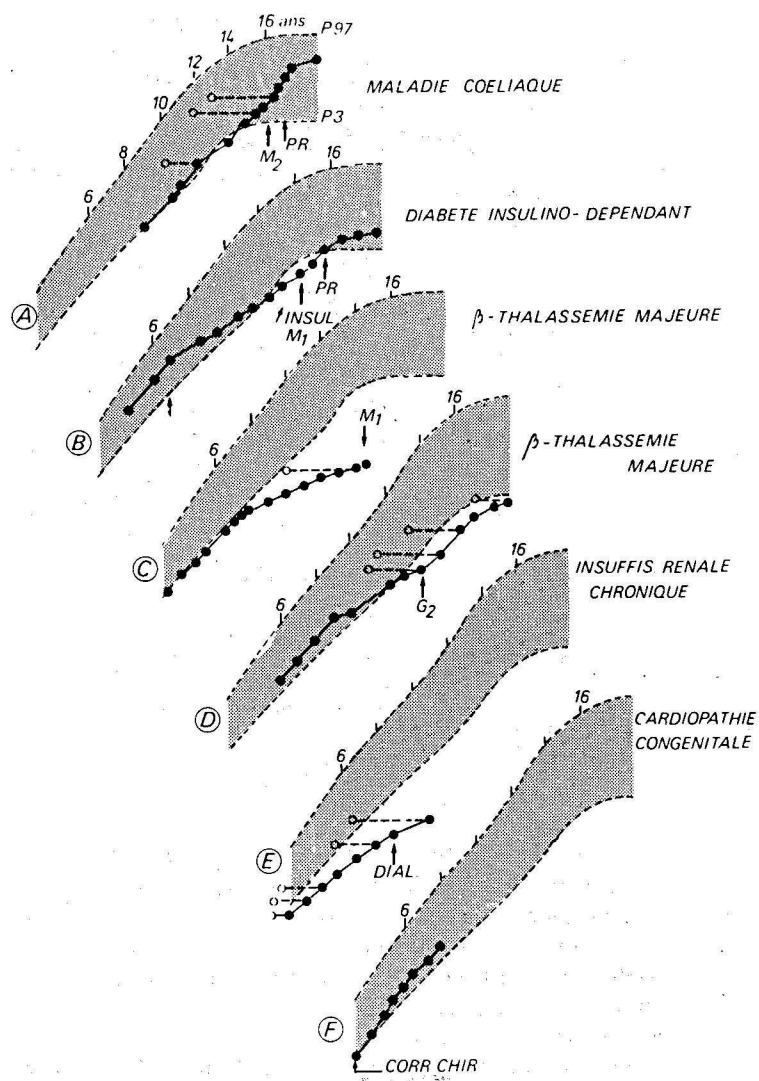


FIG. 6. Itinéraire de croissance staturale dans diverses affections chroniques. G₂-M₂ : début clinique de la puberté; PR : premières règles; ↑ insul : majoration de l'insulinothérapie à 1 U/kg/24 h; M₁ : absence clinique de puberté; corr. chir. : correction chirurgicale.

probablement (18). L'hémodialyse apporte une perturbation complémentaire de ces mécanismes (19) et entraîne finalement une aggravation du retard de croissance (exemple E, fig. 6).

5. Les endocrinopathies.

La puberté précoce, quelle que soit son étiologie (centrale ou pseudo-puberté précoce comme l'hyperplasie congénitale des surrénales), entraîne une accélération staturale avec fermeture prématurée des cartilages de conjugaison. C'est donc une cause de petite taille définitive (exemple A, fig. 7).

L'hypothyroïdie (beaucoup plus souvent primaire que secondaire) est également une cause de retard statural profond. Actuellement, le dépistage néonatal systématique de cette affection congénitale permet de ne plus voir que, très exceptionnellement, ces situations avec profond retard statural et surtout avec retard mental irréversible (20). Nous ne rappellerons pas ici les signes bien connus de l'hypothyroïdie mais nous réinsistons sur l'absence fréquente de ces

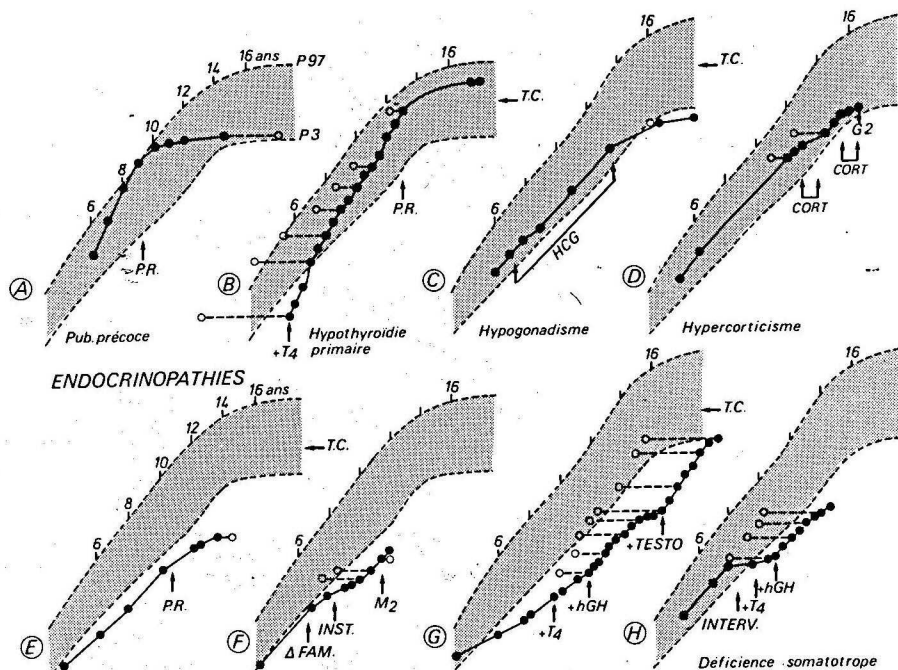


FIG. 7. Itinéraire de croissance staturale dans diverses endocrinopathies sans insuffisance somatotrope (partie supérieure) ou avec insuffisance en hormone de croissance (partie inférieure). Δ FAM : perturbations familiales ; INST : placement en institution ; + T₄, + hGH, + TESTO : traitements supplétifs ou substitutifs respectivement par thyroxine, hormone de croissance humaine, testostérone ; T.C. : taille cible ; G₂-M₂ : début clinique de la puberté ; P.R. : premières règles.

signes chez le nouveau-né et leur présence possible sous une forme fruste chez le nourrisson. Les enfants souffrant d'hypothyroïdie ont un âge pondéral très souvent supérieur à l'âge statural cependant que l'âge osseux accuse un retard très marqué qui peut être en-deçà de l'âge statural. Cette situation changera selon l'âge atteint au moment du diagnostic. La confirmation biologique de l'hypothyroïdie est aisée, elle ne requiert pas d'épreuves dynamiques hormis dans les situations frustes où l'hypersécrétion de TSH ne sera démasquée que par l'épreuve à la TRH.

Les insuffisances gonadiques, tant primitives que secondaires, ne s'accompagnent que rarement d'un retard statural. La situation négative est celle d'un retard pubertaire reconnu très tardivement, alors qu'il n'y a plus de réserve de maturation osseuse et que l'on ne peut plus espérer obtenir, par le traitement stéroïdien, une accélération de la vitesse de croissance (exemple C, fig. 7).

L'hypercorticisme endogène tel celui du syndrome de Cushing, est rare chez l'enfant. Le plus souvent, la freination de la croissance est observée dans le cadre d'une corticothérapie (exemple D, fig. 7). Le phénomène est généralement bien réversible à l'arrêt de la corticothérapie, sauf, bien entendu, si l'âge osseux est terminal.

Le déficit en hormone de croissance est une endocrinopathie correspondant à diverses étiologies : le déficit peut être idiopathique, familial ou encore relever d'une lésion organique tumorale, post-traumatique ou autre. Dans les deux premières hypothèses, le décrochage statural est précoce (exemple G, fig. 7) tandis que le déficit occasionné par une lésion organique sera d'installation souvent plus tardive et plus brutale (exemple H, fig. 7). Dans les insuffisances idiopathiques, l'histoire de l'enfant peut être suggestive par la notion d'un accouchement en siège, d'une anoxie néonatale et, parfois, d'hypoglycémies dans le très jeune âge (21). Les déficiences en STH peuvent être isolées ou associées à d'autres insuffisances antéhypophysaires dont la plus fréquente est la TSH. Cette hypothyroïdie secondaire (22, 23)

peut être présente avant que le traitement somatotrope soit instauré ou, au contraire, apparaître en cours de traitement.

L'enfant souffrant de déficience en STH présente généralement un âge pondéral supérieur à l'âge statural. L'âge osseux accuse un retard constant mais variable en fonction du délai par rapport au début de l'affection et de l'association éventuelle de déficit en TSH et en gonadotrophines. Ainsi, la survenue d'une puberté spontanée enlèvera rapidement à ce patient toute capacité de croissance ultérieure (exemple E, fig. 7).

Actuellement, le diagnostic biologique de l'insuffisance en STH repose sur des épreuves de stimulation. Le dosage de la somatomédine C apportera souvent une confirmation par la faible concentration retrouvée dans le sang (24). Toutefois, les variations individuelles assez importantes et les concentrations assez faibles chez les enfants prépubères normaux n'en facilitent pas l'interprétation. Actuellement, nous considérons toujours que deux tests de stimulation sont requis pour poser le diagnostic. Il est en effet connu que la réponse à ces tests peut être très variable chez le même enfant. Ces discordances apparaissent clairement si l'on met en corrélation la réponse maximale de la STH à l'hypoglycémie insulinaire et au glucagon dans un groupe non sélectionné de patients de petite taille (fig. 8). Rappelons la

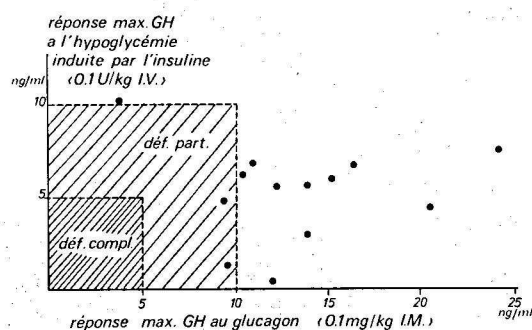


FIG. 8. Corrélation entre la valeur maximale d'hormone de croissance (GH) circulante observée lors des tests à l'insuline et au glucagon chez des patients avec petite taille ayant subi ces deux épreuves dynamiques. Les zones hachurées correspondent aux déficiences complètes ou partielles.

nécessité de vérifier l'euthyroïdie biologique pour donner sa pleine signification à un test de stimulation. On parle d'insuffisance partielle ou totale en STH selon que la valeur maximale observée lors d'un test provocateur réalisé dans de bonnes conditions, n'atteint pas respectivement 10 et 5 ng/ml.

Parfois, pour éclaircir des situations douteuses, nous faisons appel à des stimuli physiologiques de la STH, tels le sommeil (25) ou l'exercice musculaire. La variabilité de la réponse à ces stimuli en fait des examens d'appoint plutôt que de première intention.

Récemment, le facteur hypothalamique stimulant la STH, le GRF, est devenu disponible sous forme synthétique. Les premiers résultats obtenus lors d'épreuves de stimulation au GRF (10) dissocient les enfants déficients en deux populations selon qu'ils répondent, ou non, au GRF. On discute encore actuellement la signification que ces différences de réponse pourrait avoir quant au niveau hypothalamique ou hypophysaire de l'insuffisance.

Il faut donc une mise au point et un suivi très complet de ces patients sous les divers aspects endocriniens de cette affection. Signalons que les taux plasmatiques de DHEA-s sont variables chez ces patients, l'adrénarchie pouvant survenir de manière normale ou retardée ou ne pas apparaître. Ce processus semble ne pas influencer la vitesse de croissance.

Nous ne détaillerons pas les autres examens complémentaires requis notamment aux niveaux ophtalmologique (champ visuel) et neuroradiologique. Mentionnons enfin une situation difficile : le nanisme dit « psychosocial » ou par privation affective (26, 27). Celui-ci correspond à une déficience généralement intermittente, de la sécrétion de STH, tributaire d'une altération du contexte psychologique et affectif. La soustraction à ce contexte corrige habituellement cette déficience (exemple F, fig. 7). Une situation exceptionnelle a été décrite par Laron (28). Il s'agit de patients se présentant avec des signes de déficience somatotrope mais avec des taux élevés d'hormones de croissance. Ces situations sont attribuées à un trouble de la réceptivité à la GH ou de la biosynthèse de somatomédine.

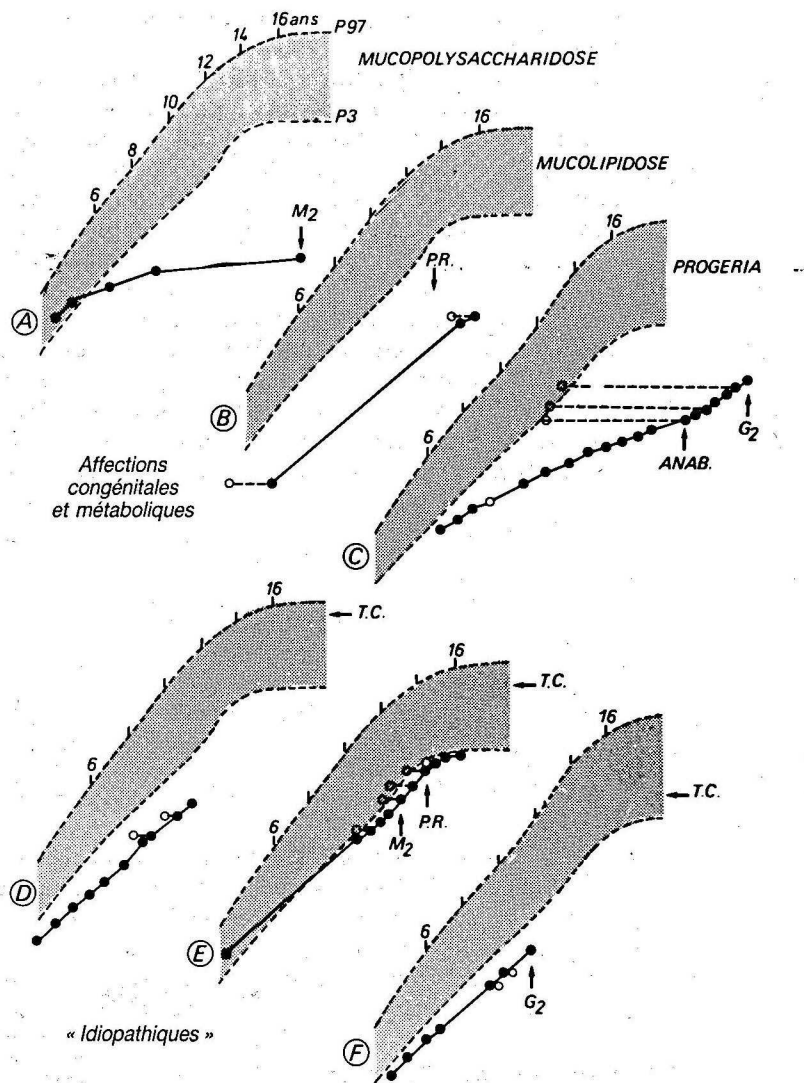


FIG. 9. Itinéraire de croissance staturale chez des patients souffrant d'une petite taille dans le cadre d'affections congénitales et métaboliques (partie supérieure) ou avec retard de croissance inexpliqué ou « idiopathique » (partie inférieure); ANAB : anabolisant; P.R. : premières règles; T.C. : taille cible; M₂-G₂ : début clinique de la puberté.

6. Les affections métaboliques et osseuses congénitales ou héréditaires.

Il existe des étiologies très diverses pour un groupe d'affections posant au médecin et, a fortiori, au patient des problèmes difficiles par le manque de moyens thérapeutiques actuels. Ce sont les dystrophies osseuses primitives ou les atteintes du squelette provoquées par des maladies de surcharge (fig. 9). Ces situations sont d'autant plus embarrassantes que le retard statural est souvent profond. Le diagnostic doit être posé dès que possible et explicité aux parents en étant objectif quant au pronostic statural et à l'incapacité thérapeutique. Par ailleurs, il faut d'emblée indiquer l'importance de la prise en charge psychologique qui peut être déterminante pour la qualité de l'avenir de ces familles.

7. Les petites tailles idiopathiques.

Au terme de l'analyse diagnostique d'un retard statural, il n'est pas si rare de se retrouver

sans réponse, devant une petite taille d'allure constitutionnelle (exemple D, E et F, fig. 9). L'absence de retard de maturation osseuse explique le pronostic peu favorable pour la taille définitive de ces enfants. Actuellement, nous sommes toujours démunis devant ces situations mais il n'est pas exclu que de nouvelles thérapeutiques très sélectives par analogue de la LHRH permettent de différer la puberté de ces enfants et de réaliser en quelque sorte, une économie de maturation osseuse par rapport à la croissance staturale. Ceci reste du domaine de l'espoir et nous devons en garder conscience. En effet, en matière de croissance, lorsque nous ouvrons une perspective au patient, nous sommes responsables d'un investissement psychologique très important de sa part pour atteindre ce que nous regardons comme une éventualité et qu'il voit tel un objectif fixé.

Le recul n'étant pas, à ce jour, suffisant pour étayer le bien-fondé de ces thérapeutiques spéculatives, le contrat thérapeutique doit être clairement passé entre demandeur et prescripteur, en y intégrant, d'emblée, le risque d'une éventuelle déception.

Bibliographie

1. GEUBELLE, F., ERNOULD, C., BOURGUIGNON, J. P. — *Croissance, développement et fonctions endocriniennes chez l'enfant et l'adolescent*. CLRO, Liège, 1984.
2. GREULICH, W. W., PYLE, S. I. — *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and the wrist*. 2^e éd. Stanford University Press, Stanford, Californie, 1959.
3. TANNER, J. M., WHITEHOUSE, R. H., MARSHALL, W. A., HEALY, M. J. R., GOLDSTEIN, H. — *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height TW₂ method*. Academic Press, Londres, 1975.
4. BAYLEY, N., PINNEAU, S. R. — Tables for predicting adult height from skeletal age : revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J. Pediatr.*, 1952, 40, 432-441.
5. TANNER, J. M., LANDT, K. W., CAMERON, N., CARTER, B. S., PASTEL, J. — Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new system of equations based on a sample including very tall and very short children. *Arch. Dis. Childh.*, 1983, 58, 767.
6. SANTEN, R. J., BARDIN, C. W. — Episodic luteinizing hormone secretion in man. *J. clin. Invest.*, 1973, 52, 2617-2628.
7. FINKELSTEIN, J. W., ROFFWARG, H. P., BOYAR, R. M., KREAM, J., HELLMAN, L. — Age-related change in the 24 hour spontaneous secretion of GH. *J. clin. Endocr. Metab.*, 1972, 35, 665-670.
8. FRASIER, S. D. — A review of growth hormone stimulation test in children. *Pediatrics*, 1974, 53, 929-937.
9. VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M., WOLTER, R., MALVAUX, P., EGGERMONT, E., ECKELS, R. — The glucagon stimulation test. Effect on plasma GH, insulin, cortisol and glucose in children. *J. Pediatr.*, 1974, 85, 182-187.
10. VAN VLIET, G., BOSSON, D., ROBYN, C., CRAEN, M., MALVAUX, P., VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M., WOLTER, R. — Effects of growth hormone-releasing factor on plasma growth hormone, prolactin and somatomedine-C in hypopituitary and short normal children. *Hormone Res.*, 1985, 22, 32-45.
11. JOB, J. C., SIZONENKO, P. C., LAMBERTZ, J., ROSSIER, A. — L'hormone de croissance hypophysaire dans le plasma des enfants hypothyroïdiens. *Arch. franç. Pédiat.*, 1970, 27, 7-18.
12. ILLIG, R., PRADER, A. — Effect of testosterone on growth hormone secretion in patients with anorchia and delayed puberty. *J. clin. Endocr. Metab.*, 1970, 30, 615-618.
13. BOURGUIGNON, J. P., FRANCHIMONT, P., ERNOULD, C., GEUBELLE, F. — Delayed puberty : from pathophysiology to therapy, in *Adolescence in females*. Ed. FLAMIGNI, C., VENTUROLI, S., GIVENS, R. J., Year book medical publishers, London, 1985, 389-404.
14. BOURGUIGNON, J. P., VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M., MALVAUX, P., CRAEN, M., DU CAJU, M. V. L., ERNOULD, C., FRANCHIMONT, P. — Hypopituitarism and idiopathic delayed puberty : A longitudinal study in an attempt to diagnose gonadotropin deficiency before puberty. *J. clin. Endocr. Metab.*, 1982, 54, 733-744.
15. VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M., EGGERMONT, E., CORNETTE, C., BECKERS, C., MALVAUX, P., ECKELS, R. — Decreased serum thyroid hormone levels and increased TSH response to TRH in infants with coeliac disease. *Clin. Endocr.*, 1977, 6, 361-367.
16. BRESSON, J. L., PREVOT, C., RAPPAPORT, R., CZERNICHOV, P., SCHMITZ, J., REY, J. — Activité somatomédine circulante et sécrétion d'hormone de croissance. II. Modification au cours de la maladie cœliaque à révélation tardive et effets du traitement. *Arch. franç. Pédiat.*, 1979, 36, 13-18.
17. VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M., WOLTER, R., MOLLO, A., EGGERMONT, E., ECKELS, R. — Plasma GH in coeliac disease. *Helv. paediat. Acta*, 1973, 28, 349-357.
18. CZERNICHOV, P., DAUZET, M. C., BROYER, M., RAPPAPORT, R. — Abnormal TSH, PRL and GH response to TSH releasing factor in chronic renal failure. *J. clin. Endocr. Metab.*, 1976, 43, 630-637.
19. BROYER, M., KLEINKNECHT, C., LOIRAT, C., MARTI-HENNEBERG, C., ROY, M. P. — Growth in children treated with long-term hemodialysis. *J. Pediatr.*, 1974, 84, 642-649.
20. BOURGUIGNON, J. P. — L'hypothyroïdie congénitale. *Rev. méd. Liège*, 1986, 41, 897-910.
21. HOPWOOD, N. J., FORSMAN, P. J., KENNY, F. M., DRASH, A. L. — Hypoglycemia in hypopituitary children. *Amer. J. Dis. Childh.*, 1975, 129, 918-929.
22. ILLIG, R., KAWZYNSKA, H., TORRESANI, T., PRADER, A. — Elevated plasma TSH and hypothyroidism in children with hypothalamic hypopituitarism. *J. clin. Endocr. Metab.*, 1975, 41, 722-728.

23. SUTER, S. N., KAPLAN, S. L., AUBERT, M. L., GRUMBACH, M. M. — Plasma prolactin and thyrotropin and the response to thyrotropin-releasing factor in children with primary and hypothalamic hypothyroidism. *J. clin. Endocr. Metab.*, 1978, 47, 1015-1020.
24. D'ERCOLE, A. J., UNDERWOOD, L. E., VAN WYK, J. J. — Serum somatomedin-C in hypopituitarism and in other disorders of growth. *J. Pediat.*, 1977, 90, 375-381.
25. UNDERWOOD, L. E., AZUMI, K., VOINA, S. J., VAN WYK, J. J. — Growth hormone levels during sleep in normal and growth deficient children. *Pediatrics*, 1971, 48, 946-954.
26. POWELL, G. F., BRAND, J. A., BLIZZARD, R. M. — Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome. *New Engl. J. Med.*, 1967, 276, 1271-1278.
27. POWELL, G. F., BRASEL, J. A., RAITI, S., BLIZZARD, R. M. — Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. II. Endocrinological evaluation of the syndrome. *New Engl. J. Med.*, 1967, 276, 1279-1283.
28. LARON, Z., PERTZELAN, A., MANNHEIMER, S. — Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of GH. A new inborn error of metabolism. *Israel J. med. Sci.*, 1966, 2, 152-155.

*
*
*

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Chr. Ernould, Clinique et Policlinique pédiatriques, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.