

DEFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE DE L'ENFANT : *Actualités diagnostiques*

MOUATS C⁽¹⁾, BOULKADID S⁽¹⁾, KHENSAL S^(1,2), NOURI N^(1,2).

1) Service d'Endocrinologie-Diabétologie. CHU Benbadis Constantine.

2) Faculté de médecine, Université Constantine 3.

E-mails : Mouats C : cmouats@gmail.com ; Boukadi S : soumaya.boukadi@gmail.com ; Khensal S : skhensal51@yahoo.fr ; Nouri N : nassimnouri@gmail.com

RESUME :

Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant constitue une cause rare mais traitable de retard de croissance, dont le diagnostic reste complexe et requiert un faisceau d'arguments. Cliniquement, il se manifeste par une petite taille, une vitesse de croissance réduite, une dysmorphie faciale rendant l'évaluation auxologique primordiale. Le bilan hormonal initial repose sur la mesure des taux d'IGF-1 +/- d'IGFBP-3. Les tests de stimulation de l'hormone de croissance sont essentiels pour confirmer le diagnostic malgré des valeurs seuils parfois arbitraires et une reproductibilité variable. Parallèlement, l'imagerie par résonance magnétique de la région hypothalamo-hypophysaire est cruciale pour détecter d'éventuelles anomalies structurales ou tumeurs, même si une imagerie normale n'exclut pas le diagnostic. Enfin, les études génétiques apportent des éclaircissements diagnostiques précieux. Un diagnostic précoce est fondamental pour une intervention thérapeutique efficace et l'amélioration du pronostic à long terme.

Mots clés : Déficit en hormone de croissance, Diagnostic, Tests de stimulation, Etudes génétiques.

ABSTRACT : GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN CHILDREN : *Diagnostic updates.*

Growth hormone deficiency in children is a rare but treatable cause of growth retardation, with a diagnosis that remains complex and requires a set of converging arguments. Clinically, it manifests as short stature, a reduced growth rate, and facial dysmorphism, making auxological evaluation fundamental. The initial hormonal assessment relies on measuring IGF-1 and sometimes IGFBP-3 levels. Growth hormone stimulation tests are essential to confirm the diagnosis, despite sometimes arbitrary threshold values and variable reproducibility. Additionally, hypothalamic-pituitary magnetic resonance imaging is crucial for detecting potential structural abnormalities or tumors, even if a normal imaging does not rule out the diagnosis. Finally, genetic studies provide valuable diagnostic clarification. Early diagnosis is fundamental for effective therapeutic intervention and improving the long-term prognosis.

Key words : Growth hormone deficiency, Diagnosis, Stimulation tests, Genetic studies.

INTRODUCTION

Le déficit en hormone de croissance (GHD) est une cause rare mais guérissable de retard de croissance. Le diagnostic nécessite une évaluation minutieuse de l'histoire clinique, un examen physique et une interprétation appropriée de la croissance longitudinale avec des caractéristiques spécifiques pour chaque période de la vie.

Malgré plus de 50 ans depuis les premiers rapports de tests de stimulation de l'hormone de croissance (GH) pour le diagnostic de GHD, l'interprétation des résultats reste un sujet de débat et plusieurs études sont en cours pour améliorer l'approche diagnostique [1].

L'objectif de cet article est de résumer les informations récentes relatives au diagnostic et de l'exploration de GHD chez les enfants.

APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de GHD dépend d'un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Il ne doit pas être basé uniquement sur les tests de stimulations de la suspicion à la confirmation, plusieurs étapes sont nécessaires.

1. Suspicion clinique

En plus du retard de croissance et du retard de l'âge osseux, plusieurs signes cliniques peuvent fortement suggérer un GHD, ces signes diffèrent selon l'âge.

Chez les nouveau-nés, on peut mentionner le micropénis, la cryptorchidie, l'hypoplasie scrotale, les anomalies de la ligne médiane, l'hypoglycémie néonatale inexpliquée, la cholestase, l'ictère physiologique prolongé, l'hépatite et la présentation du siège. À un âge plus avancé dans l'enfance, on peut suspecter le GHD devant une bosse frontale, une ensellure nasale, une hypoplasie médio-faciale, un visage poupin, une dentition retardée, une croissance tardive des ongles, un nystagmus, une cécité, une atrophie optique, une voix infantile, une croissance des cheveux clairsemés et fins et enfin une adiposité abdominale [2,3].

2. IGF-1 / IGFBP-3

Devant une suspicion clinique d'un GHD, un bilan biologique est obligatoire, il vise à éliminer les causes générales du retard de croissance et de séparer les enfants ayant une forte probabilité de GHD et ceux à faible probabilité. Pour cela les dosages de l'Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) et l'Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP3) sont d'un grand intérêt.

La mesure de l'IGF-1 doit être entreprise en utilisant une réponse avec des données de références fiables, avec des fourchettes basées sur l'âge, le sexe et le statut pubertaire. De nombreux facteurs contribuent à la variabilité des résultats, notamment certains facteurs liés au patient telles que la malnutrition, les maladies chroniques et les maladies hépatiques [4].

Les valeurs de l'IGF-1 sont une composante importante de l'évaluation d'un enfant avec un retard de croissance avec de faibles valeurs suggérant un diagnostic de GHD. Cependant, pour les enfants de moins de 3 ans, l'intervalle normal des valeurs d'IGF-1 peut inclure la limite inférieure de détection du test, et il y a un chevauchement des valeurs chez les enfants avec et sans GHD. Ainsi, un faible taux d'IGF-1 chez les jeunes enfants est difficile à interpréter. L'interprétation des concentrations d'IGF-1 exprimées en Déviations Standard (DS), ainsi que l'utilisation de rapports biologiques tels que le rapport IGF-1/âge et le rapport molaire IGF-1/IGFBP-3, pourraient améliorer la stratification du risque de GHD et faciliter un dépistage précoce avant la réalisation des tests de stimulation de la GH [5,6]. Un taux d'IGF-1 > 0DS à tout âge rend le diagnostic de GHD improbable [4].

L'IGFBP-3 est considérée comme un biomarqueur plus fiable que l'IGF-1 chez les enfants de moins de 3 ans, mais elle est moins sensible que l'IGF-1 après l'âge de 3 ans. La combinaison de faibles taux d'IGFBP-3 et d'IGF-1 augmente la probabilité de GHD. Ce cas de figure peut se trouver dans d'autres situations pathologiques, telles que la malnutrition chronique et l'insensibilité à la GH. Un faible taux d'IGF-1 associé à un IGFBP-3 normal ou élevé peut être le signe d'un défaut génétique d'IGF-1 [4].

Les enfants atteints de GHD peuvent avoir un retard de maturation physique, par conséquent, l'évaluation de l'IGF-1 doit être interprétée en relation avec le statut pubertaire, en effet, les taux d'IGF-1 évalués dans le contexte de l'état pubertaire ont un meilleur pouvoir prédictif positif. Des niveaux élevés d'IGF-1 peuvent être observés chez les patients avec mutations des gènes du récepteur de l'IGF-1, de l'IGF-1 ou de la pappalysine 2 (PAPPA2) [4].

3. Tests de stimulation

3.1. Protocoles des tests couramment utilisés

Vu le caractère pulsatile de la sécrétion de la GH, il est impossible de se baser sur les dosages statiques de base pour évaluer l'axe somatotrope. Pour cette raison, de nombreux tests de stimulation ont été utilisés afin d'explorer la sécrétion de la GH, chaque test présentant des modalités spécifiques et nécessitant des précautions particulières (Tableau I).

Tableau I. Principaux tests de stimulation de GH ; protocoles, contre-indications, effets indésirables. Le référentiel technique d'Eurofins Biomnis [7].

Test*	Protocole	Contre-indications‡	Effets indésirables
Insuline†	0,1 UI/kg en IVD GH et glycémie T0, 15, 30, 45, 60, 90	- Insuffisance surrénalienne ou cardiaque, épilepsie	- Hypoglycémie parfois sévère
Clonidine	0,15 mg/m ² per os GH T0, 30, 60, 90, 120	- Bradyarythmie sévère, cardiopathie sévère	- Hypotension - Somnolence
Glucagon†	0,03 mg/kg (max 1mg) IM GH et glycémie T0, 60, 90, 120, 150, 180	- Glycogénose, Glucagonome, Phéochromocytome, diabète	- Hypoglycémie tardive - Vomissements
Levodopa	125 mg per os poids < 30 kg 250 mg per os poids > 30 kg 500 mg per os Poids > 50 kg GH T0, T30, T60, T90, T120	- Cardiopathies à risque de décompensation	- Nausées, Vomissements - Céphalées - Hypotension
Glucagon/Propanolol	Propranolol 0,75 mg/kg per os + 1mg Glucagon IM GH T-60, 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180	- CI glucagon + asthme, bradycardie, BAV, Raynaud	- Hypoglycémie, hypotension, bradycardie, vomissements
Autres tests			
Simple	Ornithine (IV), Arginine (IV), L-DOPA, GHRH (IV)		
Combinés ou séquentiels	Arginine-insuline, Clonidine-Bétaxolol, Lévodopa-propanolol		
Adulte	Pyridostigmine, Macimorelin		

Abbreviations : GH : growth hormone ; IVD : injection intraveineuse directe ; IV : intraveineux ; IM : intramusculaire ; per os : voie orale ; T0 : temps 0 ; BAV : bloc auriculo-ventriculaire ; GHRH : growth hormone-releasing hormone.

Notes : * Les protocoles et seuils d'interprétation peuvent varier selon l'âge, le laboratoire et le test de stimulation utilisé.

† Une surveillance clinique et glycémique étroite est requise pour les tests à l'insuline et au glucagon.

‡ Les contre-indications doivent être systématiquement recherchées avant la réalisation du test.

Pour le test de Propranolol-Glucagon utilisé dans notre pays, il n'est pas mentionné dans les dernières recommandations et études des sociétés savantes [4,8,9] des études ont été menées anciennement montrant que cette combinaison est un stimulus très puissant de la sécrétion de GH [10,11]. Cependant, la majorité des études datent des années 1970-1980 et ce test est aujourd'hui rarement utilisé dans la pratique clinique moderne,

la littérature récente privilégiant le test au glucagon seul ou d'autres tests dynamiques, en raison de la potentialisation pharmacologique de la réponse de GH induite par les bêtabloquants [8].

3.2. Performance et interprétation des tests de stimulation de la GH

Les tests de stimulation doivent être effectués à jeun après un remplacement adéquat d'autres déficiences hormonales (hypothyroïdie, hypogonadisme...) [8]. Plusieurs stimulateurs de la GH ont été utilisés dans les tests, mais il n'existe pas de données démontrant la supériorité de l'un par rapport aux autres [4]. La GHRH n'est pas appropriée chez les enfants car elle ne diagnostiquera pas, en théorie, de GHD d'origine hypothalamique ou hypophysaire. Les tests de stimulation actuellement utilisés comprennent le test à l'insuline et les tests utilisant le Glucagon, l'Arginine, la Clonidine, la L-dopa et la Growth Hormone Releasing Peptide-2 (GHRP-2).

Afin de limiter le nombre des résultats faussement négatifs sans les éliminer complètement, il est nécessaire pour le diagnostic de GHD d'avoir deux tests de stimulations négatifs. Au contraire, un seul test peut suffire, en présence de suspicion élevée (données cliniques, âge osseux, IGF-1 basse, antécédents familiaux, anomalie à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [4].

Une réponse suffisante d'un test exclut le GHD dans la plupart des cas. Cependant, le GHD peut évoluer avec le temps et nécessiter secondairement une exploration chez les patients présentant des antécédents d'irradiation crânienne, d'hypoplasie du nerf optique, de traumatisme crânien ou des syndromes génétiques spécifiques, chez lesquels le GHD peut être révélé tardivement. La possibilité d'obtenir des résultats faussement normaux aux tests de stimulation chez les enfants présentant des lésions hypothalamiques, notamment après irradiation crânienne, reste débattue. En effet, l'atteinte hypothalamique peut altérer la sécrétion physiologique de l'hormone de croissance tout en préservant une réponse apparemment normale aux tests pharmacologiques [4,12].

Les pics de GH après les tests de stimulation sont inversement corrélés à l'IMC, et peuvent donc être plus bas chez les enfants obèses. De même l'âge au moment du diagnostic, le sexe, la puberté et le statut nutritionnel peuvent varier la réponse de GH aux tests de stimulation [13].

La question de savoir s'il existe un degré de déficit en GH reste controversée. Un GHD sévère est souvent défini comme un niveau maximal de GH <3 ng/mL lors des tests de stimulation en combinaison avec une probabilité élevée de GHD sévère sur la base des informations cliniques, de laboratoire et d'imagerie. Dans certaines analyses, un niveau maximal de GH <3 ng/mL était associé à une vitesse de croissance plus élevée en réponse à des doses de GH humaine recombinante (rhGH) de <0,3 mg/kg/semaine, tandis que les enfants dont le niveau maximal de GH était > 3 ng/ml ont montré une vitesse de croissance qui n'était pas corrélée avec le pic de GH après des tests provocateurs. Cependant, d'autres études utilisant des doses de rhGH plus élevées ont démontré un gradient clair de réponse de croissance, avec une corrélation inverse entre le pic de GH ≤ 9 ng / ml) et la vitesse de la croissance en réponse au traitement [4].

3.3. Seuils de confirmation de GHD (cutt-offs)

Malgré, l'utilisation des tests de stimulation de la GH depuis plus de 50 ans, le seuil de confirmation de GHD chez l'enfant reste toujours controversé, aux États-Unis et avec la disponibilité de la rhGH, le seuil est passé de 5ng/ml en 1965 à 10ng/ml en 1985 (seuil légèrement inférieur à la réponse moyenne chez des enfants de croissance normale).

Bien que ait été démontré que les différents agents de stimulation puissent induire des réponses variables de la GH, une valeur seuil unique de 10 ng/ml est largement utilisée aux États-Unis, quel que soit le test de stimulation réalisé [8,14].

L'adoption de ce seuil visait également à fournir un traitement au sous-ensemble de patients présumés avoir un déficit partiel en GH [15].

Ce seuil est donc utilisé en pratique, que ce soit pour la pratique des tests simples ou combinés [8,14].

Il n'y a pas de nouvelles données concernant les seuils de GH stimulés. Cependant, il est important de noter que les dosages de GH, avec l'avènement des tests d'anticorps monoclonaux et de nouveaux standards, produisent des mesures de GH qui sont environ 40% inférieures à celles obtenues en utilisant des tests plus anciens basés sur l'immunodosage. Par conséquent, les seuils devraient être réduits pour minimiser les résultats faussement positifs (classer à tort comme déficient un enfant avec une sécrétion normale de GH). Ce changement s'est déjà produit dans de nombreux pays, dont l'Australie, la Nouvelle-Zélande, le Canada, la plupart des pays européens, et le Japon. La majorité ont suggéré que le seuil soit révisé à 7ng/mL, en fonction du test [4,15].

Pour l'European Society of Endocrinology, une adaptation des seuils en fonction de la méthode de dosage est proposée avec des seuils qui varient entre 4.32 et 7.77 ng/ml [16].

Binder et al. [17] ont tenté de synthétiser les recommandations spécifiques de chaque pays concernant les valeurs seuils du pic de GH ainsi que les tests privilégiés dans la pratique clinique en Europe et aux États-Unis (Tableau II).

Tableau II. Synthèse des seuils utilisés pour l'interprétation des tests de stimulation de la GH, des tests préférés et de la pratique de la sensibilisation par les stéroïdes sexuels (priming) en Europe et aux États-Unis Binder et al. [17].

Pays	Seuil GH (ng/mL)	Tests préférés	Priming
Espagne	7,4	Clonidine, LEVODOPA, Insuline	Non
France	6,7	Insuline, Glucagon	Non
États-Unis	10	Arginine, Clonidine	Facultatif
Pologne	10	Arginine, Clonidine, Glucagon	Non
Grande Bretagne	6,7	Insuline, Glucagon	Oui
Pays bas	6,7 ou 10*	Arginine, Clonidine	Oui
Danemark	6	Arginine, Clonidine	Oui
Italie	8 (20) †	Insuline, Glucagon, Clonidine, Arginine, Arginine-GHRH	Non
Allemagne	8	Arginine, Clonidine	Oui

Abréviation : GHRH : growth hormone-releasing hormone; Notes : * En fonction de l'IGF-1 exprimée en déviations standard ; † 20 ng/ml pour le test combiné Arginine-GHRH.

Une harmonisation des techniques, des seuils à travers une collaboration entre les sociétés référentes est nécessaire. Cependant, l'établissement des valeurs normales va toujours rencontrer des difficultés liées aux limitations légales concernant la pratique des études dans la population pédiatrique. Une exposition d'un enfant en bonne santé au risque d'un test de stimulation sans bénéfice direct n'est pas vraiment facile à appliquer [15].

3.4. Quand est-ce que les tests sont inutiles

Chez les nouveau-nés avec une probabilité élevée de GHD, un taux aléatoire de GH <7ng /ml au cours de la première semaine de vie soutient le diagnostic. Le test de stimulation de la GH est considéré comme inutile chez ces nouveau-nés et également chez les nourrissons présentant une combinaison d'antécédents

d'hypoglycémie, d'hyperbilirubinémie, de retard de croissance, d'anomalies congénitales de la ligne médiane, de micropénis, des taux d'IGF-I / IGFBP-3 bas, de multiples déficits hormonaux hypophysaires, tels qu'un déficit thyroïdienne ou corticotrope, et/ou une IRM crânienne anormale.

Un test de stimulation n'est pas nécessaire aussi, lorsqu'un diagnostic alternatif de retard de croissance est évident. Cependant, des tests de stimulation de la GH peuvent être effectués dans ces conditions lorsqu'il y'a une suspicion de GHD en plus de la condition sous-jacente basée sur des courbes de croissance spécifiques à la maladie ou de très faibles niveaux d'IGF-1 [4]. On peut aussi se passer des tests lors de l'association de 3 conditions : critères auxologiques en faveur de GHD, anomalie hypophysaire ou antécédent d'irradiation avec un déficit d'au moins une autre hormone hypophysaire [3].

3.5. Reproductibilité des tests

Un point faible des tests dynamiques est la non-reproductibilité, qu'elle soit intra-test ou inter-test ; des variations des effets du système nerveux peuvent engendrer une réponse différente à un même test à des moments distincts, ce qui correspond à la variabilité intra-test [15].

Concernant la reproductibilité inter-test, une étude réalisée chez 472 patients sans GHD a montré que le pic moyen de GH après chaque stimulus varié de 9,7 à 61,8 ng/ml. La réponse à l'insuline, au Glucagon seul et à l'Arginine était comparable, tandis que celle obtenue après le test combiné GHRH-Arginine était la plus élevée. Malgré cela, le même seuil continue d'être utilisé en pratique pour l'ensemble des tests [18].

Ce problème a également été soulevé par la Paediatric Endocrine Society en 2016 en mentionnant comme exemple une étude sur 68 enfants et concluant à une bonne corrélation entre l'hypoglycémie insulinaire et l'Arginine comparativement à une réponse plus puissante pour la Clonidine [19].

Pour la variabilité intra-test, les résultats d'une étude montrent une très mauvaise corrélation pour la plupart des tests avec le meilleur rapport pour le test d'hypoglycémie insulinaire [19].

Une étude publiée en octobre 2020 a comparé les pics de GH du 2^e test chez 200 enfants n'ayant pas répondu au 1^{er} test. Le pic moyen était de 5,2 ng/ml au 1^{er} test contre 7,8 ng/ml au 2^e test, avec une faible concordance diagnostique (56 %). Toutefois, une meilleure concordance était observée lorsque le pic du 1^{er} test était < 5 ng/ml [20].

3.6. Peut-on raccourcir la durée des tests ?

Les tests de stimulation constituent par leurs durées et la multitude de points de prélèvements un coût très important avec une occupation pour le corps médical et un sur risque pour l'enfant testé, c'est ce qui a amené à plusieurs études pour montrer l'intérêt de raccourcir la durée des tests et de ne garder que les points constituant en pratique le temps habituel de pic de GH.

Pour étudier par exemple la possibilité de raccourcir la durée du test d'hypoglycémie insulinaire ; plusieurs études ont été faites, les résultats sont comparables, le pic de GH est dans la quasi-totalité des cas enregistré entre T45 et T90 suggérant la possibilité de raccourcir la durée à 90 minutes [21].

3.7. Inconvénients des tests de stimulation

Les tests de stimulation ne doivent en aucun cas être le seul argument pour le diagnostic d'un GHD ; ces tests ne reflètent pas la physiologie, le seuil de réponse est un sujet de débat, la reproductibilité est incertaine, l'état nutritionnel et le stade pubertaire peuvent influencer les résultats ; De plus, ces tests sont coûteux et inconfortables pour les enfants.

En outre, il existe de rares patients qui semblent avoir un vrai GHD même si leur pic de GH stimulé dépasse les seuils traditionnels. La combinaison d'autres données cliniques (par exemple, une petite taille significative, une faible vitesse de croissance, un âge osseux retardé, un taux d'IGF-1 très bas et une IRM anormale) peut indiquer un GHD quel que soit le niveau de GH, et ces patients peuvent nécessiter un traitement par rhGH pour une croissance adéquate avec une réévaluation annuelle basée sur la réponse de croissance. Alors que l'obésité peut émousser le pic de réponse GH après stimulation, les données sont actuellement insuffisantes pour modifier les seuils pédiatriques en fonction du poids corporel ou de l'IMC [4]. Une étude menée en Turquie chez 101 enfants a proposé l'utilisation d'un algorithme diagnostique structuré en deux étapes, combinant les valeurs de pic de GH, l'IGF-1 exprimé en DS et la vitesse de croissance, permettant de réduire significativement les erreurs de classification liées à l'obésité [22].

3.8. Nouveaux tests de diagnostic

Le test à la Macimoreline, un agoniste de Ghréline, a été récemment approuvé comme test diagnostique de GHD chez l'adulte mais actuellement on ne dispose pas de données publiées concernant les enfants.

La GHRP2 est un stimulateur de la GH, il est utilisé au Japon avec comme avantage la possibilité d'évaluer simultanément les axes corticotrope et somatotrope [4].

Des études récentes suggèrent que l'analyse du métabolome sérique pourrait contribuer au diagnostic du GHD. L'analyse des résultats a permis d'identifier plusieurs métabolites, principalement lipidiques, associés au GHD, bien qu'un seul métabolite (phosphatidylsérine PS (40:3)) reste significatif après correction statistique. Ces résultats suggèrent l'existence d'une signature métabolique associée au GHD. Toutefois, la valeur diagnostique de cette approche nécessite encore d'être confirmée par des études à plus grande échelle [23].

Le test de génération de l'IGF-1 permet aussi d'évaluer la sensibilité de l'axe somatotrope par la mesure de l'élévation de l'IGF-1 après administration de GH recombinante. Il présente une sensibilité relativement élevée pour le diagnostic du GHD chez l'enfant (environ 70-90 %) et peut contribuer à confirmer une dysfonction de l'axe GH-IGF-1. Toutefois, sa performance diagnostique reste variable selon les pathologies et les protocoles utilisés, ce qui justifie son utilisation en complément des tests classiques de stimulation de la GH [24].

4. Intérêt de la sensibilisation par les stéroïdes sexuels «Priming»

Les données existantes suggèrent que la sensibilisation par des stéroïdes sexuels augmente la sécrétion de GH lorsque le développement est antérieur au stade III de Tanner. Elle peut ainsi, améliorer la spécificité du test de stimulation de GH. Cependant, cette sensibilisation n'a pas été standardisée, l'âge idéal pour la recommander n'a pas été défini et les données manquent concernant la nécessité d'ajuster le seuil pour un diagnostic de GHD chez les patients qui la subissent. Ainsi, son efficacité à améliorer les performances diagnostiques des tests de provocation de la GH en général n'est pas claire, à l'exception de ceux avec suspicion de retard constitutionnel de la croissance et de la puberté [4].

Actuellement, il n'existe pas de consensus clair pour l'utilisation des stéroïdes sexuels en dehors de l'adolescence quand la puberté est retardée. Il peut être difficile de distinguer le retard constitutionnel du GHD car dans les deux conditions, il y'a une déviation en croissance et une vitesse de croissance relativement faible par rapport aux références de la population. La majorité

des patients diagnostiqués avec un GHD au cours de la période péri-pubertaire ont finalement un retard constitutionnel plutôt qu'un GHD isolé. La standardisation des protocoles et l'intégration de biomarqueurs supplémentaires (IGF-1, IGFBP-3, adipokines et kisspeptine) pourraient optimiser la prise de décision clinique [25].

Les enfants à un âge où le retard constitutionnel est généralement diagnostiqué ont un faible risque de GHD à moins qu'il ne s'agisse d'une forme acquise de GHD.

Selon les recommandations de l'Endocrine Society 2016, la sensibilisation par les stéroïdes sexuels est indiquée chez les filles >10 ans et les garçons >11 ans avec un pronostic de taille adulte dans les -2DS (suspects de retard constitutionnel). Le schéma proposé est l'utilisation de 2mg de β -estradiol oralement les 2 nuits précédant le test que ce soit pour les filles ou pour les garçons. Alternativement, les garçons peuvent recevoir une injection IM de testostérone 50-100mg une semaine avant le test [19].

5. L'IRM hypophysaire dans l'évaluation du GHD

Une IRM hypothalamo-hypophysaire doit être réalisée chez tous les patients diagnostiqués avec un GHD, pour détecter des anomalies anatomiques de la région hypothalamo-pituitaire, des tumeurs cérébrales ou d'autres troubles du système nerveux central. Ceci est important pour prédire la probabilité d'autres déficiences pituitaires, l'utilité des tests génétiques et la probabilité de GHD persistant. Des tests hormonaux supplémentaires et répétés peuvent être nécessaires pour évaluer d'autres déficiences hormonales hypophysaires.

Les IRM crâniennes axées sur l'hypophyse et l'hypothalamus sont particulièrement utiles lors de l'évaluation initiale chez les nouveau-nés présentant des anomalies médianes, un microphallus et une hypoglycémie.

Au-delà de la période néonatale, une IRM hypothalamo-hypophysaire doit être demandée après confirmation du diagnostic de GHD sauf s'il existe un indice élevé de suspicion de lésion hypothalamique ou hypophysaire, comme des plaintes suggérant une anomalie neurologique associée à un faible niveau d'IGF-1. L'IRM n'est pas un test pour établir le diagnostic de GHD. Si le GHD a été exclu des tests biochimiques, une IRM n'est généralement pas dédiée. S'il existe des symptômes neurologiques focaux ou des signes évocateurs d'une lésion de masse dans la région hypothalamo-hypophysaire, l'IRM doit être envisagée plus tôt. En cas de présence de tumeurs ou de certaines anomalies de l'hypophyse (telles qu'une hypophyse hypoplasique, une tige hypoplasique ou absente ou une hypophyse postérieure ectopique), les tests de provocation de GH peuvent être inutiles lorsqu'il existe d'autres caractéristiques cliniques indiquant un GHD. Selon les résultats d'imagerie, des tests génétiques pour les anomalies du développement hypophysaire peuvent également être recommandés.

La taille de l'hypophyse doit être interprétée dans le contexte du statut pubertaire, car l'hypophyse augmente considérablement en taille pendant la puberté. La découverte d'une petite glande pituitaire en elle-même n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de GHD, mais cela peut indiquer la nécessité d'une évaluation plus approfondie de la fonction hypophysaire. Les résultats de l'IRM qui sont les plus favorables à un diagnostic de GHD comprennent l'absence de l'hypophyse antérieure (selle vide), une glande pituitaire postérieure ectopique et une hypoplasie de la tige et / ou de l'hypophyse [4].

6. Application des tests génétiques à l'évaluation d'un enfant de petite taille

La démarche diagnostique étiologique, en présence d'un déficit

hypophysaire congénital isolé en GH ou multiple, nécessite toujours une analyse détaillée des antécédents familiaux, des malformations associées cérébrales et extra-cérébrales et de l'âge d'apparition des déficits. Actuellement, des mutations sont principalement identifiées dans les cas familiaux ou consanguins. En présence d'un cas sporadique se révélant après la période infantile, le suivi jusqu'à la période post-pubertaire permet de préciser le phénotype hypophysaire et de faciliter le choix de l'analyse génique. Inversement, un déficit hypophysaire sévère se révélant dès la période néonatale ou chez le nourrisson est rare et justifie une recherche génique la plus étendue possible pour pouvoir traiter précocement, dépister des déficits sensoriels potentiels (exemple de la surdité en présence d'une mutation de Lim Homeobox 3 (LHX3)) et de préserver le développement psychomoteur de l'enfant [26].

Les recommandations actuelles indiquent la recherche génétique chez les enfants présentant les éléments suivants [18] :

- Retard de croissance vu précocement.
- Retard sévère (>-3DS).
- Antécédents similaires dans la famille ou notion de consanguinité.
- Pic de GH extrêmement bas avec un taux bas d'IGF-1.

La démarche, après avoir éliminé un processus tumoral en première intention, s'appuie sur l'existence d'antécédents familiaux d'hypopituitarisme, d'une consanguinité, de l'âge d'apparition, de la présence d'autres malformations extra-cérébrales, cérébrales ou hypophysaires et du caractère isolé ou multiple du déficit hypophysaire. Le GHD peut être isolé, les anomalies géniques affectent alors principalement les gènes impliqués dans l'axe somatotrope : gène GH1 codant pour la GH, gène GHRH-R (Growth hormone-releasing hormone receptor) codant pour le récepteur du GHRH, gène GHS-R (Growth Hormone Secretagogue Receptor) codant pour le récepteur de Ghréline. Les causes géniques responsables de déficits hypophysaires multiples comprenant un déficit en GH correspondent à des anomalies d'expression de facteurs de transcription impliqués dans la formation de l'antéhypophyse. Ces facteurs peuvent avoir un rôle dans l'ontogenèse d'autres organes, l'anomalie de leur expression générant des malformations multiples. Le diagnostic génique peut aider, parfois, le clinicien à anticiper l'apparition d'autres déficits hypophysaires et traiter le patient avant toute complication (notamment en présence de déficit corticotrope) et à dépister des anomalies extra-hypophysaires (notamment une surdité) et préservant ainsi le développement psychomoteur de l'enfant [26].

CONCLUSION

Le retard de croissance statural est de plus en plus fréquent dans la population pédiatrique mais le GHD ne représente qu'une faible proportion des étiologies. Actuellement, malgré les avancées dans les approches diagnostiques du GHD, aucun consensus n'est appliqué de manière uniforme à l'échelle internationale [27]. La variabilité et la non reproductibilité des tests dynamiques fait du diagnostic fiable du GHD un vrai challenge.

CONFLITS D'INTÉRÊTS :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Date de soumission : 12/01/2026.

Date d'acceptation : 23/04/2026.

Date de publication : 25/05/2026.

RÉFÉRENCES

1. Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children. Rev Endocr Metab Disord. 2021; 22(4): 747-756.

2. Tseretopoulou X, Mushtaq T. Growth hormone deficiency in childhood. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2020; 105(3): 167-174.
3. Ibba A, Loche S. Diagnosis of GH Deficiency Without GH Stimulation Tests. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 18; 13:853290. doi: 10.3389/fendo.2022.853290.
4. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a Growth Hormone Research Society international perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019; 92(1): 1-14.
5. Qiu S, Zhao T, Lian Y, Liu C. Constructing a precise prediction model for screening growth hormone deficiency in children in a single laboratory setting: using the serum IGF-1-to-age ratio as a promising predictive marker. *Transl Pediatr.* 2025 Dec 31; 14(12): 3231-3243.
6. Haj-Ahmad LM, Mahmoud MM, Sweis NWG, Bsisu I, Alghra-bli AM, Ibrahim AM, et al. Serum IGF-1 to IGFBP-3 Molar Ratio: A Promising Diagnostic Tool for Growth Hormone Deficiency in Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Mar 10; 108(4): 986-994.
7. Eurofins Biomnis. Référentiel des examens de biologie médicale : Tests dynamiques [Internet]. Ivry-sur-Seine: Eurofins Biomnis; 2026 [cité le 14 mars 2026]. Disponible sur : <https://www.eurofins-biomnis.com/fr/tests-dynamiques/>
8. Yau M, Chacko E, Regelman MO, Annunziato R, Wallach EJ, Chia D, et al. Peak growth hormone response to combined stimulation test in 315 children and correlations with metabolic parameters. *Horm Res Paediatr.* 2019; 92(1): 36-44.
9. Arlien-Søborg MC, Radovick S, Boguszewski MCS, Bidlingmaier M, Johannsson G, Grimberg A, et al. Consensus and controversies about diagnosing GH deficiency: a Delphi survey by the GH research society. *Pituitary.* 2025 May 7; 28(3): 57.
10. Parks JS, Amrhein JA, Vaidya V, Moshang T Jr, Bongiovanni AM. Growth hormone responses to propranolol-glucagon stimulation: a comparison with other tests of growth hormone reserve. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973 Jul; 37(1): 85-92.
11. Okada Y, Watanabe K, Takeuchi T, Hata T, Mikam H. Evaluation of propranolol-glucagon test. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1977 Oct; 86(2): 243-50.
12. Samuels JG, Chimatapu SN, Savage MO, Rapaport R. Late-Onset Isolated Growth Hormone Deficiency. *JCEM Case Rep.* 2023 Mar 3; 1(2): luad011.
13. Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS, Bergada I, Rogol AD. Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. *Endocr Connect.* 2023; 12(7): e220504.
14. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children: research and practice - A review. *Growth Horm IGF Res.* 2019 Feb; 44: 20-32.
15. Henry RK. Child hood growth hormone deficiency, a diagnosis in evolution: The intersection of growth hormone history and ethics. *Growth Horm IGF Res.* 2020 Dec; 55: 101358.
16. Wagner IV, Paetzold C, Gausche R, Vogel M, Koerner A, Thierry J, et al. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. *Eur J Endocrinol.* 2014 Sep; 171(3): 389-97.
17. Binder G, Reinehr T, Ibáñez L, Thiele S, Linglart A, Woelfle J, et al. GHD Diagnostics in Europe and the US: An Audit of National Guidelines and Practice. *Horm Res Paediatr.* 2019; 92(3): 150-156.
18. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transition al age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec; 30(6): 737-747.
19. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86(6): 361-397.
20. Dori EB, AvnonZiv C, Auerbach A, Greenberg Y, Zaken H, Levy-Khademi F. The inter - Test variability of growth hormone stimulation tests and factors affecting this variability. *Growth Horm IGF Res.* 2020 Dec; 55: 101361.
21. Jabbar J, Ghani F, Siddiqui I, Omair A. Diagnostic efficacy of 0, 30, 45, 60, 90 and 120 min growth hormone samples in insulin tolerance test: utility of growth hormone measurement at different time-points and a cost-effective analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009; 69(3): 359-64.
22. Ozdemir Dilek S, Özgüç Comlek F. Obesity-Related Changes in Growth Hormone Stimulation Test Performance Under Pediatric Growth Hormone Deficiency. *Children (Basel).* 2026 Feb 21; 13(2): 299.
23. Shilo S, Keshet A, Halloun R, Bar N, Cohen M, Gal S, et al. Characterizing the metabolome of children with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2025 May 26; 38(8): 815-823.
24. Soliman AT, Alyafei F, Ahmed S, Al Humaidi N, Hamed N, Elawwa A, et al. Diagnostic utility and sensitivity of the IGF-1 generation test in children and adolescents with growth disorders: A comparative review with GH stimulation tests. *Acta Biomed.* 2025; 96(3): 16563.
25. Cammisa I, Rigante D, Sodero G, Cipolla C. Sex Steroid Priming on Growth Hormone Stimulation Test: A Scoping Review. *Children (Basel).* 2025 Sep 24; 12(10): 1286.
26. Reynaud R, Castinetti F, Galon-Faure N, Albarel-Loy F, Saveanu A, Quentien MH, et al. Quelles causes génétiques rechercher en présence d'un déficit en hormone de croissance ? [Genetic aspects of growth hormone deficiency]. *Arch Pediatr.* 2011 Jun; 18(6): 696-706.
27. Prodham F, Maffei P. Diagnosis of growth hormone deficiency: searching for Consensus along life. *Pituitary.* 2025 Jun 14; 28(4): 73.