

L'Unité d'Endocrinologie Pédiatrique : Regard sur la Croissance

The Unit of Pediatric Endocrinologie : Considerations on Growth

Cl. Heinrichs, S. Tenoutasse, C. Brachet

Unité d'Endocrinologie Pédiatrique, Service de Pédiatrie, HUDERF, ULB

RESUME

L'Unité d'Endocrinologie Pédiatrique couvre la prise en charge des enfants et adolescents avec problèmes de croissance, de puberté, de pathologies thyroïdiennes, hypothalamo-hypophysaires ou surrénaliennes, ou encore du métabolisme phospho-calcique. Nous avons une approche multidisciplinaire et globale, incluant le médecin/pédiatre traitant et nos collègues des spécialités pédiatriques.

Notre approche au niveau recherche consiste en une évaluation de nos résultats pour le patient individuellement, mais aussi via l'analyse de cohortes de patients au niveau local, national, et international. Nous tentons aussi d'essayer de comprendre à travers un patient particulier une série de concepts par exemple au niveau de la physiologie ou du mécanisme moléculaire. Quelques exemples concernant la croissance sont évoqués et illustrés au niveau de la bibliographie, ils ne correspondent pas à un relevé exhaustif mais reflètent certaines composantes de notre Unité.

ABSTRACT

The Unit of Pediatric Endocrinology takes care of children and adolescents with disorders of growth, puberty, thyroid, adrenal, pituitary or gonadal function, and also anomalies of the calcium metabolism.

We have a multidisciplinary approach, including the paediatrician and the other specialists. We analyse our results locally, but also at the national and international levels. Through special patients, we try to understand different concepts, at the level of physiology or at the molecular level. A few examples will be described here and can be found in more detail in the bibliography.

Key words: pediatric endocrinology, growth, puberty, SGA, Turner syndrome

L'Unité d'Endocrinologie Pédiatrique couvre la prise en charge des enfants et adolescents avec problèmes de croissance, de puberté, des pathologies thyroïdiennes, hypothalamo-hypophysaires ou surrénaliennes, ou encore du métabolisme phospho-calcique. L'analyse de la croissance intervient dans quasi toutes les endocrinopathies¹⁻⁹. A l'occasion des 20 ans de l'HUDERF, nous avons choisi d'illustrer plus spécifiquement quelques aspects concernant le traitement à l'hormone de croissance, en incluant quelques-uns de nos thèmes de recherche dans ce domaine.

L'ENFANT DE PETITE TAILLE DEFICIENT EN HORMONE DE CROISSANCE : QU'EST CE QUI A CHANGE ?

Jusqu'en 1985, la seule hormone de croissance disponible était l'hormone de croissance extractive,

d'origine humaine. En 1986 apparaît sur le marché l'hormone de croissance biosynthétique, produite par génie génétique.

L'hormone de croissance est actuellement donnée à dose substitutive en injection sous-cutanée quotidienne, en général avec succès¹⁰. Nous continuons à analyser nos données à la fois sur le plan local, mais aussi sur le plan belge, via notre groupe de recherche, le Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology ou BSGPE.

On constate ainsi une augmentation du nombre de patients organiques, et ce sont en majorité des patients qui nous viennent de l'oncologie, soit qu'ils ont une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire, soit qu'ils ont reçu pour leur tumeur par ex un médulloblastome une irradiation cérébrale incluant la région hypothalamo-hypophysaire¹¹. Notre approche est

d'optimiser la prise en charge thérapeutique, mais aussi d'essayer de comprendre... Ainsi cette famille consanguine d'origine marocaine que nous avons pu analyser¹². La patiente index est née avec un colobome du nerf optique et une microphthalmie unilatérale, elle a présenté des hypoglycémies extrêmement sévères dès la naissance, la mise au point a montré que cette enfant était panhypopite, toutes les hormones antéhypophysaires étaient indosables, tout comme chez son frère né quelques années plus tard. L'IRM a montré l'absence d'antéhypophyse. Nous avons pu mettre en évidence une mutation homozygote au niveau du gène *HESX1*, qui code pour un facteur de transcription essentiel dans le développement de l'hypophyse¹³. Cette mutation conduit à l'aplasie de l'antéhypophyse.

Notre centre a aussi un grand intérêt de recherche dans le domaine du *syndrome de Turner*¹⁴⁻¹⁷.

Le traitement à l'hormone de croissance à dose supraphysiologique est proposé depuis 1987.

Ainsi avec le BSGPE, nous avons repris toutes les tailles finales de nos patientes traitées à l'hormone de croissance. Cette taille finale était en moyenne de 151.7 cm, ce qui est 8 cm de plus que le groupe historique¹⁶. Ces filles avec syndrome de Turner ont en général une insuffisance gonadique, qui est très précoce, voir antenatale. La FSH dosée sur sang séché n'est cependant pas encore assez élevée au 4-6^{ème} jour de vie, pour envisager par ce dosage le dépistage systématique des enfants avec syndrome de Turner¹⁷.

L'ENFANT NE AVEC UN RETARD DE CROISSANCE INTRAUTERIN, ET QUI NE CONNAÎT PAS DE RATTRAPAGE STATURAL POSTNATAL.

Notre groupe a publié en 1999 les résultats à 6 ans de traitement par hormone de croissance aussi à dose supraphysiologique^{18,19}. Suite à nos travaux et ceux rapportés dans la littérature, cette indication de traitement est maintenant remboursée par l'INAMI, suivant certains critères. Le syndrome de Silver Russell associe très souvent une hémihypotrophie, et surtout un retard de croissance antenatal et postnatal très sévère, et ces enfants bénéficient actuellement de ce traitement à l'hormone de croissance. En collaboration avec le groupe de Trousseau à Paris, une déméthylation 11p15 de l'allèle paternel, avec une perte d'expression de l'IGF2, a pu être mise en évidence chez la plupart de ces patients. Cette découverte ouvre certainement des portes quant au rôle possible de l'IGF-2 au niveau de la croissance antenatale, mais aussi postnatale²⁰.

CONCLUSIONS

Nous avons en Endocrinologie Pédiatrique une approche multidisciplinaire et globale, incluant le médecin/pédiatre traitant et nos collègues des

spécialités pédiatriques. Notre approche au niveau recherche consiste en une évaluation de nos résultats pour le patient individuellement, mais aussi via l'analyse de cohortes de patients au niveau local, national, et international. Le recrutement de l'HUDERF nous offre une variété de pathologies extraordinaires, et notre curiosité et aussi notre passion nous pousse à essayer de comprendre à travers un patient particulier une série de concepts par exemple au niveau de la physiologie ou du mécanisme moléculaire. Quelques exemples concernant la croissance ont été repris brièvement et sont détaillés au niveau de la bibliographie; ils ne correspondent pas à un relevé exhaustif mais reflètent certaines composantes de notre Unité.

Remerciements

Nos vifs remerciements à Bert Leenders, notre infirmier qui réalise toutes les mises au point dynamiques et prend aussi en charge l'éducation des patients sous traitement à l'hormone de croissance, et au Dr Guy Massa pour sa précieuse collaboration. Nos plus profonds remerciements à nos patients et leur famille, ils sont nos meilleurs enseignants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Heinrichs C., Munson P., Counts D., Cutler G.B., Baron J. Patterns of Human Growth. *Science* 1995 ; 268 : 442-5
2. Abramowicz MJ, Duprez L, Parma J, Vassart G, Heinrichs C. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 3018-24
3. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szöts F, Dussault JH, Vassart G, Van Vliet G. Discordance of monozygotic twins for congenital hypothyroidism : implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87(9) : 4072-7
4. Heinrichs C, Parma J, Scherberg NH *et al.* Congenital central isolated hypothyroidism caused by abnormal TSH due to a homozygous mutation in the TSH-beta subunit gene. *Thyroid* 2000 ;10 : 387-91
5. Heinrichs C., Vis H.L., Bergmann P., Wilton P., Bourguignon J.P. Effects of 17 months treatment using recombinant insulin-like growth factor-1 in two children with growth hormone insensitivity (Laron) syndrome. *Clin Endocrinol* 1993 ; 38 : 647-51
6. Heinrichs C., Tsigos C., Deschepper J., Drews R., Collu R., Dugardeyn C., Goyens P., Ganem G. E., Bosson D., Chrousos G.P., Van Vliet G. Familial adrenocorticotropin unresponsiveness with alacrima and achalasia: biochemical and molecular studies in two siblings with clinical heterogeneity. *Eur J Pediatr* 1995 ; 154 : 191-6
7. Messaoui A, Massa G, Heinrichs C. Le traitement de la puberté précoce par agonistes du GnRH chez la fille : évaluation sur l'évolution pondérale et la taille finale. *Rev Med Brux* 2005 Feb ; 26 : 27-32
8. Brachet C, Vermeulen J, Heinrichs C. Children's virilization after skin contact with their fathers ointed with a testosterone gel. *Eur J Paediatr* 2005 ; 164(10) : 646-7
9. De Buyst J, Massa G, Christophe C, Tenoutasse S, Heinrichs C. Clinical, hormonal and imaging findings in 27 children with central diabetes insipidus. *Eur J Pediatr*. 2006 ; 166(1) : 43-9

10. Thomas M, Massa G, Bourguignon JP *et al.* Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience. *Horm Res* 2001 ; 55 : 88-94
11. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F *et al.* Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol* 2004 ;151 (1) : 67-72
12. Heinrichs C., de Zegher F., Vansnick F., Vokaer A., Christophe C., Frankenne F. Fetal hypopituitarism: perinatal endocrine and morphological studies in two cases. *Acta Paediatrica* 1994 ; 83 : 448-51
13. Sobrier ML, Netchine I, Heinrichs C, Thibaud N, Van Vliet G, Amselem S. Alu-element insertion in the homeodomain of HESX1 causes aplasia of the anterior pituitary and optic nerve coloboma. *Hum Mutat.* 2005 ; 25(5) : 503
14. Lagrou K, Xhrouet-Heinrichs D, Heinrichs C, Craen M, Chanoine JP, Malvaux P, Bourguignon JP. Developmental changes in perception of stature, acceptance of therapy and psychosocial functioning in hGH-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83(5) : 1494-501
15. Massa GG, Verlindé F, Heinrichs C Screening for Turner's syndrome by chromosome analysis of all girls with short stature. *J Pediatr* 2002 Jan;140(1):141
16. Massa G, Heinrichs C, Verlindé S, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, Francois I, Du Caju M, Maes M, De Schepper J; Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88(9) : 4168-74
17. Heinrichs C., Bourdoux P., Saussez C., Vis H.L., Bourguignon J.P. Blood spot Follicle Stimulating Hormone during early postnatal life in normal girls and Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994 ; 78 : 978-81
18. de Zegher F, Du Caju MVL, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M, Vanweser K, Malvaux P, Rosenfeld R. Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 1558-61
19. Heinrichs C, de Zegher F. L'enfant avec retard de croissance intra-utérin: quelle évolution staturale postnatale? quelles perspectives thérapeutiques en l'absence de rattrapage spontané? *Journal du Pédiatre Belge* 1999 ; 1 : 169-72
20. Netchine I, Rossignol S, Cousin Dufourg MN *et al* : Epimutation of the telomeric domain on chromosome 11p15 is a major and specific cause of Silver-Russell syndrome. *Horm Res* 2006 ; 65 (suppl4) : (abstr HA-8)

Correspondance

CI. HEINRICHS
 Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
 Unité d'Endocrinologie Pédiatrique
 Service de Pédiatrie
 Avenue J. J. Crocq, 15
 1020 Bruxelles