

Quand est-on trop grand?

Tanja Haamberg et Primus-E. Mullis, Berne

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Résumé

Dans notre quotidien clinique, les consultations pour une (trop) grande taille sont nettement moins fréquentes que celles pour une (trop) petite taille. Bien que l'origine d'une grande taille soit souvent familiale, une investigation et appréciation sérieuse est très importante. Différencier la normalité d'une étiologie pathologique est essentiel pour la famille autant que pour l'enfant. Dans cet article nous résumons les investigations, les diagnostics différentiels ainsi que le traitement et ses effets indésirables.

Introduction

D'après la définition, sont de grande taille les enfants/adolescents se trouvant en dessus du percentile 97 (+ 1.88 déviations standard, DS) sur la courbe de croissance. Du point de vue purement statistique, il y a autant d'enfants de petite taille (en dessous du percentile 3, -1.88 DS) que de grande taille. Dans la consultation médicale «générale» ou d'endocrinologie pédiatrique par contre, les consultations pour ces derniers sont beaucoup plus rares. La grande taille est mieux acceptée par la société et peut même représenter, dans

certain cas, un avantage (sport, au quotidien). Cela vaut surtout pour les garçons, moins pour les filles.

La croissance est un processus très complexe, en soi harmonieux. De nombreux facteurs sont importants et méritent d'être mentionnés: la constitution génétique (dans 75% la variabilité de la taille semble être d'origine génétique), l'alimentation, des facteurs hormonaux (notamment l'hormone de croissance, les hormones de la thyroïde et, à la puberté, les hormones sexuelles) ainsi que le bien être psychique et social.

Dans toute question touchant à la croissance, il est donc primordial de mesurer précisément la taille des parents (il s'agit d'un acte médical) et de calculer et inscrire sur la courbe de croissance la taille cible. Pour le calcul de la taille cible parentale on peut utiliser différentes formules, la plus courante étant la suivante:

Taille cible parentale:

[taille maternelle (cm) + taille paternelle (cm) ± 13cm]/2 (-13 cm pour les filles, + 13 cm pour les garçons)

La taille calculée aura donc une déviation de ± 8.5 cm (± 2 DS)

Tendance séculaire: les facteurs socio-économiques, notamment le meilleur accès à la santé, ont largement contribué à la tendance séculaire d'augmentation de la taille adulte pendant les derniers siècles. Les données de recrutement aux Pays-Bas le documentent clairement (tabl. 1).

Cette tendance séculaire montre néanmoins un fléchissement dans un passé plus récent, comme le mettent en évidence les données de recrutement en Allemagne (tabl. 2).

Il est intéressant de relever que la tendance séculaire de la croissance est comparable à celle des glaciations. Ainsi il est prouvé que la taille moyenne du homo sapiens en Europe était de 184 cm pour l'homme et de 167 cm pour la femme (Styne DM et al. *The evolution of stature in humans. Hormone Res* 1993; 39, suppl: 3-6.). Ces données ont été recueillies à partir de fouilles de tombeaux datant de 50-2 000 av. J.-C.

La comparaison entre taille et croissance et la sécrétion d'hormone de croissance révèle une corrélation clairement positive. Les études faites sur des enfants/adolescents de grande taille montrent que la sécrétion d'hormone de croissance est certainement un élément non négligeable dans le développement d'une grande taille. Par contre, en examinant séparément les facteurs dépendant de l'hormone de croissance, comme l'IGF-1, les protéines de fixation, les récepteurs IGF ou les cascades hormone de croissance - IGF, cette corrélation ne se retrouve pas. Il est dans ces cas important de comparer les rapports. Ainsi le rapport IGF-1/IGFBP est nettement augmenté et reflète les taux élevés d'IGF-1 exerçant un effet spécifique sur les tissus. Les taux d'IGF-2 sont également élevés, tout comme chez certains syndromes avec grande taille.

Auxiologie

Les mensurations précises des enfants/adolescents et des parents (!) et la détermination de l'âge osseux/du développement osseux sont les piliers d'un pronostic précis de la taille définitive. Ce pronostic permet de conseiller ou, plus souvent, de déconseiller un traitement. Dans le quotidien clinique nous disposons de différentes méthodes pour déterminer l'âge osseux, celles d'après Tanner et d'après Greulich et Pyle étant utilisées le plus fréquemment. Une enquête auprès des

Année	Taille moyenne des recrues (cm)	Augmentation cm/100 ans
1885	165	
1965	178	16
1980	182	18
1984	184	19

Tableau 1: Données de recrutement aux Pays-Bas (Fredriks AM et al. *Pediatr Res* 2000; 47: 316-23).

Année	Année de naissance	Taille moyenne (cm) Allemagne occidentale	Taille moyenne (cm) Allemagne orientale
1989	1970	179.8	177.5
1992	1973	179.8	178.3
1996	1977	180.0	179.5

Tableau 2: Données de recrutement en Allemagne (Dtsch Aerzteblatt Int 2009 Juni; 106(23): 377-82).

endocrinologues pédiatres européens révèle que 76 % utilisent la méthode de Greulich et Pyle. Cette méthode est simple et permet d'établir le pronostic de la taille adulte d'après Bayley-Pinneau. Un point important doit pourtant être soulevé. Tous les pronostics de croissance se basent sur des données d'enfants grandissant normalement, des données qui ne sont en principe pas adaptées pour déterminer la taille définitive d'enfants de petite ou de grande taille ou avec un syndrome. Nous avons comparé dans notre clinique les « erreurs » de pronostics de croissance basés sur différentes méthodes et avons conclu que non seulement la méthode, mais aussi l'âge de l'enfant en général et l'âge osseux tout particulièrement revêtent une grande importance.

En résumé on peut dire que a) le pronostic de la taille définitive est plus précis pour les filles que pour les garçons, b) la précision augmente avec la progression de l'âge osseux pour la méthode selon Bayley-Pinneau, c) aucune méthode pour le pronostic de la taille adulte est la meilleure, il faut surtout être conscient de la marge d'erreur.

Examen clinique

Général

Tout en partant du principe que les enfants/adolescents avec une grande taille sont en bonne santé, l'examen clinique approfondi est indispensable. Comme pour les enfants de petite taille, par définition trois pourcent des enfants en bonne santé ont une grande taille.

Dans la plupart des cas il s'agit d'une grande taille familiale. Les enfants avec une grande taille familiale grandissent en suivant le canal cible familial, généralement avec une vitesse de croissance normale. Adultes, ils auront une grande taille. Les enfants avec une grande taille constitutionnelle grandissent en dessus du canal cible familial en ayant, par définition, un âge osseux avancé. Par conséquent la poussée pubertaire a lieu plus tôt et la croissance s'arrête plus tôt, la taille adulte se situant donc normalement dans le canal cible familial. L'obésité, associée fréquemment à un âge osseux avancé, est également une cause fréquente de grande taille.

Dans les situations suivantes de grande taille, des investigations complémentaires s'imposent: taille $> +2.5$ DS, vitesse de croissance pendant une période prolongée au dessus du percentile 97, stigmates cliniques indiquant un syndrome (p.ex. syndrome de Klinefelter, syndrome de Marfan). Indépendamment de cela, de nombreux parents s'inquiètent aujourd'hui de la croissance de leur enfant et aimeraient savoir, de la part du médecin de famille/pédiatre, si la croissance excessive peut être freinée.

Clinique, investigations complémentaires

Font partie des investigations d'une grande taille l'anamnèse complète (souffrance psychique, plaintes actuelles, activité sportive, anamnèse familiale comprenant l'âge du développement pubertaire des parents et de la fratrie), mensurations (taille, poids, proportions corporelles, envergure, périmètre crânien), vitesse de croissance ainsi qu'un status complet avec signes pubertaires. La taille des deux parents doit être relevée. La radiographie de la main gauche pour déterminer l'âge osseux complète l'examen. La figure 1 représente le schéma d'investigation relatif et dans

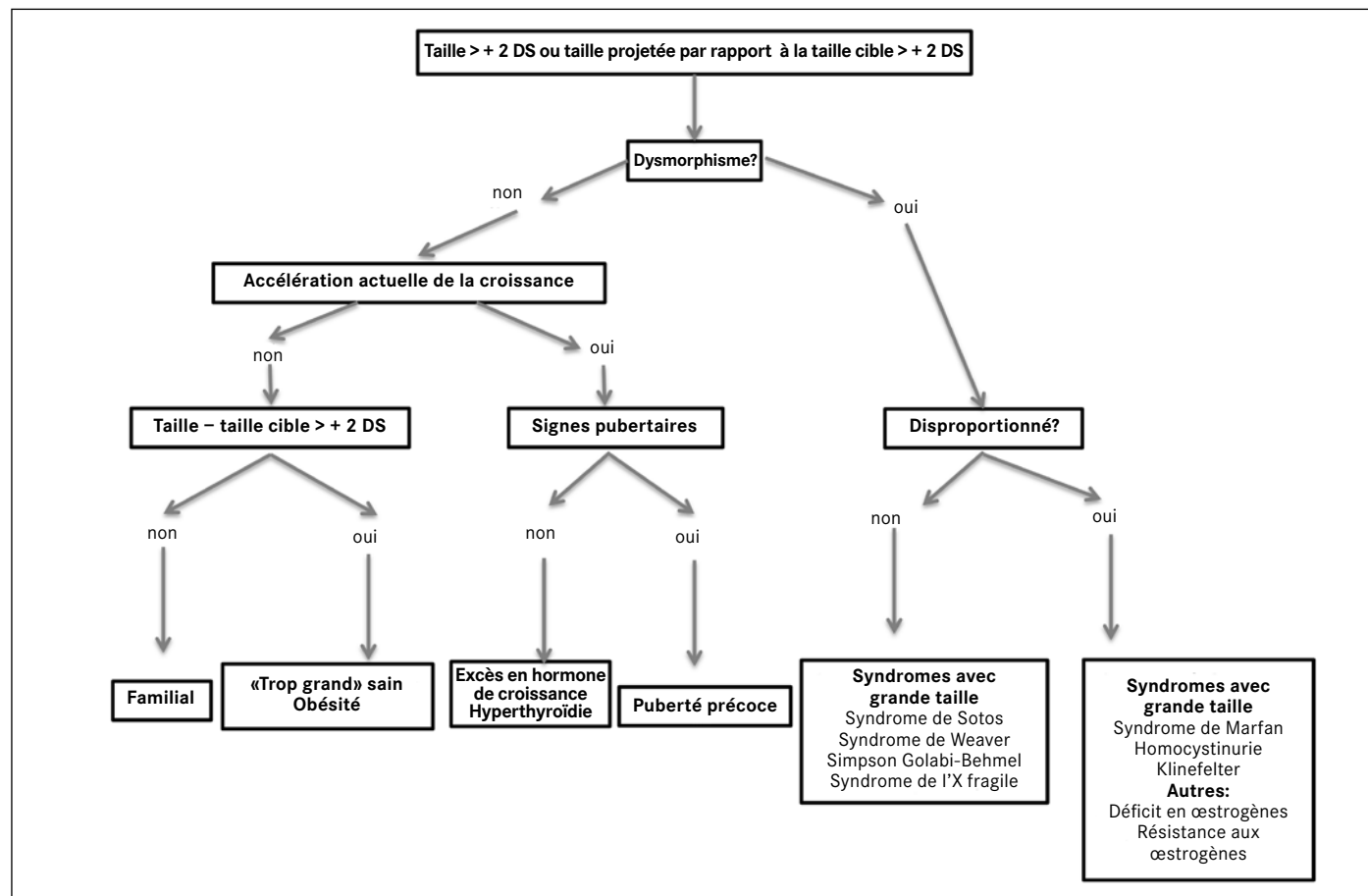


Figure 1

le tableau 3 sont listés les diagnostics différentiels possibles.

Syndrome de Sotos

Le syndrome de Sotos est dû à une mutation ou délétion du gène NSD-1 sur le long bras du chromosome 5. Les enfants ont un poids et une taille de naissance élevés et une macrocéphalie. Ils présentent une dysmorphie faciale typique (visage allongé, hypertélorisme [anomalie crânienne qui consiste en une distance interoculaire agrandie et une selle nasale large], front large et haut, menton pointu, limite haute entre front et chevelure, palais haut et pointu, apparition précoce des dents). Pendant la petite enfance la croissance est accélérée. La taille adulte est généralement normale.

Syndrome de Klinefelter

Le syndrome de Klinefelter est dû à une aberration numérique (aneuploïdie) des chromosomes sexuels, présente chez le sexe masculin uniquement. Il peut s'agir d'un ou plusieurs chromosomes X surnuméraires, 47, XXY (93%), d'autres caryotypes étant possibles (46, XY/47, XXY; 48, XXXY). Le syndrome est fréquent (1:700) et peut être associé à une grande taille. Le phénotype se caractérise en outre par de longs bras et jambes en fin de puberté et fréquemment par un hypogonadisme primaire avec de petits testicules (< 6 ml). Pendant les premières

années les problèmes sont rares, les garçons se développent normalement et ont une intelligence normale. On constate néanmoins des difficultés langagières et motrices, rarement attribuées à l'anomalie génétique. Ces difficultés se perdent ou sont corrigées par une prise en charge adéquate. Ce n'est que lorsque chez les garçons du même âge apparaissent des signes pubertaires, une voix plus grave et les premiers poils pubiens et de la barbe, que les parents s'alertent. Le pénis et les testicules restent petits, les garçons ont un aspect plutôt féminin et développent souvent une discrète gynécomastie. Mais ces symptômes ne sont pas nécessairement présents ou remarqués. De ce fait, de nombreux porteurs de ce syndrome ne sont jamais diagnostiqués, ou alors ils le sont plus tard, lorsqu'ils consultent en raison d'infertilité. L'infertilité est le symptôme le plus éprouvant. Suite au déficit en testostérone et à l'atrophie des tubes séminifères, la production de spermatozoïdes est fortement réduite. Contrairement au développement physique la «sexualité émotionnelle», la libido et l'attraction vers l'autre sexe sont normales.

Syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan est dû à une particularité du tissu conjonctif, résultat d'une mutation génétique, transmise de manière autosomique dominante ou alors isolée, à la suite d'une néo-mutation. La fréquence est de

1:5000 à 1:10 000, 6 à 7 cas sur 10 étant familiaux. Les néo-mutations représentent 25–40%. La définition du « syndrome de Marfan » se basant actuellement sur des critères auxiliaires et comme il existe plusieurs maladies «parallèles» faciles à confondre, il est préférable de parler d'un phénotype Marfan. Ces enfants ont des extrémités longues, très fines avec une laxité ligamentaire (qu'on peut quantifier par le score de Beighton, *Tableau 4*). L'envergure est nettement plus ample que la taille et l'index métacarpien est > 8.4 (proportion longueur : largeur de l'os le plus long du métacarpe sur une radiographie de la main gauche). La faiblesse du tissu conjonctif occasionne en outre une insuffisance mitrale et une subluxation du cristallin. Le diagnostic de syndrome de Marfan est posé sur des critères cliniques nosologiques (<http://www.marfan.org/dx/rules>).

Le groupe des maladies du phénotype Marfan a été nouvellement nommé «fibrillogénies». Le gène du syndrome de Marfan se situe sur le long bras du chromosome 15 (15q21) et a été entre temps séquencé. Une mutation du gène de la fibrilline (gène codant la fibrilline-1 = FBN1) a pour effet une synthèse anormale de cette protéine ou une *missense mutation*, mutation du récepteur TGF-β II.

Les résultats d'une étude publiée en avril 2006 dans la revue scientifique *Science* ouvrent des perspectives thérapeutiques. Dans un modèle murin du syndrome de Marfan, la cytokine TGF-β a été reliée à l'apparition typique d'anévrismes et dissections de l'aorte. Par le traitement avec l'antagoniste de l'AT1 losartan, utilisé comme antihypertenseur en médecine humaine, les souris ont été efficacement protégées contre le développement des altérations dangereuses de la paroi artérielle, losartan ayant un effet antagoniste sur l'activité excessive de TGF-β. En outre les atteintes cardiaques déjà existantes se sont en grande partie normalisées, celles dans d'autres parties du corps pour le moins partiellement.

Traitement de la grande taille

Lorsque la croissance est excessive (pronostic de taille adulte pour les filles > 185 cm, garçons > 205 cm), il existe la possibilité d'un traitement de freinage. Chez les filles il se fait par des œstrogènes à haute dose, chez les garçons par de la testostérone à haute dose, jusqu'à la fermeture des lignes épiphysaires

Primaire	Endocrinien	Syndromes
Familial	Obésité	Sotos
Constitutionnel	Puberté précoce	Marfan
	Hypogonadisme	Klinefelter
	Adénome à hormone de croissance	Wiedemann-Beckwith
	Déficit en glucocorticoïdes familial	Weaver
	Défaut du récepteur des œstrogènes	Homocystinurie
		XXY

Tableau 3: Diagnostic différentiel de la grande taille.

Item	Score
Dorsiflexion passive de la 5. articulation métacarpo-phalangienne > 90°	1 point par côté
Opposition du pouce sur la face volaire de l'avant-bras ipsilatéral	1 point par côté
Hyperextension du coude > 10°	1 point par côté
Hyperextension du genou > 10°	1 point par côté
Poser les mains à plat par terre, genoux tendus	1 point

Tableau 4: Laxité ligamentaire – le score de Beighton en 9 points

(en général au moins pendant deux ans). En principe la diminution de la taille adulte est d'autant plus importante que le traitement a débuté tôt. La réduction moyenne de la taille adulte est de 4.1–6.9 cm pour les filles et de 2.7–6.9 cm pour les garçons. Il ne faut pas négliger la croissance après l'arrêt du traitement, qui peut atteindre 2 cm. On constate une corrélation négative entre le résultat et l'âge osseux au moment de l'interruption du traitement. Il est donc recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la fermeture définitive des zones de croissance.

Important: il n'est pas conseillé de débiter le traitement avec un âge osseux (Greulich et Pyle) >13.5 ans (garçons) et >13 ans (filles), car il en résulterait une augmentation de la taille adulte.

Effets indésirables du traitement par hormones sexuelles

Le traitement de choix était/est, pour les filles, d'une dose de 100–300 µg/jour d'éthinylestradiol combiné à un gestagène les jours 15–25, pour les garçons de 250–1000 mg d'esters de testostérone dépôt/mois, intramusculaire.

Il est connu que les hormones sexuelles ont un effet négatif sur l'hémostase, le métabolisme lipidique ainsi que sur l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique. Des études ont montré que, mis à part les troubles de l'hémostase qui ne sont pas à négliger chez les femmes, les effets indésirables à court terme sont en principe discrets et réversibles (prise de poids, nausées, etc.). L'aménorrhée post-thérapeutique de plus de 6 mois n'a affecté que 5 % des femmes. Un fait régulièrement rapporté est la difficulté des femmes ayant subi un traitement de freinage à tomber enceinte ainsi qu'un vieillissement marqué des ovaires, avec une diminution accélérée du pool de follicules.

Chez les garçons, les effets secondaires pendant le traitement par de la testostérone hautement dosée sont plus sérieux. Jusqu'à 40 % des garçons se plaignent d'une intensification de l'acné, nécessitant parfois un traitement dermatologique spécialisé. Dans 13 % des cas apparaît une gynécomastie très gênante. Par contre la qualité du sperme n'est pas affectée jusqu'à 21 ans après le traitement; les taux de testostérone étaient par contre plus bas chez les hommes ayant suivi un traitement. Ce point est actuellement un sujet de recherche clinique.

Epiphysiodèse

L'épiphysiodèse (epiphyesthai = croître et desis = lier) est un procédé chirurgical visant à bloquer la croissance d'os longs par le pontage ou la destruction du cartilage de conjugaison. Cette technique n'est possible que jusqu'à la fin de la croissance, avant que la plaque de croissance ne se ferme. Elle permet de réduire la croissance, à un âge osseux allant jusqu'à 13.9 ans, de 5 cm. Cette intervention chirurgicale, effectuée par des chirurgiens orthopédistes expérimentés, peut s'appliquer surtout lors de disproportions du corps. Il est recommandé de n'effectuer l'épiphysiodèse que jusqu'à l'âge osseux de 12.5 ans pour les filles et 14 ans pour les garçons. La taille au moment de la décision ne devrait pas dépasser 185 cm pour les garçons et 170 cm pour les filles. Une complication qu'il faut envisager, est la réduction asymétrique de la longueur des deux jambes. L'intervention, même effectuée par des spécialistes, reste controversée et plus de données cliniques sont nécessaire avant de pouvoir la conseiller aux patients.

Take Home Message

- L'évaluation, dans un centre d'endocrinologie pédiatrique, des enfants avec une grande taille doit se faire avant la puberté.
- Le traitement n'est justifié qu'avec une DS > 2.5
- Outre la clinique, il faut tenir compte de la situation psychosociale individuelle
- Les parents doivent être clairement informés sur les effets et les effets indésirables
- Le traitement à l'âge osseux > 13 ans est obsolète
- L'effet sur la fonction testiculaire des garçons et le risque de cancer (sein, moindre pour le carcinome de l'ovaire) chez les filles nécessitent encore des études
- Après un traitement de freinage, la fertilité de la femme et le pool de follicules ovariens sont nettement diminués
- Des méta-analyses futures devront clarifier ces points.

Références

- Gozzi T, Flück C, L'Allemand D, Dattani MT, Hindmarsh PC, Mullis PE. Do centimetres matter? Self-reported versus estimated height measurements in parents. *Acta Paediatr* 2010; 99: 569-74.
- Drop SL, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SM. Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev* 1998; 19: 540-58. Review.
- Joss EE, Temperli R, Mullis PE. Adult height in constitutionally tall stature: accuracy of five different

height prediction methods. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1357-62.

- Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, Meulmeester JF, Beuker RJ, Brugman E, Roede MJ, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res* 2000; 47: 316-23.
- Hendriks AE, Drop SL, Laven JS, Boot AM. Fertility of tall girls treated with high-dose estrogen, a dose-response relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3107-14.
- Hendriks AE, Laven JS, Valkenburg O, Fong SL, Fauser BC, de Ridder MA, de Jong FH, Visser JA, van Ginneken AM, Boot AM, Drop SL. Fertility and ovarian function in high-dose estrogen-treated tall women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1098-105.
- Hendriks AE, Laven JS, Valkenburg O, Fong SL, Fauser BC, de Ridder MA, de Jong FH, Visser JA, van Ginneken AM, Boot AM, Drop SL. Fertility and ovarian function in high-dose estrogen-treated tall women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1098-105.
- Hendriks AE, Boellaard WP, van Casteren NJ, Romijn JC, de Jong FH, Boot AM, Drop SL. Fatherhood in tall men treated with high-dose sex steroids during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5233-40.
- Davies JH, Cheetham T. Investigation and management of tall stature. *Arch Dis Child* 2014; 99: 772-7.

Correspondance

Dr Tanja Haamberg
Universitätskinderklinik
Pädiatrische Endokrinologie
Diabetologie & Stoffwechsel
Inselspital
3010 Bern
tanja.haamberg@insel.ch

Les auteurs certifient qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.