Croissance et maladies chroniques

Leena Patel

University of Manchester, Central Manchester and Manchester Children's University Hospitals,
Manchester, Royaume-Uni

Mots-clés

Résistance acquise à l'hormone de croissance • Croissance de rattrapage • Mucoviscidose • Maladie de Crohn • Arthrite juvénile idiopathique • Retard pubertaire • Retard/altération de la croissance • Croissance squelettique • Croissance somatique

Résumé

De nombreuses affections altèrent la croissance. La mucoviscidose, la maladie de Crohn et l'arthrite juvénile idiopathique sont des maladies chroniques relativement fréquentes dans l'enfance et associées à une altération substantielle de la croissance. Un retard de croissance peut être le premier signe d'une pathologie, mais le profil de la croissance est également une mesure utile de la sévérité d'une maladie et de sa réponse au traitement. Outre son intérêt diagnostique, la petite taille résultante peut non seulement être inacceptable pour le patient, mais aussi nuire à son état physique s'il est atteint d'une maladie telle la mucoviscidose. Une altération de la croissance chez un enfant atteint d'une maladie chronique est associée à des perturbations de l'axe hormone de croissance (GH)–facteur insulinaire de croissance (IGF) et résulte principalement d'une sous-nutrition, d'une inflammation chronique et d'une corticothérapie prolongée. Une sous-nutrition aboutit à des adaptations majeures du système endocrine visant à conserver l'énergie, détourner des substrats de la croissance et de la reproduction et fournir des sources alternatives d'énergie pour l'homéostasie critique de l'organisme. Un processus inflammatoire chronique aggrave une sous-nutrition, mais des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6, le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et l'interleukine-1 β altèrent également la croissance indépendamment de la nutrition en perturbant l'intégrité

de l'axe GH–IGF et en exerçant des effets locaux directs sur la chondrogenèse dans la plaque de croissance. Ces mécanismes régulateurs de la croissance subissent des perturbations supplémentaires sous l'effet de la corticothérapie administrée dans le traitement de certaines affections chroniques en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Il est probable que les processus entravant la croissance ralentissent la sénescence de la plaque de croissance, ce qui permet une croissance de rattrapage lors de la récupération d'une maladie chronique et le sevrage d'une corticothérapie. Les essais cliniques de la GH recombinante humaine (rhGH) chez des patients présentant un retard de croissance ont suggéré une amélioration de la croissance linéaire ainsi que des effets bénéfiques sur la composition de l'organisme et l'évolution clinique. Ces essais ont été de relativement courte durée, et il est donc nécessaire d'évaluer les bénéfices à long terme ainsi que la tolérance de la rhGH, particulièrement en association à une corticothérapie.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introduction

Une maladie chronique nuit à la croissance et l'altération résultante de la taille peut être transitoire ou persistante, en fonction de la nature et de l'évolution de la maladie (tableau 1). La perturbation de la croissance linéaire peut être encore aggravée par le retard pubertaire fréquemment associé à une maladie chronique. Un écart du profil normal de la croissance peut être le premier indice d'une pathologie, par exemple dans la maladie cœliaque, la maladie de Crohn [1, 2] ou l'acidose tubulaire rénale. Chez les enfants atteints d'une maladie chro-

Tableau 1. Affections chroniques et situations associées à un retard de la croissance

Mucoviscidose
Maladie coeliaque
Maladie de Crohn
Hépatopathie chronique
Arthrite juvénile idiopathique
Insuffisance rénale chronique
Acidose tubulaire rénale
Insuffisance cardiaque congestive (importante communication interventriculaire)
Cardiopathie cyanosante (tétralogie de Fallot)
Infection par le virus de l'immunodéficience humaine
Asthme
Dermatite atopique
Anémie hémolytique chronique (thalassémie majeure)
Traitement au long cours par méthylphénidate

nique connue, des mesures répétées de la taille et du poids reportées sur des courbes de croissance de référence sont capitales pour le suivi du bien-être, de l'activité de la maladie, des événements indésirables cliniques et de la réponse au traitement. Des progrès de la prise en charge thérapeutique ont modifié l'histoire naturelle de nombreuses affections, réduit la morbidité et prolongé la survie. Quand une rémission à long terme de l'affection principale peut être obtenue, les conséquences pour la croissance et l'obtention d'une taille adulte normale sont bonnes. Chez les enfants atteints d'une maladie réfractaire, une altération de la croissance, une petite taille, un retard pubertaire et un déficit de taille à l'âge adulte sont de plus en plus décrits comme à l'origine de troubles tant physiques que psychologiques. Cet article présente une actualisation des connaissances sur la physiopathologie générale de l'altération de la croissance linéaire dans des maladies chroniques et certaines situations clés s'accompagnant d'une altération substantielle de la croissance.

Physiopathologie de l'altération de la croissance lors de maladies chroniques

Résistance acquise à l'hormone de croissance

La croissance de l'enfant est principalement régulée par l'hormone de croissance (GH) et les facteurs insuliniques de croissance (IGF). Chez l'enfant atteint d'une maladie chronique, une altération de la croissance est associée à un état de résistance relative à la GH, comme le montre un taux sérique de GH normal ou élevé spontanément et après stimulation, et des taux sériques bas d'IGF-1 et de protéine-3 de liaison aux IGF (IGFBP-3) [3, 4]. La résistance à la GH est illustrée, en outre, par l'augmentation relativement faible des taux d'IGF-1 et d'IGFBP-3 (respectivement 31 et 14%) comparativement à des témoins

d'âge correspondant (85 et 73%) lors d'un test de production d'IGF-1 chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique [4]. Les facteurs majeurs perturbant l'intégrité de l'axe GH-IGF-1 chez les enfants atteints d'une maladie chronique sont une sous-nutrition, une inflammation chronique et l'administration d'une corticothérapie.

Sous-nutrition

Une sous-nutrition est fréquente lors des maladies chroniques et résulte de facteurs intriqués tels une anorexie, des apports restreints en nutriments, une malabsorption et des besoins énergétiques accrus non satisfaits. Une insuffisance prolongée en macronutriments déclenche des mécanismes adaptatifs visant à conserver l'énergie, détourner les substrats de la croissance et de la reproduction et fournir des sources alternatives d'énergie pour l'homéostasie critique de l'organisme. Une des conséquences est une résistance relative à la GH, et les taux d'IGF-1 et d'IGFBP-3 sont corrélés à des mesures de la nutrition dans une maladie chronique [3]. Un déficit en énergie exerce également un effet inhibiteur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, ce qui se traduit par une diminution de la sécrétion pulsatile de gonadotropines, peut-être due à une réduction de l'activité du générateur hypothalamique de sécrétion pulsatile de gonadolibérine, ce qui explique le retard du développement pubertaire [5].

Le principal régulateur du poids corporel et indicateur des stocks d'énergie est la leptine, qui paraît être le modulateur qui relie l'état nutritionnel à la fonction neuroendocrine au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse [6]. Chez l'enfant malnutri, le taux de leptine circulante est bas et corrélé à une insuliniémie basse et une faible concentration d'IGF-1 [7]. En sus d'une influence sur l'axe GH-IGF-1 et la sécrétion de gonadotropine, un faible taux de leptine circulante peut être le facteur déclenchant qui active l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et accroît le taux de cortisol [8]. Avec une insuliniémie basse et des taux élevés de GH, une cortisolémie élevée facilite le passage du métabolisme des glucides à celui des lipides en accroissant la mobilisation des acides gras, la protéolyse et néoglycogénèse. Une hypercortisolémie peut également contribuer à l'altération de la croissance associée à un déficit en nutriment en inhibant les actions de la GH dépendantes de l'IGF-1 [7]. Ces effets endocriniens adaptatifs d'une sous-nutrition chronique sont partiellement abolis par une amélioration de l'état nutritionnel, mais un gain persistant de poids est nécessaire pour l'amélioration de la croissance linéaire.

Inflammation chronique

Une inflammation chronique sous-tend la physiopathologie de diverses maladies chroniques. Les lésions tissulaires qui s'ensuivent déclenchent de très nombreux événements, dont un accroissement des dépenses en énergie, une mobilisation des graisses, une protéolyse, la négativation du bilan azoté, une glycogénèse, une anorexie et une perte de poids. Une altération de la croissance survient même quand l'état nutritionnel est

correctement supplémenté et met en lumière un effet modulateur direct du processus inflammatoire sur l'intégrité de l'axe GH-IGF-1 et la plaque de croissance [9, 10]. Des études sur des modèles animaux ont révélé certains des mécanismes sous-jacents [11-14].

L'interleukine-6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et l'interleukine-1 β (IL-1 β) jouent un rôle clé en modifiant la réponse immunitaire à une lésion tissulaire et en entretenant la réponse inflammatoire chronique. Aux concentrations élevées de ces cytokines pro-inflammatoires, qui sont corrélées à l'activité de la maladie [15, 16], s'ajoutent les taux bas d'IGF-1 et d'IGFBP-3 chez les enfants atteints d'AJI [11], de maladie inflammatoire chronique de l'intestin [16, 17] et de mucoviscidose [3, 18].

Chez le rat après induction d'une colite expérimentale la croissance linéaire est réduite, parallèlement à une augmentation de la concentration d'IL-6 [12], et elle s'est significativement améliorée après blocage de l'IL-6 circulante par un anticorps [14]. La croissance est également fortement réduite et la puberté retardée malgré des ingesta normaux chez la souris transgénique surexprimant l'IL-6 de façon chronique [11]. Comme les enfants atteints d'inflammation chronique, ces animaux présentent un état de résistance à la GH ou un taux élevé de GH et de bas taux d'IGF-1 et d'IGFBP-3, dont les concentrations circulantes sont négativement corrélées à celle de l'IL-6. Ces modèles de maladies suggèrent qu'une faible concentration circulante d'IGFBP-3 est la conséquence de l'action de protéases induites par l'IL-6 et d'une augmentation de la protéolyse. Le corollaire de cette situation est une demi-vie plus courte de l'IGF-1 et une accélération de l'élimination de ce facteur, mais sa faible concentration peut également être due à une réduction de sa synthèse hépatique par répression du récepteur de la GH [11, 13]. Les protéines de liaison de la GH (GHBP) sont produites par clivage protéolytique du récepteur de cette même hormone, et leur faible concentration dans des états de résistance à la GH consécutifs à une inflammation chronique démontre de façon indirecte la présence d'une anomalie du récepteur de la GH chez les enfants dans cette situation [19]. La répression de l'expression induite par la GH du gène du récepteur de la GH dans des hépatocytes in vitro par l'IL-1 et le TNF- α montre qu'ils interviennent également dans la dysrégulation du système GH-IGF-1 [20]. De plus, des données expérimentales suggèrent que ces cytokines pourraient exercer des effets locaux sur la plaque de croissance épiphysaire. L'IL-1 β et le TNF- α perturbent de façon synergique la croissance osseuse longitudinale de métatarses de fœtus de rat en inhibant la prolifération des chondrocytes et en induisant une apoptose, et ces effets ont été partiellement abolis par l'IGF-1, un anti-IL-1 β et un anti-TNF- α [21].

Corticothérapie

Les effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires bénéfiques des corticoïdes dans le traitement d'affections chroniques s'accompagnent d'effets indésirables sur la croissance,

particulièrement lors de l'administration prolongée de doses supraphysiologiques [22]. Les mécanismes aboutissant à une altération de la croissance sont complexes et incluent une perturbation de l'axe GH-IGF à divers niveaux, des effets directs sur la plaque de croissance épiphysaire et des effets inhibiteurs sur la sécrétion de gonadotropine et la production de stéroïdes par les surrénales [23].

Un traitement par GH recombinante humaine (rhGH; 43 μ g/kg/jour) peut partiellement corriger le retard de croissance dû à une corticothérapie [24]. Une analyse rétrospective de 83 patients inclus dans l'étude NCGS (National Cooperative Growth Study) qui avaient reçu une corticothérapie pendant au moins 12 mois (dose moyenne de 0,5 mg/kg/jour en équivalent prednisone) a révélé une petite taille (score moyen d'écart type, SDS, -3,7) et un retard de croissance (taux moyen d'accroissement de la taille de 3 cm/an) à l'entrée dans l'étude [24]. Un traitement par rhGH a entraîné un accroissement des concentrations d'IGF-1 et d'IGFBP-3 et du taux de croissance au cours des deux premières années (moyenne 6,3 cm/an) [24]. Bien qu'un seul patient de cette cohorte ait présenté une hyperglycémie transitoire, il est nécessaire d'évaluer de façon approfondie la rhGH chez des enfants sous corticothérapie à long terme en raison d'effets indésirables potentiels sur le métabolisme des glucides, d'effets immunostimulants et d'un effet carcinogène potentiel [24].

Croissance de rattrapage

Une croissance de rattrapage est possible si la situation sous-jacente inhibant la croissance peut être supprimée ou modifiée. Ce rattrapage consiste en une accélération de la croissance linéaire et une normalisation de la taille vers la valeur cible définie en fonction de la taille des parents. Il est décrit comme complet ou incomplet selon que la taille finale atteinte se situe autour de la taille cible définie par le potentiel génétique ou au-dessous de celle-ci, étendue déterminée en fonction de la moyenne de la taille des deux parents [25]. L'importance de l'altération de la croissance et, en conséquence, le degré et la durée du rattrapage, sont déterminés par la nature de la maladie chronique, l'âge du patient à son apparition et à son diagnostic, la sévérité de l'activité de la maladie et l'ancienneté de celle-ci, la nature et le succès des interventions, la maturation squelettique et le stade pubertaire. En retour, la taille adulte atteinte dépend de la sévérité du retard de croissance au cours de la phase active de la maladie, de l'importance de la croissance de rattrapage après une rémission et de la chronologie et de la progression de la puberté.

La croissance de rattrapage paraît due à des modifications de la plaque de croissance épiphysaire [26]. La croissance linéaire est le résultat d'une ossification endochondrale des os longs et des vertèbres lors de la formation et du remodelage du cartilage en os au niveau de la plaque de croissance. La chondrogenèse comporte une prolifération et une hypertrophie des chondrocytes de la plaque osseuse et une synthèse de la matrice cartilagineuse. Elle est régulée par des facteurs de crois-

sance endocrines systémiques et paracrines locaux, et l'IGF-1 agit à ces deux titres [27]. Avec l'âge, le taux de croissance se ralentit conjointement à des modifications fonctionnelles et structurelles de la plaque de croissance. Le taux de prolifération des chondrocytes, le nombre de ces cellules et la hauteur de la plaque de croissance diminuent progressivement, puis la croissance linéaire s'arrête avec l'ossification de cette plaque [28].

Ce ralentissement de la vitesse de croissance est probablement dû à des mécanismes programmés intrinsèques à la plaque de croissance et a été qualifié de « sénescence de la plaque de croissance » [29]. Une étude récente chez le lapin suggère que les chondrocytes présents dans la zone quiescente de la plaque de croissance pourraient constituer un ensemble de cellules de type souche, et que le nombre de cellules et leur capacité de prolifération diminuent au cours du temps [30]. Une maladie chronique, une inflammation ou une corticothérapie s'oppose à la déplétion et à la prolifération des cellules, et conserve donc la population et la capacité proliférative des chondrocytes de la zone quiescente. La sénescence de la plaque de croissance est ainsi ralentie, ce qui permet une croissance de rattrapage quand les facteurs qui inhibaient la croissance ont été éliminés [26]. L'âge osseux représentant la maturation squelettique, étant considéré comme un marqueur de la sénescence de la plaque de croissance et étant inversement corrélé au potentiel de croissance linéaire, son retard est un bon facteur prédictif de croissance de rattrapage [26].

Maladies chroniques spécifiques associées à une altération substantielle de la croissance

Mucoviscidose

La mucoviscidose est la maladie autosomique récessive la plus fréquente dans les pays occidentaux. Il s'agit d'une maladie chronique progressive atteignant plusieurs appareils et organes et affectant les glandes exocrines, principalement celles des voies respiratoires, du pancréas et des glandes sudoripares. Les patients présentent des infections et une inflammation respiratoires chroniques et une insuffisance respiratoire. Leur qualité et espérance de vie sont altérées. La sous-nutrition est la conséquence d'une malabsorption, d'une anorexie, d'ingesta inadéquats et d'un accroissement des besoins. La prise de poids et la croissance linéaire sont médiocres de la naissance jusqu'au moment du diagnostic, et un retard de croissance statur pondérale est l'une des caractéristiques initiales classiques d'une mucoviscidose après la période néonatale [31]. Les données du registre national des patients atteints de mucoviscidose ont révélé que le poids et la taille d'environ 40% des nourrissons présentant cette maladie étaient inférieurs au 5^{ème} percentile au moment du diagnostic [31]. À l'âge de deux ans la proportion des enfants dont la taille et le poids sont inférieurs au 5^{ème} percentile est plus faible (20 à 25%) en raison d'un certain degré de croissance de rattrapage dû aux interven-

tions consécutives au diagnostic. Les patients atteints de mucoviscidose continuent cependant à présenter des déficits de croissance pendant toute leur enfance, malgré des traitements intensifs [31, 32]. De plus, l'altération de la croissance est plus sévère au cours de l'adolescence en raison de la nature progressive de la maladie et d'un accroissement de la morbidité avec l'âge. Cette altération est associée à un retard de maturation squelettique allant jusqu'à 24 mois et à une puberté tardive chez certains patients [32]. Le retard de la poussée de croissance pubertaire est illustré par celui de l'âge où le taux de croissance est maximal, retard qui est de 9–10 mois chez les garçons et de 10–14 mois chez les filles [33, 34]. Plus le retard est important, plus la vitesse maximale de la croissance est basse, et en cas de retard pubertaire extrême les malades ne présentent pas de poussée significative de croissance [33]. La taille adulte est donc significativement compromise, et une enquête transversale menée auprès de patients de sexe masculin et féminin au Royaume-Uni a montré qu'elle se situait respectivement à -1 et -0,5 SDS au-dessous de celle de la population de référence [32].

Une intervention nutritionnelle intensive avec un régime alimentaire riche en lipides et en calories et un traitement par enzymes pancréatiques à doses plus élevées exercent des effets positifs sur la croissance et la survie, mais ne sont pas suffisants pour normaliser le poids et la taille [35]. De plus, malgré la non-obtention des valeurs critiques de 17% pour la graisse corporelle et de 47,8 kg pour le poids, 20% des filles atteintes de mucoviscidose atteignent la ménarche [33, 34, 36]. Ces observations soulignent que la sous-nutrition n'est pas le seul facteur qui contribue à l'altération de la croissance et au retard pubertaire chez les patients présentant une mucoviscidose. L'impact de la sous-nutrition et de l'inflammation chronique sur la croissance est déterminé de plus par l'âge et le mode de diagnostic, un iléus méconial inaugural nécessitant une intervention chirurgicale, la nature des interventions thérapeutiques (corticothérapie orale ou inhalée et prise en charge nutritionnelle) et des troubles additionnels tels un déficit en insuline et une atteinte hépatique. La croissance des enfants chez lesquels le diagnostic est précocement posé à la suite d'un dépistage néonatal est meilleure que celle des enfants dont la mucoviscidose est diagnostiquée sur la base d'antécédents familiaux positifs ou de caractéristiques cliniques (âge moyen au diagnostic: 13 semaines contre 100) [37]. Comparativement aux enfants chez lesquels le diagnostic est posé à la suite d'un dépistage néonatal avant l'âge de 12 semaines et l'apparition de signes cliniques, ceux atteints d'iléus méconial nécessitant une intervention chirurgicale présentent une altération significative de la croissance à partir de la naissance, avec une taille et un poids moyens aux environs du 30^{ème} percentile dans toutes les tranches d'âges [38].

Des mesures répétées réalisées chez des enfants atteints de mucoviscidose illustrent les variations de la croissance et montrent que les périodes de perte de poids et de retard de croissance sont étroitement associées à des événements indésirables

cliniques (principalement des exacerbations respiratoires et des complications digestives) [39]. De façon non surprenante, la sévérité de l'atteinte pulmonaire et de la colonisation des voies respiratoires par *Pseudomonas aeruginosa* exerce une influence négative sur la croissance et la survenue de la puberté [33]. Les observations d'une relation entre l'aire sous la courbe de l'insulinémie (test d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse) et la vitesse de la croissance ainsi que le taux sérique d'IGFBP-3 suggèrent qu'un déclin de l'insulinosécrétion est un autre facteur nuisant à la croissance en perturbant l'axe GH-IGF-1 [40].

Chez les patients atteints de mucoviscidose, le gain de poids et la taille sont étroitement liés à la fonction respiratoire [41], et un gain pondéral inadéquat et une croissance linéaire médiocre ont des répercussions majeures sur la santé physique, la survie et l'efficacité du traitement. Les effets anabolisants et favorisant la croissance de l'IGF-1 recombinant humain (rhIGF-1) et le traitement par rhGH ont été essayés dans le contexte d'une résistance à la GH chez ces patients. Un essai contrôlé contre placebo d'un traitement par rhIGF-1 d'une durée de six mois chez sept patients atteints de mucoviscidose a montré une augmentation du taux d'IGF-1, mais n'a pas révélé d'effet sur la croissance et le gain pondéral [42]. La tendance de ce traitement à induire une hypoglycémie pourrait être bénéfique chez les patients présentant une altération de la tolérance au glucose mais nocive quand l'homéostasie du glucose est normale.

Un traitement par rhGH pourrait stimuler la croissance linéaire et le gain pondéral chez les enfants atteints de mucoviscidose, et donc améliorer la fonction respiratoire et ralentir la progression de la maladie. De fait, des améliorations du poids et de la taille d'enfants prépubères atteints de mucoviscidose ont été observées lors d'essais randomisés de traitement par rhGH pendant des durées allant jusqu'à deux ans [43–45]. Le premier essai randomisé et contrôlé d'une durée de 12 mois chez 19 patients prépubères dont la taille et le poids initiaux étaient $\leq 10^{\text{ème}}$ percentile malgré des apports caloriques adéquats a mis en évidence une vitesse de croissance staturale (8,1 contre 3,8 cm/an) et pondérale (4,5 contre 2,1 kg/an) plus élevée ainsi qu'un accroissement de la masse maigre (4,7 contre 2,1 kg) chez ceux qui avaient reçu la rhGH à raison de 0,43–0,5 $\mu\text{g/kg/jour}$ [43]. Les résultats d'essais randomisés et croisés de la rhGH administrée pendant six mois chez 10 enfants [45] et pendant 12 mois chez 61 [44] ont été similaires. Une étude rétrospective d'adolescents pubères (25 patients, dont 13 avaient reçu 0,43–0,5 $\mu\text{g/kg jour}$ de rhGH pendant 12 mois) a également montré une meilleure croissance staturale-pondérale avec le traitement [46]. Les améliorations de la croissance et de la masse maigre observées avec la rhGH pourraient être liées à celles du catabolisme des protéines corporelles et à l'amélioration de l'efficacité des cinétiques de l'ensemble de ces protéines [43]. Malgré des améliorations de la tolérance à l'effort [45], moins d'hospitalisations [44, 46] et une réduction des cycles extrahospitaliers d'antibiothérapie intraveineuse [43] avec le traitement par rhGH, les effets sur la fonction respiratoire et

l'état clinique observés lors de ces études ne sont pas constants, ce qui peut s'expliquer par la durée relativement courte du traitement et par des différences de prise en charge des patients dans les divers centres. Aucun cas de diabète n'est survenu lors du traitement par la rhGH chez les patients inclus dans ces essais [43, 45]. Des études au long cours devraient fournir des données en faveur du bénéfice potentiel du traitement par la rhGH pour l'atteinte pulmonaire, la composition corporelle, la densité osseuse, la taille adulte, la qualité de vie et la survie, ainsi que des informations sur le coût et la sécurité d'emploi, particulièrement en termes de tolérance du glucose.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) sont les deux formes les plus fréquentes de maladie inflammatoire chronique intestinale chez l'enfant. L'inflammation affecte fréquemment l'intestin grêle et/ou le côlon, mais peut atteindre la totalité des voies gastro-intestinales dans la maladie de Crohn et est limitée au côlon dans la RCUH. Les manifestations cliniques classiques sont une diarrhée chronique, des douleurs abdominales et une perte de poids, mais la diarrhée est classiquement sanglante dans la RCUH. Une diminution de la vitesse de la croissance staturale-pondérale au cours de l'année précédant le diagnostic est une caractéristique fréquente des deux affections. Après le diagnostic et l'instauration du traitement, une altération de la croissance est fréquente chez les enfants atteints de la maladie de Crohn mais est inhabituelle chez ceux présentant une RCUH [2, 47]. L'étude d'une importante série basée sur une population d'enfants atteints de la maladie de Crohn ou de RCUH a indiqué des SDS de respectivement –0,5 et –0,1 pour la taille, qui était inférieure au 3^{ème} percentile chez respectivement 13 et 3% des patients au moment du diagnostic [46]. Dans la maladie de Crohn, un retard de croissance peut précéder la survenue de troubles intestinaux et d'une perte de poids, et sa signification pathologique comme seul signe inaugural chez un enfant ne doit pas être sous-estimée [1]. Un retard de survenue et de progression de la puberté est fréquent, particulièrement chez les patients prépubères dont la maladie est active ou qui présentent de fréquentes récidives.

Des apports caloriques adéquats n'abolissent pas totalement le déficit de croissance et le retard pubertaire. Outre la sous-nutrition, l'inflammation intestinale non contrôlée joue un rôle important dans l'étiologie de l'altération de la croissance, comme l'ancienneté des troubles avant le diagnostic, et donc le retard de celui-ci, ainsi que la sévérité et la localisation de l'atteinte, particulièrement si elle affecte le jéjunum [2, 47]. Un déficit de la taille adulte s'observe dans une proportion de cas allant jusqu'à un tiers des patients [48] et s'est avéré lié à la taille au moment du diagnostic ainsi qu'à la présence d'une atteinte jéjunale [48]. Des polymorphismes du gène NOD2 sont des facteurs indépendants de risque de sensibilité à la maladie de Crohn et sont associés à la sévérité de celle-ci, à une atteinte iléale et à la nécessité d'une intervention chirurgicale,

mais ne paraissent pas avoir un lien direct avec l'altération de la croissance [49].

Les stratégies thérapeutiques visant à supprimer l'inflammation et à améliorer l'état nutritionnel comprennent notamment la nutrition entérale avec régime polymérique en cas d'atteinte étendue, la résection intestinale en cas d'atteinte localisée et un traitement par un anticorps anti-TNF- α , l'infliximab. Ces stratégies entraînent un accroissement des taux circulants d'IGF-1 et d'IGFBP-3 [17, 50, 51] et une accélération de la croissance linéaire [17, 52]. Une croissance de rattrapage et une amélioration de la taille finale sont probables si ces interventions sont réalisées avant la puberté ou au début de celle-ci [52].

Une étude a tenté d'explorer les bénéfices potentiels d'un traitement par la rhGH pour la suppression de l'état catabolique observé dans la maladie de Crohn active, l'amélioration de la cicatrisation muqueuse et l'accroissement de la croissance linéaire [53]. Le traitement par la rhGH (50 $\mu\text{g/kg/jour}$) a été associé à une augmentation des taux d'IGF-1 et d'IGFBP-3 sur une courte durée allant jusqu'à deux ans, mais aucune conclusion définitive ne peut être tirée en raison du petit nombre d'enfants étudiés.

Arthrite juvénile idiopathique

Le terme d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) remplace ceux précédemment employés d'arthrite chronique juvénile et d'arthrite rhumatoïde juvénile. L'AJI inclut des formes hétérogènes d'arthrite de cause inconnue apparaissant avant l'âge de 16 ans et persistant pendant plus de six semaines [54]. Les sous-types classés sous le terme d'AJI (arthrite systémique, oligoarthrite, polyarthrite avec positivité pour le facteur rhumatoïde, polyarthrite avec négativité pour le facteur rhumatoïde, arthrite liée à une enthésopathie, arthrite psoriasique et arthrite indifférenciée) ont des caractéristiques distinctes et des spectres variables de sévérité. Bien que peu fréquente à la présentation, une altération de la croissance est évidente en quelques années chez les patients atteints d'une forme chronique active et dépend de l'ancienneté de la maladie [55]. Le déficit statural est plus important chez les patients présentant une arthrite systémique ou une arthrite polyarticulaire avec positivité pour le facteur rhumatoïde que chez ceux atteints d'oligoarthrite ou d'arthrite avec négativité pour le facteur rhumatoïde [55, 56]. Un retard pubertaire compromet davantage la croissance linéaire de ces patients, et on observe une altération plus importante de la croissance au cours de la période pubertaire qu'avant la puberté (SDS de la taille moyenne: -0,71 contre -0,1) [56].

En plus du sous-type, de l'évolution et de l'ancienneté de la maladie, la corticothérapie accroît encore la perturbation de la croissance et le retard de la puberté dans la AJI. Une perte moyenne de taille de -2,7 SDS a été observée au cours de la première année de la maladie chez des patients recevant de la prednisone [57]. L'effet indésirable sur la taille est influencé par la durée du traitement, particulièrement si elle excède 12 mois. À l'arrêt du traitement, 70% ont présenté un certain degré de

croissance de rattrapage, et bien que la taille moyenne adulte dans ce sous-groupe ait été plus élevée que dans celui des patients sans rattrapage (-1,5 contre -3,6 SDS) une altération significative a persisté. Globalement, la taille finale a été inférieure à -2 SDS chez 40% des patients et au-dessous de la taille cible chez plus de 80% [57].

Des essais de rhGH chez des enfants sélectionnés présentant une AJI chronique active et un retard sévère de croissance ont montré une amélioration de la croissance linéaire au bout de six mois de traitement [58] ainsi qu'une persistance de l'effet pendant une durée allant jusqu'à quatre ans [59, 60]. Selon une hypothèse, un traitement plus précoce par la rhGH au cours de l'évolution de la maladie pourrait minimiser le déficit significatif de taille, particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie [59]. Un accroissement significatif de la vitesse de la croissance staturale par rapport à l'entrée dans l'étude, mais sans modification du SDS de la taille, a été observé au cours de deux premières années lors d'une étude ouverte non contrôlée menée chez 13 patients de taille exceptionnellement petite traités par corticothérapie (taille moyenne: -4,6 SDS) [59]. Des bénéfices additionnels de la rhGH suggérés par cette étude pourraient être un accroissement de la masse maigre et de la densité minérale osseuse lombaire. Un déficit en hormone de croissance a été identifié chez six des 38 enfants pré-pubères présentant une atteinte polyarticulaire ou systémique sévère et inclus dans une récente étude [60]. Les 12 patients exempts de déficit en hormone de croissance traités par la rhGH (47 $\mu\text{g/kg/jour}$) ont présenté une augmentation des taux d'IGF-1 et d'IGFBP-3 ainsi qu'un accroissement de la vitesse de la croissance pondérale et du SDS de la taille au cours de quatre ans de traitement (le SDS moyen de la taille a augmenté de -2,8 à -1,9 contre une diminution de -2,3 à -3,0 chez les patients non traités) [60]. L'effet de l'activité de la maladie et de la dose de prednisolone sur la réponse de la croissance a été négatif, mais celui de la rhGH a été positif [60]. Aucun effet indésirable n'a été observé chez ces patients, mais l'intolérance transitoire au glucose constatée lors d'une étude précédente de la rhGH souligne la nécessité de l'évaluation de la sécurité d'emploi à long terme [59].

Effet du traitement par anti-TNF- α sur la croissance

Les agents anti-TNF- α peuvent induire et maintenir une rémission et réduire la nécessité d'une corticothérapie chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou d'AJI résistante au traitement conventionnel. Ces agents atténuent le processus inflammatoire et paraissent également s'opposer aux effets modulateurs de cytokines pro-inflammatoires sur l'axe GH-IGF-1, améliorant ainsi la croissance linéaire. Des modifications de la croissance linéaire ont été observées lors d'une étude observationnelle menée chez 32 enfants (âge 4,7-17,3 ans et taille moyenne de -0,4 SDS au diagnostic) atteints d'une maladie de Crohn réfractaire et traités par l'infliximab. Le SDS de la taille moyenne avant ce traitement était de -1,1. Après traitement par l'infliximab pendant une durée médiane de 26

mois, l'augmentation du SDS de la taille moyenne a été plus importante chez les patients en période prépubère ou de début de la puberté que chez ceux se situant à un stade pubère plus avancé (+0,5 SDS contre +0,2) [52]. Une accélération de la vitesse de la croissance staturale au cours de la première année (moyenne: 7,6 contre 3,7 cm avant le traitement), une croissance de rattrapage au bout de deux ans (SDS moyen de la taille: -1,1 contre -2,4 avant traitement) et un accroissement significatif des taux sériques d'IGF-1 et d'IGFBP-3 ont été observés lors d'une étude menée chez 18 patients présentant une AJI réfractaire et traités par l'étanercept [61]. Les résultats d'une autre étude menée chez 71 patients (âge moyen: 9,6 ans, ancienneté moyenne de la AJI: 5,7 ans) ont suggéré qu'un retard de croissance avant l'intervention était le facteur pronostique le plus puissant de croissance de rattrapage au cours de deux ans de traitement par l'étanercept ou l'infliximab [62]. Les traitements anti-inflammatoires de ce type sont très prometteurs pour modifier simultanément le processus pathologique, réduire la morbidité associée et améliorer la croissance, mais leurs bénéfices et risques à long terme doivent être explorés.

Conclusion

Des études menées au cours de la dernière décennie ont permis de mieux connaître l'étiologie de l'altération de la croissance observée lors de maladies chroniques, en particu-

lier les mécanismes moléculaires qui nuisent à l'intégrité de l'axe GH-IGF et les modifications cellulaires de la plaque épiphysaire de croissance. Des progrès dans la prise en charge thérapeutique ont modifié l'histoire naturelle de nombreuses affections, ont réduit la morbidité et ont prolongé la survie, mais une altération significative de la croissance s'observe encore chez des patients atteints d'affections telles la mucoviscidose, la maladie de Crohn et l'AJI. Cette situation peut avoir des effets délétères pour la santé physique, particulièrement chez les patients présentant une mucoviscidose. Avec le retard pubertaire et la possibilité d'une petite taille à l'âge adulte, l'altération de la croissance constitue une autre charge psychologique pour les patients atteints de maladie chronique. Un traitement qui pourrait optimiser la croissance dans ce contexte est la rhGH. Les essais cliniques de la rhGH chez des patients présentant un retard de croissance ont été jusqu'ici limités par la courte durée du traitement, mais ont suggéré une amélioration de la croissance linéaire ainsi que des effets bénéfiques sur la composition corporelle et l'évolution clinique. La sécurité d'emploi à long terme de la rhGH doit être évaluée, particulièrement en cas de corticothérapie conjointe. Bien qu'ils n'aient pas encore été étudiés de façon étendue, les nouveaux agents anti-TNF sont très prometteurs pour modifier simultanément le processus pathologique, réduire la morbidité associée et améliorer la croissance chez les patients atteints de maladie de Crohn ou d'AJI réfractaire.

Références

- 1 Kanof ME, Lake AM, Bayless TM: Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;95:1523-1527.
- 2 Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, et al: Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993;105:681-691.
- 3 Taylor AM, Bush A, Thomson A, et al: Relation between insulin-like growth factor-I, body mass index, and clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997;76:304-309.
- 4 Tsatsoulis A, Siamopoulou A, Petsoukis C, et al: Study of growth hormone secretion and action in growth-retarded children with juvenile chronic arthritis (JCA). *Growth Horm IGF Res* 1999;9:143-149.
- 5 Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA: Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod* 1999;60:616-622.
- 6 Yu WH, Kimura M, Walczewska A, et al: Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1023-1028.
- 7 Soliman AT, El Zalabany MM, Salama M, Ansari BM: Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: correlation with growth parameters and endocrine function. *Metabolism* 2000;49:819-825.
- 8 Licinio J, Masntzoros C, Negarao AB: Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997;3:573-579.
- 9 Ballinger AB, Azooz O, El-Haj T, et al: Growth failure occurs through a decrease in insulin-like growth factor 1 which is independent of undernutrition in a rat model of colitis. *Gut* 2000;46:694-700.
- 10 Wong SC, Macrae VE, McGrogan P, Ahmed SF: The role of pro-inflammatory cytokines in inflammatory bowel disease growth retardation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:144-155.
- 11 De Benedetti F, Meazza C, Oliveri M, et al: Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Endocrinology* 2001;142:4818-4826.
- 12 Koniaris SG, Fisher SE, Rubin CT, Chawla A: Experimental colitis impairs linear growth independent of nutritional factors. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:137-141.
- 13 Lieskovska J, Guo D, Derman E: IL-6-overexpression brings about growth impairment potentially through a GH receptor defect. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:388-398.
- 14 Sawczenko A, Azooz O, Paraszczuk J, et al: Intestinal inflammation-induced growth retardation acts through IL-6 in rats and depends on the -174 IL-6 G/C polymorphism in children. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13260-13265.
- 15 Borrelli O, Bascietto C, Viola F, et al: Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004;36:342-347.
- 16 Street ME, de'Angelis G, Camacho-Hubner C, et al: Relationships between serum IGF-1, IGFBP-2, interleukin-1beta and interleukin-6 in inflammatory bowel disease. *Horm Res* 2004;61:159-164.
- 17 Beattie RM, Camacho-Hubner C, Wacharasindhu S, et al: Responsiveness of IGF-I and IGFBP-3 to therapeutic intervention in children and adolescents with Crohn's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:483-489.
- 18 Street ME, Ziveri MA, Spaggiari C, et al: Inflammation is a modulator of the insulin-like growth factor (IGF)/IGF-binding protein system inducing reduced bioactivity of IGFs in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2006;154:47-52.

- 19 Postel-Vinay MC, Tar A, Crosnier H, et al: Plasma growth hormone-binding activity is low in uraemic children. *Pediatr Nephrol* 1991;5:545-547.
- 20 Thissen JP, Verniers J: Inhibition by interleukin-1 β and tumour necrosis factor- α of the insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid response to growth hormone in rat hepatocyte primary culture. *Endocrinology* 1997;138:1078-1084.
- 21 Martensson K, Chrysis D, Savendahl L: Interleukin-1 β and TNF- α act in synergy to inhibit longitudinal growth in fetal rat metatarsal bones. *J Bone Miner Res* 2004;19:1805-1812.
- 22 Hyams JS, Carey DE: Corticosteroids and growth. *J Pediatr* 1988;113:249-254.
- 23 Hochberg Z: Mechanisms of steroid impairment of growth. *Horm Res* 2002;58(suppl 1):33-38.
- 24 Allen DB, Julius JR, Breen TJ, Attie KM: Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. National Cooperative Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2824-2829.
- 25 Wit JM, Boersma B: Catch-up growth: definition, mechanisms, and models. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1229-1241.
- 26 Emons JA, Boersma B, Baron J, Wit JM: Catch-up growth: testing the hypothesis of delayed growth plate senescence in humans. *J Pediatr* 2005;147:843-846.
- 27 De Luca F: Impaired growth plate chondrogenesis in children with chronic illnesses. *Pediatr Res* 2006;59:625-629.
- 28 Nilsson O, Baron J: Impact of growth plate senescence on catch-up growth and epiphyseal fusion. *Pediatr Nephrol* 2005;20:319-322.
- 29 Baron J, Klein KO, Colli MJ, et al: Catch-up growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. *Endocrinology* 1994;135:1367-1371.
- 30 Schrier L, Ferns SP, Barnes KM, et al: Depletion of resting zone chondrocytes during growth plate senescence. *J Endocrinol* 2006;189:27-36.
- 31 Lai HC, Kosorok MR, Sondel SA, et al: Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Patient Registry data: evaluation of various criteria used to identify malnutrition. *J Pediatr* 1998;132:478-485.
- 32 Morison S, Dodge JA, Cole TJ, et al; UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee: Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study. *Arch Dis Child* 1997;77:497-500.
- 33 Byard PJ: The adolescent growth spurt in children with cystic fibrosis. *Ann Hum Biol* 1994;21:229-240.
- 34 Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L: Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics* 1997;99:29-34.
- 35 Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levi-son H: A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583-591.
- 36 Frisch RE, Revelle R: Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. *Arch Dis Child* 1971;46:695-701.
- 37 Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al; Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Group: Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001;107:1-13.
- 38 Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, et al: Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. *Pediatrics* 2000;105:53-61.
- 39 Greco L, Santamaria F, Salvatore D, de Ritis G: Growth dynamics in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1993;82:254-260.
- 40 Ripa P, Robertson I, Cowley D, et al: The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol* 2002;56:383-389.
- 41 Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA: Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000;137:374-380.
- 42 Bucuvalas JC, Chernausk SD, Alfaro MP, et al: Effect of insulinlike growth factor-1 treatment in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:576-581.
- 43 Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, et al: Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2001;139:636-642.
- 44 Hardin DS, Adams-Huet B, Brown D, et al: Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4925-4929.
- 45 Hutler M, Schnabel D, Staab D, et al: Effect of growth hormone on exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:567-572.
- 46 Hardin DS, Rice J, Ahn C, et al: Growth hormone treatment enhances nutrition and growth in children with cystic fibrosis receiving enteral nutrition. *J Pediatr* 2005;146:324-328.
- 47 Sawczenko A, Sandhu BK: Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995-1000.
- 48 Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR: Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics* 2006;118:124-129.
- 49 Wine E, Reif SS, Leshinsky-Silver E, et al: Pediatric Crohn's disease and growth retardation: the role of genotype, phenotype, and disease severity. *Pediatrics* 2004;114:1281-1286.
- 50 Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska K, et al: Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:270-275.
- 51 Vespasiani Gentilucci U, Caviglia R, Picardi A, et al: Infliximab reverse growth hormone resistance associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1063-1071.
- 52 Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM: Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:424-430.
- 53 Calenda KA, Schornagel IL, Sadeghi-Nejad A, Grand RJ: Effect of recombinant growth hormone treatment on children with Crohn's disease and short stature: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:435-441.
- 54 Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767-778.
- 55 Liem JJ, Rosenberg AM: Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:663-668.
- 56 Polito C, Strano CG, Olivieri AN, et al: Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:99-103.
- 57 Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM: Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002;29:1296-1300.
- 58 Saha MT, Haapasaari J, Hannula S, et al: Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study. *J Rheumatol* 2004;31:1413-1417.
- 59 Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, et al: Effects on growth and body composition of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy. *J Rheumatol* 2003;30:2492-2499.
- 60 Bechtold S, Ripperger P, Hafner R, et al: Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. *J Pediatr* 2003;143:512-519.
- 61 Schmeling H, Seliger E, Horneff G: Growth reconstitution in juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:779-784.
- 62 Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, et al: Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1044-1049.