

# PRISE EN CHARGE D'UNE GRANDE TAILLE CHEZ L'ENFANT

par **Claire BOUVATTIER** (Le Kremlin Bicêtre, Paris)

■ La grande taille est définie comme une taille supérieure à 2.5DS de la taille moyenne correspondante pour l'âge et le sexe, ou une taille supérieure de +2DS à la taille cible génétique. Bien qu'il y ait autant d'enfants de grande taille que d'enfants de petite taille, la grande taille est une raison moins fréquente de consultation. Le rôle du pédiatre est de faire la distinction entre une grande taille constitutionnelle et une grande taille organique, mais aussi de prédire la taille adulte et donc d'identifier les candidats potentiels à une thérapeutique. Les recommandations concernant le suivi des enfants de grande taille font défaut, notamment en ce qui concerne les indications d'interventions pour réduire la taille adulte.

**Mots-clés :** Grande taille, croissance, Marfan, oestrogènes.

La grande taille de l'enfant est un motif peu fréquent de consultation : des parents grands s'inquiètent de la future taille adulte de leur enfant, ou des parents de taille normale se questionnent sur la discordance de la croissance de leur enfant avec leur taille. La courbe de croissance met en évidence facilement les situations congénitales (nouveau-né grand qui grandit sur une courbe  $> +2DS$ ) des situations acquises avec une accélération récente de la vitesse de croissance. Une fois la taille confirmée  $> +2.5DS$  de la taille moyenne correspondante pour l'âge et le sexe, ou  $> +2DS$  à la taille cible génétique, une enquête étiologique est débutée. Le rendement de cette enquête étiologique est de 10 % environ : la plupart des grandes tailles sont idiopathiques et souvent familiales (1-4).

## ÉVALUATION DES ENFANTS ET DES ADULTES DE GRANDE TAILLE

Les enfants de grande taille sont généralement référés à des endocrinologues pédiatres pour évaluation d'une production excessive de GH ou de stéroïdes sexuels. Quelques syndromes plus rares doivent être connus, certains d'entre eux ayant des implications importantes pour le suivi des patients et le conseil génétique. Les enfants qui ont une taille  $> +2SD$  doivent être évalués cliniquement, à fortiori si la croissance est accélérée, qu'il existe des signes dysmorphiques ou un retard de développement.

Les antécédents médicaux et familiaux détaillés doivent être recueillis ainsi que les paramètres de naissance, les malformations éventuelles et le développement psychomoteur. L'examen physique doit être complet, y compris l'analyse de la courbe de croissance, l'évaluation neurologique, et la recherche de tout autre indice pour l'une des principales causes de la grande taille. Les examens complémentaires sont individualisés pour chaque patient en fonction des résultats cliniques.

La radio d'âge osseux (AO) évalue la maturité squelettique des enfants de grande taille et est utile pour prédire la taille adulte. Les méthodes disponibles pour la prédiction de la taille adulte sont imparfaites : la méthode de Bayley-Pinneau peut surestimer la taille adulte, tandis que Tanner-Whitehouse la surestime ou la sous-estime en fonction de l'âge osseux (3-7). Le caryotype, la CGH array, la freination de la GH sous HGPO, un dosage d'IGF1 sont prescrits. L'analyse en NGS (panel de gènes) est possible dans certains centres (puce « syndromes avec croissance excessive »). Le rendement de ce type d'approche des grandes tailles syndromiques avoisine les 40%. Dans l'avenir, le séquençage de l'exome entier (WES) dérivé du séquençage massivement parallèle ciblé permettra en routine de rechercher des variants alléliques pathogènes dans toutes les régions codantes et des sites d'épissage dans tous les gènes connus (1, 4).

## ENQUÊTE DIAGNOSTIQUE

Les deux situations les plus fréquentes devant une grande taille en pédiatrie sont la grande taille familiale et l'obésité, toutes deux des diagnostics d'exclusion. Dans deux grandes séries de patients de grande taille, avec plus de 700 enfants évalués, les grandes tailles sont pathologiques dans environ 1-14 % des cas (3, 4). Le syndrome de Marfan est la maladie la plus fréquemment identifiée suivi des anomalies de nombre des chromosomes sexuels, de l'exposition précoce aux stéroïdes sexuels, du syndrome de Sotos et du syndrome de Beckwith-Wiedemann.

### La grande taille familiale

La grande taille familiale comprend les enfants non syndromiques grandissant au-dessus de +2DS depuis la petite enfance, sans dysmorphie ni retard des acquisitions. La taille des grands s'explique en partie par la combinaison de plusieurs variants. Cependant, la capacité de prédire la grande taille à l'aide des polymorphismes identifiés dans des études d'association est limitée (21 % du phénotype de grande taille expliqué par 689 SNP) (8). Il est possible que la prise en compte de l'interaction génétique entre les SNP et/ou l'ajout d'autres variants génétiques et haplotypes puisse améliorer notre capacité à prédire une grande taille non syndromique. La grande taille familiale est un diagnostic d'exclusion, de consultation, et le plus fréquent chez les enfants de grande taille (1, 2).

### L'obésité

L'obésité et la grande taille sont associées pendant l'enfance. La courbe d'IMC fait le diagnostic de surpoids ou d'obésité, en précise l'ancienneté et la sévérité. L'obésité influence la croissance par la voie GH/IGF1/ghréline/insuline, mais les mécanismes exacts restent mal connus. Les enfants obèses sont plus grands que les enfants minces et leur croissance est accélérée avec un âge osseux avancé. Leur puberté survient plus tôt, ce qui fait qu'il n'existe aucune différence significative en terme de taille adulte entre les sujets en surpoids/obèses et les sujets de poids normal (9).

### Les causes gonosomiques

Le syndrome de Klinefelter (47,XXY, 1,1 à 1,7 cas pour 1 000 naissances) est associé à une insuffisance testiculaire, de petits testicules, une gynécomastie, une grande taille et des troubles d'apprentissage. Le nombre de copies du gène SHOX expliquerait la grande

taille (10). De la même façon, le syndrome Triple X (47,XXX, 1/1 000 naissances féminines) reste sous-diagnostiqué. Les filles atteintes peuvent présenter un hypertélorisme, un épicanthus, une clinodactylie du 5ème doigt. Une insuffisance ovarienne prématurée est rapportée dans certains cas. Des troubles d'apprentissage sont souvent présents (11).

### **Les situations pédiatriques acquises où la vitesse de croissance s'accélère de façon transitoire**

#### **. La puberté précoce et l'hyperandrogénie**

La grande taille y est transitoire. L'oestradiol joue un rôle important dans la croissance pubertaire en potentialisant la sécrétion d'hormone de croissance pendant la puberté, et en accélérant la maturation des chondrocytes dans la plaque de croissance, conduisant à sa fusion. Les androgènes interviennent également par leur aromatisation en œstrogènes. La puberté est précoce lorsqu'elle débute avant 8 ans chez les filles (S2) et 9 ans chez les garçons (volume testiculaire >4 ml). De la même façon, les enfants atteints d'hyperandrogénie (hyperplasie congénitale des surrénales), ont une vitesse de croissance accélérée au prix d'une avance de maturation osseuse et d'une petite taille à l'âge adulte s'ils ne sont pas diagnostiqués à temps (1, 3).

#### **. L'hyperthyroïdie**

La grande taille y est transitoire. L'hyperthyroïdie est une affection rare pendant l'enfance et sans grand retard diagnostique. La maladie de Basedow est la plus fréquente. La perte de poids, le goitre, la tachycardie et l'atteinte oculaire accompagnent une augmentation de la vitesse de croissance et une avance osseuse. Lorsque les enfants sont traités de manière adéquate, la taille adulte est normale (1).

### **Le syndrome de Marfan**

C'est une maladie systémique autosomique dominante causée par une mutation du gène FBN1. Elle touche 1 enfant sur 5 000. Cette protéine se trouve dans la matrice extracellulaire du cartilage et environ 25 % des patients atteints portent une mutation de novo. Il est un des diagnostics les plus fréquents des 10 % de grandes tailles lésionnelles. Les critères de Gand révisés 2010 (12) permettent le diagnostic clinique (antécédents familiaux, ectopie du cristallin, dilatation aortique, signes du poignet et du pouce, scoliose, pectus carinatum).

### **Le syndrome de Beckwith-Wiedemann**

La majorité des cas de SBW sont sporadiques et associés à une méthylation anormale au niveau du chromosome 11p15.5 ou une disomie uniparentale paternelle de la même région, plus rarement une mutation du gène CDKN1C dans l'allèle maternel ou des délétions/duplications chromosomiques impliquant ce locus (13). Les caractéristiques cliniques les plus courantes sont la macrosomie, la macroglossie, les anomalies de la paroi abdominale et l'hypoglycémie néonatale. Le score de Netchine Harbison permet le diagnostic clinique. C'est un syndrome dans lequel il existe une augmentation de la fréquence des tumeurs (14).

### **L'acromégalie**

La production excessive de GH survient très rarement dans l'enfance, avant la soudure épiphysaire. Elle est responsable d'un acromégalo-gigantisme hypophysaire. Alors qu'elle

était normale, la vitesse de croissance s'accélère, l'IGF-1 est élevée et la GH non freinée dans les 2 h de l'HGPO. Il s'agit le plus souvent d'un macroadénome, et 50% sont invasifs. L'adénome somatotrope est isolé ou s'intègre, dans environ 50% des cas à un syndrome de McCune-Albright, une NEM1, un complexe de Carney ou une mutation AIP ou un syndrome X-LAG. L'autre moitié des cas restent sans diagnostic étiologique.

### **Les hypogonadismes et résistances aux stéroïdes sexuels**

Chez ces adolescents, la vitesse de croissance prépubère se poursuit, sans accélération staturale pubertaire. La fusion du cartilage de croissance est retardée, la croissance se poursuit à l'âge adulte. L'hypogonadisme hypogonadotrope peut être isolé ou associé à d'autres déficits hypophysaires. Lorsqu'il est congénital, la cryptorchidie et le micropénis peuvent faire évoquer le diagnostic à la naissance chez les garçons. L'anosmie marque le syndrome de Kallmann (1, 4). Le déficit en aromatase et la résistance aux œstrogènes sont des maladies autosomiques récessives exceptionnelles.

### **Les situations pédiatriques congénitales avec grande taille et retard intellectuel**

Le syndrome de Sotos est responsable d'une grande taille avec macrocéphalie, dysmorphie et troubles des apprentissages. La vitesse de croissance est accélérée très tôt. Il est causé par une haploinsuffisance du gène NSD1. La plupart des mutations sont de novo, bien qu'il y ait quelques transmissions autosomiques dominantes (14).

Le syndrome de l'X fragile est la première cause de déficit intellectuel du garçon. Il est lié à des mutations du gène FMR1. Il entraîne chez les garçons un retard de développement, une déficience intellectuelle, un comportement anormal/un trouble du spectre autistique, une dysmorphie avec un front et une mâchoire proéminents, de grandes oreilles, une macroorchidie (15). Les filles hétérozygotes peuvent également présenter ces caractéristiques, mais dans une présentation moins sévère. La grande taille est rarement la porte d'entrée diagnostique.

De nombreux autres syndromes comprennent une grande taille. Le recours au généticien clinique et aux explorations génétiques doit être facile dans les situations de grandes tailles syndromiques. Il existe dans certains d'entre eux un risque tumoral accru qui justifie une surveillance.

## **THÉRAPEUTIQUE**

Dans les causes acquises de grande taille, le traitement est étiologique. La préoccupation la plus fréquente lors de la consultation pour grande taille concerne les difficultés sociales, en particulier pour les filles. Actuellement, il existe une meilleure acceptation sociale de la grande taille et peut être moins de demandes de traitement. La question de la prédiction de taille adulte reste difficile puisqu'elle « entraîne » la demande d'un éventuel traitement. Plus l'enfant est jeune plus la prédiction est fautive. L'évaluation du pronostic de taille adulte est fait autour de 170 cm chez les filles et 185 cm chez les garçons. Il est admis qu'un traitement se discute pour un pronostic > 185 cm chez une fille et 2 m chez un garçon. Rappelons qu'il existe une surestimation de la taille adulte avec la méthode de Bayley et Pinneau (6), notamment en début de puberté. Un modèle de prédiction a été publié en 1996 après l'analyse d'une cohorte de 362 enfants de grande taille (7).

Une fois la prédiction de taille finale faite, la demande thérapeutique éventuelle doit être celle de l'adolescent et pas celle de ses parents.

Les stéroïdes sexuels étaient le traitement hors AMM le plus étudié et utilisé pour arrêter la croissance. Chez les filles, de fortes doses d'oestrogènes synthétiques (ethynil estradiol, EE) ou de 17 beta estradiol (16), diminuent la vitesse de croissance et ont été utilisés pour obtenir une réduction moyenne de la taille entre 1.6 et 10 cm (16, 17). Cent µg par jour d'EE réduisent la taille adulte chez les filles lorsque leur âge osseux était égal ou inférieur à 12 ans. Le tt par EE est parfois associé à une prise de poids, des crampes nocturnes, une galactorrhée et une prédisposition à la thrombose (16, 18). Il a été documenté qu'à l'âge adulte, les femmes traitées ont plus une augmentation du délai à concevoir. Il est possible que les estrogènes aient un effet à ces doses sur la réserve ovarienne : environ 16,5 % des femmes traitées ont une FSH en phase folliculaire supérieure à 10 UI/L et une diminution des niveaux d'inhibine B et d'AMH avant 40 ans (19, 20). Actuellement, les stéroïdes sexuels ne sont plus recommandés dans cette indication en raison de leurs conséquences à court et à long terme (21).

Chez les garçons, les doses supra-physiologiques de testostérone entraînent une augmentation initiale de la vitesse de croissance, probablement due à une augmentation de la GH et de l'IGF-1 niveaux causés par les androgènes. À court terme, le traitement peut provoquer des myalgies, de l'acné, une gynécomastie et une prise de poids. Des études à long terme chez les garçons ont montré une légère augmentation des niveaux de FSH, une diminution significative des niveaux de testostérone, bien que toujours dans la fourchette normale et un volume testiculaire inférieur, sans altération de la paternité (18).

Peu d'études ont évalué la satisfaction du traitement aux stéroïdes sexuels (22). Entre 93 et 99 % des femmes non traitées et 58 % des femmes traitées se déclarent satisfaites de cette décision. L'insatisfaction dans le groupe traité serait liée à la différence entre la taille adulte réelle et prévue, les questions autour des effets secondaires et des conséquences à long terme et le manque de participation à la décision d'être traité ou non (23).

Les analogues de la somatostatine réduisent modestement la taille. Une étude avec le lanréotide à action prolongée a démontré une réduction moyenne de la taille de 3,8 cm. Très peu d'essais ont testé ce traitement (24). Le pegvisomant, un antagoniste des récepteurs de la GH, n'a pas encore été étudié comme traitement de réduction de la croissance chez les patients de grande taille sans excès de GH.

L'épiphysiodèse est un traitement possible, elle est associée à peu de complications dans les mains d'orthopédistes expérimentés (25). L'épiphysiodèse percutanée est une intervention chirurgicale dans laquelle l'épiphyse d'un os long est fixée à sa diaphyse pour stopper la croissance. Pratiquée au niveau du fémur distal et du tibia proximal, elle permet une réduction de taille moyenne de 4 cm chez les filles et de 6 à 7 cm chez les garçons. Ce traitement orthopédique, envisagé chez les enfants dont la taille adulte prévue est > 3 SDS doit être réalisé dans un centre spécialisé (26, 27).

## CONCLUSION

La démarche diagnostique devant un enfant de grande taille justifie l'analyse de ses paramètres de naissance et de sa courbe de croissance, et son examen clinique complet. Les causes fréquentes évidentes, souvent acquises, sont faciles à éliminer (obésité, puberté

précoce..). La recherche de certaines causes génétiques congénitales rares est parfois nécessaire, en particulier en cas d'association avec des pathologies tumorales. La prédiction de taille finale reste difficile. Sur le plan thérapeutique, aucun traitement médical n'a l'AMM et l'épiphysothèse, utilisée dans cette indication dans le nord de l'Europe, deviendra peut-être le traitement usuel des très grandes tailles.

**Endocrinologie pédiatrique, Hôpital Bicêtre,  
Université Paris Saclay, Le Kremlin Bicêtre.**

**Adresse pour la correspondance :** Claire Bouvattier, Endocrinologie pédiatrique, Hôpital Bicêtre, Université Paris Saclay. Le Kremlin Bicêtre, France - **E-mail :** claire.bouvattier@aphp.fr

#### TALL STATURE IN CHILDREN

by **Claire BOUVATTIER**  
(Le Kremlin Bicêtre, Paris - France)

#### ABSTRACT

Tall stature in children is defined as a height greater than 2.5SD of the corresponding mean height for age and sex, or height +2SD greater than the genetic target height. Although there are as many tall children as there are short children, tall stature is a less frequent reason for consultation. The role of the pediatrician is to make the distinction between a constitutional tall stature and a pathological tall stature, but also to predict the adult height and thus to identify the potential candidates for a therapy. Recommendations concerning the follow-up of tall children are lacking, particularly with regard to indications for interventions to reduce adult height.

**Key-words:** Tall stature, overgrowth, Marfan, estrogens.

#### BIBLIOGRAPHIE

**1. Albuquerque EVA, Scalco RC, Jorge AAL.** Diagnostic and therapeutic approach of tall stature. *Eur J Endocrinol.* 2017; **176**: R339-R353. - **2. Stalman SE, Pons A, Wit JM, Kamp GA, Plötz FB.** Diagnostic Work-up and Follow-up in Children with Tall Stature: A Simplified Algorithm for Clinical Practice. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015; **7**: 260-267. - **3. Lauffer P, Kamp GA, Menke LA, Wit JM, Oostdijk W,** on behalf of the Dutch working group on triage and diagnosis of growth disorders in children. Towards a rational and efficient diagnostic approach in children referred for tall stature and/ or accelerated growth to the general paediatrician. *Horm Res Paediatr.* 2019; **91**: 293-310. - **4. Karkinen J, Sorakunnas E, Miettinen PJ, Raivio T.** The aetiology of extreme tall stature in a screened Finnish paediatric population. *EClinicalMedicine.* 2021; **42**: 101208. - **5. Greyn-Fokker MH, Stijnen T, van Gorp EA, Toolens AM,** de Munick Keizer-Schrama SM et al. Accuracy of final height prediction and effect of growth-reductive therapy in 362 constitutionally tall children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; **81**: 1206-16. - **6. 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. - **7. de Waal WJ, Stijnen T, Lucas IS, van Gorp E, de Muinck Keizer-Schrama S, Drop SL.** A new model to predict final height in constitutionally tall

children. *Acta Paediatr.* 1996; **85**: 889-93. - **8. Liu F, Zhong K, Jing X, Uitterlinden AG, Hendriks AEJ, Drop SLS, Kayser M.** Update on the predictability of tall stature from DNA markers in Europeans. *Forensic Sci Int Genet.* 2019; **42**: 8-13. - **9. Fennoy I.** Effect of obesity on linear growth. *Opinion in Endocrinology, diabetes and obesity.* 2013; **20**: 44-49. - **10. Groth KA, Skakkebaeck A, Host C, Gavholt CH, Bojesen A.** Klinefelter syndrome : a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; **98**: 20-30. - **11. Otter M, Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM.** Triple X syndrome : a review of the littérature. *Eur J Human Genetics.* 2010; **18**: 265-271. - **12. von Kodolitsch Y, De Backer J, Schüler H, Bannas P, Behzadi C, Bernhardt AM, et al.** Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. *Appl Clin Genet.* 2015; **16**: 137-55. - **13. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Bliok J, Ferrero GB, et al.** Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; **14**: 229-249. - **14. Brioude F, Toutain A, Giabicani E, Cottreau E, Cormier-Daire V, Netchine I.** Overgrowth syndromes - clinical and molecular aspects and tumour risk. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; **15**: 299-311. - **15. Choo TH, Xu Q, Budimirovic D, Lozano R, Esler AN, Frye RE, Andrews H, Velinov M.** Height and BMI in fragile X syndrome: A longitudinal assessment. *Obesity (Silver Spring).* 2022 Mar; **30(3)**: 743-750. - **16. Upners EN, Juul A.** Evaluation and phenotypic characteristics of 293 Danish girls with tall stature: effects of oral administration of natural 17 $\beta$ -estradiol. *Pediatr Res.* 2016; **80**: 693-701. - **17. Drop SL, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama S, et al.** Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev.* 1998; **19**: 540-58. - **18. de Waal WJ, Torn M, de Muinck Keizer-Schrama S, Aarsen RS, Drop SL.** Long term sequelae of sex steroid treatment in the management of constitutionally tall stature. *Arch Dis Child.* 1995; **73**: 311-5. - **19. 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. - **20. Venn A, Bruinsma F, Werther G, Pyett P, Baird D, Jones P.** Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility. *Lancet.* 2004; **364**: 1513-8. - **21. Weimann E, Bergmann S, Böhles HJ.** Oestrogen treatment of constitutional tall stature: a risk-benefit ratio. *Arch Dis Child.* 1998; **78**: 148-51. - **22. Binder G, Grauer ML, Wehner AV, Wehner F, Ranke MB.** Outcome in tall stature. Final height and psychological aspects in 220 patients with and without treatment. *Eur J Pediatr.* 1997; **156**: 905-10. - **23. Pyett P, Rayner J, Venn A, Bruinsma F, Werther G, Lumley J.** Using hormone treatment to reduce the adult height of tall girls: are women satisfied with the decision in later years? *Soc Sci Med.* 2005; **61**: 1629-39. - **24. Carel JC, Blumberg J, Bougeard-Julien M, Rochiccioli P, Chaussain JL, Tauber M,** Lanreotide in Tall Stature Study Group Long-acting lanreotide in adolescent girls with constitutional tall stature. *Horm Res.* 2009; **71**: 228-36. - **25. Benyi E, Berner M, Bjernekuull I, Boman A, Chrysis D, Nilsson O, Waehre A, Wehtje H, Sävendahl L.** Efficacy and Safety of Percutaneous Epiphysiodesis Operation around the Knee to Reduce Adult Height in Extremely Tall Adolescent Girls and Boys. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010; **2010**: 740629. - **26. Odink RJ, Gerver WJ, Heeg M, Rouwé CW, van Waarde WM, Sauer PJ.** Reduction of excessive height in boys by bilateral percutaneous epiphysiodesis around the knee. *Eur J Pediatr.* 2006; **165**: 50-4. - **27. Hindmarsh PC.** Long-term follow-up after bilateral percutaneous epiphysiodesis around the knee to reduce excessive predicted final height. *Arch Dis Child.* 2018; **103**: 207-208.

**QUARANTE-TROISIÈMES**  
**JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE**  
**ET MALADIES MÉTABOLIQUES**

SE TIENDRONT LES

**VENDREDI 17 ET SAMEDI 18 NOVEMBRE 2023**

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères  
à Paris (VI<sup>e</sup>)

NOTES