

# ***Maladie de Blackfan Diamond et Croissance***

Dr Gilbert Simonin

# **La Croissance Normale**

---



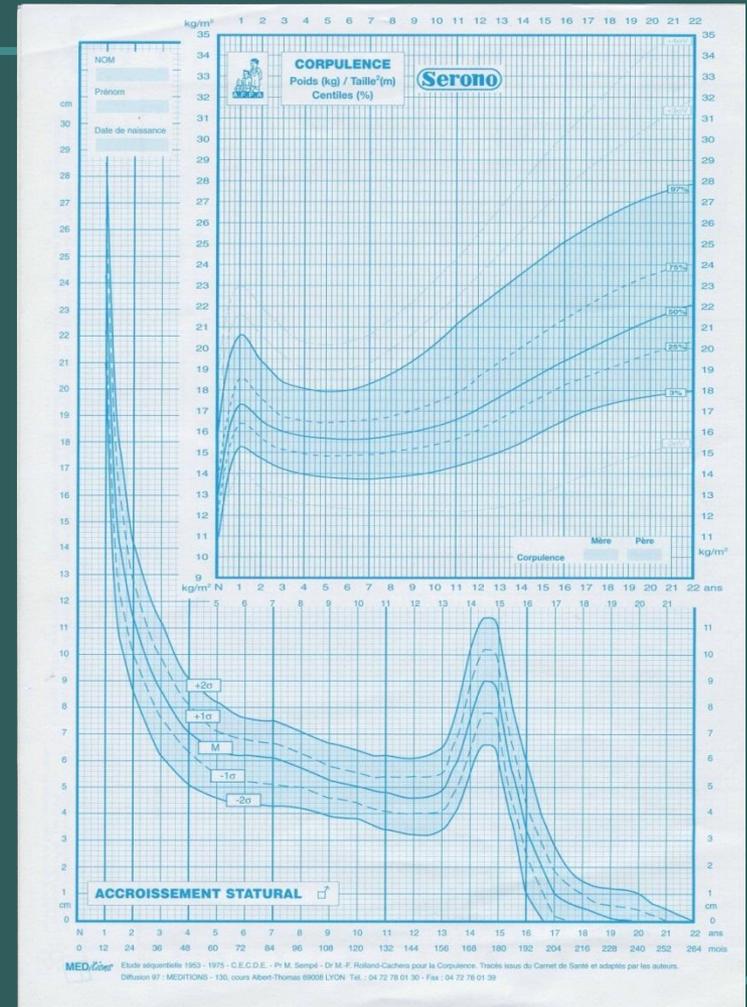
# Autres mesures

---

- ◉ *Le poids*: sujet faiblement vêtu, au 1/10 kg près.
- ◉ *Périmètre crânien*: à l'aide d'un ruban métrique en prenant le diamètre principal.
- ◉ *L'envergure*: bras en croix, sujet debout, s'évalue d'un médius à l'autre.
- ◉ *Segment supérieur* (ou taille assise): représente la hauteur cumulée du tronc, du cou et de la tête

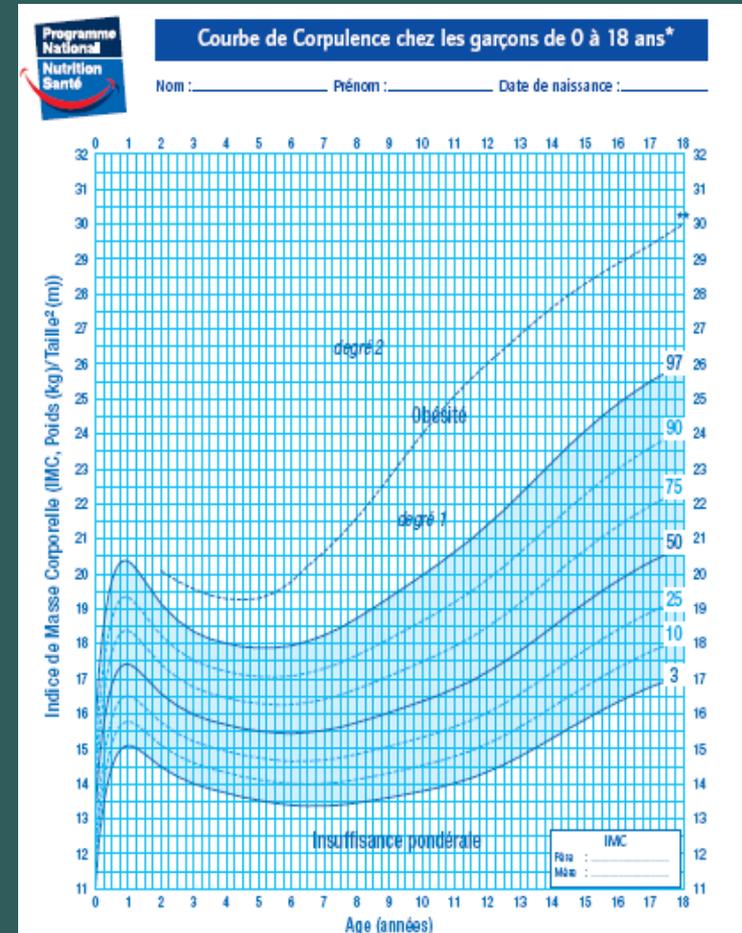
# La vitesse de croissance

- Nombre de cm acquis en une année.
- Se calcule au mieux sur une année, ou à défaut sur une période d'au moins 6 mois en extrapolant à l'année.

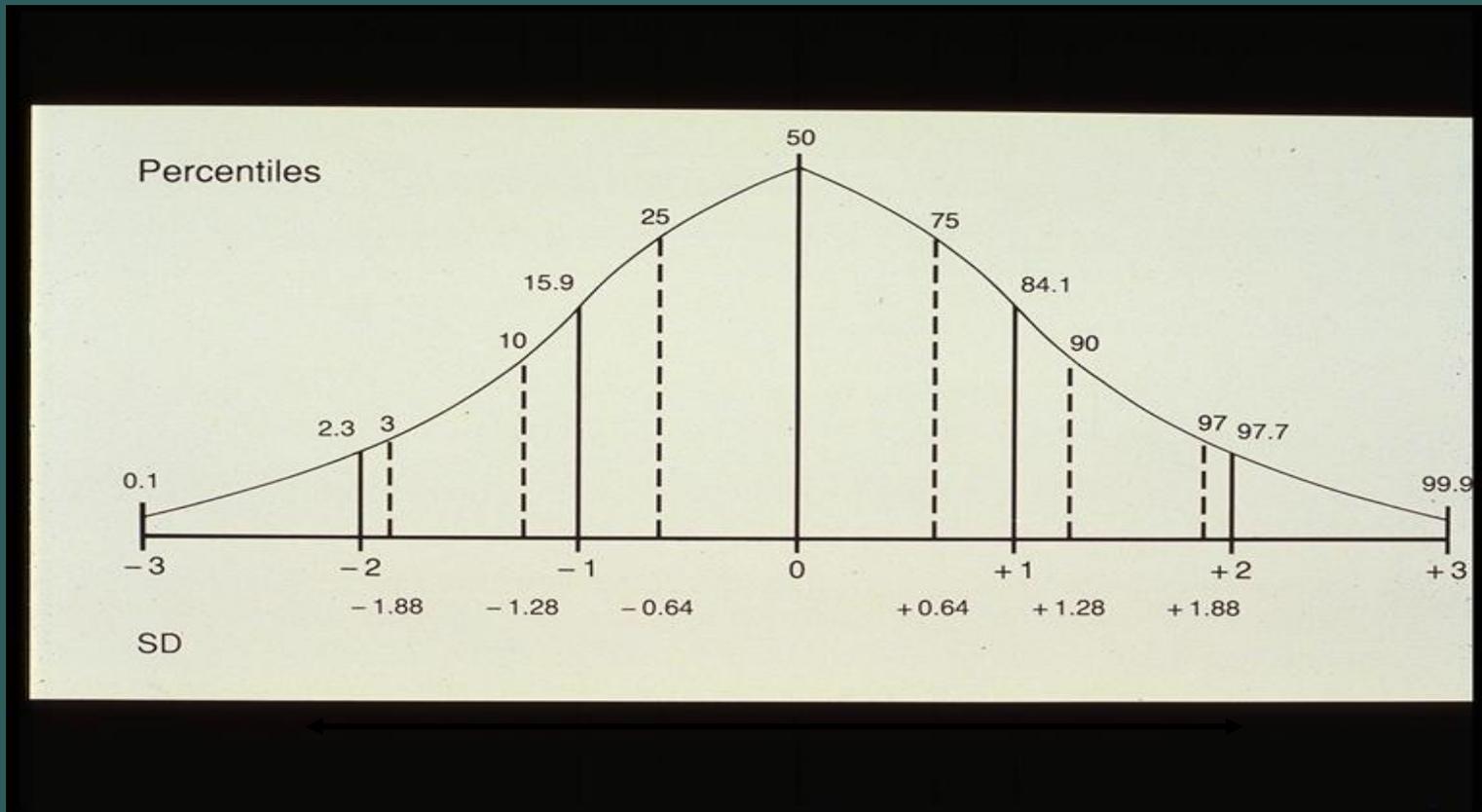


# L'indice de masse corporelle

- Reflet de la masse grasse et de l'état nutritionnel.
- C'est le rapport du poids sur la taille au carré.
- S'exprime en  $\text{kg}/\text{m}^2$
- Permet de définir les états d'obésité et les états de dénutrition.



# Les valeurs de référence



# L'évolution de la croissance

---

**De la naissance à l'âge de 4 ans**

**De l'âge de 4 ans au démarrage de la  
puberté**

**La phase pubertaire**

# La croissance de la naissance à 4 ans

---

- ◉ Phase de croissance très rapide mais avec une décélération progressive
- ◉ Diminution de l'influence des facteurs intra-utérins au profit des facteurs génétiques et nutritionnels, d'où un changement possible de couloir.
- ◉ Influence des tailles parentales:
  - ✦ Faible sur la taille à la naissance.
  - ✦ De plus en plus important au fil du temps

# Corrélations

---

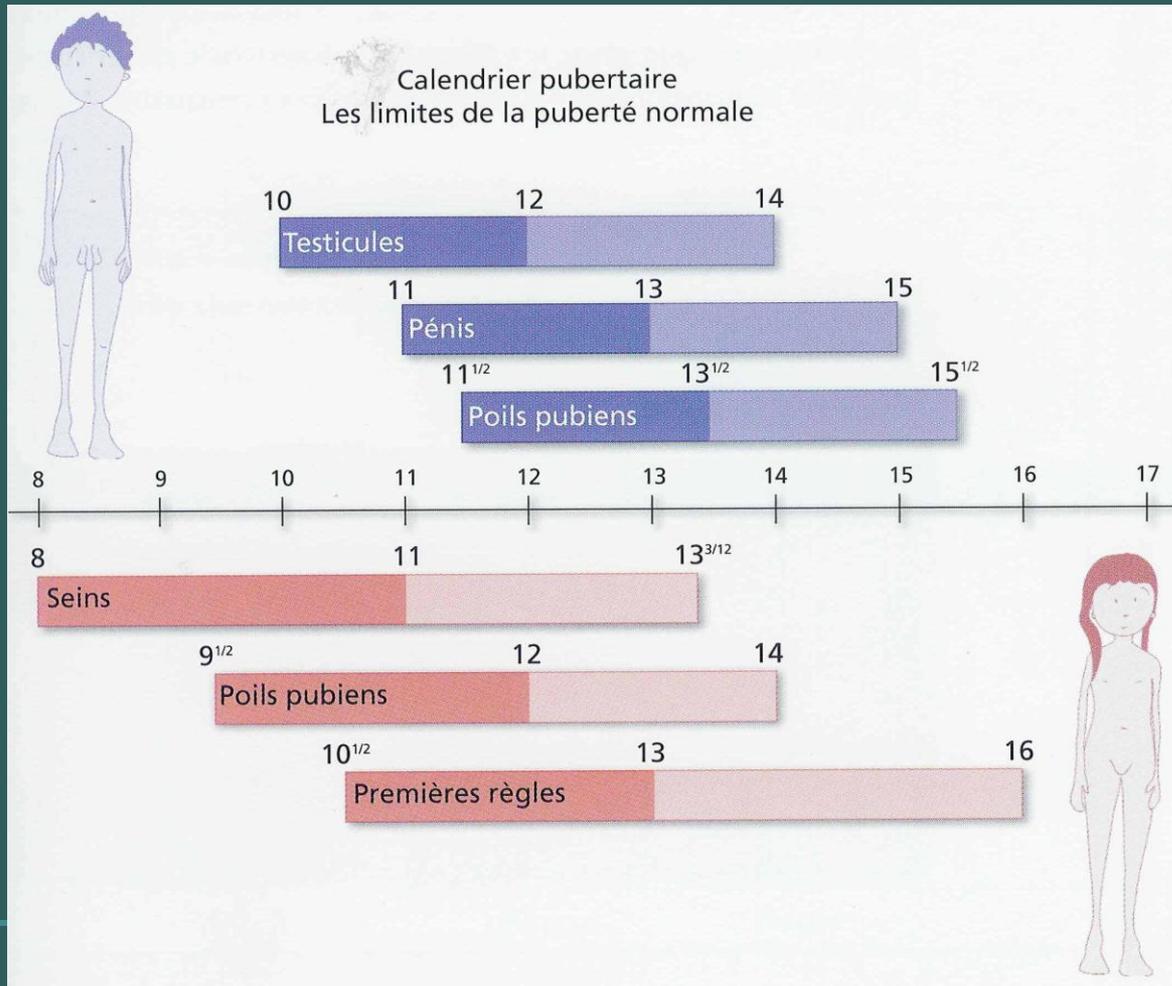
- **Corrélation entre la taille à 2 ans et la taille adulte: 0.8**
- **Taille cible:**
  - ✦ **Moyenne des tailles parentales**
    - +6.5 cm pour les garçons
    - -6.5 cm pour les filles.
  - ✦ **Précis +/- 8 cm.**

# Phase de 4 ans au démarrage pubertaire

---

- Phase de croissance stable et prolongée:
  - ✦ Vitesse de croissance stable autour de 5 cm/an
  - ✦ Décélération progressive avec un minimum avant le début de puberté.
- Phase de croissance dépendant essentiellement des facteurs hormonaux: hormone de croissance et hormone thyroïdiennes.
- Accroissement pondérale modérée: 2 à 3 kg / an.

# La puberté



# Chez la fille

---

- **Développement mammaire:**

- ✦ **Le premier signe le plus souvent.**
- ✦ **Débute vers 10.5 – 11 ans.**
- ✦ **Stade adulte vers 15 ans.**
- ✦ **Début physiologique entre 8 et 13 ans**

- **Pilosité pubienne:**

- ✦ **Débute quelques mois après les seins.**
- ✦ **Peut précéder ou être synchrone des seins.**
- ✦ **Stade adulte en 2 ans.**

- **Pilosité axillaire:**

- ✦ **Apparaît 12 à 18 mois après le développement mammaire.**
- ✦ **Stade adulte en 2 ans.**

# Les règles

---

- En moyenne vers 12.7 ans en France,
- Surviennent 2 à 2.5 ans après le début de la puberté.
- Physiologique entre 10 & 15 ans.
- Peuvent irrégulières les 2 premières années.

# La poussée de croissance pubertaire chez la fille

---

- Démarrage pubertaire de la croissance synchrone des premiers signes pubertaires.
- Accélération de la vitesse de croissance:
  - △ Avant puberté: 5 cm / an
  - △ Maximum à 12 ans (extrêmes de 10 à 14 ans)
  - △ 8 cm / an (extrêmes de 6 à 11 cm).
- Taille en début de puberté: 140 cm.
- Taille finale atteinte à 16 ans.
- Gain statural moyen: 23 à 25 cm.
- Taille adulte moyenne:
  - △ Courbes de Sempé: 163 cm.
  - △ Actualisée: 165 cm.

# Chez le garçon (1)

---

- Augmentation du volume testiculaire:
  - ✦ Premier signe de puberté.
  - ✦ Débute vers 11.5 ans – 12 ans.
  - ✦ Testicule activé si volume  $\geq 4$  ml ou longueur  $>+ 2.5$  cm.
  - ✦ Physiologique entre 9 & 14 ans.
- Augmentation de la verge:
  - ✦ Débute vers 12.5 ans.
  - ✦ Contemporaine du pic pubertaire

# Chez le garçon (2)

---

- **Pilosité pubienne:**

- ⤴ **Apparaît en moyenne 6 mois après le début du développement testiculaire vers 12 ans.**

- ⤴ **Stade adulte vers 15 ans.**

- **Pilosité axillaire:**

- ⤴ **Tardive environ vers 14,5 ans.**

- **Pilosité faciale: encore plus tardive.**

- **Modification de la voix: en fin de puberté.**

- **Gynécomastie:**

- ⤴ **Fréquente en milieu de puberté (30 à 65%).**

- ⤴ **Modérée disparaissant en quelques mois**

# La poussée de croissance pubertaire chez le garçon

---

- **Démarrage pubertaire de la croissance retardée de 12 mois par rapport aux premiers signes pubertaires.**
- **Accélération de la vitesse de croissance:**
  - △ **Avant puberté: 5 cm / an**
  - △ **Maximum à 14 ans (extrêmes de 12 à 16 ans)**
  - △ **10 cm / an (extrêmes de 7 à 12 cm).**
- **Taille en début de puberté: 150 cm.**
- **Taille finale atteinte à 18 ans.**
- **Gain statural moyen: 25 à 28 cm.**
- **Taille adulte moyenne:**
  - △ **Courbes de Sempé: 175 cm.**
  - △ **Actualisée: 178 cm.**

# Dans les deux sexes

---

- ◉ Le gain statural pubertaire dépend en partie de l'âge de démarrage pubertaire: d'autant plus élevé que la puberté est plus tôt.
- ◉ Mais plus la puberté est tôt, plus la croissance prépubertaire est raccourcie.
- ◉ La taille adulte est modulée par la taille au début de la puberté.

# La croissance pondérale

50% du poids adulte s'acquière durant la puberté:

## ♣ Chez la fille:

- Pic de croissance pondérale postérieur au pic de croissance staturale.
- Acquisition pondérale maximum: 8 kg (extrêmes de 6 à 11 kg) vers 12.5ans.
- Poids moyen en fin de puberté: 53 kg.

## ♣ Chez le garçon:

- Pic de croissance pondérale synchrone du pic de croissance staturale.
- Acquisition pondérale maximum: 9 kg (extrêmes de 6 à 13 kg) vers 14 ans.
- Poids moyen en fin de puberté: 63 kg.

# L'âge osseux



# Maturation osseuse

---

## **Indicateurs de début de puberté**

Chez la fille: âge osseux de 11 ans (apparition du sésamoïde)

Chez le garçon: âge osseux de 13 ans (apparition du sésamoïde)

## **Indicateurs de fin de croissance**

Chez la fille: âge osseux de 15 ans (fusion des cartilages)

Chez la garçon: âge osseux de 16 ans (fusion des cartilages).

---

# Les facteurs contrôlant la croissance

# Contrôle endocrinien de la croissance

## Facteurs hormonaux de la croissance

---

- **Hormone de croissance :**

**Synthétisée et sécrétée par les cellules somatotropes antéhypophysaires Chaîne à 191 acides aminés**

**Sécrétion pulsatile essentiellement nocturne contrôlée par :**

**GRF ( = GHRH ) facteur stimulant**

**Somatostatine facteur inhibiteur**

**Se lie à un récepteur hépatique spécifique pour induire la synthèse de l'IGF I**

### **IGF I (Insuline Growth Factor 1):**

**Facteur essentiel de la croissance post-natale**

**Agit directement sur le cartilage de croissance**

# Contrôle endocrinien de la croissance

---

- **Hormones thyroïdiennes :**
  - ✦ **Action sur la croissance et la maturation osseuse**
- **Stéroïdes sexuels :**
  - ✦ **Accélèrent la vitesse de croissance à la puberté par :**
    - Augmentation de la sécrétion de GH et donc d'IGF I
    - Action directe sur les cartilages de croissance
  - ✦ **Soudent les cartilages de croissance**
- **Glucocorticoïdes :**
  - ✦ **Leur excès inhibe la croissance**

# Croissance post-natale Autres facteurs

---

- **Facteurs environnementaux**
  - △ **Nutrition**
  - △ **Facteurs psychologiques**
  - △ **Environnement naturel ( altitude, rythme des saisons ,exposition à la lumière....)**
  - △ **Activité physique**
- **Facteurs endocriniens**

# Au total

---

- La croissance est un phénomène continue, succession d'accélération et de ralentissement.
- A la fin des 4 premières années l'enfant a acquis 60% de sa taille adulte.
- Au début de la puberté, l'enfant a acquis 85 % de sa taille adulte.
- Pendant la puberté on prend la moitié de son poids adulte.

**+++ un seul outil : la courbe de croissance  
et le carnet de santé**

# Le retard de croissance dans l'anémie de Blackfan Diamond

---

- Plusieurs causes possibles:
  - La maladie elle-même
  - L'anémie chronique.
  - La corticothérapie.
  - La surcharge ferrique due aux transfusions entraînant une insuffisance hypophysaire.

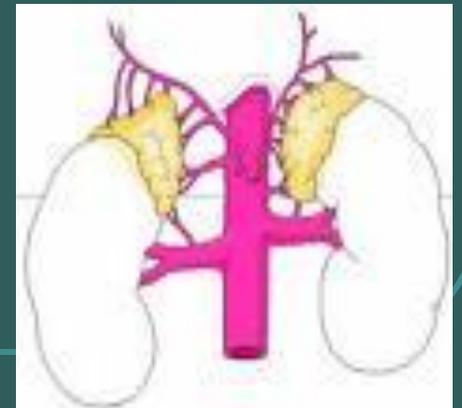
---

# Les corticoïdes

# RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

---

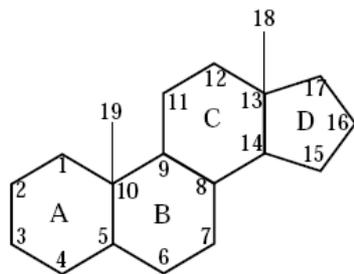
- Surrénales: glandes situées au dessus des reins.
- Sécrète trois types d'hormones:
  - Cortisol: activité glucocorticoïde
  - Aldostérone: activité minéralocorticoïde
  - Androgènes (DHAS).



# Propriétés pharmacodynamiques

A partir du cortisol ont été synthétisés des dérivés glucocorticoïdes (corticostéroïdes de synthèses) de durée d'action plus longue, d'activité antiinflammatoire plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindre que la molécule physiologique (cortisol).

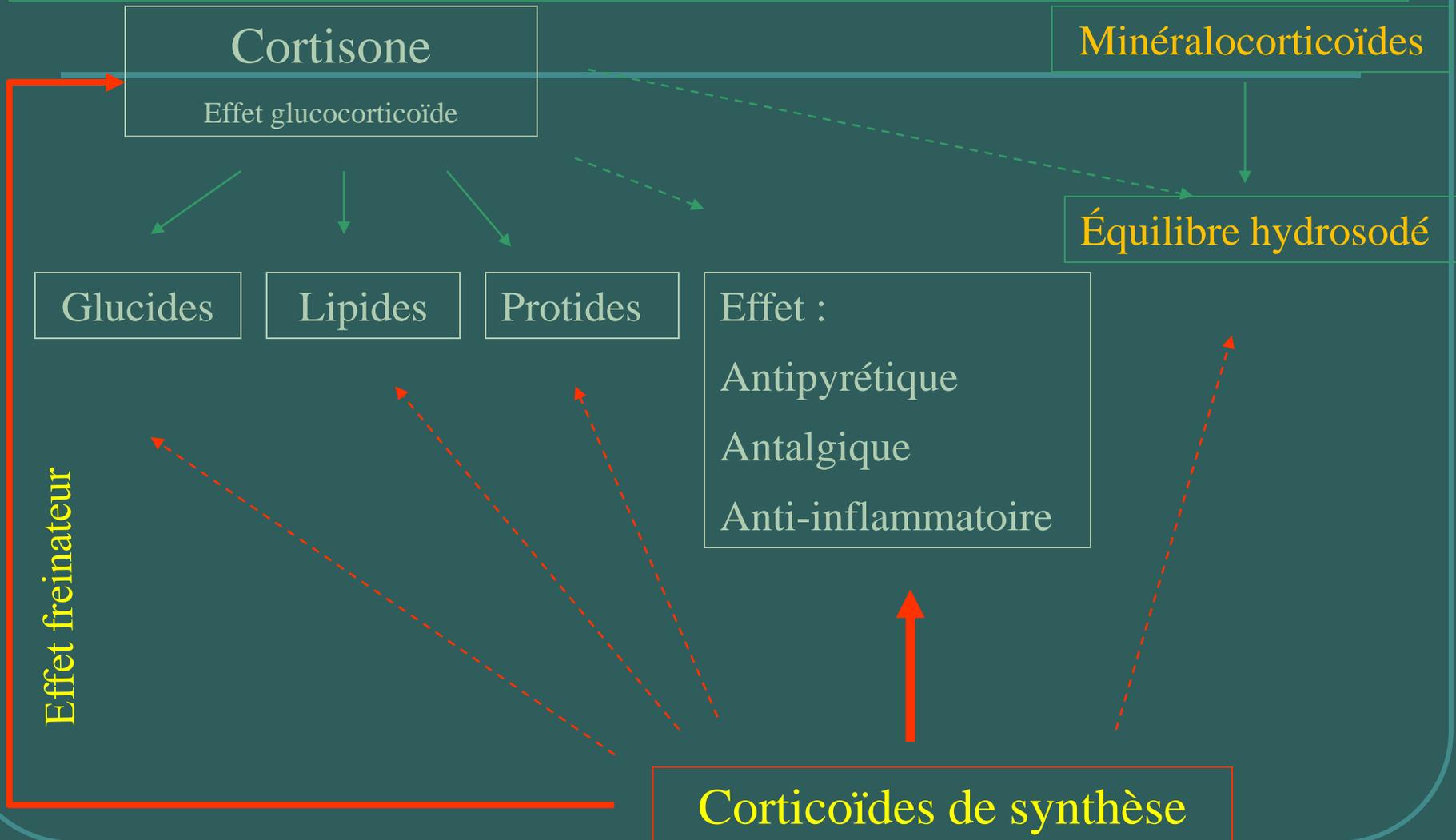
Touts les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure avec, sur le noyau prégnane des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité.



Noyau prégnane

Fonctions nécessaires à l'activité glucocorticoïde	Fonctions augmentant l'activité anti-inflammatoire
Cétone (C=O) en 3 Cétone en 20 Double liaison 4-5 sur le cycle A Hydroxy (OH) en 11 $\beta$	Double liaison 1-2 Fluor en 6 $\alpha$ ou 9 $\alpha$ Méthylation en 6 $\alpha$  Hydroxy en 17 et en 21

# Effets physiologiques des corticoïdes



# Classification

---

## Les glucocorticoïdes naturels :

- cortisone et cortisol ou hydrocortisone
- hormonothérapie de substitution des insuffisances surrénales.

## Les glucocorticoïdes de synthèse :

- meilleure action anti-inflammatoire
- effets minéralocorticoïdes réduits

- ❑ **corticoïdes à effets courts** (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) de pouvoir anti-inflammatoire 4 à 5 fois supérieur à celui du cortisol
- ❑ **corticoïdes à effets intermédiaires** (triamcinolone) de pouvoir anti-inflammatoire 5 à 10 fois
- ❑ **corticoïdes à effets prolongés** (bétaméthasone, dexaméthasone, cortivazol) de pouvoir anti-inflammatoire 25 à 30 fois.

DCI	Nom commercial	AAI	AM	Effet freinateur
Hydrocortisone	Hydrocortisone	1	1	8 à 12h
Prednisone / Prednisolone	Cortancyl / Solupred	4	0,8	12 à 24h
Méthylprednisone	Médrol	5	0,5	12 à 24h
Triamcinolone (Fluoré)	Kénacort	5	0	24 à 36h
Béthamétasone (Fluoré)	Célestène, Betnesol	25	0	>36h
Dexaméthasone (Fluoré)	Dectancyl, Decadron	30	0	>36h

**AAI = activité anti-inflammatoire ; AM = activité minéralocorticoïde**

# Effets métaboliques

---

## Sur les nutriments

**Glucides** : Effet hyperglycémiant (diminution de la captation et de l'utilisation, augmentation de la néoglucogenèse)

**Lipides** : lipolyse hormonale + modification de la répartition des graisses, prédominance facio-tronculaire (« bosse de bison » « facies lunaire »)

**Protides** : augmentation du catabolisme, inhibition de l'anabolisme, fonte musculaire

# Effets métaboliques

---

## Sur les électrolytes

**Eau, sel** : Rétention  $\text{Na}^+$  (Effet minéralocorticoïde),  
risque d'HTA

**Potassium** : Hypokaliémie

**Calcium** : Hypocalcémie (effet anti-vitamine D)

**Phosphore** : Hypophosphorémie

# Autres effets

---

## **Hormonal :**

Feed back négatif sur axe Hypothalamo-Anté-hypophysaire  
GH :Croissance

## **Lignée sanguine :**

GR, plaquettes et polynucléaires neutrophiles.  
Lymphocytes, polynucléaires basophiles et éosinophiles.

## **Estomac :**

Tendance à une hypersécrétion gastrique et diminution du mucus

## **Système nerveux central**

Effet orexigène, antipyrétique et excitant

# Effets sur les cellules sanguines

---

**Hématies:** Augmente la sensibilité à l'érythropoïétine

*Macrophages* : diminution de leur différenciation et de leurs activités anti-infectieuses

*Polynucléaires neutrophiles* : augmentation des PNN circulants, inhibition de l'adhésion.

*Polynucléaires éosinophiles, basophiles et mastocytes* : inhibition de la mise en circulation, effet anti-allergique.

*Lymphocytes* : augmentation des lymphocytes circulants

*Lymphocytes T+++* : inhibition production, prolifération, fonctions lymphocytes T helper, supresseurs et cytotoxiques

# Effets secondaires des Corticoïdes

---

*Fonction de :*

- ❖ Terrain (âge, antécédents pathologiques, maladie)
- ❖ Posologie quotidienne, dose totale, durée du traitement
- ❖ Nature du corticoïde
- ❖ Voie et mode d'administration

**Effets prévisibles+++**, liés aux propriétés  
pharmacologiques

**Hypercorticisme iatrogène**

# Effets secondaires

---

- **Effet hyperglycémiant:**
  - Aggravation d'un diabète préexistant.
  - Pas d'apparition d'un diabète insulino-dépendant.
- **Rétention hydrosodée:**
  - Activité minéralocorticoïde résiduelle.
  - Proportionnelle à la dose administrée.
  - Hypokaliémie au cours des traitements prolongés
- **Effets digestifs**
  - Ulcérations oesogastriques
  - Pancréatite.

# Effets secondaires

---

- **Obésité facio-tronculaire:**
  - ❑ Les glucocorticoïdes déterminent une prise de poids (ils augmentent l'appétit) et une obésité particulière par sa répartition des graisses (tronc, face, cou Buffalo neck).
- **Effets cutanées.**
  - ❑ Hirsutisme
  - ❑ Vergetures pourpres du tronc
  - ❑ Ecchymoses
  - ❑ Retard de cicatrisation.
  - ❑ Acné

# Effets secondaires

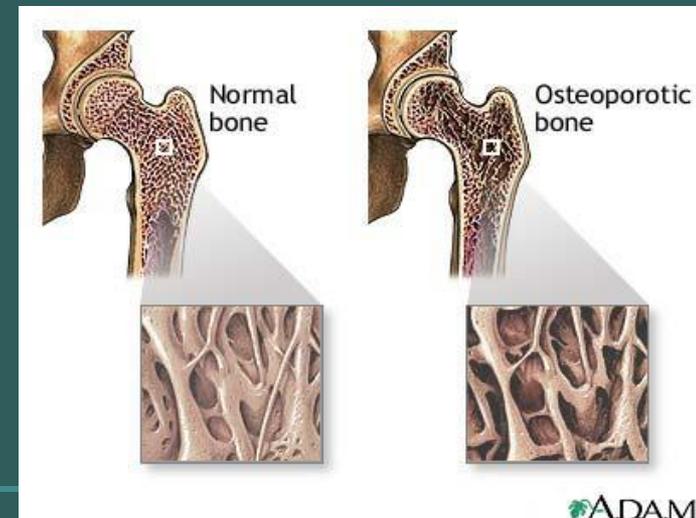
## Ostéoporose:

Mécanisme complexe:

- ❑ Diminution de l'absorption intestinale du calcium
- ❑ Augmentation de l'élimination rénale du calcium
- ❑ Effet inhibiteur sur le métabolisme ostéoblastique

La perte osseuse est rapide et précoce,  
partiellement régressive  
à l'arrêt du traitement.

La déminéralisation est constante  
dès 0,1 mg/kg/j d'équivalent prednisolone.



# Effets secondaires

---

## Ostéonécrose aseptique:

- ❑ En premier lieu la tête fémorale, mais aussi tête humérale, les condyles tibiaux.
- ❑ C'est un effet secondaire rare, mais grave.
- ❑ Dépend de la dose, et peut survenir dès le début du traitement.

## Effets oculaires

- ❑ Cataracte postérieure.
- ❑ Aggravation d'un glaucome aigu ou chronique.
- ❑ Contrôle ophtalmologique parfois indiqué avant traitement.

# Effets secondaires

---

## Effets psychologiques

- ❑ Proportionnel à la dose administrée.
- ❑ Effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques
- ❑ Le plus souvent sur le mode euphorique.

## Retard de croissance

- ❑ Spécifique de l'enfant et de l'adolescent
- ❑ Mécanisme multifactoriel.

# Précautions d'emploi

---

- ❖ Pour un traitement à long terme, il faut essayer de rechercher les doses efficaces les plus faibles.
- ❖ La posologie est administrée si possible en une prise quotidienne le matin au réveil

# Comment prescrire un corticoïde

---

## Rechercher et traiter les infections

### L'apport sodé.

Supprimé si

Posologies fortes ( $> 0,5$  mg/kg/j de prednisolone)

Prise de poids excessive, des oedèmes, une hypertension

Modéré si

traitements au long cours avec des doses faibles  
(inférieures à l'équivalent de 10 mg/j de prednisolone)

### Contrôle de l'apport potassique

Doit être suffisant.

Il peut être fourni par l'alimentation ou par un complément.

Dans les cures prolongées, surveillance de la kaliémie.

### Apport en calcium et vitamine D

# Corticothérapie prolongée

---

- ✓ **En cas de traitement prolongé**  
Préférer un corticoïde d'action brève.  
Corticoïdes de référence : prednisone (Cortancyl®) ou prednisolone (Solupred®).
- ✓ **La règle essentielle**  
Réduire la **posologie** des corticoïdes au **minimum**.  
L'administration en **une prise le matin** ou en **deux prises** (2/3 8h00, 1/3 16h00).
- ✓ **Carte indiquant : traitement, le motif et la posologie.**

# Corticothérapie: effets secondaires dans l'anémie de BD

		N
Cosmetic	Hirsutism	3
	Moon face	6
	Weight gain	1
Behavioral	Depression	1
Endocrine	Impaired glucose tolerance	3
	Diabetes mellitus	2
	Menstrual irregularities	1
Growth	Impaired growth velocity	13
Immunosuppression	Candida	1
Total		31

# Maladie de Blacfan Diamond et Croissance

---

Données du registre français

Chen S. et al.; J. Pediatr. 2005; 147; 669-73

**Table 1. Characteristics of population  
(95 children with DBA)**

Characteristics	n (%) or mean ( $\pm$ SD)
Girls	48 (50.5%)
Age at survey (y)	
<10	43 (45.3%)
10 – 16	19 (20.0%)
17 – 25	21 (22.1%)
>25	12 (12.6%)
Mean age (y)	13.5 ( $\pm$ 10.4)
Height at survey $\leq -2$ SD	28 (29.5%)
Mean height at survey (SD)	-0.3 ( $\pm$ 1.6)
Associated malformations	
0	58 (61.1%)
1	16 (16.8%)
>1	21 (22.1%)
Therapeutic status	
On transfusion	43 (45.3%)
On steroids	32 (33.7%)
Off treatment	20 (21.1%)
Iron overload among all patients	18 (19.0%)
Among patients on transfusion (n = 43)	16 (37.2%)
Among patients on steroids*(n = 32)	2 (6.3%)
Among patients off treatment (n = 20)	0
IUGR (n = 50) <sup>†</sup>	10 (20.0%)
RPS19 mutations (n = 61) <sup>‡</sup>	26 (42.6%)
Endocrine investigations	13 (13.7%)
rh-GH treatment among these 13 patients	1 (1.1%)

\*Long-term transfusion regimen before on steroids.

<sup>†</sup>Data available for 50 patients.

<sup>‡</sup>Data available for 61 patients.

Univariate analysis						
	N	n	%	OR	95 CI*	P
Total	95	28	29.5			
Sex						
Male	47	16	35.0	1.6	[0.6 – 4.1]	
Female	48	12	25.0			
Age						
>25 y	12	5	41.7	3.7	[0.7 – 18.8]	
17 – 25 y	21	10	47.6	4.7	[1.3 – 18.1]	
10 – 16 y	19	6	31.6	2.4	[0.6 – 10.0]	
<10 y	43	7	16.3	1		
Therapeutic status						
On transfusion	43	16	37.2	11.3	[1.4 – 247.0]	
On steroids	32	11	34.4	10.0	[1.1 – 225.8]	
Off treatment	20	1	5.0	1		
Malformations						
At least one	37	16	43.2	2.3	[1.1 – 8.0]	
No	58	12	20.7	1		
Malformations						
>1	21	9	42.9	2.9	[0.9 – 9.6]	
One	16	7	43.8	3.0	[0.8 – 11.3]	
No	58	12	20.7	1		
Iron overload						
Yes	19	10	52.6	3.6	[1.1 – 11.6]	
No	76	18	23.7	1		
IUGR <sup>†</sup>						
Yes	10	6	60.0	6.0	[1.1 – 35.1]	
No	40	8	20.0	1		
RPS19 mutations <sup>‡</sup>						
Yes	26	5	19.2	0.4	[0.1 – 1.5]	
No	35	13	37.1	1		

# Transfusions et surcharge ferrique

---



# Conséquences endocriniennes

---

- **Pancréas:**

- Dépôt de fer dans les cellules beta des îlots de Langerhans.
- Conséquences:
  - Anomalie de la tolérance au glucose.
  - Diabète insulino-prive.

- **Hypophyse:**

- Dépôt dans les cellules somatotropes (hormone de croissance).
- Dépôt dans les cellules gonadotropes (gonadotrophines: LH et FSH)
- Dépôt dans les cellules thyrotropes (TSH)
- Conséquences:
  - Retard de croissance.
  - Retard pubertaire
  - Hypothyroïdie primaire

# Conséquences endocriniennes

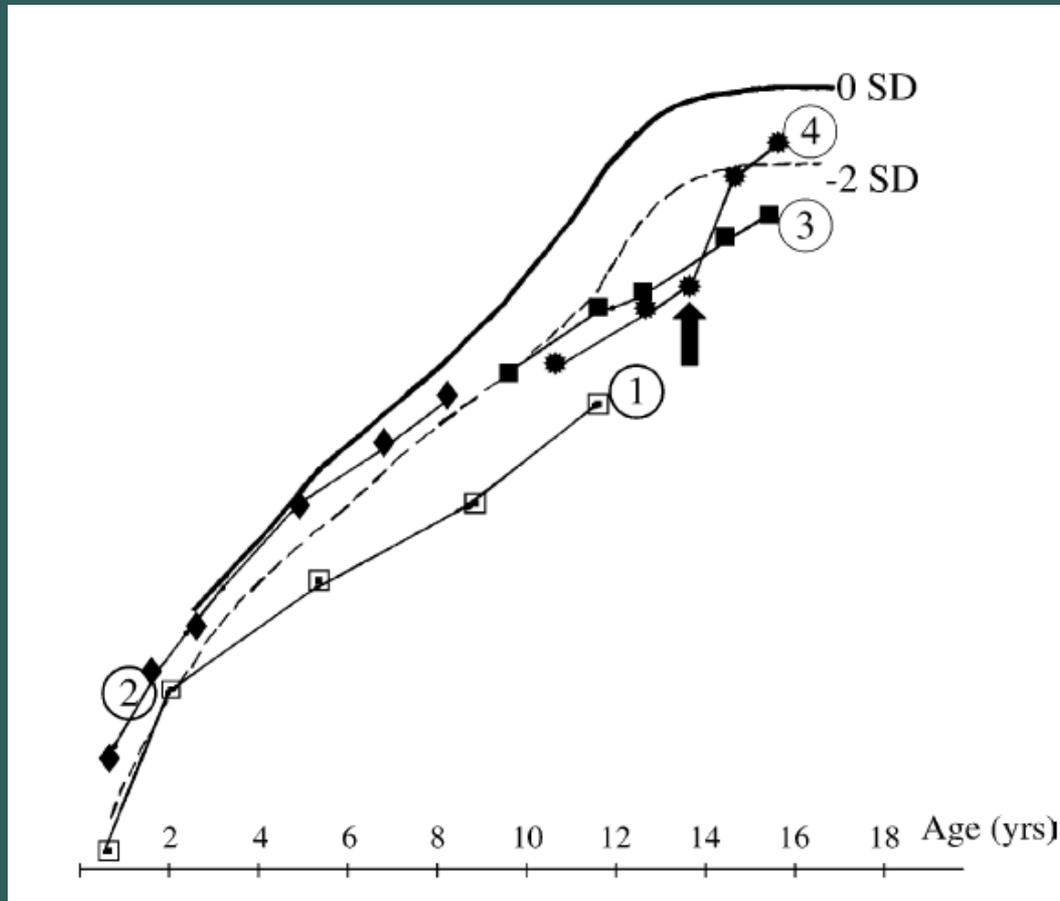
---

- **Thyroïde:**
  - Dépôt de fer dans la thyroïde;
  - Hypothyroïdie périphérique.
- **Parathyroïde:**
  - Dépôt de fer dans les cellules parathyroïdienne.
  - Hypoparathyroïde: hypocalcémie

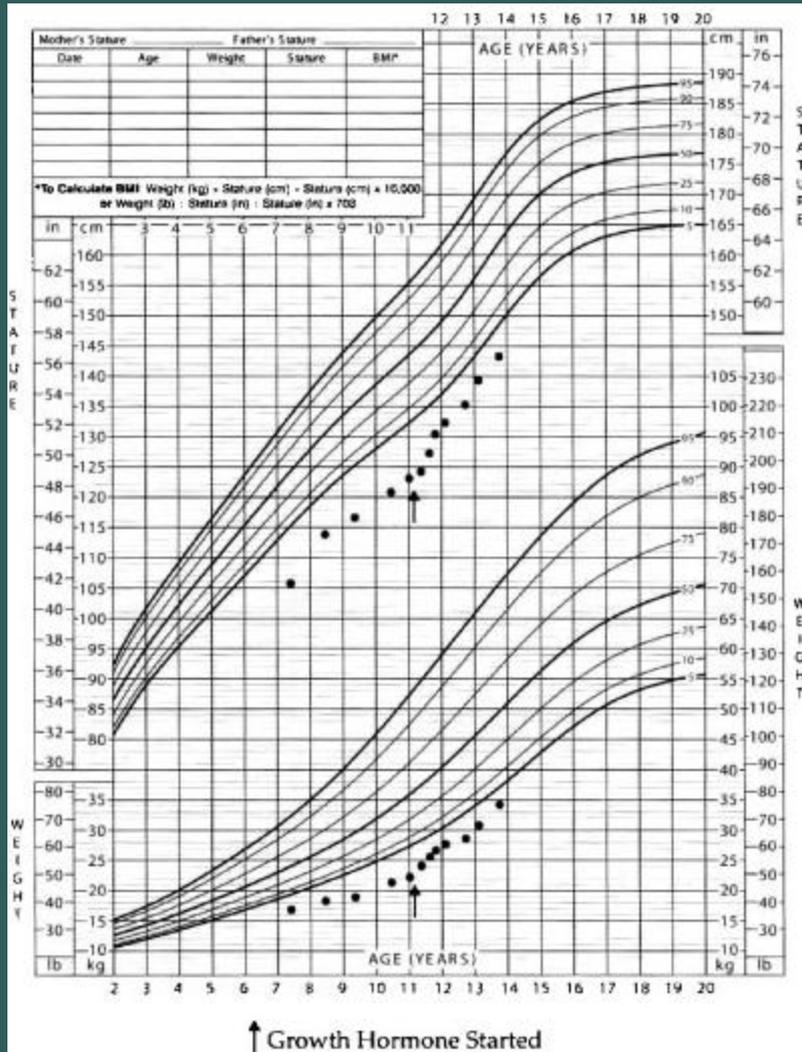
---

# Traitement par hormone de croissance

# Traitement par hormone de croissance



# Traitement par hormone de croissance



## Vitesse de croissance

Avant Traitement: 2,5 cm/an  
Sous traitement: 8,5 cm/an

# Traitement par hormone de croissance

---

- 8 patients avec une anémie de BD et un retard de croissance:
  - 4 déficits complets en hormone de croissance
  - 2 déficits partiels en hormone de croissance.
- 6 traitements par hormone de croissance.
- 6 réponses positives.

# Traitement par hormone de croissance

---

- Enfant de 13,9 ans présentant une anémie de BD.
- Surcharge ferrique.
- Conséquences endocriniennes:
  - Hypothyroïdie. Hypogonadisme
  - Déficit en IGF1.
- Traitement par hormone de croissance  
=> effet positif.

# Traitement par hormone de croissance

---

- 56 patients diagnostiqués entre 1984 et 2010.
- 13 patients présentent un retard de croissance.
- 1 patient traité par hormone de croissance avec un résultat positif.

# Traitement par hormone de croissance

---

- Données fragmentaires dans l'anémie de Blackfan Diamond.
- Effets paraissant positifs en terme de croissance.
- Pas d'AMM actuellement.
- Point en suspend: risques oncogéniques?

---

**Merci de votre attention**