



HAL
open science

Traitement par hormone de croissance des enfants nés petits pour l'âge gestationnel : la cause de l'hypotrophie est-elle un des facteurs influençant la réponse au traitement ?

Julie Gaspard

► **To cite this version:**

Julie Gaspard. Traitement par hormone de croissance des enfants nés petits pour l'âge gestationnel : la cause de l'hypotrophie est-elle un des facteurs influençant la réponse au traitement ?. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01665312

HAL Id: dumas-01665312

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01665312>

Submitted on 15 Dec 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN
année 2017

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'état)

par

GASPARD Julie

née le 22 janvier 1988 à Caen

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 OCTOBRE 2017

**TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE DES
ENFANTS NES PETITS POUR L'AGE GESTATIONNEL ;
LA CAUSE DE L'HYPOTROPHIE EST-ELLE UN DES
FACTEURS INFLUENCANT LA REPONSE AU
TRAITEMENT ?**

Président de Jury : Pr S. MARRET

Directeur de Thèse : Dr M. CASTANET

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

| |
|---------------------|
| I - MEDECINE |
|---------------------|

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|--|-------|--|
| Mr Frédéric ANSELME | HCN | Cardiologie |
| Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR | HCN | Chirurgie plastique |
| Mr Fabrice BAUER | HCN | Cardiologie |
| Mme Soumeya BEKRI | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Ygal BENHAMOU | HCN | Médecine interne |
| Mr Jacques BENICHOU | HCN | Bio statistiques et informatique médicale |
| Mme Bouchra LAMIA | Havre | Pneumologie |
| Mr Olivier BOYER | UFR | Immunologie |
| Mr François CARON | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>) | HCN | Médecine interne (gériatrie) – Détachement |
| Mr Vincent COMPERE | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mr Jean-Nicolas CORNU | HCN | Urologie |
| Mr Antoine CUVELIER | HB | Pneumologie |
| Mr Pierre CZERNICHOV (<i>sumombre</i>) | HCH | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Nicolas DACHER | HCN | Radiologie et imagerie médicale |
| Mr Stéfan DARMONI | HCN | Informatique médicale et techniques de communication |
| Mr Pierre DECHELOTTE | HCN | Nutrition |
| Mr Stéphane DERREY | HCN | Neurochirurgie |

| | | |
|-------------------------------------|-----|--|
| Mr Frédéric DI FIORE | CB | Cancérologie |
| Mr Fabien DOGUET | HCN | Chirurgie Cardio Vasculaire |
| Mr Jean DOUCET | SJ | Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie |
| Mr Bernard DUBRAY | CB | Radiothérapie |
| Mr Philippe DUCROTTE | HCN | Hépatogastro-entérologie |
| Mr Frank DUJARDIN | HCN | Chirurgie orthopédique - Traumatologie |
| Mr Fabrice DUPARC | HCN | Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| Mr Eric DURAND | HCN | Cardiologie |
| Mr Bertrand DUREUIL | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mme Hélène ELTCHANINOFF | HCN | Cardiologie |
| Mr Thierry FREBOURG | UFR | Génétique |
| Mr Pierre FREGER | HCN | Anatomie - Neurochirurgie |
| Mr Jean François GEHANNO | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr Emmanuel GERARDIN | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Priscille GERARDIN | HCN | Pédopsychiatrie |
| Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>) | HB | Néphrologie |
| M. Guillaume GOURCEROL | HCN | Physiologie |
| Mr Dominique GUERROT | HCN | Néphrologie |
| Mr Olivier GULLIN | HCN | Psychiatrie Adultes |
| Mr Didier HANNEQUIN | HCN | Neurologie |
| Mr Fabrice JARDIN | CB | Hématologie |
| Mr Luc-Marie JOLY | HCN | Médecine d'urgence |
| Mr Pascal JOLY | HCN | Dermato - Vénérologie |
| Mme Annie LAQUERRIERE | HCN | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mr Vincent LAUDENBACH | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale |
| Mr Joël LECHEVALLIER | HCN | Chirurgie infantile |
| Mr Hervé LEFEBVRE | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Mr Thierry LEQUERRE | HB | Rhumatologie |
| Mme Anne-Marie LEROI | HCN | Physiologie |
| Mr Hervé LEVESQUE | HB | Médecine interne |
| Mme Agnès LIARD-ZMUDA | HCN | Chirurgie Infantile |
| Mr Pierre Yves LITZLER | HCN | Chirurgie cardiaque |
| Mr Bertrand MACE | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| M. David MALTETE | HCN | Neurologie |
| Mr Christophe MARGUET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Isabelle MARIE | HB | Médecine interne |
| Mr Jean-Paul MARIE | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Loïc MARPEAU | HCN | Gynécologie - Obstétrique |

| | | |
|--|-----|---|
| Mr Stéphane MARRET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Véronique MERLE | HCN | Epidémiologie |
| Mr Pierre MICHEL | HCN | Hépatogastro-entérologie |
| M. Benoît MISSET | HCN | Réanimation Médicale |
| Mr Jean-François MUIR (<i>sumombre</i>) | HB | Pneumologie |
| Mr Marc MURAINÉ | HCN | Ophthalmologie |
| Mr Philippe MUSETTE | HCN | Dermatologie - Vénérologie |
| Mr Christophe PEILLON | HCN | Chirurgie générale |
| Mr Christian PFISTER | HCN | Urologie |
| Mr Jean-Christophe PLANTIER | HCN | Bactériologie - Virologie |
| Mr Didier PLISSONNIER | HCN | Chirurgie vasculaire |
| Mr Gaëtan PREVOST | HCN | Endocrinologie |
| Mr Bernard PROUST | HCN | Médecine légale |
| Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>) | HCN | Réanimation médicale - Médecine d'urgence |
| Mr Vincent RICHARD | UFR | Pharmacologie |
| Mme Nathalie RIVES | HCN | Biologie du développement et de la reproduction |
| Mr Horace ROMAN | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Jean-Christophe SABOURIN | HCN | Anatomie - Pathologie |
| Mr Guillaume SAVOYE | HCN | Hépatogastrologie |
| Mme Céline SAVOYE-COLLET | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Pascale SCHNEIDER | HCN | Pédiatrie |
| Mr Michel SCOTTE | HCN | Chirurgie digestive |
| Mme Fabienne TAMION | HCN | Thérapeutique |
| Mr Luc THIBERVILLE | HCN | Pneumologie |
| Mr Christian THUILLEZ (<i>sumombre</i>) | HB | Pharmacologie |
| Mr Hervé TILLY | CB | Hématologie et transfusion |
| M. Gilles TOURNEL | HCN | Médecine Légale |
| Mr Olivier TROST | HCN | Chirurgie Maxillo-Faciale |
| Mr Jean-Jacques TUECH | HCN | Chirurgie digestive |
| Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>sumombre</i>) | HCN | Pédiatrie génétique |
| Mr Benoît VEBER | HCN | Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale |
| Mr Pierre VERA | CB | Biophysique et traitement de l'image |
| Mr Eric VERIN | HB | Service Santé Réadaptation |
| Mr Eric VERSPYCK | HCN | Gynécologie obstétrique |
| Mr Olivier VITTECOQ | HB | Rhumatologie |
| Mr Jacques WEBER | HCN | Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---|-----|-------------------------------------|
| Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG | HCN | Bactériologie – Virologie |
| Mme Carole BRASSE LAGNEL | HCN | Biochimie |
| Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS | HCN | Chirurgie Vasculaire |
| Mr Gérard BUCHONNET | HCN | Hématologie |
| Mme Mireille CASTANET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Nathalie CHASTAN | HCN | Neurophysiologie |
| Mme Sophie CLAEYSSENS | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Moïse COEFFIER | HCN | Nutrition |
| Mr Manuel ETIENNE | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Serge JACQUOT | UFR | Immunologie |
| Mr Joël LADNER | HCN | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Baptiste LATOUCHE | UFR | Biologie cellulaire |
| Mr Thomas MOUREZ | HCN | Virologie |
| Mme Muriel QUILLARD | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme Laëtitia ROLLIN | HCN | Médecine du Travail |
| Mr Mathieu SALAUN | HCN | Pneumologie |
| Mme Pascale SAUGIER-VEBER | HCN | Génétique |
| Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN | HCN | Anatomie |
| Mr David WALLON | HCN | Neurologie |

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

| | | |
|-----------------------------|-----|-------------------------------|
| Mme Dominique LANIEZ | UFR | Anglais – retraite 01/10/2016 |
| Mr Thierry WABLE | UFR | Communication |

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

| | |
|---|----------------------|
| Mr Thierry BESSON | Chimie Thérapeutique |
| Mr Jean-Jacques BONNET | Pharmacologie |
| Mr Roland CAPRON (PU-PH) | Biophysique |
| Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite) | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH) | Parasitologie |
| Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite) | Toxicologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET | Physiologie |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH) | Microbiologie |
| Mme Elisabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| Mr Rémi VARIN (PU-PH) | Pharmacie clinique |
| Mr Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et Minérale |
| Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH) | Pharmacologie |
| Mr Frédéric BOUNOURE | Pharmacie Galénique |
| Mr Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) | Statistiques |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Cécile CORBIERE | Biochimie |
| Mr Eric DITTMAR | Biophysique |
| Mme Nathalie DOURMAP | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUC | Pharmacologie |
| Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER | Pharmacologie |
| Mr Abdelhakim ELOMRI | Pharmacognosie |

| | |
|----------------------------|------------------------------|
| Mr François ESTOUR | Chimie Organique |
| Mr Gilles GARGALA (MCU-PH) | Parasitologie |
| Mme Nejja EL GHARBI-HAMZA | Chimie analytique |
| Mme Marie-Laure GROULT | Botanique |
| Mr Hervé HUE | Biophysique et mathématiques |
| Mme Laetitia LE GOFF | Parasitologie – Immunologie |
| Mme Hong LU | Biologie |
| Mme Marine MALLETER | Toxicologie |
| Mme Sabine MENAGER | Chimie organique |
| Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT | Chimie analytique |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Malika SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Christine THARASSE | Chimie thérapeutique |
| Mr Frédéric ZIEGLER | Biochimie |

PROFESSEURS ASSOCIES

| | |
|----------------------------|----------------------|
| Mme Cécile GUERARD-DETUNCO | Pharmacie officinale |
| Mr Jean-François HOUIVET | Pharmacie officinale |

PROFESSEUR CERTIFIE

| | |
|---------------------|---------|
| Mme Mathilde GUERIN | Anglais |
|---------------------|---------|

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

| | |
|---------------------|---------------|
| Mme Sandrine DAHYOT | Bactériologie |
|---------------------|---------------|

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

| | |
|----------------------------|------------------|
| Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE | Biochimie |
| Mme Hanane GASMI | Galénique |
| Mme Caroline LAUGEL | Chimie organique |
| Mr Romy RAZAKANDRAINIBE | Parasitologie |

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

| | |
|--|-------------------------------------|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et minérale |
| Mr Thierry BESSON | Chimie thérapeutique |
| Mr Roland CAPRON | Biophysique |
| Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation et économie de la santé |
| Mme Elisabeth CHOSSON | Botanique |
| Mr Jean-Jacques BONNET | Pharmacodynamie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Loïc FAVENNEC | Parasitologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mr François ESTOUR | Chimie organique |
| Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET | Physiologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON | Microbiologie |
| Mme Elisabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mr Rémi VARIN | Pharmacie clinique |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET UFR Médecine générale

Mr Emmanuel HAZARD UFR Médecine Générale

Mme Lucile PELLERIN UFR Médecine générale

Mme Yveline SEVRIN UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

| | |
|----------------------------------|------------------------|
| Mr Serguei FETISSOV (med) | Physiologie (ADEN) |
| Mr Paul MULDER (phar) | Sciences du Médicament |
| Mme Su RUAN (med) | Génie Informatique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| Mr Sahil ADRIOUCH (med) | Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905) |
| Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) | Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079) |
| Mme Carine CLEREN (med) | Neurosciences (Néovasc) |
| M. Sylvain FRAINEAU (phar) | Physiologie (Inserm U 1096) |
| Mme Pascaline GAILDRAT (med) | Génétique moléculaire humaine (UMR 1079) |
| Mr Nicolas GUEROUT (med) | Chirurgie Expérimentale |
| Mme Rachel LETELLIER (med) | Physiologie |
| Mme Christine RONDANINO (med) | Physiologie de la reproduction |
| Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med) | Physiologie (Unité Inserm 1076) |
| Mr Frédéric PASQUET | Sciences du langage, orthophonie |
| Mme Isabelle TOURNIER (med) | Biochimie (UMR 1079) |

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

DEDICACES

La présente étude n'aurait évidemment pas été possible sans l'aide et la bienveillance de certaines personnes. A plus large échelle, je ne saurais trouver de termes à la hauteur de mon estime pour les gens qui m'ont soutenue, me soutiennent et j'espère me soutiendront. Néanmoins puisque c'est la tradition, voici quelques mots de remerciement :

A tous seigneurs tout honneur, mes remerciements vont aux Professeurs et Docteurs qui ont accepté de juger mon travail :

- Au Pr Marret, qui a accepté la présidence de ce Jury de Thèse : pour être un chef attentif et à l'écoute, et pour la qualité de la formation médicale dont j'ai pu bénéficier dans votre service.

-Au Pr Marguet, pour l'appui et les conseils que vous apportez à vos internes, et le panel de vos connaissances médicales.

-Au Dr Jeannot, pour m'avoir initiée à la pédiatrie générale, et me faire confiance pour la suite de ma carrière.

-Enfin « last but not the least », au Dr Castanet, pour m'encadrer dans la pratique et dans la théorie de ce passionnant domaine qu'est l'endocrinologie pédiatrique. Et pour votre esprit de synthèse, bien utile dans la finalisation de cette thèse.

Je remercie mes patients et leurs familles, auquel(le)s j'espère avoir apporté autant qu'eux l'ont fait, tant sur le plan médical que sur la plan humain

Les équipes médicales et paramédicales m'ont accueillie avec bienveillance et ont contribué avec passion et patience à ma formation depuis mon externat à Nancy, jusqu'à mon dernier stage à Amiens, en passant par Dieppe, le Havre et évidemment Rouen : je tiens à remercier ces personnes qui se reconnaîtront, puisque le volume de mes remerciements risquerait de dépasser celui de mon étude si je dois toutes les citer.

Il me semble ensuite fondamental de remercier mes parents, sans qui je ne serais (au sens scientifique du terme) pas là. Je souhaite à tous les nouveaux arrivants sur Terre d'en avoir de cette qualité.

A mes frères, mes cousins et cousines, mes oncles et tantes, mon grand-père...ma famille au sens large,

A mes amis, de Lorraine (Aurélie, Damien et..., Chéritte, Chloé, Sas, Julien et Mahé, et d'autres, -qui bien que loin des yeux restent près du cœur), de Rouen (Lucile et Guillaume notamment, et Maude, et Camille qui m'ont supportée) et du reste du monde.

A mes co-internes, ces frères et sœurs en CDD (et parfois en CDI),

Je dis un (grand) Merci : vous me permettez tout simplement de voir la vie du bon côté (celui des fous rires, des voyages, des bons repas, des enfants...-enfin, vous voyez bien !)

Et je remercie tout particulièrement les personnes qui ont directement contribué à la réalisation de ce travail, notamment par leurs explications, leur re, re et re-lecture : Coline Armand qui m'a confié ses recherches, maman ++ (à 3 comme à 30 ans, on en a toujours autant besoin), Anne (merci pour tes commentaires précieux et tes corrections de bourdes), Lucile (sur la plage) ; Kristell et Romain pour les statistiques, les endocrinologues des CHU d'Amiens, Caen et Rouen pour m'avoir facilité l'accès aux données de leurs patients ; ceux qui y sont déjà passés, pour leurs conseils avisés...

Enfin, soyez tous assurés que les apprentissages (médicaux mais pas seulement !) et le soutien que vous m'avez apporté ne peuvent se résumer ni à la brièveté de ces remerciements, ni même à ce travail.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché

AUDIPOG : Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie

CHU : centre hospitalo-universitaire

DS : déviation standard

EMA : Agence Européenne du Médicament

FDA : « Food and Drug Administration »

GH : « growth hormone » : hormone de croissance

HAS : Haute Autorité en Santé

IGF1 : « insulin-like growth factor I »

IMC : indice de masse corporelle

KIGS : “Pfizer International Growth Database”

PAG : petit pour l'âge gestationnel

PC : périmètre crânien

RCIU : retard de croissance intra-utérin

rh-GH : hormone de croissance recombinante humaine

SA : semaine aménorrhée

SAF : syndrome d'alcoolisation fœtale

SGA : « small for gestational age » : petit pour l'âge gestationnel

SHOX : « Short Stature Homeobox-containing Gene »

VC : vitesse de croissance

TC : taille cible génétique

TABLE DES MATIERES

LISTE DES PROFESSEURS DE LA FACULTE
LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

DEDICACES

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCTION | 16 |
| 2. PATIENTS ET METHODE | 19 |
| 2.1. Type d'étude..... | 19 |
| 2.2. Population et méthodologie..... | 19 |
| 2.2.1. Patients | 19 |
| 2.2.2. Méthode..... | 20 |
| 2.2.2.1. Constitution de la base de données | 20 |
| 2.2.2.2. Définition des paramètres étudiés | 20 |
| 2.3. Analyse statistique | 23 |
| 3. RESULTATS..... | 25 |
| 3.1. Population étudiée | 25 |
| 3.2. Données démographiques : population étudiée | 26 |
| 3.2.1. Caractéristiques des patients à la naissance | 26 |
| 3.2.2. Caractéristiques de la population lors de l'instauration du traitement | 27 |
| 3.2.3. Evolution sous traitement..... | 28 |
| 3.2.4. Réponse au traitement | 29 |
| 3.3. Comparaison des caractéristiques initiales des patients et du traitement par rh-GH selon l'étiologie du SGA | 30 |
| 3.3.1. Description des groupes étiologiques de SGA..... | 30 |
| 3.3.2. Caractéristiques initiales des patients, selon l'étiologie du SGA | 31 |
| 3.3.3. Évolution après instauration du traitement par rh-GH selon l'étiologie du SGA | 33 |
| 3.4. Etude de la réponse au traitement par rh-GH en fonction des groupes étiologiques..... | 35 |

| | |
|--|----|
| 3.4.1. Réponse intermédiaire : après 2 ans de traitement | 35 |
| 3.4.2. Réponse à long terme : taille finale..... | 37 |
| 3.5. Recherche de facteurs prédictifs de la réponse au traitement par hormone de croissance | 38 |
| 4. DISCUSSION..... | 40 |
| 4.1. Traitement par rh-GH des enfants nés SGA..... | 41 |
| 4.1.1. Réponse staturale à court terme | 41 |
| 4.1.2. Réponse staturale à long terme | 42 |
| 4.1.3. Autres critères d'évaluation de la réponse au traitement et bénéfices du traitement par rh-GH | 43 |
| 4.1.4. Effets indésirables et risques à long terme | 44 |
| 4.2. Etiologie du SGA et réponse staturale au traitement | 46 |
| 4.2.1. Définition du SGA | 46 |
| 4.2.2. Croissance des enfants selon l'étiologie du SGA..... | 48 |
| 4.2.2.1. Croissance des enfants exposés aux facteurs environnementaux | 48 |
| 4.2.2.2. Croissance des enfants et facteurs vasculaires anténataux | 50 |
| 4.2.2.3. Croissance des enfants dans le cadre d'un syndrome ou d'une anomalie génétique..... | 51 |
| 4.3. Les autres facteurs prédictifs de la réponse au traitement | 52 |

BIBLIOGRAPHIE

SERMENT D'HIPPOCRATE

RESUME

1. INTRODUCTION

L'hypotrophie du nouveau-né est définie par un poids et/ou une taille de naissance inférieur(s) aux normes de référence. L'enfant est donc caractérisé de « Petit pour l'Age Gestationnel » (PAG) - ou « Small for Gestational Age » (SGA) en anglais - lorsque ses paramètres anthropométriques sont inférieurs ou égaux à deux déviations standard sous la moyenne, selon la conférence de consensus internationale réunie en 2001⁽¹⁾.

Environ 2 à 15% des enfants naissent chaque année petits pour l'âge gestationnel, pourcentage dépendant des critères utilisés pour définir ce terme ^(2,3). En France et en 2010, l'enquête nationale périnatale corroborait ces chiffres en notant une fréquence de 8,9% d'enfants dont la taille ou le poids étaient inférieurs au dixième percentile ⁽⁴⁾. Ainsi, d'après le nombre de naissances dans notre pays ⁽⁵⁾, 50 000 enfants naîtraient chaque année SGA.

Parmi tous ces enfants nés petits pour l'âge gestationnel, environ 85% présentent une croissance de rattrapage post natale leur permettant de se rapprocher des normes ⁽⁶⁾ durant les deux premières années de vie. Ainsi, à l'âge de 2 ans, seulement 12.5% de ces enfants conservent un déficit pondéral et 8% un déficit statural inférieur à -2 DS (après ajustement sur l'âge et le sexe) par rapport aux courbes de référence ⁽⁷⁾. Ce déficit semble d'ailleurs perdurer à l'âge adulte, avec une réduction de taille finale d'environ 1 DS (soit 4 à 6 cm en valeur absolue) chez les enfants nés SGA ^(3,8,9). De plus, le risque de « petite taille » à l'âge adulte, (définie par une taille inférieure à -2 DS pour J. Leger et coll.) est sept fois plus important chez les enfants nés avec un petit poids de naissance, comparés aux enfants nés avec un poids normal.⁽⁸⁾ Ce défaut de rattrapage statural semble lié à une sécrétion diminuée d'hormone de croissance, (ne correspondant pas à un déficit avéré), et/ou à une sensibilité diminuée à l'hormone de croissance ⁽¹⁰⁾.

Pour accélérer la vitesse de croissance des 15% d'enfants nés SGA sans « croissance de rattrapage » suffisante, des protocoles de traitement par hormone de croissance ont été proposés dans cette population. Ces études ont rapidement confirmé l'efficacité de l'hormone de croissance humaine recombinante (rh-GH) sur l'accélération de la vitesse de croissance (VC), et le gain de taille durant les premières années de traitement. Aussi, dès 1997, les experts et les autorités se sont accordés sur l'autorisation de mise sur la marché (AMM) française de l'hormone de croissance avec l'indication « enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé un couloir de croissance « normal » en période post-natale ». En Hollande, Hokken-Koelega et coll.⁽¹¹⁾ ont démontré que les enfants nés SGA traités par hormone de croissance durant une période de 5 ans

amélioreraient leur taille, passant de -2,57 DS à -1,40 DS, soit un gain effectif d'environ 15 cm en valeur absolue. Des résultats semblables sont d'ailleurs mis en avant dans la méta-analyse de Maiorana et Cianfarani réalisée en 2009 (12), qui montre un gain de taille moyen de 1,25 DS chez les enfants traités pendant 7 ans et de 0,9 DS sur la taille adulte, par rapport aux enfants non traités.

Récemment, suite aux premiers résultats inquiétants de l'étude SAGhE (13) concernant le surrisque de mortalité d'un tel traitement administré dans l'enfance, l'AMM a été réévaluée en 2011 par la Haute Autorité en Santé (HAS) (14). Celle-ci a confirmé le service médical rendu et donc maintenu l'indication du traitement dans le cadre (toutes les conditions devant être remplies) :

- d'un retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS (-3 DS pour le remboursement) et taille parentale ajustée < -1 DS),
- chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, (poids et/ou une taille de naissance < -2 DS)
- et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année)
- à l'âge de 4 ans ou plus.

A l'échelle mondiale, le traitement par hormone de croissance est recommandé dans cette indication de « SGA n'ayant pas présenté de croissance de rattrapage » par la FDA (Food and Drug Administration) depuis 2001, à partir de l'âge de 2 ans aux USA, et en Europe depuis 2003 par l'EMA (European Medicine Agency), pour les enfants de plus de 4 ans. (2,14)

Si dans l'ensemble, les études montrent un effet bénéfique du traitement par rh-GH chez les enfants nés SGA sans rattrapage statural spontané, la variabilité de la réponse au traitement demeure importante entre les différentes études. C'est pourquoi de nombreux auteurs se sont penchés sur la recherche de facteurs pronostics, dans le but d'établir des modèles prédictifs de la réponse au traitement, dont plusieurs sont comparés par Wit et coll. (15) en 2013. Ces modèles de prédiction ont une variabilité de l'ordre de 50-70% avec une erreur de 0,5 à 1 DS sur la « prédiction » de taille, et sont plus destinés à l'adaptation et au suivi du traitement qu'à la détermination d'une taille finale individuelle. Dans cette optique de modélisation de la réponse au traitement, l'étude des données du registre KIGS (Pfizer International Growth Database), par Ranke et coll. (16) a permis d'identifier des facteurs liés à la vitesse de croissance au cours des premières années de traitement par rh-GH. Ils étaient, par ordre d'importance : la dose de rh-GH, l'âge et le poids à l'initiation du traitement, et la taille cible génétique. Ces facteurs sont néanmoins non consensuels, et d'autres facteurs semblent associés dans certaines études, comme le sexe (masculin), l'âge gestationnel, les paramètres anthropométriques à la naissance, le taux d'IGF1, l'âge osseux... La taille adulte, quant à elle,

semble influencée entre autres par la taille au début du traitement, le gain de taille la première année de traitement, la durée du traitement ainsi que, dans une moindre mesure, par la taille maternelle et la taille de naissance. (17)

Le SGA est fréquemment le résultat d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Cette croissance anténatale est dépendante de facteurs placentaires (fœtaux ou maternels), de facteurs environnementaux (comme la nutrition, les infections et les toxiques), et/ou de facteurs de prédisposition génétiques (18, 19, 20). Aussi, l'étiologie du SGA, par les différents mécanismes physiopathologiques possibles, impliquant la restriction de croissance ou simplement la petite taille « physiologique » durant la vie fœtale, pourrait également être un facteur modifiant la croissance post-natale, et donc participer à l'hétérogénéité de la réponse au traitement par hormone de croissance dans cette population d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel.

Dans cet ordre de pensée, Ranke et coll. (17) ont montré, en 2010, que le diagnostic de syndrome de Silver-Russell était négativement corrélé à la taille adulte chez les enfants nés SGA et traités par rh-GH. Mehls et coll. (21) en 2009, n'ont, quant à eux, pas mis en évidence de différence significative selon que la restriction de croissance anténatale était causée par un syndrome de Silver-Russell, une cardiomyopathie, un tabagisme maternel en per-partum, une infection durant la grossesse ou une cause indéterminée. Néanmoins, parmi les 135 sujets inclus dans cette étude, plus de 70% appartenaient au groupe « étiologie inconnue », ce qui a pu induire un biais lié à une faible puissance statistique. En dehors de ces travaux, la littérature sur ce sujet est très pauvre et la part attribuable à l'étiologie du SGA dans la réponse au traitement reste donc méconnue.

Dans la présente étude, nous nous sommes intéressés à l'ensemble des facteurs précités potentiellement impliqués dans la réponse au traitement par hormone de croissance, en nous intéressant plus particulièrement à l'étiologie du retard de croissance. L'identification de ces facteurs permettrait à terme de mieux cibler les indications du traitement par rh-GH chez ces enfants nés SGA, traitement long, contraignant et onéreux

L'objectif principal de notre étude a ainsi été, dans un groupe d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé spontanément une taille « normale », d'évaluer la réponse à un traitement par rh-GH pendant au minimum 2 ans en période pré-pubertaire, à court et long terme, en fonction de la cause du SGA.

L'objectif secondaire a été de rechercher d'autres facteurs prédictifs de la réponse au traitement par rh-GH à court terme, dans cette même population.

2. PATIENTS ET METHODE

2.1 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique concernant les enfants nés SGA traités par hormone de croissance dans le nord-ouest de la France, de 1997 à 2017.

2.2 Population et méthodologie

2.2.1. Patients

Tous les enfants nés SGA et traités par hormone de croissance, dans les CHU de Amiens, Caen et Rouen depuis l'AMM du traitement par rh-GH en 1997 répondant aux critères d'inclusion suivants étaient éligibles à l'inclusion :

- **SGA** défini par une taille et /ou un poids < -2 DS pour le terme de naissance selon les courbes d'Usher et McLean (22) (critères retenus lors de la conférence de consensus internationale, en 2001(1)).

- **traitement par hormone de croissance pendant au moins deux ans avant le début de la puberté**, celle-ci étant définie par l'apparition d'un bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole chez la fille ou une augmentation du volume testiculaire (supérieur à 4 ml) chez le garçon. (Correspondant au stade 2 de de la classification de Tanner(23))

- **absence de croissance de rattrapage satisfaisante** : taille inférieure ou égale à -2,5 DS pour l'âge chronologique, avant le début du traitement (au moins une mesure <-2.5 DS dans les 6 mois précédant l'initiation du traitement, selon les courbes du groupe français d'Auxologie, modélisées d'après les courbes de M. Sempé (24)).

- **absence de déficit en hormone de croissance**, défini par un pic de GH au test de stimulation de l'axe somatotrope supérieur à 10 ng/ml ou 20 mUI/l

Les critères d'exclusion étaient définis par :

- **un non-respect des critères d'inclusion** selon la définition sus-citée et/ou **un manque de données**

- **une pathologie endocrinienne** (dysthyroïdie, diabète, insuffisance surrénalienne...) **ou chronique sévère non contrôlée et reconnue comme ayant un retentissement sur la croissance** (pathologie gastrique avec malabsorption, maladie inflammatoire chronique ou maladie cœliaque,

pathologie cardiaque avec retentissement sur la fonction cardiaque, pathologie néoplasique...)

- **une pathologie pour laquelle le traitement par GH est déjà indiqué** : syndrome de Turner, syndrome de Prader-Willi, anomalie du gène SHOX.

2.2.2. Méthode

2.2.2.1. Constitution de la base de données

Les CHU d'Amiens, de Caen, de Lille et de Rouen se sont engagés dans un partenariat de recherche clinique depuis 2001, se donnant ainsi un cadre et des moyens pour mener des actions communes afin de mieux répondre aux besoins des 10 millions d'habitants des régions Basse-Normandie et Haute-Normandie, Picardie et Nord-Pas de Calais. Dans cette étude, nous nous sommes appuyés sur ce partenariat pour colliger les données de trois de ces quatre CHU (Amiens, Caen, Rouen).

Les listes initiales de patients ont été fournies par les référents en endocrinologie de ces CHU. Le recueil de données a été établi à partir des dossiers médicaux (papier et/ou informatisés) des patients dans leur CHU de prise en charge. Il a été effectué à Caen et Rouen entre avril 2015 et avril 2016, et à Amiens entre mai et août 2017.

2.2.2.2. Définition des paramètres étudiés

Les paramètres recueillis étaient les suivants :

a) paramètres de naissance :

-le sexe

-le terme de naissance, en semaines d'aménorrhées puis classé selon le degré de prématurité : inférieur à 33 SA, entre 33 et 37 SA, ou à terme soit 37 SA ou plus.

-paramètres auxologiques : le poids, la taille et le périmètre crânien, en valeur absolue (grammes ou centimètres) et en percentile selon les courbes morphométriques du groupe AUDIPOG tenant compte du sexe et du terme de naissance (25)

b) tailles parentales :

-taille maternelle, taille paternelle, en valeur absolue en cm et en DS par rapport à la taille moyenne selon le sexe (courbes de Sempé du « groupe d'Auxologie » (24)).

Ces données nous ont permis de calculer la taille cible génétique, calculée selon la formule de *Tanner* et définie par la moyenne des tailles parentales, ajustée au sexe de l'enfant (soit moyenne des tailles parentales + 6,5 cm pour un garçon, - 6,5 cm pour une fille) (24)

c) évolution pubertaire :

-âge au début de la puberté classé en : (23)

-puberté précoce, définie par une puberté ayant débuté avant 8 ans pour les filles ou 9 ans et demi pour les garçons ;

-retard pubertaire : puberté non débutée à 13 ans chez la fille ou à 14 ans chez le garçon ;

-âge de début pubertaire « normal » : premiers signes cliniques entre 8 et 13 ans chez la fille, et entre 9 et 14 ans chez le garçon.

-administration d'un traitement freinateur de la puberté

d) paramètres définissant l'évolution de la croissance durant le suivi pédiatrique (à l'initiation du traitement, après un et deux ans de traitement, et en fin de croissance) ; la taille finale étant la taille déterminée suite à une vitesse de croissance inférieure à 2 cm par an avec un aplatissement de la courbe de croissance chez une fille de plus de 14 ans ou un garçon de plus de 16 ans (17) :

- taille en DS par rapport à la moyenne pour l'âge et le sexe, et classée en trois catégories :

- très petites tailles : ≤ -4 DS

- petites tailles entre -2,5 et -4 DS

- tailles modérément petites $\geq -2,5$ DS

- indice de masse corporelle (IMC) en DS par rapport à la moyenne pour l'âge et le sexe

- écart à la taille cible génétique exprimée en DS (calculée par la formule : taille de l'enfant à l'initiation du traitement en DS - taille cible génétique en DS)

- vitesse de croissance, en DS selon les normes pour l'âge et le sexe. L'intervalle de recueil de ce paramètre dans notre étude était de 10 à 14 mois, en rapport avec la régularité du suivi médical.

e) modalités de traitement :

- âge au début du traitement en années et secondairement classé en :

- initiation précoce du traitement, avant l'âge de 5 ans, en rappelant que l'AMM est à partir de 4 ans

- initiation du traitement entre 5 et 7 ans

- initiation plus tardive, après 7 ans
- posologie en mg /kg/jour
 - à l'initiation du traitement,
 - dose moyenne durant la deuxième année de traitement.

Nous avons également déterminé trois groupes selon la dose utilisée : entre 0,035 et 0,050 mg/kg/jour suivant les recommandations actuelles (15), supérieure, ou inférieure à ces bornes.

- durée totale du traitement par GH en années (depuis l'initiation du traitement jusqu'à la fin du traitement ou du recueil) ;
- et durée d'interruption du traitement si nécessaire, en la classant en 2 catégories : inférieure à 6 mois, ou supérieure à 6 mois.

f) données paracliniques :

- radiologiques : âge osseux, lu par un radiologue ou un pédiatre spécialisé en endocrinologie, selon la méthode de « Greulich et Pyle » à l'initiation du traitement et au démarrage pubertaire. Ceci permettait de calculer le retard d'âge osseux défini par la formule : âge civil -âge osseux
- biologiques, reflétant la sécrétion d'hormone de croissance
 - le taux d'IGF1 (insuline Like Growth Factor I) avant traitement classé selon les normes des laboratoires : inférieur à -2DS, entre -2DS et la médiane, entre la médiane et 2DS, ou supérieur à 2DS
 - le taux de GH au pic, sous stimulation de l'axe somatotrope, en mUI /l

L'étiologie du SGA a également été recherchée, pour classer les patients en groupes mutuellement exclusifs :

- **groupe A** : « cause vasculaire » : incluant les anomalies de vascularisation placentaire secondaires à une anomalie de structure ou d'insertion placentaire (placenta prævia...) et secondaires à pathologie de la grossesse de type pré-éclampsie, HELLP syndrome, HTA maternelle mal contrôlée...
- **groupe B** : « cause génétique/syndromique » : dont étaient issus deux sous-groupes:
 - **sous-groupe B1** : les patients ayant un syndrome génétique défini (syndrome de Cornelia de Lange, de Noonan, de Silver Russel ...) ou une anomalie chromosomique isolée (remaniement complexe du chromosome X sans atteinte du gène SHOX)
 - et **sous-groupe B2** : ceux ayant une dysmorphie faciale et/ou un retard mental et/ou plusieurs pathologies d'organes associées, évoquant fortement un syndrome génétique (et sans étiologie toxique retrouvée).

- **groupe C** : « cause environnementale » : regroupant les causes toxiques (alcool et/ou prise de médicaments foeto-toxiques durant la grossesse) et les infections materno-foetales acquises en per partum

- **groupe D** : « autres causes ou étiologie inconnue » : contenant trois sous classes bien distinctes :

- **sous-groupe D3** : correspondant aux pathologies maternelles chroniques ou à une dénutrition maternelle

- **sous-groupe D1** : les enfants ayant une petite taille/un petit poids d'allure « constitutionnelle », soit les SGA présumés non pathologiques. Il s'agissait des enfants issus de grossesses multiples, ou dont les mères étaient de petite taille, pour des raisons ethniques et/ou sans étiologie identifiée.

Les enfants n'étaient inclus dans ce groupe qu'après exclusion d'arguments pour les classer dans un des groupes sus-cités.

- **sous-groupe D2** : les autres patients, inclassables dans un des groupes définis précédemment.

2.3. Analyse statistique

Le critère de jugement principal, permettant d'analyser la réponse au traitement à court terme , était la **vitesse de croissance moyenne**, en DS, durant les 2 premières années de traitement ,

soit : $VC \text{ moyenne} = \frac{VC \text{ (en DS) 1ère année} + VC \text{ (en DS) 2ème année}}{2}$

2

Les autres critères de jugement permettant d'analyser cette réponse étaient :

- le **gain de vitesse de croissance** à 2 ans de traitement en DS, soit la VC la deuxième année de traitement en DS – VC l'année précédant le début du traitement en DS. Il est à noter que la vitesse de croissance moyenne durant les 2 premières années de traitement (critère de jugement principal) et le gain de vitesse de croissance après 2 ans de traitement (critère de jugement secondaire) sont 2 facteurs liés mais distincts (le gain de vitesse de croissance dépendant davantage de la vitesse de croissance pré-traitement)

- le **gain de taille** intermédiaire en DS à 2 ans de traitement, défini par la taille après 2 ans de traitement en DS - taille initiale, en DS

Puis pour évaluer la réponse à long terme, nous avons, à partir de la **taille finale**, calculé **l'écart**

de la taille finale à la taille cible génétique, défini par la formule : taille finale en DS – taille cible génétique en DS.

Les résultats ont été exprimés sous forme de tableaux contenant pour les variables quantitatives le nombre de sujet et le pourcentage et pour les données quantitatives, la moyenne accompagnée de l'écart type. Dans le texte, les moyennes étaient parfois accompagnées de la valeur minimale et maximale, sous la forme : moyenne [minimum ; maximum]

Pour comparer nos groupes étiologiques de SGA, les analyses ont été réalisées avec le logiciel Graphpad-prism :

- Un test de Kruskal Wallis a été utilisé pour analyser les données quantitatives.
- Un test exact de Fisher nous a permis d'analyser les données qualitatives.

Pour évaluer la réponse au traitement, soit l'évolution de la croissance, nous avons utilisé un test non paramétrique de Kruskal Wallis, en comparant les groupes étiologiques de SGA et la vitesse de croissance moyenne durant les 2 premières années de traitement, le gain de vitesse de croissance, le gain de taille, la taille finale.

Ces analyses ont été effectuées en groupes (A, B, C, D) et en sous-groupes (A, B1, B2, C, D1, D2) ; les données en gras dans les tableaux de résultats mettaient en avant les différences significatives. Nous avons retenu comme degré de significativité 5% ($p < 0,05$).

Enfin, nous avons réalisé, avec le logiciel R type 3.4.1, une analyse en composante principale focalisée sur la vitesse de croissance à titre exploratoire, pour mettre en avant de possibles corrélations entre celle-ci et d'autres facteurs potentiellement prédictifs.

Cette méthode statistique nous a permis d'analyser les variables quantitatives soit : les paramètres auxologiques de naissance (poids, taille, PC) et le terme de naissance, les paramètres cliniques et biologiques à l'initiation du traitement (taille, écart à la taille cible, âge, IMC, âge osseux, retard d'âge osseux, pic de GH, vitesse de croissance pré-traitement), les paramètres liés au traitement (durée de traitement, posologie initiale et moyenne durant la deuxième année de traitement, les facteurs familiaux (tailles parentales et taille cible génétique).

Nous avons également cherché, avec cette même analyse, une corrélation entre la vitesse de croissance moyenne et nos autres critères de jugement : gain de vitesse de croissance, gain de taille après 2 ans de traitement, taille finale, écart entre la taille finale et la taille cible génétique.

3. RESULTATS

3.1. Population étudiée

247 enfants traités par hormone de croissance dans le cadre de l'AMM « enfants nés SGA et n'ayant pas bénéficié d'une croissance de rattrapage » ont été répertoriés aux CHU d'Amiens de 1997 à 2017, et de Caen ou Rouen de 1997 à 2016.

Parmi eux, 102 enfants ont été exclus en raison du non-respect des critères d'inclusion : (figure 1)

- 22 en raison d'une taille et d'un poids supérieur à -2DS à la naissance, selon les courbes d'Usher et Mclean,
- 16 en raison d'un déficit en hormone de croissance au test de stimulation,
- 48 en raison d'une puberté débutée dans les 2 premières années de traitement par hormone de croissance,
- 12 en raison d'une pathologie chronique,
- 4 en raison d'une croissance de rattrapage spontanée satisfaisante.

De plus 32 enfants ont été exclus en raison d'un manque de données (paramètres de naissance discordants, recherche d'un déficit en hormone de croissance par un test de stimulation non retrouvé dans le dossier, rupture de suivi durant les 2 premières années de traitement (n = 2)).

Au final, 113 enfants ont été inclus dans notre étude : 56 enfants suivis à Amiens, 19 enfants suivis à Caen et 38 à Rouen.

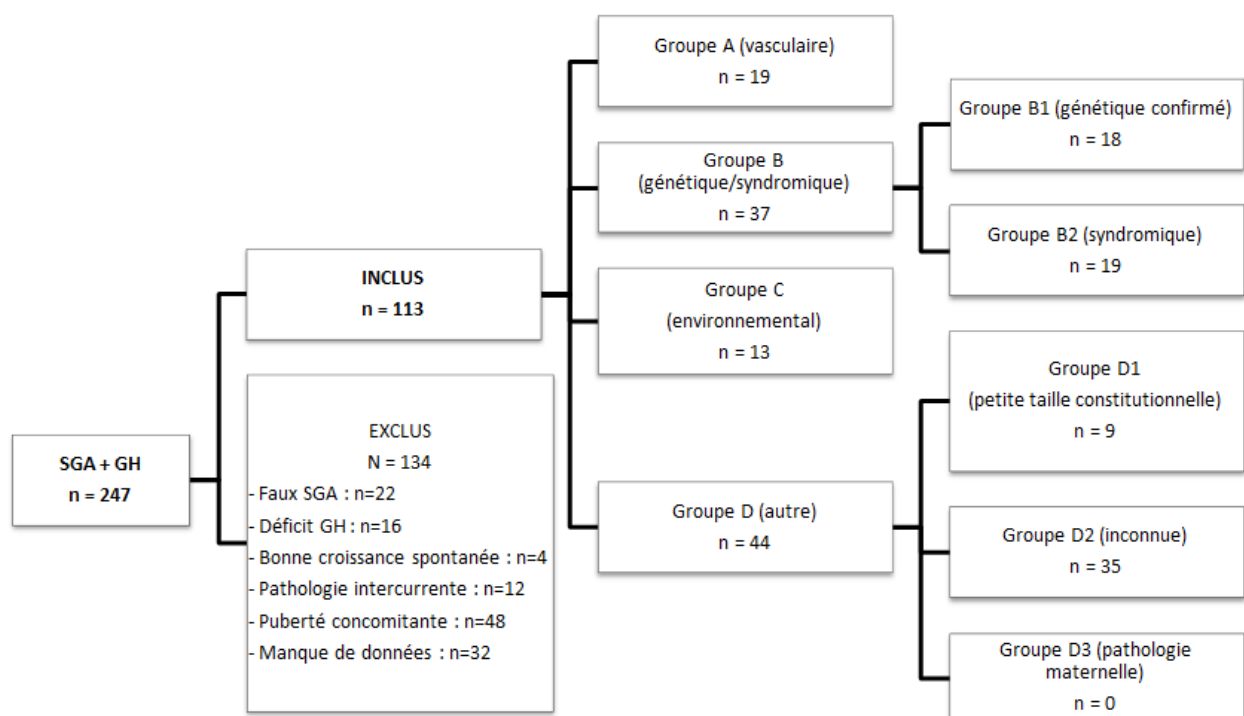


Figure 1 : diagramme de flux

3.2. Données démographiques : population étudiée

3.2.1. Caractéristiques des patients à la naissance

Tableau 1 : caractéristiques de la population à la naissance

| | moyenne (écart type) ou n(%) |
|---|---------------------------------|
| terme de naissance (SA) | |
| moyen | 37,4 (3,5) |
| <33 | 12 (11%) |
| [33 ; 37[| 19 (17%) |
| ≥ 37 | 82 (72%) |
| sexe (M/F) | |
| M | 57 (50%) |
| F | 56 (50%) |
| paramètres auxologiques (en percentile/courbes de référence) | |
| taille de naissance | 3 (4) |
| poids de naissance | 9 (15) |
| PC de naissance | 17 (21) |
| paramètres familiaux (en DS/courbes de référence) | |
| taille cible génétique | -0,8 (0,9) |
| taille maternelle | -0,9 (1,3) |
| taille paternelle | -0,7 (1,1) |

La moitié des 113 patients inclus était de sexe masculin. Le terme de naissance moyen était de 37,4 SA, dont 28 % de prématurité (<37 SA). La taille de naissance moyenne dans notre population était au 3ème percentile [valeur minimale 0 ; valeur maximale 24] selon les courbes AUDIPOG, ajustées sur le sexe et le terme de naissance. Le poids moyen correspondait au 9ème percentile [0 ; 94], et le PC au 17ème.

La taille maternelle moyenne était de 158,5 cm, soit -0,9 DS [-4 ; 2] par rapport à la moyenne (de 163 cm) ; la taille paternelle moyenne était de 171 cm, soit -0,7 DS [-4 ; 1,7] par rapport à la moyenne (de 175 cm).

La taille cible génétique était donc de -0,8 DS [-3,3 ; -1] dans notre population.

3.2.2. Caractéristiques de la population lors de l'instauration du traitement

Tableau 2 : caractéristiques de la population à l'initiation du traitement (T0)

| | moyenne (écart type) ou n(%) |
|--|---------------------------------|
| taille à T0 (en DS/courbes de référence) | |
| moyenne | -3,2 (0,8) |
| ≤ -4 | 26 (23%) |
|]-4 ; -2,5[| 62 (55%) |
| ≥ -2,5 | 25 (22%) |
| écart à la taille cible à T0 (en DS/courbes de référence) | -2,3 (1,1) |
| VC année précédent T0 (en DS/courbes de référence) | -1,7 (1,3) |
| IMC à T0 (en DS/courbes de référence) | 0,8 (3,2) |
| âge civil à T0 (en années) | |
| moyen | 6,3 (2,7) |
| < 5 | 51 (45%) |
| [5 ; 7] | 24 (21%) |
| > 7 | 38 (34%) |
| retard d'âge osseux à T0 (en mois) | 16 (20) |
| taux d'Igf1 (en DS/normes du laboratoire) | |
| < -2 | 39 (40%) |
| [-2 ; médiane] | 44 (45%) |
|]médiane ; 2] | 15 (15%) |
| > 2 DS | 0 |
| pic de GH (en mUI/l) | 41 (22) |

Lors de l'instauration du traitement (T0), les patients avaient en moyenne 6,3 ans [2,7 ; 13,6], et 45% avaient moins de 5 ans. Ces sujets avaient une taille moyenne de -3,2 DS [-6 ; -1,7] par rapport à la taille moyenne des enfants de leur âge et de leur genre, et de -2,3 DS [-4,9 ; 0] par rapport à la taille cible génétique familiale. Si 23% des enfants étaient de très petite taille (<-4DS), 22% avaient une taille supérieure ou égale à -2,5DS. L'IMC était de 0,8 DS [-5,5 ; 6,5] par rapport à l'IMC moyen des enfants de même genre et âge ; la vitesse de croissance moyenne de -1,7 DS [-6 ; 3] par rapport aux courbes de référence.

Le retard d'âge osseux était en moyenne de 16 mois [-41 ; 53], le pic maximal de GH lors d'un test de stimulation de l'axe somatotrope était de 41 mUI/l. Le taux d'IGF1 était inférieur à la médiane selon la norme du laboratoire dans 85% des dossiers.

3.2.3. Evolution sous traitement

Tableau 3 : caractéristiques du traitement par rh-GH

| | moyenne (écart type) ou n(%) |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| durée du traitement | |
| durée totale du traitement (années) | 6,2 (2,8) |
| interruption de traitement | 19 (17%) |
| < 6 mois | 7 (37%) |
| > 6 mois | 12 (63%) |
| posologie (en mg/kg/jour) | |
| posologie initiale | 0,043 (0,011) |
| posologie moyenne la deuxième année | 0,047 (0,050) |
| <0,035 | 26 (23%) |
| [0,035-0,05] | 66 (59%) |
| >0,05 | 19 (17%) |

L'hormone de croissance a été administrée (*tableau 3*) durant 6,2 ans [2 ; 12] en moyenne, sans interruption dans 83% des cas. La dose initiale de traitement était de 0,043 mg/kg/jour [0,027 ; 0,090], la posologie moyenne la deuxième année de 0,047 mg/kg/jour [0,020 ; 0,090]. Durant cette deuxième année de traitement, 59% des enfants ont bénéficié d'une posologie entre 0,035 et 0,05 mg/kg/jour, comme le suggèrent les recommandations.

Tableau 4 : puberté dans la population

| effectif (n) | n(%) |
|----------------------------------|----------------|
| 76 | |
| classe d'âge à la puberté | |
| normale | 57(75%) |
| précoce | 1 (1%) |
| retardée | 18 (24%) |
| freination pubertaire | 9 (12%) |

Pendant les 2 premières années de traitement, aucun patient n'avait débuté sa puberté. Durant la suite du traitement et de notre suivi, 76 patients ont débuté leur puberté, dont 75% à l'âge "normal" (*tableau 4*). Seul un patient a présenté une puberté précoce, mais 9 ont bénéficié d'un traitement freinateur par analogue de la GnRH.

3.2.4. Réponse au traitement

Tableau 5 : réponse au traitement dans la population globale

| | moyenne (écart type) |
|---|----------------------|
| À 2 ans : en DS selon les courbes de référence | |
| vitesse de croissance moyenne | 2 (1,6) |
| gain de VC | 3,1 (2,5) |
| gain de taille | 1,1 (0,7) |
| à l'âge adulte : en DS selon les courbes de référence | |
| effectif (n) | 35 |
| taille finale | -2,1 (0,9) |
| écart à la taille cible | -1,4 (1,3) |

La réponse au traitement à court terme était caractérisée par une accélération de la vitesse de croissance, avec une forte accélération la première année (VC : 2.6 DS) puis une stabilisation la seconde année de traitement (VC : 1.4 DS) : *figure 2*. Après ces deux premières années de traitement durant lesquelles la vitesse de croissance moyenne était de 2 DS par an, le gain de vitesse de croissance sous traitement était donc de 3,1 DS (gain de VC : 1.4- (-1.7)).

Le gain de taille moyen annuel était de 0,55 DS.

Concernant la réponse à long terme, la taille finale de 35 patients était connue. Celle-ci était de -2,1 DS par rapport à la taille moyenne, ce qui équivaut à une taille de 151,5 cm pour les femmes et de 162 cm pour les hommes. En outre, 15 patients, soit 43% des patients ayant atteint leur taille adulte, avaient une taille finale supérieure à -2 DS (soit considérée comme « normale »⁽⁸⁾). A l'âge adulte, l'écart à la taille cible génétique était de -1,4 DS, alors qu'il était de -2,3 DS à l'initiation du traitement, dans notre cohorte complète (n : 113)

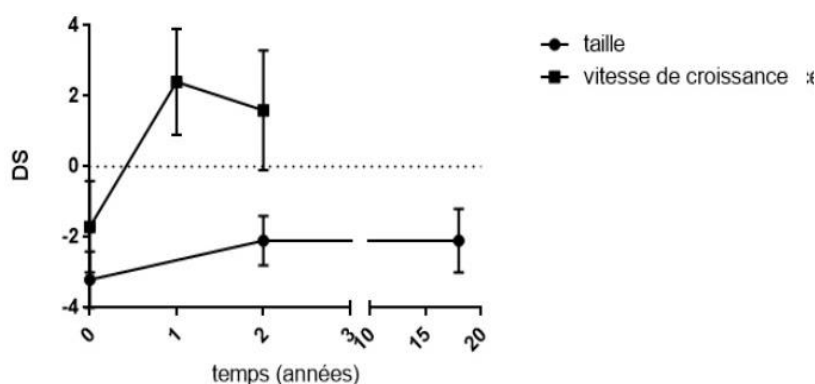


Figure 2 : évolution de la taille et de la vitesse de croissance par an (en DS) durant les deux premières années de traitement, et à l'âge adulte (moyenne + écart type)

3.3. Comparaison des caractéristiques initiales des patients et du traitement par rh-GH selon l'étiologie du SGA

3.3.1. Description des groupes étiologiques de SGA

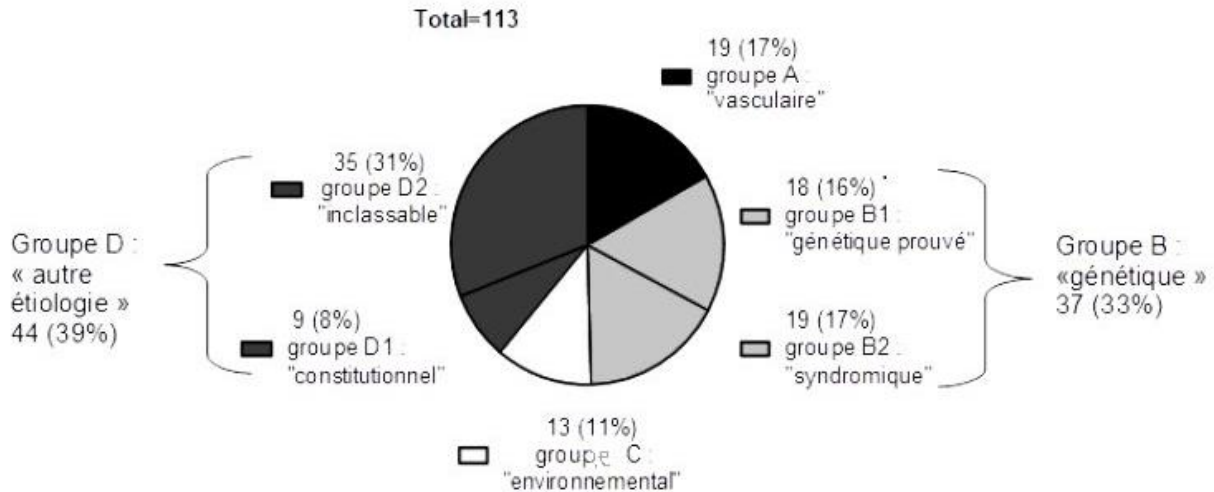


Figure 3 : représentation de l'effectif des groupes/sous-groupes, en pourcentage

La répartition en groupes et sous-groupes des sujets est représentée sur la figure 3. Nous pouvons préciser que le groupe « cause environnementale » regroupait 11 enfants dont l'étiologie du SGA était attribuée à une alcoolisation maternelle durant la grossesse, et 2 dont l'étiologie était attribuée à un traitement antiépileptique durant la grossesse.

Le groupe « génétique/syndromique » était hétérogène ; il comptait entre autres un enfant porteur d'un syndrome de Noonan, 3 enfants ayant une séquence de Pierre Robin, un syndrome de Jacobsen, un syndrome de Cornelia de Lange... Certains patients présentaient un syndrome dont des malformations osseuses associées étaient décrites dans la littérature (syndrome 3M, Wolf-Hirshhorn...). Aucun enfant inclus ne présentait de syndrome de Silver Russel identifié.

Les enfants classés dans le groupe « SGA d'allure constitutionnelle » étaient issus de grossesses multiples pour 4 d'entre eux, et d'une ethnie dont les tailles sont normalement inférieures aux normes utilisées, avec une notion de « petit bassin » maternel pour 2 enfants. Les 3 derniers enfants de ce groupe avaient une mère de petite taille, avec des antécédents de petites tailles et/ou SGA familiaux.

Dans le groupe étiologique « vasculaire », on comptait en particulier 8 dossiers décrivant une pré-éclampsie, 3 décrivant une hypertension maternelle préexistante et mal contrôlée, et 2 décrivant des hématomes rétro-placentaires.

Aucun SGA dans notre étude n'était considéré comme d'étiologie infectieuse, ni en lien avec une pathologie maternelle chronique ayant un retentissement sur la croissance fœtale.

3.3.2.. Caractéristiques initiales des patients, selon l'étiologie du SGA

Tableau 6 : caractéristiques de naissance selon l'étiologie du SGA

| | total | groupe A : vasculaire | sous-groupe | | | groupe C : environnemental | sous-groupe | | | p (sous groupes) |
|---|-------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------|---------------------------|
| | | groupe B : génétique | B1 : génétique confirmé | sous-groupe B2 : syndromique | | groupe D : autre | D1 : constitutionnel | sous-groupe D2 : inclassable | | |
| effectif | 113 | 19 | 37 | 18 | 19 | 13 | 44 | 9 | 35 | |
| terme de naissance (SA) | 37,4 (3,5) | 34,8 (3,8) | 37,4 (3,8) | 37,2 (4,4) | 37,6 (3,3) | 37,6 (3,1) | 38,5 (2,8) | 37 (3,2) | 38,8 (2,6) | 0,003^{*a} |
| <33 | 12 (11%) | 5 (26%) | 3 (8%) | 2 (11%) | 1 (5%) | 1 (8%) | 3 (7%) | 1 (11%) | 2 (6%) | |
| [33 ; 37[| 19 (17%) | 7 (37%) | 5 (14%) | 2 (11%) | 3 (16%) | 3 (23%) | 4 (9%) | 2 (22%) | 2 (6%) | |
| ≥ 37 | 82 (62%) | 7 (37%) | 29 (78%) | 14 (78%) | 15 (79%) | 9 (69%) | 37 (84%) | 6 (67%) | 31 (88%) | |
| sexe (M/F) | | | | | | | | | | 0,778 ^b |
| M | 57 (50%) | 10 (53%) | 18 (49%) | 9 (50%) | 9 (47%) | 5 (38%) | 24 (55%) | 5 (56%) | 19 (54%) | |
| F | 56 (50%) | 9 (47%) | 19 (51%) | 9 (50%) | 10 (53%) | 8 (62%) | 20 (45%) | 4 (44%) | 16 (46%) | |
| paramètres auxologiques (percentile) | | | | | | | | | | |
| taille de naissance | 3 (4) | 3 (5) | 3 (5) | 4 (6) | 2 (4) | 2 (3) | 3 (4) | 3 (3) | 4 (5) | 0,276 ^a |
| poids de naissance | 9 (15) | 7 (13) | 11 (20) | 10 (17) | 11 (22) | 3 (5) | 11 (14) | 8 (14) | 11 (15) | 0,122 ^a |
| PC de naissance | 17 (21) | 13 (15) | 16 (18) | 20 (20) | 11 (14) | 5 (9) | 26 (28) | 16 (24) | 28 (29) | 0,011^{*a} |
| taille cible génétique (DS) | -0,8 (0,9) | -0,7 (0,8) | -0,7 (0,9) | -0,7 (0,9) | -0,7 (0,8) | -1,6 (1,2) | -0,8 (0,9) | -1,3 (1,2) | -0,7 (0,8) | 0,095 ^a |

* $p < 0,05$

^a test de Kruskal Wallis

^b test exact de Fisher

La proportion d'enfants de sexe masculin et féminin, la taille et le poids de naissance étaient comparables dans tous les groupes et sous-groupes (tableau 6). En revanche, le PC de naissance était significativement ($p=0,011$) plus petit dans le groupe « SGA de cause environnementale », au 5ème percentile en moyenne.

Le taux de prématurité était significativement ($p=0,003$) plus important dans le groupe « PAG de cause vasculaire », avec un terme de naissance à 34,8 SA en moyenne. Dans ce groupe, seuls 37% d'enfants étaient nés à terme (à 37 SA ou après), alors qu'ils étaient 67 à 88% dans les autres groupes

Tableau 7 : caractéristiques de la population, à l'initiation du traitement (T0), selon les groupes étiologiques de SGA

| | total | groupe A : vasculaire | groupe B : généétique | sous- groupe B1 : généétique confirmé | sous- groupe B2 : syndromiqu e | groupe C : environnem ental | groupe D : autre | sous- groupe D1 : constitutio nnel | sous-groupe D2 : inclassable | p (sous groupes) |
|---|------------------------|--------------------------|-------------------------------|--|---|-----------------------------------|------------------------------|---|------------------------------------|---------------------------|
| effectif | 113 | 19 | 37 | 18 | 19 | 13 | 44 | 9 | 35 | |
| taille à T0 (en DS) | | | | | | | | | | 0,022^a |
| ≤ -4 | -3,2 (0,8) 26 (23%) | -3,1 (0,7) 3 (16%) | -3,5 (0,9) 15 (41%) | -3,6 (1) 9 (50%) | -3,4 (0,8) 6 (31%) | -3,4 (1) 3 (23%) | -2,9 (0,5) 5 (11%) | -2,6 (0,6) 1 (11%) | -2,9 (0,5) 4 (11%) | |
|] -4 ; -2,5[| 62 (55%) | 13 (68%) | 16 (43%) | 6 (33%) | 10 (53%) | 8 (62%) | 25 (57%) | 2 (22%) | 23 (66%) | |
| ≥ -2,5 | 25 (22%) | 3 (16%) | 6 (16%) | 3 (17%) | 3 (16%) | 2 (15%) | 14 (32%) | 6 (67%) | 8 (23%) | |
| écart à la taille cible à T0 (en DS) | | | | | | | | | | 0,636 ^a |
| -2,3 (1,1) | -2,2 (1,1) | -2,1 (1,1) | -1,9 (1,2) | -2,3 (1) | -2,8 (1,5) | -2,3 (1) | -2,3 (1,3) | -2,3 (0,9) | | |
| VC année précédent T0 (en DS) | | | | | | | | | | 0,103 ^a |
| -1,7 (1,3) | -2,2 (1,4) | -1,8 (1) | -1,7 (0,9) | -2,1 (1,2) | -1,2 (0,9) | -1,4 (1,3) | -1,3 (1,3) | -1,4 (1,5) | | |
| IMC à T0 (en DS) | | | | | | | | | | 0,185 ^a |
| 0,8 (3,2) | 0,5 (3) | 0,8 (3,6) | 2 (4) | -0,3 (2,8) | -0,7 (3,1) | 1,3 (3) | -0,4 (1,7) | 1,7 (3,3) | | |
| âge civil à T0 (en années) | | | | | | | | | | 0,0048^a |
| 6,3 (2,7) | 4,5 (1,1) | 6 (2,5) | 6,1 (2,7) | 5,9 (2,5) | 7 (3,6) | 7 (2,5) | 6,8 (2,9) | 7,1 (2,5) | | |
| < 5 | 51 (45%) | 14 (74%) | 18 (49%) | 6 (33%) | 12 (63%) | 6 (47%) | 13 (30%) | 4 (44%) | 9 (26%) | |
| [5 ; 7] | 24 (21%) | 5 (26%) | 8 (21%) | 6 (33%) | 2 (11%) | 2 (15%) | 9 (20%) | 1 (11%) | 8 (23%) | |
| > 7 | 38 (34%) | 0 | 11 (30%) | 6 (33%) | 5 (26%) | 5 (38%) | 22 (50%) | 4 (44%) | 18 (51%) | |
| retard d'âge osseux à T0 (en mois) | | | | | | | | | | 0,551 ^a |
| 16 (20) | 17 (17) | 17 (19) | 18 (20) | 17 (18) | 8 (18) | 13 (21) | 7 (26) | 14 (19) | | |
| taux d'Igf1 (en DS) | | | | | | | | | | 0,819 ^b |
| effectif | 98/113 | 12 | 33 | 16 | 17 | 11 | 42 | 9 | 33 | |
| < -2 | 39 (40%) | 4 (33%) | 13 (39%) | 8 (50%) | 5 (29%) | 4 (36%) | 18 (43%) | 2 (22%) | 16 (49%) | |
| [-2 ; med] | 44 (45%) | 5 (42%) | 16 (49%) | 7 (44%) | 9 (53%) | 4 (36%) | 19 (45%) | 6 (67%) | 13 (39%) | |
|]med ; 2] | 15 (15%) | 3 (25%) | 4 (12%) | 1 (6%) | 3 (18%) | 3 (28%) | 5 (12%) | 1 (11%) | 4 (12%) | |
| > 2 DS | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| pic de GH (en mUI/l) | | | | | | | | | | 0,769 ^a |
| 41 (22) | 41 (20) | 43 (24) | 45 (31) | 41 (18) | 51 (32) | 38 (17) | 34 (15) | 39 (17) | | |

* p < 0,05

^a test de Kruskal Wallis

^b test exact de Fisher

Nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les groupes/sous-groupes concernant la taille cible génétique (tableau 7), l'écart à cette taille cible, l'IMC au début du traitement, et la vitesse de croissance durant l'année précédant l'initiation de celui-ci. La taille et l'âge, au début du traitement, étaient par contre significativement différents :

- Les enfants nés petits en lien avec une cause génétique/syndromique, étaient plus petits, et en particulier ceux du sous-groupe dont l'étiologie génétique était « prouvée », avec une taille moyenne à -3,6 DS. Notons que dans ce groupe, 50% des enfants étaient de très petite taille (inférieure ou égale à -4 DS). A l'inverse, dans le sous-groupe d'étiologie « d'allure

constitutionnelle », la taille moyenne était de -2,6 DS et 67% des enfants avaient une taille supérieure ou égale à -2,5 DS.

- Le traitement a été débuté à l'âge moyen de 4,5 ans dans le groupe « vasculaire », et tous les enfants ont bénéficié d'un traitement avant leurs 7 ans dans ce groupe. En revanche, l'initiation du traitement a été plus tardive dans le groupe « PAG d'étiologie inconnue ou autre », (l'âge moyen d'initiation étant de 7 ans), avec la moitié des enfants qui n'ont été traités qu'après leur 7ème année. Pour ce qui est des données para-cliniques, les groupes étaient comparables concernant le retard d'âge osseux, le taux d'Igf1, et le pic de GH après test de stimulation.

3.3.3. Évolution après instauration par rh-GH selon l'étiologie du SGA

Tableau 8 : caractéristiques du traitement par rh-GH, selon l'étiologie du SGA

| | total | groupe A : vasculaire | groupe B : génétique | sous- groupe B1 : génétique confirmé | sous- groupe B2 : syndromique | groupe C : environnem ental | sous- groupe D1 : constitutio nnel | sous- groupe D2 : inclassable | p (sous groupes) | |
|--|------------------|--------------------------|-------------------------|---|-------------------------------------|-----------------------------------|---|-------------------------------------|---------------------|--------------------|
| effectif | 113 | 19 | 37 | 18 | 19 | 13 | 44 | 9 | 35 | |
| durée totale du traitement (années) | 6,2 (2,8) | 6,9 (2,6) | 6,1 (3,1) | 6,2 (3,2) | 6 (3,1) | 6,6 (2,8) | 5,8 (2,6) | 5,7 (2) | 5,9 (2,7) | 0,780 ^a |
| interruption de traitement | 19 (17%) | 4 (21%) | 7 (19%) | 2 (11%) | 5 (26%) | 1 (8%) | 7 (16%) | 0 (0%) | 7 (20%) | 0,995 ^b |
| < 6 mois | 7 (37%) | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 | 3 | |
| > 6 mois | 12 (63%) | 2 | 5 | 2 | 3 | 1 | 4 | 0 | 4 | |
| posologie initiale (en mg/kg/jour) | 0,043 (0,011) | 0,040 (0,008) | 0,042 (0,013) | 0,042 (0,014) | 0,043 (0,012) | 0,050 (0,014) | 0,041 (0,009) | 0,039 (0,006) | 0,042 (0,010) | 0,215 ^a |
| posologie moyenne la deuxième année | 0,047 (0,050) | 0,037 (0,011) | 0,045 (0,015) | 0,042 (0,016) | 0,048 (0,013) | 0,047 (0,015) | 0,040 (0,008) | 0,041 (0,006) | 0,040 (0,005) | 0,089 ^a |
| <0,035 | 26 (23%) | 7 (39%) | 9 (24%) | 8 (44%) | 1 (5%) | 1 (8%) | 9 (20%) | 1 (11%) | 8 (23%) | |
| [0,035-0,05] | 66 (59%) | 9 (50%) | 17 (46%) | 5 (28%) | 12 (63%) | 9 (75%) | 31 (70%) | 8 (88%) | 23 (66%) | |
| >0,05 | 19 (17%) | 2 (11%) | 11 (30%) | 5 (28%) | 6 (32%) | 2 (17%) | 4 (10%) | 0 | 4 (11%) | |

* p < 0,05

^a test de Kruskal Wallis

^b test exact de Fisher

La durée totale de traitement était relativement similaire, variant de 5,7 à 6,9 ans en moyenne selon les sous-groupes. Il y a eu en moyenne 17% d'interruption de traitement, sans différence significative entre les groupes/sous-groupes. La proportion d'interruption de traitement semblait cependant plus importante dans le groupe d' « étiologie syndromique sans cause génétique prouvée » (26), cette interruption ayant duré plus de 6 mois dans 60% des cas. (tableau 8)

La posologie à l'initiation du traitement et la posologie moyenne durant la deuxième année de traitement étaient comparables entre les groupes, mais nous pouvons noter que les enfants du groupe « vasculaire » semblaient bénéficier de la plus faible dose de rh-GH (0,040 mg/kg /jour à l'initiation et 0,037 la deuxième année), et ceux du groupe « cause environnementale » de la posologie la plus élevée (0,050 mg/kg/jour à l'initiation, 0,047 la deuxième année).

Tableau 9 : évolution pubertaire selon l'étiologie du SGA

| | total | groupe A : vasculaire | sous-groupe B1 : groupe B : génétique confirmé | sous-groupe B2 : syndromique | groupe C : environnemental | sous-groupe D1 : constitutif | sous-groupe D2 : autre | groupe D2 : inclassable | p (sous groupes) | |
|----------------------------------|----------|-----------------------|--|------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------|---------------------|
| effectif (n) | 76 (67%) | 9 | 25 | 13 | 12 | 11 | 31 | 8 | 23 | |
| classe d'âge à la puberté | | | | | | | | | | 0,251 ^b |
| normale | 53 (70%) | 8 (89%) | 18 (72%) | 8 (62%) | 10 (83%) | 7 (64%) | 24 (77%) | 6 (75%) | 18 (78%) | |
| précoce | 1 (1%) | 1 (11%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| retardée | 18 (24%) | 0 | 7 (28%) | 5 (38%) | 2 (17%) | 4 (36%) | 7 (23%) | 2 (25%) | 5 (22%) | |
| freinage pubertaire | 9 (12%) | 1 | 4 | 1 | 3 | 2 | 2 | 0 | 2 | '0,672 ^b |

* p < 0,05

^a test de Kruskal Wallis

^b test exact de Fisher

L'évolution pubertaire était connue pour 67% des enfants ; on ne trouvait pas de différence statistique entre les groupes et sous-groupes concernant cette évolution.

3.4. Etude de la réponse au traitement par rh-GH en fonction des groupes étiologiques

3.4.1. Réponse intermédiaire : après 2 ans de traitement

Tableau 10 : analyse de la réponse au traitement, à 2 ans, en fonction de l'étiologie du SGA.

| | total | groupe A : vasculaire | groupe B : généti- que | sous- groupe B1 : généti- que confirmé | sous- groupe B2 : syndromiqu e | groupe C : environnem ental | groupe D : autre | sous- groupe D1 : constitutio nnel | sous- groupe D2 : inclassable | p (sous groupes) |
|--|------------------|--------------------------|------------------------------|--|---|-----------------------------------|---------------------|---|-------------------------------------|---------------------------|
| effectif | 113 | 19 | 37 | 18 | 19 | 13 | 44 | 9 | 35 | |
| VC moyenne en 2 ans (en DS) | 2 (1,6) | 1,8 (1,2) | 2 (1,6) | 2,5 (1,7) | 1,6 (1,6) | 1 (0,8) | 2,3 (1,7) | 1,5 (0,9) | 2,4 (1,8) | 0,026*^a |
| delta VC 2ème année de traitement - année - 1 (en DS) | 3,1 (2,5) | 4 (2,9) | 3,3 (2,4) | 3,5 (2,4) | 3 (2,4) | 2,1 (2,2) | 2,9 (2,6) | 2,2 (1,7) | 3,1 (2,8) | 0,213^a |
| gain de taille à 2 ans (en DS) | 1,1 (0,7) | 1,2 (0,5) | 1,3(0,8) | 1,5 (0,8) | 1,1 (0,8) | 0,7 (0,7) | 1,1 (0,5) | 0,8 (0,4) | 1,2 (0,5) | 0,086^a |

* $p < 0,05$

^a test de Kruskal Wallis

En analysant la vitesse de croissance (critère de jugement principal) durant les 2 premières années de traitement, nous avons pu mettre en évidence une différence significative entre les groupes ($p=0,041$) et entre les sous-groupes ($p=0,026$) étiologiques. Ainsi, les meilleurs répondeurs au traitement, étaient les enfants du groupe « autre étiologie », et en particulier ceux appartenant au sous-groupe « étiologie inclassable », avec une vitesse de croissance moyenne de 2,4 DS (1,8). Parmi les groupes d'étiologie déterminée, de bonnes réponses ont été observées chez les enfants SGA de cause génétique notamment lorsque ce diagnostic était confirmé (vitesse de croissance moyenne de 2,5DS (1,7)). Les moins bons répondeurs étaient les enfants du groupe « cause environnementale », avec une vitesse de croissance moyenne de 1 DS (0,8).

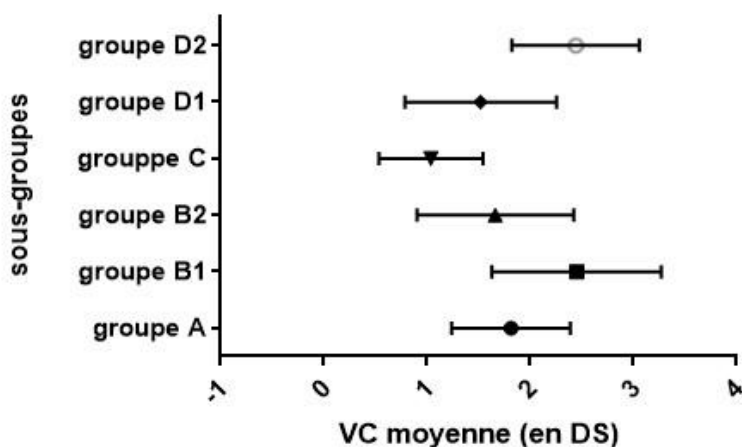


Figure 4: vitesse de croissance moyenne durant les 2 premières années de traitement (moyenne + intervalle de confiance 95%), en fonction de l'étiologie du SGA

En ce qui concerne les autres critères de jugement (gain de taille et gain de vitesse de croissance), ceux-ci ne nous ont pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative (tableau 10). Nous pouvons tout de même noter que le groupe/sous-groupe « étiologie vasculaire » semblait bénéficier de la meilleure accélération de croissance (+4 DS (2,9)), tout en rappelant que ce sont les enfants qui avaient la vitesse de croissance l'année précédant le traitement, la plus faible. Le groupe qui semblait bénéficier de la plus faible accélération de croissance sous traitement était le groupe « cause environnementale », avec un gain de vitesse de croissance de 2,1 DS (2,2), (et ils étaient également les moins bons répondeurs au traitement selon notre critère de jugement principal). De même, le gain de taille semblait, sans preuve statistique, être moins bon dans ce groupe d'étiologie « environnementale » puisqu'il était de 0,7 DS (0,7), pour une moyenne globale tous groupes confondus de 1,1 DS (0,7).

3.4.2. Réponse à long terme : taille finale

Tableau 11 : analyse de la taille finale selon la cause du SGA

| | total | groupe A : vasculaire | groupe B : généétique | sous- groupe B1 : généétique confirmé | sous- groupe B2 : syndromiqu e | groupe C : environnem ental | groupe D : autre | sous- groupe D1 : constitutio nnel | sous- groupe D2 : inclassable | p (groupes) |
|-----------------------|------------|--------------------------|--------------------------|--|---|-----------------------------------|---------------------|---|-------------------------------------|-------------|
| effectif | 35 (31%) | 6 | 7 | 3 | 4 | 7 | 15 | 1 | 14 | |
| taille finale (DS) | -2,1 (0,9) | -2,3 (0,8) | -2,5 (1,2) | -1,6 (0,8) | -3,1 (1,2) | -1,9 (1) | -1,9 (0,7) | -2,1 | -1,9 (0,7) | 0,392 |

* $p < 0,05$ test de Kruskal Wallis

La taille finale était comparable dans nos 4 groupes étiologiques (tableau 11). Les enfants des groupes étiologiques « environnemental » et « autres étiologies » semblaient, sans significativité statistique, avoir la meilleure réponse à long terme, avec une taille finale moyenne supérieure à -2DS. Il est à noter tout de même que la taille moyenne à l'initiation du traitement n'était pas comparable dans tous les groupes, et qu'en particulier elle était de -2,9 DS (0,5) dans le groupe « autre étiologie » pour une moyenne tous groupes confondus de -3,2 DS (0,8), ce qui signifie que les enfants du groupe « autre étiologie » étaient en moyenne plus grands que les autres à l'instauration du traitement.

De plus, la figure 5 nous montre que la répartition des tailles au sein des groupes est hétérogène.

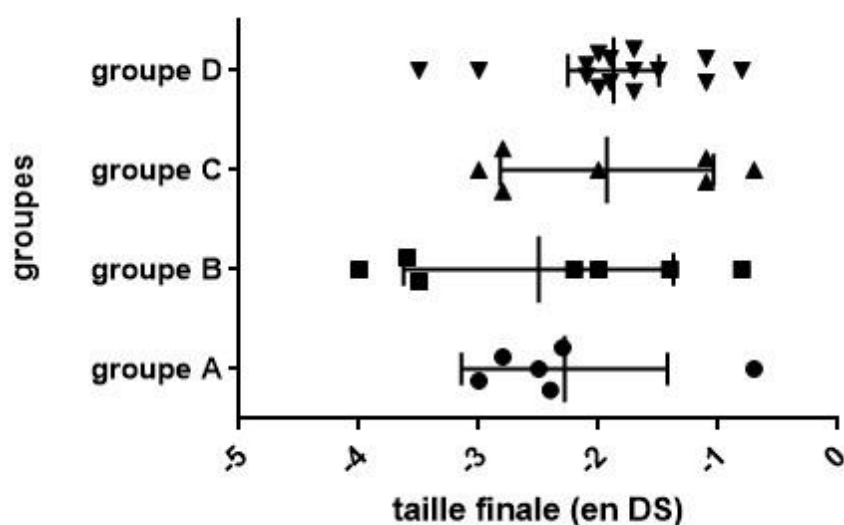
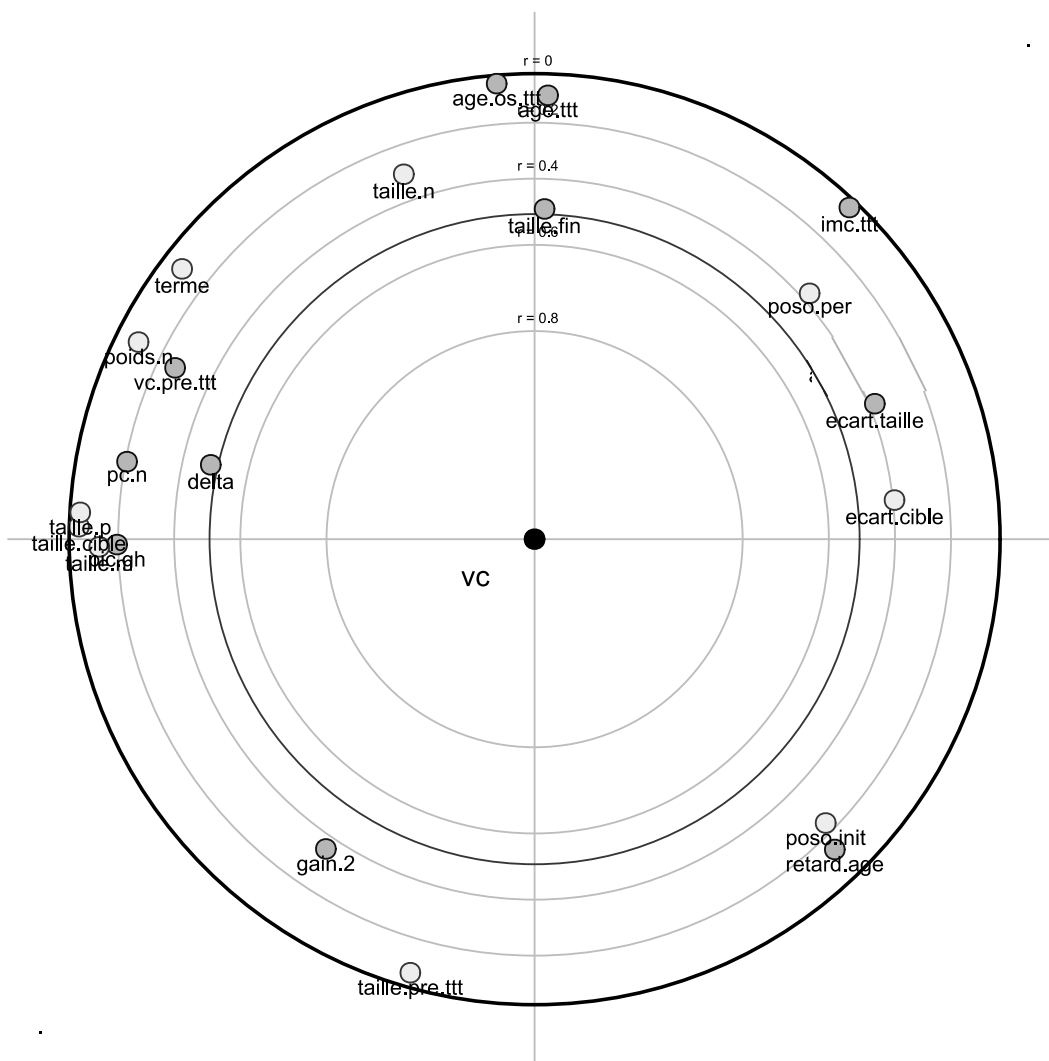


Figure 5 : taille finale en fonction de l'étiologie du SGA (moyenne + intervalle de confiance 95%)

3.5. Recherche de facteurs prédictifs de la réponse au traitement par hormone de croissance

Afin de chercher d'autres variables liées à la réponse au traitement, et trouver d'éventuels facteurs confondants, nous avons réalisé une analyse en composante principale focalisée sur la vitesse de croissance moyenne durant les 2 premières années de traitement. Les variables étudiées étaient les variables quantitatives précédemment définies et analysées dans notre travail :



Légende :

Les points foncés correspondent à une corrélation positive et les points clairs à une corrélation négative.

Facteurs prédictifs suspectés :

- *terme* : terme de naissance
- *taille n* : taille de naissance
- *poids n* : poids de naissance

- *pc n* : périmètre crânien de naissance
- *taille p* : taille du père
- *taille m* : taille de la mère
- *taille cible* : taille cible génétique
- *écart cible* : écart à la taille cible génétique à l'initiation du traitement
- *pic GH* : pic de GH sous stimulation
- *age.os.ttt* : âge osseux à l'initiation du traitement
- *retard.age* : retard d'âge osseux à l'initiation du traitement
- *taille pre. Ttt* : taille à l'initiation du traitement
- *imc.ttt* : IMC au début du traitement
- *vc. pre.ttt* : vitesse de croissance l'année précédant le traitement
- *age.ttt* : âge au début du traitement
- *poso. Init* : posologie initiale de rh-GH
- *poso. Per* : posologie moyenne de rh-GH pendant la deuxième année de traitement

Critères de jugement secondaires :

- *delta*: gain de vitesse de croissance (différence de vitesse de croissance entre la deuxième année de traitement et l'année précédant le début du traitement)
- *gain 2* : gain de taille après 2 ans de traitement
- *taille fin* : taille finale
- *écart taille*: écart de la taille cible à la taille finale
- *VC* : vitesse de croissance moyenne durant les deux premières années de traitement (critère de jugement principal)

Explications de la figure :

Graphique permettant de mettre en évidence les variables éventuellement corrélées à la vitesse de croissance moyenne, représentée par un point central. Dans le domaine médical, on admet qu'il existe une corrélation à partir de 0.6, et qu'elle commence à être forte à partir de 0.8. De 0.4 à 0.6, il peut y avoir un lien mais celui-ci n'est pas statistiquement fort. (Lorsque les points sont agglutinés au même endroit du cercle (dans la même direction), ce sont des variables qui sont corrélées entre elles et ont la même relation à la vitesse de croissance, lorsque les variables sont à l'opposé du cercle, elles sont corrélées négativement entre elle. Lorsque cela forme un angle droit, elle sont indépendantes.)

Figure 6: Analyse en composante principale focalisée sur la vitesse de croissance.

Par cette analyse, nous n'avons pas observé de corrélation significative entre les différents facteurs supposés prédictifs et la vitesse de croissance moyenne.

Seuls la taille finale et le gain de vitesse de croissance semblaient pouvoir être corrélées (entre 0,4 et 0,6) à la vitesse de croissance moyenne durant les 2 premières années de traitement.

4. DISCUSSION

Notre étude multicentrique régionale a tout d'abord permis de confirmer, dans une cohorte de plus de 100 patients, le bénéfice statural d'un traitement par hormone de croissance chez les enfants nés SGA n'ayant pas rattrapé leur déficit statural. On observait en effet une accélération nette de la vitesse de croissance (de -1,7 DS ($\pm 1,3$) à +2 DS ($\pm 1,6$)) et un gain de taille significatif (de -3,2 DS ($\pm 0,8$) à -2,1 DS ($\pm 0,7$)) après deux ans de traitement dans cette population. (*tableau 5, figure 2*)

Ce bénéfice semblait se maintenir jusqu'à l'âge adulte dans notre cohorte, avec une taille finale de -2,1 DS ($\pm 0,9$).

L'intérêt de notre étude a été, de plus, de mettre en évidence des différences, en terme de réponse staturale, en fonction de la cause du SGA. Ce qui permet de suggérer un impact des facteurs maternels, fœtaux, environnementaux, et/ou génétiques, responsables de l'altération de la croissance anténatale, sur la réponse au traitement par rh-GH durant l'enfance. En effet, nous avons observé dans notre étude une réponse staturale, en terme de vitesse de croissance, significativement plus faible chez les enfants nés SGA du fait d'une cause environnementale (toxique ou médicamenteuse) comparés aux autres enfants nés SGA.

4.1. Traitement par rh-GH des enfants nés SGA

Le choix du critère d'appréciation de l'efficacité du traitement conditionne l'évaluation de ses bénéfices. Puisque les indicateurs de taille sont les plus classiquement admis comme critères d'efficacité, c'est donc vers ceux-ci que nous nous sommes tournés : (14).

Dans notre étude, l'efficacité du traitement par rh-GH était évaluée par la vitesse de croissance moyenne durant les deux premières années de traitement. Et puisque les critères d'appréciation de l'efficacité du traitement les plus fréquemment utilisés dans la littérature (15) sont le gain de taille (en cm ou en DS), et le gain de vitesse de croissance (en cm/an ou en DS), nous en avons fait nos critères de jugement secondaires. Afin d'obtenir des résultats interprétables malgré une population étudiée hétérogène en terme de sexe, d'âge, et de taille au début du traitement, nous avons utilisé les déviations standard par rapport à la moyenne, ajustée sur l'âge et le sexe

Notre étude, par son caractère multicentrique, visait à être représentative de la population française d'enfants nés SGA traités par rh-GH, population cible de notre travail. Cependant le caractère rétrospectif du recueil, ainsi que la non-exhaustivité de celui-ci, ont pu induire des erreurs. En particulier, les patients étudiés ici étaient issus de listes « individuelles » tenues par les pédiatres des CHU d'Amiens, Caen, et Rouen et certains peuvent avoir été « oubliés » ou mal classés (d'où d'ailleurs les exclusions pour non-respect des critères d'inclusion). (*diagramme de flux*). De plus, près d'un quart des dossiers ont été exclus par manque de données, ce qui pose la question du « morcelage » des informations entre les données néonatales et les données pédiatriques. Aussi pour améliorer la représentativité de notre étude, il serait intéressant de compléter notre recueil en s'appuyant sur la classification des actes médicaux et des codages diagnostiques.

4.1.1. Réponse staturale à court terme

Dans notre étude, l'évolution staturale à court terme semblait similaire à celle reportée dans la littérature, bien que la comparaison ne soit pas aisée du fait de différences de définition du SGA et de caractéristiques initiales des patients variant d'une étude à l'autre (7,15,16,26). Aussi, il est à noter que la variation de la réponse au traitement par rh-GH rapportée dans les études peut-être expliquée par différents facteurs :

-des populations hétérogènes : en terme de définition du SGA, d'âge, de taille et de poids au début du traitement, des critères d'inclusion...

-des modalités de traitement variables.(posologie notamment supérieure dans les études américaines puisque la dose recommandée par la FDA est de 0.070 mg/kg/jour, alors qu'elle est actuellement de 0.035 à 0.050 mg/kg/jour en France).

Dans l'enquête nationale d'évaluation des pratiques réalisée en 2004 sur 625 enfants traités par rh-GH dans le cadre du RCIU entre 1999 et 2001, on retrouve notamment un gain de taille annuel moyen de 0,51 DS soit un gain comparable à celui observé dans notre étude (0,55 DS). Dans cette étude française les doses de rh-GH utilisées étaient semblables à celles utilisées dans notre étude (26), en revanche, les enfants étaient plus petits à l'initiation du traitement (seulement 9% d'enfants dont la taille était supérieure ou égale à -2,5DS vs 22% dans notre étude), leur taille cible génétique était inférieure (-1.2DS vs -0,8 DS dans notre étude). Ils étaient aussi plus âgés (9.9 ans contre 6.3 ans dans notre étude), donnée connue pour être corrélée négativement à la réponse au traitement(15).

De plus dans notre étude, un test de stimulation en hormone de croissance ayant été réalisé systématiquement, seuls les patients nés SGA sans déficit en hormone de croissance ont été inclus, ce qui n'est pas le cas de la plupart des études rapportées dans la littérature dans lesquelles la population SGA étudiée inclut probablement des patients avec déficit somatotrope (d'autant que l'indication « déficit en hormone de croissance » concerne 60% des prescriptions de rh-GH, contre 22% pour les SGA (15)). Or le gain de taille sous rh-GH est corrélé à la gravité du déficit somatotrope, il est donc probable que la réponse au traitement que nous observons dans notre étude soit artificiellement plus faible que dans certaines études de la littérature (26)

4.1.2. Réponse staturale à long terme

Dans notre étude nous rapportons chez 35 patients une taille finale moyenne de -2,1 DS ($\pm 0,9$) à l'âge adulte, soit 151,5 cm pour une femme ou 162 cm pour un homme ; ce qui est globalement en accord avec les données de la littérature dans laquelle la taille finale moyenne rapportées chez les enfants nés SGA traités par rh-GH varie entre -1 et -2,1 (12). Cette taille finale était d'ailleurs nettement supérieure à celle des patients non traités (des groupes « contrôles »), qui varie, elle, entre -2 et -2,7 DS. Le gain de taille moyen des enfants traités était donc de 0,9 DS.

Il est à noter, hormis l'existence de facteurs de confusion potentiels sus-cités dans l'évaluation de la réponse staturale à court terme (*chapitre 4.4.1.1.*), que les experts dans le domaines précisent que la

qualité méthodologique des études évaluant la taille adulte ne permet pas de garantir que les résultats obtenus sont bien le reflet des bénéfices du traitement (14)

Si le traitement par rh-GH semble améliorer la taille à l'âge adulte, l'analyse de l'impact de l'étiologie du SGA sur cette réponse staturale à long terme n'a pu être réalisée dans chacun des groupes étiologiques (notamment du fait d'effectifs trop faibles et d'une variable distribuée de manière trop hétérogène). En effet, pour pouvoir analyser ce facteur, une cohorte plus importante serait nécessaire, avec une analyse de la taille adulte comme critère de jugement principal.

4.1.3. Autres critères d'évaluation de la réponse au traitement et bénéfices du traitement par rh-GH

Dans notre étude, nous ne nous sommes pas intéressés aux effets métaboliques de l'hormone de croissance, cependant cet aspect est important. En effet chez les patients qui présentent un déficit en hormone de croissance, celle-ci est connue depuis longtemps pour jouer un rôle important dans le métabolisme : elle favorise la synthèse des protéines, la consommation des graisses, diminue la fragilité osseuse(27). Un tel bénéfice reste discuté dans notre population d'enfants sans déficit en GH, même si certains auteurs comme J Leger et coll. ont montré un bénéfice du traitement sur la composition corporelle notamment en augmentant la masse musculaire et diminuant la masse grasse.(28)

De plus , les enfants nés SGA ont un risque accru par rapport à la population générale de développer un syndrome métabolique, avec risque cardiovasculaire et diabète de type 2 à l'âge adulte (29), et ce en lien avec une croissance de rattrapage « trop importante » qui favorise le gain de masse grasse et sa répartition tronculaire(30). Ainsi, la modification de la composition corporelle, au détriment du stockage des lipides et en faveur du développement musculaire, dans cette population à risque de syndrome métabolique, pourrait être un argument supplémentaire pour traiter ces enfants nés SGA. Aussi, il pourrait être intéressant de compléter notre recueil de données en relevant ces paramètres métaboliques et leur suivi dans notre cohorte.

Par ailleurs, la qualité de vie est un autre critère de jugement fondamental qui n'a pas été analysé ici, mais pourrait l'être dans notre population, dans une nouvelle étude prospective. En effet, au-delà des centimètres peut être discuté le retentissement de la petite taille en termes d'estime de soi, d'intégration sociale...Ce sont ces données, regroupées dans l'évaluation de la qualité de vie que l'on souhaite améliorer par ce traitement. En effet, l'enfance est une période durant laquelle la

taille est souvent reliée à l'âge de l'enfant et représente celui-ci aux yeux des pairs et des adultes. De plus, la littérature suggère que les stéréotypes relatifs à la taille (positifs pour les grandes et négatifs pour les petites) sont déjà présents chez les très jeunes enfants (¹⁴) et que la qualité de vie des enfants de petite taille semble inférieure à celle des enfants de taille moyenne dans certains domaines tels que l'estime de soi (³¹). De plus, l'hétéro-évaluation réalisée par les parents dans une étude Japonaise publiée en 2017 (³²), confirmait d'une part que la qualité de vie des enfants SGA « sans rattrapage statural » semblait moins bonne que celle des enfants de taille normale, et d'autre part suggérait que la qualité de vie de ces enfants s'améliorait sous traitement par rh-GH. Les résultats de cette étude sont tout de même à interpréter avec prudence, car il existe probablement un effet placebo important puisqu'il s'agit d'une étude ouverte, d'hétéro évaluation par les parents.

Si d'autres études venaient à confirmer ces données récentes, une initiation plus précoce du traitement, pour améliorer l'estime de soi des patients dès la petite enfance, pourrait se discuter. Une autre piste, dans cette optique d'amélioration de la qualité de vie, serait d'instaurer une prise en charge psychologique, en vue d'aider à l'intégration du schéma corporel avec une petite taille.

4.1.4. Effets indésirables et risques à long terme

« *Primum non nocere* », citation attribuée à Hippocrate, est un des principes fondamentaux de la médecine. Il est donc important de mettre en balance les bénéfices du traitement par rh-GH chez les enfants nés SGA et les risques de celui-ci.

Depuis 1985, et suite à la survenue de cas de maladie de Creutzfeldt-Jacob lors de l'utilisation d'hormones extractives (h-GH), l'hormone de croissance est biosynthétique (rh-GH), produite par génie génétique et de séquence identique à l'hormone de croissance humaine. En 2007 la « Commission de Transparence »(¹⁴), a remis en question l'indication « retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel n'ayant pas rattrapé leur retard à l'âge de 4 ans ou plus », car le recul sur les effets à long terme de l'exposition à des doses supra-physiologiques d'hormone paraissait insuffisant.

Aussi, afin de surveiller la tolérance à long terme de ce traitement, l'étude « Santé Adulte Gh enfant » (SAGhE) a été initiée en France en 2007, incluant 10 000 jeunes adultes ayant bénéficié d'un traitement par rh-GH dans leur enfance, pour un déficit en hormone de croissance ou une petite taille idiopathique. Les premiers résultats, alarmants, (¹³) montraient une augmentation du risque de mortalité (93 décès VS 70 décès attendus), en particulier de cause cardio-vasculaire, par rapport

à la population française, indemne de pathologie et non traitée par hormone de croissance.

C'est d'ailleurs à la suite de cette première publication, que nous comptabilisons le plus d'arrêts de traitement dans notre propre étude.

D'autres événements, tels que l'augmentation du risque d'hémorragie cérébrale ⁽³³⁾ et/ou l'augmentation du risque de récurrence de cancer et/ou l'augmentation d'incidence de certains cancers ⁽³⁴⁾, ont également été décrits dans cette cohorte, mais ces événements restent rares. De plus, les résultats des études divergent, et la responsabilité du traitement par rh-GH sur les effets délétères à court et long terme reste discutable.

Après avis de comités d'experts et revues de la littérature, l'Agence Européenne des Médicaments et l' HAS avaient conclu en 2011 ⁽¹⁴⁾, que la balance bénéfice-risque de ce médicament était toujours positive. Toutefois, une étude européenne à plus large échelle est toujours en cours : SAGhE EU. ⁽³⁵⁾

Concernant la justification du traitement par rh-GH dans notre population, une autre balance s'impose à nous: celle du rapport coût pour la société/ intérêt individuel, paramètre qui prend de plus en plus d'importance dans la médecine actuelle. En effet le coût, loin d'être négligeable, est estimé en moyenne à 17 000 (entre 9000 et 46 000) euros par cm gagnés sur la taille finale ⁽¹⁵⁾. Notons que pour un enfant de 4 ans, pesant 16 kg, et traité à 0,035 mg/kg/jour, le coût moyen est estimé entre 400 et 800 euros/ mois. Ce coût est également à mettre en balance avec le réel bénéfice sociétal.

En effet le caractère pathologique de la petite taille dépend des perspectives théoriques retenues, de la façon dont est définie la santé, des normes de la société ainsi que des stéréotypes associés à la petite taille et de leur caractère potentiellement délétère, données qui peuvent faire discuter le traitement dans ce contexte.

En attendant les résultats définitifs des études en cours concernant l'évaluation des effets secondaires d'un tel traitement dans notre population, ainsi que les discussions éthiques sur le caractère pathologique de la petite taille et l'acceptabilité de son coût pour la société, il semble important de respecter les critères de traitement par rh-GH, selon l'AMM, à savoir : un retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille parentale ajustée < -1 DS), chez un enfant âgé de 4 ans ou plus, né SGA (poids et/ou une taille de naissance < -2 DS), sans rattrapage de la croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année).⁽¹⁴⁾ :

Dans l'évaluation des pratiques françaises effectuée en 2004 on notait une digression à ces règles

dans 44% des cas. ⁽²⁶⁾

Nous avons choisi, pour notre travail, de ne pas conformer nos critères d'inclusion au respect de l'AMM, pour d'une part augmenter la puissance de l'étude en augmentant le nombre de sujets inclus, mais surtout pour obtenir une cohorte plus représentative des pratiques actuelles, ce qui était également favorisé par le caractère multicentrique de l'étude.

4.2. Etiologie du SGA et réponse staturale au traitement

4.2.1. Définition du SGA

La définition du terme SGA (ou PAG) dépend de plusieurs paramètres ainsi que des courbes de référence utilisées. En 2001, la conférence de consensus internationale composée de 13 experts dans le domaine, a défini comme critères définissant un enfant SGA, un poids et/ou une taille de naissance inférieur ou égal à deux déviations standard sous la moyenne ⁽¹⁾, Mais cette définition n'est pas consensuelle et certains utilisent pour définir un enfant né SGA des valeurs inférieures au 10ème percentile, au 5ème ou au 3ème percentile pour les paramètres anthropologiques de naissance.

De plus, plusieurs courbes de croissance de références peuvent être utilisées. Celles d'Usher et Mc Leane définies en 1969 ⁽²²⁾ font partie des courbes les plus utilisées. Cependant elles laissent peu à peu place à des courbes ajustées, comme celles du groupe AUDIPOG (Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie), qui permettent une estimation plus individualisée, en fonction de différents paramètres physiologiques (tels que le sexe, le rang de naissance, les paramètres anthropométriques maternels) de ce que devrait être la croissance anténatale .

Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser les courbes « historiques » d'Usher et Mc Leane ⁽²⁾ car leur utilisation est très représentée dans la pratique et qu'il existe des données anthropométriques exactes correspondant à -2DS, ce qui nous a permis de respecter les critères de l'AMM pour l'inclusion, puis les courbes ajustées AUDIPOG, ⁽²⁵⁾ avec un logiciel en ligne permettant un calcul plus précis, et ajusté sur le sexe et le terme de naissance, des percentiles de taille, poids et PC.

Dans le langage courant et dans les articles les plus anciens, le terme de RCIU (retard de croissance intra-utérin) est souvent utilisé, en lieu et place de celui de SGA, mais ces deux termes

correspondent en fait bien à deux définitions différentes.^(36,37) :

En effet, le terme RCIU concerne les enfants dont le poids (ou la taille pour certains), en raison d'un mécanisme pathologique, subit une restriction de croissance, qui les fait dévier de la trajectoire attendue en terme de croissance intra-utérine. Mais cette notion du RCIU implique un suivi anténatal régulier.

Le diagnostic de SGA, peut quant à lui, correspondre à 2 définitions cliniques différentes :

- soit des biométries physiologiquement inférieures aux normes de références établies : des enfants « constitutionnellement petits »
- ou un véritable retard de croissance intra-utérin (RCIU) pour les autres.

En théorie, il serait logique de penser que les enfants ayant eu un défaut de croissance secondaire à une pathologie durant la grossesse seraient les meilleurs répondeurs au traitement par hormone de croissance, la pathologie n'étant pas persistante en post-natale. Cependant le plus souvent, les données de biométries anténatales ne sont pas connues au moment de l'instauration du traitement par hormone de croissance. Aussi, seul le critère SGA est retenu pour l'indication du traitement.

Nous avons tenté, dans notre travail, de différencier les enfants constitutionnellement petits (PAG sans RCIU à priori) (groupe D1), pour comparer leur évolution et leur réponse au traitement à celles des enfants ayant subi une restriction de croissance intra-utérine (RCIU). Mais l'effectif du groupe d'enfants dont la petite taille était d'allure constitutionnelle était faible (n : 9), et le classement dans ce groupe manquait de rigueur, du fait du caractère rétrospectif du recueil. Ainsi, Les enfants issus d'une famille aux antécédents de petite taille, dont le déficit statural était présumé « constitutionnel » pouvaient, en fait, être porteurs d'une anomalie génétique (anomalie du gène SHOX, par exemple, qui n'avait pas systématiquement été étudiée chez ces enfants). De plus les enfants issus d'une grossesse multiple ou d'une ethnie dont la taille moyenne est inférieure aux normes françaises pouvaient tout de même présenter un véritable retard de croissance intra-utérin ; il aurait été intéressant d'utiliser des courbes ajustées pour pouvoir les caractériser. De fait, nous n'avons pu tirer de conclusions concernant les enfants nés SGA sans restriction de croissance intra-utérine.

4.2.2. Croissance des enfants selon l'étiologie du SGA

Le terme SGA est donc davantage un terme descriptif, qu'un réel diagnostic, qui rassemble sous ce sigle une population hétérogène, dont la croissance a été influencée par des facteurs foétaux, maternels, placentaires, environnementaux et/ou génétiques. L'interrogation reste d'actualité quant à l'enjeu de ces différents facteurs sur la réponse au traitement par rh-GH durant l'enfance.

4.2.2.1. Croissance des enfants ayant été exposés aux facteurs environnementaux

Notre étude a montré qu'à deux ans de traitement, les enfants présentant un SGA secondaire à une « étiologie environnementale et/ou toxique » étaient les moins bon répondeurs, avec une vitesse de croissance moyenne de 1 DS (0,8), alors qu'elle est en moyenne de 2 DS (1,6) dans l'ensemble de la population étudiée (*tableau 10*). C'est pourtant dans ce groupe que la vitesse de croissance annuelle semblait être la plus élevée avant la mise en route de traitement (*tableau 7*). De même, c'est dans ce groupe que le gain de taille à 2 ans semblait le plus faible (+0,7 DS (0,7)), alors même que l'âge à l'instauration du traitement et la taille initiale ne différaient pas significativement des enfants des autres groupes ; et ce malgré une posologie moyenne initiale de rh-GH semblant être la plus élevée. Il est à noter que les enfants de ce groupe avaient le plus petit poids de naissance et le plus petit IMC à l'initiation du traitement, sans différence statistique toutefois. Or dans la littérature l'IMC, le poids et la taille au début du traitement sont décrits comme des facteurs influençant la réponse au traitement. Ranke et coll.⁽¹⁷⁾ attribuaient d'ailleurs 5% de la variabilité de la réponse au poids. Aussi la « maigreur » relative de ces enfants pourrait être en partie responsable de la faible réponse staturale dans ce groupe. Toutefois dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre la vitesse de croissance et ces facteurs anthropométriques dans notre analyse en composante principale focalisée sur la vitesse de croissance. De plus, il n'y avait pas de différence statistique entre tous les groupes concernant ces paramètres (poids de naissance et IMC à l'initiation du traitement). Il est donc possible que ce soit la cause environnementale en elle-même qui freine l'effet de la GH chez ces enfants.

Notons que dans ce groupe, le PC de naissance était significativement inférieur par rapport aux autres, ce qui peut s'expliquer par la grande proportion de fœtopathies alcooliques (11 sur 13 dans notre étude), dont la microcéphalie est une des caractéristiques⁽³⁸⁾. Cependant, dans notre analyse en composante principale, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre le PC de naissance et la

réponse au traitement par GH, ce qui corrobore les données de la littérature (17,39).

Face à la variabilité de la croissance post-natale chez les enfants SGA traités par rh-GH, nous nous sommes interrogés sur l'effet de la cause du SGA sur la croissance post-natale « naturelle ». L'analyse de la célèbre cohorte d'Haguenau, constituée longitudinalement de 1971 à 1978, appariant 452 enfants nés PAG à des enfants nés eutrophes (9) a montré que les facteurs influençant la croissance post natale spontanée étaient principalement les tailles parentales et la taille de naissance. En revanche, les facteurs de risque de RCIU, tels que l'hypertension maternelle, le tabac ou un antécédent familial de RCIU ne semblaient pas avoir d'influence sur le gain de taille post natal.

Cependant le rôle spécifique de l'exposition anténatal à l'alcool est discuté (40). Dans ces cas, la restriction de croissance est possiblement liée à une altération secondaire du débit sanguin placentaire, conséquence du stress oxydatif induit par le taux d'alcool sanguin (41). Dans ces populations, certains auteurs ont mis en évidence un déficit de taille, quantifié à 2 cm à l'âge de 10 ans (42), cependant d'autres comme Sampson et coll. ne retrouvent pas de déficit de croissance à long terme (43). Plus récemment, l'étude prospective de Carter et coll. publiée en 2016(38), mettait en évidence un lien entre la restriction de croissance pré et post natale et le degré d'exposition à l'alcool durant la vie fœtale (en taux d'alcoolémie moyen et en fréquence de consommation): De fait, les enfants les plus exposés naîtraient SGA sans croissance de rattrapage. De plus, dans une autre étude réalisée à partir de cette même cohorte de Cap Town (44), la taille moyenne de naissance des enfants exposés à de fortes doses d'alcool, était à -0,7 DS (soit environ 20ème percentile), et atteignait -0,5 DS à 7 et 14 ans. Dans notre groupe d'enfants dont le SGA est secondaire à une étiologie environnementale et/ou toxique (principalement exposition à l'alcool *in utero*), la taille de naissance et la taille à l'âge de 7 ans (= initiation du traitement) (- 3,4 DS) étaient inférieures (tableau 6, tableau 7). Cependant la comparaison est difficile car l'origine géographique est différente, et 2 sujets de notre groupe « étiologie environnementale/toxique » n'ont, semble-t-il, pas été exposés à l'alcool en période anténatale. Par ailleurs, notre recueil étant rétrospectif, il ne nous a pas été possible de quantifier l'exposition fœtale de nos patients à ce toxique. Mais une étude prospective s'avérerait utile pour mieux évaluer l'effet de ce paramètre sur le gain de taille des enfants, et la part de l'effet de ce facteur en lui-même sur le gain de taille chez les enfants traités par rh-GH. Toutefois au vu des données de la littérature, il reste possible que la faible réponse staturale dans notre groupe d'enfants exposés à des facteurs toxiques en période anténatale, soit due à ces facteurs eux-mêmes et que le traitement par rh-GH n'ait pas suffi à contrer leurs effets négatifs sur la croissance.

Cependant si la réponse staturale dans notre étude était plus faible que dans les autres groupes, on observait toutefois une accélération de la vitesse de croissance et il serait intéressant d'exploiter la piste de l'adaptation du traitement (en majorant les doses de rh-GH par exemple) pour permettre un meilleur bénéfice statural dans ce groupe.

4.2.2.2 Croissance des enfants et facteurs vasculaires anténataux

Dans notre étude, les enfants nés SGA de cause « vasculaire » semblaient présenter la meilleure réponse au traitement, en terme d'accélération de la vitesse de croissance sans cependant de différence statistiquement significative (*tableau 10*). Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette réponse :

- la prématurité : le terme de naissance des enfants de ce groupe était nettement inférieur à la moyenne des autres groupes. En effet, l'altération du flux placentaire⁽⁴⁵⁾, mécanisme physiopathologique en cause dans la restriction de croissance d'origine « vasculaire », peut conduire à un accouchement prématuré, ou à une extraction fœtale avant terme lorsque la perfusion est insuffisante pour poursuivre le développement *in utero*.
- la vitesse de croissance pré-traitement faible.
- l'âge à l'instauration du traitement plus précoce que dans les autres groupes. Le traitement a en effet été débuté à 4,5 ans en moyenne chez ces enfants alors qu'il n'a été en général débuté que vers 6-7 ans dans le reste de notre population. Cette différence est probablement engendrée par un suivi et une surveillance des paramètres anthropométriques plus réguliers en cas de prématurité. Or il est classiquement admis que l'âge au début de traitement est un des facteurs pronostic de la réponse au traitement^(15,16)

Notons que, le tabagisme maternel et les échographies anténatales n'ayant pu être recueillis rétrospectivement, il existe possiblement un biais de classement, avec des enfants classées dans d'autres groupes, dont le retard de croissance est en fait vasculaire mais qui n'ont pas été repérés par manque d'information.

4.2.2.3 Croissance des enfants dans le cadre d'un syndrome ou d'une anomalie génétique

Les enfants classés SGA de cause « génétique » représentaient un groupe très hétérogène, d'enfants dont la croissance était possiblement altérée du fait de leur syndrome et/ou des anomalies génétiques sous-jacentes variées et dans certains cas simplement présumées.

Afin de réduire cette disparité, nous avons séparé ces enfants en deux sous-groupes,

- d'un côté ceux porteurs d'un syndrome génétique ou une anomalie chromosomique identifiés comme ayant, dans la littérature, un lien potentiel avec la petite taille et/ou petit poids de naissance (groupe B1)
- et d'un autre côté les enfants qui avaient une association des symptômes/ malformations faisant évoquer fortement un syndrome génétique (et sans argument pour une étiologie toxique ou infectieuse notamment) sans que les analyses réalisées n'aient permis de poser un diagnostic étiologique précis. Les enfants qui avaient une anomalie chromosomique ou un syndrome « étiqueté » mais sans association retrouvée avec un SGA dans la littérature étaient également classés dans ce groupe (groupe B2).

Cependant malgré ce classement, les groupes restaient très hétérogènes, et le caractère rétrospectif de l'étude, ainsi que l'évolution rapide de la recherche en génétique (expansion de la CGH array avec découvertes d'anomalies non décrites précédemment notamment, et dont le lien avec la croissance est encore inconnu) nous ont probablement amené à des biais de classement

Ainsi, si la réponse au traitement était globalement satisfaisante (gain de taille à 2 ans de 1,3 DS ($\pm 0,8$)), la grande hétérogénéité de ce groupe nous amène à rester prudents sur les conclusions que l'on peut tirer de cette étude. Cependant il serait intéressant de poursuivre cette piste afin de mieux poser les indications du traitement par hormone de croissance chez les enfants nés SGA et ayant une petite taille incluse dans le spectre d'un syndrome d'origine génétique. En effet si le bénéfice statural d'un tel traitement chez les enfants porteurs d'un syndrome de Turner est clairement admis, ce qui a conduit à l'AMM dans cette indication (¹⁴), le syndrome 3M est reconnu comme peu réceptif sur le plan statural au traitement par rh-GH (⁴⁶). Ainsi mieux définir les pathologies génétiques et/ou syndromiques dans lesquels le traitement par GH est indiqué ou non permettrait de réduire les échecs thérapeutiques et d'élargir potentiellement les AMM.

4.3 Les autres facteurs prédictifs de la réponse au traitement

Notre étude était focalisée sur l'impact de la cause du SGA sur la réponse au traitement par rh-GH. Toutefois nous avons cherché si, parmi les données recueillies dans notre population, d'autres facteurs pouvaient être impliqués dans cette réponse au traitement. Cependant aucun facteur prédictif corrélé à la vitesse de croissance moyenne sous traitement n'a été identifié dans notre analyse en composante principale (*figure 6*).

Néanmoins, même si les facteurs décrits dans la littérature diffèrent entre les publications, certains sont très fréquemment retrouvés et semblent en fait corrélés à la réponse intermédiaire au traitement. Ce sont, pour Ranke et coll. (¹⁶), la dose de rh-GH, l'âge et le poids à l'instauration du traitement, et la taille cible génétique. Nous nous sommes donc questionnés sur l'absence de lien retrouvé, notamment entre ces quatre facteurs, et la vitesse de croissance moyenne :

notre critère de jugement principal, (soit la vitesse de croissance moyenne sous traitement), est-il adapté ce type d'analyse ? Il nous semble en effet adapté, car répondant à l'objectif du traitement par hormone de croissance qui est d'obtenir une croissance de rattrapage. Ceci dit s'il nous a permis de mettre en évidence une différence significative de réponse au traitement entre nos groupes étiologiques et qu'il nous semble validé par nos critères de jugement secondaires (la vitesse de croissance moyenne), des biais liés au choix des variables ou à la mesure de celles-ci ne sont pas exclus tels qu' (que) :

- un biais de mesure concernant la taille, le poids, le PC et pouvant se répercuter sur la vitesse de croissance,
- des tailles parentales très imprécises car souvent relevées à l'interrogatoire et non mesurées,
- des âges osseux qui ont pu être interprétés par des médecins non expérimentés
- ...

Ces biais, mais aussi le manque de puissance de l'étude, avec des répartitions de variables hétérogènes et une dispersion importante des données (*tableaux 1 à 4*) peuvent être responsables de cette absence de corrélation observée entre les facteurs prédictifs de la réponse au traitement décrits dans la littérature, et la vitesse de croissance moyenne durant les deux premières années de traitement par rh-GH. Ainsi, nos conclusions sont à modérer, et des études à plus large échelle et /ou plus systématisées (prospectives) seraient nécessaires pour conclure sur ce point.

Notons cependant dans notre étude, une tendance vers une corrélation entre cette vitesse de croissance moyenne et la taille finale, lien déjà décrit par Ranke et coll. (17) qui montrait un lien entre gain de taille durant la première année de traitement et la taille finale. Ainsi la vitesse de croissance durant les deux premières années de traitement pourrait être un facteur pronostic de la réponse à long terme dans cette population d'enfants nés SGA et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance. Néanmoins, là encore, d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Conclusion :

Au total, notre étude a montré que l'étiologie du SGA pourrait être un facteur pronostic à prendre en compte dans la réponse au traitement par hormone de croissance dans la population d'enfants nés SGA sans rattrapage statural spontané, avec, en cas d'étiologie toxique, une réponse staturale plus faible.

Néanmoins, il est nécessaire de confirmer ces données en réalisant une étude prospective à plus large échelle avec des groupes plus homogènes dans le but de mieux cibler les indications d'un traitement long, onéreux, contraignant et dont les effets secondaires néfastes au long cours restent encore discutés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1253-1261.
2. Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, et al. Latin American Consensus: Children Born Small for Gestational Age. *BMC Pediatr*. 2011;11(1). doi:10.1186/1471-2431-11-66.
3. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*. 1995;38(5):733-739. doi:10.1203/00006450-199511000-00017.
4. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2012;41(2):151-166. doi:10.1016/j.jgyn.2011.11.008.
5. Pyramide des âges au 1er janvier 2017, France. www.insee.fr.
6. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res*. 1995;38(2):267-271. doi:10.1203/00006450-199508000-00022.
7. Leger J, Limoni C, Czernichow P. Prediction of the outcome of growth at 2 years of age in neonates with intra-uterine growth retardation. *Early Hum Dev*. 1997;48(3):211-223. doi:10.1016/S0378-3782(96)01855-5.
8. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*. 1997;315(7104):341-347.
9. Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction Factors in the Determination of Final Height in Subjects Born Small for Gestational Age. *Pediatr Res*. 1998;43(6):808-812. doi:10.1203/00006450-199806000-00015.
10. de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(5):621-630.
11. Hokken-Koelega ACS, van Pareden Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. *Horm Res*. 2003;60 Suppl 3:113-114. doi:74511.
12. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height of Children Born Small for Gestational Age. *PEDIATRICS*. 2009;124(3):e519-e531. doi:10.1542/peds.2009-0293.
13. Carel J-C, Ecosse E, Landier F, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone

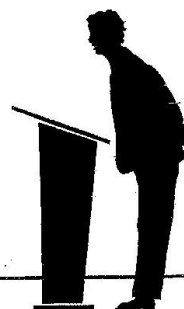
treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):416-425. doi:10.1210/jc.2011-1995.

14. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire Evaluation du service rendu à la collectivité. décembre 2011. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_vecourt_post_college_vudoc_mise_en_ligne_2012-01-26_10-36-5_997.pdf.
15. Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, et al. Personalized Approach to Growth Hormone Treatment: Clinical Use of Growth Prediction Models. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(5):257-270. doi:10.1159/000351025.
16. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, et al. Prediction of Response to Growth Hormone Treatment in Short Children Born Small for Gestational Age: Analysis of Data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):125-131. doi:10.1210/jc.2002-020867.
17. Ranke MB, Lindberg A. Height at Start, First-Year Growth Response and Cause of Shortness at Birth Are Major Determinants of Adult Height Outcomes of Short Children Born Small for Gestational Age and Silver-Russell Syndrome Treated with Growth Hormone: Analysis of Data from KIGS. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(4):259-266. doi:10.1159/000289570.
18. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal Growth Restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32(4):274-280. doi:10.1053/j.semperi.2008.04.010.
19. Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40(4):723-729.
20. Salomon LJ, Malan V. Bilan étiologique du retard de croissance intra-utérin (RCIU). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42(8):929-940. doi:10.1016/j.jgyn.2013.09.016.
21. Mehls O, Lindberg A, Bettendorf M, et al. Is the Response to Growth Hormone in Short Children Born Small for Gestational Age Dependent on Genetic or Maternal Factors? *Horm Res.* 2009;72(2):106-113. doi:10.1159/000232163.
22. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr.* 1969;74(6):901-910.
23. Kumanov P, Agarwal A, eds. Precocious Puberty- J Leger, JC Carel. In: *Puberty*. Cham: Springer International Publishing; 2016. doi:10.1007/978-3-319-32122-6.
24. courbes de croissance d'après Sempé M, Pédrón G, Roy-Pernot M.P. <http://www.auxologie.com/croissance/>.
25. Didier Lémery, Gynécologue Obstétricien (Clermont-Ferrand) : président. Module d'estimation de la croissance néonatale en ligne. février 2008.
26. CNAMTS/DSM. Evaluation des pratiques : enquête nationale inter-régimes. Les traitements par hormone de croissance. juin 2004.
27. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific

Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):382-395. doi:10.1210/jcem.83.2.4594.

28. Leger J, Garel C, Fjellestad-Paulsen A, Hassan M, Czernichow P. Human growth hormone treatment of short-stature children born small for gestational age: effect on muscle and adipose tissue mass during a 3-year treatment period and after 1 year's withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3512-3516. doi:10.1210/jcem.83.10.5165.
29. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ.* 1999;318(7181):427-431.
30. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.* 2000;320(7240):967-971.
31. Molinari E, Sartori A, Ceccarelli A, Marchi S. Psychological and emotional development, intellectual capabilities, and body image in short normal children. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(4):321-328.
32. Takahashi R, Ogawa M, Osada H. Quality of Life of SGA Children with Short Stature Receiving GH Treatment in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev PER.* 2017;14(Suppl 1):222-228. doi:10.17458/per.vol14.2017.too.qualityoflife.
33. Poidvin A, Touzé E, Ecosse E, et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology.* 2014;83(9):780-786. doi:10.1212/WNL.0000000000000737.
34. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1661-1672. doi:10.1210/jc.2016-2046.
35. Säwendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E213-217. doi:10.1210/jc.2011-2882.
36. Mamelle N, Cochet V, Claris O. Definition of Fetal Growth Restriction According to Constitutional Growth Potential. *Neonatology.* 2001;80(4):277-285. doi:10.1159/000047157.
37. Ernst SA, Brand T, Petersen K, Zeeb H. Variation in the definition of intrauterine growth restriction in routine antenatal care: a physician survey among gynecologists in Northwest Germany. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* July 2017:1-7. doi:10.1080/14767058.2017.1337739.
38. Carter RC, Jacobson JL, Moltano CD, Dodge NC, Meintjes EM, Jacobson SW. Fetal Alcohol Growth Restriction and Cognitive Impairment. *PEDIATRICS.* 2016;138(2):e20160775-e20160775. doi:10.1542/peds.2016-0775.
39. Jung H, Rosilio M, Blum WF, Drop SLS. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther.* 2008;25(10):951-978. doi:10.1007/s12325-008-0101-3.

40. Nordstrom-Klee B, Delaney-Black V, Covington C, Ager J, Sokol R. Growth from birth onwards of children prenatally exposed to drugs: a literature review. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24(4):481-488.
41. Kay HH, Grindle KM, Magness RR. Ethanol exposure induces oxidative stress and impairs nitric oxide availability in the human placental villi: A possible mechanism of toxicity. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(3):682-688. doi:10.1067/mob.2000.104201.
42. Day NL, Zuo Y, Richardson GA, Goldschmidt L, Larkby CA, Cornelius MD. Prenatal alcohol use and offspring size at 10 years of age. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23(5):863-869.
43. Sampson PD, Bookstein FL, Barr HM, Streissguth AP. Prenatal alcohol exposure, birthweight, and measures of child size from birth to age 14 years. *Am J Public Health.* 1994;84(9):1421-1428.
44. Carter RC, Jacobson JL, Sokol RJ, Avison MJ, Jacobson SW. Fetal alcohol-related growth restriction from birth through young adulthood and moderating effects of maternal prepregnancy weight. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37(3):452-462. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01940.x.
45. Chavatte-Palmer P, Morel O, Pachy F, Tsatrasis V. Animal models of intrauterine growth retardation of vascular origin. *Bull Académie Vét Fr.* 2008;161.
46. Meazza C, Lausch E, Pagani S, et al. 3-M syndrome associated with growth hormone deficiency: 18 year follow-up of a patient. *Ital J Pediatr.* 2013;39(1):21. doi:10.1186/1824-7288-39-21.



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

RESUME

Traitement par hormone de croissance des enfants nés petits pour l'âge gestationnel : la cause de l'hypotrophie est-elle un des facteurs influençant la réponse au traitement ?

J. Gaspard, C. Armand-Goncalves, M. Castanet

Introduction : 10% des enfants naissent « petits pour l'âge gestationnel » (SGA) (poids et/ou taille <-2 DS). Les 15% d'entre eux qui restent « petits » (taille \leq -2.5 DS) à l'âge de 4 ans peuvent bénéficier d'un traitement par hormone de croissance (rh-GH). La réponse au traitement dépend de nombreux facteurs évoqués dans la littérature (dose de rh-GH, âge et poids au début du traitement...)

Objectif : évaluer, selon l'étiologie du SGA, la réponse staturale sous traitement par rh-GH, des enfants nés SGA et restés « petits » ; afin de déterminer si la cause de l'hypotrophie pourrait être un facteur supplémentaire impliqué dans la variabilité de la réponse au traitement.

Méthode : étude rétrospective réalisée aux CHU de Amiens, Caen et Rouen, incluant les enfants nés SGA, sans déficit en hormone de croissance, restés « petits », traités par rh-GH durant au moins 2 ans en période pré-pubertaire, de 1997 à 2017. Le critère de jugement principal était la vitesse de croissance moyenne annuelle durant les 2 premières années de traitement (VCm).

Résultats : parmi les 113 patients inclus, le SGA était dit de cause vasculaire chez 19, génétique chez 37, environnementale (toxique ou médicamenteuse) chez 13, et restait inconnue chez 44 patients. Le traitement par rh-GH a été débuté à un âge moyen de 6.3 ans (\pm 2.7), à la dose de 0.043 mg/kg/jour (\pm 0.011). La taille moyenne à l'initiation du traitement était de -3.2 DS (\pm 0.8), et atteignait -2.1 DS (\pm 0.7) à 2 ans de traitement. La vitesse de croissance prétraitement était de -1.7 DS (\pm 1.3) ; la VCm sous traitement était de 2 DS (\pm 1.6). L'analyse en sous-groupes a montré que les enfants SGA du fait d'une cause environnementale présentaient une moins bonne réponse au traitement à court terme ($p < 0.05$), avec une VCm de 1DS (\pm 0.8).

Conclusion : L'étiologie du SGA semble être un facteur pronostic de la réponse au traitement. Cependant, des études à plus large échelle sont nécessaires pour confirmer ces données, afin de mieux définir les conduites thérapeutiques à avoir selon la cause du SGA.