



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT SPÉCIALITE PÉDIATRIE
Université de Picardie Jules Verne
Année 2020
Thèse n° 2020-150

Evaluation des facteurs prédictifs de réponse au traitement
par hormone de croissance chez les patients déficitaires en
hormone de croissance et ceux nés petits pour l'âge
gestationnel suivis au CHU Amiens-Picardie

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2020
Par **Sana HILMI MERZOUK**

Président du jury
Monsieur le Professeur Djamal-Dine DJEDDI

Membres du jury
Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX
Monsieur le Professeur Romuald MENTAVERRI
Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Directrice de thèse
Madame le Docteur Karine BRAUN

A mon Président du Jury :

Monsieur le Professeur Djamal-Dine DJEDDI
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Responsable du centre d'activité "Médecine Pédiatrique"
Pédiatrie - Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse et je vous en remercie très sincèrement.

Vous m'avez beaucoup appris tout au long de mon internat.

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Jury :

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Pédiatrie - Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

Vous avez toujours été disponible et je vous remercie pour votre précieuse aide.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Romuald MENTAVERRI

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pharmacie

Vous avez aimablement accepté de juger mon travail.

Très sensible à cet honneur, je vous prie de trouver l'expression de mes remerciements et de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Exploration fonctionnelle du système nerveux

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

Vous avez toujours été disponible durant mon internat pour nous donner votre avis avec gentillesse concernant nos patients.

Veillez trouver ici mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

A ma Directrice de thèse :

Madame le Docteur Karine BRAUN
Praticien Hospitalier
Pédiatrie - Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Ma chère Karine

Je te remercie de tout cœur d'avoir accepté de m'encadrer.

Merci pour le temps que tu as consacré pour l'aboutissement de ce travail.

*J'ai sincèrement apprécié de travailler à tes côtés. Mon semestre en HDJ gastro-
endocrinologie pédiatrique fait partie des meilleurs de mon internat.*

*Merci de m'avoir guidée dans mes choix et de m'avoir permis d'aimer davantage
l'endocrinologie pédiatrique. Tu es une référence pour moi dans cette spécialité.*

J'espère que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble.

Encore merci.

A tous mes co-internes ; et en particulier : Juliette, Lucie, Camille L., Camille B., Camille K., Elise, Gwendoline, Cécile. Aux co-internes avec qui j'ai passé de bons moments en stage.

A toutes les équipes médicales et paramédicales du CHU d'Amiens ; en particulier : l'HGEN, l'HDJ pédiatrique, la diabétologie pédiatrique, l'UMA, la réanimation néonatale et pédiatrique, l'onco-hématologie pédiatrique.

A monsieur le Docteur Boitte qui a eu la gentillesse de répondre à toutes mes questions relatives aux examens de biologie médicale.

A l'équipe de pédiatrie et de néonatalogie de Compiègne.

A la Picardie et aux Picards pour leur accueil chaleureux.

A tous mes amis.

A ma famille ; en particulier : mes parents qui m'ont toujours soutenue, mes frères, mes grands-mères, grands-pères qui sont partis trop tôt. Mes tantes et oncles ainsi que mes cousins et cousines : merci pour votre soutien tout au long de mes années d'étude.

A ma belle-famille.

A mon très cher mari.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	8
I- INTRODUCTION.....	9
1- La croissance de l'enfant.....	9
2- Physiologie de la croissance.....	10
3- Causes des troubles de la croissance staturale.....	12
3-a. Petite taille pour l'âge gestationnel.....	12
3-b. Déficit en GH.....	13
4- Traitement par la GH.....	14
5 - Objectifs de l'étude.....	14
II- MATERIEL ET METHODES.....	15
1- Présentation de l'étude.....	15
2- Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion.....	15
3- Population.....	16
4- Données étudiées.....	17
5- Méthodes statistiques.....	18
III- RESULTATS.....	19
1- Analyse des caractéristiques des patients en fonction de leur réponse à T0.....	19
2- Paramètres cliniques à T1 et T2.....	23
3- Evolution de la croissance au cours de l'étude.....	24
4- Evolution des paramètres paracliniques au cours de l'étude.....	26
5- Posologie de traitement par GH au cours de l'étude.....	27
IV- DISCUSSION.....	28
V- CONCLUSION.....	39
BIBLIOGRAPHIE.....	41
RESUME.....	45
ABSTRACT.....	46

ABREVIATIONS

DS : Déviation Standard

GH : Growth Hormone (hormone de croissance)

GHD : Déficit en hormone de croissance

GHRH : GH Releasing Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

IGF-1: Insulin-Like Growth Factor-1

IMC : Indice de masse corporelle

PC : Périmètre crânien

SGA : Small for Gestational Age (petite taille pour l'âge gestationnel)

Vc : Vitesse de croissance

I- INTRODUCTION

1- La croissance de l'enfant

La croissance staturale post-natale normale de l'enfant se déroule en plusieurs étapes ¹. La taille des enfants passe en moyenne de 50 cm à la naissance à 75 cm au bout de la première année, puis elle atteint 100 cm à l'âge de quatre ans. Cette période de 0 à 4 ans est celle de la croissance rapide, ce rythme décélère ensuite. Entre 4 ans et la puberté, la vitesse de croissance moyenne est linéaire et d'environ 5 à 6 cm par an. Jusqu'à ce moment-là, filles et garçons grandissent de la même façon.

Au cours de la puberté, se produit le pic de croissance pubertaire : la synthèse de l'hormone de croissance (GH) ainsi que la réponse de l'organisme à la GH sont stimulées par les stéroïdes sexuels. Le déroulement de la croissance est très différent entre fille et garçon durant la puberté. Chez les filles, un pic de croissance survient dès le début de la puberté marquée par l'apparition du bourgeon mammaire, en moyenne à l'âge de 11 ans (de 8 à 13 ans). Ce pic dure jusqu'aux premières règles, moment où la croissance ralentit puis s'arrête, en général vers l'âge de 14-16 ans. Chez les garçons, le pic de croissance se produit plus tardivement, en deuxième partie de puberté, survenant en moyenne vers 13 ans. Ce pic de croissance se maintient jusqu'à la fin de la puberté. Plus tardive, la croissance des garçons est plus ample et s'arrête en général vers 16-17 ans.

Une taille adulte est considérée comme "normale" lorsqu'elle correspond à celle atteinte par 95 % de la population. En France, la taille moyenne adulte normale est actuellement de 176 cm pour les hommes (entre 162 cm et 188 cm) et de 163 cm pour les femmes (entre 152 cm et 175)².

Il est recommandé selon la Haute Autorité de Santé (HAS) de mesurer et de peser l'enfant tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à la fin de la croissance afin de vérifier que celle-ci s'inscrit bien dans le couloir de la courbe de référence et qu'elle suit une progression régulière. Surveiller la croissance est donc primordial et est un marqueur de l'état de santé chez l'enfant.

On considère qu'un enfant présente un trouble de la croissance lorsque sa taille est inférieure à la limite basse de la courbe de référence, soit à -2 déviations standards (DS). La courbe de croissance permet de mettre en évidence certains troubles de la croissance qui se manifestent par un ralentissement voire une stagnation de la croissance. Toute cassure ou ralentissement de plus d'une DS devra être explorée. Des explorations sont également nécessaires si l'écart entre la taille cible familiale et la taille de l'enfant est de 1,5 DS ¹.

2- Physiologie de la croissance

La croissance staturale fait intervenir des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux qui interagissent de manière complexe sur des mécanismes endocriniens dont le point d'impact est le cartilage de croissance.

Le patrimoine génétique d'une personne influence sa taille définitive mais également sa cinétique de croissance, les proportions corporelles... Néanmoins de très nombreux facteurs interfèrent avec ces facteurs génétiques : l'environnement (facteurs socio-économiques et psychoaffectifs), la santé globale de l'enfant, le moment de la puberté et l'état nutritionnel peuvent contrebalancer les effets de la génétique.

Le contrôle endocrinien de la croissance est également prépondérant. Les hormones et peptides de l'axe somatotrope, les hormones thyroïdiennes, les stéroïdes sexuels mais également l'insuline ou les glucocorticoïdes sont essentiels à la régulation de la croissance.

La GH est sécrétée sur un mode pulsatile par l'antéhypophyse, sans périodicité régulière, avec des pics essentiellement pendant le sommeil³. Les pics diurnes sont plus marqués au moment de la puberté ; certains sont liés aux repas, à l'effort musculaire et au stress.

Cette sécrétion de GH s'effectue sous l'influence de deux hormones sécrétées par l'hypothalamus, la GH Releasing Hormone (GHRH) activatrice et la somatostatine inhibitrice. De nombreux autres facteurs influencent la sécrétion de la GH et donc la croissance de l'enfant (Figure 1).

La GH est transportée jusqu'aux cellules du foie où elle vient se fixer sur des récepteurs spécifiques provoquant la synthèse et la libération de l'Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1).

La GH agit directement sur ses tissus cibles ou indirectement, via l'IGF-1. Elle entraîne la stimulation de la croissance en favorisant la différenciation et la prolifération cellulaires, y compris au niveau du cartilage de croissance, et la synthèse protéique.

Certains facteurs, comme l'IGF-1 par rétrocontrôle, la ghréline, un peptide d'origine gastrique et hypothalamique ayant une action stimulatrice sur la sécrétion de GH, ou les acides gras libres agissent directement sur la sécrétion de GH³.

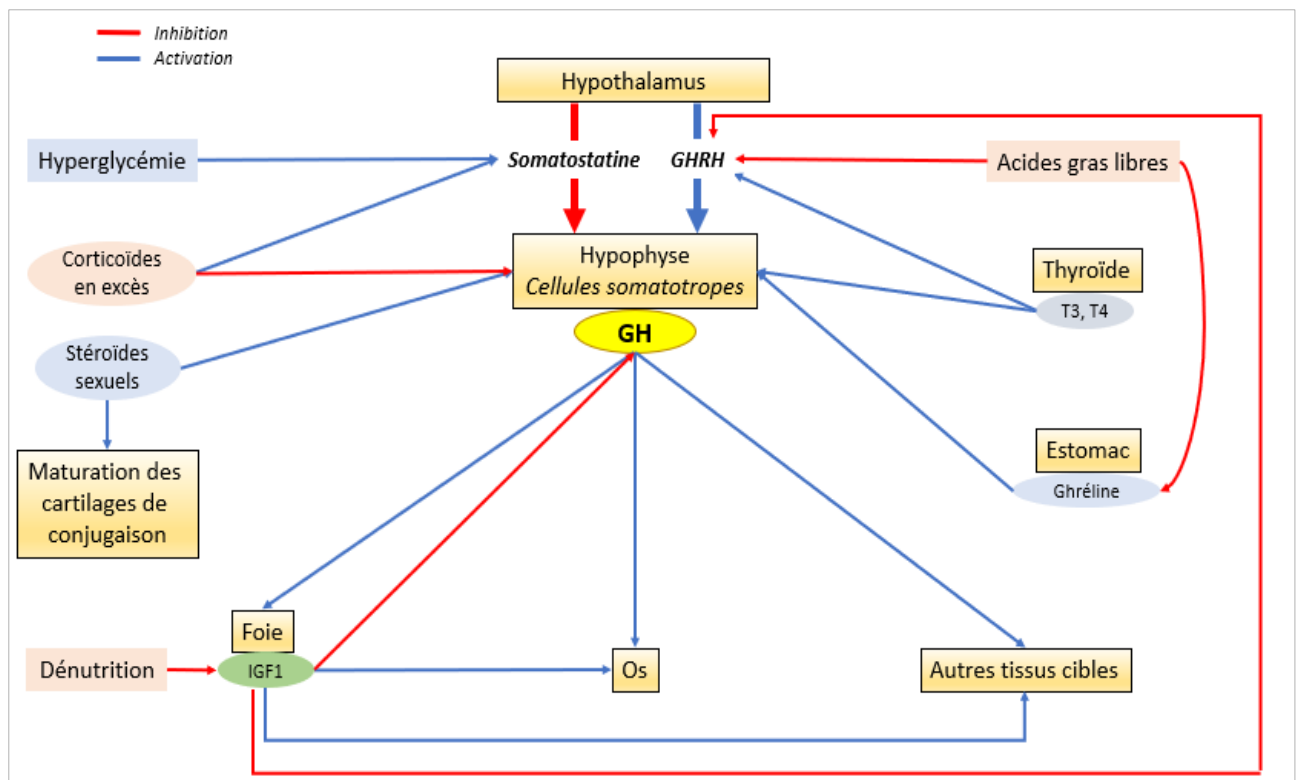


Figure 1 : Régulation de l'axe somatotrope

Les hormones sexuelles agissent en synergie avec la GH et sont responsables de l'accélération de la croissance lors de la puberté : elles augmentent la production de GH qui triple à quadruple, avec une majoration des pics de GH, en fréquence et en amplitude. En conséquence, la synthèse d'IGF1 augmente, déclenchant ainsi le pic de croissance pubertaire. En parallèle, les hormones sexuelles accroissent la vitesse de maturation des cartilages de croissance, puis leur ossification responsable de la fin de croissance.

Les hormones thyroïdiennes jouent également un rôle important dans la croissance. Leur absence entraîne en effet des troubles importants : retard statural sévère, déficit intellectuel si l'hypothyroïdie survient dans les deux premières années de vie... Le dépistage néonatal systématique de l'hypothyroïdie permet d'éviter ces conséquences en cas d'hypothyroïdie congénitale.

D'autres hormones influencent la croissance, comme l'insuline ou la leptine. Mais, pour cette dernière, les mécanismes d'action sous-jacents ne sont pas clairement identifiés.

Le métabolisme phosphocalcique et donc les hormones qui le régulent (vitamine D, parathormone), jouent elles aussi un rôle dans la croissance puisqu'elles sont indispensables à une bonne physiologie osseuse.

Le cortisol ou les glucocorticoïdes de synthèse en excès freinent la croissance en inhibant la sécrétion de GH et la génération d'IGF-1 et ont une action directe toxique sur le chondrocyte. Par contre, à dose physiologique, ils sont nécessaires au bon déroulement de la croissance.

3- Causes des troubles de la croissance staturale

Les troubles de la croissance ont des origines multiples : maladies génétiques (telles que le syndrome de Silver Russell, trisomie 21 ...), hormonales (déficit en GH, hypothyroïdie, anomalies de la puberté...), osseuses (achondroplasie, mutation du gène SHOX...). Par ailleurs toute pathologie chronique peut avoir un impact sur la croissance : pathologies cardiaques, pulmonaires, digestives (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie cœliaque), rénales, les anomalies chromosomiques (syndrome de Turner, de Prader-Willi), la dénutrition, les cancers de l'enfant, certains traitements tels que les corticoïdes. Cependant, certains retards de croissance restent aujourd'hui inexpliqués.

Pour notre travail, nous nous sommes intéressés aux enfants dont le retard de croissance s'expliquait par un déficit en hormone de croissance (GHD) ou était séquentaire d'une petite taille pour l'âge gestationnel (SGA pour Small for Gestational Age).

3-a. Petite taille pour l'âge gestationnel

La SGA se caractérise par une taille et/ou un poids de naissance inférieurs aux normes pour le terme de la grossesse. Si environ 10% des nouveau-nés sont petits pour l'âge gestationnel (SGA), la plupart rattrapent leur retard avant d'atteindre l'âge de deux ans⁴. Leur vitesse de croissance est alors plus élevée que celle attendue pour leur âge. Ce rattrapage a généralement lieu dans les six premiers mois de la vie. Il faut donc surveiller de près leur croissance.

Un enfant de plus de quatre ans né SGA, présentant toujours une taille d'au moins 2 DS en dessous de la moyenne pour son âge ne rattrapera pas son retard spontanément. C'est le cas d'environ 10% des enfants nés SGA. Un traitement par GH peut alors être proposé en France et sera maintenu jusqu'à la fin de la croissance avec des résultats qui peuvent être positifs sur la croissance.

3-b. Déficit en GH

Le déficit en GH est le défaut de sécrétion de la GH par l'antéhypophyse. Ce déficit peut être complet ou partiel. Il peut être isolé ou entrer dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire.

La prévalence du déficit somatotrope est de 1/2000 naissances pour les GHD partiels et 1/10000 naissances pour les GHD complets.

Les GHD peuvent être idiopathiques. Ils peuvent également être congénitaux en lien avec des anomalies de développement de l'hypophyse (20% des cas). Enfin, ils peuvent être séquellaires d'une tumeur hypophysaire ou hypothalamique, d'un traumatisme crânien sévère, ou encore d'une irradiation crânienne ou d'un processus infiltratif tel que l'histiocytose X (35% des cas).

En période néonatale, le déficit somatotrope peut être suspecté devant des hypoglycémies récidivantes avec sueurs et un ictère néonatal persistant. La taille de naissance est normale.

Chez l'enfant, il se traduit par une cassure de la courbe de croissance avec un retentissement statural précédant un éventuel retentissement pondéral.

En cas de déficit congénital sévère, on observe classiquement un front bombé, un faciès poupin avec ensellure nasale large. Des signes fonctionnels associant asthénie et sensations d'hypoglycémie peuvent également être retrouvés.

Poser un diagnostic de GHD demande la réalisation de tests dynamiques puisque la sécrétion de la GH n'est pas continue mais pulsatile.

Ces épreuves de stimulation pharmacologique de la sécrétion de GH consistent en l'administration de stimuli de sécrétion de GH en provoquant la sécrétion de GH-RH ou en inhibant la sécrétion de somatostatine. En France, deux épreuves de stimulation distinctes, dont une couplée, doivent être effectuées à des dates différentes pour affirmer le diagnostic de GHD. Un diagnostic de GHD complet est posé, si le pic de GH est inférieur à 10 mUI/l aux 2 tests. Un GHD partiel est évoqué si le pic de GH se situe entre 10 et 20 mUI/l sur l'un des 2 tests. Si le pic de GH est supérieur à 20 mUI/L, le diagnostic de GHD est exclu³.

Il est également possible de mesurer l'hormone IGF-1, facteur indirect de la sécrétion de GH, mais sa normalité n'exclut pas le diagnostic de GHD.

4- Traitement par la GH

Depuis 1985, son usage est réservé à cinq indications précises, en plus du GHD ⁵:

- SGA n'ayant pas rattrapé son retard de croissance à l'âge de 4 ans et ayant alors une taille inférieure à -2 DS
- Syndrome de Turner
- Syndrome de Prader-Willi
- Insuffisance rénale chronique
- Déficit du gène SHOX

Selon l'HAS, en France, environ 6 000 enfants bénéficient de ce traitement dans le cadre de l'une de ces indications.

La GH recombinante est une spécialité pharmaceutique disponible sous forme injectable pour injection sous-cutanée quotidienne. Elle doit être instaurée à l'hôpital par des spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie. La posologie recommandée varie en fonction de l'indication, elle est en moyenne de 0,035mg/kg/j.

Le traitement est en général long, surtout lorsqu'il est débuté précocement, puisqu'il est maintenu jusqu'à la diminution de la vitesse de croissance après le pic de croissance pubertaire. Il n'a plus d'intérêt en termes de croissance une fois la maturation du squelette achevée.

La première année de traitement par GH est primordiale, mais les patients ne répondent pas tous favorablement et nous sommes souvent démunis pour évaluer le pronostic de taille.

L'efficacité à court terme du traitement par GH est évaluée par le praticien par les paramètres auxologiques à chaque consultation tels que la taille, le calcul de la vitesse de croissance sur les 12 mois précédents, ainsi que par le gain de taille évalué en DS. L'efficacité à long terme est quant à elle évaluée sur la taille adulte, en DS par rapport à la population générale ou le gain de taille total en DS.

L'objectif final du traitement est d'obtenir dans des conditions de sécurité optimales une taille adulte normale c'est-à-dire supérieure à - 2 DS et proche de la taille cible familiale.

5 - Objectifs de l'étude

L'objectif de notre travail était de rechercher des facteurs prédictifs de réponse au traitement par GH chez les patients nés SGA et ceux présentant un GHD partiel ou complet.

Cette étude nous permettra donc de connaître les influences sur la réponse au traitement par GH chez ces deux populations, de prédire un pronostic de taille, d'adapter le traitement en fonction des caractéristiques de chaque patient.

II- MATERIEL ET METHODES

1- Présentation de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle monocentrique, rétrospective, portant sur une population de 121 patients âgés de 2 à 17 ans à la mise sous GH, suivis au CHU Amiens-Picardie.

Chaque patient a été étudié pendant un an et parmi eux, 100 patients ont pu être étudiés à deux ans de traitement (Figure 2).

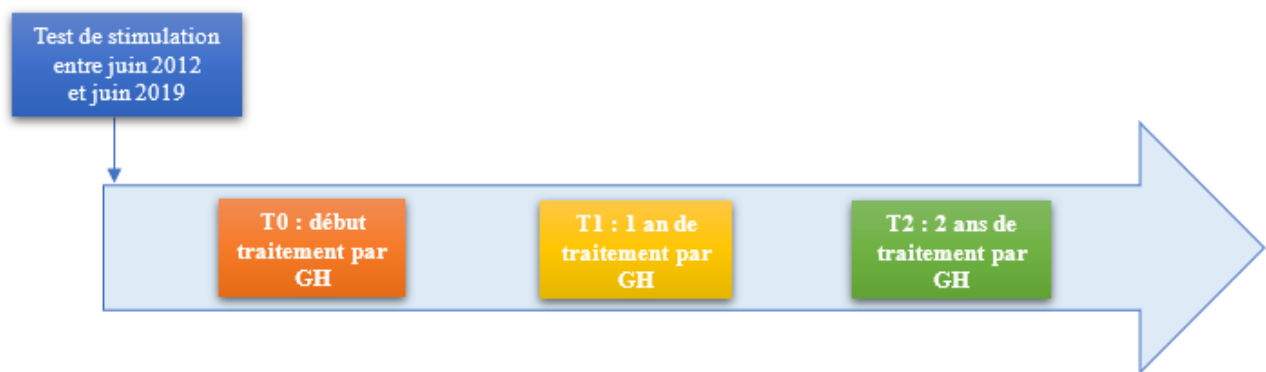


Figure 2 : Chronologie de l'étude

La réponse au traitement a été évaluée par le gain de taille en DS à T1 et T2 (à un an et deux ans de la mise en place du traitement par GH), et par la vitesse de croissance en DS à T1 et T2. Ces données ont été analysées en fonction de critères cliniques, biologiques et radiologiques : poids et taille à la naissance et à l'instauration du traitement (T0), l'indice de masse corporel (IMC), le stade pubertaire au cours du suivi, le taux d'IGF1 en DS avant traitement par GH ainsi qu'à T1 et T2, le pic de GH au test de stimulation, l'âge osseux, et la posologie d'hormone de croissance.

2- Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion :

Ont été inclus tous les patients jusqu'à 17 ans suivis en endocrinologie pédiatrique au CHU d'Amiens-Picardie pour trouble de la croissance staturale et traités par hormone de croissance dans le cadre d'un déficit en GH ou d'une petite taille à la naissance pour l'âge gestationnel, sans pathologie associée, ayant eu un test de stimulation en hôpital de jour au CHU d'Amiens entre juin 2012 (changement de la technique de dosage de GH au laboratoire du CHU à cette date) et juin 2019.

Critères de non inclusion :

Participation à une autre étude,

Parents s'opposant au traitement des données pour l'étude,

Suivi pour une autre pathologie (maladie inflammatoire, cardiopathie...)

Critères d'exclusion :

Opposition des parents,

Arrêt précoce du traitement,

Relais du suivi dans un autre centre.

Une demande d'autorisation auprès de la DRCI de l'hôpital a été réalisée.

3- Population

Dans notre centre, 296 patients suivis en endocrinologie pédiatrique ont été traités par GH à partir de juin 2012. Parmi eux, 127 ont été inclus, et 121 patients ont pu être analysés pour l'étude (Figure 3).

Toute la population de l'étude ne présentait pas de pathologie associée (absence de pathologie chronique, caryotype normal chez les filles).

La démarche diagnostique était similaire pour chaque patient : ils ont tous été reçus en hôpital de jour de pédiatrie du CHU d'Amiens-Picardie afin de réaliser un premier test de stimulation de l'axe somatotrope simple à l'insuline. Puis, après quelques semaines, un second test couplé à l'arginine-insuline, si le premier était en faveur d'une suspicion de déficit en GH. Soixante-quatre enfants ont eu deux tests.

Chaque enfant a également eu un dosage d'IGF1 au CHU avant mise sous traitement.

Notre population a été séparée en « bons » et « mauvais » répondeurs. Un bon répondeur à T1 étant un patient ayant une vitesse de croissance à au moins 1 DS à T1 et un gain de taille d'au moins 0,5 DS entre T0 et T1⁶.

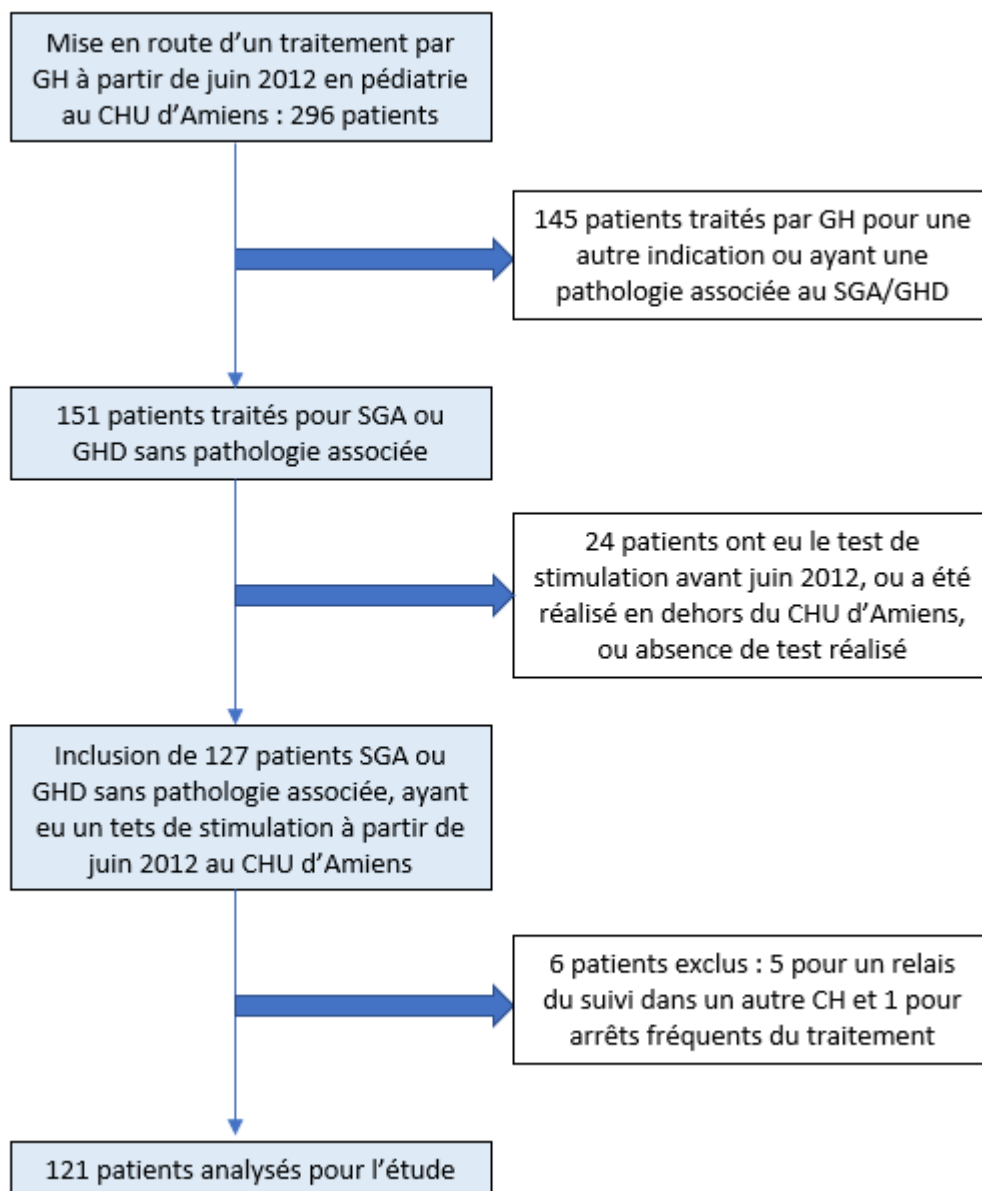


Figure 3 : Flow chart de l'étude

4- Données étudiées

Les données ont été recueillies à partir du logiciel DxCare du CHU Amiens-Picardie, enregistrées de manière anonyme.

Les patients ont été suivis tous les 6 mois environ en consultation d'endocrinologie pédiatrique, afin d'évaluer l'efficacité du traitement par GH par les mesures anthropométriques, la tolérance clinique et biologique ainsi que la compliance au traitement.

Données recueillies pour l'étude :

- Sexe
- Poids et taille de naissance (en DS) : les données de référence pour les mensurations de naissance sont celles de Usher et Mc Lean ⁷
- Taille cible familiale (en DS) calculée à partir de la formule de Tanner : [(taille du père + taille de la mère en cm)/2 ± 6,5], selon qu'il s'agit d'une fille (- 6,5) ou d'un garçon (+ 6,5)
- Indication du traitement (GHD ou SGA)
- Age (à T0, T1 et T2)
- Poids et taille en DS (à T0, T1 et T2) qui ont été reportés sur les courbes de croissance de Sempé et Pedron ⁸. La balance utilisée était toujours identique et régulièrement contrôlée. La taille était évaluée grâce à un stadiomètre.
- IMC en kg/m², transformé en DS (à T0, T1 et T2)
- Stade pubertaire selon la classification de Tanner ^{9 10} (à T0, T1 et T2)
- Dose de traitement en mg/kg/j (à T0, T1 et T2)
- Taux d'IGF1 en ng/ml, transformé en DS (à T0, T1 et T2)
- Pic de GH au test de stimulation en mUI/L
- Age osseux selon l'atlas de Greulich et Pyle¹¹, exprimé en mois de réserve de maturation osseuse (à T0, T1 et T2). L'interprétation a été faite par le même clinicien pour chaque patient.

Le laboratoire de biologie médicale du CHU d'Amiens-Picardie est accrédité pour la réalisation du dosage de la GH et de l'IGF1. La méthode de dosage utilisée est une technique par chimiluminescence réalisée sur l'analyseur Siemens Immulite 2000XPI[®].

Il est à noter que le laboratoire a réalisé une estimation de son incertitude de mesure sur ces dosages, qui s'est révélée sans impact sur l'interprétation clinico-biologique ni sur la prise en charge du patient.

5- Méthodes statistiques

Les données de notre étude ont été exploitées en utilisant des tests statistiques tels que le test de Student *t* et le test du Chi-2, χ^2 , à l'aide du logiciel Stat View.

Les variables quantitatives continues ont été analysées avec le test *t*.

Quant aux variables discontinues et aux données qualitatives, elles ont été analysées avec le test du χ^2 .

Nous avons choisi un seuil de significativité de 5%.

III- RESULTATS

Cent vingt-et-un patients ont été inclus dans notre travail. Parmi eux, 49 étaient des filles et 72 étaient des garçons. L'âge moyen à T0 était de près de 9 ans.

Concernant l'indication au traitement, 46 étaient traités pour un GHD isolé et 75 pour un SGA. Parmi les patients atteints de GHD, 41 présentaient un GHD partiel et 5 avaient un GHD complet.

Le tableau 1 décrit notre population.

	Population générale	GHD	SGA
Filles	49 (40,5%)	14 (30,4%)	35 (46,7%)
Garçons	72 (59,5%)	32 (69,6%)	40 (53,3%)
Total	121	46	75
Poids de naissance (DS)	-1,1	-0,46	-1,4
Taille de naissance (DS)	-2	-1,05	-2,6
Age moyen de la population à T0 (années)	8,95	10,78	7,8
Taille moyenne à T0 (cm ; DS)	117,07 ; -2,45	128,3 ; -2,1	110,2 ; -2,7
Poids moyen à T0 (kg ; DS)	24,74 ; -1,67	33,18 ; -1,1	19,6 ; -2
IMC à T0 (DS)	-0,2	0,51	-0,7
Moyenne de la taille cible familiale (cm ; DS)	167,6 ; -0,4	170,2 ; -0,11	165,9 ; -0,6
Ecart à la taille cible familiale (DS)	-2,07	-2,03	-2,1

Tableau 1 : Description de la population

Nous avons dans notre population 90 enfants « bons » répondeurs et 31 enfants « mauvais » répondeurs. Il y avait 32 bons et 14 mauvais répondeurs au traitement parmi les GHD et 58 bons et 17 mauvais répondeurs parmi les SGA.

1- Analyse des caractéristiques des patients en fonction de leur réponse à T0

- Sexe

Le tableau 2 représente la répartition des patients en fonction de leur réponse au traitement et de leur sexe. Il n'existait pas de différence significative de réponse en fonction du sexe ($p=0,408$).

	Bons	Mauvais	p
F	34 (37,8%)	15 (48,4%)	0,408
G	56 (62,2%)	16 (51,6%)	
Total	90	31	

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction de la réponse au traitement et du sexe

- Taille et poids de naissance

Le tableau 3 représente la moyenne des poids et des tailles de naissance en DS chez les deux populations. Il n'existait pas de dépendance significative entre ces paramètres de naissance et la réponse au traitement par GH ($p=0,764$ pour le poids et $p=0,116$ pour la taille).

Lorsque nous avons analysé ces paramètres en fonction de l'indication, nous n'avons pas retrouvé de différence significative de taille ni de poids de naissance entre les deux groupes chez les GHD ($p=0,226$ pour le poids et $p=0,948$ pour la taille), comme chez les SGA ($p=0,280$ pour le poids et $p=0,074$ pour la taille).

	Bons	Mauvais	p
PN (DS) moy \pm sd [min;max]	-1,01 \pm 0,97 [-3,4 ; 1,6]	-0,96 \pm 0,74 [-2,3 ; 1,1]	0,764
TN (DS) moy \pm sd [min;max]	-2,06 \pm 1,15 [-5,6 ; 1,5]	-1,7 \pm 0,94 [-3,3 ; 1]	0,116
PN (DS) GHD moy \pm sd [min;max]	-0,36 \pm 0,89 [-2,2 ; 1,6]	-0,71 \pm 0,87 [-2,3 ; 1,1]	0,226
TN (DS) GHD moy \pm sd [min;max]	-1,06 \pm 1,01 [-3,7 ; 1,5]	-1,04 \pm 0,9 [-2,2 ; 1]	0,948
PN (DS) SGA moy \pm sd [min;max]	-1,42 \pm 0,8 [-3,4 ; 0,1]	-1,16 \pm 0,54 [-2,2 ; -0,1]	0,280
TN (DS) SGA moy \pm sd [min;max]	-2,62 \pm 0,79 [-5,6 ; -2,01]	-2,37 \pm 0,34 [-3,3 ; -2,01]	0,074

Tableau 3 : Moyenne des paramètres de naissance en DS de chaque population

- Taille cible familiale

Le tableau 4 représente la moyenne de la taille cible familiale en DS dans chaque groupe de patient. Il n'existait pas de dépendance significative entre la taille cible familiale et la réponse au traitement par GH ($p=0,166$).

En revanche, il existait une dépendance significative avec la réponse au traitement en ce qui concerne la moyenne des différences de DS entre la taille initiale et la taille cible familiale ($p=0,0038$). L'écart entre la taille à T0 et la taille cible familiale était plus marqué chez les bons répondeurs.

	Bons	Mauvais	p
Tc (DS) moy \pm sd [min;max]	-0,33 \pm 0,82 [-2,3 ; 1,6]	-0,58 \pm 0,93 [-2,8 ; 1,5]	0,166
Ecart entre T0 et Tc (DS) moy \pm sd [min;max]	-2,22 \pm 0,93 [-4,4 ; -0,2]	-1,61 \pm 1,13 [-4 ; 0,6]	0,0038

Tableau 4 : Moyenne de la taille cible familiale de chaque population

- Indication

Le tableau 5 représente la répartition de la population en fonction de l'indication et de la réponse au traitement par GH. Nous n'avons pas trouvé de dépendance significative entre ces deux variables ($p=0,460$). La plupart des patients ont répondu favorablement après un an de traitement, quelle que soit l'indication : 77,3% des SGA et 69,6% des GHD.

	SGA	GHD	p
Bons	58 (77,3%)	32 (69,6%)	0,460
Mauvais	17 (22,7%)	14 (30,4%)	
Total	75	46	

Tableau 5 : Répartition des patients en fonction de la réponse et de l'indication au traitement par GH

- Age

Le tableau 6 représente la moyenne d'âge des patients à l'initiation du traitement par GH en fonction de leur réponse. Il existait une dépendance statistiquement significative entre l'âge de début de traitement et l'efficacité de celui-ci ($p<0,0001$). La moyenne d'âge des patients bons répondeurs était de près de 8 ans, celle des mauvais répondeurs était de près de 12 ans.

	Bons	Mauvais	p
Age T0 moy \pm sd [min;max]	7,98 \pm 4,32 [2 ; 17,2]	11,76 \pm 2,54 [4,42 ; 15,6]	<0,0001

Tableau 6 : Moyenne d'âge des patients à l'initiation du traitement

- Paramètres cliniques à T0

Le tableau 7 représente les différentes caractéristiques cliniques des deux populations à T0.

Il existait une dépendance significative avec la réponse au traitement en ce qui concerne la moyenne des tailles à l'instauration du traitement par GH des deux populations ($p=0,0032$).

Les enfants les plus petits à l'instauration du traitement ont profité davantage du traitement.

En revanche, pas de dépendance significative pour le poids à T0 ($p=0,064$), l'IMC à T0 ($p=0,086$), le stade pubertaire à T0 ($p=0,230$) ainsi que la vitesse de croissance à T0 ($p=0,089$).

	Bons	Mauvais	p
Poids en DS T0 moy ± sd [min;max]	-1,79 ± 1,09 [-4,3 ; 2]	-1,3 ± 1,64 [-2,8 ; 5]	0,064
Taille en DS T0 moy ± sd [min;max]	-2,57 ± 0,66 [-4,2 ; 0,2]	-2,11 ± 0,90 [-3,5 ; 0,2]	0,0032
IMC en DS T0 moy ± sd [min;max]	-0,4 ± 1,48 [-3,2 ; 4,75]	0,22 ± 2,31 [-2,6 ; 7,9]	0,086
Stades pubertaires T0	I: 74 (82,2%) II: 8 (8,9%) III: 7 (7,8%) IV: 1 (1,1%) V: 0	I: 20 (64,6%) II: 5 (16,1%) III: 5 (16,1%) IV: 1 (3,2%) V: 0	0,230
Vc en DS T0 moy ± sd [min;max]	-1,37 ± 1,52 [-7 ; 2,8]	-0,86 ± 1,11 [-3,8 ; 2,7]	0,089

Tableau 7 : Paramètres cliniques des deux populations à T0

- Paramètres paracliniques à T0

Le tableau 8 représente les moyennes des taux d'IGF1 et des pics de GH aux tests de stimulation, ainsi que la moyenne de la réserve d'âge osseux réalisés à T0.

Il n'existait pas de dépendance significative entre la réponse au traitement et ces paramètres paracliniques initiaux (respectivement p=0,861 ; p=0,0554 ; p=0,2239 et p=0,759).

La moyenne de réserve d'âge osseux a été calculée chez 115 enfants puisque 6 enfants présentaient une avance d'âge osseux par rapport à l'âge civil : 4 dans le groupe SGA et 2 dans le groupe GHD.

	n	Bons	Mauvais	p
Taux IGF1 en DS T0 moy ± sd [min;max]	121	-1,17 ± 1,02 [-2,7 ; 1,9]	-1,21 ± 1,12 [-3,1 ; 3,5]	0,861
Pic GH test 1 (mUI/L) moy ± sd [min;max]	121	25,95 ± 22,1 [3,3 ; 120]	17,71 ± 14,5 [0,7 ; 120]	0,0554
Pic GH test 2 moy ± sd [min;max]	64	23,11 ± 14,99 [3,8 ; 78,6]	18,50 ± 9,92 [3,2 ; 38,7]	0,2239
Réserve d'âge osseux (mois) T0 moy ± sd [min;max]	115	17,58 ± 11,33 [0 ; 52]	16,82 ± 11,45 [0 ; 36]	0,759

Tableau 8 : Paramètres biologiques et radiologique à T0

- Analyse en sous-groupe en fonction de l'indication des pics de GH

Le tableau 9 représente les taux de pics de GH en fonction de l'indication et de la réponse au traitement. Il existait une différence statistiquement significative du pic de GH chez les GHD au premier test de stimulation (p=0,044). Celui-ci était plus élevé chez les bons répondeurs au traitement. Cette différence significative n'a pas été retrouvée au deuxième test chez les GHD (p=0,132), ni chez la population de SGA (p=0,162 au test 1 et p=0,223 au test 2) même s'il y avait une tendance à des pics de GH plus élevés chez les bons répondeurs.

	Bons	Mauvais	p
Pic GH test 1 GHD (mUI/L) moy ± sd [min;max]	12 ± 4,4 [3,3 ; 19,1]	9 ± 4,7 [0,7 ; 16,7]	0,044
Pic GH test 1 SGA moy ± sd [min;max]	33,7 ± 24,13 [8,6 ; 120]	24,9 ± 15,95 [12,1 ; 65,1]	0,162
Pic GH test 2 GHD moy ± sd [min;max]	15 ± 4 [3,8 ; 20,3]	12,9 ± 4,9 [3,2 ; 18,9]	0,132
Pic GH test 2 SGA moy ± sd [min;max]	39,2 ± 16 [20,6 ; 78,6]	30,7 ± 5,84 [23,4 ; 38,7]	0,223

Tableau 9 : Moyenne des pics de GH en fonction de l'indication des deux populations

2- Paramètres cliniques à T1 et T2

La figure 4 représente l'évolution de la moyenne des tailles des deux populations au cours de l'étude. A T1, il n'existait pas de différence significative de taille : elle était de -1,53 DS chez les bons répondeurs et de -1,79 DS chez les mauvais répondeurs. En revanche, à T2, il existait une différence statistiquement significative des moyennes de taille des deux groupes : elle était de -1 DS chez les bons répondeurs et de -1,5 DS chez les mauvais répondeurs au traitement par GH.

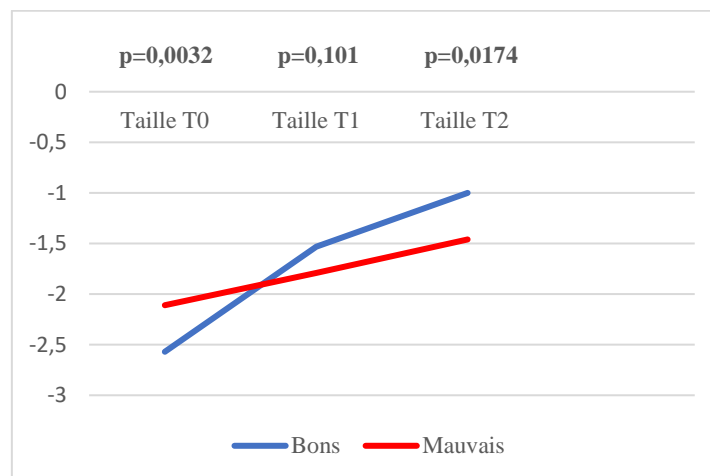


Figure 4 : Evolution de la taille en DS

Le tableau 10 représente les autres paramètres cliniques des deux populations à T1 et T2. Concernant l'écart de taille par rapport à la taille cible familiale, il n'existait pas de différence significative d'écart en DS entre la taille T1 ainsi que T2 et la taille cible familiale (p=0,593 et p=0,128) dans les deux populations.

Il existait une différence statistiquement significative de moyenne d'IMC en DS à T2 entre les deux groupes (p=0,0266). En revanche, il n'y avait pas de différence significative de moyenne

d'IMC en DS à T1 ($p=0,097$), ni des moyennes de poids à T1 et T2 des deux populations ($p=0,455$ et $p=0,604$).

En ce qui concerne le stade pubertaire, contrairement à T0, il existait une différence significative entre les deux groupes à T1 ($p=0,0053$) et T2 ($p=0,0002$). Les bons répondeurs étaient davantage prépubères à T1 et T2.

Enfin, comme attendu puisqu'à T0 l'âge était significatif, à T1 et T2 l'âge restait différent dans les deux groupes de façon statistiquement significative.

	n	Bons	Mauvais	p
$\Delta T1-Tc$ (DS) moy \pm sd [min;max]	121	-1,19 \pm 0,88 [-3,5 ; 1,1]	-1,29 \pm 1,11 [-3,55 ; 0,8]	0,593
$\Delta T2-Tc$ (DS) moy \pm sd [min;max]	100	-0,56 \pm 0,86 [-2,7 ; 1,4]	-0,88 \pm 0,80 [-2,5 ; 0,5]	0,128
Poids T1 (DS) moy \pm sd [min;max]	121	-1,05 \pm 1,25 [-3,2 ; 4,6]	-1,24 \pm 1,13 [-2,7 ; 3,2]	0,455
Poids T2 (DS) moy \pm sd [min;max]	100	-0,75 \pm 1,05 [-3,3 ; 2,8]	-0,88 \pm 0,93 [-2,6 ; 1,5]	0,604
IMC T1 (DS) moy \pm sd [min;max]	121	-0,4 \pm 1,56 [-3,2 ; 6,7]	0,21 \pm 2,29 [-2,6 ; 7,9]	0,097
IMC T2 (DS) moy \pm sd [min;max]	100	-0,27 \pm 1,42 [-3,2 ; 6]	0,65 \pm 2,46 [-2,2 ; 9,5]	0,0266
Puberté T1 n (%)	n total: 121	n: 90 I: 67 (74,5%) II: 3 (3,3%) III: 16 (17,8%) IV: 3 (3,3%) V: 1 (1,1%)	n: 31 I: 14 (45,2%) II: 7 (22,6%) III: 7 (22,6%) IV: 2 (6,4%) V: 1 (3,2%)	0,0053
Puberté T2 n (%)	n total: 100	n: 78 I: 48 (61,5%) II: 9 (11,5%) III: 8 (10,3%) IV: 8 (10,3%) V: 5 (6,4%)	n: 22 I: 5 (22,7%) II: 4 (18,2%) III: 11 (50%) IV: 0 V: 2 (9,1%)	0,0002

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques des deux groupes à T1 et T2

3- Evolution de la croissance au cours de l'étude

La figure 5 représente l'évolution des vitesses de croissance des deux populations au cours de l'étude, et la figure 6 représente les gains de taille en DS au cours de l'étude.

Compte tenu des critères de réponse au traitement définis dans cette étude, le gain de taille en DS entre T0 et T1 ainsi que la vitesse de croissance à T1 étaient, comme attendu, différents de façon significative entre les deux groupes ($p<0,0001$). Les bons répondeurs ont gagné plus d'une DS entre T0 et T1 et avaient une vitesse de croissance moyenne de 4,52 DS alors que les mauvais n'ont gagné que 0,3 DS en taille et avaient une vitesse de croissance moyenne de 1,18 DS.

Concernant la vitesse de croissance à T2, elle est restée différente de façon statistiquement significative dans les deux groupes ($p=0,0036$; Figure 5).

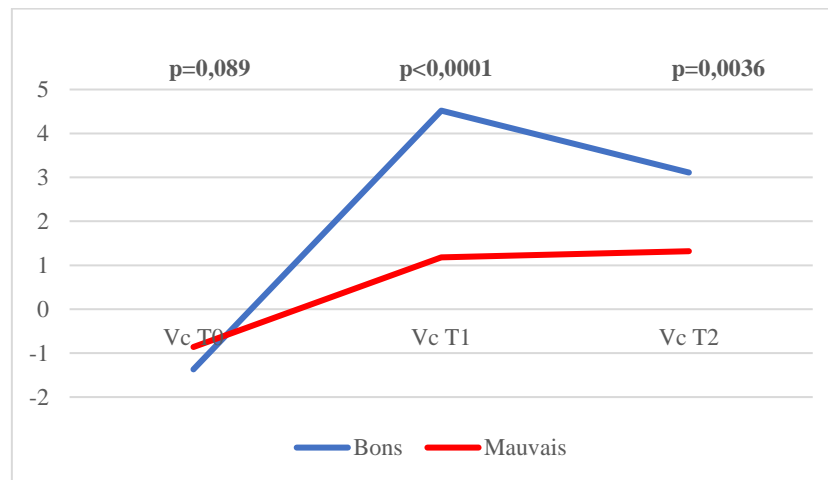


Figure 5 : Evolution de la vitesse de croissance en DS

Les bons réponders étaient ceux qui ont le plus accéléré leur vitesse de croissance puisque la variation de la vitesse de croissance entre T0 et T1 était significativement plus élevée dans le groupe bons réponders : variation de 5,89 DS entre T0 et T1 chez les bons, alors que celle des mauvais est de 2,04 DS ($p<0,0001$). L'indication du traitement n'a pas influencé cette donnée. En effet, l'analyse en sous-groupe d'indication n'a pas retrouvé de résultats différents entre les deux groupes ($p=0,826$).

Lors de la deuxième année de traitement, le gain de taille n'était pas significativement différent entre les deux populations ($p=0,0738$). En revanche, lorsque nous avons analysé le gain entre T0 et T2, celui-ci était significatif ($p<0,0001$; Figure 6).

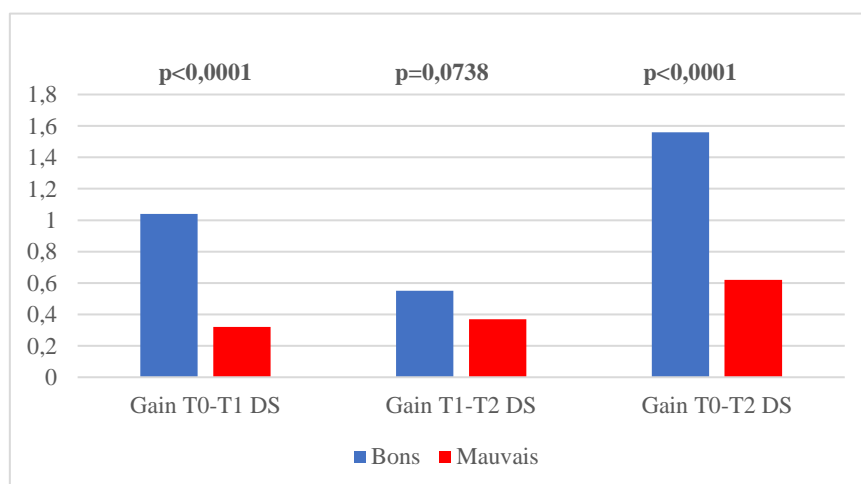


Figure 6 : Evolution des gains de taille en DS

4- Evolution des paramètres paracliniques au cours de l'étude

- L'IGF1 à T1 et T2 et évolution en cours d'étude

Le tableau 11 représente les taux d'IGF1 en DS à T1 et T2 ainsi que l'évolution des moyennes d'IGF1 sous traitement par rapport au taux initial en DS.

Il n'existait pas de différence significative en ce qui concerne les taux d'IGF1 des deux populations au cours de l'étude ($p=0,353$ à T1 et $p=0,127$ à T2).

Concernant la variation moyenne du taux d'IGF1, elle était d'environ +2 DS dans les deux populations aux deux temps. Il n'existait donc pas de différence significative de variation d'IGF1 à T1 et T2 (respectivement, $p=0,323$ et $p=0,635$).

	Bons	Mauvais	p
IGF1 T1 en DS moy \pm sd [min;max]	1,01 \pm 1,15 [-1,5 ; 4,8]	1,25 \pm 1,27 [-0,8 ; 4,2]	0,353
IGF1 T2 en DS moy \pm sd [min;max]	1,1 \pm 1,21 [-1,9 ; 4,3]	1,58 \pm 1,38 [-0,9 ; 5,4]	0,127
ΔIGF1 T0-T1 en DS moy \pm sd [min;max]	2 \pm 1,13 [-1,3 ; 4,4]	2,33 \pm 1,93 [-2,5 ; 6,3]	0,323
ΔIGF1 T0-T2 en DS moy \pm sd [min;max]	2,08 \pm 1,39 [-2,8 ; 5,6]	2,23 \pm 1,59 [-1,1 ; 7,5]	0,635

Tableau 11 : Evolution de l'IGF1 au cours de l'étude

- Evolution de l'âge osseux

Le tableau 12 représente la variation de la réserve d'âge osseux au cours de l'étude. Un résultat négatif signifie l'accélération de la maturation osseuse ; à l'inverse, un résultat positif signifie un retard de maturation osseuse. Il n'existait pas de différence significative de maturation osseuse au cours de l'étude chez les deux populations ($p>0,05$ aux deux temps).

	Bons	Mauvais	p
Δ Réserve d'âge osseux (mois) T0-T1 moy \pm sd [min;max]	1,46 \pm 7,41 [-14 ; 20]	0,09 \pm 9,66 [-19 ; 15]	0,623
Δ Réserve d'âge osseux (mois) T0-T2 moy \pm sd [min;max]	-1,45 \pm 11,65 [-27 ; 20]	-1,7 \pm 9,52 [-18 ; 9]	0,951

Tableau 12 : Evolution de la réserve de maturation osseuse

5- Posologie de traitement par GH au cours de l'étude

Le tableau 13 représente les posologies moyennes de traitement par GH dans les deux groupes et aux différents temps de l'étude. Il n'existait pas de différence significative de posologie dans les deux groupes ($p=0,985$ à T0, $p=0,654$ à T1 et $p=0,405$ à T2).

	Bons	Mauvais	p
Posologie T0 (mg/kg/j) moy ± sd [min;max]	0,038 ± 0,003 [0,032 ; 0,047]	0,038 ± 0,005 [0,024 ; 0,05]	0,985
Posologie T1 moy ± sd [min;max]	0,041 ± 0,005 [0,028 ; 0,06]	0,040 ± 0,009 [0,01 ; 0,059]	0,654
Posologie T2 moy ± sd [min;max]	0,044 ± 0,007 [0,033 ; 0,067]	0,042 ± 0,01 [0,01 ; 0,06]	0,405

Tableau 13 : Posologie de traitement au cours de l'étude

IV- DISCUSSION

Notre population était composée de 121 enfants âgés de 2 à 17 ans à l'initiation du traitement par GH dans le cadre d'un déficit en GH ou d'une petite taille pour l'âge gestationnel.

Notre travail a permis de mettre en évidence l'impact de certains facteurs sur la réponse au traitement par GH :

- Nous avons constaté que les filles et les garçons avaient autant de chance de répondre favorablement à un traitement par GH;
- L'indication, avoir une petite taille en lien avec un GHD ou un SGA, n'avait pas d'impact sur le pronostic de réponse au traitement.
- En revanche, plus le traitement était débuté précocement, plus la réponse au traitement était satisfaisante avec un gain de taille augmenté ; et ce, d'autant plus si la puberté n'avait pas débuté dans les premières années de traitement.
- Plus l'enfant était petit à l'initiation du traitement plus il en a tiré profit. La taille cible familiale analysée de manière isolée n'avait pas d'impact sur le pronostic ; en revanche, la différence entre la taille à l'initiation du traitement et la taille cible familiale s'est révélée être un facteur important à prendre en compte.
- Les éléments paracliniques étudiés ne permettaient pas de prévoir la réponse au traitement.
- Enfin, dans notre travail, nous ne mettions pas en évidence de différence significative en termes de posologie de traitement entre le groupe des bons et celui des mauvais répondeurs.

Ces facteurs nous permettent de définir un profil de « bon » et de « mauvais » répondeur au traitement par GH.

Parmi notre population de bons répondeurs, le patient ayant eu le meilleur gain en DS à T1 était un garçon âgé de presque 4 ans à l'initiation du traitement par GH, traitement mis en place pour GHD partiel, suivi pendant un an. Sa taille à T0 était à -2,5 DS soit à -3,6 DS de sa taille cible familiale et sa vitesse de croissance à -1,5 DS. Il avait une réserve de maturation osseuse de deux ans par rapport à son âge civil et une IGF1 située à -1,7 DS à T0. Après un an de traitement par GH, sa vitesse de croissance est passée à +10 DS permettant ainsi de retrouver une taille à -0,3 DS soit un gain de 2,2 DS, et donc de se rapprocher à -1,4 DS de sa taille cible familiale. L'IGF1 était passée à 2,3 DS.

A l'inverse, le patient ayant eu un gain de taille minimal parmi la population de mauvais répondeurs était une jeune fille âgée de 12 ans à l'initiation du traitement par GH pour un GHD partiel et déjà entrée en puberté puisqu'au stade S3 bilatérale à T0. Sa taille à T0 était à -2,8 DS soit à -2,2 DS de sa taille cible familiale ; à T1, elle atteignait -2,9 DS soit aucun gain de taille en DS et sa vitesse de croissance était inchangée, de -0,2 DS après un an de traitement par GH. Elle avait une réserve de maturation osseuse initiale de 20 mois, à T1 elle était de 26 mois. Quant à l'IGF1, elle est passée de -1 DS à +2 DS en un an.

Concernant la durée de notre étude, le choix de sa réalisation sur deux ans se basait sur la littérature qui a démontré que la croissance de rattrapage s'effectuait principalement durant la première année de traitement. En effet, Rappaport et al.¹² ont évalué l'efficacité du traitement à la GH chez les enfants GHD traités avant l'âge de 3 ans dans une étude prospective multicentrique incluant 49 enfants (22 filles et 27 garçons) traités pendant 5 ans. Leurs résultats ont montré que le gain de taille de la première année était le paramètre le plus prédictif.

Il en est de même dans l'étude réalisée par Ranke et al.¹³ chez 161 enfants SGA, qui a montré un lien entre le gain de taille durant la première année de traitement et la taille finale.

Nous avons montré dans notre travail une différence significative de gain de taille dans le groupe bons par rapport au groupe mauvais lors de la première année de traitement, mais cette différence n'était pas retrouvée durant la deuxième année de traitement.

Il est primordial de réussir cette première année de traitement. En pratique, il faut donc insister auprès des parents et du patient sur l'importance de l'observance durant cette première année.

Ainsi le gain de taille et la vitesse de croissance durant la première année de traitement pourraient être un facteur pronostic de la réponse à long terme.

Dans notre cohorte, la plupart des patients ont répondu favorablement après un an de traitement, quelle que soit l'indication : 77,3% des SGA et 69,6% des GHD.

Les résultats sont variables dans la littérature.

Tout comme dans notre travail, de nombreuses études ont montré que le traitement par GH est efficace en cas de GHD mais également en cas de SGA ce qui a permis d'avoir cette AMM en France en juin 2003⁵.

En France, une étude randomisée¹⁴, traitement par GH versus absence de traitement, a été menée chez 168 adolescents nés SGA (jeunes filles âgées de plus de 10 ans et demi et jeunes

garçons de plus de 12 ans et demi et dont le stade pubertaire selon Tanner était I ou II). Celle-ci a pu montrer une différence significative en termes de taille adulte : - 2,1 DS \pm 0,1 dans le groupe traité contre - 2,7 DS \pm 0,9 DS dans le groupe non traité ($p < 0,005$) ; et en terme de gain de taille (+ 1,1 DS \pm 0,9 DS contre + 0,5 DS \pm 0,8 DS, $p = 0,002$).

Contrairement à notre travail, certains auteurs ont montré que la réponse au traitement est différente en fonction de l'étiologie du retard de croissance. Lee et al.¹⁵ ont étudié la réponse au traitement par hormone de croissance, à un et deux ans, chez des enfants nés SGA, des enfants présentant un GHD isolé ou un déficit hypophysaire multiple ainsi que des enfants avec petite taille idiopathique, cette dernière indication n'étant pas autorisée en France. Ce groupe était donc plus hétérogène que celui de notre travail. Toutefois une analyse par sous-groupe diagnostique nous a permis de comparer les résultats de ces deux études. À un an, les enfants nés SGA ont répondu favorablement au traitement avec un gain de taille de +0,64 DS ; ce gain était de +0,57 DS chez les enfants atteints de GHD ($p = 0,001$). À deux ans de traitement par GH, la variation moyenne de la taille par rapport à la valeur initiale était de +0,97 DS pour les patients atteints de GHD et de +1,03 DS pour les patients nés SGA ($p = 0,047$). Lee et al. ont donc montré que les enfants SGA bénéficieraient davantage du traitement par GH.

A l'inverse, une étude comparant la réponse au traitement par GH chez des patients GHD et SGA, réalisée par Al Shaikh et al.¹⁶, a montré que les deux groupes de patients avaient une amélioration significative de la taille en DS après un an et trois ans de traitement par GH ; le gain était significativement plus élevé chez les patients GHD.

Cette discordance de réponse au traitement en fonction de l'indication, dans la littérature mais également avec les résultats de notre étude, peut être en lien avec les difficultés diagnostiques de GHD.

En effet, les tests pharmacologiques sont supra physiologiques ce qui surestime probablement le diagnostic de GHD. Leur fiabilité a d'ailleurs fait l'objet de nombreuses controverses dans la littérature¹⁷.

De multiples études ont démontré que les tests de stimulation de la GH sont peu reproductibles. Loche et al.¹⁸ ont étudié la reproductibilité du test chez 33 enfants prépubères de petite taille qui avaient présenté un pic < 20 mUI/l aux deux tests de stimulation. Après 1 à 6 mois, tous les enfants ont eu une réévaluation de la sécrétion de GH. Aucun enfant n'avait reçu de thérapie par GH ni n'était entré en puberté. Les auteurs rapportent une mauvaise reproductibilité, puisque 28 des 33 enfants (85%) ont répondu au troisième test avec un

pic >20 mUI/l.

De plus, le seuil établi pour définir le GHD est utilisé indépendamment du test et des caractéristiques du patient bien qu'il soit démontré que le pic de GH peut varier en fonction du stimulus donné, du stade pubertaire et de l'état nutritionnel ¹⁹. Dans notre travail les tests utilisés étaient systématiquement une hypoglycémie insulinique lors du premier test et une stimulation par arginine/insuline au second test. Ainsi, nous avons limité la variabilité.

Notre analyse des pics de GH, n'a pas mis en évidence de différence significative entre les groupes de réponse au traitement ($p>0,05$).

Lorsque nous avons analysé les pics de GH en sous-groupe d'indication et contrairement à nos attentes, nous avons constaté une tendance à un pic plus élevé chez les bons répondeurs suivis pour un GHD.

Benothman et al.²⁰ ont recherché s'il existait un impact du pic de GH lors des épreuves de stimulation sur la réponse au traitement chez 30 enfants suivis pour GHD : le gain sous traitement ne dépendait ni du pic de GH ni du caractère partiel ou total du GHD.

Il serait intéressant d'étudier ces données dans la population des GHD non idiopathiques par rapport aux GHD dits idiopathiques et peut être uniquement biologiques.

Notre étude n'a pas retrouvé de différence significative de réponse au traitement en fonction du sexe.

Ceci est en accord avec l'étude menée par Witkowska-Sędek et al.²¹ chez 75 enfants prépubères (28 filles et 47 garçons) atteints de GHD. Après un an de traitement par GH, la taille moyenne des filles en DS était de $-1,98 \pm 0,56$ et celle des garçons de $-2,01 \pm 0,57$; soit respectivement un gain de taille en DS à $+ 0,26$ et $+ 0,27$ ($p>0,05$). En ce qui concerne la vitesse de croissance en cm/an, elle était de $8,6 \pm 1,2$ chez les filles et $9,0 \pm 1,4$ chez les garçons ($p>0,05$). Il en est de même après deux ans de traitement, le sexe n'a pas influencé de manière significative la réponse au traitement.

Dans une autre étude similaire, Rose et al.²² ont montré qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les sexes en ce qui concerne la vitesse de croissance et le gain de taille après 2 ou 3 ans de thérapie par GH chez 147 enfants atteints de GHD.

Les résultats de Ross et al.²³ dans une étude observationnelle comportant 5797 patients (dont 870 enfants présentant un GHD et 360 nés SGA) sous GH, vont dans le même sens. En effet, l'analyse des résultats a montré qu'il n'y avait pas de différence significative de réponse au traitement par GH quel que soit le sexe chez les patients atteints de GHD à un an et deux ans de traitement ($p>0,005$). En revanche, pour les sujets nés SGA, le gain de taille en DS au

cours de la première année de traitement était significativement plus élevé chez les garçons que chez les filles (0,69 contre 0,53 ; $p=0,016$). Il n'existait pas de différence à deux ans de traitement ($p>0,005$).

Conformément aux données de la littérature, nous avons retrouvé une dépendance statistiquement significative entre l'âge de début de traitement et l'efficacité de celui-ci ($p<0,0001$). La moyenne d'âge des patients bons répondeurs était de près de 8 ans, celle des mauvais répondeurs d'environ 12 ans.

Ross et al. ont souligné l'importance de commencer le traitement à un stade précoce²³. Dans ce travail, les enfants ont été stratifiés par âge au début du traitement (<11 ou ≥ 11 pour les garçons, <10 ou ≥ 10 pour les filles). Chez les sujets atteints de GHD, le gain de taille en DS était plus élevé chez les plus jeunes à un an et deux ans de traitement par GH quel que soit le sexe : à un an de traitement, le gain de DS était de $0,75 \pm 0,52$ vs $0,41 \pm 0,36$ chez les garçons et $0,78 \pm 0,54$ vs $0,48 \pm 0,40$ chez les filles, et à deux ans, le gain était de $1,20 \pm 0,68$ vs $0,85 \pm 0,54$ chez les garçons et $1,25 \pm 0,65$ vs $0,91 \pm 0,58$ chez les filles ($p<0,0001$). Chez les sujets nés SGA, un gain de taille plus important est retrouvé chez les patients de sexe masculin ayant débuté le traitement à un âge plus précoce, à un an ($p<0,0001$) et deux ans de traitement ($p=0,0005$).

Dans ce même travail, Ross a réalisé une analyse en sous-groupe des patients GHD en fonction de leur stade pubertaire (prépubère, pubertaire, ou devenu pubertaire au cours de l'étude). Tout comme les résultats de notre étude, Ross a montré que le gain de taille en DS était plus important au cours des deux années de traitement chez les sujets prépubères ($0,64 \pm 0,53$ à un an et $1,15 \pm 0,73$ à deux ans), que ceux déjà pubères à l'initiation du traitement ($0,48 \pm 0,36$ à un an et $0,95 \pm 0,56$ à deux ans) ou en transition de prépubère à pubère au cours de la période d'étude ($0,50 \pm 0,41$ à un an et $0,94 \pm 0,53$ à deux ans).

En effet, dans notre travail, la plupart des patients du groupe bons répondeurs, étaient prépubères : 82,2% vs 64,6% à T0, 74,5% vs 45,2% à T1 et 61,5% vs 22,7% à T2.

Notre analyse avait mis en évidence l'absence de différence significative à T0 ($p=0,230$), mais une différence statistiquement significative à T1 et T2 (respectivement, $p=0,0053$ et $p=0,0002$).

Il y avait une proportion plus élevée de patients entrés en puberté entre T0 et T1 dans le groupe mauvais répondeurs : 19,4% vs 7,7% dans le groupe bons répondeurs. Parmi eux, dans le groupe bons répondeurs, 5 filles et 2 garçons sont entrés en puberté entre T0 et T1 ; alors

que dans le groupe mauvais répondeurs la majorité des patients débutants leur puberté entre T0 et T1 étaient des garçons (2 filles et 4 garçons). Or, nous savons que le démarrage de la croissance pubertaire est, chez la fille, synchrone des premiers signes pubertaires. Chez le garçon, il est retardé d'environ un à deux ans par rapport aux premiers signes pubertaires ¹. Nous pouvons supposer que la majorité des patients qui sont entrés en puberté à T1 parmi les bons répondeurs ont déclenché leur pic de croissance pubertaire contrairement à ceux du groupe mauvais répondeurs.

De plus, à T2, plus de la moitié de la population chez les mauvais répondeurs est en deuxième partie de puberté avec 9 % de puberté achevée alors que chez les bons, plus de 70 % sont encore en début de puberté, avec donc, un potentiel de croissance encore conséquent. Cela va dans le même sens que le constat préalable de nécessité de débiter tôt afin d'assurer de meilleures réponses au traitement.

Faire accélérer la vitesse de croissance chez les prépubères est, sans doute, moins difficile qu'au moment de la puberté, où il existe déjà physiologiquement, un pic de croissance. Il faudrait alors faire progresser une croissance qui est déjà accélérée.

Annemieke et al.²⁴ ont montré que, dans une population pubère ayant une très petite taille à l'initiation du traitement par GH (<140cm), la mise en place d'un traitement par analogue de la GnRH, afin de freiner la puberté, a permis de gagner une taille adulte similaire par rapport aux enfants qui ont commencé la puberté à plus de 140 cm et ayant reçu la GH seulement ($p=0,795$). Ceci amènerait à envisager de freiner la puberté chez les patients en début de traitement et qui amorcent leur développement pubertaire. Toutefois, actuellement en France, cette pratique n'est pas autorisée en dehors de situations très particulières qui doivent être discutées avec des comités d'experts.

Néanmoins, certains adolescents pubères peuvent parfois répondre favorablement au traitement. Pour exemple, le cas d'un de nos patients âgé de 17 ans à l'initiation du traitement pour GHD partiel, dont la puberté avait tout juste débuté (G2), sans déficit gonadotrope associé. Il présentait donc un retard pubertaire simple avec un déficit somatotrope fonctionnel. Ce patient présentait à T0 une taille à -3,4 DS et à -4 DS de sa taille cible familiale. Après un an de traitement, sa taille se situait à -1,25 DS donc à -1,85 DS de sa taille cible familiale, soit un gain de taille de +2,15 DS en un an. Sa vitesse de croissance est passée de -0,6 DS à T0 à +14,3 DS à T1.

Nous avons retrouvé une dépendance entre la moyenne des tailles à l'instauration du traitement par GH des deux populations et la réponse au traitement ($p=0,0032$). Les bons répondeurs avaient une taille moyenne initiale en DS moindre que celle des mauvais répondeurs : $-2,57 \pm 0,66$ vs $-2,11 \pm 0,90$. Ceci est en accord avec les résultats du travail de Rappaport et al. qui ont montré que le gain de taille était négativement corrélé avec la taille en DS au début du traitement ($r = -0,6$; $p < 0,005$)¹². En revanche, à T1 nous ne retrouvions plus de différence de taille entre les groupes. Ceci est expliqué par le fait que les bons répondeurs ont accéléré davantage leur taille que les mauvais répondeurs, comme le montraient les résultats significatifs de gain de taille entre T0 et T1 et de vitesse de croissance à T1. Après deux ans de traitement, les tailles sont de nouveau significativement différentes entre les deux populations. En effet, les bons répondeurs ont continué d'accélérer davantage leur croissance puisque la vitesse de croissance était également significative entre les deux groupes à T2 ($p=0,0036$).

Concernant la taille cible familiale et la taille de naissance, nos résultats sont également en accord avec ceux de Rappaport et al. qui ont montré qu'il n'y avait aucune influence significative de la petite taille de naissance associée, ni de la taille cible des parents. En effet, nous n'avons pas trouvé de différence significative de moyenne de taille cible familiale ou de taille et de poids de naissance dans nos deux populations, et ce, quelle que soit l'indication. Autrement dit, naître avec une plus petite taille ou un plus petit poids en ayant un GHD ou un SGA n'aura pas d'incidence sur la réponse au traitement par GH.

En revanche, nous avons montré une dépendance significative avec la réponse au traitement en ce qui concerne la différence entre la taille initiale et la taille cible familiale. L'écart en DS était plus élevé chez les bons répondeurs : $-2,22 \pm 0,93$ vs $-1,61 \pm 1,13$ ($p=0,0038$).

Cette différence significative d'écart entre la moyenne des tailles des patients et de taille cible familiale n'était pas retrouvée à T1 et T2 : les bons répondeurs se sont rapidement rapprochés de leur taille cible. Il est donc important de demander, lors de l'interrogatoire de la première consultation, la taille des parents.

Concernant l'IGF1, nous avons constaté que les taux ont augmenté, contrairement à nos attentes, de manière similaire dans les deux groupes : la moyenne d'IGF1 dans le groupe bons répondeurs est passée de $-1,17$ DS $\pm 1,02$ initialement à $1,01$ DS $\pm 1,15$ à T1 et $1,1$ DS $\pm 1,21$ à T2 ; chez les mauvais répondeurs, elle est passée de $-1,21$ DS $\pm 1,12$ à l'instauration du traitement à $1,25$ DS $\pm 1,27$ à T1 et $1,58$ DS $\pm 1,38$ à T2 ($p>0,05$).

La variation du taux d'IGF1 entre l'initiation du traitement et celui après un an et deux ans de traitement a également été identique dans les deux groupes.

Lanes et Jakubowicz²⁵ ont étudié la relation entre le taux d'IGF1 et la réponse au traitement par GH chez 24 patients. Comme dans notre travail, leurs résultats ont montré l'absence de corrélation entre l'augmentation de l'IGF-1 en DS et le changement de taille.

La production d'IGF1 hépatique est stimulée par l'hormone de croissance, mais régulée par la nutrition. La restriction des apports alimentaires engendre une réduction des récepteurs hépatiques de la GH associée à une diminution de l'activité de la voie de transduction JAK2-STAT5b qui médie la transcription du gène de l'IGF1 par la GH. La restriction alimentaire est également responsable d'une diminution dans la circulation des protéines porteuses de l'IGF1(IGFBP3). L'IGF1 est alors dégradée plus rapidement. Les concentrations plasmatiques de l'IGF-I varient donc selon l'état nutritionnel. Cette variation est rapide.

De plus, selon la qualité des protéines consommées, les taux d'IGF1 varient. L'apport de protéines riches en acides aminés essentiels est corrélé positivement au taux d'IGF1. Le taux d'IGF1 n'est donc pas un bon marqueur d'efficacité au traitement par GH en l'absence d'une évaluation nutritionnelle précise.

En ce qui concerne l'âge osseux, un retard constitue un «potentiel de croissance», une meilleure chance de rattrapage statural.

Néanmoins, notre étude n'a pas montré d'influence de la réserve osseuse sur la réponse au traitement. En effet, elle était à T0 de $17,58 \pm 11,33$ mois chez les bons et de $16,82 \pm 11,45$ mois chez les mauvais répondeurs ($p=0,759$).

La maturation osseuse de T0 à T1 et de T0 à T2 s'est faite de façon similaire dans les deux groupes. Il n'y a pas eu d'accélération plus importante de la maturation osseuse chez les bons répondeurs.

Ceci est concordant avec les résultats de Moon et Ko²⁶ qui ont montré l'absence de progression significative de l'âge osseux chez une population pédiatrique ayant eu un gain de taille significatif après traitement par GH. Les auteurs ont conclu que la croissance significative observée après traitement par GH ne résultait pas d'une progression de la maturation osseuse.

Dans notre population, l'âge osseux était avancé chez deux patients GHD. Or dans cette étiologie, il est classiquement décrit un retard de maturation osseuse. Leur avance était liée à leur surcharge pondérale. En effet, l'un avait un IMC à +5,6 DS et l'autre à +7,9 DS à T0.

Dans une étude ²⁷ menée chez 232 enfants en surpoids ou obèses, les auteurs ont montré que la prévalence de l'âge osseux avancé, augmentait de manière significative à mesure que les percentiles de taille, de poids, de tour de taille et d'IMC augmentaient.

Concernant la posologie de traitement, nous n'avons pas trouvé de différence significative dans les deux groupes. Elle était en moyenne de 0,038 mg/kg/j dans notre étude. Les doses étant réglementées, elles étaient finalement assez peu différentes dans les deux groupes.

A la différence de notre travail, Cohen et al.²⁸ ont observé un effet dose-réponse de la GH sur la vitesse de croissance et le gain de taille. Dans leur travail, 111 enfants GHD ont été randomisés afin de recevoir le traitement par GH à différentes doses (faible : 0,025 mg/kg/j, moyenne : 0,05 mg/kg/j et élevée : 0,1 mg/kg/j). Les patients ayant reçu une posologie moyenne et élevée ont eu une meilleure réponse sur la vitesse de croissance à un an de traitement contrairement à ceux ayant reçu une faible dose de GH ($p < 0,01$). En revanche, cette différence significative n'est pas retrouvée à deux ans de traitement. De façon similaire, le gain de taille en DS au cours de l'étude est moindre dans le groupe à faible dose de traitement contrairement aux deux autres groupes de façon significative ($p < 0,01$).

Le traitement par GH est contraignant, car nécessite des injections quotidiennes parfois difficiles à faire accepter aux enfants.

Dans notre cohorte de patients, il y a eu deux cas de mauvaise observance. Le premier, une jeune fille née SGA, âgée de 9 ans à l'instauration du traitement. Plusieurs injections non réalisées, surtout la première année de traitement. A T1, cette patiente n'observe aucun gain de taille en DS, et à T2, un gain de seulement 0,7 DS. Le deuxième patient, un adolescent âgé de 14 ans et demi à T0 qui présentait une taille à -1,5 DS. Après un an de traitement bien conduit, il a pu gagner 1,2 DS lui permettant de se situer à 0,9 DS de sa taille familiale. La deuxième année de traitement, ce même patient a eu de nombreux oublis d'injection de GH, et a eu un gain de seulement 0,15 DS en taille.

Une patiente parmi les mauvais répondeurs, une petite fille âgée de 4 ans et demi à l'initiation du traitement par GH, atteinte de GHD partiel, présentant à T0 une taille à -3 DS, qui ne s'est pas améliorée à T1 avec une taille qui persistait dans le même couloir. Après placement de cette petite fille en famille d'accueil, à T2 sa taille se situait à -1,6 DS soit un gain de 1,4 DS et une vitesse de croissance à +2,9 DS, alors qu'à T1 il n'y avait aucun gain de taille et la vitesse de croissance était de -0,8 DS. Ceci met en évidence l'importance de la prise en compte du milieu familial, lorsqu'un tel traitement est initié (injections réalisées par une infirmière à domicile si besoin...).

Ces cas de mauvaise observance et de contexte social précaire font partie des limites de notre étude.

Ainsi Desrozières et al.²⁹, dans une étude menée chez 631 enfants, ont rapporté l'influence du niveau d'observance sur la vitesse de croissance. En effet, chez les patients les moins observants, les vitesses de croissance étaient significativement inférieures à celles des patients qui manquaient le moins d'injection de GH. Cette étude confirme l'importance de l'observance du patient et de son entourage.

D'autres limites sont présentes dans notre étude, notamment celle qui concerne le dosage de l'IGF1. En effet, le laboratoire de notre CHU a modifié sa méthode de dosage en juin 2017 ce qui pourrait impacter la comparabilité des dosages à T0. De plus, les dosages à T1 et T2 ont été réalisés hors CHU puisque les bilans de suivi des patients sont habituellement réalisés dans des laboratoires de ville. Ce biais a été limité par l'expression des taux à T0, T1 et T2 en DS par rapport aux valeurs de référence de chaque technique.

Enfin, le caractère rétrospectif de l'étude ainsi que le nombre de patients font également partie des limites de notre travail. En effet, le nombre limité d'enfants ne nous a pas permis de réaliser une analyse en sous-groupe de population telle que : GHD complet versus GHD partiel, ainsi que GHD isolé versus GHD associé à SGA.

Cette présente étude nous a amené à tirer certaines conclusions. Cependant d'autres essais sur un plus grand nombre d'individus, permettrait d'avoir une analyse plus fine des caractéristiques de chaque population.

Nous avons tenté de suivre la croissance de nos patients au-delà de deux ans afin de voir si la prédiction du gain de taille de la première année, vue précédemment est également constatée dans notre population. En effet, ce sont surtout ceux ayant bien répondu à T1 qui ont continué à grandir après plusieurs années de traitement.

Parmi eux, un garçon âgé de presque 3 ans à l'instauration du traitement pour GHD complet, qui présentait une taille initiale à -2,8 DS et se situait à -3,05 DS de sa taille cible familiale avec une vitesse de croissance à -3,5 DS. Après un an de traitement, sa taille s'est accélérée avec une vitesse de croissance à +7,5 DS et un gain de taille de +2 DS. Ce rattrapage s'est poursuivi chaque année, jusqu'à présent, soit 6 ans après le début du traitement, le patient présente une taille située à +1,7 DS soit +1,45 DS au-dessus de la taille cible familiale.

Un second cas parmi d'autres : une fille âgée de 4 ans qui présentait une taille à -2,8 DS à T0 soit à -2,45 DS de sa taille cible et une vitesse de croissance à -1,7 DS, traitée pour SGA.

Après un an de traitement, sa croissance s'est accélérée avec un gain de taille de +1,6 DS. Cette accélération s'est poursuivie chaque année jusqu'à ce jour soit à 5 ans de l'instauration du traitement, avec une vitesse de croissance à +6 DS et une taille située à +1,55 DS soit 1,9 DS au-dessus de sa taille cible familiale.

V- CONCLUSION

La petite taille est souvent difficilement acceptée par l'enfant. C'est d'ailleurs ce qui amène fréquemment les familles à consulter : leur enfant, plus petit que ses camarades de classe, est souvent l'objet de moqueries. De plus, la littérature rapporte qu'être petit est associé à des difficultés intellectuelles, d'apprentissage, psychologique et à des difficultés sociales.

Ces difficultés sont améliorées après un traitement par GH grâce au gain de taille engendré. Des scores de performance intellectuelle sont significativement améliorés pendant le traitement ^{30 31}. D'autres bénéfices du traitement par GH sont connus notamment une augmentation de la masse musculaire et une diminution de la masse grasse ³².

Le traitement par GH est contraignant mais peut apporter un bénéfice aux patients que ce soit en termes de taille mais également en termes d'épanouissement psychologique et social. Il est donc important de pouvoir prédire l'efficacité du traitement. Cette étude permet aux cliniciens de mieux repérer les enfants pouvant être mauvais répondeurs pour la croissance afin d'être encore plus vigilant sur l'observance thérapeutique dans ce groupe.

BIBLIOGRAPHIE

1. Coutant, R., Bouhours-Nouet & Donzeau. Conduite pratique devant une anomalie de la croissance. *EMC Pédiatrie* **10**, (2015).
2. InVS. Mesures anthropométriques - Adultes. (2007).
3. Roy, S., Bouyer, C., Bourdon, O. & Weill, J. Hormone de croissance. *Dossier du CHNIM* **3**, (2009).
4. Albertsson-Wikland, K. & Karlberg, J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* **423**, 193–195 (1997).
5. HAS. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire. (2011).
6. BESPEED *et al.* Poor growth response during the first year of growth hormone treatment in short prepubertal children with growth hormone deficiency and born small for gestational age: a comparison of different criteria. *Int J Pediatr Endocrinol* **2018**, 9 (2018).
7. 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. *The Journal of Pediatrics* **74**, 901–910 (1969).
8. Sempe, M. & Pedron, G. *Auxologie, méthode et séquences*. (Théraplix Ed., 1979).
9. Marshall, W. A. & Tanner, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child.* **44**, 291–303 (1969).
10. Marshall, W. A. & Tanner, J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch. Dis. Child.* **45**, 13–23 (1970).
11. Chaumorrre, K. *et al.* Estimation de l'âge osseux par l'atlas de Greulich et Pyle: comparaison de 3 échantillons contemporains d'origine géographique différente. *Journal de Radiologie* **88**, 1596 (2007).

12. Rappaport, R. *et al.* A 5-year prospective study of growth hormone (GH)-deficient children treated with GH before the age of 3 years. French Serono Study Group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **82**, 452–456 (1997).
13. Ranke, M. B. & 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* **74**, 259–266 (2010).
14. Carel, J.-C. Improvement in Adult Height after Growth Hormone Treatment in Adolescents with Short Stature Born Small for Gestational Age: Results of a Randomized Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **88**, 1587–1593 (2003).
15. Lee, P. A. *et al.* Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observational studies. *Int J Pediatr Endocrinol* **2012**, 22 (2012).
16. Al Shaikh, A. *et al.* Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Biomed* **91**, 29–40 (2020).
17. Stanley, T. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **19**, 47–52 (2012).
18. Loche, S. *et al.* Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J. Pediatr.* **140**, 445–449 (2002).
19. Zadik, Z., Chalew, S. A. & Kowarski, A. Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **71**, 932–936 (1990).

20. Benothman, W. *et al.* Le déficit congénital en hormone de croissance : recherche des facteurs prédictifs de la bonne réponse au traitement hormonal. *Annales d'Endocrinologie* **79**, 327 (2018).
21. Witkowska-Sędek, E., Rumińska, M., Majcher, A. & Pyrżak, B. Gender-Dependent Growth and Insulin-Like Growth Factor-1 Responses to Growth Hormone Therapy in Prepubertal Growth Hormone-Deficient Children. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1133**, 65–73 (2019).
22. Rose, S. R. *et al.* Gender does not influence prepubertal growth velocity during standard growth hormone therapy--analysis of United States KIGS data. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **18**, 1045–1051 (2005).
23. Ross, J., Lee, P. A., Gut, R. & Germak, J. Factors influencing the one- and two-year growth response in children treated with growth hormone: analysis from an observational study. *Int J Pediatr Endocrinol* **2010**, 494656 (2010).
24. Lem, A. J. *et al.* Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 4096–4105 (2012).
25. Lanes, R. & Jakubowicz, S. Is insulin-like growth factor-1 monitoring useful in assessing the response to growth hormone of growth hormone-deficient children? *The Journal of Pediatrics* **141**, 606–610 (2002).
26. Moon, J.-E. & Ko, C. W. Delayed Bone Age Might Accelerate the Response to Human Growth Hormone Treatment in Small for Gestational Age Children with Short Stature. *Int J Endocrinol* **2019**, 8454303 (2019).
27. Oh, M.-S. *et al.* Factors associated with Advanced Bone Age in Overweight and Obese Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* **23**, 89–97 (2020).
28. Cohen, P. *et al.* Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to

- GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**, 90–98 (2002).
29. Desrosiers, P., O'Brien, F. & Blethen, S. Patient outcomes in the GHMonitor: the effect of delivery device on compliance and growth. *Pediatr Endocrinol Rev* **2 Suppl 3**, 327–331 (2005).
30. Puga González, B., Ferrández Longás, A., Oyarzábal, M., Nosas, R. & Grupo Colaborativo Español. The effects of growth hormone deficiency and growth hormone replacement therapy on intellectual ability, personality and adjustment in children. *Pediatr Endocrinol Rev* **7**, 328–338 (2010).
31. van Pareren, Y. K., Duivenvoorden, H. J., Slijper, F. S. M., Koot, H. M. & Hokken-Koelega, A. C. S. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 5295–5302 (2004).
32. 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.* **83**, 3512–3516 (1998).

RESUME

Evaluation des facteurs prédictifs de réponse au traitement par hormone de croissance chez les patients déficitaires en hormone de croissance et ceux nés petits pour l'âge gestationnel suivis au CHU Amiens-Picardie.

Introduction: La petite taille pour l'âge gestationnel (SGA) et le déficit en GH (GHD) sont des causes fréquentes de trouble de la croissance de l'enfant. Un traitement par GH peut permettre un gain de taille voire un rattrapage de la taille cible familiale. Nous avons recherché les facteurs influençant la réponse à ce traitement.

Matériel et méthodes: Etude observationnelle, rétrospective et monocentrique portant sur 121 patients atteints de GHD ou SGA, âgés en moyenne de 9 ans au début du traitement (T0). Ils ont été suivis à 1 an (T1), et à 2 ans (T2) pour 100 d'entre eux. Une bonne réponse au traitement était définie par un gain de taille $\geq 0,5$ DS entre T0 et T1 et une vitesse de croissance ≥ 1 DS à T1.

Résultats: 90 enfants étaient bons répondeurs et 31 mauvais répondeurs. Les bons répondeurs ont débuté le traitement plus précocement, avaient une taille initiale inférieure, un écart plus élevé entre celle-ci et la taille cible familiale et étaient davantage prépubères à T1 et T2. Le sexe, le poids et la taille de naissance, l'étiologie du retard de croissance ainsi que la posologie n'ont pas influencé de manière significative la réponse au traitement. Nous n'avons pas retrouvé de dépendance entre la réserve d'âge osseux et le gain de taille. Quant aux paramètres biologiques, il n'y avait pas de corrélation significative entre la variation d'IGF1 et la réponse au traitement; il en est de même pour le pic de GH au test de stimulation.

Conclusion: Le traitement par GH est contraignant mais peut apporter un bénéfice en termes de taille, bien-être psychologique et social. Il est donc important de pouvoir prédire l'efficacité du traitement pour mieux accompagner les patients.

Mots-clés : croissance, déficit somatotrope, enfant né petit, hormone de croissance, pronostic de taille

ABSTRACT

Predictive factors evaluation in treatment response to growth hormone in children with growth hormone deficiency and those with born small for gestational age at the Amiens-Picardie University Hospital.

Background: Small for gestational age (SGA) and GH deficiency (GHD) are causes of childhood growth disorder. GH treatment can improve the height gain or even attain the family height. We investigated the factors influencing the response of this treatment.

Methods: Observational, retrospective and single-center study on 121 patients with GHD or SGA, aged on average 9 years at the onset of treatment (T0). All included children were followed during one year (T1) and only 100/121 children during two years (T2). A good response to treatment was defined by a height gain $\geq 0.5SD$ between T0 and T1 and a growth rate $\geq 1SD$ at T1.

Results: 90 children were good responders and 31 poor responders. The good responders started treatment earlier, had a smaller initial height, a greater difference between this initial height and the family height, and were more prepubertal at T1 and T2. Gender, birth weight and height, etiology of growth disorder, and the treatment posology didn't significantly influence response to treatment. We didn't find any dependence between bone age reserve and height gain. Concerning biological parameters, there was no significant correlation between variation in IGF1 and response to treatment; it's the same for the GH peak on the stimulation test.

Conclusion: Treatment with GH is binding but may provide benefits in terms of height, psychological and social well-being. It's therefore important to be able to predict the effectiveness of the treatment to better follow patients.

Keywords: growth, growth hormone, growth hormone deficiency, height prognosis, small for gestational age

RESUME

Evaluation des facteurs prédictifs de réponse au traitement par hormone de croissance chez les patients déficitaires en hormone de croissance et ceux nés petits pour l'âge gestationnel suivis au CHU Amiens-Picardie.

Introduction: La petite taille pour l'âge gestationnel (SGA) et le déficit en GH (GHD) sont des causes fréquentes de trouble de la croissance de l'enfant. Un traitement par GH peut permettre un gain de taille voire un rattrapage de la taille cible familiale. Nous avons recherché les facteurs influençant la réponse à ce traitement.

Matériel et méthodes: Etude observationnelle, rétrospective et monocentrique portant sur 121 patients atteints de GHD ou SGA, âgés en moyenne de 9 ans au début du traitement (T0). Ils ont été suivis à 1 an (T1), et à 2 ans (T2) pour 100 d'entre eux. Une bonne réponse au traitement était définie par un gain de taille $\geq 0,5$ DS entre T0 et T1 et une vitesse de croissance ≥ 1 DS à T1.

Résultats: 90 enfants étaient bons répondeurs et 31 mauvais répondeurs. Les bons répondeurs ont débuté le traitement plus précocement, avaient une taille initiale inférieure, un écart plus élevé entre celle-ci et la taille cible familiale et étaient davantage prépubères à T1 et T2. Le sexe, le poids et la taille de naissance, l'étiologie du retard de croissance ainsi que la posologie n'ont pas influencé de manière significative la réponse au traitement. Nous n'avons pas retrouvé de dépendance entre la réserve d'âge osseux et le gain de taille. Quant aux paramètres biologiques, il n'y avait pas de corrélation significative entre la variation d'IGF1 et la réponse au traitement; il en est de même pour le pic de GH au test de stimulation.

Conclusion: Le traitement par GH est contraignant mais peut apporter un bénéfice en termes de taille, bien-être psychologique et social. Il est donc important de pouvoir prédire l'efficacité du traitement pour mieux accompagner les patients.

Mots-clés : croissance, déficit somatotrope, enfant né petit, hormone de croissance, pronostic de taille

ABSTRACT

Predictive factors evaluation in treatment response to growth hormone in children with growth hormone deficiency and those with born small for gestational age at the Amiens-Picardie University Hospital.

Background: Small for gestational age (SGA) and GH deficiency (GHD) are causes of childhood growth disorder. GH treatment can improve the height gain or even attain the family height. We investigated the factors influencing the response of this treatment.

Methods: Observational, retrospective and single-center study on 121 patients with GHD or SGA, aged on average 9 years at the onset of treatment (T0). All included children were followed during one year (T1) and only 100/121 children during two years (T2). A good response to treatment was defined by a height gain ≥ 0.5 SD between T0 and T1 and a growth rate ≥ 1 SD at T1.

Results: 90 children were good responders and 31 poor responders. The good responders started treatment earlier, had a smaller initial height, a greater difference between this initial height and the family height, and were more prepubertal at T1 and T2. Gender, birth weight and height, etiology of growth disorder, and the treatment posology didn't significantly influence response to treatment. We didn't find any dependence between bone age reserve and height gain. Concerning biological parameters, there was no significant correlation between variation in IGF1 and response to treatment; it's the same for the GH peak on the stimulation test.

Conclusion: Treatment with GH is binding but may provide benefits in terms of height, psychological and social well-being. It's therefore important to be able to predict the effectiveness of the treatment to better follow patients.

Keywords: growth, growth hormone, growth hormone deficiency, height prognosis, small for gestational age