



HAL
open science

Traitement par hormone de croissance en pédiatrie : apport du suivi numérique dans l'observance thérapeutique

Valentine Petit

► To cite this version:

Valentine Petit. Traitement par hormone de croissance en pédiatrie : apport du suivi numérique dans l'observance thérapeutique. Médecine humaine et pathologie. 2024. <dumas-04749952>

HAL Id: dumas-04749952

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04749952v1>

Submitted on 23 Oct 2024

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.



HAL Authorization

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2024

N°

**THESE POUR LE DOCTORAT EN
MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par PETIT Valentine

Née le 22 Août 1996 à REIMS

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2024

**TRAITEMENT PAR HORMONE DE
CROISSANCE EN PEDIATRIE : APPORT DU
SUIVI NUMERIQUE DANS L'OBSERVANCE
THERAPEUTIQUE.**

PRESIDENT DU JURY : Professeur Christophe MARGUET

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Alexandre NACCACHE

MEMBRES DU JURY : Docteur Mireille CASTANET

Docteur Romain COPPEE

Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas CLAVIER	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Sophie DENEUVE	HCN	ORL
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Vivien HEBERT	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénéréologie

Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Mourad OULD SLIMANE	HCN	Chirurgie Orthopédique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
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 Frédéric ROCA	HCN	Médecine Gériatrique
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale

Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mme Ivana DABAJ	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte DESPREZ	HCN	Physiologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>)	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie

Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud ROTHARMEL	HCN	Psychiatrie Adultes
Mme Mélanie ROUSSEL	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Paul BILLOIR (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mr Romain COPPEE	Bio-Informatique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Thomas DUFLOT (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri GONDÉ (MCU-PH)	Pharmacie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie

Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Charles CALTOT	DEUST Pharmacie
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Christine HAIMET-LEROY	DEUST Pharmacie
Mme Lucile LOUIN	DEUST Officine
Mme Stéphanie LAMOUREUX	DEUST Pharmacie
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

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

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
Mme Marine CAVELIER	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

IV – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
Mme Lucille PELLERIN	UFR	Médecine Générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Blandine BILLET	UFR	Médecine Générale
Mr Julien BOUDIER	UFR	Médecine Générale
Mme Laëtitia BOURDON	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa FAGOT-GRIFFIN	UFR	Médecine Générale
Mme Ségolène GUILLEMETTE	UFR	Médecine Générale
Mr Frédéric RENOU	UFR	Médecine Générale
Mme Charlotte SIEFRIDT	UFR	Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Loïc MARTIN	Sciences Rééducation et Réadaptation
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

PAU

Mme Léopoldine DEHEINZELIN	Orthophonie
Mme Séverine ROBERT	Orthophonie

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

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.

REMERCIEMENTS

Au **Pr Christophe MARGUET**, merci de présider mon jury et de juger mon travail.

Au **Dr Mireille CASTANET**, merci pour la communication de ta passion pour l'endocrinopédiatrie qui est contagieuse. Merci de ton accompagnement, de ton écoute, de ton partage d'expérience et de tes connaissances au cours de ces années.

Au **Dr Romain COPPEE**, merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Au **Dr Alexandre NACCACHE**, merci pour tout. Pour tes idées, ton accompagnement, ta rigueur, ta bienveillance, ta patience. Merci pour tout le temps que tu as accordé à notre travail, ta disponibilité et ton implication.

A **Solenn**, l'experte Easypod, merci pour ton aide dans le recueil des données, toujours avec le sourire.

Aux **équipes paramédicales** des services, merci de m'avoir fait grandir au fil de mes années d'internat. Votre expérience, votre écoute, votre gentillesse sont des qualités précieuses pour les internes.

Au **service d'endocrinologie pédiatrie de Lyon**, merci d'avoir confirmé mon attrait pour cette passionnante sur-spécialisation qu'est l'endocrino-pédiatrie. Merci à mes co-internes qui sont devenus des amis pour cette intégration à Lyon et ces bons moments passés. A très bientôt.

A **mon papa et ma maman**, je ne vous remercierais jamais assez pour tout le soutien et l'amour que vous m'apportez depuis toutes ces années qui n'ont pas toujours été faciles. Sans vous, je n'y serais jamais arrivée.

A **Antoine**, l'amoureux le plus merveilleux de ce monde. Merci pour ton amour, ta présence, ton écoute, ton aide, ta patience, pour tout en fait. Tu sais déjà tout. Je t'aime.

A **mes frères**, Thom, pour ta présence même à l'autre bout du monde, tes appels à l'improviste quand tu sais que j'ai un coup de mou, merci, tes mots ont toujours beaucoup de sens pour ta petite sœur. Mon Polo, ton écoute, ta douceur, tes câlins et tes mots toujours justes, merci de prendre soin de ta petite sœur chérie. Mon Clem, ta personnalité, ton humour et ta sensibilité font de toi quelqu'un que j'admire beaucoup et j'ai énormément de chance de t'avoir à mes côtés.

A **Sido et Momo**, ma bouffée d'air hebdomadaire. Nos soirées sont si précieuses. L'écoute, la bienveillance, les jeux, Koh Lanta, les fous rires, les apéros, les blablas et j'en passe, merci merci merci d'être là.

Ma **Lulu**, ma coloc d'amour de toujours, notre amitié est si précieuse. Best binôme pour passer toutes ces années de galères. Merci d'être toujours présente même à l'autre bout de la France, rien ne change et rien ne changera jamais. Hâte d'être de nouveau ta voisine d'ici peu.

A **Thaïs, Romane, Marie, Lucile**, les copines de Reims, les journées BU, les soirées décompressions, les vacances de folie. Malgré le fait qu'on se voit peu, quand on se voit, rien ne change.

A **Déborah et Manon**, les veilles de la vieille. Ce trio merveilleux composé de trois copines si différentes mais qui passent des moments si incroyables. Merci d'être là depuis toutes ces nombreuses années et encore pour pleins d'autres.

Merci les copains, **Camcam, Victo, Jojo, Chlochlo, Coco, Juju, Dada, Popo, Barbara, Camille**, ma dream team. Merci pour tous ces moments mémorables passés ensemble, un nombre de fous rires incalculables mais en sachant toujours être sérieux et à l'écoute quand il le faut. Vous êtes tous géniaux, je vous aime.

A mes **co-internes**, Amandine, Marine, Claire, Juliette, Lamia, Elisabeth, Maité, Mathilde, Marie, merci d'avoir grandi à mes côtés au cours des différents stages, j'ai de la chance de vous avoir autour de moi.

A **mon parrain** chéri, Raphaël, merci d'être présent dans toutes les grandes étapes de ma vie. Ces moments privilégiés partagés avec toi sont très précieux.

A **mes cousines**, Cassandre, Natacha et Mathilde. Quelle chance d'avoir grandi et de continuer de grandir à vos côtés. Tant de beaux souvenirs avec ce joli quatuor infernal. Merci pour ce que vous êtes et votre présence.

A **ma marraine** Steph, mes tantes rouennaises Pascale et Armelle et mes cousines rouennaises Fanou et Pauline. Merci pour votre accueil à mon arrivée à Rouen. Je sais que vous n'êtes jamais loin.

A **ma belle-famille**, Benoît, Clotilde, Cécile, Baptiste, Valentine et Sophie. Merci pour tous ces beaux moments partagés tous ensemble, j'ai beaucoup de chance.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
I- La croissance normale : croissance physiologique de l'enfant.....	1
A) Croissance fœtale, enfance et courbes de croissances : moyenne sur la population générale.....	1
1/ La croissance in utero.....	1
2/ La croissance ex utero.....	2
3/ Mesures et courbes de croissance.....	3
B) Facteurs hormonaux impliqués dans la croissance.....	6
1/ Hormones impliquées dans la croissance.....	6
2/Focus sur la GH.....	7
C) Autres facteurs impliqués dans la croissance.....	8
1/ Facteurs environnementaux.....	8
2/ Facteurs génétiques.....	8
II- Retard de croissance.....	9
A) Définition du retard de croissance.....	9
1/ Pendant la grossesse : petit pour âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin.....	9
2/ Petite taille.....	10
3/ Retard pubertaire.....	11
B) Exploration de petite taille.....	13
1/ Anamnèse.....	13
2/ Clinique.....	14
3/ Bilan biologique.....	16
4/ Imageries.....	20
C) Étiologies.....	23
1/ Causes endocriniennes.....	23
2/ Causes nutritionnelles et affections chroniques.....	27
3/ Causes génétiques.....	27
4/ Causes osseuses.....	30
5/ Petite taille idiopathique.....	32
III- Traitement par hormone de croissance.....	32
A) Historique.....	32
1/ Histoire de la recherche sur la GH.....	32
2/ Effets du traitement par hormone de croissance.....	35
3/ Indications du traitement par hormone de croissance en France.....	36
4/ Modalités de prescriptions et surveillance.....	37

5/ Posologies et bénéfice attendu.....	38
6/ Coût et remboursement.....	38
B) Pharmacologie.....	39
1/ Différentes molécules.....	39
2/ Indications par marque.....	41
3/ Programme d'apprentissage.....	41
C) Effets secondaires.....	42
1/ Effets indésirables.....	42
2/ Tolérance à long terme.....	43
VI- Observance d'un traitement chronique.....	43
A) Généralités en pédiatrie.....	43
B) Dans le cadre du traitement par GH.....	44
C) La santé numérique.....	45
D) Zoom sur Easypod.....	46
OBJECTIFS	50
MATERIELS ET METHODES.....	51
I-Type d'étude.....	51
II- Population de l'étude.....	51
III- Méthodologie.....	51
A) Recueil de données.....	51
1/ Méthode de recueil.....	51
2/ Données recueillies.....	52
B) Analyses statistiques.....	53
RESULTATS.....	54
I- Caractéristiques démographiques.....	54
A) Caractéristiques de la population.....	54
B) Caractéristiques du traitement et indications.....	57
II- Analyses statistiques.....	60
A) Croissance des enfants traités par Easypod et Easypod Connect vs autres dispositifs.....	60
1/ Analyse de la taille.....	61
2/ Analyse de l'IGF1.....	61
3/ Analyse de la posologie.....	61
B) Croissance des enfants traités par Easypod vs Easypod Connect.....	62
1/ Analyse de la taille.....	62

2/ Analyse de l'IGF1.	63
3/ Analyse de la posologie.	63
C) Croissance selon les dispositifs et selon l'âge.	64
1/ Moins de 6 ans.	64
2/ Entre 6 et 12 ans.....	65
3/ Supérieur à 12 ans.....	67
D) Croissance des enfants traités par Easypod Connect avec un téléchargement vs autres dispositifs.	69
E) Croissance des enfants traités par Easypod Connect avec et sans téléchargement	70
F) Analyse de la croissance ajustée sur l'âge et sur les indications.	71
1/Analyse de la taille selon l'âge.....	71
2/ Analyse de la taille selon l'indication.....	71
DISCUSSION	72
I-Principaux résultats.	72
A) Croissance avec système Easypod.....	72
B) L'observance.....	73
C) Paramètres influençant la croissance.....	75
1/ La croissance selon les indications.	75
2/ La croissance selon la posologie et l'IGF1.....	75
II- Forces.	77
III- Biais.	78
A) Biais des études rétrospectives.	78
B) Le choix du traitement.	80
IV- Limites et perspectives.....	80
A) Limites.	80
B) Traitement hebdomadaire.	81
C) Évolution et santé numérique.	81
1/ Nouveau système : Easypod 3.	81
2/ La santé numérique et la croissance.	82
CONCLUSION.....	84
BIBLIOGRAPHIE	85
RESUME	93

TABLEAUX ET FIGURES :

Tableau 1 : Signes dysmorphiques orientant le diagnostic	16
Tableau 2 : Gènes associés à une petite taille	18
Tableau 3 : Étiologies des retards staturaux.....	23
Tableau 4 : Critères de petite taille idiopathique.....	32
Tableau 5: Différences entre les stylos de GH	41
Tableau 6 : Marques et indications de la GH	41
Tableau 7 : Description de la population. (NC = non connues).....	55
Tableau 8 : Age moyen et médian à l'initiation du traitement par hormone de croissance.....	56
Tableau 9 : Moyenne d'âge à l'initiation selon l'initiation.....	57
Tableau 10 : Moyennes selon plusieurs variables entre les groupes Easypods et les groupes autres dispositifs.....	61
Tableau 11 : Moyennes selon plusieurs variables entre le groupe Easypod « classique » et Easypod Connect.....	62
Tableau 12 : Moyennes selon plusieurs variables entre les groupes Easypods et les groupes autres dispositifs pour la classe d'âge 0-6ans.....	64
Tableau 13 : Moyennes selon plusieurs variables entre les groupes Easypods et les autres dispositifs pour la classe d'âge 6-12 ans.	66
Tableau 14 : Moyennes selon plusieurs variables entre les groupes Easypods et les groupes n'utilisant pas ces dispositifs pour la classe d'âge 12 ans et plus.	68
Tableau 15 : Moyennes selon la taille entre les groupes Easypods téléchargés et les autres dispositifs.	69
Tableau 16 : Moyennes selon la taille entre les groupes Easypod Connect téléchargés et les Easypod Connect non téléchargés.....	70
Tableau 17: Moyenne, minimum et maximum de pourcentage d'observance chez les patients Easypod Connect ayant téléchargés.	70
Tableau 18 : Régression linéaire multivariée pour la variable de résultat Z-score à 2 ans d'étude, en fonction de la taille et de l'indication	71
Figure 1 : Courbe d'estimation du poids fœtal échographique	1
Figure 2 : Normes des courbes d'EPF échographique.....	1
Figure 3 : Croissance en cm selon les âges	3

Figure 4 : Vitesse de croissance et les quatre phases de croissance staturale.	3
Figure 5 : Mesure d'un enfant de moins de 3 ans	4
Figure 6 : Mesure d'un enfant de plus de 3 ans	4
Figure 7 : Courbe croissance fille	5
Figure 8 : Courbe croissance garçon	5
Figure 9 : Calcul de la taille cible	5
Figure 10 : Représentation schématique de l'axe somatotrope.....	7
Figure 11 : Classification de Tanner	11
Figure 12 : Calendrier pubertaire	13
Figure 13 : Déformation de Madelung.....	15
Figure 14 : Radiographie comparative de l'avant-bras d'une déformation de Madelung.....	15
Figure 15 : Cycle nyctéméral de la GH.....	18
Figure 16 : Régulation de l'axe somatotrope.....	19
Figure 17 : Age osseux à 13 ans chez un garçon avec os sésamoïde du pouce	21
Figure 18 : IRM chez un patient présentant un GHD	22
Figure 19 : Signes cliniques hypercorticisme (SFE).....	24
Figure 20 : Fente labio palatine.....	25
Figure 21 : Fente labio palatine.....	25
Figure 22 : Incisive médiane unique	26
Figure 23 : Cryptorchidies.....	26
Figure 24 : Différents signes dysmorphiques du syndrome de Turner	28
Figure 25 : Syndrome de Noonan	29
Figure 26 : Syndrome de Silver-Russel.....	29
Figure 27 : Pseudohypoparathyroïdie	31
Figure 28 : Effets de la GH	35
Figure 29 : Easypod 2 et son système de transmission des données.....	46
Figure 30 : Application Growlink sur téléphone.....	48
Figure 31 : Easypod Connect vu par le professionnel de santé.....	49
Figure 32 : Flowchart de la population	54
Figure 33 : Age à l'initiation d'un traitement par hormone de croissance	56
Figure 34: Répartition des différentes molécules utilisées pour le traitement par hormone de croissance	57
Figure 35 : Nombre de prescription d'Easypod Connect en fonction des années	58

Figure 36 : Indications du traitement par hormone de croissance.....	59
Figure 37 : Molécules selon les indications.	60
Figure 38 : Corrélation entre adhérence et IGF1.....	77
Figure 39 : Perception de l'observance patients versus soignants.....	79
Figure 40 : Easypod 3.....	82

ABREVIATIONS

ACTH : Hormone adrénocorticotrope
AGA : Adapté à l'âge gestationnel
ALS : *Acid-labil subunit*
AMH : Hormone anti-müllérienne
AMM : Autorisation mise sur le marché
BIP : Diamètre bi pariétal
CIC : Centre d'investigation clinique
DS : Déviation standard
EPF : Estimation du poids fœtal
FDA : Food and Drug Administration
FGFR3 : *Fibroblast Growth Factor Receptor 3*
FIT : Fiche d'information thérapeutique
FSH : Hormone de stimulation folliculaire
GH : *Growth Hormone*
GHD : *Growth Hormone Deficiency*
GHR : *Growth Hormone Receptor*
GHRH : *Growth Hormone Releasing Hormone*
GNAS : Protéine Gs alpha
HAS : Haute autorité de santé
HTA : Hypertension artérielle
ICR1 : *Imprinted control region*
IGFBP3 : Protéine de liaison à l'IGF3
IMC : Indice de masse corporelle
IRM : Imagerie par résonance magnétique
JACK2 : *Janus Kinase 2*
LH : Hormone lutéinisante
MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin.
NPA : *National Pituitary Agency*
NC : Non Connues
PA : Périmètre abdominal
PAG : Petit pour âge gestationnel

PC : périmètre crânien

PrP : Protéine Prion

PSP : Programme de soutien aux patients

PTH : Parathormone

RCIU : Retard de croissance intra utérin

STAT5B : Transducteur de signal et activateur de la transcription 5B

SMR : Service Médical Rendu

TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*

T4L : Thyroxine libre

INTRODUCTION

I- La croissance normale : croissance physiologique de l'enfant.

A) Croissance fœtale, enfance et courbes de croissances : moyenne sur la population générale.

1/ La croissance in utero.

La croissance d'un enfant démarre in utero par la croissance du fœtus pendant la grossesse. On dit d'une croissance qu'elle est normale lorsque la taille et le poids se trouvent entre le 10^e et le 90^e percentile ou entre -2DS et +2DS. (1) Par définition statistique, 95% de la population se situe entre -2DS (2,5^e percentile) et +2DS (97,5^e percentile), ce qui signifie que 2,5 % de la population se situe à -2DS et 2,5% de la population à +2DS.

D'autres paramètres sont surveillés pendant la grossesse : le périmètre crânien (PC), la longueur fémorale (LF), le diamètre bi pariétal (BIP) et le périmètre abdominal (PA).

Ces paramètres permettent une **estimation du poids fœtal (EPF)** grâce à la formule de Hadlock ($EPF = \text{Log}_{10} EPF = 1,335 + 0,0316 \text{ BIP} + 0,0457 \text{ PA} + 0,1623 \text{ LF} - 0,0034 \text{ PA LF}$ et comparé au poids à la naissance (PN)).

Pour 95 % des patientes, l'estimation de poids fœtal a une erreur maximale de +/- 20 %. Ainsi, pour 5 % des patientes, l'écart entre le poids estimé et le poids réel est de plus de 20 %. (2)

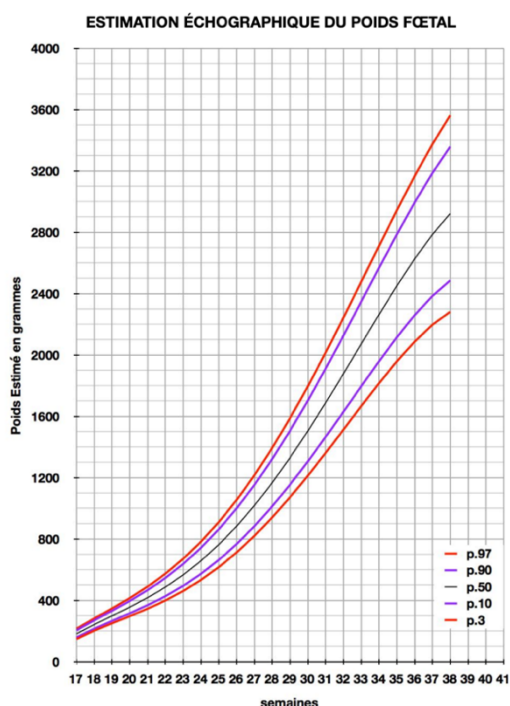


Figure 1 : Courbe d'estimation du poids fœtal échographique

Courbe d'estimation de poids fœtal 2014 par le Collège Français d'Échographie Fœtale (CFEF).

Massoud M., Duyme M., Fontanges M., Collège Français d'Échographie Fœtale (CFEF), Combourieu D. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction - Accepté le 15 janvier 2015.

Âge gestationnel	p.3	p.10	p.50	p.90	p.97
17	148,35	159,10	182,04	204,98	215,72
18	202,89	215,61	242,75	269,90	282,62
19	251,15	266,57	299,47	332,37	347,79
20	297,62	316,46	356,66	396,86	415,71
21	346,17	369,16	418,22	467,27	490,26
22	400,08	427,94	487,39	546,84	574,70
23	461,98	495,45	566,84	638,23	671,69
24	533,93	573,72	658,60	743,48	783,27
25	617,35	664,18	764,10	864,01	910,85
26	713,05	767,66	884,16	1000,65	1056,26
27	821,24	884,34	1018,97	1153,60	1216,71
28	941,51	1013,84	1168,15	1322,45	1394,78
29	1072,85	1155,13	1330,66	1506,19	1588,47
30	1213,62	1306,57	1504,87	1703,17	1796,13
31	1361,58	1465,93	1688,55	1911,17	2015,52
32	1513,89	1630,36	1878,84	2127,32	2243,80
33	1667,06	1796,39	2072,28	2348,17	2477,49
34	1817,03	1959,93	2264,78	2569,63	2712,53
35	1959,12	2116,31	2451,66	2787,02	2944,21
36	2088,00	2260,22	2627,63	2995,03	3167,25
37	2197,79	2385,76	2786,76	3187,76	3375,73
38	2281,95	2486,39	2922,53	3358,68	3563,12

Figure 2 : Normes des courbes d'EPF échographique

Des courbes de croissance sont utilisées pour suivre la croissance d'un enfant in utero. Les courbes de références sont les courbes de biométries élémentaires et de l'EPF de l'OMS. Il existe des courbes pour chaque paramètre. Nous illustrons ici que les courbes d'EPF sur les **figures 1 et 2.** (3)

2/ La croissance ex utero.

La croissance est le reflet de la santé de l'enfant. Son évaluation est par conséquent un élément clé du suivi pédiatrique.

Chez l'enfant, la croissance staturale se fait au niveau de la plaque de croissance, une partie de l'os présente seulement à l'enfance et à l'adolescence. Elle se situe à l'extrémité de presque chacun des os entre la métaphyse et l'épiphyse. Elle est composée majoritairement de chondrocytes qui subissent un auto-renouvellement permettant une croissance et un allongement osseux important. (4)

Cette croissance est contrôlée par de nombreux facteurs : nutritionnels, énergétiques, psychoaffectifs, hormonaux, osseux et génétiques.

La croissance staturale est schématiquement séparée en 4 phases indépendantes (**figures 3 et 4**) (5) :

- Croissance fœtale reflétée par les paramètres de naissance : phase de croissance la plus rapide (50 cm en 9 mois)
- De la naissance à l'âge de 4 ans : vitesse de croissance élevée qui décroît progressivement (25 cm la première année, environ 10 cm par an les deux années suivantes) ;
- De 4 ans au début de la puberté : phase de croissance linéaire (environ 5 à 6 cm par an)
- Au cours de la puberté : accélération de la vitesse de croissance (8 à 10 cm par an) avec un gain moyen au cours de la puberté de 20 à 25 cm chez la fille et de 25 à 30 cm chez le garçon.

Le début de la puberté se situe en moyenne vers 10,5 à 11 ans chez les filles (extrêmes : 8-13ans) et 11,5 à 13 ans chez les garçons (extrêmes : 9-14 ans) (6)

Table 1. Normal Growth Velocity at Various Life Stages

Life stage	Growth velocity per year
In utero	60 to 100 cm (24 to 40 in)
First year	23 to 27 cm (9 to 11 in)
Second year	10 to 14 cm (4 to 6 in)
Fourth year	6 to 7 cm (2 to 3 in)
Prepubertal nadir	5 to 5.5 cm (2 to 2.2 in)
Pubertal growth spurt	Girls: 8 to 12 cm (3 to 5 in) Boys: 10 to 14 cm (4 to 6 in)

Figure 3 : Croissance en cm selon les âges

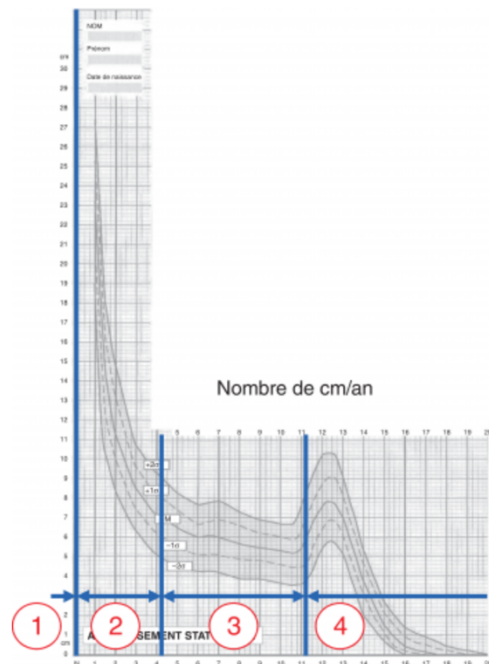


Figure 4 : Vitesse de croissance et les quatre phases de croissance staturale.

De nombreuses pathologies se manifestent initialement par un retard de croissance qui peut être isolé. Le retard de croissance doit donc être considéré comme un signe d'appel justifiant toujours une évaluation.

La reconstitution des courbes de croissance à partir des données du carnet de santé, l'interrogatoire, l'examen clinique et des examens paracliniques simples permettent souvent d'orienter le diagnostic. (7)

3/ Mesures et courbes de croissance.

L'outil idéal pour mesurer la taille avec précision est une règle fixée au mur et bien calibrée, à laquelle est fixée une barre de mesure horizontale à 90°. L'enfant doit se tenir debout, l'arrière de la tête, le dos, les fesses et les talons touchant la barre verticale. La barre de mesure horizontale est abaissée jusqu'à la tête de l'enfant pour obtenir la mesure (**figure 5**) (8).

Les enfants de moins de 3 ans doivent être mesurés sur une plateforme horizontale solide contenant une règle fixée, une plaque de tête fixe et une plaque de pied mobile (**figure 6**)(5).



Figure 6 : Mesure d'un enfant de plus de 3 ans

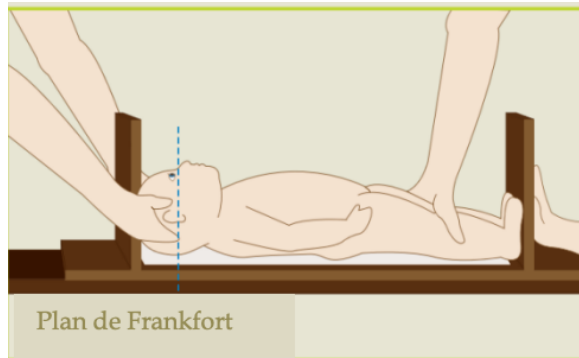


Figure 5 : Mesure d'un enfant de moins de 3 ans

Ces paramètres doivent être interprétés en fonction de l'âge et du genre en utilisant des courbes adaptées à la population. En France, les courbes actualisées dans le carnet de santé en 2018 font office de référence (**figures 7 et 8**). Ces courbes permettent de définir les valeurs « normales » (au sens de la répartition normale ou gaussienne) et pathologiques de la croissance de manière purement statistiques. (7)

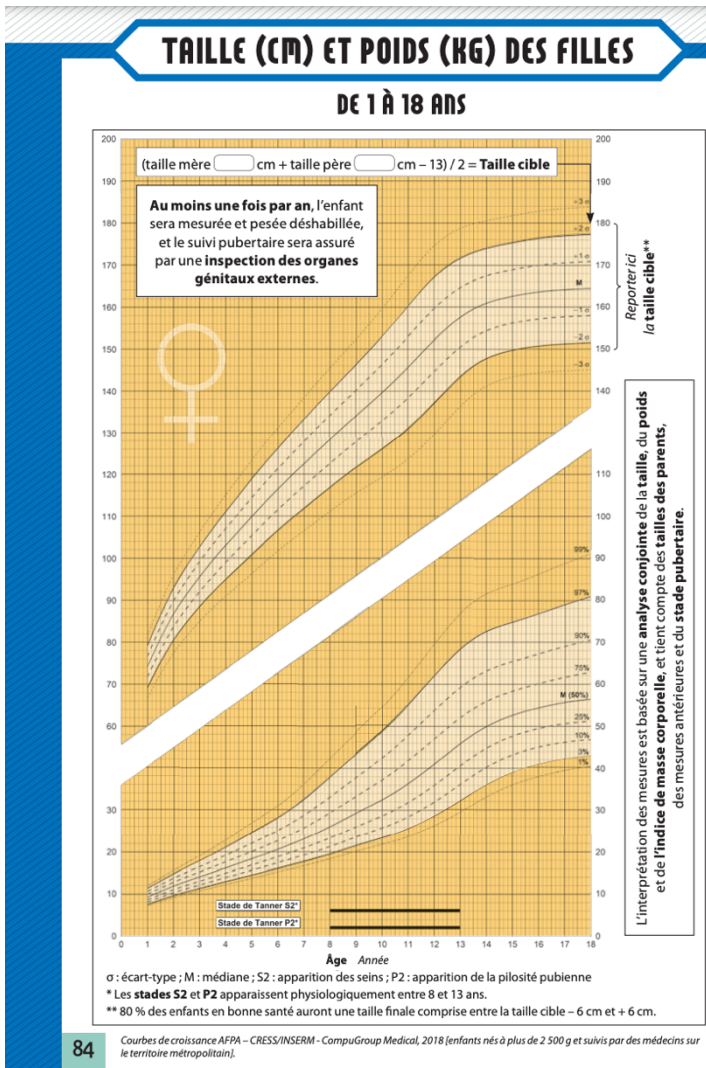


Figure 7 : Courbe croissance fille

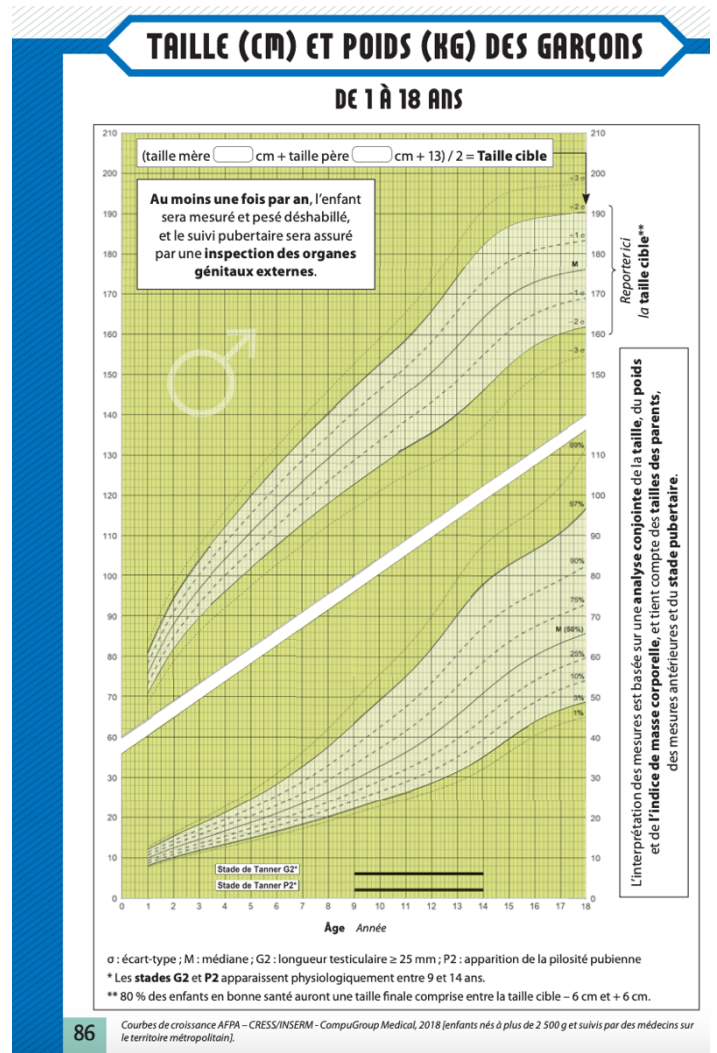


Figure 8 : Courbe croissance garçon

Table 2. Midparental Height Calculations

Midparental height formulas

Boys: [father's height in cm + (mother's height in cm + 13 cm)]/2

Girls: [(father's height in cm - 13 cm) + mother's height in cm]/2

Sample calculations

Midparental height calculations for a son and a daughter of parents with the following heights: father is 172.72 cm, mother is 157.48 cm

Son: [172.72 cm + (157.48 cm + 13 cm)]/2 = 171.6 cm

Daughter: [(172.72 cm - 13 cm) + 157.48 cm]/2 = 158.6 cm

NOTE: For midparental height calculation in inches, 1 in = 2.5 cm.

Figure 9 : Calcul de la taille cible

Il est également important d'interpréter ces données en fonction du potentiel génétique reflété par la taille cible. On peut estimer la taille cible génétique d'un enfant avec la taille de ses parents. Chez les garçons, la taille cible est estimée par la moyenne de la taille de ses parents majorée de 6,5 cm et chez les filles, par la moyenne de la taille de ses parents minorée de 6,5 cm (figure 9). Cette taille cible ne prend pas en compte la maturation osseuse ainsi que l'importance du pic pubertaire. (5) On parle alors de couloir de croissance génétique. En général, un enfant rejoint son couloir de croissance génétique définit par sa taille cible avant l'âge de 4 ans. (7)

La mesure du **poids** se fait jusqu'à 15kg sur un pèse-bébé électronique, nu, sans couche, en position assise ou allongée. Puis, au-delà, sur un pèse personne électronique, en sous-vêtements.

La corpulence, ou **l'IMC** (indice de masse corporelle) se calcule en divisant le poids (en kg) par la taille (en mètres) au carré. Cette valeur doit être reportée sur des courbes de référence, selon le sexe. Un IMC normal se situe entre 18,5 et 24,9 kg/m².

On parle de surpoids entre 25 et 29,9 kg/m², d'obésité modérée entre 30 et 34,9 kg/m², d'obésité sévère entre 35 et 39,9 kg/m² et d'obésité massive si supérieur à 40 kg/m².

A l'inverse, entre 16 et 18,4 kg/m², on parle de maigreur. Un IMC inférieur à 16 kg/m² est le reflet d'une dénutrition. (9)

B) Facteurs hormonaux impliqués dans la croissance.

1/ Hormones impliquées dans la croissance.

Les hormones impliquées dans la croissance sont différentes selon les périodes de vie.

Pendant la **croissance fœtale**, ce sont surtout l'insuline, l'insuline like et l'IGF2, produites par le placenta. L'hormone de croissance (GH) et les hormones thyroïdiennes ont peu d'importance à cette période. Pendant **l'enfance**, ce sont surtout la GH et les hormones thyroïdiennes qui entrent en jeu. Vient ensuite la **croissance pubertaire** qui est une phase de croissance rapide, dépendante des stéroïdes sexuels sécrétés de façon variable selon le sexe, et également de l'effet de l'hormone de croissance.

L'hormone de croissance a le rôle principal dans la croissance. (cf ci-dessous)

Les **hormones thyroïdiennes** ont une action essentielle sur la croissance. L'hypothyroïdie retarde la maturation osseuse et diminue la sécrétion de GH.

Les **stéroïdes sexuels** ont une action sur l'axe somatotrope (qui est l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant la sécrétion de GH) mais aussi au niveau local sur la plaque de croissance. Lors de la puberté, les hormones sexuelles, par une action stimulatrice au niveau hypothalamique, vont augmenter par deux ou par trois l'amplitude des pics de GH et ainsi par deux ou trois l'IGF-1 sérique, ce qui va entraîner un pic de croissance. Il a été montré que ce sont bien les œstrogènes qui sont aussi responsables chez l'homme de la soudure des cartilages de croissance, produits par aromatisation des androgènes par l'intermédiaire de l'aromatase.

Les **glucocorticoïdes** ont une action catabolique sur l'os et le cartilage. Ils auraient aussi une action sur l'axe GH-IGF-1, en diminuant l'expression du récepteur de la GH et en diminuant la sécrétion de GH.

2/Focus sur la GH.

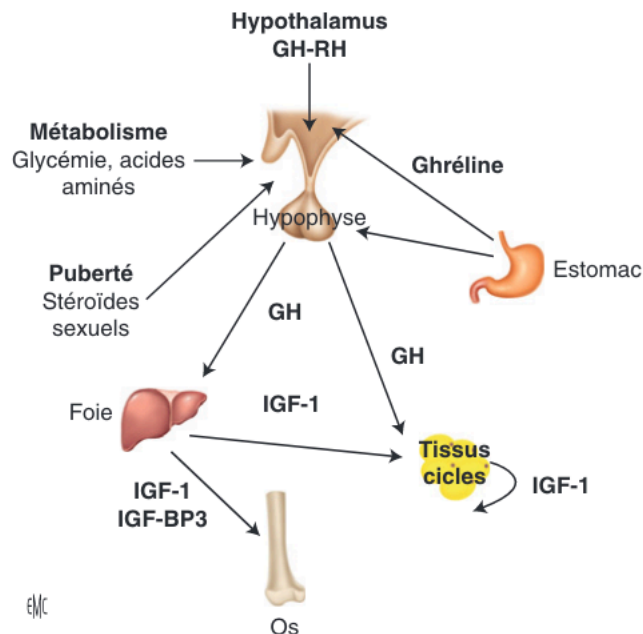


Figure 10 : Représentation schématique de l'axe somatotrope

L'hormone de croissance ou somatotropine est synthétisée par l'antéhypophyse et codée par un gène situé sur le chromosome 17q2. Elle est détectée dans l'hypophyse fœtale humaine dès huit semaines mais n'a pas de rôle majeur au cours de la croissance fœtale. (10)

Elle est sécrétée de façon pulsatile, à prédominance nocturne (3 à 5 pics de sécrétion par nuit chez l'enfant), sous le contrôle de 3 facteurs essentiellement : deux facteurs hypothalamiques, la GHRH qui a une action stimulatrice et la somatostatine à action inhibitrice. Le troisième facteur est la ghréline, synthétisée par l'estomac, qui stimule la sécrétion de GH, en agissant à la fois au niveau hypothalamique et au niveau hypophysaire. Ces trois facteurs sont régulés par la glycémie, les taux d'acides aminés, les stéroïdes sexuels, le sommeil, le stress et le rétrocontrôle de la GH et de l'IGF-1.

La GH est une protéine avec une demi-vie très courte de 8 à 18 minutes. Elle est transportée dans le sang par une protéine de transport, la GH-BP (*Growth Hormone Binding Protein*). Elle a aussi une action métabolique qui va conduire à une modification de la composition corporelle : diminution de la masse grasse et augmentation de la masse musculaire. Elle agit au

niveau des tissus cibles sur son récepteur, le GHR (*Growth Hormone Receptor*) pour induire la sécrétion d'IGF1 (**figure 10**).

L'**IGF1** circulant est principalement produit en période post natale au niveau hépatique (endocrine), mais aussi dans de très nombreux tissus (paracrine) notamment directement au niveau de la plaque de croissance.

Cette hormone a une demi-vie courte, mais lorsqu'elle est associée à ses protéines de liaison spécifiques (IGFBP3, ALS), sa demi-vie est plus longue que celle de la GH de 12 à 15 heures. L'IGF1 est donc fortement régulée par la GH, mais aussi par la nutrition, et l'insuline. (11)

C) Autres facteurs impliqués dans la croissance.

1/ Facteurs environnementaux.

Un élément indispensable à la croissance est la **nutrition**. Quel que soit l'âge, la malnutrition protéino-énergétique est associée à une diminution des taux circulants d'IGF-1. La nutrition postnatale précoce a un impact important sur la croissance staturale ultérieure en agissant sur la mise en place de l'axe somatotrope.

La croissance peut également être le reflet de l'**état psychologique** de l'enfant. En cas de souffrance psychologique, il n'est pas rare d'observer un infléchissement de la courbe staturale, puis un rattrapage au cours des mois qui suivent.

La croissance staturale est plus rapide durant le **printemps et l'été** comparativement à l'automne et l'hiver.

Le **sommeil** est essentiel pour la croissance. En effet, la GH est sécrétée en une série d'impulsions sur 24h. Une impulsion majeure de GH survient peu après le début du sommeil, en association temporelle avec le premier épisode de sommeil lent profond. Néanmoins, les « petits dormeurs » grandissent normalement : si leur sécrétion d'hormone de croissance est plus faible pendant la nuit, elle est plus forte pendant la journée, et la production quotidienne est normale. (12)

2/ Facteurs génétiques.

Comme abordé précédemment, la taille adulte d'un individu dépend de facteurs génétiques. Le calcul de la **taille cible** donne ainsi une estimation du potentiel statural génétique d'une famille

mais ne reste qu'une mesure statistique du potentiel de croissance d'un individu. La taille adulte de 80% des enfants se situe à plus ou moins 1,5 DS de leur taille cible (soit environ +/- 10 cm). Ce calcul doit être interprété avec précaution : il donne un ordre de grandeur et pas une valeur précise. De plus, il est ininterprétable si la différence de taille entre les deux parents est trop importante.

Des anomalies génétiques sont responsables de petites tailles et seront détaillées ultérieurement. (Mutation du gène SHOX, syndrome de Turner, trisomie 21, résistance à la GH, syndromes responsables d'une altération de la croissance...)

II- Retard de croissance.

A) Définition du retard de croissance.

1/ Pendant la grossesse : petit pour âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin.

La terminologie suivante, à utiliser en anténatal comme en postnatal est proposée :

- Le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) est défini par un poids isolé (estimation pondérale in utero ou poids de naissance) inférieur au 10^e percentile. Le PAG sévère correspond à un PAG inférieur au 3^e percentile.
- Le retard de croissance intra utérin (RCIU) est défini comme l'incapacité du fœtus à atteindre son potentiel de croissance en raison d'un facteur pathologique, le plus souvent un dysfonctionnement placentaire. (13) On le définit souvent comme un PAG associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique : arrêt ou infléchissement de la croissance de manière longitudinale (au moins 2 mesures à 3 semaines d'intervalle). Plus rarement, un RCIU peut correspondre à un défaut de croissance, avec un poids proche du 10^e percentile sans être PAG.

Parmi les retards de croissance intra-utérins, les causes fœtales représentent 20% des cas (anomalies chromosomiques, syndromes malformatifs, infections virales), 60% des cas sont dus à des causes maternelles (toxémie gravidique, hypertension artérielle chronique, intoxications, malnutrition, affections chroniques, malformation utérine, prise médicamenteuse, etc.), et dans 20% des cas ce sont des causes placentaires (placenta prævia, ischémie placentaire, grossesses multiples, etc.) (14)

Le retard de croissance est associé à des conséquences comme un retard statural persistant dans 10% des cas, des maladies chroniques, notamment des déficits métaboliques, respiratoires,

cardiovasculaires et neurologiques, qui parfois nécessitent une prise en charge supplémentaire dès la naissance en soins intensifs néonataux.

La présence et la gravité de ces difficultés sont corrélées à la précocité du RCIU, à l'importance du retard de croissance, au degré d'adaptation cardiovasculaire du fœtus et au terme à la naissance. (15)

Dans le monde, chaque année, environ 16% de tous les nouveau-nés vivants, soit environ 20 millions de nouveau-nés naissent avec un faible poids de naissance (<2500g) principalement en raison d'une prématurité ou d'un RCIU. (16)

Il existe des **facteurs de risque** de PAG : un antécédent de PAG, un âge maternel de plus de 35 ans, la primiparité et la grande multiparité, les troubles hypertensifs, un diabète préexistant à la grossesse avec atteinte vasculaire, le tabagisme actif pendant la grossesse, la consommation alcoolique, l'insuffisance pondérale maternelle, l'obésité ainsi qu'un niveau socio-économique défavorable. (3,16)

L'échographie permet de **dépister** le PAG malgré une performance à relativiser. Cliniquement, la hauteur utérine peut justifier une échographie supplémentaire si elle est anormale. Comme évoqué précédemment, le suivi échographique et ainsi le suivi des paramètres biométriques (périmètre céphalique, périmètre abdominal, longueur fémoral et diamètre bi pariétal) permettent de calculer l'EPF. (3)

2/ Petite taille.

Par définition statistique, 2,5% des enfants normaux ont une taille inférieure à -2DS. La prise en charge de la petite taille doit être rigoureuse afin d'explorer les enfants chez qui une pathologie est suspectée et qui pourraient éventuellement bénéficier d'une thérapeutique adaptée. A l'aide des courbes de croissance, on suspecte un retard de croissance statural :

- Si la taille de l'individu est inférieure à -2DS ;
- Si la taille de l'individu se situe à 1,5 DS sous sa taille cible génétique ;
- Si le ralentissement de la vitesse de croissance staturale est telle que l'enfant a perdu plus d'un couloir de croissance (1DS en 1 an). Cependant, le changement de couloir de croissance entre 0 et 4 ans peut être physiologique si c'est pour rattraper son couloir de croissance génétique. A la puberté, ce changement de couloir peut être secondaire à un

retard pubertaire. A l'âge de 4 ans, environ 10% des enfant nés avec un faible poids de naissance resteront petits sans croissance de « rattrapage » (17).

Il est important d'analyser en parallèle la courbe de poids, de taille et de corpulence. En effet, un infléchissement pondéral avant un infléchissement statural oriente plus souvent vers une cause nutritionnelle ou une affection générale chronique. (14)

D'un point de vue épidémiologique, la prévalence des cas pathologiques de petite taille serait entre 1,3% et 19,8%. (18)

3/ Retard pubertaire.

Le retard pubertaire simple est une cause fréquente de retard statural aux âges pubertaires. Il est plus fréquent chez les garçons. Typiquement, on observe un ralentissement progressif de la croissance, qui peut s'infléchir dès la préadolescence, parfois même avant, vers l'âge de 8 ans à 9 ans. La perte staturale en DS est souvent importante, parfois supérieure à 2DS, due au ralentissement statural contemporain de l'accélération pubertaire sur les courbes standard. Les antécédents familiaux sont souvent évocateurs (retards pubertaires) et l'examen clinique montre l'absence de signe de puberté après l'âge de 13 ans chez la fille, et 14 ans chez le garçon.

L'évaluation de la puberté est évaluée grâce au stade de Tanner (**figures 11 et 12**).

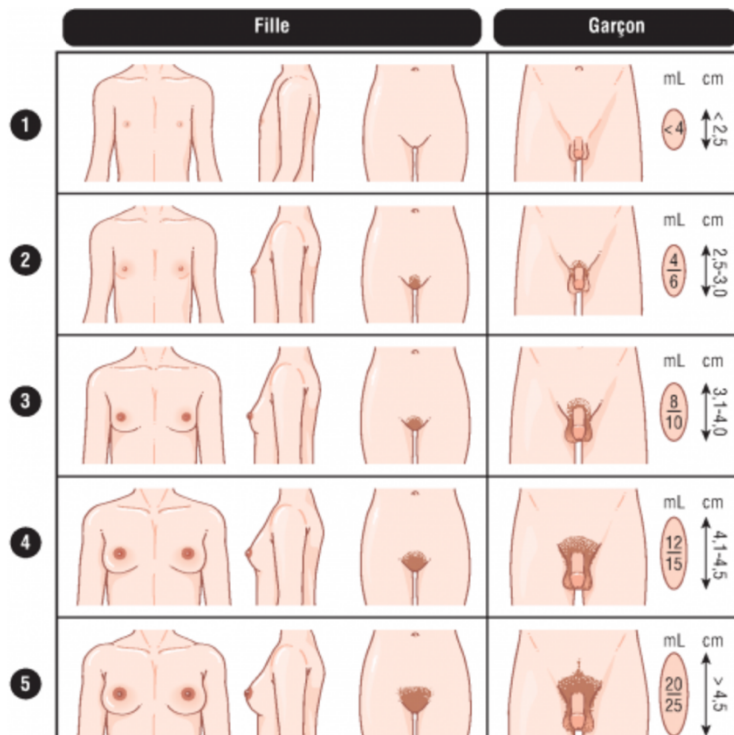


Figure 11 : Classification de Tanner

Développement mammaire chez la fille (S) :

S1 : Absence de développement mammaire.

S2 : Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole.

S3 : Glande mammaire dépassant la surface de l'aréole.

S4 : Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande, sillon sous mammaire.

S5 : Aspect adulte.

Développement des organes génitaux externes chez le garçon (G):

G1 : Testicules et verges de tailles infantile : volume testiculaire <4ml (longueur testiculaire <2,5 cm).

G2 : Volume testiculaire : 4-6 ml (longueur testiculaire : 2,5-3 cm)

G3 : Volume testiculaire 8-10 ml (longueur testiculaire : 3,1-4 cm)

G4 : Volume testiculaire 12-15 ml (longueur testiculaire : 4,1-4,5 cm)

G5 : Aspect adulte, volume testiculaire : 20-25 ml (longueur testiculaire >4,5cm)

Le volume testiculaire est estimé par un orchidomètre.

Développement de la pilosité pubienne chez les deux sexes :

P1 : Absence de pilosité.

P2 : Quelques poils sur le pubis.

P3 : Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse.

P4 : Pilosité pubienne triangulaire n'atteignant pas la racine des cuisses.

P5 : Aspect adulte (triangulaire chez la femme, losangique chez l'homme, s'étendant à la racine des cuisses)

La **pilosité axillaire** (A) est cotée entre 1 et 3 selon son absence (1) ou son développement adulte (3). (6)

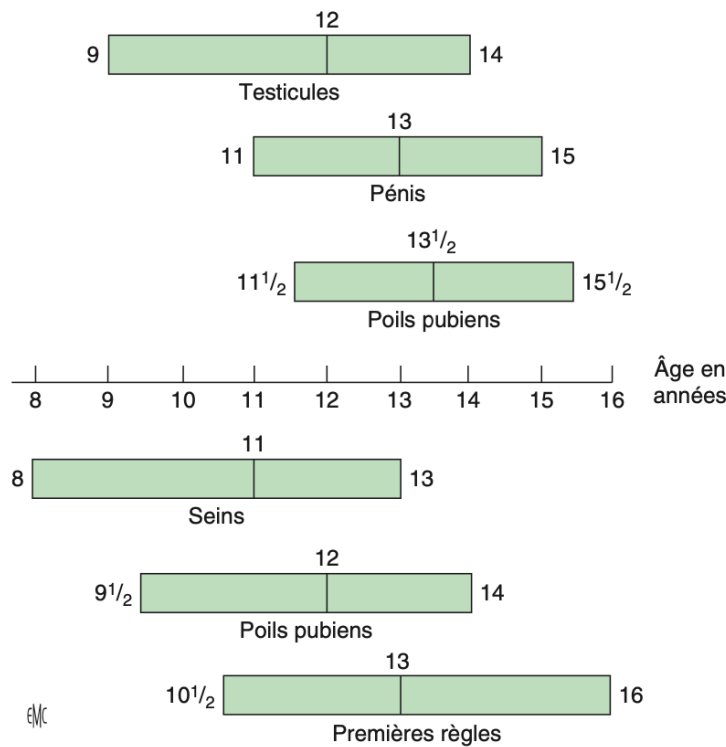


Figure 12 : Calendrier pubertaire

L'**âge osseux** (cf. ci-dessous) est souvent retardé, d'où un pronostic statural relativement favorable.

En revanche, dans ce contexte, l'exploration de l'axe somatotrope est difficile car la sécrétion d'hormone de croissance est dépendante des stéroïdes sexuels à cet âge. Si une exploration somatotrope est envisagée, il est recommandé de la réaliser après sensibilisation par les stéroïdes sexuels. Les dosages des gonadotrophines sont utiles pour éliminer un déficit gonadique et il faut parfois discuter un déficit gonadotrope. Dans la majorité des cas, un traitement de courte durée par stéroïdes sexuels à faible dose permet d'induire les caractères sexuels secondaires et s'accompagne d'une accélération de la croissance, sans effet délétère sur la taille adulte. (19)

B) Exploration de petite taille.

1/ Anamnèse.

L'anamnèse est une partie importante de l'enquête sur la petite taille. Tout d'abord sur le plan **familial**, il faut préciser les tailles des parents, de la fratrie, des grands parents et des oncles et

tantes, cousins afin de rechercher une **petite taille familiale**. Il est également important d'identifier les âges pubertaires des parents et de la fratrie. Pour les femmes, cette donnée est facilement recueillie par l'âge de la première ménarche. Pour les hommes, la datation est plus complexe, il faut rechercher l'âge de l'accélération staturale, de survenue de la mue ou à défaut si la personne a ressenti un décalage de taille avec ses camarades. La notion d'un **retard pubertaire familial** est informative.

On recherche d'éventuels éléments dysmorphiques familiaux. De même, le contexte socio-économique et psychologique peut orienter vers des carences nutritionnelles et/ou psychoaffectives.

Sur le plan **personnel**, il faut rechercher les antécédents personnels (maladies chroniques), les paramètres de naissance, les conditions de grossesse et d'accouchement, une notion de consanguinité, un traitement chronique comme les corticoïdes au long cours et le méthylphénidate dans le traitement du trouble déficit de l'attention et hyperactivité.

Les apports alimentaires sont des éléments clés de la croissance pendant la petite enfance, et l'état nutritionnel sera un élément central de l'évaluation de la croissance. (17)(18)

Un antécédent de traumatisme crânien grave est un élément d'orientation vers un hypopituitarisme acquis. Les notions d'hypoglycémies néonatales, de micropénis, d'ictère néonatal prolongé orientent vers un déficit hypophysaire congénital. Les signes fonctionnels d'hypertension intra crâniennes comme les vomissements et les céphalées sont à rechercher tout comme les troubles du transit, une anorexie, un syndrome polyuro-polydipsique, une frilosité... (14)

2/ Clinique.

L'enquête clinique débute par une analyse attentive de la croissance staturo-pondérale à l'aide des **courbes de référence** et se poursuit par l'examen clinique.

Il doit être complet avec : poids, taille, IMC, stade pubertaire, pression artérielle, rapport envergure sur taille, rapport taille assise sur taille. (14) L'envergure se mesure par la distance entre les pointes des majeurs gauche et droit lorsqu'un enfant se tient debout contre un mur plat avec les bras tendus aussi loin que possible créant un angle de 90 degrés avec le torse. Chez les filles et les garçons, l'envergure des bras est plus courte que la taille avant la puberté et plus grande que la taille après la mi puberté. (5)

La recherche de certains éléments cliniques oriente vers des anomalies génétiques.

Par exemple pour les maladies osseuses constitutionnelles, une taille assise sur taille supérieure à 55,5% ou une envergure sur taille <96,5% sont évocatrices. On recherche la déformation de Madelung (déformation du poignet due à une atrophie de la partie médiale du cartilage de croissance distal du radius conduisant à une sub-luxation antéro médiale du carpe (20)) ou la mésomélie (partie médiane d'un membre raccourcie par rapport à la partie proximale), un cubitus valgus sont indicatives d'une dyschondrostéose due à une mutation du gène SHOX (**figures 13 et 14**, (20)).

La macrocéphalie, l'hyperlordose lombaire ainsi qu'une brièveté des membres suggèrent une activation sur le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes-3 (FGFR3)(18).



Figure 14 : Radiographie comparative de l'avant-bras d'une déformation de Madelung.



Figure 13 : Déformation de Madelung.

Chez la fille, des éléments orientant vers un syndrome de Turner sont indispensables à rechercher. D'autres causes syndromiques sont responsables de petites tailles comme le syndrome de Noonan, le syndrome de Silver-Russel, la pseudohypoparathyroïdie et seront détaillés plus loin (**tableau 1**).

Une peau sèche et fine, des cheveux ternes, des extrémités violacées et froides, une absence de pannicule adipeux, une hypotrophie musculaire sont des signes d'insuffisance nutritionnelle. Des anomalies de la ligne médiane comme une fente labio-palatine, une incisive médiane unique, un colobome irien, une anomalie ophtalmique orientent vers des **hypopituitarismes congénitaux**.

Une érythrose faciale, des vergetures pourpres, une bosse de bison, une amyotrophie et une prise de poids sont des signes évoquant un **syndrome de Cushing** (lié à une hypersécrétion corticostéroïdes) à rechercher.

Une **hypothyroïdie** provoque parfois un goitre, une peau pâle, jaunâtre, cireuse ou froide, un visage bouffi avec des lèvres épaissies, œdème palpébral, bradycardie, signe de la queue du sourcil, des douleurs musculaires.

L'évaluation de l'état dentaire d'un enfant peut être informatif. Certaines pathologies peuvent provoquer un retard de l'éruption dentaire. L'éruption des dents primaires et secondaires peut être retardée de 1,3 an chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance, 1,5 an chez les enfants présentant un retard constitutionnel de croissance et de puberté et de plus de 2 ans chez les enfants atteints d'une hypothyroïdie sévère. (5)

3/ Bilan biologique

Une évaluation diagnostique complète doit être effectuée et certains patients doivent être adressés à un endocrinologue pédiatre. Le but est de confirmer ou d'exclure des conditions spécifiques en fonction des antécédents et des résultats de l'examen physique.

Les tests de dépistages généraux évaluent les principaux systèmes organiques tandis que les problèmes spécifiques nécessitent des tests plus ciblés.

Syndrome de Turner	Pterygium colli (cou bref et large), thorax large, écartement mamelonnaire accru, implantation basse des cheveux, oreilles basses implantées et proéminentes, palais ogival, naevi nombreux, cubitus valgus, brachymétacarpie III, IV et V
Syndrome de Noonan	Ptosis, oreilles basses implantées, implantation basse des cheveux, pectus excavatum
Syndrome de Silver-Russell	Sclérotiques bleutées, clinodactylie des cinquièmes doigts, faciès triangulaire, micrognathie, bosses frontales saillantes, tâches cutanées café au lait, asymétrie corporelle, etc.
Dyschondrostéose	Taille assise/taille > 55,5 %, envergure/taille < 96,5 %, IMC > 50 ^e percentile, cubitus valgus, mésomélie, déformation de Madelung
Hypochondroplasie	Brièveté des membres, lordose lombaire accentuée
Pseudo-hypo-parathyroïdie	Faciès lunaire, obésité, brachymétacarpie IV et V

Tableau 1 : Signes dysmorphiques orientant le diagnostic

Le bilan sanguin effectué en première intention comprend :

- NFS, VS, à la recherche d'une anémie et d'une inflammation.
 - Ionogramme sanguin, urée, créatinine, bandelette urinaire pour les anomalies rénales et ioniques.
 - Dosage pondéral des IgA et anticorps IgA anti-transglutaminase pour la maladie cœliaque.
 - IGF-1 et IGFBP-3, permettant d'orienter vers un déficit en hormone de croissance si anormalement bas.
 - TSH et T4L pour l'hypothyroïdie.
 - En cas de retard pubertaire associé : LH, FSH, œstradiol ou testostérone, inhibine B et AMH, prolactine.
 - La réalisation d'un caryotype standard chez la fille même en l'absence de signe clinique de syndrome de Turner. A réaliser aussi chez le garçon en cas d'insuffisance testiculaire.
- (5,14)

De plus en plus, les **analyses génétiques** trouvent leur place dans l'exploration des petites tailles dites idiopathiques. En effet, la plupart des enfants en bonne santé et de petite taille sont classés comme ayant une petite taille idiopathique. L'évaluation conventionnelle avec les bilans sanguins et d'imagerie ne permettent pas d'identifier la cause du retard de croissance observé chez les enfants. La variation de la taille de chaque individu s'explique principalement par des facteurs héréditaires, une évaluation génétique pourrait donc élucider des troubles de croissance. Récemment, plusieurs études de **séquençage de l'exome entier** ont signalé des défauts génétiques responsables de différentes formes de petites tailles, y compris des gènes exprimés dans la plaque de croissance (**tableau 2**). (21) (5)

Gene	Inheritance	Clinical symptoms or characteristics	Frequency
<i>SHOX</i>	XD	Short hands, sitting height (Rappold score)	2%–15% in ISS
<i>NPR2</i>	AD	Similar to <i>SHOX</i> , without Madelung	2%–3% in ISS
<i>NPPC (CNP)</i>	AD	Proportionate short stature, small hands	(2 cases)
<i>IHH</i>	AD	Proportionate short stature, brachydactyly	(few cases)
<i>ACAN</i>	AD	Proportionate or disproportionate, advanced bone age, osteochondritis dissecans	1.4% in ISS 2.5% of FSS
<i>PAPPA-2</i>	AR	Elevated IGF-1 and IGFBP-3 levels	NA
<i>FGFR3</i>	AD	Variable features of skeletal dysplasia	NA
<i>STAT5B</i>	AD	Mild GH insensitivity phenotype with eczema	NA
<i>GHR</i>	AD	Mild GH insensitivity phenotype (low IGF-1 and GHBP levels)	NA
<i>GH1</i>	AD	Associated with GHD in the same family	NA
<i>IGF1R</i>	AD	Majority born SGA and elevated IGF-1 levels	NA
<i>IGFALS</i>	AR	IGF-1 and IGFBP-3 deficiency and disproportionate with mild height deficit	NA
<i>GHSR</i>	AD/AR	Associated with GHD in the same family	NA
<i>IGF1</i>	AD	SGA and postnatal growth retardation, dysglycaemia is common	NA

XD, X-linked dominant; ISS, Idiopathic short stature; AD, autosomal dominant; FSS, familial short stature; IGF-1, insulin-like growth factor; IGFBP, insulin-like growth factor-binding protein; AR, autosomal recessive; NA, not available; GH, growth hormone; GHBP, growth hormone-binding protein; GHD, growth hormone deficiency; SGA, small for gestational age.

Tableau 2 : Gènes associés à une petite taille

La mesure des concentrations de GH à des moments aléatoires n'est pas fiable car elle est sécrétée par l'hypophyse antérieure de manière pulsatile et est principalement stimulée par la sécrétion de l'hormone de libération de l'hormone de croissance hypothalamique (GHRH) (figure 15 (22)).

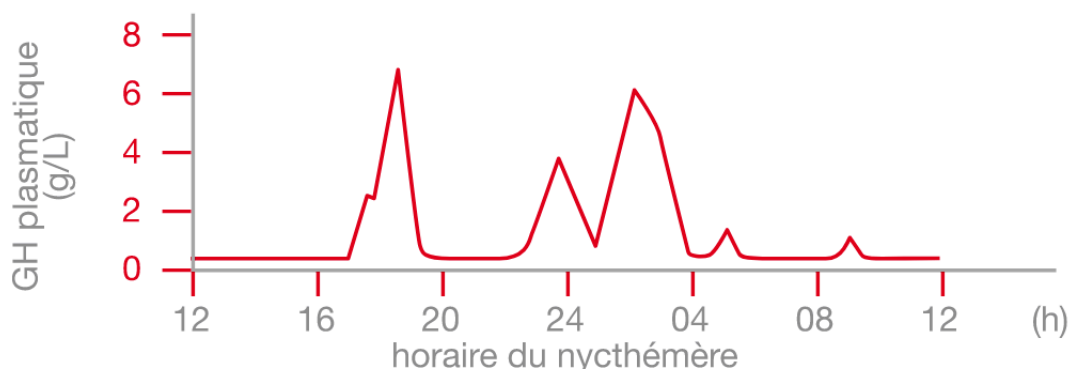


Figure 15 : Cycle nyctéméral de la GH

Les dosages d'IGF-1 et d'IGFBP3 qui ont une demi vie plus longue sans aucune pulsatilité sont alors utilisés (23). En revanche, ces dosages sont peu sensibles et les taux restent le plus souvent dans la normale pour l'âge lors des déficits partiels en hormone de croissance, surtout chez les moins de 3 ans. Il existe des normes pour ces dosages qui varient en fonction de la technique de dosage utilisée, de l'âge et du stade pubertaire. Pour l'IGF1, de nombreux facteurs contribuent à la variabilité des résultats, y compris les facteurs méthodologiques et les conditions du patient telles que la malnutrition ou la dénutrition, les maladies chroniques et les maladies hépatiques. L'IGFBP-3 est considéré comme un biomarqueur plus fiable que l'IGF1 chez le moins de 3 ans mais moins sensible après 3 ans. (24)

Des **tests de stimulation de l'hormone de croissance** sont essentiels pour le diagnostic d'un déficit en hormone de croissance. Différents stimuli pharmacologiques peuvent influencer sur la sécrétion d'hormone de croissance et sont utilisés pour diagnostiquer un déficit en hormone de croissance. Certains stimulent la sécrétion d'hormone de croissance directement comme la somatoréline ; d'autres stimulent, de manière indirecte, en augmentant la concentration sérique en amino-acide basique, l'administration d'un bêta bloquant ou la provocation d'une hypoglycémie (**figure 16 (22)**).

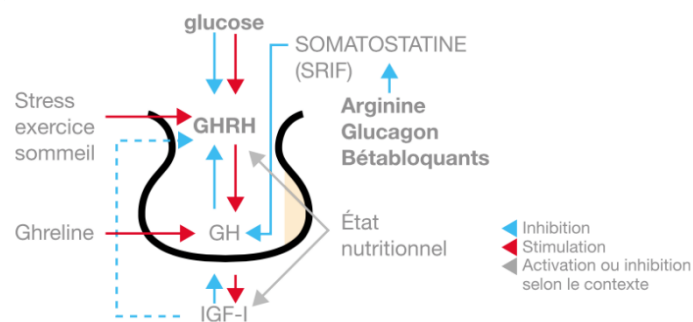


Figure 16 : Régulation de l'axe somatotrope

Les différents tests disponibles en pédiatrie sont :

- L'injection d'insuline provoquant une hypoglycémie.
- La clonidine orale entraînant une somnolence, une hypotension.
- L'ornithine qui est un acide aminé basique.
- La L-Dopa orale entraînant des vomissements et des céphalées.
- L'arginine-insuline, provoquant une hypoglycémie.
- Le glucagon-bétaxolol et le glucagon-propranolol provoquant des hypoglycémies tardives, une hypotension.
- La clonidine-bétaxolol qui entraîne une hypotension.

Le déroulement de ces différents tests nécessite une surveillance hospitalière, des constantes, de la glycémie selon les molécules. Des prélèvements sanguins de GH (et parfois la glycémie) sont effectués à différents temps (toutes les 15-30 minutes pendant 90 minutes à 3 heures).

Le diagnostic de déficit en GH ou *Growth Hormone Deficiency* (GHD) nécessite la réalisation d'un test simple et d'un test combiné. Il faut **deux tests déficitaires** pour affirmer le diagnostic. On parle de déficit complet si le pic de GH est inférieur à 10 mUI/L (ou 3,3 ug/L) et de déficit partiel si le pic se situe entre 10 et 20 mUI/L (3,3-6,7 ug/L).

Tous ces tests sont peu spécifiques avec un taux de faux positifs qui varie de 30 à 70 % si on prend comme valeur seuil 20 mUI/L. La valeur de GH lors de ces tests de stimulation est fréquemment abaissée chez les enfants en surpoids et n'a pas de valeur diagnostique. Il faut donc les interpréter avec précaution en fonction des valeurs d'IGF1 (normale ou élevée chez les enfants obèses). (22)

Des tests hormonaux supplémentaires peuvent être nécessaires afin d'évaluer d'autres déficits hormonaux hypophysaires. (24)

4/ Imageries.

La **détermination de l'âge osseux** fait classiquement partie de la consultation pour retard statural. Elle est en pratique peu discriminante dans la démarche diagnostique, en dehors de la période péri-pubertaire. Elle permet d'évaluer la maturation globale de l'organisme. Elle utilise une **radiographie de la main et du poignet gauche de face**, lue par un radiologue entraîné ou par l'endocrinologue pédiatre en utilisant l'atlas de Greulich and Pyle. Il faut prendre en compte la variabilité normale de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique (extrêmes de l'ordre de plus ou moins 18 mois) et la grande variabilité de l'interprétation de la mesure. Un âge osseux supérieur à deux écarts-types par rapport à la moyenne est probablement dû à une cause pathologique. (25)

Un retard osseux majeur peut être le marqueur d'une cause organique de retard statural mais se rencontre également chez les enfants nés avec un RCIU, où il est alors faussement rassurant.

Au contraire, chez les patients présentant une petite taille familiale, l'âge osseux est corrélé à l'âge chronologique.

Le début de la puberté se situe pour un âge osseux proche de 11 ans chez la fille et 13 ans chez le garçon correspondant à l'apparition de l'os sésamoïde du pouce (**figure 17 (7)**) (14).

En cas de retard pubertaire, l'âge osseux est souvent en rapport avec le retard de maturation physique, et donc inférieur à 11 ans chez la fille et inférieur à 13 ans chez le garçon, sans préjuger de la cause. A l'inverse, un âge osseux supérieur à 11 ans chez la fille et supérieur à 13 ans chez le garçon, alors que le patient est impubère, est anormal et oriente en premier lieu vers un hypogonadisme. (14)



Figure 17 : Age osseux à 13 ans chez un garçon avec os séamoïde du pouce

En plus des mesures hormonales, l'**IRM cérébrale** centrée sur la région hypophysaire est recommandée après un diagnostic de GHD pour rechercher des anomalies anatomiques de la région hypothalamo-hypophysaire (**figure 18** (14)). Une hypoplasie hypophysaire, une selle turcique vide, une neurohypophyse ectopique, un kyste pinéal, un kyste arachnoïdien peuvent être détectés et sont utiles pour prédire la réponse au traitement par GH. Elle permet également de chercher et de dépister des tumeurs cérébrales telles que le craniopharyngiome et le germinome. (17)

En revanche, si les tests biochimiques ont permis d'exclure un déficit en hormone de croissance, l'IRM cérébrale n'est généralement pas indiquée. En présence de symptômes neurologiques focaux ou de signes suggérant une lésion massive au niveau de la région hypothalamo-hypophysaire, l'IRM doit être envisagée immédiatement.

Si un défaut de développement hypophysaire est suspecté à l'imagerie, des tests génétiques sont également conseillés.

La taille de l'hypophyse doit être évaluée en fonction du stade pubertaire, car elle augmente considérablement de taille pendant la puberté.

Les IRM cérébrales centrées sur l'axe hypothalamo-hypophysaire sont également pratiquées chez les nouveau-nés présentant des anomalies de la ligne médiane. (24)

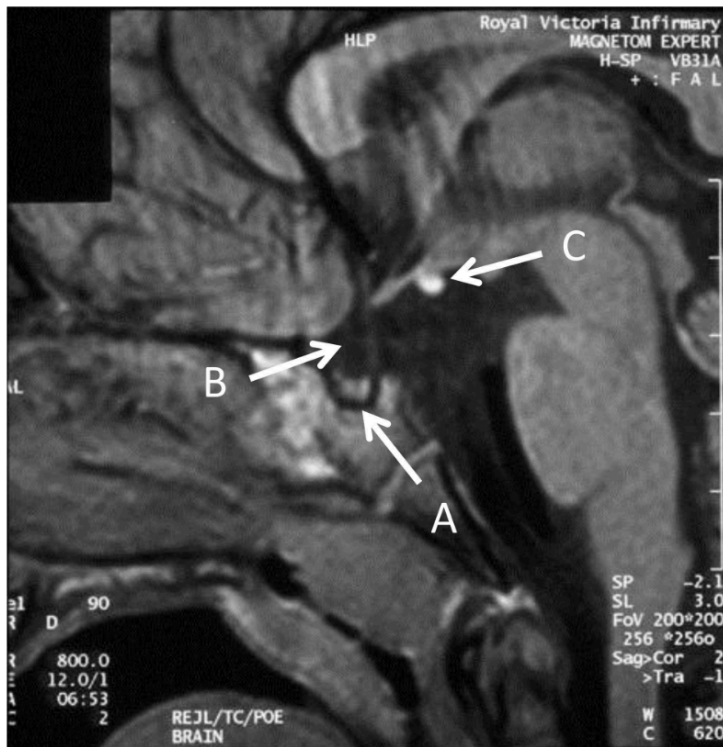


Figure 18 : IRM chez un patient présentant un GHD

A/ Petite hypophyse

B/ Tige peu développée

C/ Hypophyse postérieure ectopique

C) Étiologies. (tableau 3 (14))

Causes nutritionnelles et psychoaffectives	Carence alimentaire profonde Anorexie mentale Nanisme psychosocial Sport intensif associant restriction calorique et dépense énergétique élevée Maladie cœliaque
Affections chroniques sévères et leurs traitements	Maladies respiratoires : mucoviscidose, insuffisance respiratoire chronique Hépatopathies sévères Insuffisance rénale chronique, tubulopathies Cardiopathies Maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn) Corticothérapie prolongée, radiothérapie cérébrale
Causes endocriniennes	Hypothyroïdie Déficit en hormone de croissance : congénital, acquis secondaire à une tumeur hypothalamohypophysaire ou à une irradiation cérébrale, ou idiopathique Hypercortisolisme exogène ou endogène (central ou périphérique)
Causes chromosomiques ou syndromiques	Syndrome de Turner Autres anomalies chromosomiques (trisomie 21) Causes syndromiques diverses (syndromes CHARGE, de Di Georges, de Seckel, de Noonan, de Silver-Russell)
Causes squelettiques	Dyschondrostéose Hypochondroplasie Pseudo-hypo-parathyroïdie Dysplasie spondyloépiphyse
Retard de croissance intra-utérin	Simple Pathologique (hypogonadisme hypogonadotrope ou hypergonadotrope)
Retard pubertaire	
Petite taille idiopathique ou constitutionnelle ou familiale	

Tableau 3 : Étiologies des retards staturaux

1/ Causes endocriniennes.

Les causes endocriniennes sont importantes à reconnaître car elles conduisent à un traitement spécifique.

- **L'hypothyroïdie :**

L'hypothyroïdie acquise pendant l'enfance ou l'adolescence est le plus souvent **périphérique**, liée à une thyroïdite auto-immune (Hashimoto). Le ralentissement de la vitesse de croissance est le plus souvent associé à une prise de poids excessive en regard, et à d'autres signes d'hypothyroïdie comme décrits ci-dessus. (26). Une supplémentation par L-Thyroxine (T4L substitutive) permet un rattrapage statural.

Elle est moins fréquemment d'origine **centrale**, hypothalamo-hypophysaire. En général, dans ce cas, elle s'accompagne d'autres signes et est le plus souvent d'origine tumorale. (14)

L'hypothyroïdie peut également être **congénitale** et est systématiquement dépistée par le test de Guthrie réalisé au 3^{ème} jour de vie du nouveau-né. (26)

- **L'hypercortisolisme :**

C'est une cause rare d'infléchissement statural marqué, voire de cassure, à évoquer systématiquement en cas de prise pondérale excessive en parallèle, ou de maintien de la prise pondérale malgré l'infléchissement statural. Il faut rechercher les signes cliniques associés :

faciès arrondi, bouffi, érythrosique, pilosité accrue, acné, adiposité tronculaire contrastant avec un aspect grêle des membres, fragilité cutanée, bosse de bison, vergetures pourpres à la racine des membres, hypertension artérielle. (**figure 19** (27))

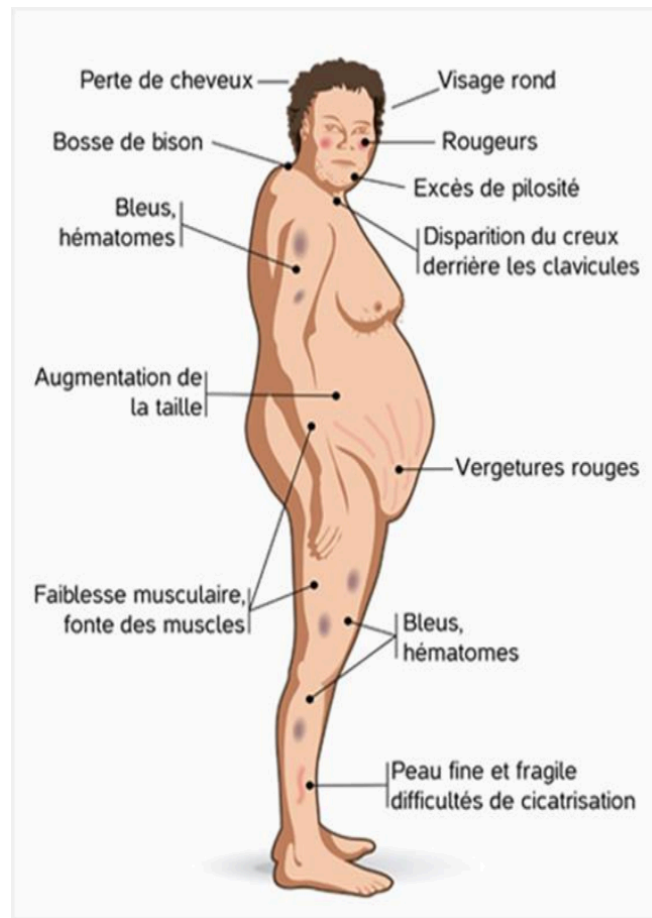


Figure 19 : Signes cliniques hypercorticisme (SFE)

L'hypercortisolisme **exogène** ne pose pas de problème diagnostique lorsque de fortes doses de corticoïdes sont administrés par voie générale. A l'inverse, les corticothérapies de courte durée, inférieure à 15 jours, n'ont pas d'effet sur la croissance lorsqu'elles ne sont pas trop souvent répétées.

L'hypercortisolisme **endogène** est très rare chez l'enfant. (14) Il comprend une surproduction d'ACTH issue d'un adénome hypophysaire ou une hypersécrétion surrénalienne de cortisol secondaire à un adénome, un carcinome ou une hyperplasie des glandes surrénales. Les causes ectopiques sont rares. (28)

- **Déficit en hormone de croissance (GHD) :**

Bien que le diagnostic de GHD repose conventionnellement sur la mesure d'une faible réponse de la GH sérique lors de deux tests de stimulation pharmacologique différents, il est rendu difficile par le continuum existant entre GHD sévère et sécrétion de GH subnormale. La

certitude diagnostique est limitée par une faible spécificité des tests de stimulation de GH (de l'ordre de 25 à 50% en prépuberté immédiate), la variabilité des méthodes de dosage de la GH, les valeurs seuils arbitrairement choisies pour définir le GHD et la faible reproductivité des tests de stimulations.

Les déficits en hormones de croissance peuvent être congénitaux ou acquis, complets ou partiels, isolés ou associés à d'autres déficits hormonaux, idiopathiques ou organiques, transitoires ou définitifs.

Dans plus de 70% des cas, il s'agit d'un déficit isolé en hormone de croissance, d'origine **idiopathique**. L'infléchissement statural est lentement progressif et l'examen clinique est normal. L'IRM cérébrale est normale ou ne montre qu'une hypoplasie isolée de l'antéhypophyse, de signification pathologique discutée. Dans 40 à 85% des cas, la réévaluation en fin de croissance d'enfants traités par GH dans l'indication du GHD idiopathique montre que la réponse de GH aux tests de stimulation est normalisée.

Le **GHD congénital** est suspecté en période néonatale devant l'association d'une hypoglycémie néonatale, d'un micropénis (longueur de la verge chez le garçon né à terme <25mm). En cas de déficit gonadotrope associé, le garçon peut présenter une cryptorchidie associée (**figure 23** (29)). Peuvent alors s'y associer des anomalies malformatives de la ligne médiane telles qu'une fente labiale ou palatine (**figures 20 et 21** (30)), un colobome irien, une incisive médiane unique (**figure 22**). (14,30)



Figure 20 : Fente labio palatine

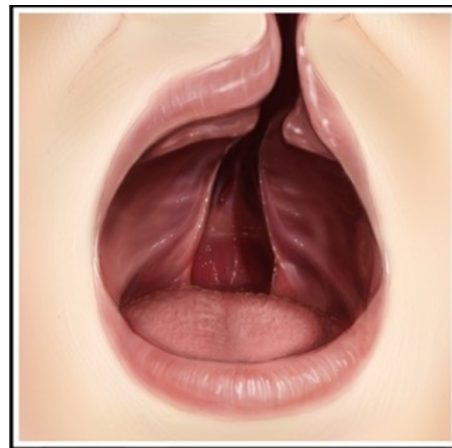


Figure 21 : Fente labio palatine



Figure 22 : Incisive médiane unique

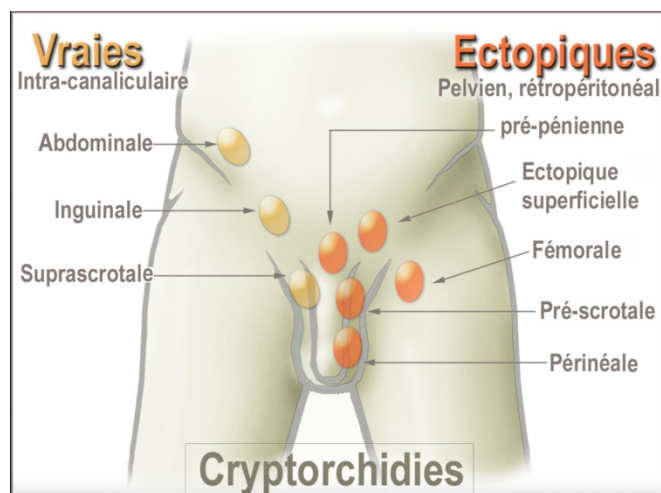


Figure 23 : Cryptorchidies

Le RCIU n'est pas habituel : le déficit en hormone de croissance aboutit à une taille de naissance en moyenne à $-0,5DS$ et $-1DS$.

L'âge moyen du diagnostic de GHD congénital se situe entre 3 et 6 ans, car souvent les signes néonataux, pourtant présents dans 25 à 50% des cas, ont été négligés. Il est porté devant un infléchissement statural marqué voire une cassure associée à des signes cliniques évocateurs : adiposité abdominale, front bombé, ensellure nasale marquée, hypoplasie malaire, visage poupin, aspect potelée des mains et des pieds, faible développement musculaire.

Dans ces cas de GHD congénitaux, le GHD est en général profond. Il peut être isolé ou associé à d'autres déficits hypophysaires. (14)

Le **GHD acquis ou organique**, secondaire à une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire est marqué par des signes cliniques évocateurs (signes d'insuffisance hypophysaire, signes visuels, signes d'hypertension intracrânienne), une cassure staturale franche et est souvent accompagné d'autres déficits hypophysaires. (31)

Le **GHD secondaire** à une irradiation de la région hypothalamo-hypophysaire ne pose pas de difficulté diagnostique puisque sa recherche fait l'objet de surveillance post-thérapeutique recommandée. (32). L'âge à l'irradiation est également un facteur de risque : plus l'enfant est jeune, plus il est sensible.

2/ Causes nutritionnelles et affections chroniques.

Les différentes causes à ne pas méconnaître sont la carence alimentaire profonde, l'anorexie mentale présentant souvent une cassure de la courbe pondérale associée à une cassure de la courbe staturale. Les pathologies digestives comme la maladie coéliqua ainsi que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la maladie de Crohn ont un tableau similaire avec cassure de la courbe pondérale. On peut citer aussi les hépatopathies chroniques. Le retard de croissance statural peut être un des premiers signes de diagnostic de la mucoviscidose. Les cardiopathies, les insuffisances rénales chroniques et les tubulopathies peuvent aussi provoquer des retards de croissance. (14,19) Les pathologies tumorales sont à suspecter également.

3/ Causes génétiques.

- **Le syndrome de Turner :**

Ce diagnostic doit être évoqué chez la fille présentant un retard de croissance, surtout s'il existe un retard pubertaire, même en l'absence de signes cliniques évocateurs. Sa prévalence est de 1/2500 filles à la naissance. (33). Dans 50% des cas, il s'agit d'une monosomie 45,X. Moins fréquemment, il s'agit d'une mosaïque.

Le diagnostic peut être fait en **anténatal** devant des signes échographiques motivants la pratique d'une amniocentèse et d'un caryotype. En période **néonatale**, les signes évocateurs sont un RCIU, un lymphœdème des extrémités, un pterygium coli, une cardiopathie congénitale. Dans l'**enfance**, le retard statural est le principal signe, présent dans 95% des cas, mais il existe également des éléments dysmorphiques plus ou moins marqués (**figure 24**). (34)

Le diagnostic est le plus souvent effectué dans la petite enfance et l'enfance, devant un déficit statural en moyenne à -2,2DS. (14)

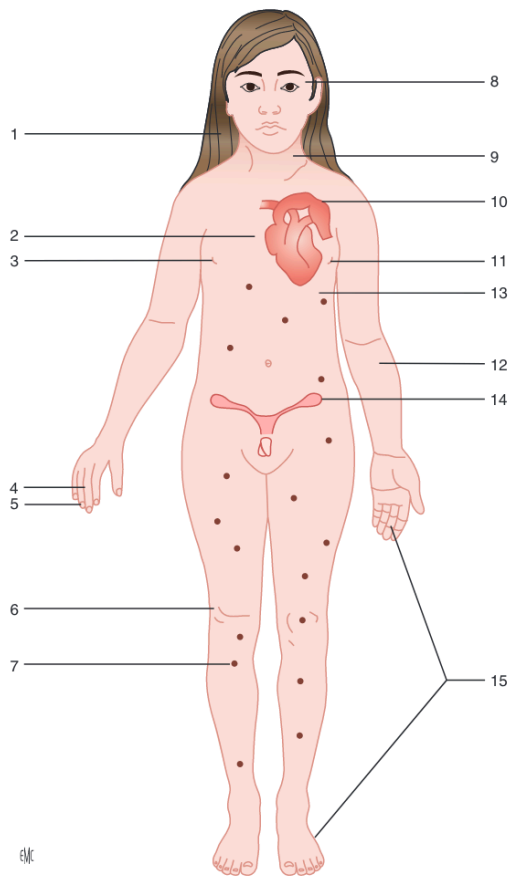


Figure 24 : Différents signes dysmorphiques du syndrome de Turner

1. Implantation basse des cheveux
2. Thorax large en bouclier
3. Écartement des mamelons
4. Brachymétabarpie du 4ème doigt
5. Hypoplasie des ongles
6. Genou : signe de Kosowicz (petit éperon développé à la face interne de la métaphyse tibiale)
7. Naevi pigmentaires multiples
8. Anomalies oculaires : ptosis, epicanthus, myopie
9. Pterygium colli
10. Coarctation de l'aorte
11. Développement insuffisant des seins
12. Cubitus valgus
13. Malformations rénales
14. Ovaires
15. Lymphoedème des pieds et des mains

- **Le syndrome de Noonan :**

Sa prévalence est de 1/2000 à 1/2500. Il touche indifféremment les filles et les garçons. (35)

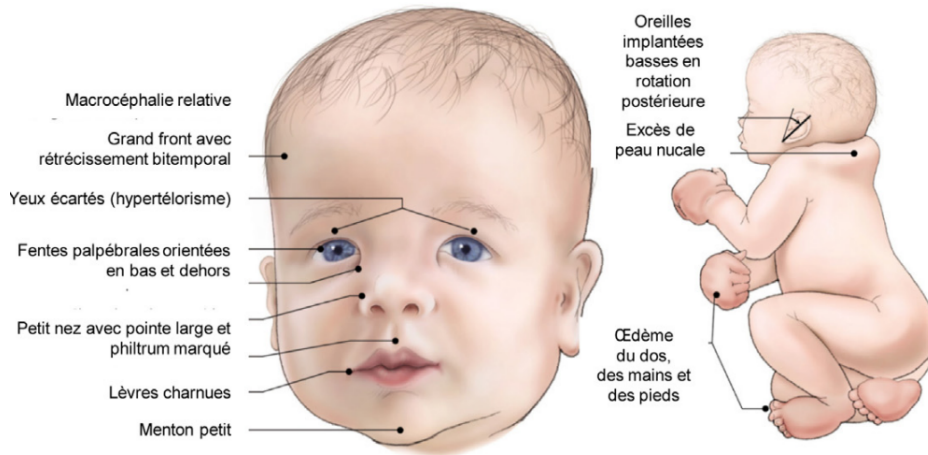


Figure 25 : Syndrome de Noonan

Le syndrome de Noonan associe un retard statural, une dysmorphie faciale caractéristique et des anomalies cardiaques (**figure 25**) (36). Il existe un retard de développement et des difficultés d'apprentissage. Dans 50% des cas, le syndrome est provoqué par des mutations du gène PTPN11. (14)

- **Le syndrome de Silver-Russel :**

L'incidence est évaluée à 1-30/100 000 cas et environ 400 cas sont rapportés dans la littérature. (37). Le syndrome de Silver-Russel se caractérise par un RCIU sévère et au moins 3 des 5 critères majeurs suivants : un retard de croissance post-natal, une macrocéphalie relative, des signes dysmorphiques évocateurs, des difficultés alimentaires et/ou un faible IMC, une asymétrie corporelle (hémi-hypotrophie) (**figure 26**) (38).



Figure 26 : Syndrome de Silver-Russel

- **Le syndrome de Prader-Willi :**

La prévalence est estimée à 1/20 000 à 1/25 000. (39)

Le syndrome de Prader-Willi est caractérisé par une **hypotonie infantile sévère** avec une mauvaise succion et un retard de croissance, un hypogonadisme provoquant une hypoplasie génitale et une insuffisance pubertaire, des traits faciaux caractéristiques, une obésité et une hyperphagie dès la petite enfance, un retard de développement, une déficience intellectuelle légère, une petite taille et des troubles du comportement. Les troubles du sommeil et la scoliose sont fréquents. Une insuffisance en hormone de croissance est fréquente et le traitement de substitution permet d'améliorer la composition corporelle et le tonus en plus de la croissance. La majorité des cas (98%) des cas de syndromes de Prader-Willi sont sporadiques ou dits de novo, c'est à dire que cette affection est la conséquence d'un « accident génétique » qui n'est pas prévisible. (39)

4/ Causes osseuses.

En cas d'antécédent familial de petite taille, de croissance régulière sur un faible couloir, de pic de croissance pubertaire insuffisant, d'anomalies morphologiques évocatrices, de retard d'âge osseux faible, il faut évoquer une anomalie osseuse constitutionnelle.

Les radiographies de squelettes permettent d'orienter vers le diagnostic et de conduire à l'analyse génétique permettant de le confirmer.

- **La dyschondrostéose :**

La dyschondrostéose, ou maladie de Léri-Weill, se caractérise par un retard statural variable, un raccourcissement mésomélique des membres (avant-bras et jambes), et la déformation de Madelung comme décrite précédemment. Le crâne, le tronc et la face sont normaux. Les radiographies de la main et de l'avant-bras aident à faire le diagnostic.

L'expression de la maladie est variable, même chez les individus d'une même famille. Le seul signe évocateur peut être une absence de pic de croissance pubertaire se traduisant par une taille adulte sur -2DS. La taille est voisine de 145 cm chez la femme et 155 cm chez l'homme à l'âge adulte. Elle est due à une mutation du gène SHOX, de transmission autosomique dominante.

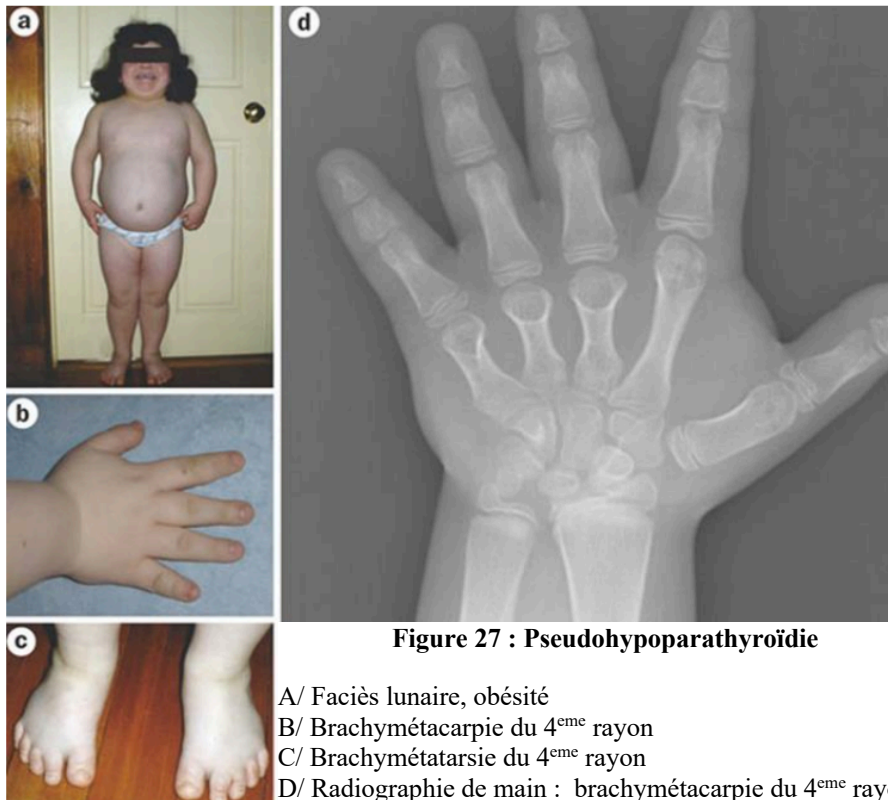
- **L'hypochondroplasie :**

L'hypochondroplasie est une maladie rare. Son incidence est de 1/50 000. (40)

L'hypochondroplasie entraîne un déficit statural et des anomalies radiographiques (ailes iliaques carrées, l'espace inter-pédiculaire ne s'élargit pas au niveau des dernières vertèbres lombaires, les grands trochanters sont proéminents, les cols fémoraux sont courts et larges et les os longs sont trapus). Le visage est en général non dysmorphique, en dehors d'une macrocéphalie fréquente. Les membres sont courts, prédominant en proximal. L'hyperlordose lombaire et le surpoids sont classiques. La taille moyenne à l'âge adulte est de 146 cm chez l'homme, 136 cm chez la femme. La transmission est autosomique dominante et est due à une mutation de *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*). (14)

- **La pseudo-hypo-parathyroïdie :**

La pseudo-hypo-parathyroïdie de type 1a se caractérise par une ostéodystrophie d'Albright (brachymétacarpie des 4^e et 5^e doigts, brachymétatarsie, canal lombaire étroit) et un retard statural. On retrouve également souvent une obésité, un faciès lunaire (**figure 27**) (41). La maladie est due à une anomalie fonctionnelle de la protéine Gs alpha (*GNAS*). Il s'agit d'une maladie autosomique dominante avec une expression variable au sein de la même famille. Biologiquement, il existe une résistance à la parathormone (PTH) donc la calcémie est basse, la phosphorémie est élevée et la PTH est augmentée.



D'autres résistances hormonales sont associées : résistance à la TSH responsable d'une hypothyroïdie avec hypoplasie de la glande thyroïde, parfois diagnostiquées au dépistage néonatal. Plus rarement, une résistance aux gonadotrophines est présente. (14)

5/ Petite taille idiopathique.

Dans la grande majorité des cas de petites tailles, l'enfant semble en bonne santé mais grandit linéairement en dessous de -2DS sur les courbes de croissance. On appelle cela « petite taille idiopathique » soulignant l'étiologique inconnue, ou « petite taille isolée ». Une petite taille peut survenir quand les parents eux-mêmes ont une taille modeste, entraînant parfois une faible préoccupation de la petite taille de l'enfant. (18) Il s'agit cependant d'un diagnostic d'exclusion. Le **tableau 4** résume les principaux critères qui permettent de conclure à une petite taille idiopathique. (19)

Petite taille chez un enfant en bonne santé générale
Exclusion des autres causes de petite taille, en particulier génétiques, syndromiques, organiques et psychosociales
Âge osseux dans la zone de normalité pour l'âge (± 2 DS)
Absence de déficit en hormone de croissance
Absence de retard pubertaire

Tableau 4 : Critères de petite taille idiopathique

III- Traitement par hormone de croissance.

A) Historique.

1/ Histoire de la recherche sur la GH.

Initialement, les tailles extrêmes n'étaient pas considérées d'un point de vue médical, mais plutôt comme une anomalie et une curiosité représentées dans les arts ou même exposées dans les cirques au XIXème siècle. Les recherches sur la fonction de l'hypophyse, et de l'hormone de croissance en particulier, ont commencé par des observations cliniques et des descriptions anatomiques de personnes atteintes de gigantisme et d'adultes présentant des caractéristiques acromégaliques. En 1884, Minkowski a proposé le lien entre l'hypophyse et l'acromégalie.

La constatation d'une petite taille avec obésité causée par une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire a fait suggérer que l'hypophyse avait d'autres effets en plus de favoriser la croissance. En 1912, Cushing, a conçu l'existence d'une « hormone de croissance »

hypophysaire et a activement promu la recherche d'autres hormones hypophysaires spécifiques. (42)

La reconnaissance des **effets de la GH hypophysaire** et de sa purification et synthèse chimique chez diverses espèces est étroitement liée aux travaux d'Evans et de ses associés de recherche de l'université de Californie à San Francisco. En 1921, Evans et Long ont démontré l'effet promoteur de croissance des extraits de GH hypophysaire bovine **chez le rat**, même au-delà de la taille normale.

Au cours des années 1940 et 1950, des préparations de GH provenant de différentes espèces ont été purifiées et testées sur des animaux et des humains. En 1944, Li, le principal chimiste du groupe d'Evans, a isolé la GH hypophysaire bovine et humaine jusqu'à la pureté. Il a par la suite décrit sa structure primaire et finalement réalisé la synthèse chimique de **l'hGH** (GH humaine). Cependant, bien que la GH bovine se soit avérée efficace chez les rats, elle n'a eu aucun effet chez les humains.

C'est Ernest Knobil, en 1956, qui a finalement reconnu la spécificité d'espèce de la GH chez les **primates**. Après que la purification de la GH ait été optimisée, une nouvelle ère a commencé après la première utilisation réussie de **pit-hGH** (GH extraite d'hypophyses de singes et d'humains) **en 1958** par Raben et Beck.

De 1963 à 1985, des préparations commerciales de pit-hGH isolées à partir de glandes congelées à l'aide de technique d'isolement appropriées se sont révélées exemptes de contamination par d'autres hormones hypophysaires. Cependant, la disponibilité de pit-GH a limité le rythme des progrès des connaissances dans ce domaine.

Avant que l'on ne connaisse les taux de sécrétion normaux, la pit-hGH était administrée par le biais de deux ou trois injections **intramusculaires** par semaine appliquées avec des aiguilles épaisses et douloureuses par un professionnel de santé. Ce traitement induisait généralement un rattrapage de croissance, mais la normalisation de la taille était rarement atteinte.

Ce n'est qu'en 1983 qu'il a été prouvé que les injections **sous cutanées** quotidiennes de pit-GH imitaient non seulement mieux le profil plasmatique normal de GH, et permettaient également une meilleure croissance que les injections intra musculaires trois fois par semaine. Les patients sont ainsi devenus indépendants pour l'administration de leur traitement, mais l'observance était plus variable. (43–45)

Pit-hGH et maladie de Creutzfeld Jacob :

En 1984, Ray Hintz a signalé le cas d'un patient de 20 ans qui avait été traité par de l'hGH cadavérique pendant plusieurs années et qui avait développé une maladie neurologique complexe caractérisée par une ataxie et une démence à progression rapide conduisant à son décès dans les 6 mois. L'autopsie a montré une encéphalopathie mortelle, la maladie de Creutzfeld Jacob, qui est causée par un mauvais repliement de la protéine prion (PrP). Dans cette maladie, une protéine pathologique (PrPSc) interagit avec une PrP normale, ce qui entraîne une cascade de mauvais repliement des protéines et finalement, la destruction du tissu cérébral. Si une hypophyse infectée par des prions pathologiques est utilisée pour la production de pithGH et si la PrPSc n'est pas éliminée pendant le processus de purification, l'agent pathologique prion peut être transmis aux receveurs du traitement. Cela a conduit à l'arrêt immédiat du traitement par hGH cadavérique en avril 1985. Au total, 226 cas (principalement en France, aux Etats-Unis et au Royaume-Uni) ont été signalés. (43)

hGH recombinante (rhGH) :

Depuis lors, les progrès dans l'expression des protéines dans les micro-organismes (bactérie E.Coli), appelé le génie génétique, ont permis la production d'une rhGH recombinante qui est bio identique à l'hGH hypophysaire.

La rhGH a reçu l'approbation de la FDA lorsqu'il est devenu évident que l'hormone de croissance cadavérique humaine, utilisée depuis 1959, était contaminée par l'agent responsable de la maladie de Creutzfeld-Jacob. (44)

Une fois qu'il a été démontré que l'rhGh biosynthétique pouvait être produite en toute sécurité et en grandes quantités, l'ère de l'rhGH a commencé. (43)

2/ Effets du traitement par hormone de croissance.

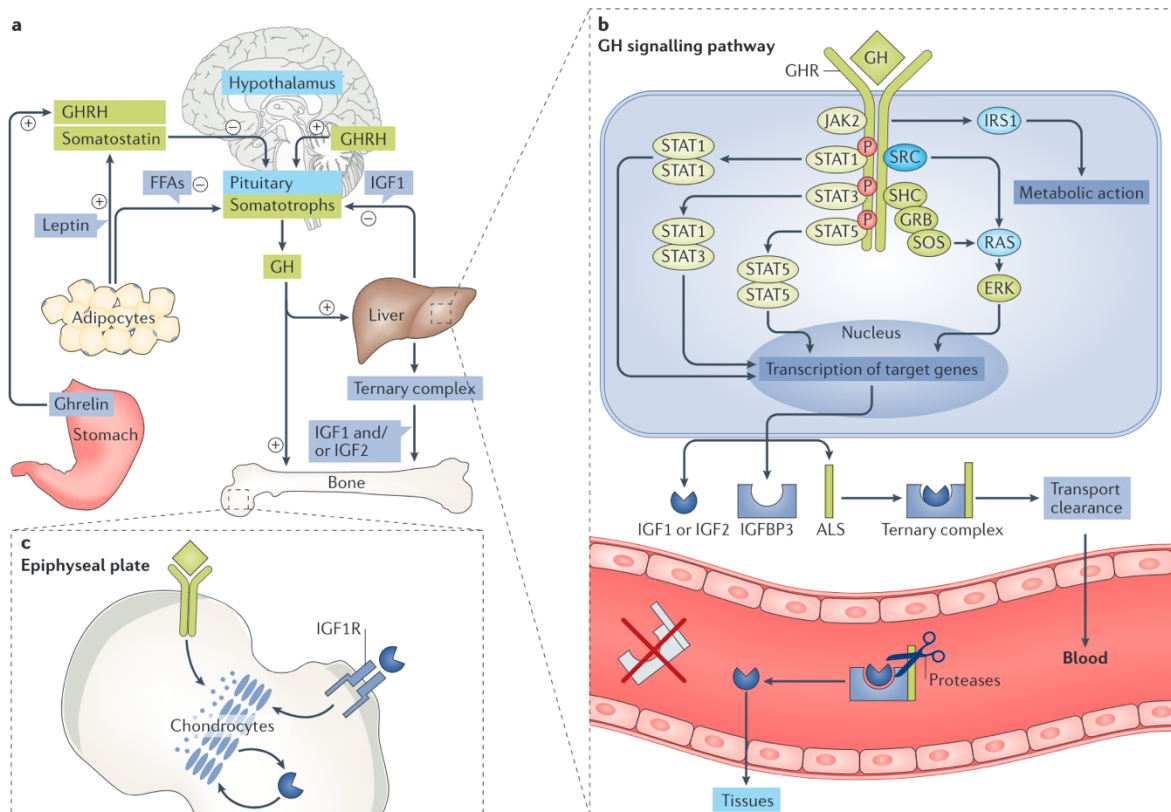


Figure 28 : Effets de la GH

Comme indiqué précédemment, l'hormone de croissance (GH) est sécrétée de manière pulsatile par l'hypophyse sous l'influence positive et négative des hormones hypothalamiques (GHRH et somatostatine). La ghréline, hormone sécrétée par le tractus digestif, active la GHRH qui favorise la sécrétion de GH. A l'inverse, les adipocytes inhibent la sécrétion de GH par la sécrétion de somatostatine médiée par la leptine et par un effet direct sur les acides gras libres sur les cellules somatotropes hypophysaires.

La GH agit sur de multiples types de cellules, tissus et organes, mais pour la croissance, ses principales cibles sont le foie et les plaques épiphysaires des os longs et de la colonne vertébrale. Dans toutes les cellules qui expriment le récepteur de la GH (*GHR*), la liaison de la GH entraîne une expression accrue d'un certain nombre de gènes via une voie de signalisation complexe.

Au **niveau hépatique**, la liaison de la GH à son récepteur entraîne l'activation de la Janus kinase 2 (JAK2) et du transducteur de signal et activateur de la transcription 5B (STAT5B), ce qui conduit à une expression accrue des gènes codant le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 et 2 (IGF1 et IGF2), la protéine de liaison à l'IGF3 (IGFBP3) et l'IGFBP5 et la

sous unité acido-labile (ALS) sont libérés dans la circulation sous la forme d'un complexe ternaire. L'IGF1 et l'IGF2 sont libérés de ce complexe ternaire par des protéases notamment la PAPP2, ce qui leur permet de traverser l'épithélium capillaire et de pénétrer l'interstitium. L'IGF1 circulant sert de facteur négatif pour la sécrétion de GH dans l'hypophyse et a une fonction anabolique générale sur presque tous les types de cellules.

Les **chondrocytes** de la plaque épiphysaire sont stimulés par l'IGF1, l'IGF2 et la GH. Il existe également une régulation autocrine par la sécrétion d'IGF1 directement par les chondrocytes (**figure 28**)(43).

L'hormone de croissance, identifiée initialement pour son effet spectaculaire sur la croissance longitudinale, est désormais connue pour exercer des **effets sur le métabolisme** des protéines, des lipides et des glucides. (46)

Il a été prouvé qu'un déficit de GH entraîne une augmentation de la sensibilité à l'insuline avec un risque d'hypoglycémie. En plus de l'effet lipolytique, une augmentation du stockage d'azote indiquant une accumulation de protéines et la rétention de potassium, de phosphore, de calcium et de sodium a été observée avec la GH. (43)

3/ Indications du traitement par hormone de croissance en France.

En France, c'est en 1972 que le professeur Royer, pédiatre, crée à Paris une unité de soins qui collecte les hypophyses auprès des morgues hospitalières (coordonné par France-Hypophyse), puis extrait et purifie l'hormone sous la direction de l'institut Pasteur. (47)

Avec l'arrivée de l'hormone de croissance biosynthétique et son accès non limité en 1988, de nouvelles indications s'ajoutent au déficit en GH : le syndrome de Turner en 1992, l'insuffisance rénale chronique en 1995, petite taille secondaire à un retard de croissance intra utérin en 1997. (48) En 2021, une molécule (la norditropine) a obtenu l'AMM pour les enfants porteurs d'un syndrome de Noonan présentant un retard statural. (49)

Jusqu'en 1996, la prescription d'hormone de croissance était encadrée par une procédure médicale nationale préalable : les prescripteurs soumettaient leur dossier à une commission médicale nationale d'experts médicaux. Depuis, l'hormone de croissance est commercialisée sous forme de spécialités pharmaceutiques disponibles à l'hôpital et en pharmacie de ville et identifiée comme médicament d'exception. (50)

Les **indications** de l'hormone de croissance biosynthétique sont les suivantes :

- Déficit en hormone de croissance : taille inférieure à -2DS, une vitesse de croissance <4cm/an et la confirmation du déficit en hormone de croissance par 2 tests de stimulations déficitaires.
- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique : la fonction rénale doit être inférieure à 60ml/mn/1,73m² et si le traitement conservateur ne suffit pas à maintenir une vitesse de croissance adéquate.
- Retard de croissance (taille à <-2,5 DS et taille cible génétique <-1DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance <-2DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus.
- Retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX confirmé par un test ADN
- Syndrome de Prader Willy, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle, confirmé par un test génétique approprié.
- Retard de croissance associé à un syndrome de Noonan. (50,51)

Aux USA, l'indication est également retenue pour les petites tailles idiopathiques. (52)

4/ Modalités de prescriptions et surveillance.

L'AMM précise que le traitement doit être **instauré à l'hôpital** par des spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

Les fiches d'information thérapeutiques (FIT) recommandent les modalités de prescription et de suivi. Elles précisent que tous les ans, l'intérêt du traitement doit être réévalué à l'hôpital par les mêmes spécialistes que les prescripteurs. Le renouvellement de la prescription à la même posologie est possible dans les périodes intermédiaires, par tout médecin. Les enfants traités doivent être suivis tous les 3 à 6 mois en consultation avec minimum un examen clinique.

La **consultation de suivi** comprend une évaluation clinique, l'étude de l'évolution des mensurations et la surveillance de la puberté. Une évaluation **biologique au moins annuelle** avec mesure de l'IGF1 qui permet d'éviter un surdosage en GH, surveillance de la tolérance au glucose et des autres hormones hypophysaires. (53) **L'âge osseux sera déterminé tous les ans**, surtout autour des âges de la puberté. La décision de poursuivre le traitement doit être prise au cas par cas, en fonction de l'observance, de la tolérance au traitement et du rattrapage statural.

La posologie doit être adaptée tous les trimestres en fonction du poids ou de la surface corporelle de l'enfant. (50)

5/ Posologies et bénéfice attendu.

D'après les AMM, selon les spécialités, les posologies peuvent légèrement varier dans les intervalles suivants :

- Déficit en hormone de croissance : 0,025 à 0,035 mg/kg/j. L'objectif est l'accélération de la vitesse de croissance pour normaliser la croissance et obtenir une taille adulte adaptée au potentiel génétique de l'enfant. (51)
- Enfants nés petits pour l'âge gestationnel : 0,035 mg/kg/j, jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte. Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement, si la vitesse de croissance est inférieure à +1DS. Il devra être arrêté si la vitesse de croissance <2 cm/an, avec une possible confirmation par un âge osseux pouvant montrer une soudure des cartilages de conjugaison (>14 ans pour les filles ou > 16 ans pour les garçons).
- Syndrome de Turner : Entre 0,035 à 0,067 mg/kg/j à raison de 6 à 7 injections par semaine. Il n'y a pas de limite inférieure d'âge de mise sous traitement. Il devra être interrompu si la vitesse de croissance sous traitement est inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge et si l'âge osseux est > 13 ans ou la taille > 160 cm.
- Insuffisance rénale chronique : 0,045 à 0,050 mg/kg/j. Les critères d'arrêt sont les mêmes que pour les autres indications soit une vitesse de croissance inférieure à 3cm/an quel que soit l'âge, un âge osseux avancé ou une taille atteinte, mais aussi la transplantation rénale.
- Syndrome de Prader Willy : 0,035 mg/kg/j. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les enfants dont la vitesse de croissance est inférieure à 1 cm par an et dont les épiphyses sont presque soudées ne devront pas être traités.
- Déficit du gène SHOX : 0,045 à 0,050 mg/kg/j. A arrêter en cas de soudure des épiphyses. (50)

6/ Coût et remboursement.

En France, le taux de remboursement est de 100% dans toutes les indications, indépendamment du Service Médical Rendu (SMR). Historiquement, ce taux de remboursement à 100% a été décidé par le ministre de la santé en raison du caractère irremplaçable et particulièrement

couteux de l'hormone de croissance dans l'indication du déficit en hormone de croissance. Cette décision a été ensuite étendue à toutes les indications.

A l'étranger, il semblerait que tous les pays européens prennent en charge le traitement par hormone de croissance dans le syndrome de Turner et l'insuffisance rénale. Les indications SHOX, petits pour l'âge gestationnel et le syndrome de Prader Willy ne sont pas toujours pris en charge. Quand il y a prise en charge, elle prend en compte l'intégralité du traitement.

En France, le montant annuel des remboursements de l'Assurance Maladie était de 149,9 millions d'euros en 2008 (+5,6% par rapport à 2007).

Les **rapports euros/cm** en fonction des indications :

- SGA : coût total pour un patient évalué à 47 240 euros. Le ratio coût efficacité était de 13 390 euros par cm gagné sur la taille finale.
- Syndrome de Turner : coût total évalué à 86 393 euros. Le ratio coût efficacité était de 9 025 euros par cm gagné sur la taille finale.
- Syndrome de Prader Willy : coût total évalué à 93 281 euros. Le ratio coût efficacité était de 8 105 euros par cm gagné sur la taille finale.
- Insuffisance rénale chronique : coût total évalué à 49 315 euros. Les ratio coût efficacité était de 5 105 euros par cm gagné sur la taille finale.
- Anomalie du gène SHOX : coût total évalué à 73 462 euros. Les ratio coût efficacité était de 11 133 euros par cm gagné sur la taille finale.(50)

B) Pharmacologie.

1/ Différentes molécules.

Il existe 7 spécialités pharmaceutiques d'hormones de croissance biosynthétiques à injections quotidiennes : Genotonorm (Pfizer), Norditropine (Novo Nordisk), Nutropinaq (Ipsen), Omnitrope (Sandoz), Saizen (Merck Serono), Umatrope (Lilly) et Zomacton (Ferring). Il existait Maxomat (Sanofi Aventis) qui n'est plus commercialisé depuis le 31-12-2010. (54)

Depuis 2022, **NGENLA** (Pfizer), une hormone de croissance à injection hebdomadaire est arrivée sur le marché. Elle peut être prescrite en 1^{ère} intention dans la prise en charge des enfants de 3 à 18 ans avec un trouble de croissance dû à un GHD. Il s'agit d'une nouvelle option thérapeutique par rapport aux injections quotidiennes de rhGH.(55)

Selon les laboratoires, les stylos, leur fonctionnement, la conservation, la taille de la cartouche sont différents (**tableau 5 (50)**).

LABORATOIRE	SYSTEME INJECTEUR	CARTOUCHE	DOSE/INJECTION	CONSERVATION	AIGUILLE
IPSEN N° Vert 0 800 105 013	Nutropin Aq Pen	NUTROPIN Aq 10 mg : 2 ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,1 mg Maxi : 4 mg Click = 0,1 mg	Après 1 ^{ère} utilisation : 28 jours entre 2° et 8°	BD microfine 4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm Novofine 6 mm, 8 mm
LILLY N° Vert 0 800 00 36 36	Humatropen 6 (blanc)	Umatrope 6mg (bleu) : 3ml <i>(Bien purger l'air après reconstitution)</i>	Mini : 0,025 mg Maxi : 1,5 mg Click = 0,025 mg	Après reconstitution : 28 jours entre 2° et 8°	BD microfine 4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm Novofine 6 mm, 8 mm
	Humatropen 12 (vert clair)	Umatrope 12mg (mauve) : 3ml <i>(Bien purger l'air après reconstitution)</i>	Mini : 0,05 mg Maxi : 3 mg Click = 0,05 mg		
	Humatropen 24 (vert foncé)	Umatrope 24 mg (jaune) : 3ml <i>(Bien purger l'air après reconstitution)</i>	Mini : 0,1 mg Maxi : 6 mg Click = 0,1 mg		
NOVO NORDISK N° Vert 0 800 80 30 70	Norditropine FlexPro 5 (orange)	Norditropine simplex 5 mg : 1,5 ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,025 mg Maxi : 2 mg Click = 0,025 mg	Entre 2° et 8° stylo non utilisé Après 1 ^{ère} utilisation : 21 jours à température ambiante (entre 2° et 25°)	Novofine 6 mm, 8 mm BD microfine 4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm
	Norditropine FlexPro 10 (bleu)	Norditropine simplex 10 mg : 1,5 ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,05 mg Maxi : 4 mg Click = 0,05 mg		
	Norditropine FlexPro 15 (vert)	Norditropine simplex 15 mg : 1,5 ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,1 mg Maxi : 8 mg Click = 0,1 mg		
PFIZER N° laboratoire 01 58 07 34 40	GoQuick 5,3 (logo bleu)	GoQuick 5,3 jetable	Mini : 0,1 mg Maxi : 1,5 mg Click = 0,05 mg	Jetable (cartouche poudre + liquide) Avant reconstitution : possibilité 1 mois température ambiante (< 25°) Après reconstitution : 28 jours entre 2° et 8°	BD microfine 4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm Novofine 6 mm, 8 mm
	GoQuick 12 (logo violet)	GoQuick 12 jetable	Mini : 0,3 mg Maxi : 4,5 mg Click = 0,15 mg		
	Genotonorm Pen 5,3	Genotonorm 5,3 mg (bleu) 1 ml <i>(Bien purger l'air après reconstitution)</i>	Mini : 0,1 mg Maxi : 2 mg Click = 0,1 mg		
	Genotonorm Pen 12	Genotonorm 12 mg (violet) 1 ml <i>(Bien purger l'air après reconstitution)</i>	Mini : 0,2 mg Maxi : 4 mg Click = 0,2 mg	Après reconstitution : 28 jours entre 2° et 8°	
	Miniquick seringues préremplies	Seringues 0,25 ml (boite 7 seringues) 0,6 - 0,8 - 1 - 1,2 - 1,4 - 1,6 - 1,8 - 2 mg <i>(fournie avec aiguilles 8 mm)</i>	Seringues à usage unique	Avant reconstitution : possibilité 6 mois à température ambiante Après reconstitution : utilisation immédiate	
	Ngenla 24 mg 1 injection par semaine	Ngenla 24 mg jetable (mauve)	Mini : 0,2 mg Maxi : 12 mg Click : 0,2 mg	Conservation entre 2° et 8° pendant 3ans avant la première utilisation. Après la première utilisation, conservation pendant 28 jours entre 2° et 8° et possibilité de conserver le stylo à température ambiante (jusqu'à 32°) pendant 4h pour un maximum de 5 fois	
	Ngenla 60 mg 1 injection par semaine	Ngenla 60 mg jetable (bleu)	Mini : 0,5 mg Maxi : 30 mg Click : 0,5 mg		
SANDOZ N° laboratoire 01 49 64 48 00	Omnitrope 5 Surepal (blanc)	5 mg - 1,5ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,05 mg Maxi 2,7 mg Click = 0,05 mg	Après 1 ^{ère} utilisation : 28 jours entre 2° et 8°	BD microfine 4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm (Stylo fourni par laboratoire)
	Omnitrope 10 Surepal (vert)	10 mg - 1,5 ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,1mg Maxi : 5,4 mg Click = 0,1 mg		
	Omnitrope 15 Surepal (bleu)	15 mg - 1,5ml <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,1mg Maxi : 5,4 mg Click = 0,1 mg		
MERCK SERONO N° Vert 0 800 888 024	Easypod	Saizen 6mg (5,83 mg/ml) Saizen 12 mg (8mg/ml) Saizen 20mg (8 mg/ml) <i>Sans reconstitution</i>	6 mg Mini : 0,15 mg Maxi : 4,66 mg 12 mg Mini : 0,5 mg Maxi : 6,4 mg 20 mg Mini : 0,5 mg Maxi : 6,4 mg	Conservation 28 jours entre 2° et 8° Après 1 ^{ère} utilisation possibilité température ambiante < 25° pendant 7 jours non consécutifs	Aiguilles et stylo fournis par le laboratoire <i>(Stylo, aiguilles, piles fournis par labo)</i> Aiguille 12 mm avec profondeur ajustable
	Aluetta 6	Saizen 6 mg (5,83 mg/ml) <i>Sans reconstitution</i>	Mini : 0,1 mg Maxi : 5,5 mg		Stylo en pharmacie. Pas besoin d'ordonnance, directement numéro vert Aiguille BD microfine 4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm
	Aluetta 12	Saizen 12 mg (8mg/ml) <i>Sans reconstitution</i>			
	Aluetta 20	Saizen 20mg (8 mg/ml) <i>Sans reconstitution</i>			

FERRING Pas de N° Vert	ZOMAJET vision X	Flacon ZOMACTON 10 mg Solvant 1ml	Mini : 0,1 mg Maxi : 5 mg	Avant reconstitution : T° ambiante Après reconstitution entre 2° et 8° pendant 28 jours	Transjection Tête à changer 1x/semaine Tête A, B ou C selon dose et pli Adaptateur à chaque flacon
----------------------------------	----------------------------	--------------------------------------	------------------------------	---	---

Tableau 5: Différences entre les stylos de GH

2/ Indications par marque.

Toutes les spécialités n'ont pas les mêmes indications. En effet, les indications sont demandées par les laboratoires selon des stratégies diverses puis octroyées par l'agence d'enregistrement. Lorsque plusieurs spécialités ont obtenu la même indication, pour des raisons historiques ou de procédures administratives, la formulation du libellé de l'indication n'est pas toujours parfaitement superposable. Il existe de légères variations des fourchettes posologiques retenues dans les AMM, compte tenu des essais cliniques présentés dans les dossiers d'enregistrement (**tableau 6**) (50).

	Lié à un déficit en hormone de croissance	Associé à un syndrome de Turner	Lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pré pubère	Lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pubère	Associé à un syndrome de Prader-Willi	Associé à un déficit du gène SHOX	Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ou Retard de croissance intra utérin
Génotonorm (15)	+	+	+	+	+	non	+
Maxomat *(14)	+	+	non	non	non	non	+
Norditropine (16)	+	+	+	non	non	non	+
Nutropinaq (17)	+	+	+	non	non	non	non
Saizen (18)	+	+	+	non	non	non	+
Umatrope (19)	+	+	+	non	non	+	+
Zomacton (20)	+	+	non	non	non	non	non
Omnitrope (21)	+	+	+	+	+	non	+

* : arrêt de commercialisation au 31-12-2010.

Tableau 6 : Marques et indications de la GH

3/ Programme d'apprentissage.

Lors de la prescription d'un traitement par hormone de croissance, les patients pourront suivre un programme d'éducation thérapeutique (ETP). Les différents objectifs sont :

- Acquisition des connaissances théoriques sur l'utilité du traitement par hormone de croissance, ainsi que les causes et conséquences de la maladie.

- Principes du traitement par hormone de croissance et apprentissage des gestes techniques.
- Connaissance sur les effets secondaires et mesures à envisager.
- Gestion du stress lié au caractère invasif.
- Mise en place d'une organisation appropriée du temps de ces soins à domicile.
- Compréhension et lecture de l'ordonnance et des documents administratifs. (56)

Certaines **zones d'injections** sont plus appropriées que d'autres : accessibilité, éloignement des nerfs, vascularisation, épaisseur sous-cutanée. Les zones recommandées sont les bras, les cuisses, le haut des fesses, le ventre. Pour éviter les lipodystrophies, il est recommandé de changer les sites d'injection tous les soirs. (57)

C) Effets secondaires.

1/ Effets indésirables.

Les **effets indésirables** liés au traitement par hormone de croissance sont rares, estimés globalement à 1/1000.

- L'hypertension intracrânienne bénigne peut survenir surtout lors des premières semaines de traitement et se manifeste par des céphalées, nausées et vomissements. Le traitement doit alors être momentanément arrêté puis repris à dose progressive. Elle est due aux effets métaboliques normaux de la GH provoquant de la rétention de sodium et d'eau. (42)
- L'épiphysiolyse fémorale survient plus volontiers chez les sujets ayant un surpoids et nécessite un traitement orthopédique adapté, en général sans arrêter le traitement par hormone de croissance.
- La survenue d'une scoliose doit être surveillée car sa fréquence est augmentée par la croissance rapide.
- L'insulino-résistance est rare, encore plus l'intolérance au glucose voir le diabète non insulino-dépendant, régressif à l'arrêt du traitement.
- Dans le syndrome de Turner, il existe une augmentation modérée du risque d'otites.
- Des signes cutanés sont possibles : réaction au niveau des sites d'injection (douleurs, ecchymoses), augmentation du nombre de nævi pigmentaires cutanés (grains de beauté).

- Chez les enfants traités auparavant pour une affection tumorale, les informations disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque de rechute avec le traitement par hormone de croissance. (53)

2/ Tolérance à long terme.

La **tolérance à très long terme** (plusieurs années après la fin du traitement) est peu connue :

- Chez les enfants traités par hormone de croissance, il n'y a pas d'augmentation démontrée du risque de tumeur du colon, à l'inverse de ce qui est décrit dans l'acromégalie. Des antécédents familiaux de polype du colons (nombreux et précoces) doivent faire l'objet d'une discussion avant le traitement par hormone de croissance.
- Une faible augmentation de la mortalité par rapport à la population générale a été observée sur les suivis des 25 ans après l'arrêt du traitement, de 7000 patients traités en France. Ces patients étaient traités soit pour un déficit en hormone de croissance isolé, en l'absence d'autre maladie des glandes endocrines ou de tumeur, soit pour leur petite taille. Le nombre de décès par cancer n'était pas augmenté.
- L'analyse de l'état de santé de cette cohorte de 7000 patients a aussi montré une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique. A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'impliquer ou d'exclure le rôle du traitement par hormone de croissance dans l'enfance car d'autres facteurs familiaux ou associés à la petite taille pourraient contribuer à l'augmentation du risque observé. D'autres études sont en cours et vont permettre de compléter ces résultats.
- Le risque de maladie de Creutzfeldt-Jakob concerne exclusivement les patients ayant été traité par de l'hormone de croissance extractive humaine. (53)

VI- Observance d'un traitement chronique.

A) Généralités en pédiatrie.

Une maladie est dite chronique lorsqu'elle n'est pas (encore) guérissable, présente depuis plus de 12 mois ou durera probablement plus de 12 mois. (58)

De nombreuses maladies chroniques infantiles, telles que les maladies auto-immunes, les cardiopathies congénitales, les cancers infantiles, peuvent désormais être stabilisées, voire guéries. La prise en charge de ces enfants atteints de maladies chroniques est coûteuse et nécessite de nombreuses ressources. La prévalence des maladies chroniques chez les enfants a

quadruplé au cours des quatre dernières décennies, représentant désormais 12 à 16% de la population pédiatrique. (59)

Cela pose de nouveaux défis aux professionnels de santé dans leur prestation de soins aux enfants, aux adolescents et à leur famille. Grandir avec une maladie chronique peut avoir un impact sur le fonctionnement **psychosocial** de l'individu et sur le fonctionnement de la famille au-delà de la maladie elle-même. En particulier pendant l'adolescence, la gestion d'une maladie chronique peut constituer un défi majeur. En effet, c'est une période de maturation physique et émotionnelle, de socialisation, de formation de l'identité. Ces adolescents souffrent de handicaps physiques, de périodes d'hospitalisation, de symptômes liés à la maladie, de situations stressantes et de détresse émotionnelle. (60)

On sait que lorsqu'on parle de maladie chronique, cela va impliquer généralement un traitement chronique nécessitant la meilleure observance possible.

Une méta-analyse compilant 569 études publiées en 1948 conclut, toutes pathologies confondues, à un **taux d'observance** de 24,8%. Ce taux dépend toutefois de la pathologie avec l'observance la plus importante pour les traitements du SIDA, des arthrites, des maladies intestinales et des cancers (80-90%). Les taux d'observance les plus faibles se retrouvent dans les maladies pulmonaires, le diabète et les troubles du sommeil (60-70%)(61)

De plus, en pédiatrie, peu de **formes galéniques** commercialisées sont adaptées aux posologies pédiatriques et plusieurs médicaments sont utilisés hors AMM chez l'enfant. La non-observance médicamenteuse est l'une des plus grandes causes d'échec thérapeutique. La relation entre l'appétence et l'acceptabilité des médicaments est aussi importante que l'efficacité et l'innocuité des thérapeutiques. (62)

B) Dans le cadre du traitement par GH.

Malgré un traitement par GH, de nombreux enfants atteints de déficit en hormone de croissance n'atteignent pas leur taille adulte cible. L'efficacité du traitement sur la croissance d'un traitement par hormone de croissance est influencée par un certain nombre de facteurs, notamment le diagnostic initial, l'âge de début de traitement, la présence d'un retard d'âge osseux, la dose de GH administrée ainsi que la réactivité individuelle. Très souvent, la dose et la fréquence d'injection de GH prescrites par le médecin ne correspondent pas toujours à celles réellement reçues par l'enfant. (63)

Bien que l'observance du traitement soit un problème bien connu affectant plusieurs maladies chroniques, la mesure de l'observance est généralement difficile et repose principalement sur

des questionnaires auto-déclarés par les patients, des dossiers d'ordonnance ou le comptage des flacons. La mauvaise observance du traitement a été suggérée comme l'une des principales raisons de l'efficacité réduite de la GH observée chez certains enfants. Diverses études ont montré que l'observance est très élevée pendant les premières années de traitement mais qu'elle diminue ensuite avec le temps. On sait qu'une mauvaise observance est liée à une faible réponse de croissance au traitement par hormone de croissance.

Avec l'utilisation des mesures non objectives, l'observance du traitement par GH a été signalée comme sous optimale chez jusqu'à 77% des patients dans différentes études. Il a été démontré que la mauvaise observance est liée à plusieurs facteurs, notamment un statut socio-économique ou éducatif bas, des injections considérées comme difficiles, un manque de choix dans le dispositif d'injection, l'utilisation d'une seringue conventionnelle plutôt que d'un stylo d'injection automatique et l'inconfort lié aux injections.

De plus, étant donné l'utilisation à long terme du traitement par GH pendant de nombreuses années pendant l'enfance, les injections quotidiennes peuvent devenir un fardeau émotionnel et physique important pour les enfants et leurs parents/tuteurs.

Les fardeaux physiques comprennent l'inconfort, la douleur, les ecchymoses associés aux injections. Les fardeaux émotionnels consistent en la peur des injections et les inquiétudes ou la gêne concernant le traitement. Les parents/tuteurs ressentent également le fardeau émotionnel du traitement quotidien car ils s'inquiètent du traitement et de la douleur qu'il inflige à leurs enfants. Le traitement par GH peut également interférer avec les activités quotidiennes et les déplacements, l'administration, le stockage et la reconstitution des injections étant considérés comme des contraintes. (64)(65)

C) La santé numérique.

Au cours de la dernière décennie, les soins de santé ont connu une révolution numérique. Les progrès rapides dans les domaines de la santé connectée, de la technologie mobile, de l'intelligence artificielle et de la ludification, notamment grâce aux techniques de réalité virtuelle et augmentée, font une différence dans la manière dont les patients sont diagnostiqués, traités et pris en charge. Dans le même temps, les systèmes de santé sont confrontés à un carrefour caractérisé par une limitation des ressources et une demande accrue de soins personnalisés aux patients. La numérisation a modifié cette dynamique en améliorant l'accès des patients à l'information, en facilitant le suivi, l'intervention et les communications avec les prestataires de soins de santé, et en réduisant ainsi les limitations traditionnelles associées aux

services de santé. En effet, la santé numérique a joué un rôle clé dans le maintien du fonctionnement des systèmes pendant la pandémie COVID 19, en aidant les patients à accéder aux soins de manière plus pratique sans le fardeau des visites régulières au cabinet et le risque d'exposition à l'infection. Les solutions de santé numérique sont généralement spécifiques à une maladie et s'adressent à certaines pathologies et populations de patients. (66)

D) Zoom sur Easypod.

La mauvaise observance étant une préoccupation majeure dans la prise en charge des troubles de la croissance, une évaluation régulière de l'observance est un élément essentiel à la réussite du traitement. L'utilisation récente d'appareils électroniques comme l'Easypod (**figure 29**) pour enregistrer les injections réellement réalisées a permis d'évaluer de manière fiable l'observance du traitement. (63)



Figure 29 : Easypod 2 et son système de transmission des données.

Lancée en 2006, par *Merck Healthcar KGaA*, le **dispositif Easypod** a été conçu pour aider les enfants suivant un traitement par hormone de croissance. Il a été spécialement conçu pour le confort des enfants en tant qu'auto-injecteur pour l'administration de GH. Il est doté d'un capteur cutané, d'un accessoire d'aiguille automatique qui cache l'aiguille, de signaux sonores et visuels et de paramètres d'injections personnalisables, tels que la vitesse et la profondeur de l'aiguille pour minimiser la douleur lors de l'injection.

L'appareil, disponible en plusieurs langues, comprend également un écran qui fournit une confirmation de la dose injectée, de la date et de l'heure de la dernière injection et de la dose restante dans la cartouche, ainsi que les instructions et des rappels.

Bien que certaines données historiques soient disponibles sur l'écran de l'appareil, il a été reconnu très tôt que celles-ci pouvaient être mieux suivies et visualisées via un logiciel informatique. Les informations sur la date, l'heure et la dose permettent de suivre l'observance, aidant ainsi les professionnels de santé dans leurs décisions thérapeutiques.

- Le premier logiciel de santé numérique, baptisé Easypod clinical kit, obtenait les informations de l'appareil à l'aide d'une connexion USB et d'une station d'accueil, ce qui permettait une analyse sur un ordinateur connecté avec des programmes spéciaux.
- En 2011, Easypod Connect version 1.0 était un système qui permettait la transmission des données par le patient/soignant via une station d'accueil connectée par un USB.
- En 2014, la version 2.0 d'Easypod Connect comprenait un logiciel permettant d'analyser plus de 90 graphiques de référence pour la croissance et des outils de reporting avancé pour surveiller de manière exhaustive les progrès du patient. Elle offrait également la possibilité de s'interconnecter avec des plateformes externes de dossiers médicaux électroniques.
- En 2020, Easypod Connect Next (**figure 30**), est un programme plus fluide et intuitif pour aider les professionnels de santé à mieux suivre les progrès de chaque patient. Il comprend le système de reporting Easypod, l'application growlink (**figure 31**) qui peut être utilisée par les patients et leur famille pour suivre les progrès et fournir des informations pédagogiques, et le programme de soutien aux patients (PSP) Tuitek.
 - Tuitek fournit une base de création de solutions personnalisées, axées sur le comportement et autogérées pour les patients et les soignants. C'est un programme numérique personnalisé à plusieurs composants, conçu pour répondre aux besoins des patients, des soignants et des professionnels de la santé tout au long des différentes phases du parcours de soins de l'enfant. (67)

- La réalité augmentée et les jeux sont devenus des outils précieux pour impliquer et éduquer les patients, en particulier les jeunes enfants. L'application AR Easypod a été développée pour fournir une formation et un engagement à l'aide d'avatars et de jeux pour familiariser les jeunes patients et leurs familles avec l'appareil Easypod.

Il est actuellement le seul dispositif électronique d'injection de GH disponible ; il est approuvé pour une utilisation dans plus de 40 pays à ce jour, dont l'Union Européenne et les Etats-Unis. (63) L'objectif est de placer les patients plus au cœur du processus en leur fournissant des technologies numériques qui les engagent et les soutiennent tout au long du traitement. Au fil des années, l'entreprise a collecté des données de plus de 25 000 patients, dans près de 40 pays, permettant ainsi d'analyser des données réelles pour recueillir des informations et identifier de nouvelles capacités pour soutenir les professionnels de santé et les patients tout au long de leur parcours. (66) Un consentement éclairé est obtenu lors de l'inscription. La surveillance électronique peut aider les patients et les prestataires/médecins à ouvrir un dialogue sur les avantages de l'observance et à travailler ensemble pour maintenir cet aspect du traitement. (68)

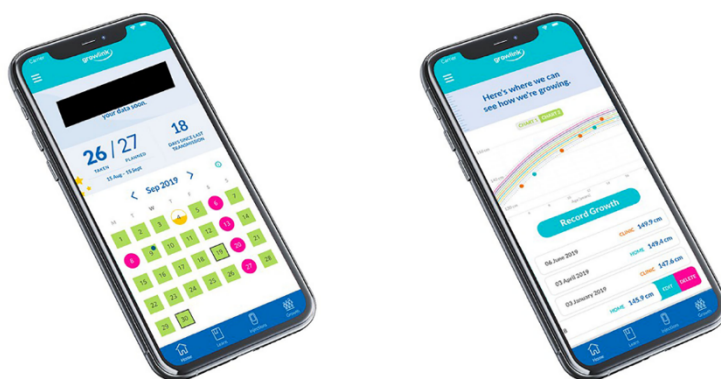


Figure 30 : Application Growlink sur téléphone

Observance

Calendrier de traitement: 0.85 mg | 7 jours/semaine

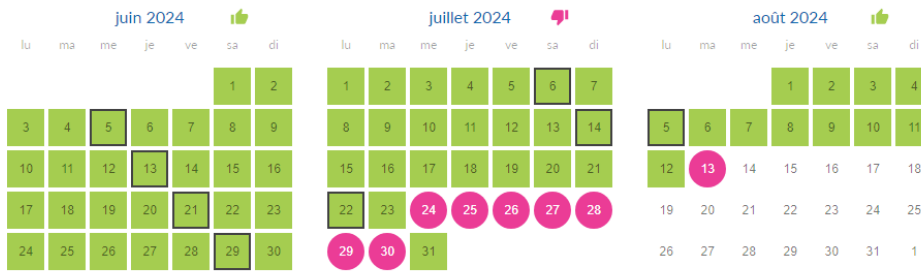
Dernière transmission: 13-08-2024 17:28

Imprimer le rapport

ENREGISTRER LES DONNÉES DE CROISSANCE

Observance (28 jours avant la transmission la plus récente): 73%

3 mois



■ Injection effectuée
 ● Partielle(s)
 ■ Injections multiples
● Pas d'injection
 Indique le remplacement de la cartouche
 ● Partielle avec avertissement

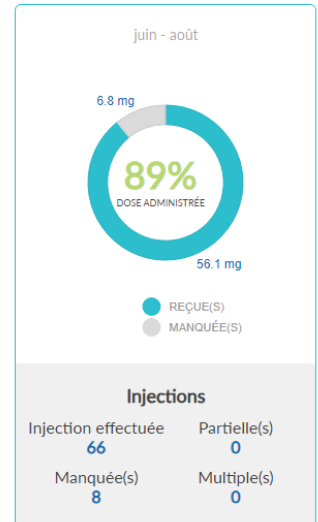


Figure 31 : Easypod Connect vu par le professionnel de santé.

OBJECTIFS

Le traitement par hormone de croissance est un traitement qui demande la meilleure observance possible pour arriver aux résultats attendus. Jusqu'en 2023, celui-ci était réalisé uniquement par des injections sous cutanées quotidiennes. La contrainte de la fréquence des injections peut cependant questionner sur la parfaite observance du traitement.

Nous nous sommes donc intéressés aux différents dispositifs d'injection d'hormone de croissance, et en particulier à l'Easypod, de par son aspect qui diffère de la forme 'stylos' des autres laboratoires, mais surtout pour la possibilité offerte par ce dispositif d'enregistrer l'historique des injections réalisées par les patients. Ce suivi est possible en ligne sur la plateforme Easypod Connect, accessible par les professionnels de santé et les patients.

La question que nous nous sommes posée était de savoir si la visibilité sur l'observance avait un impact sur les résultats du traitement par hormone de croissance.

L'objectif principal de notre étude est de comparer la croissance des enfants traités par Easypod versus un autre dispositif à 2 ans de l'initiation du traitement par hormone de croissance.

Les objectifs secondaires sont :

- Comparer l'évolution de l'IGF1 et de la posologie du traitement à 2 ans du traitement entre Easypod versus autres dispositifs ;
- Comparer l'Easypod versus l'Easypod Connect en terme de gain de croissance en DS et de variation de l'IGF1 et de la posologie du traitement ;
- Comparer l'efficacité en terme de gain de taille en DS et de variation d'IGF1 et de posologie du traitement en fonction de sous-groupes d'âge (0-6 ans, 6-12 ans, 12-18 ans) ;
- Comparer la croissance des enfants traités par Easypod Connect avec données téléchargées versus autres dispositifs ;
- Comparer la croissance des enfants traités par Easypod Connect avec ou sans données téléchargées ;
- Évaluer une éventuelle corrélation entre le niveau d'observance des patients utilisant Easypod Connect et le gain de taille en DS.

MATERIELS ET METHODES

I-Type d'étude.

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, incluant les enfants suivis pour un traitement par hormone de croissance au CHU de Rouen entre janvier 2013 et juin 2022.

Notre étude a été classée hors loi Jardé par la commission de qualification de la DRCI du CHU de Rouen.

II- Population de l'étude.

Le **critère d'inclusion** était :

- Enfant de moins de 16 ans traité par hormone de croissance au CHU de Rouen.

Les **critères d'exclusion** étaient :

- Introduction initiale du traitement en dehors du CHU de Rouen.
- Introduction du traitement au CHU de Rouen mais suivi extérieur au CHU de Rouen.
- Instauration du traitement par hormone de croissance hors indication de l'HAS.
- Le manque d'information dans les dossiers.
- Introduction du traitement avant 2013.
- Introduction d'un traitement par hormone de croissance au CHU de Rouen mais absence de suivi.

III- Méthodologie.

A) Recueil de données.

1/ Méthode de recueil.

Les patients ont été identifiés à partir de la base de données des patients traités par hormone de croissance réalisée par les endocrino-pédiatres et les infirmières du Centre d'investigation clinique (CIC) du CHU de Rouen.

Les données anamnestiques, cliniques et biologiques ont été recueillies à partir des comptes rendus d'hospitalisation de jour et de consultation, disponibles sur le logiciel CDP2 au CHU de Rouen.

Les données d'imagerie ont été recueillies via les comptes rendus d'examens disponibles sur le PACS du CHU de Rouen.

2/ Données recueillies.

Les données suivantes ont été recueillies :

- Données anamnestiques initiales :
 - Date de naissance ;
 - Sexe ;
 - Paramètres de naissance : terme de naissance, poids et taille de naissance ;
 - Taille des parents.

- Données **à l'introduction** du traitement par hormone de croissance :
 - Date d'introduction du traitement par hormone de croissance ;
 - Age à l'initiation ;
 - Indication du traitement ;
 - Taille et poids à l'initiation ;
 - Stade pubertaire ;
 - IGF1 à l'initiation ;
 - Age osseux à l'initiation ;
 - Molécule introduite et posologie initiale.

- Données à 1 an et à 2 ans de l'introduction du traitement par hormone de croissance :
 - Age, le poids et la taille ;
 - Stade pubertaire ;
 - Posologie ;
 - Age osseux ;
 - IGF1 ;
 - Observance en pourcentage si Easypod Connect ;
 - Effets indésirables potentiels ;
 - Décision éventuelle d'arrêt du traitement ;
 - Changements potentiels de molécule.

B) Analyses statistiques.

Les données recueillies ont été anonymisées et classées dans un tableur Excel.

Les données démographiques ont été analysées en utilisant les paramètres standards, des moyennes ont été calculées pour les variables quantitatives et des pourcentages pour les variables qualitatives.

La population a été divisée en plusieurs groupes pour certaines analyses :

- **Le groupe « Easypod »** pour lequel les enfants et leurs parents utilisent le dispositif simple sans possibilité de téléchargement sur la plateforme Connect de suivi des injections.
- **Le groupe « Easypod Connect »** pour lequel les enfants et leurs parents utilisent le dispositif Easypod avec possibilité de téléchargement sur la plateforme Connect de suivi des injections.
- **Le groupe « autres dispositifs »** regroupent les enfants utilisant tous les autres systèmes d'injections disponibles.

Des sous-groupes en fonction de l'âge ont été réalisés.

Les moyennes ont été comparées avec des tests t de Student avec des intervalles de confiance à 95% par le service de biostatistique du CHU de Rouen.

Un modèle de régression linéaire avec comme variable la variation du Z-Score de la taille en DS en fonction de l'âge et des indications a été réalisé par le service de biostatistique du CHU de Rouen.

Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatif pour une $p\text{-value} < 0,05$.

Ces analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel **Jamovi** Version 2.3.28.0, de **GraphPad** et du logiciel **Excel**.

RESULTATS

I- Caractéristiques démographiques.

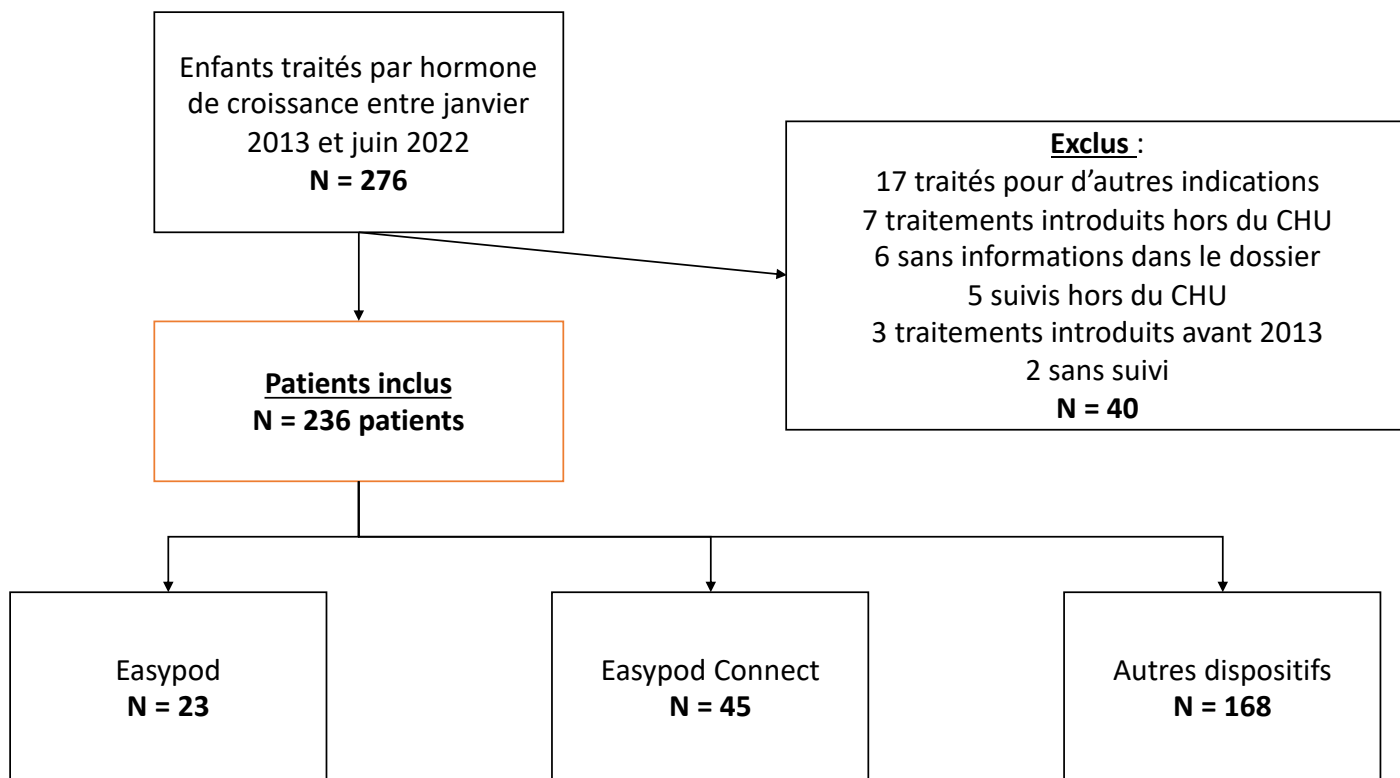


Figure 32 : Flowchart de la population

A) Caractéristiques de la population.

De janvier 2013 à juin 2022, un traitement par hormone de croissance a été introduit au CHU de Rouen chez **276 enfants**. Sur les 276 enfants, **40 ont été exclus (figure 32)**.

Parmi eux :

- 17 enfants ont été exclus car ils étaient traités par hormone de croissance pour une autre indication que celles préconisées par la HAS;
- 7 car leur traitement a été introduit en dehors du CHU de Rouen ;
- 6 n'avaient pas les informations recherchées dans leur dossier ;
- 5 ont eu leur traitement introduit au CHU puis suivi dans une autre structure ;
- 3 enfants avaient commencé leur traitement avant la période d'inclusion ;
- 2 patients ont eu la prescription d'un traitement par hormone de croissance puis n'ont pas eu de nouvelle consultation au CHU de Rouen.

Finalement, nous avons **inclus 236 enfants**. 45 enfants étaient traités par Easypod Connect, 23 par Easypod et 168 par d'autres dispositifs.

Parmi les 236 enfants inclus, le sexe ratio est de 1,2.

126 enfants soit 53,4% de la cohorte sont nés avec un retard de croissance intra-utérin. 57 enfants soit 24,2% sont nés prématurément.

75,9% des enfants étaient non pubères à l'introduction du traitement par hormone de croissance.

(Tableau 7)

Sexe	Nombre	% du Total
Masculin	129	54,7%
Féminin	107	45,3%
RCIU		
Non	96	40,7%
Oui	126	53,4%
NC	14	5,9%
Prématurité		
Non	164	69,5%
Oui	57	24,2%
NC	15	6,4%
Puberté		
Non	179	75,8%
Oui	56	23,7%
NC	1	0,4%

Tableau 7 : Description de la population. (NC = non connues)

En moyenne, les enfants avaient un âge de 8,75 ans à l'initiation d'un traitement par hormone de croissance. **(Tableau 8)**

Age à l'initiation	
Moyenne	8,75
Médiane	8,86

Tableau 8 : Age moyen et médian à l'initiation du traitement par hormone de croissance

L'analyse de l'âge à l'initiation a mis en évidence 2 pics : l'un à 4 ans et l'autre à 11 ans. (Figure 33).

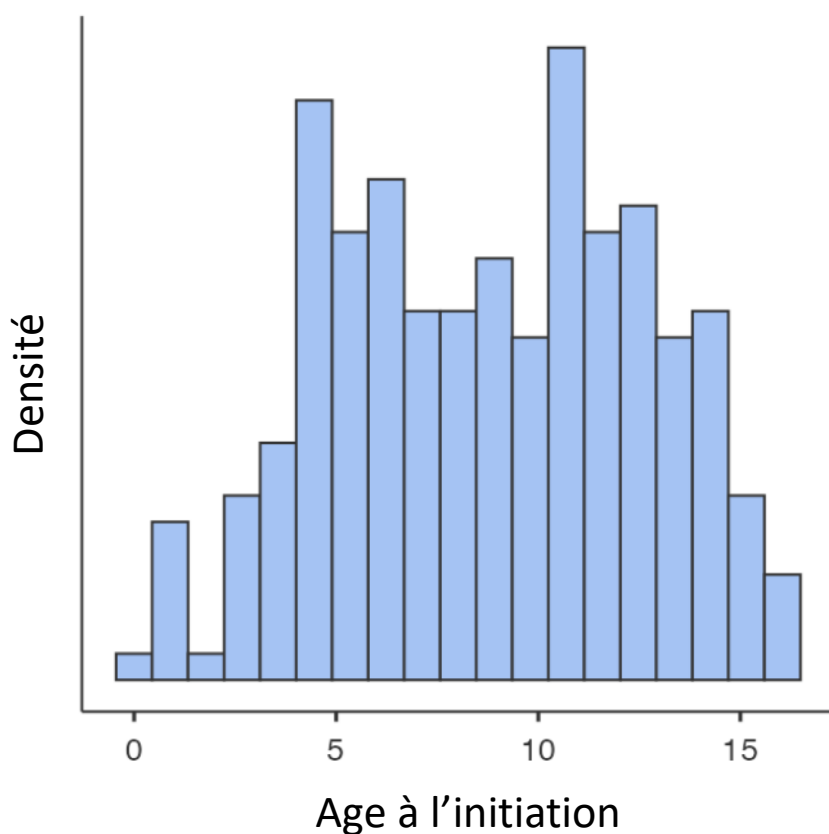


Figure 33 : Age à l'initiation d'un traitement par hormone de croissance

L'âge moyen à l'initiation en fonction des molécules est indiqué dans le **Tableau 9**.

Molécules	Age moyen à l'initiation
Easypod	7,94
Easypod Connect	7,73
Genotonorm	7,09
Norditropine	9,53
Nutropin	9,51
Omnitrope	8,99
Umatrope	8,24

Tableau 9 : Moyenne d'âge à l'initiation selon l'initiation

B) Caractéristiques du traitement et indications.

Entre janvier 2013 et juin 2022 au CHU de Rouen, la norditropine était prescrite à 39% des enfants, easypod connect à 19%, omnitrope à 17%, easypod à 10%, nutropin et genotonorm à 7% et enfin umatrope à moins de 1% des enfants. **(Figure 34)**

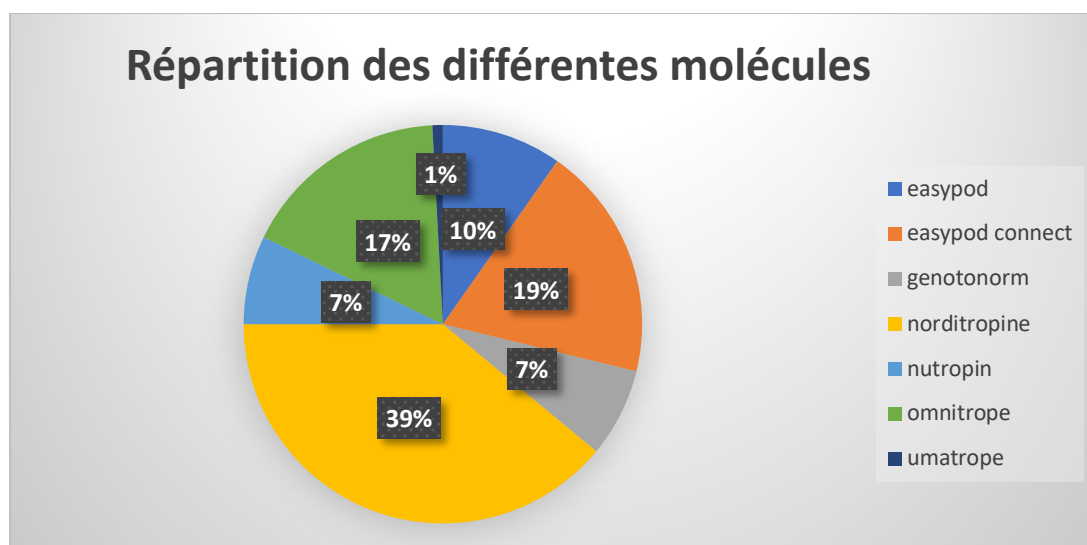


Figure 34: Répartition des différentes molécules utilisées pour le traitement par hormone de croissance

La prescription du système Easypod Connect augmente au fil des années avec un pic observé en 2021. **(Figure 35)**

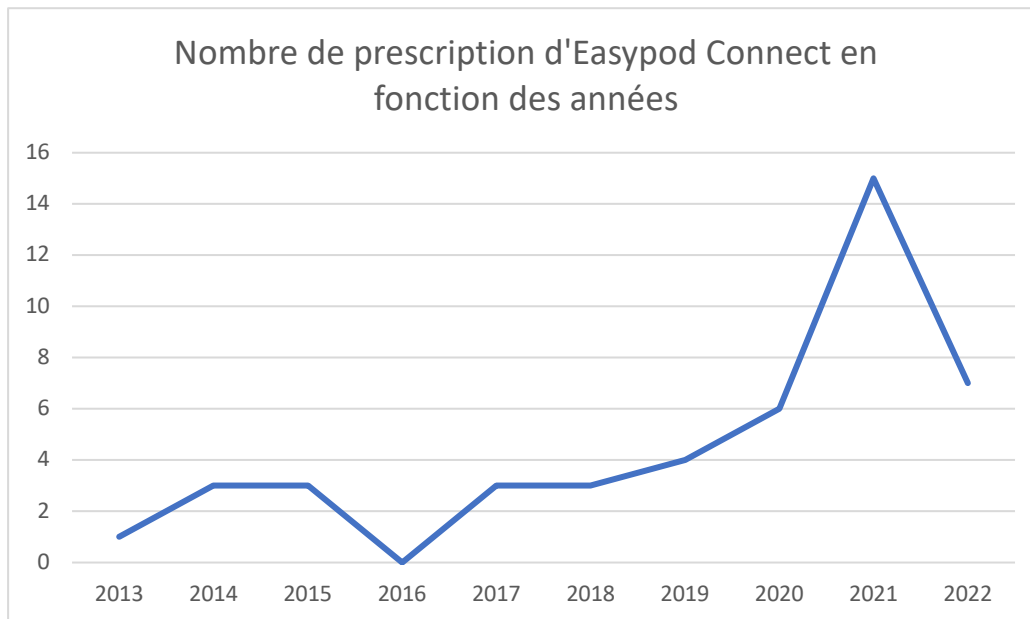


Figure 35 : Nombre de prescription d'Easypod Connect en fonction des années

Parmi les 236 enfants inclus :

- 91 enfants soit 38,6% des enfants étaient traités pour un déficit en hormone de croissance et 91 autres pour un retard de croissance intra-utérin ;
- 11 enfants soit 4,7% pour un syndrome de Turner ;
- 7 pour une petite taille soit 3% ;
- 6 pour une petite taille familiale, un mauvais pronostic de taille et un panhypopituitarisme, soit 2,5% chacun;
- Le syndrome de Noonan était l'indication chez 5 enfants soit 2,1% ;
- Le syndrome de Prader Willi chez 4 enfants soit 1,7% ;
- Une corticothérapie au long cours chez 3 enfants soit 1,3% ;
- Les mutations du gène SHOX, le syndrome de Kabuki, le syndrome de Mac Cune Albright, la pseudo-hypo-parathyroïdie et le syndrome de Cornelia Delange représentaient moins de 1% chacun. **(Figure 36)**

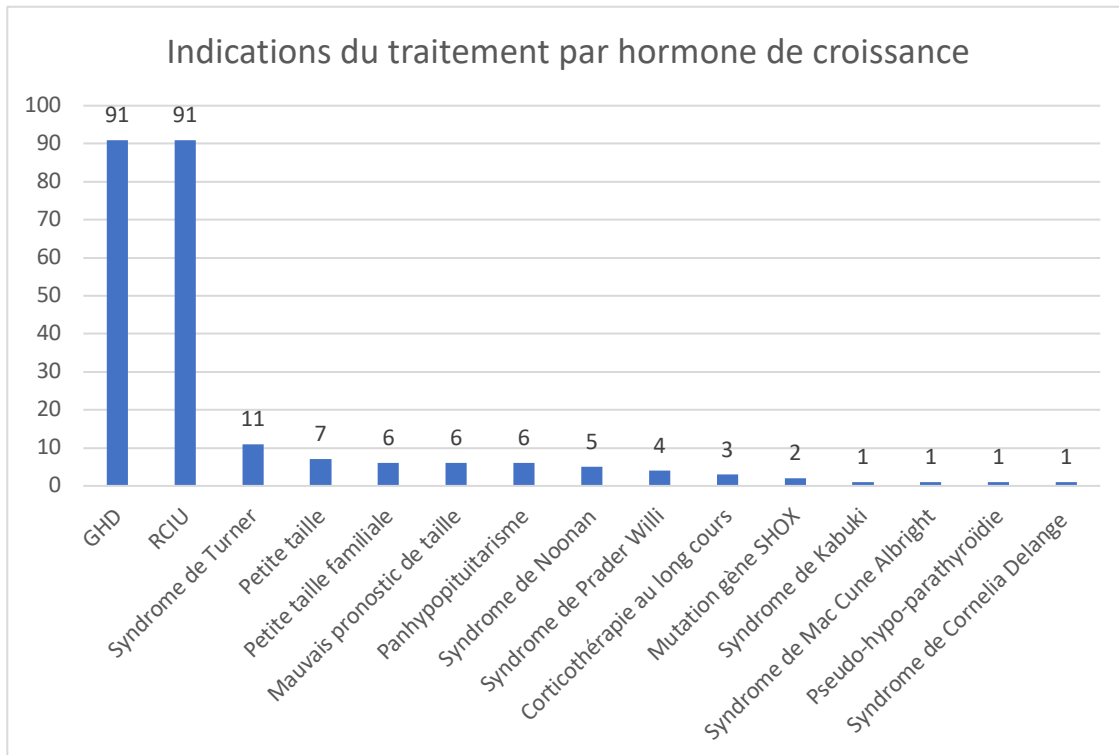


Figure 36 : Indications du traitement par hormone de croissance

- Les patients traités pour un syndrome de Cornelia Delange, une pseudohypoparathyroïde, une corticothérapie au long cours, un syndrome de Kabuki ont été traités uniquement avec de la **norditropine**.
- Les patients traités pour un syndrome de Turner, un syndrome de Noonan, une petite taille, une petite taille familiale, mauvais pronostic de taille, panhypopituitarisme, un RCIU, un GHD, reçoivent par ordre de fréquence : de la norditropine, Easypod Connect, Easypod, omnitrope.
- Le patient suivi pour un syndrome de Mac Cune Albright est traité par **Easypod**.
- Les patients traités pour une mutation du gène SHOX et syndrome de Prader Willi reçoivent quasiment exclusivement de l'**omnitrope (Figure 37)**.

Molécules selon les indications

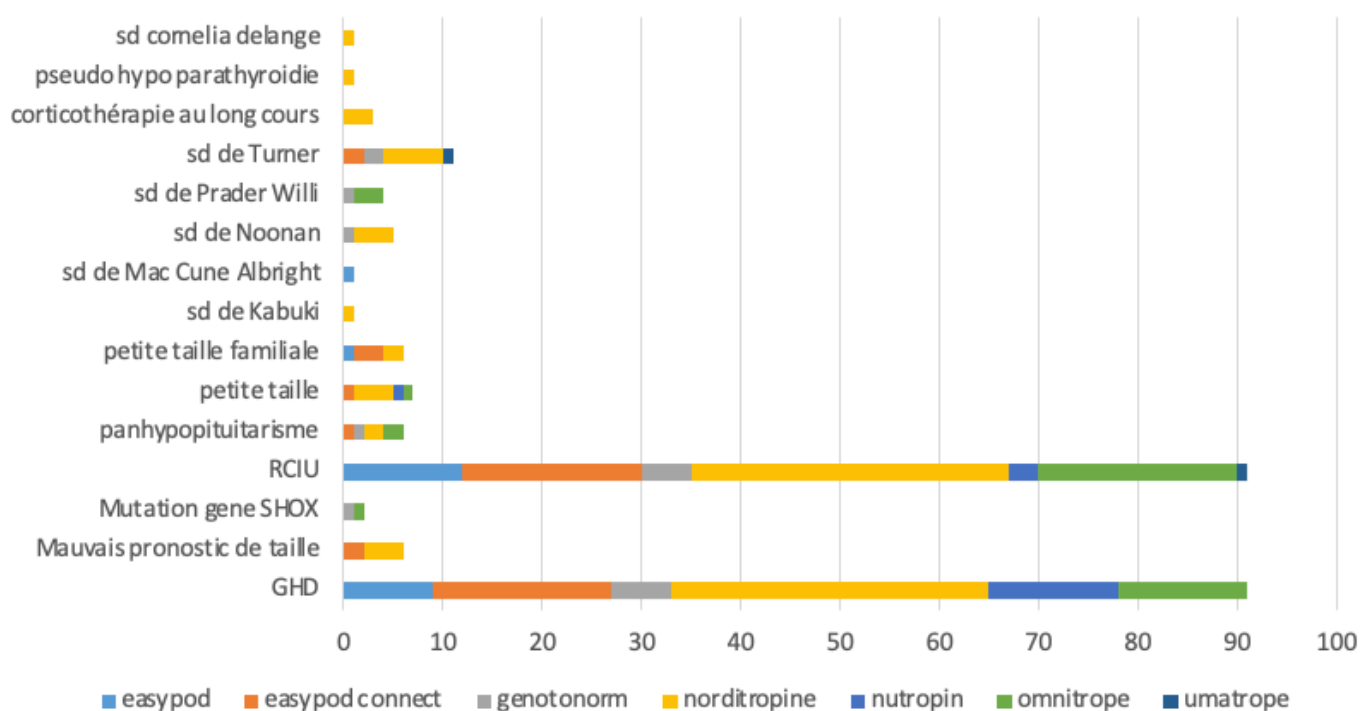


Figure 37 : Molécules selon les indications.

II- Analyses statistiques.

A) Croissance des enfants traités par Easypod et Easypod Connect vs autres dispositifs.

Variable	Non-Easypods	Easypods	Différence au temps t
Taille (z-score) à T0 (moyenne ± écart-type)	-2.69 ± 0.86 [141]	-2.72 ± 0.95 [55]	-0.03 (-0.31/- 0.25, p=0.84)
Taille (z-score) à T2 (moyenne ± écart-type)	-1.77 ± 0.94 [141]	-1.89 ± 0.84 [55]	-0.11 (-0.40/- 0.17, p=0.44)
Delta Taille (z-score) T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	0.92 (0.78/1.06, p<0.0001)	0.84 (0.61/1.06, p<0.0001)	-0.08 (-0.34/- 0.18, p=0.53)
IGF1 à T0 (moyenne ± écart-type)	154 ± 90 [105]	149 ± 91 [42]	-5 (-38/- 28, p=0.77)
IGF1 à T2 (moyenne ± écart-type)	372 ± 186 [105]	273 ± 144 [42]	-99 (-162/-36, p=0.002)
Delta IGF1 T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	218 (191 to 246, p<0.0001)	124 (97 - 151, p<0.0001)	-94 (-141/-48, p<0.0001)
Posologie à T0 (moyenne ± écart-type)	0.039 ± 0.036 [135]	0.046 ± 0.098 [51]	0.007 (-0.012/0.026, p=0.47)

Posologie à T2 (moyenne ± écart-type)	0.043 ± 0.054 [135]	0.039 ± 0.042 [51]	-0.004 (-0.021/0.013, p=0.62)
Delta Posologie T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	0.004 (-0.005/0.014, p=0.36)	-0.007 (-0.023/0.009, p=0.40)	-0.011 (-0.029/0.007, p=0.23)

Tableau 10 : Moyennes selon plusieurs variables entre les groupes Easypods et les groupes autres dispositifs.
Les comparaisons entre l'entrée dans l'étude (t0) et 2 ans (t2) ont été effectuées à l'aide de tests t de Student, en supposant l'égalité des variances entre les groupes. Les intervalles de confiance à 95% des différences de moyennes ont été calculés à partir de la distribution de t de Student.

1/ Analyse de la taille.

La taille en dérivation standard (DS) à l'**initiation** (T0) était en moyenne à -2,69 DS dans le groupe « autres dispositifs » et à -2,72 DS dans le groupe Easypods avec une différence non significative (p=0,84).

Après 2 ans de traitement (T2), la taille moyenne en DS était de -1,77 DS dans le groupe non Easypods et -1,89 DS dans le groupe Easypods avec une différence non significative (p=0,44). La **différence** de taille en DS à l'initiation et à 2 ans (T0/T2) était de +0,92 DS chez les enfants traités par des « autres dispositifs » (non Easypods) et +0,84 DS chez les enfants traités par les systèmes Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes. (p=0,53).

2/ Analyse de l'IGF1.

La **moyenne d'IGF1 à l'initiation** du traitement était à 154 ng/ml chez les non Easypods et à 149 ng/ml chez les Easypods avec une différence entre les deux groupes non significative (p=0,77).

A 2 ans, la moyenne d'IGF1 chez les non Easypods était à 372 ng/ml et à 273 ng/ml chez les Easypods avec une **différence significative** entre les deux groupes (**p=0,002**).

La **différence** de concentration d'IGF1 entre T0 et T2 était de 218 ng/ml dans le groupe non Easypods et de 124 ng/ml dans le groupe Easypods avec une **différence significative** entre les deux groupes (**p<0,0001**).

3/ Analyse de la posologie.

La **posologie moyenne à T0** était de 0,039 mg/kg/j dans le groupe non Easypods et de 0,046 mg/kg/j dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,47).

La posologie moyenne à T2 dans le groupe non Easypods était de 0,043 mg/kg/j et de 0,039 mg/kg/j dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,62).

La différence de posologie entre T0 et T2 était de 0,004 mg/kg/j dans le groupe non Easypods et de -0,007 mg/kg/j dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,23). (**Tableau 10**)

B) Croissance des enfants traités par Easypod vs Easypod Connect.

Variable	Easypod	Easypod Connect	Différence au temps t
Taille (z-score) à T0 (moyenne ± écart-type)	-2.99 ± 0.38 [15]	-2.62 ± 1.08 [40]	0.36 (-0.21/0.94, p=0.21)
Taille (z-score) à T2 (moyenne ± écart-type)	-2.11 ± 0.70 [15]	-1.80 ± 0.88 [40]	0.31 (-0.20/0.82, p=0.22)
Delta Taille (z-score) T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	0.87 (0.47/1.28, p = 0.0004)	0.82 (0.54/1.11, p<0.0001)	-0.05 (-0.57/-0.46, p = 0.84)
IGF1 à T0 (moyenne ± écart-type)	103 ± 56 [9]	161 ± 95 [33]	58 (-9/126, p=0.09)
IGF1 à T2 (moyenne ± écart-type)	187 ± 84 [9]	296 ± 149 [33]	108 (3/213, p=0.04)
Delta IGF1 T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	85 (21/149, p=0.02)	135 (104/166, p<0.0001)	50 (-16/116, p=0.13)
Posologie à T0 (moyenne ± écart-type)	0.034 ± 0.005 [14]	0.051 ± 0.115 [37]	0.017 (-0.045/0.079, p=0.59)
Posologie à T2 (moyenne ± écart-type)	0.034 ± 0.006 [14]	0.041 ± 0.049 [37]	0.007 (-0.019/0.034, p=0.58)
Delta Posologie T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	0.000 (-0.002/0.002, p=1.00)	-0.009 (-0.031/ 0.013, p=0.40)	-0.009 (-0.045/0.027, p=0.60)

Tableau 11 : Moyennes selon plusieurs variables entre le groupe Easypod « classique » et Easypod Connect. Les comparaisons entre l'entrée dans l'étude (t0) et 2 ans (t2) ont été effectuées à l'aide de tests t de Student, en supposant l'égalité des variances entre les groupes. Les intervalles de confiance à 95% des différences de moyennes ont été calculés à partir de la distribution de t de Student..

1/ Analyse de la taille.

A l'introduction du traitement (T0), la taille en DS était en moyenne à -2,99 DS chez les enfants traités par Easypod et à -2,62 DS chez ceux traités par Easypod Connect avec une différence non significative (p=0,21).

Après 2 ans de traitement (T2), les enfants traités par Easypod avaient une taille sur -2,11 DS en moyenne et sur -1,80 DS chez les enfants traités par Easypod Connect avec une différence entre les deux groupes non significative ($p=0,22$).

La **différence de taille en DS** entre T0 et T2 était de +0,87 dans le groupe Easypod et +0,82 dans le groupe Easypod Connect avec une différence non significative entre les deux groupes ($p=0,84$).

2/ Analyse de l'IGF1.

La concentration moyenne en IGF1 à **l'introduction du traitement** était de 103 ng/ml dans le groupe Easypod et 161 ng/ml dans le groupe Easypod Connect avec une différence non significative entre les deux groupes ($p=0,09$).

A 2 ans de traitement, les enfants traités par Easypod avaient une concentration moyenne en IGF1 à 187 ng/ml et ceux traités par Easypod Connect à 296 ng/ml avec une **différence significative** entre les deux groupes ($p=0,04$).

La **différence** de concentration d'IGF1 entre T0 et T2 était de 85 ng/ml dans le groupe Easypod et de 135 ng/ml dans le groupe Easypod Connect avec une différence non significative entre les deux groupes ($p=0,13$).

3/ Analyse de la posologie.

La posologie moyenne à T0 était de 0,034 mg/kg/j dans le groupe Easypod et de 0,051 mg/kg/j dans le groupe Easypod Connect avec une différence non significative entre les deux groupes ($p=0,59$).

La posologie moyenne à T2 dans le groupe Easypod était de 0,034 mg/kg/j et de 0,041 mg/kg/j dans le groupe Easypod Connect avec une différence non significative entre les deux groupes ($p=0,58$).

La différence de posologie entre T0 et T2 était de 0 mg/kg/j dans le groupe Easypod et de -0,009 mg/kg/j dans le groupe Easypod Connect avec une différence non significative entre les deux groupes ($p=0,60$). (**Tableau 11**)

C) Croissance selon les dispositifs et selon l'âge.

1/ Moins de 6 ans.

Variable	Non Easypods	Easypods	Différence au temps t
Taille (z-score) à T0 (moyenne ± écart-type)	-3.03 ± 0.83 [39]	-2.95 ± 0.79 [17]	0.08 (-0.40/0.56, p=0.75)
Taille (z-score) à T2 (moyenne ± écart-type)	-1.68 ± 1.22 [39]	-2.02 ± 0.60 [17]	-0.34 (-0.96/0.29, p=0.28)
Delta Taille (z-score) T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	1.35 (1.08/1.62, p<0.0001)	0.94 (0.61/1.26, p<0.0001)	-0.42 (-0.87/0.04, p=0.07)
IGF1 à T0 (moyenne ± écart-type)	80 ± 42 [28]	116 ± 42 [11]	36 (6/66, p=0.02)
IGF1 à T2 (moyenne ± écart-type)	209 ± 62 [28]	207 ± 78 [11]	-2 (-50/47, p=0.95)
Delta IGF1 T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	128 (99/158, p<0.0001)	91 (46/136, p=0.001)	-37 (-90/16, p=0.16)
Posologie à T0 (moyenne ± écart-type)	0.034 ± 0.008 [39]	0.038 ± 0.006 [15]	0.004 (0.000/0.008, p=0.07)
Posologie à T2 (moyenne ± écart-type)	0.034 ± 0.013 [39]	0.036 ± 0.005 [15]	0.002 (-0.005/0.009, p=0.57)
Delta Posologie T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	0.000 (-0.004/0.004, p=1.00)	-0.002 (-0.005/ 0.001, p=0.19)	-0.002 (-0.009/0.005, p=0.58)

Tableau 12 : Moyennes selon plusieurs variables entre les groupes Easypods et les groupes autres dispositifs pour la classe d'âge 0-6ans.

Les comparaisons entre l'entrée dans l'étude (t0) et 2 ans (t2) ont été effectuées à l'aide de tests t de Student, en supposant l'égalité des variances entre les groupes. Les intervalles de confiance à 95% des différences de moyennes ont été calculés à partir de la distribution de t de Student.

Analyse de la taille chez les 0-6 ans.

La moyenne de taille en DS à l'**introduction** du traitement était à -2,95 DS chez les enfants traités par un dispositif Easypods et à -3,03 DS chez les enfants traités par les « autres dispositifs » avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,75).

Après 2 ans de traitement par hormone de croissance, la moyenne de taille en DS était à -2,02 DS dans groupe Easypod et -1,68 DS dans groupe « autres dispositifs » avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,28).

La **différence** de taille entre T0 et T2 en DS était de +1,35 DS dans le groupe « autres dispositifs » et de +0,94 DS dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,07).

Analyse de l'IGF1 chez les 0-6 ans.

La **moyenne d'IGF1 à l'initiation** du traitement était à 80 ng/ml dans le groupe des non Easypods et à 116 ng/ml dans le groupe des Easypods avec une différence entre les deux groupes significative (p=0,02).

A 2 ans, la moyenne d'IGF1 dans le groupe des non Easypods était à 209 ng/ml et à 207 ng/ml dans le groupe des Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,95).

La **différence** de concentration d'IGF1 entre T0 et T2 était de 128 ng/ml dans le groupe non Easypods et de 91 ng/ml dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,16).

Analyse de la posologie chez les 0-6 ans.

La **posologie moyenne à T0** était de 0,034 mg/kg/j dans le groupe non Easypod et de 0,038 mg/kg/j dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,07).

La **posologie moyenne à T2** dans le groupe non Easypod était de 0,034 mg/kg/j et de 0,036 mg/kg/j dans le groupe Easypod avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,57).

La **différence** de posologie entre T0 et T2 était de 0 mg/kg/j dans le groupe non Easypod et de -0,002 mg/kg/j dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,58). (**Tableau 12**)

2/ Entre 6 et 12 ans.

Variable	Non Easypods	Easypods	Différence au temps t
Taille (z-score) à T0 (moyenne ± écart-type)	-2.61 ± 0.75 [65]	-2.57 ± 1.06 [33]	0.03 (-0.33/0.40, p=0.85)
Taille (z-score) à T2 (moyenne ± écart-type)	-1.81 ± 0.82 [65]	-1.89 ± 0.89 [33]	-0.08 (-0.44/0.27, p=0.64)

Delta Taille (z-score) T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	0.80 (0.63/0.97, p<0.0001)	0.68 (0.37/0.99, p<0.0001)	-0.12 (-0.44/0.21, p=0.47)
IGF1 à T0 (moyenne ± écart-type)	170 ± 94 [53]	149 ± 97 [26]	-21 (-66/24, p=0.36)
IGF1 à T2 (moyenne ± écart-type)	394 ± 172 [53]	288 ± 155 [26]	-106 (-186 to -27, p=0.010)
Delta IGF1 T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	224 (187/261, p<0.0001)	139 (100/178, p<0.0001)	-85 (-144/-26, p=0.005)
Posologie à T0 (moyenne ± écart-type)	0.046 ± 0.053 [61]	0.056 ± 0.125 [31]	0.010 (-0.027/0.047, p=0.58)
Posologie à T2 (moyenne ± écart-type)	0.048 ± 0.059 [61]	0.043 ± 0.054 [31]	-0.005 (-0.030/0.020, p=0.70)
Delta Posologie T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	0.002 (-0.014/0.018, p=0.79)	-0.013 (-0.040/0.013, p=0.32)	-0.015 (-0.044/0.013, p=0.29)

Tableau 13 : Moyennes selon plusieurs variables entre les groupes Easypods et les autres dispositifs pour la classe d'âge 6-12 ans.

Les comparaisons entre l'entrée dans l'étude (t0) et 2 ans (t2) ont été effectuées à l'aide de tests t de Student, en supposant l'égalité des variances entre les groupes. Les intervalles de confiance à 95% des différences de moyennes ont été calculés à partir de la distribution de t de Student.

Analyse de la taille chez les 6-12 ans.

La moyenne de taille en DS à **l'introduction** du traitement était à -2,75 DS chez les enfants traités par un dispositif Easypods et à -2,61 DS chez les enfants traités par les « autres dispositifs » avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,85)

Après 2 ans de traitement par hormone de croissance, la moyenne de taille en DS était à -1,89 DS dans groupe Easypod et -1,81 DS dans groupe « autres dispositifs » avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,64).

La différence de taille entre T0 et T2 en DS était de +0,8 DS dans le groupe autres dispositifs et de +0,68 DS dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,47).

Analyse de l'IGF1 chez les 6-12 ans.

La moyenne d'IGF1 à **l'initiation** du traitement était à 170 ng/ml dans le groupe des non Easypods et à 149 ng/ml dans le groupe des Easypods avec une différence entre les deux groupes significative (p=0,36).

A 2 ans, la moyenne d'IGF1 dans le groupe des non Easypods était à 394 ng/ml et à 288 ng/ml dans le groupe des Easypods avec une **différence significative** entre les deux groupes (**p=0,01**). La **différence** de concentration d'IGF1 entre T0 et T2 était de 224 ng/ml dans le groupe non Easypods et de 139 ng/ml dans le groupe Easypods avec une **différence significative** entre les deux groupes (**p=0,005**).

Analyse de la posologie chez les 6-12 ans.

La **posologie moyenne à T0** était de 0,046 mg/kg/j dans le groupe non Easypods et de 0,056 mg/kg/j dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (**p=0,58**).

La **posologie moyenne à T2** dans le groupe non Easypods était de 0,048 mg/kg/j et de 0,043 mg/kg/j dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (**p=0,7**).

La **différence** de posologie entre T0 et T2 était de 0,002 mg/kg/j dans le groupe non Easypods et de -0,013 mg/kg/j dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (**p=0,29**). (**Tableau 13**)

3/ Supérieur à 12 ans.

Variable	Non Easypods	Easypods	Différence au temps t
Taille (z-score) à T0 (moyenne ± écart-type)	-2.49 ± 0.98 [37]	-2.92 ± 0.51 [5]	-0.43 (-1.33/0.48, p=0.34)
Taille (z-score) à T2 (moyenne ± écart-type)	-1.82 ± 0.79 [37]	-1.40 ± 1.22 [5]	0.42 (-0.39/1.23, p=0.30)
Delta Taille (z-score) T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	0.67 (0.40/0.95, p<0.0001)	1.52 (0.37/2.67, p=0.02)	0.85 (0.04/1.65, p=0.04)
IGF1 à T0 (moyenne ± écart-type)	202 ± 71 [24]	218 ± 112 [5]	16 (-63/95, p=0.68)
IGF1 à T2 (moyenne ± écart-type)	513 ± 174 [24]	336 ± 166 [5]	-177 (-352/-3, p=0.05)
Delta IGF1 T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	311 (246/376, p<0.0001)	118 (28/208, p=0.02)	-193 (-339/-47, p=0.01)
Posologie à T0 (moyenne ± écart-type)	0.039 ± 0.006 [35]	0.034 ± 0.005 [5]	-0.005 (-0.010/0.001, p=0.09)

Posologie à T2 (moyenne ± écart-type)	0.048 ± 0.071 [35]	0.032 ± 0.004 [5]	-0.016 (-0.082/0.049, p=0.62)
Delta Posologie T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	0.009 (-0.016/0.035, p=0.45)	-0.002 (- 0.012/0.008, p=0.62)	-0.011 (-0.079/0.056, p=0.73)

Tableau 14 : Moyennes selon plusieurs variables entre les groupes Easypods et les groupes n'utilisant pas ces dispositifs pour la classe d'âge 12 ans et plus.

Les comparaisons entre l'entrée dans l'étude (t0) et 2 ans (t2) ont été effectuées à l'aide de tests t de Student, en supposant l'égalité des variances entre les groupes. Les intervalles de confiance à 95% des différences de moyennes ont été calculés à partir de la distribution de t de Student.

Analyse de la taille chez les plus de 12 ans.

La moyenne de taille en DS à l'**introduction** du traitement était à -2,92 DS chez les enfants traités par un dispositif Easypods et à -2,49 DS chez les enfants traités par les « autres dispositifs » avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,34)

Après 2 ans de traitement par hormone de croissance, la moyenne de taille en DS était à -1,82 DS dans groupe Easypod et -1,40 DS dans groupe « autres dispositifs » avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,3).

La différence de taille entre T0 et T2 en DS était de +0,67 DS dans le groupe « autres dispositifs » et de +1,52 DS dans le groupe Easypods avec une **différence significative** entre les deux groupes (**p=0,04**).

Analyse de l'IGF1 chez les plus de 12 ans.

La moyenne d'IGF1 à l'**initiation** du traitement était à 202 ng/ml dans le groupe des non Easypods et à 218 ng/ml dans le groupe des Easypods avec une différence entre les deux groupes non significative (p=0,68).

A 2 ans, la moyenne d'IGF1 dans le groupe des non Easypods était à 513 ng/ml et à 336 ng/ml dans le groupe des Easypods avec une **différence significative** entre les deux groupes (**p=0,05**).

La **différence** de concentration d'IGF1 entre T0 et T2 était de 311 ng/ml dans le groupe non Easypods et de 118 ng/ml dans le groupe Easypods avec une **différence significative** entre les deux groupes (**p=0,01**).

Analyse de la posologie chez les plus de 12 ans.

La posologie moyenne à T0 était de 0,039 mg/kg/j dans le groupe non Easypods et de 0,034 mg/kg/j dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,09).

La posologie moyenne à T2 dans le groupe non Easypods était de 0,048 mg/kg/j et de 0,032 mg/kg/j dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,62).

La différence de posologie entre T0 et T2 était de 0,009 mg/kg/j dans le groupe non Easypods et de -0,002 mg/kg/j dans le groupe Easypods avec une différence non significative entre les deux groupes (p=0,73). (**Tableau 14**)

D) Croissance des enfants traités par Easypod Connect avec un téléchargement vs autres dispositifs.

Variable	Non Easypods	Easypods téléchargés	Différence au temps t
Taille (z-score) à T0 (moyenne ± écart-type)	-2,66 ± 0,06488, n=165	-2,78 ± 0,1196, n=35	-0,1207 ± 0,1513 (p=0,42)
Taille (z-score) à T2 (moyenne ± écart-type)	-1,71 ± 0,07939, n=143	-1,79 ± 0,1518, n=32	-0,08429 ± 0,1826 (p=0,64)
Delta Taille (z-score) T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	1,17 ± 0,09648, n=166	1,14 ± 0,1544, n=35	-0,03078 ± 0,2219 (p=0,89)

Tableau 15 : Moyennes selon la taille entre les groupes Easypods téléchargés et les autres dispositifs. Les comparaisons entre l'entrée dans l'étude (t0) et 2 ans (t2) ont été effectuées à l'aide de tests t de Student, en supposant l'égalité des variances entre les groupes. Les intervalles de confiance à 95% des différences de moyennes ont été calculés à partir de la distribution de t de Student.

A l'introduction du traitement, la moyenne de taille en DS était de -2,66 DS dans le groupe non Easypods et -2,78 DS dans le groupe Easypod Connect avec données téléchargées sans différence significative entre les deux groupes (p=0,42)

Après 2 ans de traitement, la moyenne de taille en DS était de -1,71 DS chez les enfants traités pas « d'autres dispositifs » et de -1,79 DS chez les enfants traités par Easypod Connect avec des données téléchargées sans différence significative entre les deux groupes (p=0,64)

La différence de taille en DS entre T2 et T0 était 1,17 DS dans le groupe « autres dispositifs » et 1,14 DS dans le groupe Easypod Connect avec téléchargement des données sans différence significative entre les deux groupes (p=0,89). (**Tableau 15**)

E) Croissance des enfants traités par Easypod Connect avec et sans téléchargement

Variable	Easypods non téléchargés	Easypods téléchargés	Différence au temps t
Taille (z-score) à T0 (moyenne ± écart-type)	-2,21 ± 0,3929, n=17	-2,66 ± 0,1053, n=35	-0,4513 ± 0,3288 (p=0,17)
Taille (z-score) à T2 (moyenne ± écart-type)	-1,91 ± 0,3034, n=9	-1,77 ± 0,1655, n=32	0,1352 ± 0,3417 (p=0,65)
Delta Taille (z-score) T0/T2 (intervalle de confiance, p-value)	1,28 ± 0,4129, n=16	0,89 ± 0,2666, n=35	-0,3881 ± 0,7117 (p=0,41)

Tableau 16 : Moyennes selon la taille entre les groupes Easypod Connect téléchargés et les Easypod Connect non téléchargés.

Les comparaisons entre l'entrée dans l'étude (t0) et 2 ans (t2) ont été effectuées à l'aide de tests t de Student, en supposant l'égalité des variances entre les groupes. Les intervalles de confiance à 95% des différences de moyennes ont été calculés à partir de la distribution de t de Student.

A l'introduction du traitement, la moyenne de taille en DS était de -2,21 DS dans le groupe Easypod sans données téléchargées ou sans compte créé et -2,66 DS dans le groupe Easypod Connect avec données téléchargées sans différence significative entre les deux groupes (p=0,17)

Après 2 ans de traitement, la moyenne de taille en DS était de -1,91 DS chez les enfants traités pas Easypod Connect sans téléchargement et de -1,77 DS chez les enfants traités par Easypod Connect avec des données téléchargées sans différence significative entre les deux groupes (p=0,65)

La différence de taille en DS entre T0 et T2 était +1,28 DS dans le groupe Easypod Connect sans téléchargement et 0,89 DS dans le groupe Easypod Connect avec téléchargement des données sans différence significative entre les deux groupes (p=0,41). (**Tableau 16**)

Moyenne	89%
Minimum	29%
Maximum	100%

Tableau 17: Moyenne, minimum et maximum de pourcentage d'observance chez les patients Easypod Connect ayant téléchargés.

Chez les patients traités par Easypod Connect pour lesquels un historique de téléchargement a été retrouvé, la **moyenne** d’observance en pourcentage était de **89%** avec une observance minimum de 29% et maximum de 100% des injections réalisées. (**Tableau 17**)

F) Analyse de la croissance ajustée sur l’âge et sur les indications.

Variable	Coefficient de régression	Intervalle de confiance (à 95%)	p-value
Taille initiale en Z-score	0.53	0.29 to 0.77	p<0.0001
Age de début de traitement	0.19	-0.90 to 1.29	p=0.72
Age, 1 an après le début de traitement	-1.07	-2.15 to 0.00	p=0.05
Age, 2 ans après le début de traitement	0.91	-0.17 to 2.00	p=0.10
Indication GH : mauvais pronostic de taille	-0.04	-1.41 to 1.32	p=0.95
Indication GH : panhypopituitarisme	0.38	-1.25 to 2.02	p=0.64
Indication GH : petite taille familiale	-0.04	-0.87 to 0.78	p=0.92
Indication GH : RCIU	0.23	-0.20 to 0.66	p=0.28
Indication GH : Sd de Mac Cune Albright	-1.57	-2.95 to -0.18	p=0.03
Indication GH : Sd de Turner	0.62	-0.21 to 1.44	p=0.14

Tableau 18 : Régression linéaire multivariée pour la variable de résultat Z-score à 2 ans d’étude, en fonction de la taille et de l’indication

1/Analyse de la taille selon l’âge.

Le coefficient de régression linéaire de la variation de la taille en DS selon l’âge de début de traitement était de 0,19 sans significativité (p=0,72), à 1 an à -1,07 avec une significativité (**p=0,05**) et à 2 ans à 0,91 sans significativité (p=0,10).

2/ Analyse de la taille selon l’indication.

La variation de la taille en DS selon l’indication n’avait pas de p-value significative (p>0,05) sauf pour le syndrome de Mac Cune Albright avec un coefficient de régression linéaire à -1,57 (**p=0,03**). (**Tableau 18**)

DISCUSSION

I- Principaux résultats.

A) Croissance avec le système Easypod.

Dans notre cohorte de 236 enfants traités par hormone de croissance, nous avons analysé l'évolution de la croissance des enfants à 2 ans selon les dispositifs utilisés.

Nous avons choisi d'analyser les données à 2 ans de l'introduction du traitement car c'est en général dans les 3 premières années que le traitement montre le plus d'efficacité. (69)

Notre **objectif principal** était de voir si le suivi numérique par Easypod Connect permettait une meilleure croissance des enfants par rapport aux autres dispositifs.

Nos principaux résultats ne montrent **pas de différence significative** de croissance sur la taille en DS entre les différents groupes analysés (Easypod versus autres dispositifs et Easypod simple versus Easypod Connect).

L'analyse en sous-groupe selon les différents groupe d'âge a permis de montrer une différence significative sur la taille en DS en faveur de l'Easypod chez les enfants de **plus de 12 ans**.

Pourquoi avons-nous une différence dans cette tranche d'âge en particulier ? Le dispositif, de par son aspect ludique et facile d'utilisation pourrait permettre de faciliter l'autonomisation vis à vis des parents. Une customisation du dispositif et l'accès au numérique pourraient être une motivation à l'observance du traitement chez les adolescents. Un retour d'expérience des adolescents et des parents serait intéressant pour savoir pourquoi ils ont choisi ce dispositif.

Un biais de notre étude est l'absence d'analyse en sous-groupe en fonction de la **puberté** chez les plus de 12 ans. L'influence du pic pubertaire pourrait être une explication à la significativité de nos résultats.

Par ailleurs, l'échantillon entre les deux groupes chez les plus de 12 ans est peu comparable avec seulement 5 enfants dans le groupe Easypod Connect et 37 enfants dans le groupe autres dispositifs. Ce biais d'échantillonnage pourrait s'expliquer par la moyenne d'âge selon les différentes molécules montrant que les enfants utilisant Easypod et Easypod Connect sont plus jeunes que ceux utilisant les autres dispositifs (moyenne d'âge pour les Easypod Connect 7,73 ans, Easypod 7,93 ans et norditropine 9,53 ans). Le nombre d'enfants utilisant Easypod Connect est plus important dans la **tranche d'âge 6-12 ans (N=33)**, puis dans la tranche d'âge des moins de 6 ans (N=17) et enfin dans la tranche d'âge des plus de 12 ans (N=5).

B) L'observance.

Chez les patients Easypod Connect ayant téléchargés (ayant effectué la transmission des données du dispositif via un serveur) la **moyenne d'observance est de 89%** avec un minimum de 29% et un maximum de 100%. Cette moyenne montre une bonne observance des patients utilisant Easypod Connect téléchargeant les données. Dans la plupart des études sur Easypod Connect, une observance n'est pas considérée comme bonne en dessous de 85%.

Malgré cette bonne observance, nous remarquons qu'il n'y a pas de corrélation entre le gain de taille et le pourcentage d'observance dans cette population. Cependant, il faudrait une cohorte comportant un nombre plus important de patients avec des données téléchargées pour valider cette observation. En effet, nos résultats montrent que sur 55 enfants traités par Easypod Connect, seulement 34 patients ont téléchargé des données d'observance au cours des deux années de suivi. Sur la **figure 35**, nous voyons que le système Easypod Connect est de plus en plus prescrit au fil des années. Ainsi une étude ultérieure permettrait ainsi d'analyser une cohorte plus importante.

Alors, pourquoi certains ne téléchargent-ils pas leurs données ? Nous pourrions penser qu'ils ont choisi ce dispositif pour d'autres critères. Il serait intéressant d'interroger ces familles pour comparer les différences de population entre ceux qui téléchargent et ceux qui ne téléchargent pas. Il serait ainsi utile de recueillir des données supplémentaires comme le niveau socio-économique des familles, la qualité de l'accompagnement des parents dans le traitement, la présence de famille recomposée, si l'enfant réalise lui-même l'injection.

A.Spataru et al. en 2022 montrent que certains paramètres du modèle Easypod sont susceptibles d'améliorer la qualité de vie des patients et donc leur observance. Par exemple, ils décrivent les modifications possibles des paramètres d'injection du dispositif comme la vitesse de l'aiguille, la profondeur d'injection et le rappel de changement de cartouche. Ils ont décrit des caractéristiques prédisant une future adhésion sous optimale : la non-utilisation des fonctionnalités du système (transmission peu fréquente des données, les non modifications de certains paramètres de confort) et un début de traitement à un âge plus avancé (>10 ans). (70)

Nous pouvons nous poser la question de savoir si le **téléchargement des données** pour le suivi de l'observance est une charge supplémentaire pour les patients. Certains patients ont peut-être une réticence à montrer leur quotidien. Cela peut être chronophage. Les patients ont également la possibilité d'apporter leur dispositif en consultation pour effectuer le téléchargement des données sur place. Cependant, en pratique, peu de parents le font.

Les **médecins** ont également un rôle à jouer. En effet, selon leurs habitudes, ils encouragent plus ou moins le téléchargement des données de peur d'être trop intrusif et prennent plus ou moins le temps de regarder les données d'observance en consultation. Au CHU de Rouen, une infirmière de recherche clinique a le rôle de rappeler les patients qui ne téléchargent pas et les encourage à le faire.

La mise en place de support numérique pourrait aider à améliorer l'observance. Dans une étude argentine publiée en 2024, *P. van Dommelen et al.*, ont montré une différence significative chez des enfants âgés de moins de 19 ans sur le pourcentage d'observance avant et après l'installation de l'application mobile Growzen Connect (qui permet d'avoir les données de l'Easypod facilement accessibles sur un téléphone). (71)

Dans une autre étude argentine, *A. Assefi et al.*, dans une cohorte de 6207 patients traités par Easypod ont également démontré une corrélation positive significative entre les patients ayant une fréquence de télétransmission élevée et l'observance du traitement. Ils ont de plus mis en évidence un lien entre le niveau d'observance et le gain de croissance sous traitement. Une transmission élevée des données pourrait donc permettre une meilleure croissance en DS. Ces résultats suggèrent que l'appropriation du système connecté par le patient et sa famille favoriserait une meilleure observance et par la même, une croissance optimale sous traitement.

Ce problème de téléchargement est amené à disparaître avec le développement depuis 2023 de **l'Easypod 3** et son téléchargement en temps réel. (cf. ci-dessous).

Depuis la commercialisation du dispositif Easypod, différentes études se sont intéressées à l'évolution de l'observance dans le temps. L'étude observationnelle *Easypod Connect (ECOS)* réalisée en 2018 était une étude internationale de 5 ans (24 pays) qui visait à évaluer le niveau d'observance chez les enfants recevant l'hGH via un dispositif électronique. Sur les 2420 patients inclus, 1190 avaient des données sur plus de 3 mois et ont été utilisés pour évaluer l'observance. Environ la moitié n'avait jamais reçu de hGH au départ. Le taux médian d'observance était de plus 93% après **1 an de traitement**. Le taux restait élevé à 87,2% à 3 ans de traitement mais diminuait à 70,2% à **5 ans de suivi**. L'étude a montré une corrélation positive significative entre le taux d'observance et le changement de taille, le changement de taille en SDS, la vitesse de croissance et la vitesse de croissance en SDS après 1 an de traitement.

L'ensemble de ces données de la littérature appuie le côté **primordial de l'observance** des patients traités par hormone de croissance sur leur **croissance** au fil du temps.

Toujours dans l'étude ECOS, il n'a pas été démontré que l'observance était affectée par le statut professionnel des parents, l'âge ou le sexe du patient, le pays de résidence, la maladie sous-jacente ou la gravité du déficit en GH. (68) D'autres études font état de nombreuses raisons pour lesquelles les patients ont manqué leurs injections d'hGH : le non fonctionnement du dispositif, les vacances courtes, les long week-ends, le fait de dormir hors de chez soi, le manque d'aiguille. (72)

M. Akazawa et al. en 2024 ont montré que les caractéristiques du soignant (âge, sexe) peuvent entrer en compte dans l'observance. De plus, une nature distraite, l'inquiétude concernant les effets secondaires et la sécurité du traitement ont été identifiés comme facteurs de mauvaise observance. (73)

M. O Savage et al. ont décrit en 2022 des facteurs de mauvaise observance : pendant l'adolescence les problèmes émotionnels et comportementaux ont une importance. La douleur à l'injection reste une cause très fréquente de mauvaise observance. Parfois, un manque de compréhension de la situation et les conséquences des doses manquées sont en causes. Enfin, certains patients sont insatisfaits des résultats de croissance par rapport aux prévisions de l'endocrinologue pédiatre et se découragent. (74)

C) Paramètres influençant la croissance.

1/ La croissance selon les indications.

L'analyse multivariée de notre étude n'a pas mis en évidence d'impact important de l'indication du traitement dans le gain de taille à 2 ans. Il serait cependant intéressant d'étudier la variation de croissance selon les indications avec une cohorte plus importante.

2/ La croissance selon la posologie et l'IGF1.

Nous avons remarqué dans nos résultats une différence significative de variation d'IGF1 entre T0 et T2 dans les groupes comparants Easypods et les autres dispositifs et dans les sous-groupes des 6-12 ans et dans le sous-groupe des plus de 12 ans. Cette différence montre toujours une augmentation de l'IGF1 plus élevée dans le groupe autres dispositifs. Comment interpréter cela ? La posologie initiale diffère selon les indications du traitement par hormone de croissance ce qui peut expliquer cette variation importante de l'IGF1. Par exemple, aucun des patients suivis pour une mutation du gène SHOX n'ont reçu un traitement par Easypod Connect ou

Easypod. Ces patients ont une posologie initiale plus élevée que celle des patients traités pour d'autres indications ce qui peut entraîner un biais sur ce résultat. **(Figure 37)**

Régis Coutant et al en 2022 ont étudié l'impact d'une observance sous optimale chez des patients traités par hormone de croissance. Ainsi, sur une période de 12 mois à une posologie moyenne quotidienne inférieure à 0,03mg/kg/j, la réalisation de 3 injections versus 5 par semaine était associée à une réduction de gain de taille de 20%. A l'inverse, à une dose quotidienne moyenne supérieure à 0,03 mg/kg/j, la même réduction du nombre d'injections n'avait pas d'effet sur la croissance annuelle. La modélisation sur des périodes courtes de 3 mois ne retrouvait pas d'incidence d'une posologie moyenne inférieure quotidienne ni d'un nombre diminué d'injection sur le gain de taille annuel. Les résultats de cette étude sont rassurants concernant le traitement des enfants et des adolescents pour qui l'observance est sous optimale. Cet article suggère que le traitement pourrait être arrêté pendant de courtes périodes sans effet perceptible sur la croissance. (63)

Ces observations pourraient expliquer pourquoi nous ne retrouvons pas de différence significative dans notre étude sur la croissance : une observance sous optimale pendant quelques mois pourrait ne pas avoir d'impact sur la croissance à 2 ans du traitement.

Une étude italienne a évalué que le gaspillage de produit pouvait atteindre jusqu'à 15% de la consommation pour certains dispositifs de traitements par hormone de croissance. Dans certaines régions italiennes, les niveaux de prescription de plus de 200% supérieurs à la consommation théorique sont retrouvés. (75). Une mauvaise observance entraîne ainsi un dépassement de la durée de conservation de la cartouche entamée et ainsi l'obligation de changer de cartouche non terminée. Nous pouvons imaginer également d'autres raisons à ce gaspillage non liés à l'observance. Souvent, selon la posologie de chaque patient, le gaspillage est également dû à la quantité insuffisante de produit dans la cartouche pour faire la dernière injection possible avec le stylo. La nouvelle cartouche est mise dans le stylo avant l'injection pour éviter de piquer deux fois l'enfant en faisant la bonne dose directement.

La pertinence de la nécessité d'un système connecté pour l'évaluation de l'observance des patients peut se poser. En 2023, *A.Mancini et al* ont effectué une étude chez des adultes traités par hormone de croissance avec le système Easypod Connect. Ils ont montré une corrélation directe entre l'observance et l'IGF1. (76) (Figure 38).

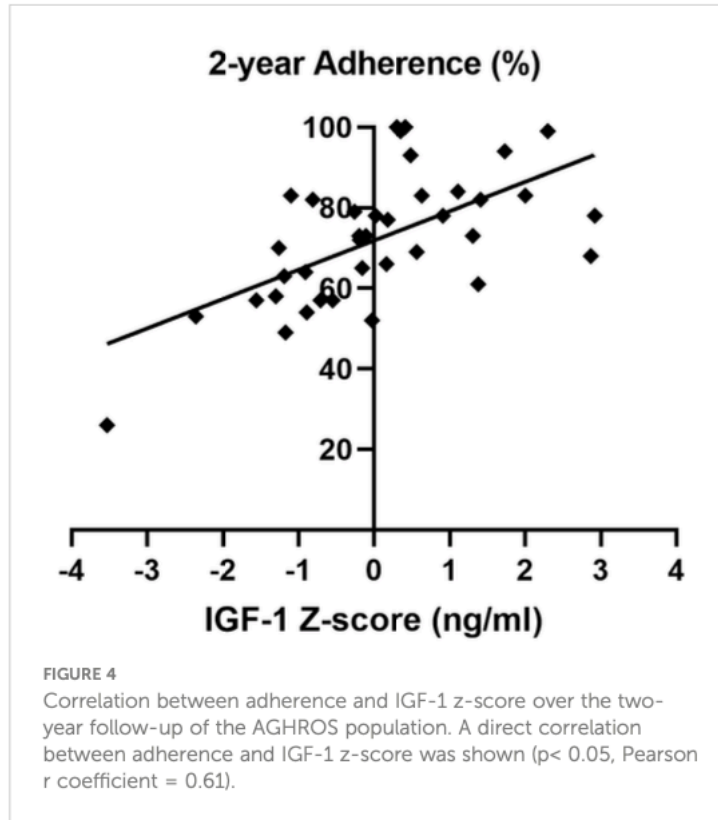


Figure 38 : Corrélation entre adhérence et IGF1.

On peut alors se poser la question de la place du suivi numérique dans l'observance du traitement si de simples dosages d'IGF1 sont fiables. Cependant, cette étude est réalisée chez des adultes avec des normes d'IGF1 fixes, tandis qu'en pédiatrie les normes diffèrent selon l'âge et le statut pubertaire, et l'IGF1 est sensible au statut nutritionnel des enfants. En pédiatrie, l'IGF1 est un marqueur biologique utile mais non suffisant pour évaluer de façon fine la qualité de l'observance thérapeutique.

II- Forces.

Une force de notre étude est **qu'aucune étude** n'avait comparé la croissance des enfants traités par Easypod Connect et les enfants traités par d'autres dispositifs. En effet, de nombreuses études ont analysé des cohortes traitées exclusivement par Easypod mais aucune ne compare les dispositifs existants.

Il est finalement intéressant de voir qu'il n'y a **pas de différence significative** en terme de gain de taille entre Easypod et les autres dispositifs. En effet, il y a des patients qui, peu importe le dispositif, auraient une très bonne observance.

Notre étude **monocentrique** au CHU de Rouen nous permet d'éviter des biais de mesure. La mesure de taille en consultation est très protocolisée avec une prise de 3 mesures pour avoir la taille la plus fiable possible. De plus, les IGF1 recueillies sont toutes réalisées au laboratoire du CHU de Rouen avec les mêmes normes et les mêmes techniques d'analyse.

Notre cohorte est assez importante avec finalement un recueil assez exhaustif et peu de données manquantes.

La prescription d'un traitement par hormone de croissance et le choix des différents dispositifs est une pratique quotidienne avec un problème d'observance bien présent. Il est ainsi intéressant de réaliser ce type d'étude afin d'ouvrir le chemin à des études ultérieures.

Dans notre cohorte, nous avons **très peu de changement** de dispositif (N=10) sur les 2 ans de suivi, probablement car nous avons pris les patients dès l'instauration du traitement par hormone de croissance. Ceci permet une analyse plus fiable des données en fonction des dispositifs.

III- Biais.

A) Biais des études rétrospectives.

Le manque d'information de notre étude descriptive rétrospective nous amène à nous poser plusieurs questions.

Notre étude incluait des patients de janvier 2013 à juin 2022 avec des résultats montrant une augmentation de la prescription d'EasyPod au fur et à mesure des années. Ce dispositif innovant et donc différent des autres stylos proposés a-t-il été dès le début prescrit et présenté avec toutes ses fonctionnalités ? Parfois, certaines réticences à prescrire un nouveau médicament mal connu par le prescripteur sont présentes et les informations présentées aux patients sont peu précises entraînant une utilisation incomplète du dispositif par les familles. Les laboratoires *Merck*, en travaillant au développement de leur dispositif et en communiquant sur les différentes avancées, ont accompagné les médecins pour qu'ils transmettent des informations précises et facilitent l'utilisation complète du dispositif par les patients.

De plus, une information importante à laquelle nous n'avons pas eu accès est **l'utilisation** par les professionnels de santé des informations d'observance données par le site EasyPod Connect.

Il aurait été intéressant de mettre en place un suivi spécifique devant une observance insuffisante.

En effet *AR Asefi et al.* ont montré en 2021 que les patients peu observants (<80% d'injections réalisées) sur Easypod Connect qui étaient accompagné par une infirmière d'un programme de soutien au patient amélioraient leur observance de manière significative. (77)

Une étude japonaise menée par *M.Akazawa et al.* a étudié la perception de l'adhésion au traitement par hormone de croissance parmi les médecins prescripteurs du traitement au Japon. Les médecins et les parents réalisant les injections répondaient à un questionnaire se rapportant à l'observance.

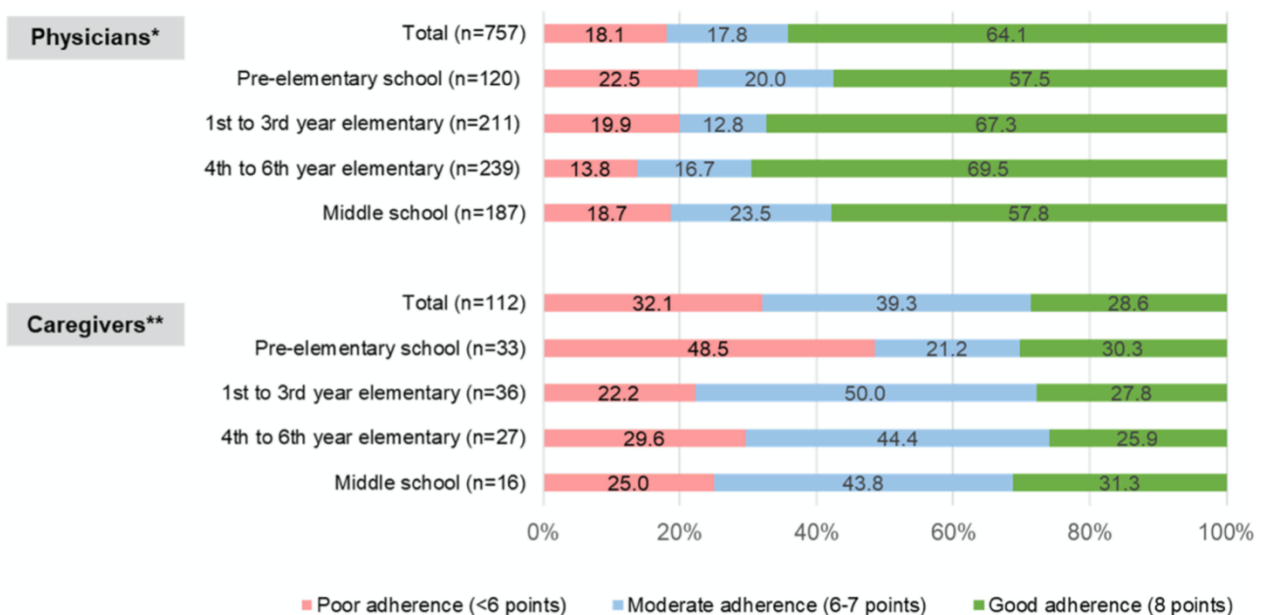


Figure 39 : Perception de l'observance patients versus soignants.

Ces résultats ont mis en évidence une nette différence entre la perception de l'observance des médecins et l'observance évaluée par les familles, avec une sur estimation d'une bonne observance par les médecins. (78) (Figure 39).

La question qui se pose alors est l'interprétation de la bonne observance déclarée lors des consultations par les patients. Comme abordé ci-dessus, le fait que les patients traités par Easypod Connect ne téléchargent par leurs données dans notre étude entraine un biais important.

Certains facteurs rentrant en jeu dans l'observance, comme la motivation des enfants à grandir n'a pas été évaluée dans notre étude.

B) Le choix du traitement.

Généralement, le choix du traitement se fait lors de la consultation avec le médecin spécialiste. Les différents dispositifs sont présentés à l'enfant et à ses parents.

L'habitude des médecins prescripteurs peut également influencer le choix. En effet, lors des consultations d'introduction d'un traitement par hormone de croissance, tous les médecins présentent-ils tous les dispositifs ? Il faudrait réaliser une étude de pratique dans plusieurs centres avec davantage de médecins prescripteurs afin d'éviter le biais d'habitude du prescripteur. De plus, est-ce que toutes les fonctionnalités de l'Easypod Connect sont expliquées ou bien le dispositif est-il juste montré, le médecin sachant que si ce dispositif est choisi, une infirmière viendra expliquer plus en détail à domicile lors du rendez-vous d'éducation.

Wickramasuriya et al ont réalisé une étude en 2006 sur les facteurs déterminants le choix du dispositif d'hormone de croissance et si le fait de proposer un libre choix améliorerait l'observance du traitement par hormone de croissance. Sur 125 patients, 68 ont choisi un dispositif avec aiguille et 57 un dispositif sans aiguille. Il n'y avait pas de différence significative en terme d'âge, de sexe ou de catégorie diagnostique entre les deux groupes. Les dispositifs bleus clair étaient plus susceptibles d'être choisis par les hommes. Dans les questionnaires donnant les raisons du choix d'un dispositif plutôt qu'un autre, le facteur le plus susceptible de déterminer le choix était la « facilité d'utilisation ». 4,8% des patients seulement ont ensuite changé de dispositif. (79)

IV- Limites et perspectives.

A) Limites.

Il serait intéressant d'établir un questionnaire pour interroger les patients sur leur vécu concernant la surveillance étroite des injections réalisées. Est-ce vécu comme une motivation et plus ludique ou comme une contrainte et une appréhension supplémentaire d'aller en consultation en cas de mauvaise observance ?

Une analyse en **sous-groupe par médecin** pourrait être intéressante pour voir le nombre de patients suivis par médecin, le type de molécule prescrite selon les médecins, le nombre de patients avec un téléchargement des données qui suggérerait une implication de la part du médecin. Pour diminuer cet impact médecin-dépendant, une étude multicentrique pourrait être intéressante et donnerait de la puissance à l'étude.

Un nombre plus important de patients traités par Easypod Connect avec une meilleure exhaustivité de téléchargement montrerait peut-être des résultats significatifs sur le lien entre télétransmission des données et croissance.

B) Traitement hebdomadaire.

Une hormone de croissance à libération prolongée **Ngenla** commercialisée par Pfizer est sur le marché depuis octobre 2022. Elle permet une injection hebdomadaire plutôt que quotidiennes par sa demi-vie d'environ 25 heures. Elle a l'indication uniquement dans le GHD pour le moment. Les essais cliniques ont démontré qu'à posologie hebdomadaire identique, les enfants recevant la GH hebdomadaire grandissait de 10,1 cm/an contre 9,8 cm/an pour les enfants avec les injections quotidiennes. La différence de taille était de 0,33 cm démontrant la non-infériorité statistique. (80)

La modification des posologies s'effectue selon la croissance, l'évolution du poids, les effets indésirables mais aussi sur un dosage d'IGF1 s'effectuant 4 jours après l'injection.

Des retours de patients jugent cette injection plus douloureuse que les injections quotidiennes mais ils apprécient le côté hebdomadaire. De même, des retours de médecin trouvent l'adaptation des doses plus difficiles avec l'IGF1 s'effectuant à distance de la consultation. Cependant, l'arrivée sur le marché de cette molécule est encore récente, le manque de recul et d'habitude des médecins prescripteurs sont des facteurs à prendre en compte. De nouvelles molécules à libération prolongée vont arriver sur le marché. Des futures études seront intéressantes pour comparer la croissance et la qualité de vie des patients entre la GH hebdomadaire et la GH quotidienne.

La méta-analyse de *C.Mameli et al.* a étudié l'efficacité, la sécurité et la qualité de vie, l'observance et la rentabilité entre le traitement hebdomadaire et quotidien. Ils ont montré que ces deux traitements seraient similaires en terme d'efficacité et de sécurité. Quant à l'observance et la qualité de vie, des études à moyen et long terme sur des populations plus larges doivent être effectuées. Ils précisent que des études de rentabilité seront nécessaires pour mesurer l'impact économique. (81)

C) Évolution et santé numérique.

1/ Nouveau système : Easypod 3.

Un biais de notre étude est le manque de téléchargement des données des patients traités par Easypod Connect. Pour remédier à cela, le *laboratoire Merck* dans la nouvelle version de son

dispositif Easypod 3, les patients n'ont plus besoin de télécharger leur données, le dispositif transmet en temps réel les données d'observance sur un serveur. Sorti en 2023, ce système a aussi l'avantage d'être moins encombrant que les versions précédentes. Il est également décrit comme plus intuitif, plus convivial et plus facile à utiliser que ses prédécesseurs. **(Figure 40)** *Van Dommelen et al.* en 2024 montrent que les deux combinaisons de paramètres les plus choisies au début du traitement étaient les paramètres par défaut pour la vitesse, la profondeur et la durée d'injection ou une vitesse d'injection lente avec une profondeur et une durée par défaut. Un patient sur 3 ne touche pas aux paramètres par défaut de leur appareil. Cette étude montre donc que les paramètres par défaut de l'Easypod 3 ont été adaptés pour garantir une adhésion optimale. Cependant, le fait de pouvoir les modifier favoriserait l'appropriation et le contrôle de leur appareil en améliorant leur confort. (82)



Figure 40 : Easypod 3.

2/ La santé numérique et la croissance.

Ce dispositif connecté entre dans le champ plus général de la santé numérique, dans laquelle de nombreux progrès ont été effectués ces dernières années. Celle-ci se développe dans plusieurs domaines de la médecine, autour de la prise en charge de la croissance de l'enfant.

Détection des problèmes de croissance.

Ulla Sankillampi et al (2013) ont évalué un système pour surmonter les problèmes liés à la saisie et l'évaluation manuelle des données (la taille en DS, la taille cible en DS et le changement de SDS au fil du temps). Il s'agit d'un programme finlandais automatisé qui

implique le **signalement automatique/informatisé de tout résultat anormal** de dépistage de la taille aux professionnels de santé. Ce dispositif était utilisé en supplément d'une surveillance manuelle de la croissance. Les auteurs ont décrit une augmentation du nombre d'enfants orientés vers un médecin spécialiste de la croissance avec ce système. Une utilisation systématique de ce programme permettrait de limiter les retards diagnostiques et de prises en charge chez les enfants de petite taille. (72)

Lecture de l'âge osseux.

Un système automatisé appelé BoneXpert utilise l'intelligence artificielle pour déterminer l'âge osseux à partir d'une radiographie de la main d'un enfant. Cette technologie utilise l'apprentissage automatique qui permet une amélioration continue du système. Il existe maintenant 3 versions et il a maintenant été démontré que ce système automatisé était plus précis pour lire l'âge osseux que les lectures manuelles. (72)

Dépistage des dysmorphies.

Le système FACE 2 GENE est une application mobile permettant d'identifier les enfants atteints de troubles génétiques en utilisant des photographies du patient et en les convertissant en descripteurs faciaux mathématiques, puis il compare les traits faciaux courants chez les enfants atteints de troubles génétiques et de variantes. Une liste de syndromes ayant une morphologie similaire à celle du patient est produite et l'IA suggère des correspondances probables avec le patient. (72)

CONCLUSION

Le traitement par hormone de croissance en pédiatrie est un traitement par injection sous-cutanée quotidienne pour lequel une bonne observance est un élément clé du succès du traitement. Le système Easypod Connect est un dispositif permettant un suivi numérique des données d'observance du traitement si les patients téléchargent leurs données.

Nous avons comparé la croissance sur 2 ans des enfants traités avec les systèmes Easypods et d'autres dispositifs d'injections quotidiennes. Nous n'avons pas trouvé de différence significative sur la taille, l'IGF1 et sur la posologie de traitement entre ces 2 groupes. Seule l'analyse des enfants de plus de 12 ans a mis en évidence un gain de taille significativement plus important dans le groupe Easypods.

Un des biais de notre étude était le peu de données téléchargées chez les enfants traités par Easypod Connect. Nous nous sommes alors posés la question des critères de choix du dispositif des familles et la raison de l'absence de téléchargements. Il serait intéressant d'évaluer si cette mauvaise appropriation du système est liée à un manque d'informations initiales délivrées par le médecin prescripteur, ou par l'appréhension des familles de l'aspect intrusif de la surveillance des doses réalisées.

Des évolutions dans le traitement par hormone de croissance émergent. Le nouveau dispositif Easypod en version 3 permet un téléchargement des données en temps réel qui permettra peut-être une exploitation plus systématique des données d'observance réelle par les médecins. Par ailleurs, l'arrivée des traitements par hormone de croissance avec injections hebdomadaires va probablement modifier sur les prochaines années la problématique de l'observance d'un traitement quotidien.

BIBLIOGRAPHIE

1. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GCS, Pell JP, Sattar N, Lawlor DA, et al. Customised and Noncustomised Birth Weight Centiles and Prediction of Stillbirth and Infant Mortality and Morbidity: A Cohort Study of 979,912 Term Singleton Pregnancies in Scotland. *PLoS Med.* 2017;14(1)
2. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2005;34(5):513.
3. Verspyck E, Gascoin G, Senat MV, Ego A, Simon L, Guellec I, et al. Les courbes de croissance anté- et postnatales en France – recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et de la Société française de néonatalogie (SFN). *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 2022;50(9):570-84.
4. Hallett SA, Ono W, Ono N. Growth Plate Chondrocytes: Skeletal Development, Growth and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6009.
5. Nwosu BU, Lee MM. Evaluation of Short and Tall Stature in Children. 2008;78(5).
6. Puberté normale et pathologique | Collège nationale des pédiatres universitaires - www.pedia-univ.fr [Internet]. [cité 26 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.pedia-univ.fr/deuxieme-cycle/referentiel/croissance-developpement/puberte-normale-pathologique>
7. Croissance normale et pathologique | Collège nationale des pédiatres universitaires - www.pedia-univ.fr [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.pedia-univ.fr/deuxieme-cycle/referentiel/croissance-developpement/croissance-normale-pathologique>
8. Bélanger C. (2016) *MESURES EN PÉDIATRIE* CHU Sainte Justine. <https://enseignement.chusj.org/ENSEIGNEMENT/files/fa/faf3fef4-fd81-43e3-84ce-3415cadece9a.pdf>;
9. HAS Guide du parcours de soins : surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent(e) - [En ligne]. 2022 [cité le 15 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/synthese_parcours_surpoids_et_obesite_enfants_adolescents.pdf
10. Waters MJ, Kaye PL. The role of growth hormone in fetal development. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* 2002;12(3):137-46.
11. Donzeau A, Bouhours-Nouet N, Coutant R. Croissance staturopondérale normale. *EMC - Pédiatrie* 2016;11(3):1-12 [Article 4-002-F-63].

12. Brandenberger G, Gronfier C, Chapotot F, Simon C, Piquard F. Effect of sleep deprivation on overall 24 h growth-hormone secretion. *Lancet Lond Engl.* 2000;356(9239):1408.
13. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* mars 2021;152(Suppl 1):3-57.
14. Bouhours-Nouet N, Donzeau A, Coutant R. Conduite pratique devant une anomalie de la croissance. *EMC - Pédiatrie* 2015;10(4):1-22 [Article 4-005-A-10]
15. Bendix I, Miller SL, Winterhager E. Editorial: Causes and Consequences of Intrauterine Growth Restriction. *Front Endocrinol.* 2020;11:205.
16. Khanam R, Lee AC, Mitra DK, Ram M, Das Gupta S, Quaiyum A, et al. Maternal short stature and under-weight status are independent risk factors for preterm birth and small for gestational age in rural Bangladesh. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(5):733-42.
17. Cheetham T, Davies JH. Investigation and management of short stature. *Arch Dis Child.* 2014;99(8):767-71.
18. Polidori N, Castorani V, Mohn A, Chiarelli F. Deciphering short stature in children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* juin 2020;25(2):69-79.
19. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Retard de croissance staturo-pondérale. Dans : *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*, 2021
20. Jean KK, Blaise YL, Leopold KK, Justin Léopold Niaore SB, Innocent MK, Aboh AY, et al. Déformation de Madelung à propos d'un cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J [Internet].* 2016 [cité 27 juin 2024];23. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/137/full/>
21. Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, Aza-Carmona M, Sentchordi-Montané L, Barraza-García J, et al. IHH Gene Mutations Causing Short Stature With Nonspecific Skeletal Abnormalities and Response to Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):604-14.
22. Thomas-Teinturier C. *Le b.a.-ba des tests en endocrinologie pédiatrique.* Montrouge: J. Libbey-Eurotext; 2006.
23. Yau M, Rapaport R. Growth Hormone Stimulation Testing: To Test or Not to Test? That Is One of the Questions. *Front Endocrinol.* 2022;13:902364.

24. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Pædiatrics*. 2019;92(1):1-14.
25. Barstow C, Center WAM, Bragg F, Carolina N, Rerucha C. Evaluation of Short and Tall Stature in Children. 2015;92(1).
26. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Hypothyroïdie. Dans : *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*, 2021/
27. Stratakis CA. Cushing Syndrome in Pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(4):793-803.
28. Stratakis CA. Cushing Syndrome in Pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(4):793-803.
29. Cryptorchidie. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 8 août 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cryptorchidie&oldid=217420753>
30. La fente labio-palatine, sa physiopathologie et comment la traiter [Internet]. La chirurgie esthétique au meilleur prix. 2019 [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.chirurgie-geneve.com/fente-labio-palatine/>
31. Müller HL, Zhou J, Peng J. Editorial: Recent advances in pediatric craniopharyngioma. *Front Endocrinol*. 2024;15:1413744.
32. Radiothérapie externe - Radiothérapie [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Radiotherapie-externe>
33. Orphanet: Syndrome de Turner [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/881>
34. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=polyarthrite%20rhumato%C3%AFde%20%28signes%20d%E2%80%99imagerie%20en%20fonction%20des%20localisations%20dans%20la%E2%80%A6%29&page=2>
35. Le syndrome de Noonan. Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services 01 56 53 81 36 www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Noonan-FRfrPub206v01.pdf | Juillet 2006. Syndrome de Noonan.

36. T. Edouard. Le syndrome de Noonan. [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/le-syndrome-de-noonan>
37. Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement (CRMERCD). PNDS Syndrome de Silver-Russell [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_silverussell_vf.pdf
38. Syndrome de Silver-Russell [Internet]. 2022 [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.tete-cou.fr/pathologies/troubles-de-succion-deglutition-congenitaux/syndrome-de-silver-russell>
39. Centre de référence du syndrome de Prader-Willi et autres Obésités Rares avec troubles du comportement alimentaire. PNDS Syndrome de Prader-Willi, [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/1_texte_pnds_spw.pdf
40. Bober MB, Bellus GA, Nikkel SM, et al. Hypochondroplasia. 1999 Jul 15 [Updated 2020 May 7]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1477/>
41. Castanet M. Pseudohypoparathyroidies ou iPPSD (inactivating PTH/PTHrp Signaling Disorders).[En ligne]. 2022 [cité le 10 aout 2024]. Disponible :<https://www.chu-rouen.fr/wp-content/uploads/sites/2/2022/10/Pseudohypoparathyroidies-Dr-Castanet.pdf>
42. Ranke MB. Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Front Endocrinol.* 2021;12:720419.
43. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone — past, present and future. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):285-300.
44. Rogol AD, Reiter EO. Growth and Growth Hormone through the Ages: Art and Science. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(6):515-28.
45. Technique de l'ADN recombinant appliquée à une souche bactérienne | Le monde en images [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=116392&demande=desc>
46. Strobl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacol Rev.* 1994;46(1):1-34.
47. Hormone de croissance. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hormone_de_croissance&oldid=209236826

48. Analyse critique des traitements par l'hormone de croissance chez l'enfant – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/analyse-critique-des-traitements-par-lhormone-de-croissance-chez-lenfant/>
49. Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile de France. PNDS RASopathies : Syndromes de Noonan, cardio-facio-cutané et apparentés, [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/synthese_mg_rasopathies__syndromes_de_noonan_cardio_facio_cutane_et_apparentes_2021-10-01_09-53-19_889.pdf
50. HAS L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire - [En ligne]. 2011 [cité le 15 aout 2024]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_velong_valide_college_vudoc_mise_en_ligne.pdf
51. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361-97.
52. Danowitz M, Grimberg A. Clinical Indications for Growth Hormone Therapy. *Adv Pediatr*. 2022;69(1):203-17.
53. Centre de références des maladies endocriniennes du développement et de la croissance. Traitement par hormone de croissance. [En ligne]. 2013 [cité le 15 aout 2024]. Disponible : <https://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/12/Traitement-hormone-de-croissance-24032015.pdf>
54. Centre de références des maladies endocriniennes du développement et de la croissance. Marques GH. [En ligne]. 2023 [cité le 15 aout 2024]. Disponible : https://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2023/06/Marques-GH-disponibles-juin_2023.pdf
55. HAS NGENLA (somatogon) - Hormone de croissance. [En ligne]. 2022 [cité le 15 aout 2024]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3381116/fr/ngenla-somatogon-hormone-de-croissance
56. Education thérapeutique (ETP) - Firendo [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.firendo.fr/formations/education-therapeutique-etp/education-therapeutique-au-traitement-par-hormone-de-croissance-65>

57. Gautheret L. Traitement par Hormone de Croissance. Conseils techniques. [En ligne]. 2013 [cité le 15 aout 2024]. Disponible : https://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/07/Traitement_GH_Conseils_techniques.pdf
58. Mokkink LB, Van Der Lee JH, Grootenhuis MA, Offringa M, Van Praag BMS, Heymans HSA. Omvang en gevolgen van chronische aandoeningen bij kinderen. Tijdschr Kindergeneeskd. 2007;75(4):154-8.
59. Raphael JL, Rueda A, Lion KC, Giordano TP. The Role of Lay Health Workers in Pediatric Chronic Disease: A Systematic Review. Acad Pediatr. 2013;13(5):408-20.
60. Berkelbach van der Sprenkel EE, Nijhof SL, Dalmeijer GW, Onland-Moret NC, de Roos SA, Lesscher HMB, et al. Psychosocial functioning in adolescents growing up with chronic disease: The Dutch HBSC study. Eur J Pediatr. 2022;181(2):763-73.
61. Carvelli T, Battisti O. Comment pouvons-nous pratiquement améliorer l'observance thérapeutique dans l'asthme de l'enfant et de l'adolescent? Rev Med Liege. 2010 May-Jun;65(5-6):343-9.
62. Rehn C, Odouard E, Poncet F, Cochat P, Breant V, Dode X. Facteurs influençant l'acceptabilité des formulations galéniques en pédiatrie – revue de la littérature. Ann Pharm Fr. 2018;76(3):163-71.
63. Coutant R, Nicolino M, Cammas B, De Buyst V, Tauber M, Hamel JF. Yearly Height Gain Is Dependent on the Truly Received Dose of Growth Hormone and the Duration of Periods of Poor Adherence: Practical Lessons From the French Easypod™ Connect Multicenter Observational Study. Front Endocrinol. 2022;12:790169.
64. Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, Prakasam G, Fox LA, Dankovcikova A, et al. Treatment Burden of Weekly Somatrogen vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Randomized Study. J Endocr Soc. 2022;6(10):bvac117.
65. the Italian ECOS Investigators, Centonze C, Guzzetti C, Orlando G, Loche S. Adherence to growth hormone (GH) therapy in naïve to treatment GH-deficient children: data of the Italian Cohort from the Easypod Connect Observational Study (ECOS). J Endocrinol Invest. 2019;42(10):1241-4.
66. Tornincasa V, Dixon D, Le Masne Q, Martin B, Arnaud L, van Dommelen P, et al. Integrated Digital Health Solutions in the Management of Growth Disorders in Pediatric Patients Receiving Growth Hormone Therapy: A Retrospective Analysis. Front Endocrinol. 2022;13:882192.

67. Su PH, Malik S, Jheeta A, Lin YF, Su SH, Koledova E, et al. Investigating the Impact of the TUIITEK® Patient Support Programme, Designed to Support Caregivers of Children Prescribed Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Taiwan. *Front Endocrinol.* 2022;13:897956.
68. Koledova E, Stoyanov G, Ovbude L, Davies PSW. Adherence and long-term growth outcomes: results from the easypod™ connect observational study (ECOS) in paediatric patients with growth disorders. *Endocr Connect.* 2018;7(8):914-23.
69. Résultats du traitement précoce par hormone de croissance dans les hypopituitarismes de l'enfant – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/resultats-du-traitement-precoce-par-hormone-de-croissance-dans-les-hypopituitarismes-de-lenfant/>
70. Spataru A, Van Dommelen P, Arnaud L, Le Masne Q, Quarteroni S, Koledova E. Use of machine learning to identify patients at risk of sub-optimal adherence: study based on real-world data from 10,929 children using a connected auto-injector device. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022;22(1):179.
71. Van Dommelen P, Arnaud L, Assefi AR, Crespo ML, Debicki M, Michelis F, et al. The growzen™ buddy smartphone app to improve adherence in patients receiving recombinant human growth hormone therapy: a retrospective observational study in Argentina. *Front Endocrinol.* 2024;15:1372716.
72. Dunkel L, Fernandez-Luque L, Loche S, Savage MO. Digital technologies to improve the precision of paediatric growth disorder diagnosis and management. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* 2021;59:101408.
73. Akazawa M, Sato T, Ebata N, LoPresti M, Nishi R. Factors Related to Treatment Non-Adherence Among Caregivers of Pediatric and Adolescent Growth Hormone Deficiency Patients in Japan. *Patient Prefer Adherence.* 2024;Volume 18:607-22.
74. Savage MO, Fernandez-Luque L, Graham S, van Dommelen P, Araujo M, de Arriba A, et al. Adherence to r-hGH Therapy in Pediatric Growth Hormone Deficiency: Current Perspectives on How Patient-Generated Data Will Transform r-hGH Treatment Towards Integrated Care. *Patient Prefer Adherence.* 2022;16:1663-71.
75. Orso M, Polistena B, Granato S, Novelli G, Di Virgilio R, La Torre D, et al. Pediatric growth hormone treatment in Italy: A systematic review of epidemiology, quality of life, treatment adherence, and economic impact. Yassin MA, éditeur. *PLOS ONE.* 2022;17(2):e0264403.

76. Mancini A, Vergani E, Bruno C, Giavoli C, Spaziani M, Isidori AM, et al. The adult growth hormone multicentric retrospective observational study: a 24-month Italian experience of adherence monitoring via Easypod™ of recombinant growth hormone treatment in adult GH deficiency. *Front Endocrinol.* 2023;14:1298775.
77. Assefi AR, Roca F, Rubstein A, Chareca C. Positive Impact of Targeted Educational Intervention in Children With Low Adherence to Growth Hormone Treatment Identified by Use of the Easypod™ Electronic Auto-injector Device. *Front Med Technol.* 2021;3:609878.
78. Akazawa M, Shima D, Sato T, Shoji E, LoPresti M, Nishi R. Perception of Adherence to Daily Human Growth Hormone Treatments Among Pediatric and Adolescent Patients in Japan: A Cross-Sectional Survey of Physicians and Caregivers. *Patient Prefer Adherence.* 2022;Volume 16:3081-94.
79. Wickramasuriya BPN, Casey A, Akhtar S, Zia R, Ehtisham S, Barrett TG, et al. Factors determining patient choice of device for GH therapy. *Horm Res.* 2006;65(1):18-22.
80. Miller BS. What do we do now that the long-acting growth hormone is here? *Front Endocrinol.* 2022;13:980979.
81. Mameli C, Orso M, Calcaterra V, Wasniewska MG, Aversa T, Granato S, et al. Efficacy, safety, quality of life, adherence and cost-effectiveness of long-acting growth hormone replacement therapy compared to daily growth hormone in children with growth hormone deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2023;193:106805.
82. Van Dommelen P, Rivera-Romero O, Arnaud L, Zucchiatti C, Koledova E. Preferences for Injection Device Settings and the Association with Adherence to Growth Hormone Treatment in Patient with Growth Disorders. In: Mantas J, Hasman A, Demiris G, Saranto K, Marschollek M, Arvanitis TN, et al., éditeurs. *Studies in Health Technology and Informatics* [Internet]. IOS Press; 2024 [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: <https://ebooks.iospress.nl/doi/10.3233/SHTI240339>

RESUME

Introduction : La croissance est le reflet de la santé de l'enfant et son évaluation est un élément clé du suivi pédiatrique. Les retards de croissance nécessitent selon leurs étiologies un traitement par hormone de croissance consistant en des injections sous cutanées quotidiennes afin de permettre un rattrapage statural. Ce traitement peut s'administrer via différents dispositifs dont l'Easypod Connect qui se différencie par la possibilité d'un suivi numérique de l'observance du traitement.

Objectifs : Comparer la croissance des enfants traités par Easypod versus un autre dispositif à 2 ans de l'initiation du traitement par hormone de croissance.

Méthode : Étude rétrospective monocentrique d'une cohorte de 236 enfants traités par hormone de croissance entre janvier 2013 et juin 2022 avec analyse à l'initiation (T0) et à 2 ans (T2).

Résultats : La croissance staturale en DS à 2 ans de traitement n'était pas différente entre les enfants traités **par Easypods et par les autres dispositifs**. L'analyse en sous-groupe selon les âges a montré une croissance significativement plus importante dans le groupe des plus de 12 ans avec une différence significative ($p=0,04$). Ainsi, dans le groupe Easypods, la taille moyenne à T0 était à -2,92 DS et de -1,4 DS à T2 avec un delta de + 1,52 DS, et celle dans le groupe autres dispositifs de -2,49 DS à T0 et -1,83 DS à T2, avec un delta : + 0,67 DS. La croissance entre les enfants utilisant un Easypod **avec et sans téléchargement** des données d'observance n'était pas significativement différente. Le nombre d'enfants avec données téléchargées était de 34 parmi les 55 traités par Easypod. La moyenne d'observance chez ces enfants était de 89%.

Conclusion : La croissance n'est pas significativement différente dans notre étude selon les dispositifs de traitement par hormone de croissance. La sous-utilisation actuelle de l'enregistrement numérique de l'observance offerte par le dispositif Easypod ne permet cependant pas une comparaison optimale entre les 2 groupes. Les perspectives de santé numérique sont nombreuses et seraient à étudier dans de futures études.

Mots clés : Hormone de croissance, observance, santé numérique, Easypod Connect.