




Les indications de traitement par hormone de croissance

Pratte Laurence
MACCS Pédiatrie 1ère année
CNDG Gosselies – juin 2007



Plan

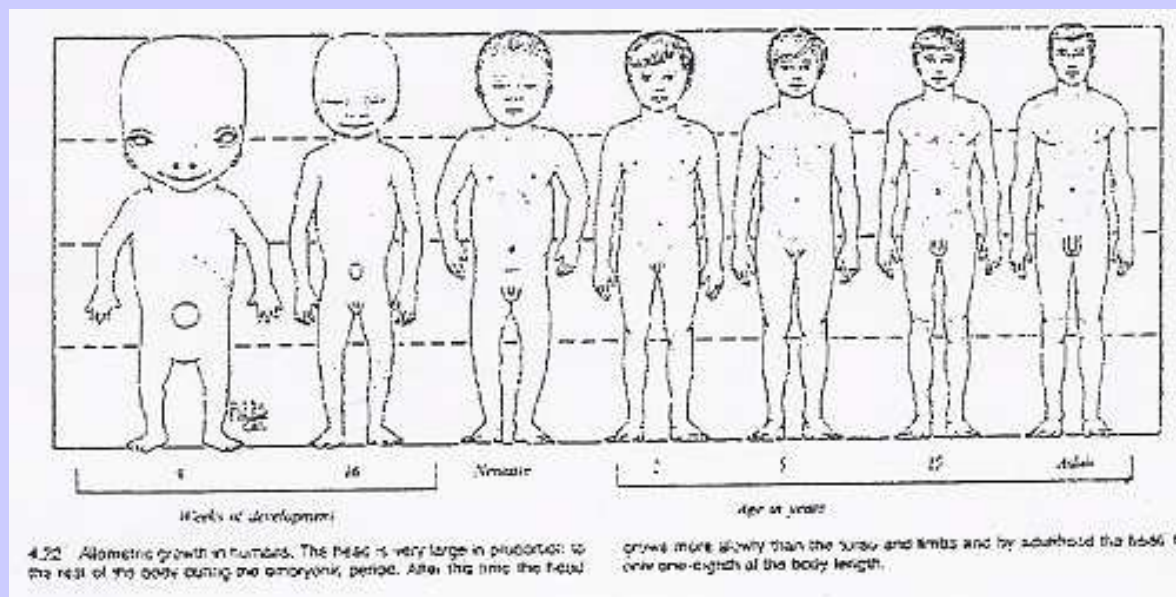
1. La croissance normale
2. Les petites tailles
3. GH – rappel
4. Les indications de GH
5. LWPEES : guidelines
6. bibliographie



1. La croissance normale...

1. La croissance normale...

- Croissance staturo-pondérale : accroissement taille et poids → acquisition taille finale/adulte. (>< Poids ≠ acquis définitivement)
- Croissance ~ facteurs génétiq, hormonaux, environmt.
- = reflet de l'état de santé de l'individu et de population.



La croissance normale...

- Phases : foetale – infantile – juvénile – pubertaire
- foetale ~ facteurs maternels, foetaux, placentaires, hormonaux (IGF1 et IGF 2 (durant vie foetale, leur sécrétion ne dépend pas de GH), insuline)
 - v croiss max : foetale (5ème mois : 12 cm/mois!)
- A p nssce : intervention facteurs génétiques (influence gènes du père) → enft trouve son canal génétique de croissance vers 2 ans. (corrélacion entre taille Nssce-ad : 25% - 2ans-adulte : 85%)
- - Infantile (0 à 3 ans) ~ stt nutrition + hormones thyroïdiennes
- - Juvénile ~ GH et hormones thyroïdiennes
- - Pubertaire ~ stt hormones thyroïdiennes et hormones sexuelles + GH

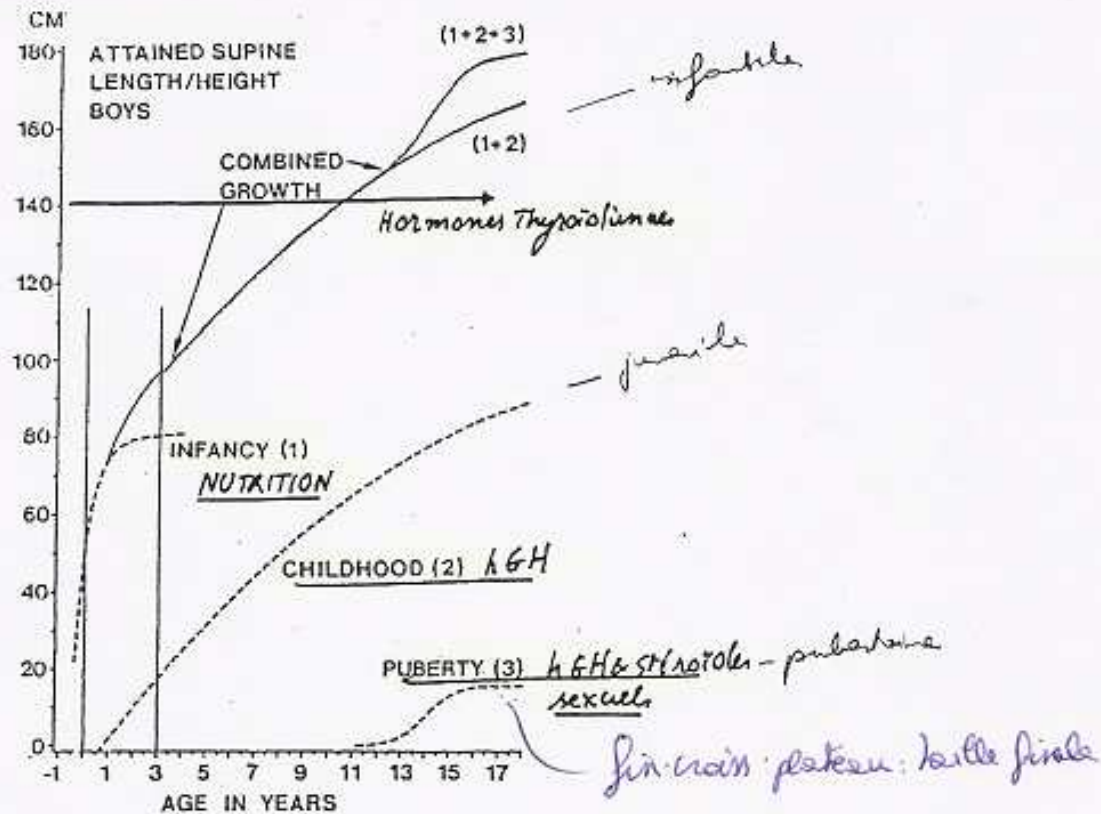
La croissance normale...

2. Croissance Post-Natale et ses Composantes

Infantile

Juvénile

Pubertaire



La croissance normale...

- V croiss diminue jq 5-6 ans puis stable (± 5 cm/an) jq puberté puis ré-accélération. Importance du moment de début de la puberté – là : 85% de taille adulte = atteinte → agir bien avant puberté sur la croissance !
- Puberté : filles : augm v croiss avant thélache et ménarche = tôt ds puberté (accél à myn 10,5 ans – pic v croiss à 12ans, 8cm/an) - garçons : après augm croiss testic (accél à myn 12,5 ans – pic v croiss à 14ans, 9cm/an)
- Chgt proportions corporelles pdt croissance :
 - A nssce : SS/SI : 1.7
 - A 10 ans : SS/SI : 1
- Si puberté précoce : fermeture précoce cartilages croiss : proportions restent SS/SI 1
- Si retard pub (hypogonadisme) : mbr + longs p/r tronc

Evaluation croissance...

- Anamnèse
- Mesure taille, poids, v croissance (sur au – 6 mois!), BMI, courbes, PC
- Ex clinique systémique
- Ex complémentaires (imagerie, biologie)

Anamnèse petite taille

- **Atcd personnels**
 - Grossesse – accouchement (complications, durée, PN, TN, âge γ , présentation)
 - Période NN : ictère, hypoglycémie
 - Période infantile : Δ alimentation
 - Mal chroniques, prise corticoïdes
- **Atcd familiaux**
 - Taille et puberté des parents, fratrie, gd-parents (+prédiction taille adulte)
- **Affection actuelle**
 - Croissance lente et progressive $><$ décrochage
 - Répercussions Ψ
- **Revue des systèmes**

Ex clinique petite taille

- État général, P, T, PC, BMI
- Signes dysmorphiques (Turner, PWS, Silver-Russel,...)
- Disproportions segments (SS-SI)
- Scoliose
- Développement pubertaire
- Examen des ≠ systèmes (paleur, anlie cheveux, HSM, caries / hypoplasie émail, ...) - Age dentaire (retard : GHD, hypothyroïdie)

Reconstruction courbe croissance

Age osseux

Examens complémentaires

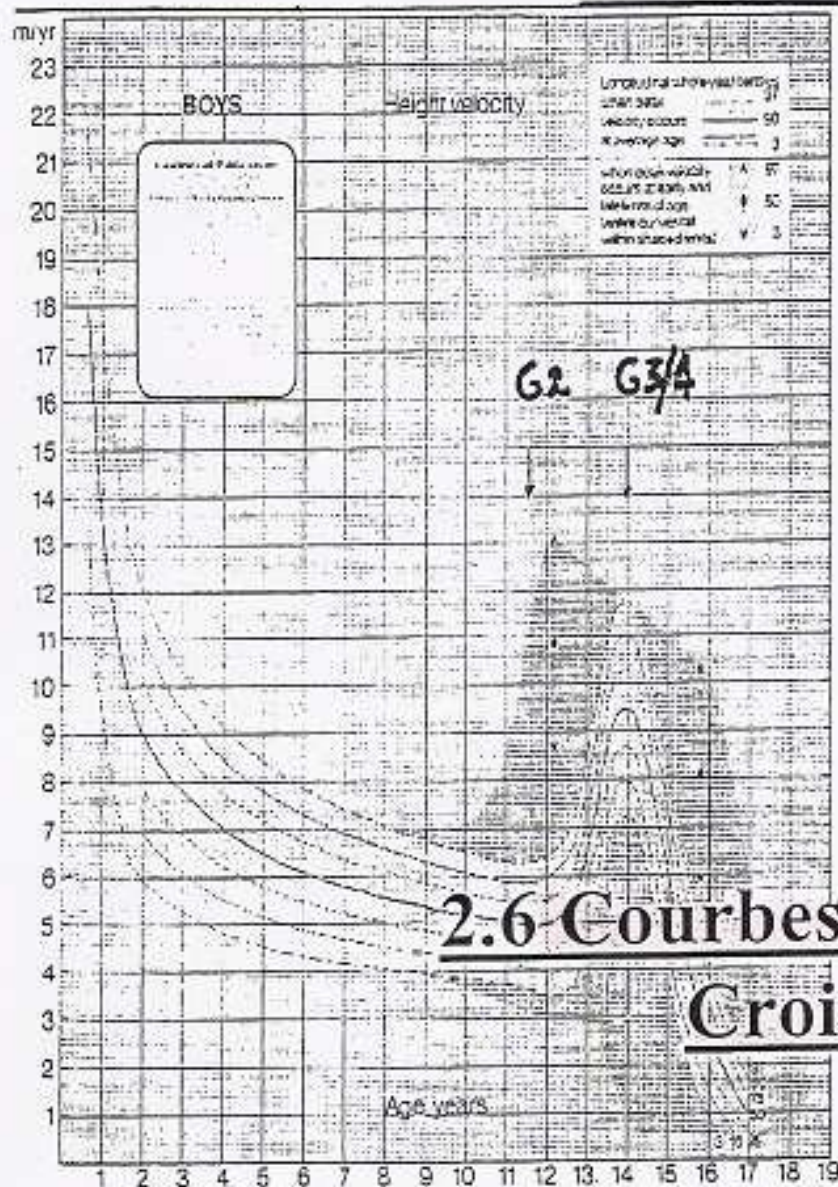
- Biologie (cofo, CRP, ferritine, Ca-P, ions, T4I, TSH, IGF-1)
- RX Squelette (col lombo-sacrée (osteocondrodysplasies))
- Caryotype
- Tests stimulation sécrétion GH
- RMN SNC

Mesures anthropométriques.

- Poids : sans linge/ss-vet
- Taille : jq 2 ans : planche + cale – puis debout , bien droit, sans chaussures
- Envergure des bras (arm span) : contre mur, bras tendus 90°, entre extr des 2 majeurs. Nlt ,
 - env < taille chez ♂ < 10-11ans et ♀ < 11-14ans
 - env > taille ensuite (adulte : ♂ env = taille + 5.3 cm en moyenne - ♀ env = taille + 1.2 cm)
 - **anlies** : trbl vertebres / scoliose : enverg enft > taille
- Rapport Segment supérieur sur segment inférieur (SS/SI) : SI = distance entre bord supérieur symphyse pubienne et sol chez patient debout - sinon, methode préférée : sitting height : taille chez patient assis sur table, creux poplités contre bord table : SS = distance entre table et sommet tête
 - **anlies** : SI court : achondroplasie, hypochondroplasie, Turner >< SS court : scoliose, dysplasie spondyloépiphysaire - Klinefelter)

Mesures anthropométriques.

- Rhizomélie : mesure segments proximaux et distaux des membres. – pfs se présente cliniq^t comme pt taille ms dysplasie squelettique (hypocondroplasie modérée, pt taille < pt membres d'orig génétique/familiale)
- Mesure Shoulder to Elbow length (épaule – coude) et Elbow to metacarpal length (coude-métacarpe) pr disproportion bras-avt-bras. (anthropomètre) Nlt, SE/EMC:1 (rhizomélie : SE/EMC < 0.98)
- Taille de certains os spécifiques : Bradydactylie type E (5ème MC) ; sy Turner, pseudohypoPTH (4ème MC) – brachymetacarpie 5 : latte contre bouts MC : déficit > 2mm pr 5ème MC > < nlt 3,4,5 =



2.6 Courbes de Vitesse de Croissance

Maturation osseuse

- = estimation d'un degré de maturation (pourcentage de la taille adulte)
- Classification Greulich et Pyle : main et poignet gche – Tanner-Whitehouse (20 os main (+ radius, ulna) : + objectif, + sensible (20 os) : ms surestime AO ?
- Ds retard croissance constitutionnel : léger retard âge osseux (2-3ans) , // retard taille – AO augmente qd puberté + accél v croissance
- Ds pt taille familiale : âge osseux svt nl
- Ds pt taille pathologique : AO svt retardé ++

4 years



6 years



Figure 3-4. Roentgenograms of the same hand and wrist at ages 4 and 6 years, showing the changes in ossification and structure that may be of value in assessing "bone age."

Méthodes de prédiction de la taille adulte

- **1) Taille cible ou taille parentale myne:**
- ♂ : $TC = (T_{\text{mère}} + T_{\text{père}} + 13 \text{ cm}) / 2 \quad \pm 10 \text{ cm}$
- ♀ : $TC = (T_{\text{mère}} + T_{\text{père}} - 13 \text{ cm}) / 2 \quad \pm 10 \text{ cm}$
- Si taille adulte prédite OK pr taille cible (taille parentale mynne) :
pt taille familiale ou retard de croissance constitutionnel
- mettre cette TC sur courbe à 18 ans et extrapoler croissance de l'enfant en suivant le percentile sur lequel il est
- + tableau avec percentiles

- **2) Taille adulte prédite :**
- - Methode Bayley-Pinneau : après 9 ans : AO correspond au % de maturité acquis/capital croissance restant.
- - Methode Tanner-Whitehouse : en fct AO, taille, age chronologique, taille parentale, ménarche
- - Methode Roche-Wainer-Thissen : ...
- att ! précision AO



2. Les petites tailles...

2. Les petites tailles

- Définitions :
- Petite taille : taille $> -2DS$ p/r taille moyenne, $< P 3$ = pas nécessairement pathologique!
- Retard de croissance : v croiss $< P10$, ou v croiss $< P25$ pdt 2 années consécutives

DD petites tailles

- - Petites tailles idiopathiques : normales
 - petite taille familiale
 - retard de croissance et de puberté d'origine constitutionnelle
- - RCIU / SGA
- - Maladies chroniques : rein, coeur, poumons, digestif, métaboliques (mucopolysaccharidoses), foie, diabète, infections chroniques (HIV)
- - Nanisme psycho-social
- - Ostéo-chondrodysplasies
- - Syndromes de Turner, Noonan, Down
- - Anomalies hormonales
 - insuffisance GH
 - hypothyroïdie
 - hypercorticisme
 - pseudo hypoPTH
 - Rachitisme (déficit en vit D)

Qqs remarques...

- **Mal digestives** : BMI chute : poids abaissé p/r taille – courbe : d'abord décrochage du poids puis décrochage de taille >< **Mal hormonales** : BMI svt nl voire excessif

- Problèmes digestifs : régime hypocalorique, mal coeliaque, IBD, malabsorption, déficit Zinc, ...

- RCIU :
 - sporadique
 - apparence caractéristique
 - Sy Russel-Silver
 - Sy De Lange
 - Sy Seckel tête-d'oiseau
 - Sy Dubowitz
 - Sy Bloom
 - Sy Johanson-Blizzard

- Pt taille exogène :
 - cortisol, oestrogènes, methylphénidate, androgènes, dextroamphétamines

Retard de croissance et de puberté d'origine constitutionnelle

■ Le plus fréquent !

- AF : croissance sur le tard, menarche mère tardive - pas de pt taille ds famille ms courbe de croissance similaire → étio génétique
- Stt ♂ (chez ♀ , exclure pathos)
- Taille décroche pdt enfance (dès 2-3 ans) puis suit courbe nle → puberté (retard puberté) : taille décroche encore + puis catch-up taille
- RX : retard âge osseux (2-4 ans)
- adulte : atteignent leur taille cible mais assez petits p/r famille
- etio ? insuff transitoire/permanente GH / testostérone / oestrogènes, effet malnutrition ?
- complications : psycho, moqueries, retard app caract sex Ilres
- R/ :
 - GH : pas de preuve d'effet sur taille finale (pt effet transitoire)
 - Testostérone : à l'âge de la puberté, pr ♂, c'est recommandé stt pdv psycho, uniq à p âge osseux 12 ans !!
 - Testostérone Sustenon IM 50 mg / mois pdt 4-6 mois : accélère croissance, fusion cartil croiss + dvlpt cararct sex Ilres. **Ms pas d'effet sur taille finale!!!.**

Retard de croissance et de puberté d'origine constitutionnelle

Short Stature

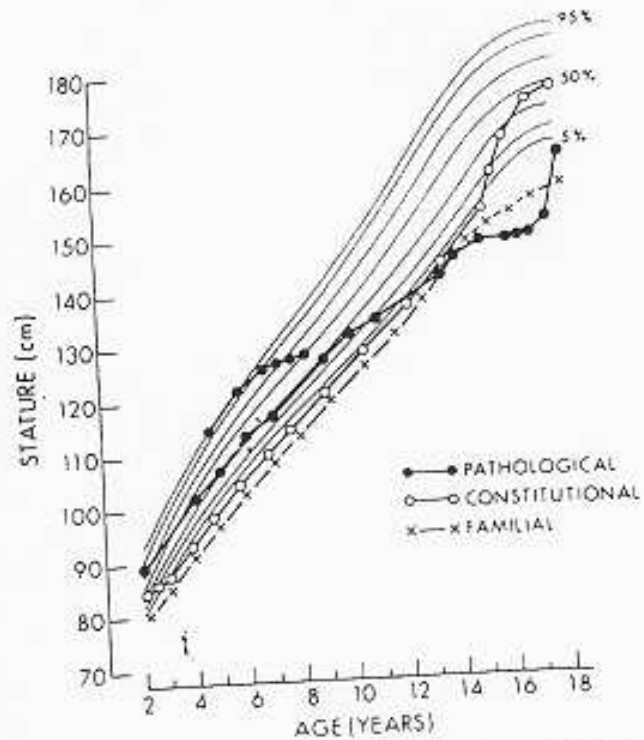
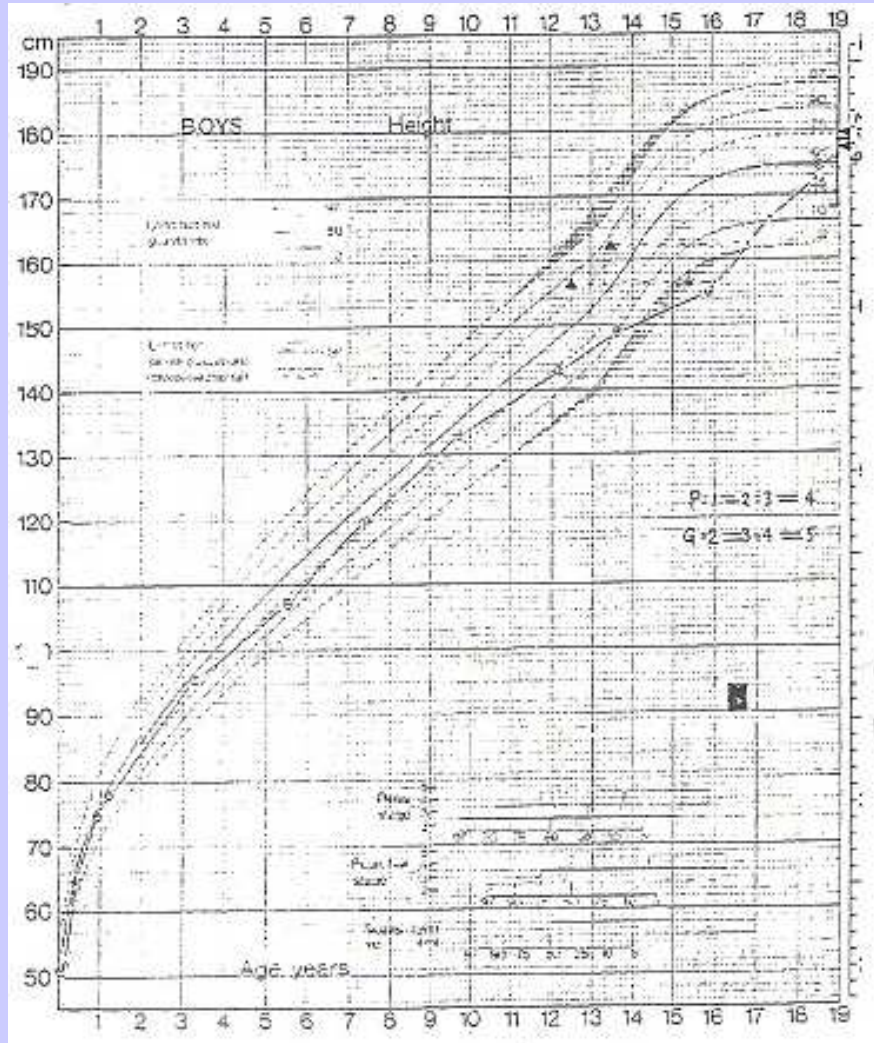


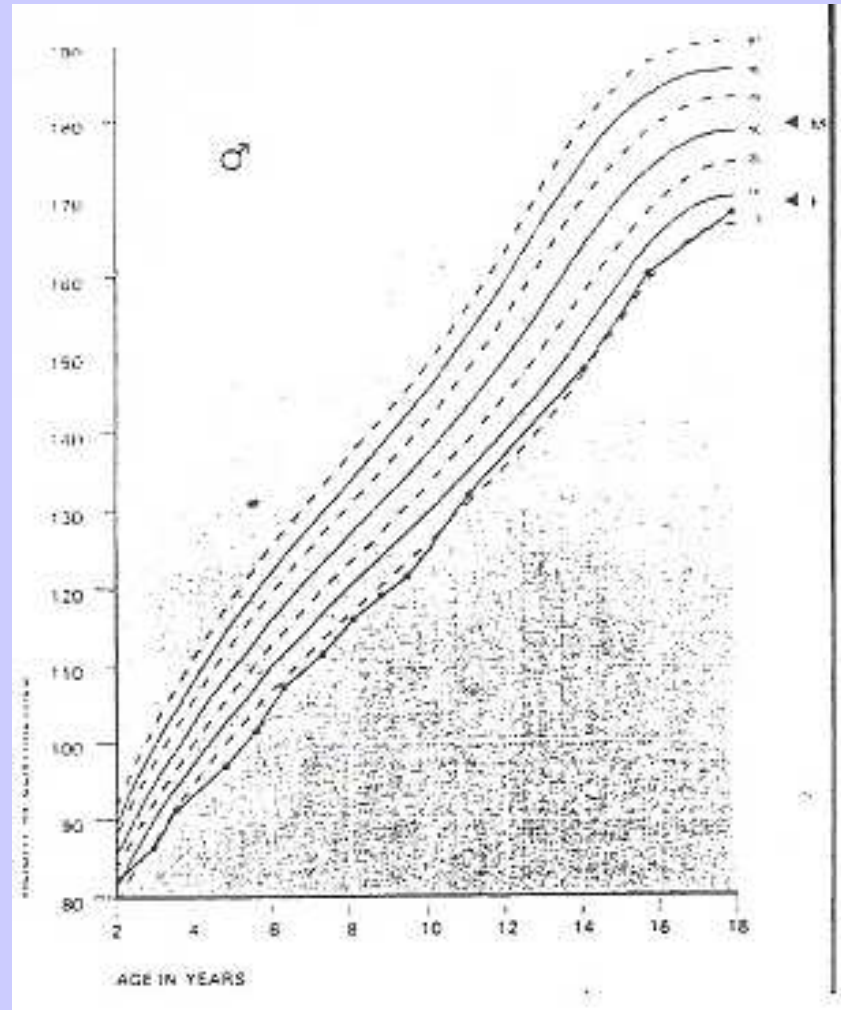
Figure 2 The growth patterns of three patients with short stature and one patient with pathological growth disorder who nevertheless was of normal height. The patient with pathological short stature received treatment at age 17 and attained catch-up growth.



Petite taille familiale = petite taille génétique.

- **v croissance cste et nle**, <P5 (« décrochage » vers 2-3 ans = effet génétique)
- prise de poids = nle (p/r taille) (><retard constit croiss)
- taille atteinte // taille cible parents - taille adulte : + petit
- AF : parents petits, pas de retard de croissance
- associé à brachyMC 5/4, rhizomélie, raccourcissement bras et mbres inf = défaut héréditaire de l'ossification endochondrale (= ossification impte pr croissance os tubulaires, membres)
- anamnèse et ex clin nl - **pas de retard de puberté**
- pas de retard d'âge osseux
- R/ aucun

Petite taille familiale = petite taille génétique.



Petites tailles pathologiques.

- V croiss < 4,5 cm/an après âge de 6 ans
- Ptte taille marquée
- AO retardé
- Pronostic ~ diagnostic

- - RCIU / SGA
- - Maladies chroniques : rein, coeur, poumons, digestif, métaboliques (mucopolysaccharidoses), foie, diabète, infections chroniques (HIV)
- - Nanisme psycho-social
- - Ostéo-chondrodysplasies
- - Syndromes de Turner, Noonan, Down
- - Anomalies hormonales (GHD, HypoThyr, HyperCortic, PseudoHypoPTH, Déficit vit D)



3. L'hormone de croissance...

3. L'hormone de croissance – rappel

Figure 1. Regulators of growth hormone secretion. Physiological and pharmacological regulators of the somatotroph are shown

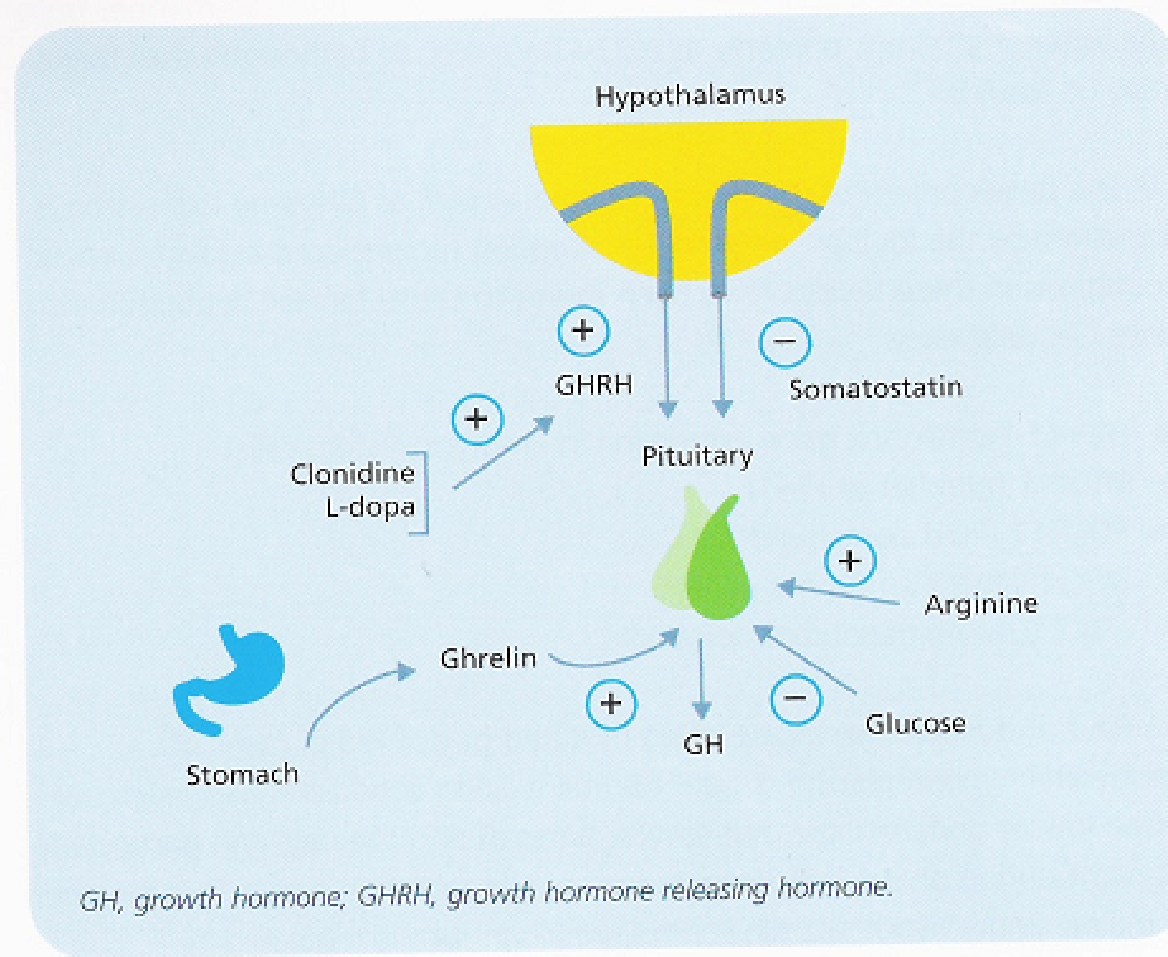
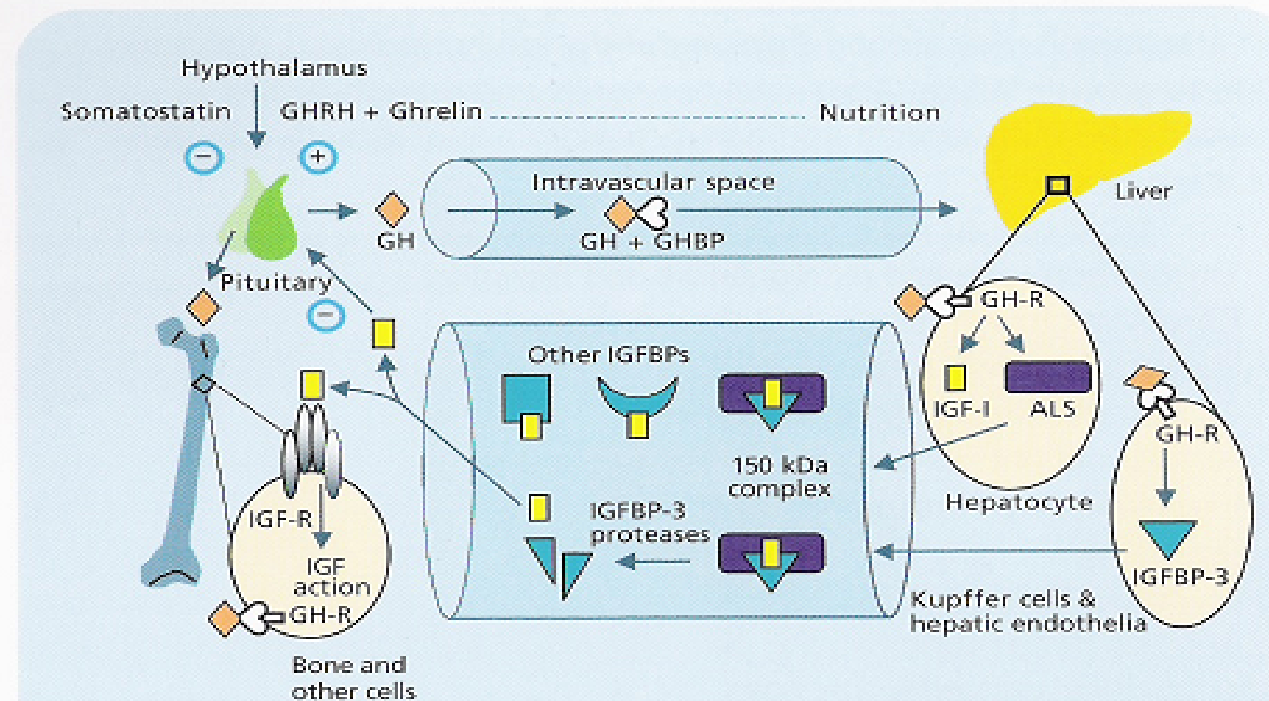


Figure 2. The somatomedin hypothesis. The GH-IGF axis regulation of somatic growth



GH (orange diamond), binds GHBP (white heart) and the GH-R (white spade) leading to the production of IGF-I (yellow rectangle), ALS (purple rounded rectangle), and IGFBP-3 (green triangle), which are secreted into serum and form the 150 kDa complex. Other IGFBPs (green crescent and green square) also participate in IGF carrying. IGFBP proteases cleave IGFBPs into fragments (green half triangles) and release IGFs to bind the IGF receptor (four grey ellipses). GH, growth hormone; GHRH, GH releasing hormone; GHBP, GH binding protein; GH-R, GH receptor; IGF-I, insulin-like growth factor type I; ALS, acid-labile subunit; IGFBP-3, IGF binding protein type 3; IGF-R, IGF receptor.

L'hormone de croissance - rappel

- Dvlpt glde pituitaire + expression gène GH (sécrétion GH) ~ multiples gènes (HESX1, PROP1, POU1F1, RIEG ? LHX3). Leurs mutations → hypopituitarisme familial
- Sécrétion GH : **pulsatile**, ~ hypothalamus, cortex SNC
- IGF-1 → cartilage, croissance (cartil croiss)
- GH :
 - effet de croissance masse corporelle
 - effets ≠ sur ≠ tissus : augmentation masse protéique, diminution masse lipidique totale, augmentation contenu lipidique plasma et foie (mobilisation Ac gras) + effets a/n tolérance glucidique, métabolisme protéique, masse osseuse, système cardio-vasculaire, tolérance à l'effort, TA, thermorégulation, masse GR, fct rénale, peau, sommeil - qualité de vie



4. Les indications de l'hormone de croissance...

4. L'hormone de croissance et ses indications...

- ***Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee : Update of guidelines for the use of growth hormone in children***

- FDA : Jusque 1995 : indications de R/ par GH approuvées comme R/ pour petites tailles, où R/ GH est efficace + où expérience +++ :

1. **GHD : déficit/insuffisance GH ***
2. **échec croissance chez enfnts pré-transplantation pour IRC ***
3. **syndrome de Turner ***

- Depuis 1995, indications additionnelles :

1. **adultes avec GHD ***
2. **Adultes SIDA avec « wasting »**
3. **petite taille < syndrome de Prader-Willi ***
4. **enfants avec atcd (RCIU) SGA qui n'ont pas atteint une taille normale à 2 ans. ***
5. **enfants avec une petite taille idiopathique, >2.25 DS en dessous de la taille moyenne et qui sont peu susceptibles de rattraper la taille (fre catch-up)**

1. Déficit en GH : GHD

- → définition du déficit en GH = difficile & arbitraire (taux de GH = variables, continuité entre taux nx et anx)
- taux d'IGF et IGFBP = indicateurs + précis de déficit/excès GH que GH elle-même.
- incidence déficit en GH :
 - variable !
 - ~ critères diagnostic
 - 1 / 4.000 à 1 / 10.000

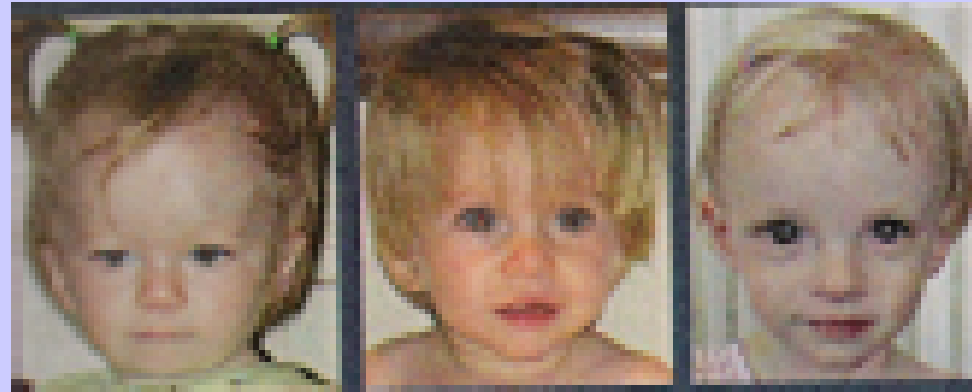
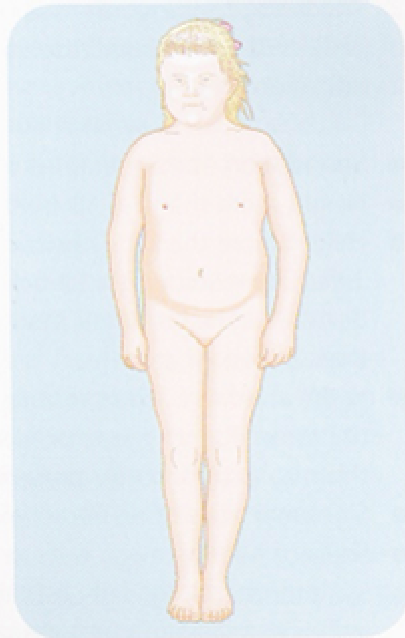
Étiologies GHD :

- connue : 40 %
 - congénitale/génétique 15% :
 - Anlies gène GH ou GHRH (mutation PROP1 et POU1F1, Pit-1)
(indice étio génétiq : très pt taille (<3DS), AF, début tôt, très basse rép GH aux tests, IGF-1 et IGFBP3 très bas)
 - Anlie dvlpt glde pituitaire (anlie GHRH) – associées à anlies ligne médiane (interruption tige pit avec post-hypophyse ectopique, fente labio-palatine, dysplasie septo-optique, incisive centrale unique)
 - acquise/organique 25% :
 - tumeur SNC (crâniopharyngiome, gliome, histiocytose X,...)
 - post - infection SNC
 - irradiation SNC
 - infiltration SNC
 - Traumatisme
 - Malformations SNC (hydrocéphalie,...)
- inconnue/idiopathique : 60%

Clinique du GHD :

- **retard de croissance** (déjà in-utéro ?) – apparait à p 6 à 12 mois (GHD congénital) - qqs années
- **pt mains et pt pieds**, proportions OK (MS-MI), adiposité tronculaire (distribution centrale de la graisse corporelle), cheveux fins épars, voix aiguë
- visage chérubin/**poupée** : pt menton, front proéminent, hypoplasie base du nez
- **micropénis** à nssce (qd déficit combiné glde pit : MPHD / isolé GH), cryptorchidie
- **NN** : hypoglycémie précoce - NN prolongée , (stt assoc déficit hormone CRH), ictère prolongé – accouchement traumatique

Figure 2. A 5-year-old girl with untreated growth hormone deficiency



5 ans



11 ans



17 ans



19 ans



Diagnostic du GHD :

- clinique : taille stt, poids, courbes , (déviaton en DS plutôt que Percentiles)
- retard âge osseux (main et poignet gche) chez enft > 1 an. (chez enft < 1 an : RX cheville/genou).
- IRM (+- Ct-scan SNC)
- RX crâne (calcifications crâniopharyngiome)
- Critères biologiques

Figure 5. Growth curve before and during growth hormone treatment shown for two patients

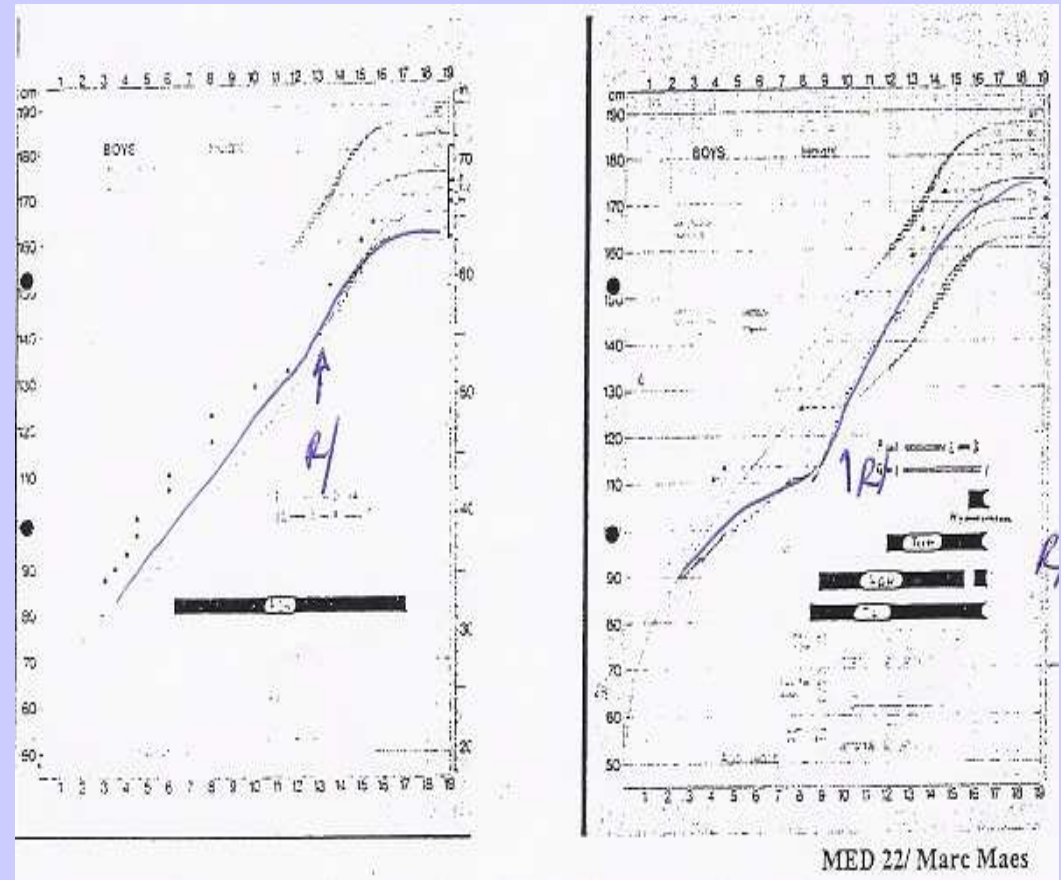
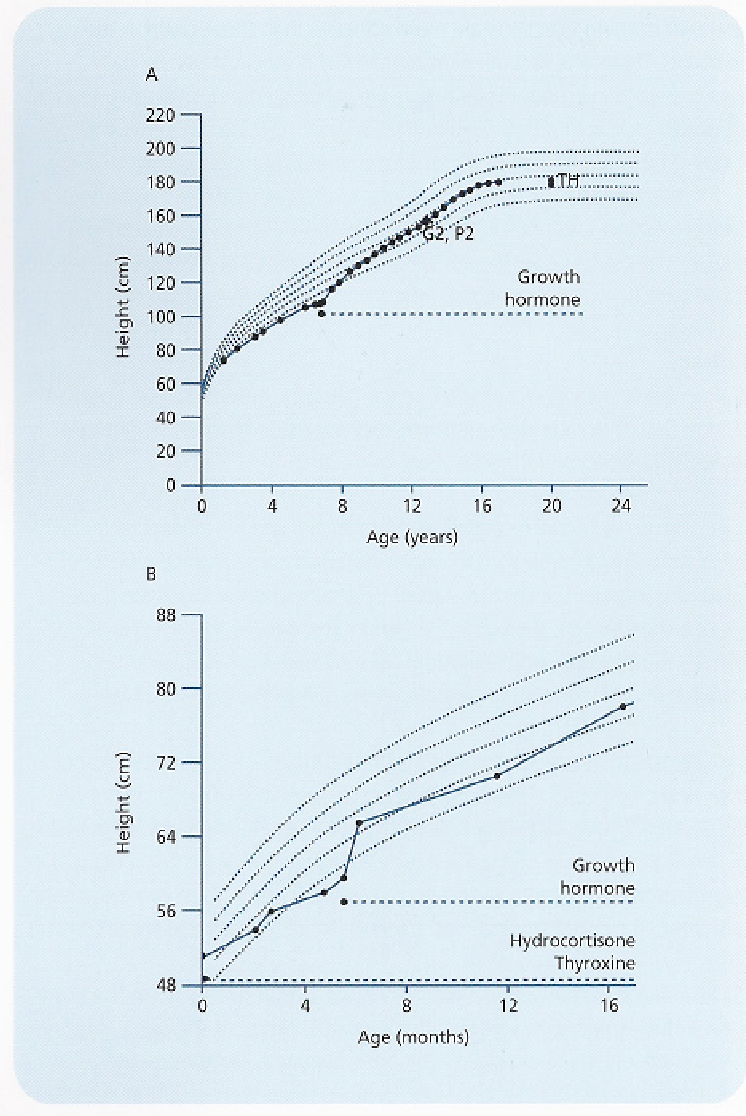
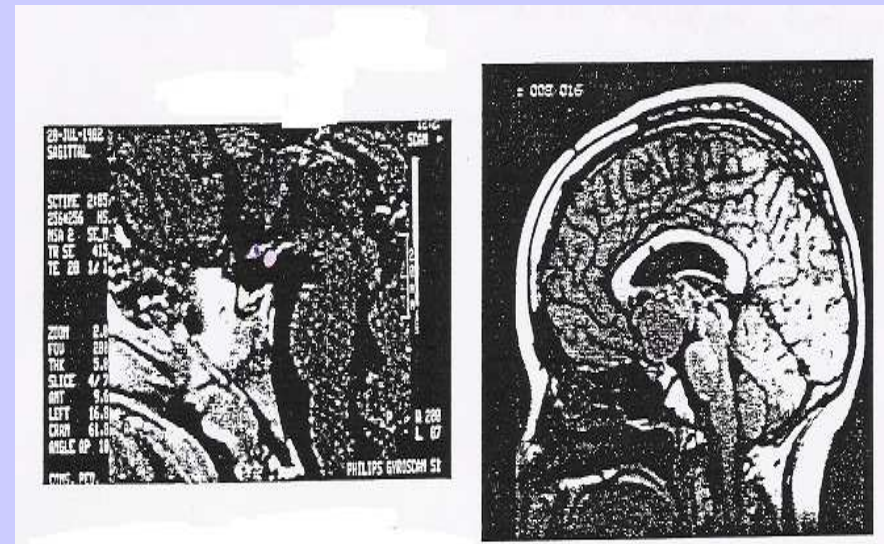
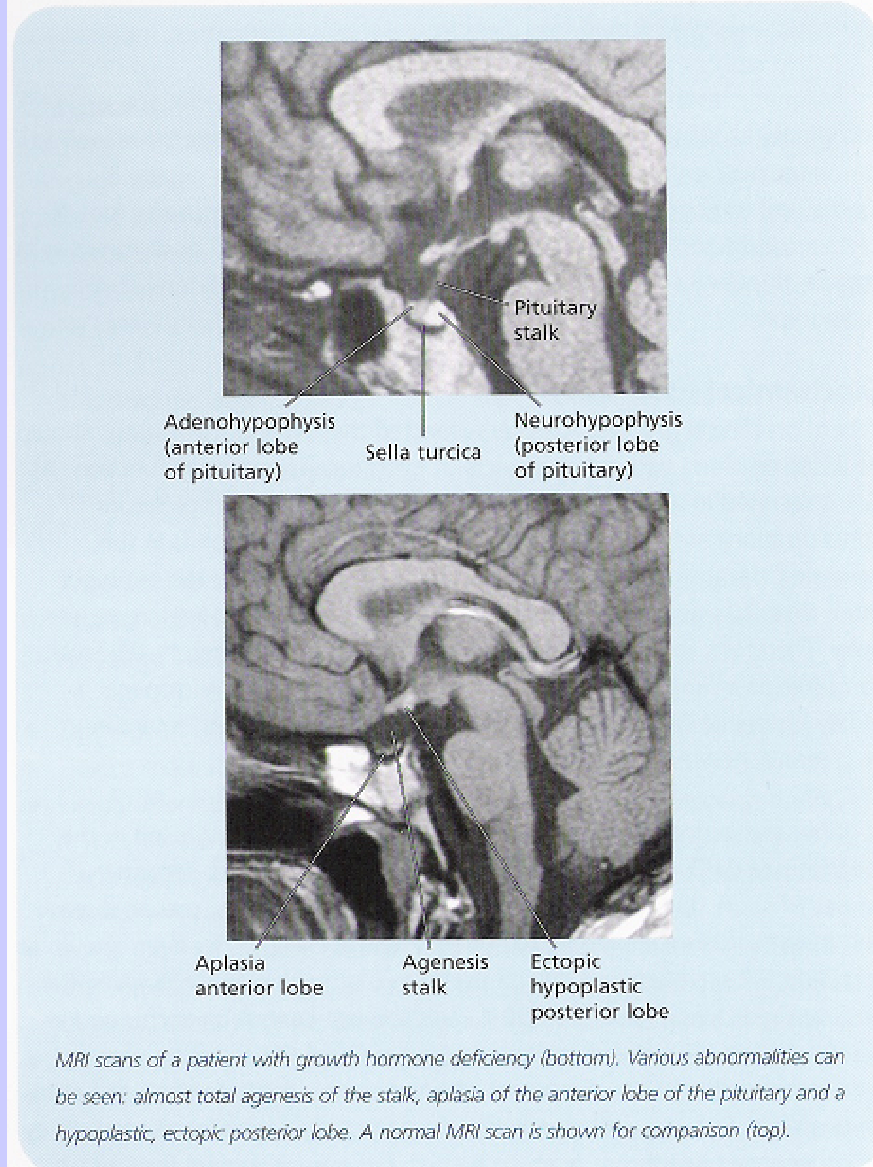


Figure 3. Magnetic resonance imaging (MRI) scans of the hypothalamic pituitary area of a healthy individual and a patient with growth hormone deficiency



Diagnostic biologique GHD

- définition du GHD = difficile / arbitraire / variable :
 - continuum entre taux nx et GHD
 - variabilité des mesures des taux de GH
 - cut-offs arbitraires du diagnostic GHD sur base de tests stimulation
 - manque de reproductibilité des tests de stimulation de la GH
 - réponse variable aux tests pharmaco en fct âge, horm sex, nutrition, BMI

- → consensus guidelines – tests indiqués si :
 - indices cliniques, atcd irrad/trauma SNC, consang, anlies ligne med...
 - indices de MPHD (multiple pituitary hormone deficiency)
 - pt taille sévère : > 3 DS sous mynne
 - taille > 1.5 DS sous taille parentale mynne
 - taille > 2 DS sous taille mynne et v croiss mynne sur 1 an > 1 DS ss mynne ou chute de > 0.5 DS de taille en 1 an
 - si pas de pt taille : v croiss sur 1 an > 2 DS sous mynne

- → dosage IGF-1, IGFBP3, puis tests stimulation sécrétion GH, puis imagerie SNC.

Diagnostic biologique GHD

- mesures au hasard de GH = peu utile vu sécrétion pulsatile (entre pics : taux GH très bas) >< NN : à nnsce et lors 1ers jours vie : taux GH élevés : > 20 µg/L chez NN à terme (+ chez prema) – si hypoglycémie et pas de mal métab : si GH < 20µg/L → GHD.
- tests stimulation GH :
 - Stimulants : sport (VPP 50%) – tests pharmaco (arginine, insuline (att!) : +++ utilisés, clonidine, glugacon (att !), L-dopa - GHRP (GH secrétagogues) à utiliser avec GHRH
 - après 1 nuit de jeûne – équipe attentive
 - si clinique + 2x tests avec pic GH sérique <10µg/L (ou 5 ng/mL) : diagnostic + .
 - Limitations de ces tests : pas physiologiques, cut-off arbitraire, dépt age et sexe, peu reproductible, cher, risqué.
 - En pratique : INSULINE : 0.1 unités/kg - mesure glycémie + GH : avt, + 15', 30', 60', 90', 120' post injection.
 - En pratique : ARGININE : 0.5g/kg IV sur 30' – mesure GH : 0', 30', 60', 90', 120' post injection.
- !!!!! ces tests = dépendants de T4 – unigt qd euthyroïdien

Diagnostic biologique GHD

■ **taux IGF-1, IGFBP-3 :**

- taux d'IGF et IGFBP = indicateurs + précis de déficit/excès GH que GH elle-même
- abaissés, <P3 ou <-2DS (variation diurne faible)
- si ceux-ci nx, GHD peu probable
- bonne corrélation entre GH et IGF-1, IGFBP3 ms tôt ds vie : taux IGF-1 sont assez bas chez sj nx (taux // GHD)
- **DD IGF-1 bas** : GHD, insensibilité GH, hypothyroïdie, IRC, IH, diabète, malnutrition
- IGFBP3 : moins dépdnt nutrition, taux varie peu en fct âge.

■ **exclure autres causes petite taille : anémie, IR, maladie coeliaque, hypothyroïdie**

- syndrome résistance à GH : Sy Laron : mal héréditaire, mutation réc GH. Taux GH nx, taux IGF-1, IGFBP3 bas : R/ IGF-1 approuvé

R/ du déficit en GH :

- **but** : normalisation croissance (taille nle, masse osseuse nle, composition corporelle nle, effets métabolisme)
- injections SC quotidiennes soir : GH humaine recombinante : 25-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, mesures IGF-1 pr contrôle
- +/- Thyroxine, hydrocortisone, stéroïdes sexuels, ADH – si MPHD
- SSI exclusion masse IC par IRM

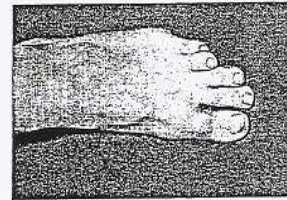
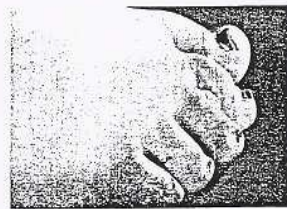
R/ du déficit en GH :

- efficacité : catch-up durant 1ères années de R/ - stt 1ere année puis - imptt
- Effet + imptt lorsque :
 - Début précoce du R/, stt avt début puberté (fermeture cartilage croissance). Sinon à puberté : augmentation doses GH (+- ajout ago GnRH : retarde fermeture cartil croiss → taille finale plus gde – ms peu d'études randomisées).
 - réponse la plus faible au test de provocation
 - durée R/ longue
 - dose + gde (ms pas de relation linéaire entre dose et rép)
- études : taille finale > -2DS, ~ taille au début R/ et au début puberté et ~ taille parents (→ imptce potentiel de croissance génétique).
- étude (Guyda HJ.) : avec GH pituitaire : gain myn 1.9DS, taille finale svt - 2.3DS (svt pq start R/ tard + taille très pt <4DS) – avec GH recombinante : gain 0.9 DS (taille départ + gde) - dernière décade : taille adulte obtenue : ds mynne.
- Problèmes pr évaluation resultats : incertitude diagnostic GHD, variabilité doses et durées du R/)

2. Syndrome de Turner

- fréquence : (bcp MIU) 25 à 210/100.000 nssces
- clinique : petite taille (vit croiss ↓ pdt tte enfance, pas de poussée de croissce pub), lymphoedème, cou palmé, micrognathie, mamelons écartés, ligne basse implantation cheveux, dysgénésie gonadique, troubles endocriniens (db, thyr, HTA), malfo cardiaques (bicuspidie aort, dissection aort, anevr aort, coarct aort), malfo rénales, probl psychosociaux.
- étiologie : 44 XO, déficit total ou partiel d'1 chrom sexuel – de façon complète ou mosaïque. Effet du gène SHOX (short stature homeobox gene)
- diagnostic svt posé à +- 6 ans

7.4 Phénotype: Syndrome de Turner



↳ body HT

Figure 1. Girl with Turner syndrome

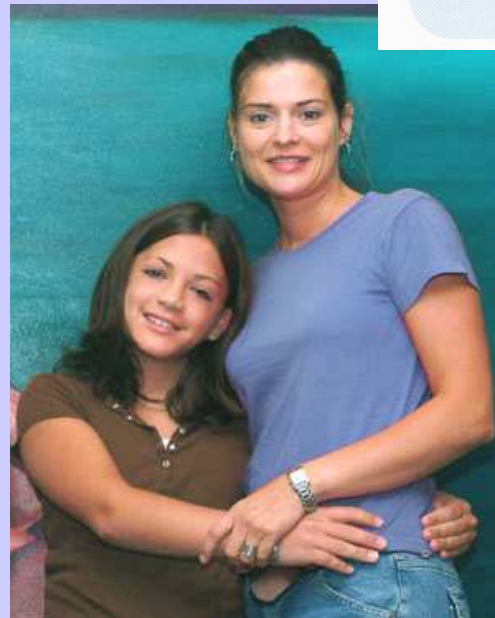
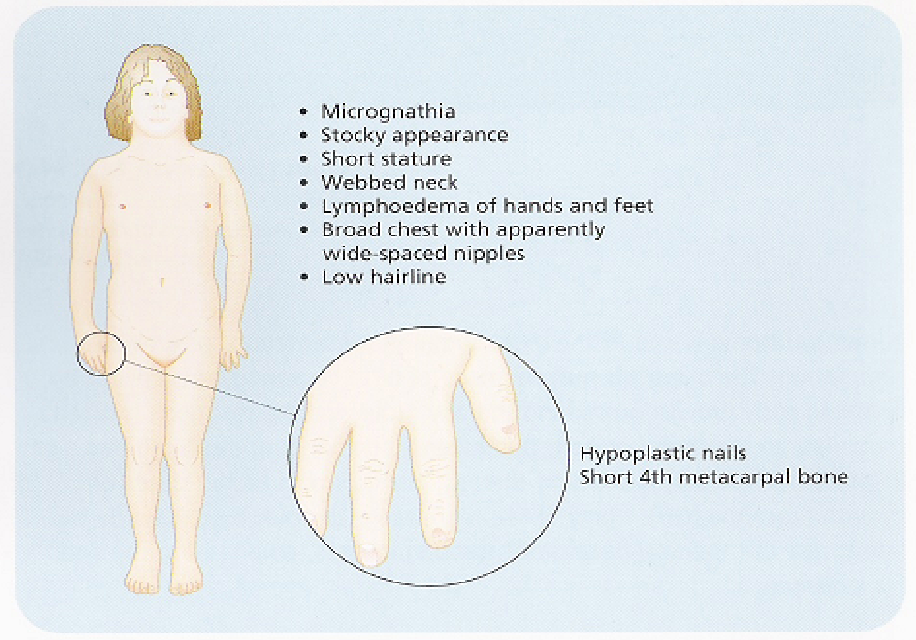
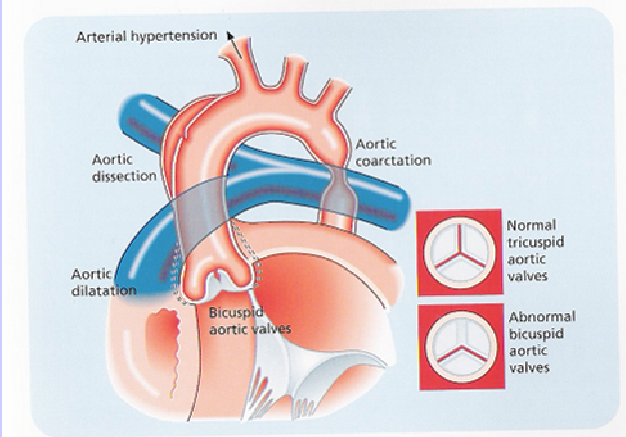


Figure 2. Typical congenital malformations seen in Turner syndrome (coarctation of the aorta and bicuspid aortic valves). The Figure also illustrates aortic dilation and dissection



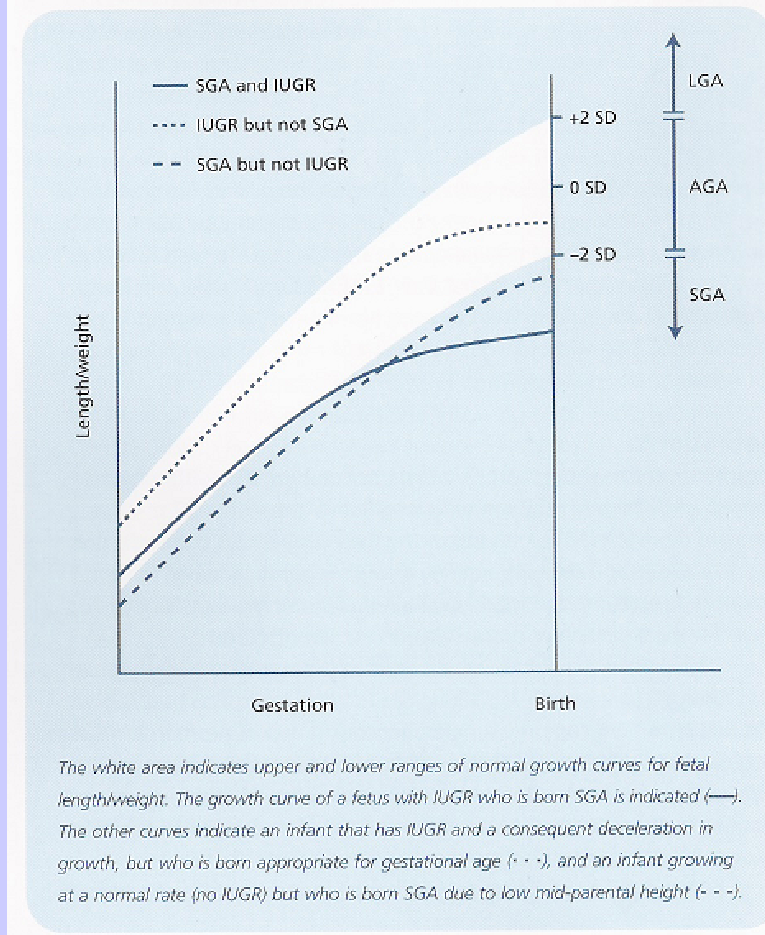
Syndrome de Turner

- indications R/ : taille finale ↓ - sécrétion GH (spontanée et stimulée) semble diminuée selon certaines études.
- R/ GH sans risque chez eux, doses physio ou pharmaco – ce qui entraîne IGF-1 + gd (pq résistce à GH et IGF-1)
- efficacité R/ GH : plupart études : accélération v croiss, effet bénéfique (+ 5.7 cm sur taille finale) – ms certaines filles : très peu de réponse. Effet + imptt qd : début précoce R/, doses impttes GH, durée R/ longue ; start oestrogènes tard.
- R/ oestrogènes : début lors âge pub myn pop, doses croissantes jq règles, puis R/ substitutif en horm sex, doses = femmes postménop.
- effets à lg terme R/ GH : à préciser

3. Petite taille chez enfants nés SGA

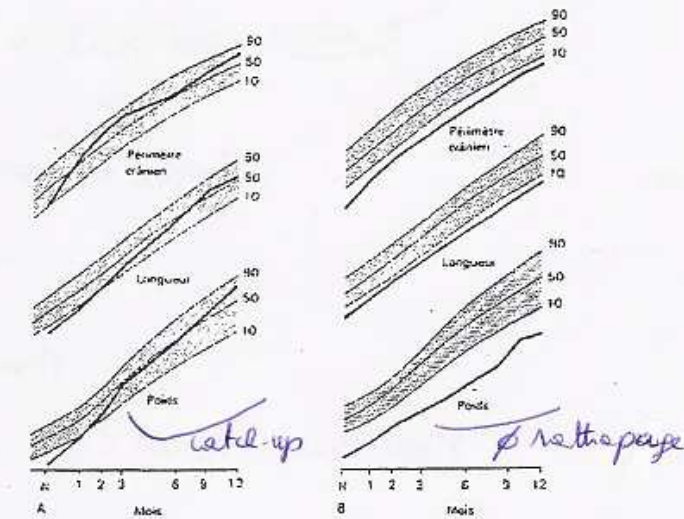
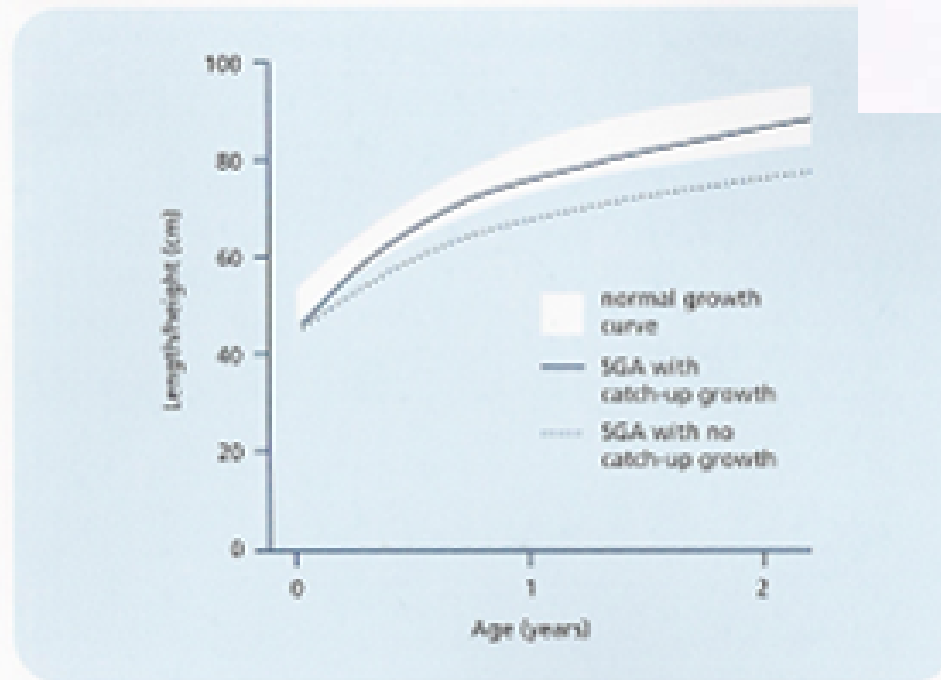
- SGA ≠ RCIU – SGA ne se rapporte pas à croissance in utero >< RCIU : v croissance in utéro diminuée
- 5% NN: SGA – 10% des SGA: absence croissance de catch-up ds 2 1ères années
- Définition: SGA : PN , TN < -2DS (+- <P3) (>< Appropriate for GA) - SGA LW/LW
- Ces enfnts = 14-22% des adultes taille <-2DS (svt -3DS)

Figure 1. The inter-relationship between small for gestational age (SGA), intrauterine growth retardation (IUGR) and appropriate for gestational age (AGA)



1.5 Croissance Post-natale Des RCIU

Figure 2. Catch-up growth usually occurs during the first 2 years of childhood



DYSHARMONIEUX

HARMONIEUX

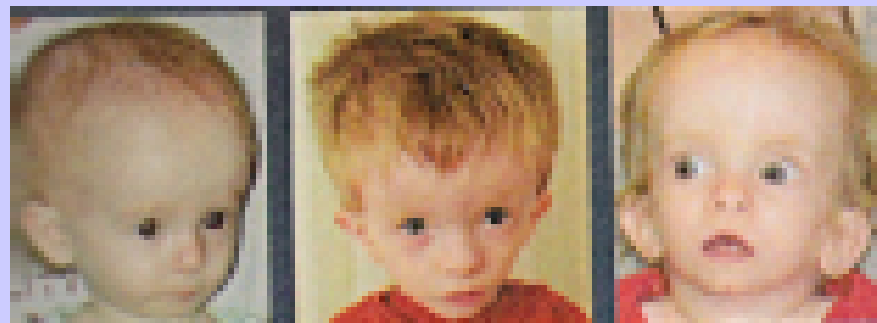
ED 22/Mars

Etiologie SGA : 3 types de facteurs :

- Foetaux : anomalies caryotype (Trisomie 21, 18, 13, Turner, ..), anomalies Xsomiques, mal génétiques (achondroplasie), anomalies congénitales (Potter, malfo cardiaq)
- Maternels : pathologies (HTA, néphropathies, Db, LED, Hypoxémie (card, pulmo, anémie)), infections (CMV, Toxo, Rub, HSV, Malaria, HIV), Nutrition, Toxiques (tabac, alcool, drogues), médicaments (Warfarine, antiépileptiques, antinéoplasiques, antagonistes de l'acide folique),
- Placentaires : anomalies placentaires, artère ombilicale unique, insertion placentaire anormale, hémorragie placentaire, infarctus placentaire, Placenta Praevia
- facteurs démographiques (âge maternel, taille maternelle, poids maternel)
- parité, antécédents SGA, grossesse multiples,...
- 30% génétique – souvent cause non-identifiée

■ Le syndrome de Russel-Silver

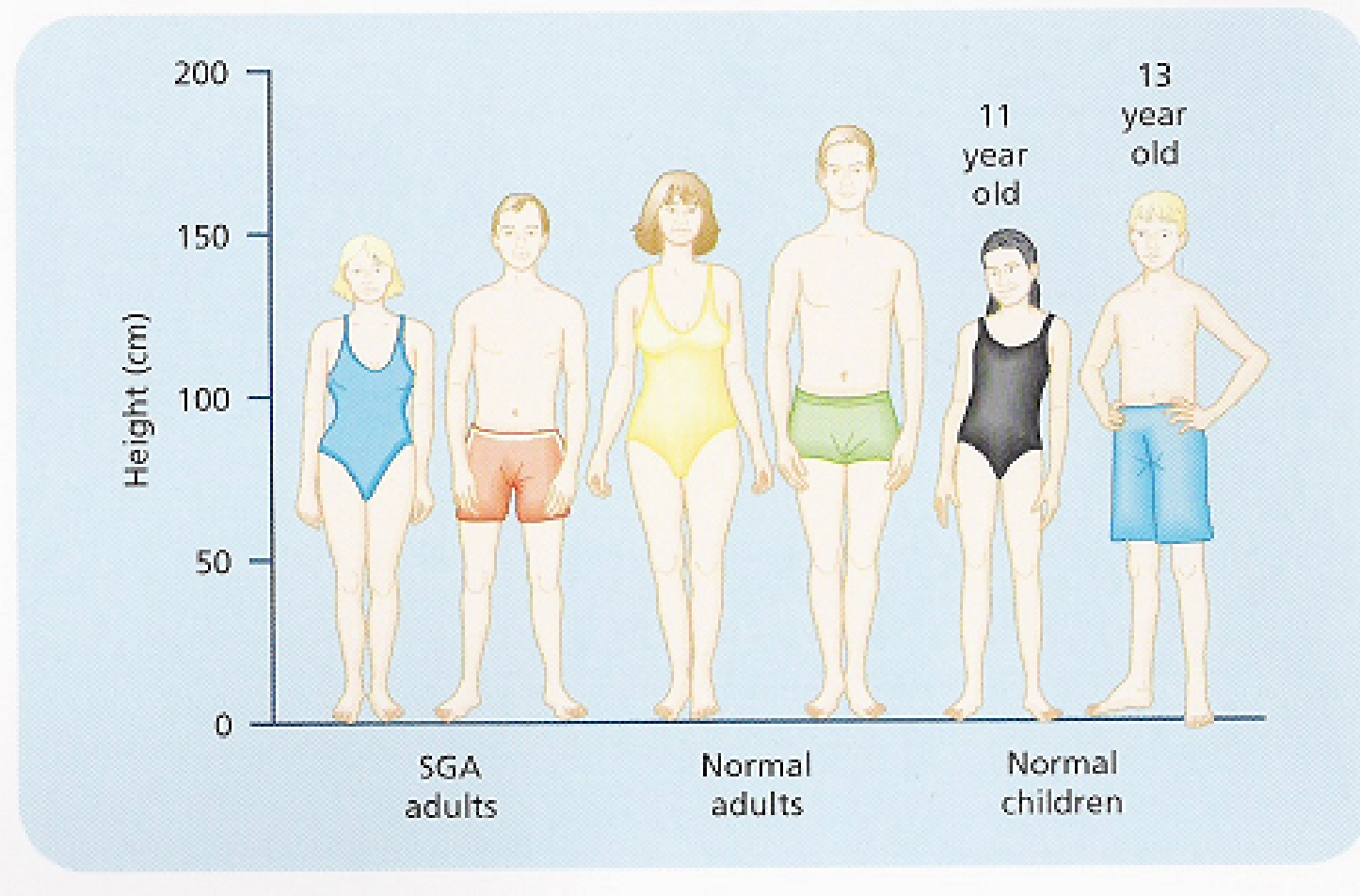
- Petit PN sans catch-up post-natal – retard AO
- Peu d'appétit, « hyperactifs »
- Asymétrie corporelle
- Visage triangulaire, front bombé, large
- Clinodactylie D5
- Hypoglycémie, RGO, anlie motilité gastro-intestinale
- Puberté précoce
- Retard dvlpt Ψ -moteur



Croissance des SGA

- majorité des SGA : catch-up de croissance jq 2 ans (hyperactivité axe GH-IGF1 (GH↑ vu IGF1↓))
- 10% : pas de croissance catch-up suffisante → déficit de taille enfce et ado
 - étio ? - défaut cellulaire irréversible, insuff nutrition, anlies sécretion GH – anlies croissce < mm facteurs resp du RCIU)
 - catch-up = v croiss > mynne – taille atteinte > P3.
- Qd SGA + prématuré : retard du catch-up de croissance → diminution de leur croissance.
- + maigreur, appétit diminué, sy métabolique de l'adulte (Db 2, HTA, hyperlipid, obésité)
- + anlies dvlpmt neuro, perform scol, socialisation
- + pfs puberté précoce → encore + ptts
- exclure autres causes pt taille.

Figure 3. Short children born small for gestational age (SGA) with persistent growth retardation achieve an adult height below -2 SD scores for the population mean



Croissance des SGA - GHD

- Diagnostic de SGA n'exclut pas diagnostic de GHD.
- Chez SGA : il existe anlies GH , rarement GHD ms svt anlies subtiles (// adultes malades chroniques avec anlies GH) (chez bcp de SGA : taux GH = diminués ms déficit en GH n'explique pas ttes pt tailles pq chez la plupart des GHD : pas de SGA.)
- → Fre tests si signes cliniques/biologiques :
 - GH, IGF-1, IGFBP3, insuline à jeûn, glucose, lipides, TA - (cpdt évaluer taux GH/tests stimulation ≠ indispensable - pq taux de GH ne prédit pas croissance , même si R/ avec GH)
 - Anlies retrouvées : GH, IGF-1, IGF-2, IGFBP3 : bas / GH nl , IGF-1, IGF-2, IGFBP3 bas

R/ SGA par GH – indications et efficacité

■ Indications :

- enfts > 2-3 ans (fin phase catch-up spontanée) et taille <-2DS (USA : critère : taille à 2 ans sous -2DS ; Europe : taille à 4 ans sous -2.5DS)
- Déficit GH ≠ nécessaire pr justifier R/ par GH (réponse au R/ par GH = indépendant du taux de base de GH).
- Si anlies GH/IGF-1/IGFBP-3 + pas de catch-up croissance : envisager R/ GH

■ Efficacité :

- Réponse de catch-up < GH = + lente p/r GHD classique -> doses + imppt (résistance à GH ?)
- résultats ~
 - taille naiss
 - taille parents (taille cible = potentiel génétique)
 - start R/ précocément (2-5 ans)
 - R/ prolongé (7 ans)
- au total : résultats = assez variables et tjs modestes : + 6 cm pr taille adulte
Uptodate : « recommandation 2b (= faible – considérer R/ alternatifs ds cas partic) » : OK si famille au courant des possibilités + limites, de lourdeur
- amélioration – normalisation taille pdt enfce qd doses 0.033 à 0.10 mg/kg/j pdt 2 ans (doses approuvées par FDA : 0.48 mg/kg/sem) : efficacité prouvée, peu d'effets second → à recommander (*International Small for gestational age Advisory Board Consensus Development Conference Statement*)

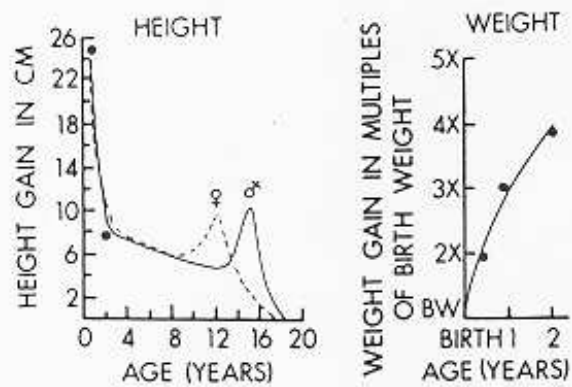
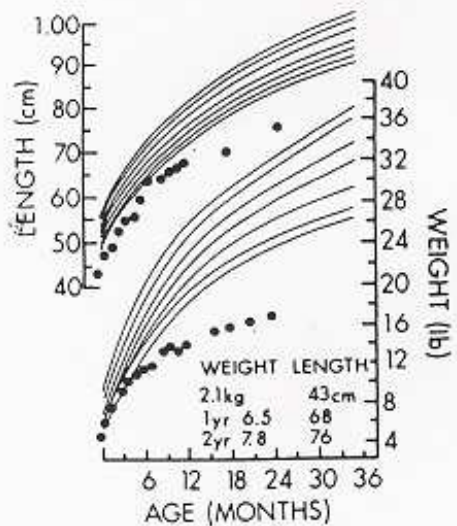
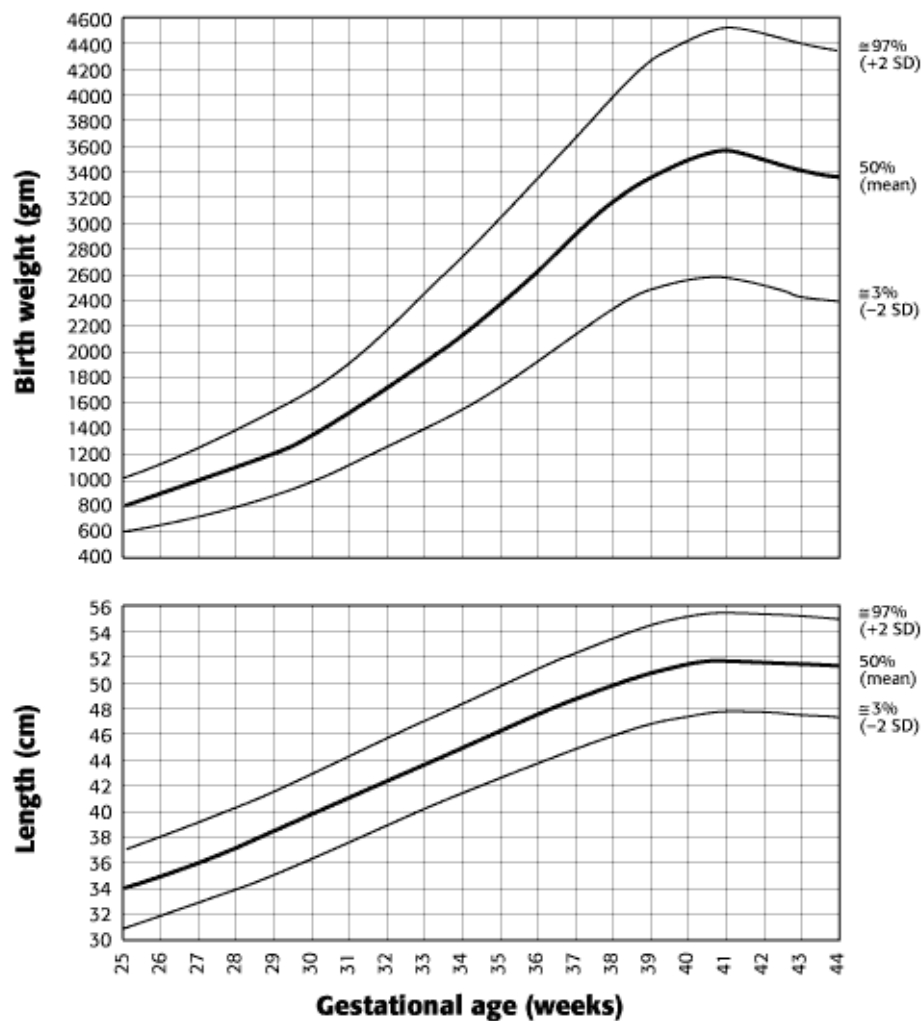


Figure 6 (Top) Growth pattern of a patient with intrauterine growth retardation is shown in upper figure. The growth velocity plotted against normal standards are shown in lower figures. Note that this patient did not have failure to thrive nor was it suspected because he was growing at a normal velocity.

STANDARDS FOR INTRAUTERINE GROWTH BY GESTATIONAL AGE



- 
- R/ GH + suppression puberté (ago GnRH) : semble efficace ms pas encore bcp d'études à lg terme.

 - RCIU :
 - sporadique
 - apparence caractéristique
 - Sy Russel-Silver : clinodactylie, visage triangulaire, asymétries des extrémités, difficultés alimentaires ++
 - Sy De Lange : RM, microbrachycéphalie, sourcils bushy, synophrys (fusion sourcils), cils recourbés ++ pt nez, palais arqué, micrognathie, hirsutisme, hypospadias, phocomélie, ... +- endocrinopathies
 - Sy Seckel tête-d'oiseau : microcéphalie, RM, synostose, nez, front, micrognathie, malfo oreilles,
 - Sy Dubowitz
 - Sy Bloom : microcéphalie, hypoplasie malaire, telangiectasies faciales, RM
 - Sy Johanson-Blizzard : RM, anlies ailes du nez, anlies dents, anlies testic
 - Sy William :microcéphalie, RM, anles orielles, yeux, cardiaques

4. Syndrome de Noonan

- Incidence 1/1.000 et 1 / 2.500, ♀ = ♂, sous-diagnostiquée
- Etiologie : autosomique dominante (mutation chrom 12q)
- Clinique : variable ! difficile ! (diagnostic = face/corps + 2 autr crit)
- face et corps typiques, malform cardiaques, pt taille, troubles coag, troubles vue, cryptorch
 - face : hypertélorisme, ptose, oeils en montagne ^ (antim.) ensellure nasale, sourcils arqués, plis épicanthiq, oreilles bas-implantées, micrognathie , cou palmé (pterygium colli) , grosse lèvre sup
 - cœur (50%) : sténose/dyspl valve pulmo, cardiomyopath hypertroph, HVG, CoAo
 - pt taille : TN nle, FTT pdt 1ère année, taille P3 jq puberté – puis retard pub dc à nv ralentisst croiss (taille cible ♀ 151 cm, ♂ 162 cm)
 - autres : ligne cheveux anle, cheveux bouclés, naevi pigmentés, déformation thorax (pectus carinatum/excavatum), diathèse hémorragiq, anlies squelett, lymphat, génito-urin, neuro, ophtalmo(astigmat, myopie), cut, cyphoscoliose,
 - ♂ : svt infertiles, retard pub, R/ testostérone - ♀ : pub et fertilité nle
 - RM modéré (60%)

Figure 1. Facial features of boy with Noonan syndrome

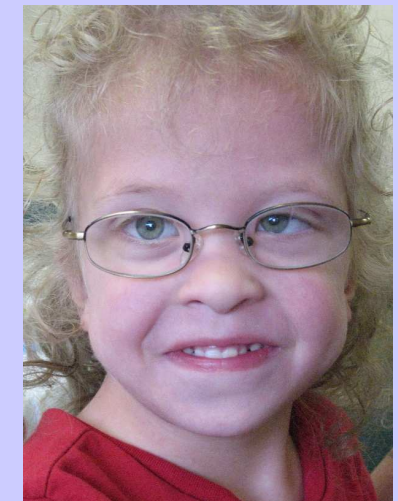
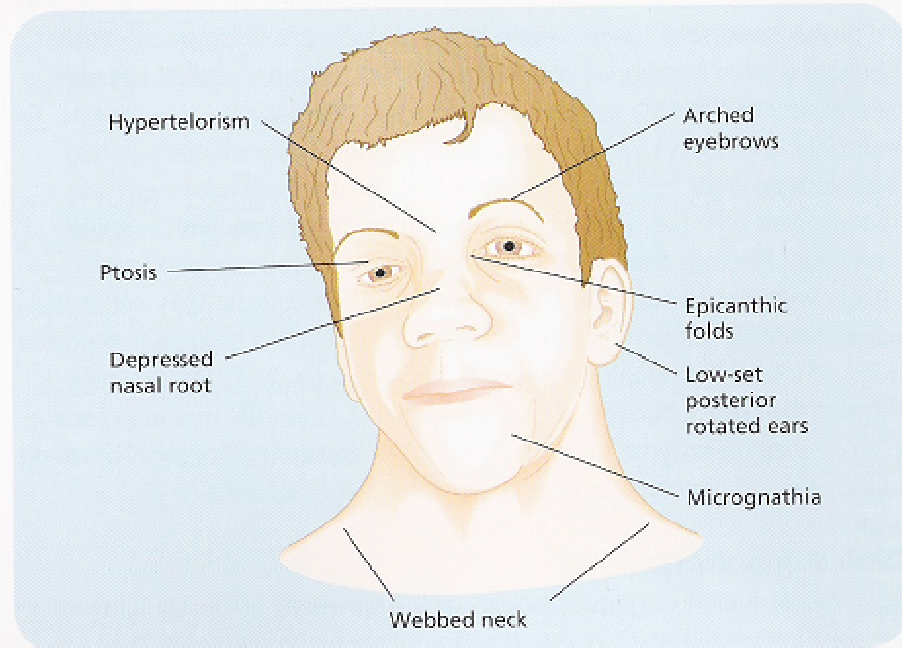
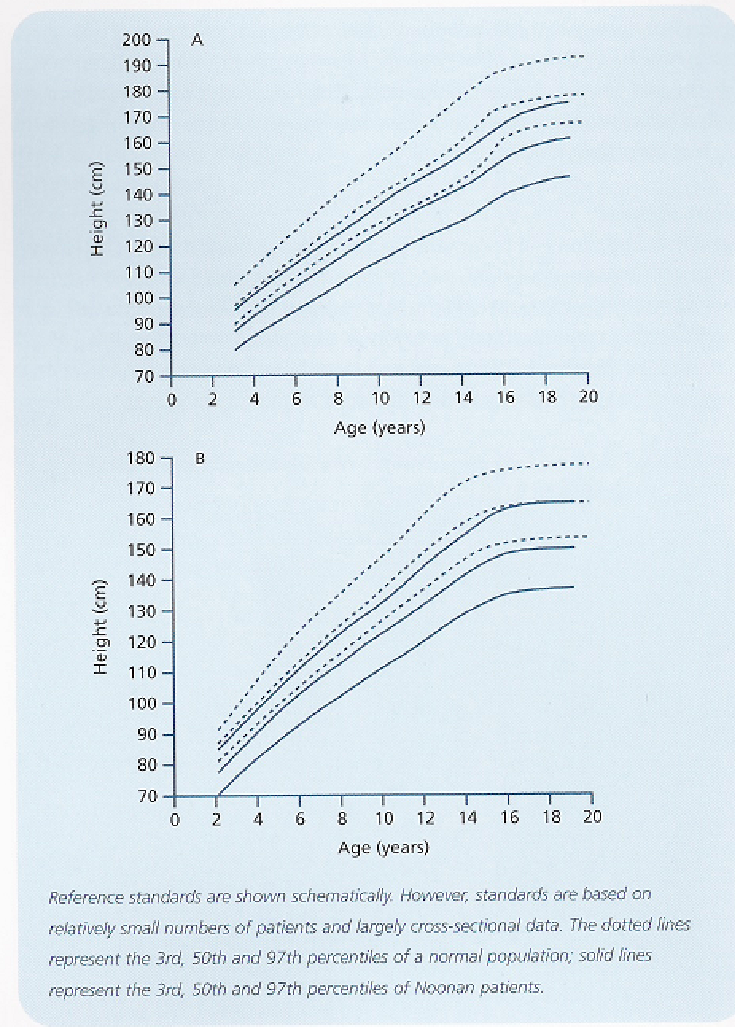


Figure 3. Reference values for height in boys (A) and girls (B) with Noonan syndrome⁴



R/ par GH syndrome Noonan

■ indications :

- pt taille
- svt pas de GHD ms dysfct axe GH-IGF-1 (GH ↑, IGF-1 ↓)

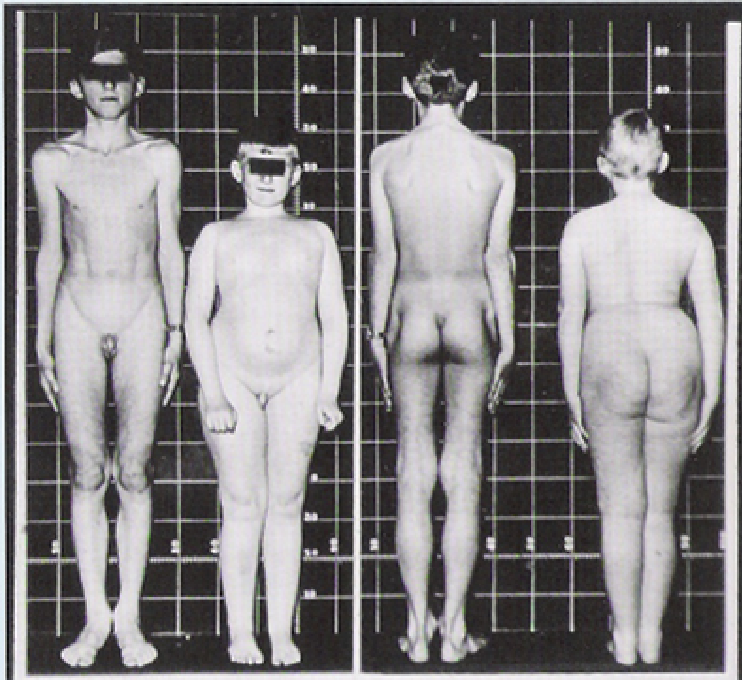
■ efficacité :

- Doses GH : 0.2 à 0.4 mg/kg/w (0.028 – 0.056 mg/kg/j)
- efficacité ds croissance à court + long terme
- Bonne tolérance
- Taille : -3.5DS → -2.5DS
- amélioration énergie et adaptation psychosociale
- NB : aggravation cardiomyop hypertrop qd R/ GH (défaillance cardiaq) – à suivre.

5. Syndrome de Prader-Labhart-Willi

- Cause la + commune d'obésité génétique
- Etiologie : génétique (mutation chrom 15), dysfct centres hypothalamiques + déficit FSH, LH, GH.
- Incidence : 1/10.000 à 1/16.000 nssces
- Clinique :
 - hypotonie musculaire ++, troubles alimentaires puis (2 – 4a) hyperphagie++, compulsif, faible activité physique -> obésité
 - NR : faible poids vu difficultés succion et déglutition
 - face : yeux amande, petit diamètre bifrontal , strabisme, bouche triangulaire
 - RM, troubles comptt ++, retard psycho-mot
 - Hypogénitalisme, hypogonadisme, amenorrhée, retard pub
 - retard croissance, RCIU ou postnatal (2 1ères années), pas de poussée de croissance pubertaire (taille finale ♀ 145/150 cm, ♂ 152/162 cm)

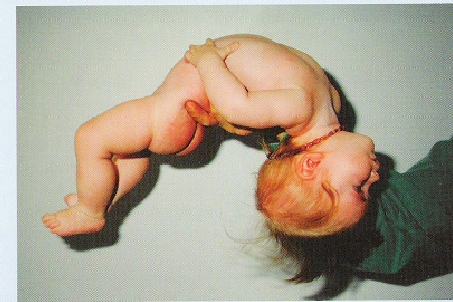
Figure 2. Thirteen-year-old sibling brothers, the boy on the right hand side has the symptoms (listed below) of Prader-Labhart-Willi syndrome according to the revised clinical diagnostic criteria.⁷ Reproduced with permission²



- Obesity developing between 1 and 6 years
- Short stature for genetic background
- Genital hypoplasia and hypogonadism
- Small feet and hands, the latter being narrow with straight ulnar boarders
- Scoliosis and/or kyphosis
- Hypopigmentation compared with family
- Mental retardation
- Behaviour problems (obsessive-compulsive, temper tantrums)



Figure 1. Hypotonia, the principal symptom of Prader-Labhart-Willi syndrome during neonatal period and infancy, causing a weak cry, poor sucking, feeding problems and a reduced weight. Reproduced with permission²



Hypotonia
(decreased
muscle tone)



R/ par GH syndrome PW

■ Indications :

- Petite taille
- réponse GH à tests (insuline, arginine, clonidine, dopa) : nle - ms IGF1 faible, insuline basse et masse grasse ++ - déficit en GH < dysfct hypothalamus et pas < obésité.

■ Efficacité :

- Doses GH : 0.025 – 0.05 mg/kg/j
- chez obèses : doses en fct surf corp pr éviter sudosages. (1mg/m²/j)
- → catch-up de croissance, meilleure « composition » corporelle (masse grasse/maigre) - svt normalisation poids, augmentation endurance et force physique, amélioration motricité.
- Modification métabolisme lipides et tolérance glucides.
- Sécurité : mortalité ↑ qd PWS + GH ? – dépister obstruction VRSup ou hypoventilation avant start GH. Att !! qd obèses++ ! (FDA !!) – stop R/ si apnées sommeil, insuff respi – fct respi / PSG
- Att !! + R/ obésité : régime, ex physique

6. Dysplasies squelettiques.

- Anomalies congénitales de la croissance du cartilage / os → anlies orthopédiques + assoc anlies neuro.
- Etiologie : génétique (collagène, prot matrice, transporteurs d'ions, recepteurs GH). (svt autosomique dominant)
- GH efficace.
- Incidence : faible (30-45/100.000)
- Achondroplasie (1/25.000) < mutation rec FGF type 3 (FGFR3) → prolifération perturbée et diminuée des chondrocytes → croissance diminuée plaque de croissance ; Hypoachondroplasie (+ modéré)
- Dysplasie spondyloépiphysaire congénitale : défauts de collagène : anlies dvlpt os et cartilage ; Ostéogenèse imparfaite
- Anlies protéines matricielles : Pseudoachondroplasie

Dysplasies squelettiques - clinique

- Petite taille disproportionnée ou proportionnée, anlies croissance jambes et bras > tronc. Stt fémur et humérus : raccourcissement rhizomélique (a- et hypo-chondroplasie) / os distaux radius, ulna et tibia, fibula : raccourcissement mésomélique (Dysplasie Langer et Nievergelt, Sy Robinow, Sy Reinhardt) + courbure os longs, fragilité, fractures multiples, angulation.
- *Achondroplasie* : stt membres, tronc = 65% taille totale (nlt 50%), apparence stocky, tailles finales ♂ 118-145 cm - ♀ 112 – 136 cm. Hypochondroplasie : + gds.
 - + front large, augm PC, dépression base nez, lordose, genu varum, hypotonie, laxité ligament → retard dvlpt psycho-moteur.
 - Neuro : claudication spinale, compression racines nerveuses.
- *Dysplasie spondyloépiphytaire* : réduction croissance tronc (vertèbres), cou court, détecté à 5-11 ans, garçons. – D Spond congénitale : instabilité atlanto-axoïdienne → mort subite, paralysies, myopie, décollement rétine, ostéoarthrose
- *Ostéogénèse imparfaite* : anlie structure osseuse → anlies croissance de tous les os (membres + tronc) → pt taille généralisée. Fragilité os – fractures, déformation → encore + pt.
- Difficultés pr diagnostic : présentations cliniques variables, caract dépd âge. → clinique, RX squelette complet, biopsies tissus oss, cartil, analyse génétique

6.4 Courbe de croissance: Hypochondroplasia

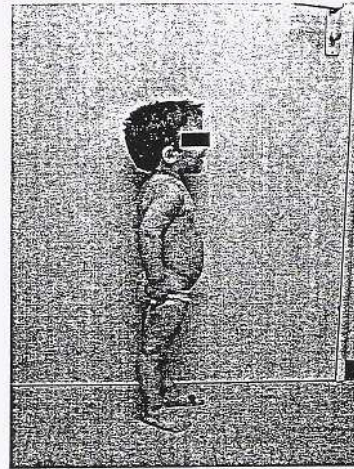
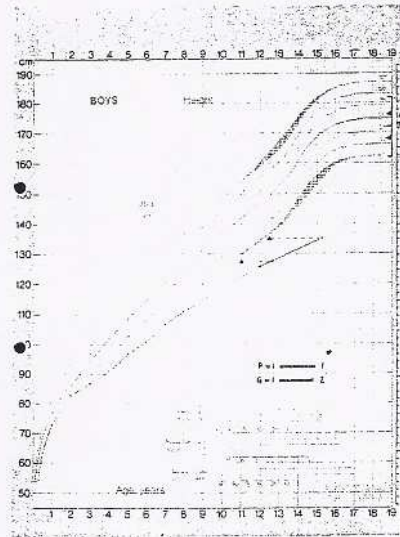
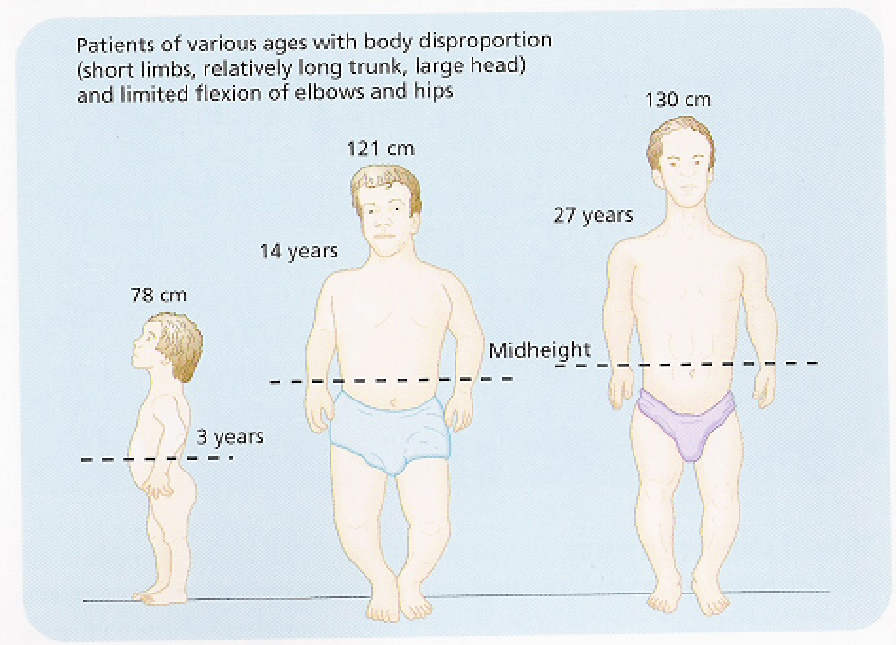


Figure 3. Patients with achondroplasia



Dysplasies squelettiques – R/

- R/ GH : (peu d'études - 1994, 1997) pr a- ou hypochondroplasie
- Effets :
 - augm croissance à court terme + encore 2 ans après.
 - autres études : efficacité diminue après 2 ans R/ (désensibilisation rapide < anlie chondrocytes)
 - + efficace ds hypo- que a-chondroplasie.
- Autres R/ :
 - PTHrP (PTHrelated peptide) replacement : anlie chondrocytes – apoptose < down-regulation expression PTHrP
 - IGF-1
 - chirurgie allongement mbres inf (ilizarov).
 - Molécules plus spécifiques ciblant le problème partic (inhibiteurs du récepteur activé congénitalement – FGFR-3)

7. Petite taille idiopathique (ISS) :

- Indications R/ par GH chez enfants avec pt taille idiopathique, tests GH nx + critères : controversé
 - taille >2.25 DS en dessous de la taille moyenne ou >2DS en-dessous taille parentale cible
 - v croiss < P25 pr âge osseux
 - âge osseux >2DS sous mynne
 - Pfs anlies axe GH/IGF-1 : IGF-1 bas et/ou IGFBP-3 bas (// insensibilité GH → essai R/ pdt 6 mois)
 - Uptodate : si probl psycho-sociaux – dose 40 µg/kg/j
- Effet :
 - Effet modéré. Svt gain myn pr taille finale : + 0.4 DS (gain 4-6 cm p/r taille adulte) – coût non négligeable – R/ lourd - pas d'effets IIaires
 - Pas de vrai bénéfice pdv psychologique (svt pdv psy : OK)
 - Cochrane : R/GH pdt 6 mois comparés à placebo : taille + 0 à 0.75 DS.
- Sans R/ : catch-up spontané frqt (en mynne gain 1 DS pr taille finale – qd retard de puberté : gain de 2 DS). – 10% unigt : taille cible adulte non atteinte.
- Évaluation : poursuivre R/ si v croiss : >2,5 cm/an en + v croiss de base.

■ Enfants avec IRC.

- Néphropathies congénitales : svt trbles croissance (acidose, Osteodystrophie rénale, dénutrition, modif axe GH (+) - IGF-1 (-), ...).
- R/ GH : augmente croissance, pas d'eff Ilres
- Chez enfants avec transplantation rénale : lors R/ GH : amélioration v croiss, augmentation filtration glomérulaire pdt 6 mois puis retour au départ, TA reste idem – nécessité de suivi au long terme
- R/ par GH chez enfants avec troubles de croissance suite à R/ corticoïdes
- Effets « anti-croissance » des gc >< GH, effets GH : v croiss X 2, légère augm HbA1C, glucose et insuline idem ; réponse à GH diminue avec augm dose cortic,
- Rôle GH chez enfants avec probl croissance post-cancer :
- Probl croiss : < toxicité chimiothérapie, irradiation SNC/zones croissce osseuse, hypothy, GHD, malnutrition, mal chronique. (Irradiation hypophyse → déficit GH puis gonadotropines, ACTH, TSH)
- « Wasting » chez sj AIDS :
- Pr adultes (enfants études en cours) « Severe wasting from repeated infections, malignancy, malabsorption, and nutritional deficiency often account for weakness and disability in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Such wasting leads to loss of lean body and muscle mass and may contribute weakness.»

Autres indications du R/ GH

- maladie Crohn : diminution symptômes
- maladie Crohn corticoïde-dépendant : effet anabolique
- en prépubertaire : Mucoviscidose : effet anabolique, augm v croiss – att ! Diabète < fibrose pancréas

Sécurité du R/ par GH

- Effets Ilaires :
- - HTIC bénigne (pseudotumor cerebri) réversible qd stop GH
- - œdème, rétention hydro-sodée, gynécomastie
- - intolérance glucidique
- - epiphysiolyse tête fémorale
- - aggravation scoliose
- - augmentation naevi pigmentés ?
- - augmentation rejet greffe rénale ??
- - malignité ? (leucémie, tumeurs solides) qd sj prédisposés (Anémie Fanconi, Turner, atcd cancer (pas de risque si R/ cancer correct , attendre 1 an après fin R/), NF1, Down, Bloom, après exérèse craniopharyngiome..) surveillance !

Produits GH :

- GH recombinante humaine a remplacé la GH dérivée de l'hypophyse : celle-ci ne doit plus être utilisée (risque Creutzfeld-Jacob)
- Injections quotidiennes, différents appareils (stylos) ~ facilité (Norditropin – Nordipen)
- GH-RH : retirée du marché pq – efficace (- cher)
- GH-dépôt : 1x/2-4w : - efficace
- Formes : solutions aqueuses de GH : le mieux ; (GH encapsulée ds microsphères pr adm ss-cut profonde : 1 à 2x/mois : efficace ms pas de comparaison p/r sscut quot – bcp réactions locales – retiré du marché)
- IGF-1 pr déficits IGF-1/insensibilité GH (encore peu d'études)

Modalités R/ par GH

- Effet : réponse dose-dépendante ds 2 1ères années R/ GH
- Doses ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) : (FDA)
- GHD enfnts : 25-50, ados : 25-100, adultes : 6-25
- IRC : 50 (att ! acidose, apports caloriques,...)
- Sy Turner : 50
- SGA : 50-70
- PWS : 35-50
- Durée R/ : Nlt au - jq arrêt croissance – puis continuer si déficit GH chez adulte (recomm uptodate)
- Diminuer doses progressivement après fusion épiphyses – suivre taux IGF-1

Recommandations pr monitoring et ajustements des doses :

- Suivi endocrino ped / 3 – 6 m
- Suivi : augm v croissce (augm ds 1ers 6 mois), taille (SDS)
- Dosage annuel IGF-1 (+ IGFBP3) pr compliance, dosage, sécurité (stt si prédispo cancer)
- But : taux d'IGF-1 : 1DS au dessus mynne pr âge.
- TSH, T4, glycémie, Hb A1C. (Ac anti GH, insuline à jeûn, TG : pas en routine)
- Augmenter dose GH si compliance OK, v croiss insuff / dosage IGF-1 insuff (cfr doses approuvées)
- Stop R/ si dose GH correcte, compliance OK, durée R/ 6-12 mois, pas d'augmentation v croiss / conc IGF-1

Transition d'un R/ GH de l'enfant à l'adulte :

- **GHD idiopathique disp à âge adulte** (effet stimulant des horm steroid gonadiq sur axe hypothal-hypophys) ><
GHD organique persiste
- **Dépister GHD chez adulte** (après stop R/GH 3mois):
fre test à insuline (si notion lésion hypophyse ou déficit multiples horm hypohys : 1 seul test suffit) (cfr actions métab GH : composition corpo, fct cardiaque,...)

Conclusions :

- La GH recombinante humaine : agent pharmaco imptt pr stimuler croissance staturale et améliorer composition corporelle chez enfants GHD et pr augmenter croissance staturale chez enfants avec IRC, Turner, PWS, déficit croissance post-natale chez SGA.
- Effets secondaires rares ms existent ! et svt réversibles qd stop/diminution GH.
- Pr pt taille idiopathiques : même si indication OK : l'impact de la GH = peu clair, besoin bilan ++ pr pt taille !
- Études nécess pr intérêt GH pr augm anabolisme chez : mucoviscidose, AIDS, IBD dépd-t-glucocortic.
- « Complications » petite taille isolée : stt Ψ - éthique

- British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes. “UK audit of childhood growth hormone prescription, 1998”
- 3.228 enfants R/ GH
 - 78% pr indications “classiques” : GHD laire et llaire, Turner, IRC,
 - 22% pr indications “récentes” : RCIU, dysplasies oss, Noonan, pt taille idiop


Questions éthiques suscitées par R/ GH :

- Indication = petite taille, ≠ absolument GHD, OK si sûr, efficace, peu d'effets llaires, abordable.
- indication ~ ptte taille « handicapante », plutôt que diagnostic étio
- taille « handicapante » : OK : + - < P1
- but R/ : amélioration taille, OK pr taille finale \geq P5
- coûts R/ GH : élevés
- tjs se soucier de la sécurité du R/

Bibliographie

- - Wilson T. A., Rose S. R., Cohen P., Rogol A., Backeljauw P., Brown R., et al. *Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee : Update of guidelines for the use of growth hormone in children.* Journal of Pediatrics, Oct 2003
- - Guyda HJ. *Four decades of growth hormone therapy for short children: What have we achieved?* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(12):4307-4316
- - Cohen P. MD., de Muinck Keizer-Schrama S., Gravolt C. H., Fine R. N., Hokken-Koehela A., Hertel T., Seino Y., Eilholzer U., Dahlgren J., Westphal O., *Growth Hormone therapy in children and adults.* Nordiscience – Novo Nordisk
- - cours d'endocrinologie pédiatrique, Prof M. Maes, UCL 2003
- - Lifshitz F., Cervantes C, *Short stature.* In ?????
- - Rogol A. D., *Causes of short stature.* www.uptodate.com
- - Rogol A. D., *Diagnostic approach to short stature.* www.uptodate.com
- - Rogol A. D., *Growth hormone treatment for children born small for gestational age.* www.uptodate.com
- - Rogol A.D, *Growth hormone treatment for idiopathic short stature.* www.uptodate.com
- - Rogol A. D., *Treatment of growth hormone deficiency in children.* www.uptodate.com
- - Rogol A. D., *Diagnosis of growth hormone deficiency in children.* www.uptodate.com
- - Rogol A. D., *Growth failure after childhood cancer : role of growth hormone deficiency.* www.uptodate.com

- - GH Research Society. *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research society.* J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(11):3990-3993.
- - Lee P. A., Chernausek S. D., Hokken-Koelaga A. Czernichow P. *International Small for gestational age Advisory Board Consensus Development Conference Statement : Management of Short children born Small for Gestational Age. April 24 –October 1, 2001.* Pediatrics 2003, vol 111
- - Bryant J, Cave C, Milne R., *Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. - abstract
- - Harris M, Hofman PL, Cutfield WS. *Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy.* Paediatr Drugs 2004; 6(2):93-106. - abstract
- Maxwell H, Rees L. *Recombinant human growth hormone treatment in infants with chronic renal failure.* Arch Dis Child 1996; 74:40-43. - abstract
- Hilken J, British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes. *UK audit of childhood growth hormone prescription, 1998.* Arch Dis Child 2001; 84:387-389. – abstract
- - Allen DB., *The use and misuse of GH.* Contemp Pediatr 1995 ; 12(9) - abstract
- - Rosenfeld R., *Growth hormone use in pediatric growth hormone deficiency and other pediatric growth disorders.* Am J Manag Care 2000, 6(15):805-16. - abstract
- - Maxwell H, Dalton R, Nair D., *Effects of recombinant human growth hormone on renal function in children with renal transplants.* J of Pediatrics, 1996, vol 128, issue 2
- - Allen DB, Fost N. *hGH for short stature: Ethical issues raised by expanded access.* J Pediatr 2004; 144:648-652.
- - Allen DB, Julius JR, Breen TJ, Attie KM, *The National Cooperative Growth Study. Treatment of glucocorticoid-Induced growth suppression with growth hormone.* J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:2824-2829.



Merci pour votre
attention!!!