



**UNIL** | Université de Lausanne

Unicentre

CH-1015 Lausanne

<http://serval.unil.ch>

---

*Year : 2011*

## Impact du traitement par hormone de croissance sur la composition corporelle et le métabolisme osseux d'enfants nés avec un retard de croissance intra utérin.

GEHRIGER Lionel

GEHRIGER Lionel, 2011, Impact du traitement par hormone de croissance sur la composition corporelle et le métabolisme osseux d'enfants nés avec un retard de croissance intra utérin.

Originally published at : Thesis, University of Lausanne

Posted at the University of Lausanne Open Archive.  
<http://serval.unil.ch>

### **Droits d'auteur**

L'Université de Lausanne attire expressément l'attention des utilisateurs sur le fait que tous les documents publiés dans l'Archive SERVAL sont protégés par le droit d'auteur, conformément à la loi fédérale sur le droit d'auteur et les droits voisins (LDA). A ce titre, il est indispensable d'obtenir le consentement préalable de l'auteur et/ou de l'éditeur avant toute utilisation d'une oeuvre ou d'une partie d'une oeuvre ne relevant pas d'une utilisation à des fins personnelles au sens de la LDA (art. 19, al. 1 lettre a). A défaut, tout contrevenant s'expose aux sanctions prévues par cette loi. Nous déclinons toute responsabilité en la matière.

### **Copyright**

The University of Lausanne expressly draws the attention of users to the fact that all documents published in the SERVAL Archive are protected by copyright in accordance with federal law on copyright and similar rights (LDA). Accordingly it is indispensable to obtain prior consent from the author and/or publisher before any use of a work or part of a work for purposes other than personal use within the meaning of LDA (art. 19, para. 1 letter a). Failure to do so will expose offenders to the sanctions laid down by this law. We accept no liability in this respect.

---

**UNIVERSITÉ DE LAUSANNE-FACULTÉ DE BIOLOGIE ET DE MÉDECINE**

Département médico-chirurgical de pédiatrie

Unité d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique

---

**« Impact du traitement par hormone de croissance sur la composition corporelle et le métabolisme osseux d'enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin. »**

THESE

préparée sous la direction du Professeur honoraire Gérald Theintz

avec la co-direction du Professeur Luc Tappy

et présentée à la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de

Lausanne pour l'obtention du grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

par

Lionel GEHRIGER

Médecin diplômé de la Confédération Suisse

Originaire de Attiswil (BE)

Lausanne

2011

---



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine

**Ecole Doctorale**  
**Doctorat en médecine**

# Imprimatur

*Vu le rapport présenté par le jury d'examen, composé de*

*Directeur de thèse*      *Monsieur le Professeur honoraire Gérald Theintz*  
*Co-Directeur de thèse*   *Monsieur le Professeur Luc Tappy*  
*Expert*                      *Monsieur le Professeur François Pralong*  
*Directrice de l'Ecole*      *Madame le Professeur Stephanie Clarke*  
*doctorale*

*la Commission MD de l'Ecole doctorale autorise l'impression de la thèse de*

***Monsieur Lionel Gehriger***

*intitulée*

***Impact du traitement par hormone de croissance sur la  
composition corporelle et le métabolisme osseux d'enfants nés  
avec un retard de croissance intra-utérin***

*Lausanne, le 18 janvier 2011*

*pour Le Doyen  
de la Faculté de Biologie et de Médecine*



*Madame le Professeur Stephanie Clarke  
Directrice de l'Ecole doctorale*

---

## Résumé

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est défini par une taille et un poids inférieurs au P10 pour l'âge gestationnel. Il est caractérisé, entre autre par une altération de la croissance foetale aboutissant à une résistance à l'hormone de croissance (HC). Bien que la majorité des sujets présente un certain rattrapage en taille, certains développent un retard de croissance ultérieur permanent. L'idée est donc née de traiter ces sujets par haute dose d'HC biosynthétique. La question des risques d'un tel traitement s'est posée en raison de l'effet diabétogène de l'HC et des modifications qu'elle peut induire sur la masse maigre, la masse grasse et la densité osseuse. Le but de l'étude a été d'évaluer l'impact sur la croissance et sur le volet métabolique. Dix enfants prépubères ayant présenté un RCIU sans croissance de rattrapage spontanée ont été traités par HC recombinante à des doses supra physiologiques (53-67 µg/kg/jour). La taille, le poids, la taille assise ont été mesurés et des dosages d'IGF1, IGFBP3, glycémie et insuline ont été faits sur une base semestrielle alors qu'une densitométrie osseuse a été faite annuellement sur une période de 3 ans. Le gain en taille a été spectaculaire (+ 1.78 DS), correspondant à plus de 10 cm ( $p < 0.001$ ). Sous traitement, l'insulinémie et le HOMA ont augmenté sans que ces augmentations soient significatives. La tolérance glucidique est restée dans la norme au prix d'une augmentation de la sécrétion d'insuline. La masse grasse a diminué alors que la masse maigre et la densité osseuse ont augmenté de façon significative. Ces résultats correspondent aux travaux d'autres groupes. Il reste à démontrer que l'hyperinsulinisme transitoire induit par l'HC n'ait pas d'effet néfaste à long terme et en particulier sur le risque de développer ou aggraver un syndrome métabolique à l'âge adulte.

## **Remerciements**

Je tiens en premier lieu à remercier mon directeur de thèse le Professeur Gerald Theintz pour la confiance et la liberté qu'il m'a accordées au cours de cette année de recherche et de thèse. Ses critiques concernant la rédaction de cette thèse ont permis de présenter d'une façon claire et constructive les résultats que j'ai obtenus, ce qui ne fut pas toujours trivial.

Je suis extrêmement reconnaissant envers le Professeur Luc Tappy, codirecteur de thèse, ainsi que son équipe menée de main de maître par Dr Philippe Schneiter, qui ont effectué la majeure partie des analyses sanguines de cette étude et qui ont su subtilement m'aiguiller durant cette année.

Il est indéniable que sans les compétences radiologiques et les précieux comptes rendus du Professeur François Gudinchet, ce doctorat n'aurait pu être mené à bien.

Je tiens également à remercier mes collègues de travail, les docteurs Franziska Phan-Hug et Michael Hauschild pour leur soutien et leurs conseils toujours bien sentis. Merci à Renate Christen et Sonia Lefebvre, secrétaires de l'unité d'endocrinologie et diabétologie, pour leur bonne humeur et pour tous les petits services qu'elles m'ont rendus.

Cette thèse n'aurait pas été possible sans le travail de mes prédécesseurs Jessica Ezri, Tiziana Testa et Stephan Gieseke qui m'ont permis d'avoir des données cliniques claires et précises sur les 2 ans précédant mon année de recherche.

J'ai encore une pensée émue pour Sandra qui, par sa ténacité et son combat au quotidien, m'a donné l'envie de pratiquer ce merveilleux métier.

Finalement, un merci tout particulier à ma femme Laure, mes parents, qui ont eu la lourde tâche de me soutenir durant cette année d'investigation et de rédaction. Leur patience et leurs encouragements m'ont largement aidé à mener à bien cette thèse.

## Table des matières

Résumé	Page 2
Remerciements	Page 3
Table des matières	Page 4
Avant propos	Page 5
Introduction	Page 5
Impact métabolique	Page 7
Impact sur l'axe somatotrope	Page 9
Historique de l'hormone de croissance	Page 10
Influence de l'hormone biosynthétique sur le traitement	Page 11
Effet de l'hormone sur la croissance des RCIU	Page 12
Implication du traitement sur le syndrome métabolique	Page 14
Hormone de croissance et composition osseuse	Page 15
Exploration radiologique	Page 16
Objectif de l'étude	Page 17
Sujets	Page 18
Méthode	Page 18
Statistiques	Page 20
Résultats	Page 21
Discussion	Page 26
Conclusion	Page 33
Bibliographie	Page 35

## Avant propos

La petite taille pour l'âge de gestation (SGA, *small for gestational age*) est une observation connue depuis longtemps. Cette entité est aussi décrite sous le terme de retard de croissance intra utérin (RCIU), même si la définition de ces entités diffère : le terme « SGA » indique uniquement qu'il s'agit d'une taille et/ou d'un poids petit(s) pour l'âge gestationnel sans référence à la croissance intra-utérine. Le terme « RCIU » indique la présence d'une altération de la croissance intra-utérine dont le résultat consiste en un retard de la taille et/ou du poids et/ou du périmètre crânien à la naissance. Généralement, ces deux termes sont utilisés indistinctement.

## Introduction

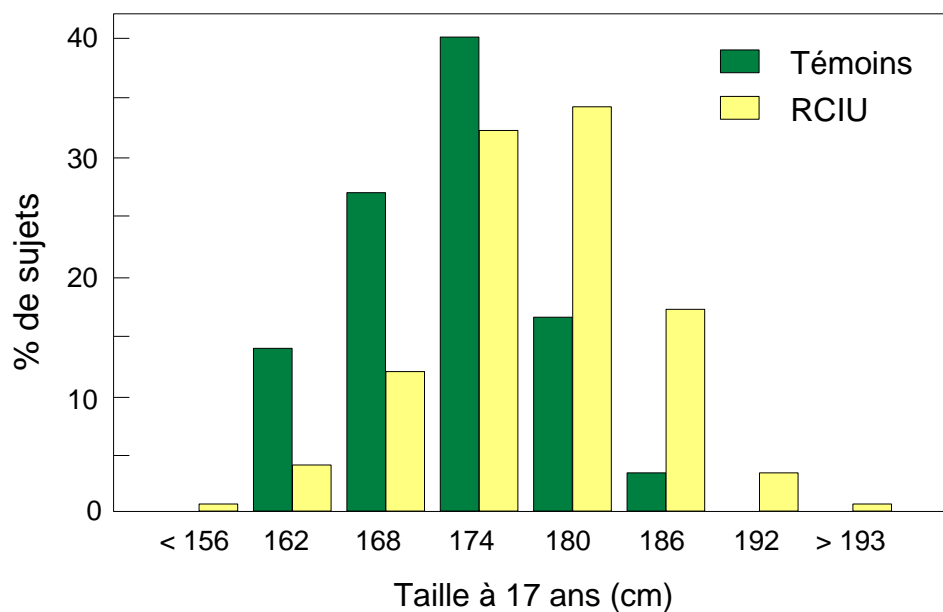
Le retard de croissance intra-utérin est défini comme des paramètres de naissance (taille, poids) inférieurs au percentile 10 (P10) (courbes de Lubchenko) ou à 2 déviations standards (DS) pour l'âge de gestation, selon le pays (1). Par convention, on admet que le P10 correspond à - 2 DS. On estime actuellement que 3 à 14 % des enfants naissent avec un RCIU (2, 3), cette fréquence étant augmentée dans les zones où la malnutrition existe. Les causes de RCIU sont diverses (**Tableau 1**). Le retard accumulé pendant la vie fœtale ne constitue pas un processus irréversible. En effet, environ 90% des nouveau-nés présentent une croissance de rattrapage soit une vitesse de croissance annuelle, exprimée en cm/an, supérieure à la moyenne pour l'âge chronologique et le sexe de l'enfant.

La croissance de rattrapage commence dans les premiers mois de vie, se prolongeant sur une période d'environ 2 ans (4, 6). Néanmoins, il existe une altération du potentiel de croissance faisant que la taille adulte mesurée est inférieure à la taille adulte prédite (5).

**Tableau 1** Facteurs étiologiques du RCIU

Causes maternelles	Insuffisances placentaires	Causes foetales
État nutritionnel déficient	Réduction du débit Placentaire	Aberrations chromosomiques
Conditions socio-économiques défavorables	Réduction des surfaces d'échanges	Infections congénitales : Rubéole, toxoplasmose, etc
Pathologies chroniques (HTA/Cardiopathies)	Grossesses multiples	Troubles métaboliques
Toxicomanie : opiacés, Alcool, tabagisme	Autres causes	Syndromes dysmorphiques Prader-Willi, Williams etc
Médicaments : warfarin etc..		

**Figure 1** : Etude prospective de 1758 nouveau-nés, examinés à l'âge de 17 ans. Les nouveau-nés dont le poids de naissance était inférieur au P3 étaient définis comme enfants petits pour l'âge gestationnel. Leurs tailles à 17 ans ont été comparées à celles de leurs pairs dont le poids de naissance était approprié à l'âge gestationnel.





Selon les études, 10% à 15% des enfants RCIU ne présentent pas de croissance compensatrice ; ces enfants grandissent sur une trajectoire inférieure à - 2 DS aussi bien durant l'enfance qu'au cours de la puberté (7, 8). Les processus responsables du RCIU de même que ceux qui permettent une croissance compensatrice ne sont que partiellement compris. Hales et Barker ont été les premiers à proposer une explication celle du « thrifty phenotype », ou phénotype économe (9).

Elle consiste à dire que certains événements durant la période foétale tels que des apports nutritifs insuffisants, affectent le développement et la fonction du système endocrinien de manière permanente. L'apport réduit en énergie et en oxygène force le fœtus à rediriger les ressources restantes de manière à préserver le développement et la survie de certains organes vitaux tels que le système nerveux central. Ce principe d'épargne se fait aux dépens non seulement de la croissance corporelle mais aussi aux détriments d'autres organes, comme les reins et le pancréas (10). Ces mécanismes d'adaptation ont des répercussions tout au long de la vie et, en particulier sur le plan métabolique.

## **Impact métabolique**

Même si le retard de croissance staturo-pondéral représente l'élément clinique le plus fréquemment observé chez l'enfant RCIU, le suivi de ces cas bien au-delà de l'âge pédiatrique a permis d'identifier une palette d'atteintes cardiovasculaires et métaboliques. Parmi les divers travaux réalisés, deux études longitudinales (11, 12) ont révélé une corrélation étroite entre le RCIU et l'apparition, parfois chez l'adulte jeune, d'obésité, dyslipidémie, intolérance au glucose, de diabète de type 2, dyslipidémie. A cela s'ajoute une hypertension artérielle précoce et divers accidents cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral précoce, infarctus etc..). L'association de ces troubles est

bien connue sous le terme de syndrome métabolique. A titre d'exemple, il faut citer l'étude de Ravelli et al (13) qui a suivi une cohorte de patients RCIU âgés de 50 ans et qui avaient été exposés à la famine endémique qui frappa les Pays-bas à la fin de la deuxième guerre mondiale : ils ont montré que ces patients présentaient une tolérance glucidique diminuée liée à un hyperinsulinisme et une tendance au surpoids.

En reproduisant chez la ratte gestante un tableau comparable à la famine observée aux Pays-Bas (restriction alimentaire en fin de gestation), le groupe de Paul Czernichow (14) a montré que les ratons présentaient une diminution de la masse cellulaire pancréatique et un trouble du développement des cellules  $\beta$  du pancréas. Leur réalimentation a induit une augmentation de la prolifération cellulaire  $\beta$ , insuffisante toutefois pour restaurer complètement la fonction pancréatique (14).

Il apparaît ainsi que ce trouble de la sécrétion insulinique avec résistance à l'insuline est un point central dans le processus qui peut amener avec le temps au développement d'un diabète insulino-résistant, lui-même associé aux autres troubles métaboliques entrant dans le cadre du syndrome métabolique.

Plus récemment, Jaquet et al (12) ont montré que des jeunes adultes nés RCIU avaient déjà un ratio insuline/glycémie et des triglycérides significativement plus élevés que des sujets témoins c'est-à-dire nés avec un poids de naissance approprié à l'âge gestationnel. Des anomalies comparables ont été observées chez des sujets prépubères ou en début de puberté (15). Enfin, Soto et al (16) ont décrit des troubles métaboliques à un an de vie déjà : ces nourrissons RCIU présentaient non seulement des valeurs d'insuline à jeun élevées mais aussi une diminution de la sensibilité à l'insuline par comparaison avec des enfants de taille et de poids normaux pour l'âge gestationnel.

Cette résistance à l'insuline favorise l'accumulation de graisse et le maintien de la masse musculaire ce qui représente un bénéfice pour la croissance dans un environnement restreint en apport nutritif. En outre, un environnement nutritionnel abondant dans une société propice à la sédentarité initie ou contribue à un cercle vicieux générant une obésité puis un syndrome métabolique (17). Actuellement, on estime que le risque pour un enfant RCIU de développer un tel syndrome à l'âge de 50 ans est majoré de 10 fois en comparaison avec un enfant non RCIU (18). D'autre part, il a été constaté que les enfants avec rattrapage en taille et en poids durant les 2 premières années de vie présentent un hyperinsulinisme clair avec un phénomène de résistance associée (6).

### **Impact sur l'axe somatotrope**

Par la suite il est apparu que le phénomène de résistance à l'insuline pouvait s'observer dans d'autres domaines de l'endocrinologie, concernant en particulier la croissance et l'axe somatotrope. La grande majorité des enfants RCIU ne présentent pas de déficit classique en hormone de croissance (HC). Cependant, des anomalies persistantes de l'axe HC-IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) ont été identifiées.

Le cartilage de croissance est essentiellement sensible à l'IGF-1, une protéine synthétisée principalement au niveau hépatique sous la dépendance de l'HC. Dans la circulation sanguine, l'IGF-1 est lié à 98% à des protéines de transport appelées IGFBP (Insulin-like Growth Factor Binding Protein) en particulier l'IGFBP-3 qui lie 75% de l'IGF-1. Chez l'enfant sain, le taux d'IGF-1 plasmatique est corrélé à une croissance staturale et un gain pondéral normaux (19). La comparaison de la croissance d'enfants sains à celle d'enfants RCIU a fait apparaître des différences significatives : chez l'enfant RCIU, les taux basaux d'HC sont augmentés alors que les valeurs d'IGF-1 et

d'IGFBP-3 sont abaissées : ce tableau suggère une insensibilité relative à l'HC (20, 21). Par ailleurs, une étude récente montre que ces altérations de l'axe HC-IGF-1 semblent persister à plus long terme, avec des valeurs d'IGF-1 plus basses que la norme (22).

Il y a une dizaine d'années, la sécrétion journalière spontanée en HC a été évaluée dans une population avec RCIU : des anomalies ont été observées aussi bien au niveau de la fréquence de pulsation (plus élevée) que de l'amplitude (moindre) des pics sécrétoires. A cela s'ajoute une augmentation de la production basale d'HC, entre les pics sécrétoires (23, 24).

La fonction de l'IGF-1 ne se restreint pas uniquement à réguler la croissance. L'IGF-1 intervient dans l'homéostasie et le métabolisme glucidique en particulier au niveau du muscle, où la densité en récepteur à IGF-1 est élevée (25). Il se pourrait que des valeurs basses d'IGF-1 diminuent la captation périphérique de glucose par hypostimulation ce qui contribuerait au développement d'une élévation de la glycémie qui par la suite pourrait induire une intolérance glucidique puis un diabète si le déséquilibre persiste. Cette hypothèse est soutenue par les résultats de l'étude de Sandhu et al chez l'adulte (26) : sur une période de 5 ans, cette équipe a observé que des taux abaissés d'IGF-1 majorent le risque d'intolérance au glucose ou de diabète de type 2.

## **Historique de l'hormone de croissance**

L'hormone de croissance est un polypeptide sécrété par l'antéhypophyse, qui agit principalement sur la reproduction cellulaire et la croissance. Les premières tentatives de traitement par HC datent des années 60. Les premières préparations d'HC consistaient en extraits d'hypophyses prélevées sur des cadavres humains. L'hormone dite « extractive » a été utilisée jusqu'au milieu des années 80. La quantité d'HC à disposition était limitée. L'observation de

décès de jeunes adultes ainsi traités suite à une démence dégénérative a permis d'isoler la présence d'un prion responsable de la maladie de Creutzfeldt Jacob. En Suisse, L'HC extractive a été remplacée par une hormone biosynthétique dès 1985. Cette évolution majeure sur le plan scientifique et médical a créé une situation permettant des traitements substitutifs virtuellement illimités : au cours des décades suivantes, la disponibilité de l'HC a stimulé la recherche dans diverses pathologies dont la petite taille était un élément majeur ; cela a favorisé notre compréhension de la physiopathologie de certaines d'entre elles dont le RCIU.

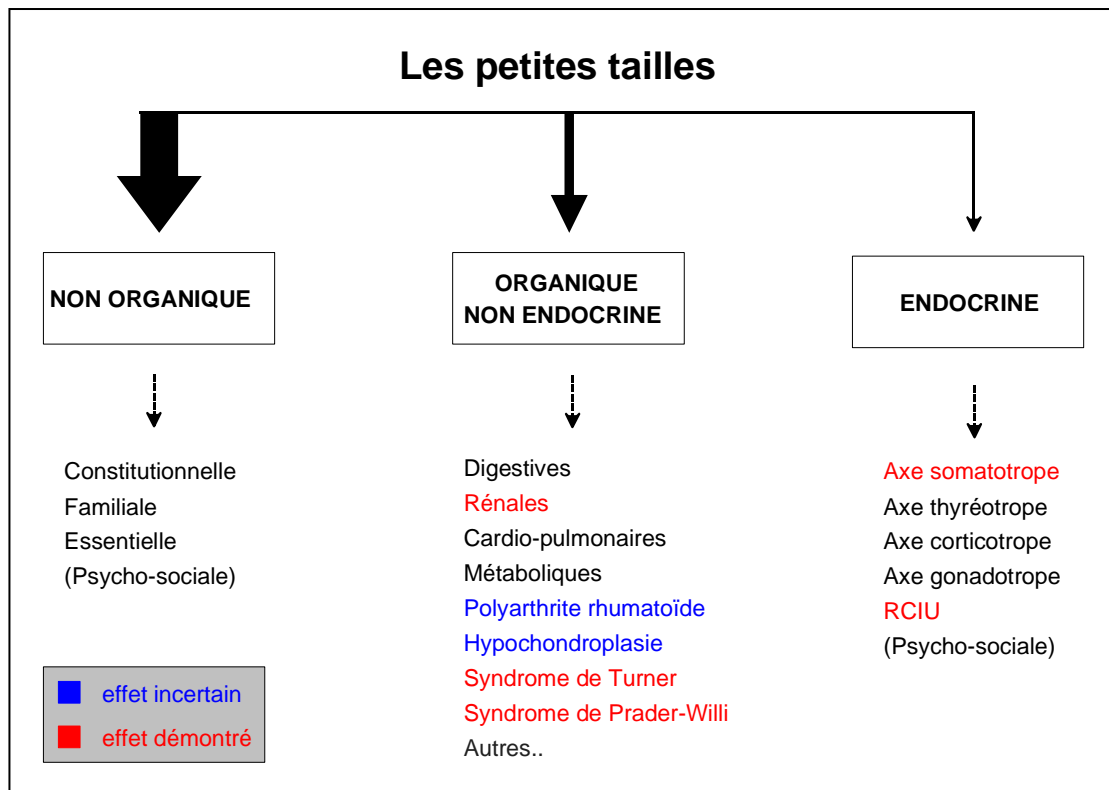
### **Influence de l'hormone biosynthétique sur le traitement**

Dans un premier temps, la disponibilité de l'HC a permis d'optimiser le traitement d'enfants présentant un déficit classique en HC, en particulier en augmentant la dose pubertaire de façon substantielle. Par la suite, diverses situations de petite taille sans déficit classique ont bénéficié d'un traitement par l'HC recombinante telles que le syndrome de Turner, l'insuffisance rénale avant ou après transplantation, le syndrome de Prader-Willi et, plus récemment l'arthrite rhumatoïde : Dans le syndrome de Turner, Rosenfeld et al (27) ont montré que ce type de traitement permettait des gains en taille de l'ordre de 10-15 cm. Un gain significatif a également été observé chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, mais avec des résultats moins importants (28).

La situation du syndrome de Prader-Willi est un peu différente dans la mesure où un petit pourcentage d'entre eux présente un déficit en hormone de croissance. Néanmoins, Carrel et al, dans une étude longitudinale de 4 ans ont montré un gain statural équivalent à celui d'enfants déficients en HC (29). Dans les pays industrialisés, ces nouvelles indications ont été validées par les services de santé.

## Effet de l'HC sur la croissance des enfants RCIU

Le RCIU est l'une des causes courantes de petite taille chez l'enfant (**Figure 2**), puisqu'il est responsable de près de 10-15 % des cas. Le traitement par l'HC a été accepté par la FDA (Food and Drug Administration) en 2001 et par l'EMEA (European Medicine Agency) en 2003.



**Figure 2** : Causes des retards de croissance en fonction de leur fréquence.

De nombreuses études ont confirmé les excellents résultats du traitement par l'hormone de croissance sur les sujets RCIU n'ayant pas effectué de croissance de rattrapage spontanée. Le recul est maintenant suffisant pour évaluer l'impact d'un tel traitement sur la croissance à long terme. Notamment en Hollande avec cette étude (30) où des enfants RCIU ont reçu de l'HC sur une période de 5 ans. La réponse au traitement est impressionnante puisque la taille passe de -2.57 DS à -1.40 DS soit un gain effectif d'environ 15 cm en valeur absolue.

Cela signifie que, dans cette étude, 85 % des enfants traités atteignent une taille adulte supérieure à -2 DS ; la taille adulte est comprise dans les limites de la taille cible parentale pour 98% des sujets. S'agissant d'un phénomène de résistance, les doses utilisées sont supra physiologiques (33 - 67 µg/kg/jour) correspondant à 2 à 3 fois la dose substitutive donnée aux enfants avec un déficit en HC.

Actuellement, il n'existe pas de consensus clair quant au dosage optimal. Une analyse récente de multiples données relatives à la taille adulte suggère que le gain supplémentaire en taille est minime lorsque la dose la plus élevée est utilisée (31). Néanmoins, on sait que plus l'enfant débute le traitement précocement, meilleure est la réponse initiale ainsi que la taille finale. De plus, les enfants avec un déficit de taille majeur en comparaison de la taille parentale moyenne, présentent une réponse sensiblement meilleure à l'HC.

Certaines publications conseillent par conséquent de traiter l'enfant RCIU présentant un déficit de taille modéré (en particulier si l'instauration du traitement est précoce), avec une dose supra physiologique modérée de 33 µg/kg/jour (31). Par contre, les patients RCIU sévèrement touchés (plus de 3 DS) ou débutant le traitement peu avant la puberté devraient bénéficier d'une approche plus intensive (66 µg/kg/jour) pour tirer davantage de bénéfice de la croissance de rattrapage induite par l'HC.

Selon le consensus international, le traitement par HC est indiqué pour des enfants nés avec un RCIU et qui n'ont pas manifesté de rattrapage à l'âge de 3 ans et dont la taille est  $\leq -2$  DS. Ajouté aux critères ci-dessus, le traitement est indiqué seulement si les autres causes de petites tailles ont été exclues : maladies chroniques, affections génétiques, médication inhibant la croissance, déprivation émotionnelle et autres troubles endocriniens. Fait exception le syndrome de Silver Russel (comportant un RCIU) où il a été montré que la thérapie produit une croissance similaire aux enfants RCIU (32).

## **Implication du traitement sur le syndrome métabolique**

L'objectif initial du traitement est de favoriser la croissance staturale pré pubère dans l'idée d'atteindre une taille normale durant l'enfance et la maintenir pour obtenir une taille adulte adéquate pour la taille cible parentale. Indépendamment de cette action fondamentale, l'HC exerce d'autres effets dont plusieurs influent sur le syndrome métabolique. Par exemple, les enfants RCIU présentent des valeurs de tension artérielle significativement plus élevées par rapport à une population standard préalablement au traitement. Sous l'effet de l'HC, la tension artérielle systolique et diastolique a tendance à diminuer et ceci quelle que soit la dose injectée. Cette baisse semble persister 6 mois après l'arrêt de la thérapie (33). Depuis peu, une étude a montré que cette diminution des valeurs semblait se poursuivre 6 ans et demi après l'arrêt de l'HC (34). Ces résultats préliminaires doivent être confirmés à plus long terme.

La préoccupation la plus sérieuse concerne l'effet à long terme de hautes doses d'HC sur la résistance à l'insuline. L'HC tend à réduire la captation du glucose dans les tissus périphériques (35) et de plus favorise la lipolyse (36). L'HC a donc un effet antagoniste de l'insuline avec une réduction de la sensibilité envers celle-ci. Cela est d'autant plus important que enfants RCIU ont au préalable un risque augmenté de développer une résistance à l'insuline et ceci sans traitement hormonal. Néanmoins, cette résistance insulinique inhérente à la thérapie semble moindre par rapport à un enfant qui rattrape sa croissance sans HC (6). Quoi qu'il en soit, diverses études sont rassurantes, tendant à démontrer que les valeurs d'insuline se normalisent à l'arrêt du traitement ceci à court et à long terme (37, 38).

La composition corporelle est aussi influencée par le traitement. De multiples équipes de recherche ont admis que la masse grasse chez le nouveau né RCIU est significativement plus faible que la norme (39) ; lors de croissance de rattrapage spontanée, ces cas ont tendance à augmenter leur masse grasse de



manière proportionnellement plus conséquente (12). L'HC induit une augmentation de la masse maigre (incluant masse musculaire) chez le patient traité. L'évolution de la masse grasse semble diminuer lors de l'instauration du traitement cet effet étant transitoire (30).

## **HC et composition osseuse**

Durant l'enfance et l'adolescence, le développement, la croissance physiologique du squelette de même que le maintien de la masse osseuse dépendent de facteurs endogènes tels que l'imprégnation génique, l'ethnie et le sexe. En outre, des facteurs exogènes tels que la nutrition et l'apport calcique ont un impact significatif. (40). A cela s'ajoute encore l'activité physique qui, suite aux contraintes mécaniques imposées au squelette, permet l'augmentation de la masse et la solidité osseuse. Cependant un des facteurs déterminant demeure le complexe système paracrinien et endocrinien (41). Chez le sujet sain, la croissance osseuse normale augmente régulièrement durant l'enfance et présente une accélération de l'accrétion calcique pendant la puberté pour atteindre le pic de masse osseuse (PMO) en fin de puberté. Il est défini comme étant le point culminant de la densité minérale osseuse (DMO). Même si l'âge exact du PMO connaît une variance individuelle, il a été montré que la période péri pubertaire est responsable d'une part significative du PMO (42). Certaines études estiment que près de 50 % du contenu minéral osseux (CMO en grammes) à l'âge adulte est imputable à cette période relativement brève (43). Dès lors, si le processus physiologique de la maturation osseuse est inadéquat ou insuffisant, un PMO abaissé peut avoir des répercussions importantes puisqu'il est considéré comme un facteur capital déterminant le risque d'ostéoporose et donc de fracture à un âge avancé (44).

L'acquisition de la masse osseuse est soumise à deux mécanismes hormonaux distincts. La croissance prépubertaire est essentiellement sous l'influence de

l'axe somatotrope. L'axe HC/IGF1 a un rôle non seulement dans l'accrétion calcique mais aussi dans la conservation de la masse osseuse ultérieure. La croissance pubertaire représente la somme des effets de l'HC et des stéroïdes sexuels (testostérone, œstradiol) qui, par action directe, accroissent l'apposition périostée rendant l'os plus résistant ; les stéroïdes sexuels stimulent également l'hypophyse à produire plus d'HC et donc d'IGF1 plasmatique.

Quelques études prospectives chez l'être humain corroborent ces observations en montrant une relation entre le taux d'IGF1 circulant et la DMO (45). On pensait que l'activité de l'HC était en grande majorité sous la dépendance de l'IGF1, son principal médiateur. On sait que ceci est partiellement correct puisqu'à la fois l'IGF1 et l'HC ont un effet direct sur le cartilage de croissance par le biais de leur propre récepteur (43). Leur effet est synergique. L'IGF1 agit comme un agent anabolisant en augmentant la synthèse d'ADN et de protéines des ostéoblastes. Ceci est suivi d'une production accrue de collagène qui favorise la croissance longitudinale de l'os (46). L'HC, pour sa part est active en amont de l'IGF1, directement sur les préchondrocytes et en aval indirectement par l'intermédiaire de l'IGF1. En plus de son impact anabolique, l'axe somatotrope stimule aussi l'activation des ostéoclastes et donc en définitive favorise la résorption osseuse, la résultante étant favorable à l'expansion osseuse.

## **Exploration radiologique**

Un certain nombre de techniques radiologiques permettent de mesurer la masse osseuse et la composition corporelle parmi lesquelles l'absorptiométrie biphotonique est devenue incontournable et cela pour de nombreuses considérations techniques et pratiques.

L'absorptiométrie biphotonique ou « *dual energy X-ray absorptiometry* » abrégée DEXA ou DXA est apparue vers la fin des années 80. Elle est basée sur le principe de différence d'absorption de 2 rayons X d'énergie distincte. En mesurant les différences d'absorption des 2 faisceaux, il est possible avec une palette de nuance de gris de déterminer la quantité de minéral dans une région donnée mais aussi de rendre compte de la quantité de tissu adjacent que se soit de la masse maigre ou de la masse grasse. La DEXA est la technique la plus utilisée en raison de sa simplicité d'utilisation, de son côté non invasif et de son faible niveau d'irradiation, comparable à l'irradiation naturelle (47) de certaines régions. Il n'est donc pas surprenant en parcourant la littérature pédiatrique de relever un nombre considérable d'études utilisant cette technique. C'est le cas où la DXA est appliquée chez l'enfant avec déficit en HC. C'est ainsi que la densité minérale osseuse est diminuée de 0.5 DS chez l'enfant souffrant d'un déficit hormonal (48). Malgré la fiabilité de cette technique, il existe encore peu de publications traitant de l'enfant RCIU sous HC, d'où notre intérêt pour cette approche.

## **Objectifs de l'étude**

Le but a été d'évaluer de façon prospective l'impact de l'hormone de croissance sur un groupe de sujets RCIU pendant une période de 3 ans. Le premier volet a consisté à enregistrer les paramètres auxologiques classiques (taille, poids, taille assise, périmètre crânien) et hormonaux (IGF1, IGFBP3). Le deuxième volet a consisté à évaluer le CMO et le DMO dans différentes parties du corps en utilisant la DXA avec comme objectif d'évaluer le retentissement du traitement sur la composition corporelle et la distribution de la masse maigre et de la masse grasse. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la Faculté de Biologie et Médecine de l'Université de Lausanne (protocole n° 30/04). Ce protocole a été expliqué à chaque participant et à ses parents qui ont signé un formulaire de consentement éclairé.

## **Sujets et Méthodes**

### **A) Sujets**

Nous avons étudié 10 enfants prépubères (7 filles et 3 garçons) ayant présenté un retard croissance intra-utérin (RCIU) recrutés dans notre Unité. Au début du traitement, tous les participants étaient âgés entre 7 et 12 ans ( $10.7 \pm 0.7$  ESM). Par RCIU, on entend un enfant dont le poids et/ou la taille de naissance étaient inférieurs à -2DS. Par ailleurs, il n'y avait pas eu de croissance de rattrapage spontané. Le stade pubertaire a été évalué selon les critères de Tanner modifiés par Burr et Sizonenko (49, 50). Les enfants devaient être au stade 1 de Tanner au début de l'étude c'est-à-dire absence de développement pubertaire, notamment absence de seins chez la fille et un volume testiculaire inférieur à 4 ml chez le garçon. Les critères d'exclusion de l'étude comportent tous les troubles endocriniens ou métaboliques, troubles de croissances causés par un autre syndrome exception faite du syndrome de Silver Russel, pas de diabète type 1 chez les parents, ni de diabète gestationnel et enfin pas de traitement susceptible d'interférer avec le traitement d'hormone de croissance.

Un test combiné de stimulation de l'hormone de croissance par arginine-insuline a été effectué : tous les patients ont montré une réponse suffisante (définie comme une valeur  $> 10$  g/l) excluant donc un déficit en hormone de croissance.

### **B) Méthodes**

Sur le plan clinique, chaque sujet a été vu sur une base semestrielle avec des mesures de la taille, taille assise, poids, périmètre crânien, tension artérielle et fréquence cardiaque. L'indice de masse corporelle (BMI) est dérivé de la formule  $BMI = \text{kg}/\text{m}^2$ . Il en a été de même pour le volet hormonal avec des dosages d'IGF1, IGFBP3, HbA1c, glycémie à jeun et insuline. La sensibilité de

l'insuline est estimée en calculant le HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) selon la formule :  $\text{HOMA-IR} = \text{insuline à jeun } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucose à jeun (mmol/L)} / 22.5$ . L'âge osseux (radiographie de la main et du poignet gauche) a été estimé chaque 6 mois selon l'atlas de Greulich-Pyle permettant de calculer la prédiction de taille adulte selon la méthode de Bayley-Pinneau. Le **Tableau 2** résume le groupe étudié.

**Tableau 2** caractéristiques physiques des sujets (moyenne  $\pm$  1 ESM) avant le début du traitement

Genre m/f	3 / 7
Age (an)	10.7 $\pm$ 0.7
Age osseux (an)	8.3 $\pm$ 0.6
Taille (cm)	125.6 $\pm$ 3.4
Taille ESM	-2.5 $\pm$ 0.2
Poids (Kg)	23 $\pm$ 1.5
Poids ESM	-2.2 $\pm$ 0.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	14.4 $\pm$ 0.4
Stade pubertaire	7/3/0 /0/0

ESM = Erreur standard à la moyenne

BMI = Body mass index

Stade pubertaire en nombre P1 /P2 /P3 /P4 /P5.

Le traitement a consisté en HC recombinante (Norditropin SimpleXx®, Novo Nordisk AG, Suisse), administrée par voie sous-cutanée quotidiennement par les patients et/ou par leurs parents au moyen d'un Nordipen® à la dose de 53 - 67  $\mu\text{g/kg/jour}$ . Les doses ont été ajustées tous les 6 mois sur la base du poids et des valeurs d'IGF1 et IGFBP3. Aucun effet secondaire tel que hypertension intracrânienne ou glissement de l'épiphyse fémorale n'a été constaté et l'observance thérapeutique a été satisfaisante en se basant sur l'élévation des taux d'IGF1.

La surface osseuse (SO en m<sup>2</sup>), de même que le CMO (contenu minéral osseux en g) et la DMO (densité minéral osseuse en kg/m<sup>2</sup>) sont mesurés en position de supination par DEXA (Hologic QDR 4500 W). Ces mesures sont effectuées

pour le corps entier, le tronc ainsi que les membres supérieurs et inférieurs avant, ainsi qu'à 12, 24 et 36 mois de thérapie hormonale. La précision du Hologic QDR 4500 W a été démontrée par une étude comparative hollandaise : des mesures répétées sur un fantôme standardisé avec le Hologic QDR 4500 W a révélé un coefficient de variation inter mesures compris entre 0.3% et 1.3% sur la colonne lombaire (51). En parallèle, la masse grasse et la masse maigre sont évaluées selon la même technique radiologique.

## **Statistiques**

Tous les calculs ont été effectués avec le programme Systat 7.0 (SPSS Inc, Chicago Ill., USA). Chaque patient est son propre contrôle. Les valeurs sont exprimées en moyenne et erreur standard à la moyenne (moyenne  $\pm$  ESM). La recherche de significativité a été faite par analyse de variance (ANOVA) prenant en compte la covariance éventuelle avec tests post hoc selon Bonferroni : les valeurs  $p < 0.05$  sont considérées comme significatives.

## Résultats

L'évolution des données anthropométriques au cours des 3 ans de traitement par l'HC est présentée dans le **Tableau 3**.

**Tableau 3** Evolution des paramètres cliniques des enfants RCIU sous HC

Mois de thérapie	0	12	24	36
AC (an)	10.71 ± 1.80	11.95 ± 1.92	12.83 ± 1.92	13.90 ± 1.70
AO (an)	8.28 ± 0.60	9.70 ± 0.65	11.10 ± 0.75*	12.72 ± 0.82•
Taille (cm)	125.65 ± 3.41	135.90 ± 3.55	143.3 ± 3.80*	151.83 ± 4.28•
Taille DS	-2.55 ± 0.20	-1.85 ± 0.19	-1.46 ± 0.18•	-0.87 ± 0.21•
Poids (kg)	23.01 ± 1.45	28.08 ± 1.88	32.98 ± 2.39*	38.61 ± 3.06•
Poids DS	-2.10 ± 0.15	-1.76 ± 0.16	-1.53 ± 0.17	-1.26 ± 0.24*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	15.02 ± 0.42	15.02 ± 0.42	15.81 ± 0.46	16.52 ± 0.65*
VS (cm/an)	4.63 ± 0.40	9.8 ± 0.68*	8.49 ± 0.95*	6.79 ± 1.29*
PP (kg/an)	0.38 ± 1.48	5.0 ± 0.63*	6.19 ± 1.17*	4.11 ± 0.87
PSD (mm Hg)	57.3 ± 2.19	64.50 ± 2.42	68.6 ± 2.11*	67.25 ± 1.67*
PAM (mm Hg)	73.10 ± 1.89	77.30 ± 2.32	81.9 ± 2.11*	80.75 ± 2.23

Valeur moyenne ± 1 ESM

Les valeurs de p sont toujours en comparaison avec le temps 0 \*= p≤ 0.05 •= p≤ 0.001

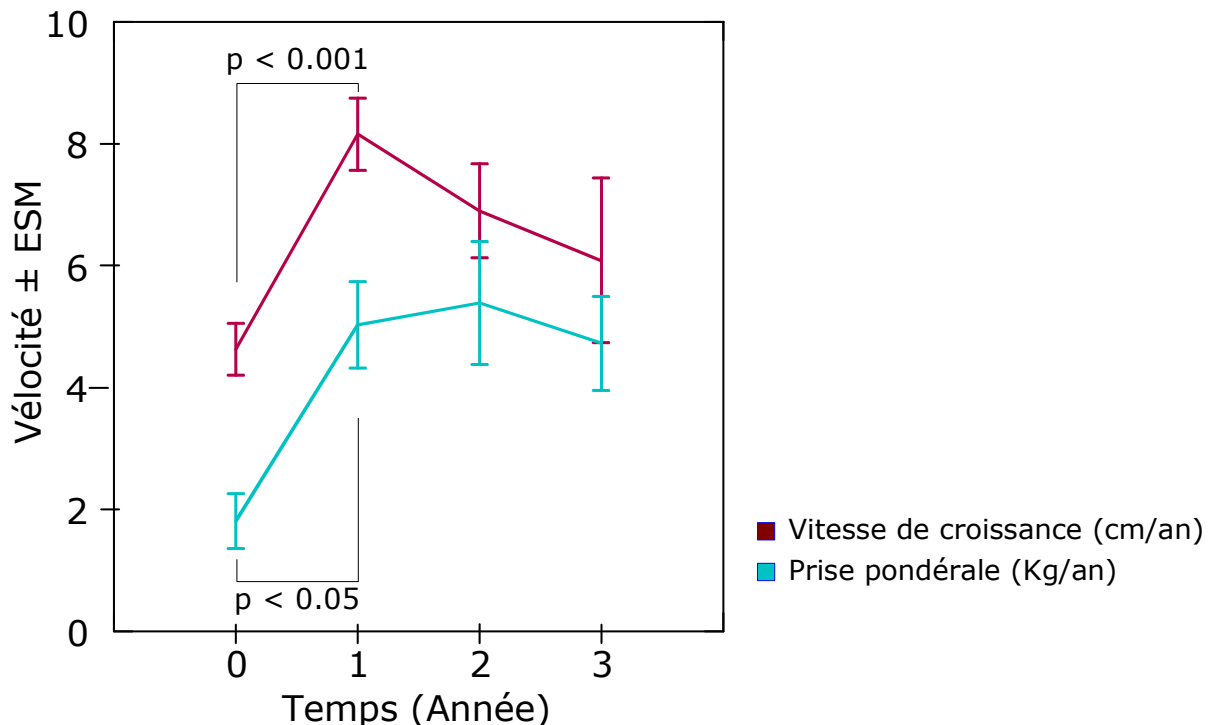
AO = âge osseux ; AC = âge chronologique ; BMI= Indice de masse corporel ; VS= Vitesse staturale ; PP= Prise pondérale ; PSD= pression sanguine diastolique ; PAM=Pression artérielle moyenne

La progression de l'âge osseux est significative à 24 (p≤ 0.05) et 36 mois (p≤ 0.001) et elle reste significative lorsqu'il est corrigé pour l'âge chronologique (p ≤ 0.05). Il existe donc un « rattrapage » de l'âge osseux sur l'âge chronologique avec un écart passant de 2.5 ± 0.3 avant le traitement à 1.4 ± 0.6 à 3 ans de traitement. Ce rattrapage est significatif (p≤ 0.05) après 3 ans. Il existe un gain effectif en taille et en poids, après prise en compte de la variable âge. Les enfants RCIU débutent la thérapie avec une taille moyenne à - 2.55 DS. Le gain en taille est important, passant à - 1.85 ± 0.19 DS puis à -0.87 ± 0.31 DS après respectivement 1 an et 3 ans de traitement. Ce gain est significatif à 2 et 3 ans (p≤ 0.001). Pour ce qui est du poids, la même tendance est observée sauf que la significativité est atteinte après 3 ans de traitement (p≤ 0.05). Après avoir été

stable au cours de la 1ère année de traitement, le BMI s'élève graduellement pour devenir significatif après 3 ans de traitement ( $p \leq 0.05$ ). A noter que la tension diastolique et la pression artérielle moyenne augmentent de manière significative mais évoluent parallèlement aux normes pour l'âge.

La vitesse de croissance staturale est donc fortement accrue en particulier durant la première année de traitement ( $9.8 \pm 0.7$  cm/an) : en comparant avec les valeurs précédant la thérapie ( $4.63 \pm 0.40$  cm/an), il y a plus qu'un doublement de vitesse de croissance. Le bénéfice est pratiquement analogue après 24 mois de traitement. Toutes ces augmentations sont hautement significatives ( $p \leq 0.001$ ). Par comparaison avec les valeurs avant le début du traitement, le gain pondéral moyen est multiplié par 13 ( $0.38 \pm 1.48$  kg versus  $5.0 \pm 0.7$  kg) en fin de première année de traitement et, en conséquence, les résultats sont hautement significatif (voir **Figure 3**).

**Figure 3**



Comme le montre le **Tableau 4**, les valeurs d'IGF1 augmentent les 2 premières années de traitement pour atteindre un plateau à partir de 24 mois. Par contre,



les valeurs d'IGFBP 3 sont en augmentation continue. Toutes les augmentations des facteurs de croissance sont significatives aussi bien à 1 an ( $p \leq 0.05$ ) qu'à 2 et 3 ans ( $p \leq 0.001$ ). Du point de vue métabolique, dès le début du traitement, on observe une élévation de la glycémie, des taux d'insuline et donc du HOMA-IR. Cependant, ces résultats ne sont pas significatifs.

**Tableau 4** Résumé des modifications sérologiques sous traitement

Mois de thérapie	0	12	24	36
IGF1 ( $\mu\text{g/l}$ )	151.1 $\pm$ 18.7	300.7 $\pm$ 21.4*	432.6 $\pm$ 45.4•	424.5 $\pm$ 39.2•
IGFBP3 (mg/l)	3.27 $\pm$ 0.18	4.27 $\pm$ 0.24*	5.52 $\pm$ 0.24•	6.09 $\pm$ 0.33•
Ins ( $\mu\text{U/ml}$ )	11.03 $\pm$ 1.90	19.03 $\pm$ 3.87	34.92 $\pm$ 8.44	34.15 $\pm$ 9.24
Gluc (mmol/l)	4.65 $\pm$ 0.13	4.93 $\pm$ 0.16	4.91 $\pm$ 0.22	5.11 $\pm$ 0.12
HOMA	2.34 $\pm$ 0.45	4.30 $\pm$ 0.93	8.15 $\pm$ 2.39	7.89 $\pm$ 2.68

Moyenne  $\pm$  1ESM

Les valeurs de p sont toujours en comparaison avec le temps 0 \* =  $p \leq 0.05$  • =  $p \leq 0.001$

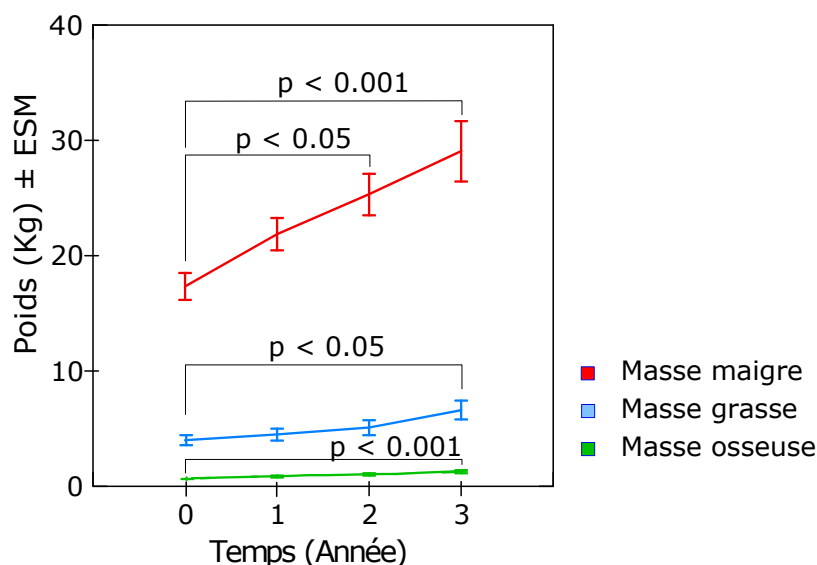
Les résultats sérologiques sont tous en condition à jeun.

**IGF 1** = Insulin-like growth factor 1; **IGFBP 3** = Insulin-like growth factor binding protein 3;

**Ins**= Insuline **Gluc**= glucose ;**HOMA**=Homeostasis model assessment; (U/mmol)

L'analyse de la composition corporelle par DEXA révèle une augmentation de la masse maigre (**Figure 4**) qui reste significative même après correction pour l'âge chronologique.

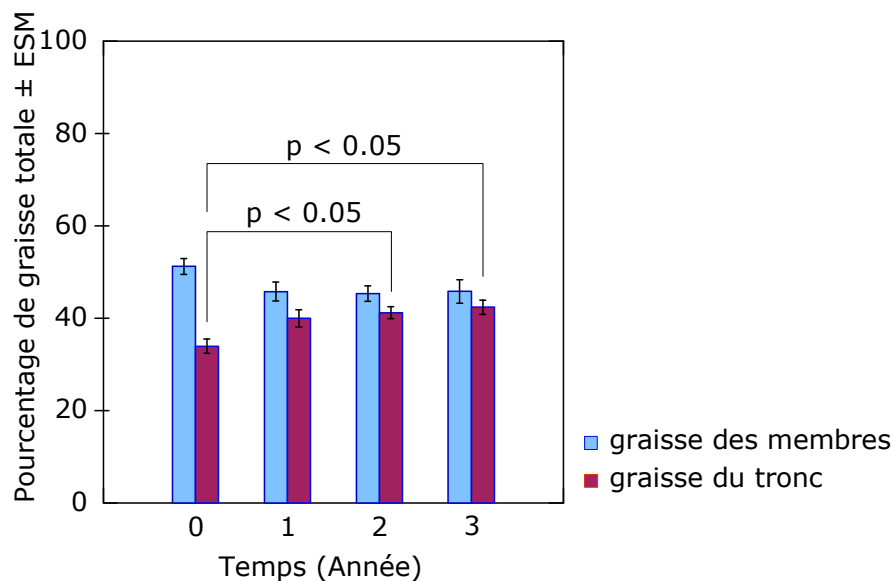
**Figure 4**



Le contenu minéral osseux (CMO) augmente lors de la thérapie ne devenant significatif qu'à partir de 36 mois de traitement ( $p \leq 0.001$ ). La masse grasse augmente également lors du traitement : cependant, lorsqu'elle est comparée au poids total de l'enfant, on observe en fait d'abord une diminution du pourcentage de graisse après 2 ans de traitement (-2.15 %) puis une augmentation après 3 ans de traitement (-0.12 %), atteignant pratiquement les valeurs mesurées au départ du traitement. La masse osseuse augmente également de façon significative notamment en fin de période de traitement ( $p \leq 0.001$ ).

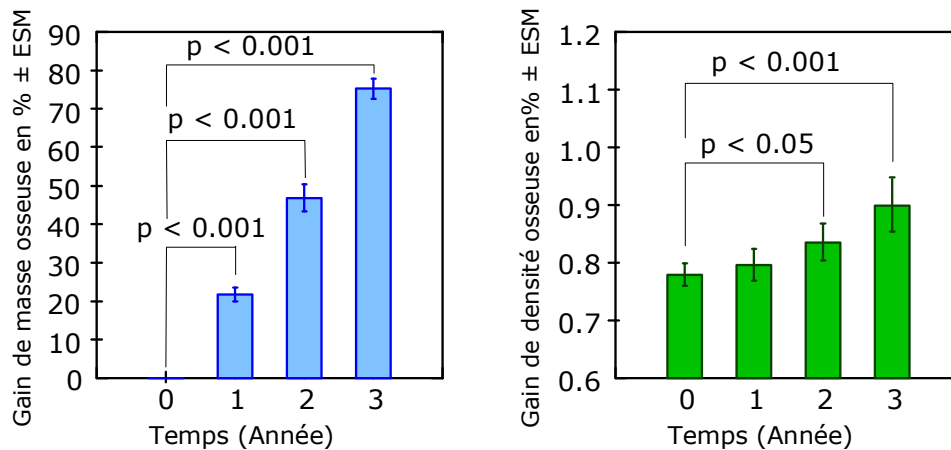
En comparant la répartition de la masse grasse du tronc et des membres en regard de la totalité de la masse grasse totale (cf **Figure 5**), on observe une diminution de la masse grasse des membres qui n'est toutefois pas significative ( $p = 0.25$ ). Par contre, au niveau du tronc, on constate un phénomène inverse avec l'augmentation de la quantité de masse grasse qui est significative déjà après 2 ans de traitement ( $p \leq 0.05$ ) sans modification ultérieure.

**Figure 5**



En comparaison des valeurs de base, le gain en masse osseuse est significatif ( $p \leq 0.001$ ) après 1 an de traitement déjà, même après correction pour l'âge chronologique il reste significatif (**Figure 6**).

**Figure 6**



La densité minérale osseuse (DMO) du corps entier est en augmentation et elle devient significative à partir de 2 ans de traitement ( $p \leq 0.05$ ). Pour les différentes parties du corps (données non montrées), on observe que le CMO et le DMO augmentent constamment et que l'élévation devient significative après 3 ans de traitement pour la colonne vertébrale, les membres, le bassin, et les côtes ; cela reste valable après correction pour l'âge chronologique. Le crâne subit une diminution du CMO et du DMO lors de la première année de thérapie avant de compenser la perte et de présenter un rattrapage non significatif. Le Z-score du CMO se définit comme étant l'écart entre la mesure du patient et la valeur moyenne d'une population standardisée du même âge. Il a tendance à augmenter au cours du traitement sans être significatif. A noter cependant que même avant le début du traitement, les patients ne sont pas ostéopéniques ( $0.9 \pm 0.3$ ).

## Discussion

L'objectif de notre étude a été d'évaluer de façon prospective l'impact d'un traitement par l'hormone de croissance à haute dose sur un groupe de sujets RCIU pendant une période de 3 ans. Le premier volet a consisté à observer l'effet de l'hormone de croissance sur la taille et le poids en corrélant les gains de croissance aux valeurs des facteurs de croissance. Le deuxième volet a recherché l'émergence d'une résistance à l'insuline associée à la dose élevée (environ 2-3 fois la dose substitutive) d'hormone de croissance. Le troisième volet a analysé les variations de composition corporelle induites par le traitement en utilisant l'absorptiométrie biphotonique (DEXA).

Sur le plan auxologique, notre étude montre un gain statural et pondéral significatif dès le début du traitement et se poursuivant durant toute la période de traitement. Ces résultats sont en accord avec les diverses études déjà publiées (30, 31, 54). Dans notre étude, le gain net en taille est en moyenne de 1.78 DS représentant plus de 10 cm, même si nous avons observé une importante variabilité interindividuelle. Dans certaines études avec des traitements de plus longue durée, des gains de l'ordre de 15-17 cm ont été observés (55). La raison de cette variabilité est imprécise : il est probable que le déterminant majeur de la réponse staturale chez l'enfant RCIU soit l'âge auquel la thérapie a débuté. En effet, à dose d'HC équivalente, les enfants ayant commencé la thérapie plus précocement montrent une meilleure croissance de rattrapage, ce qui confirme les observations de Zegher et al (31). Nos patients ont été traités dès l'âge de 8-9 ans, alors qu'il apparaît maintenant que le traitement devrait être débuté dès l'âge de 4 ans. La raison pour laquelle des enfants si jeunes n'ont pas été inclus dans notre étude réside dans le fait que le volet métabolique comportait une calorimétrie indirecte, examen impossible à pratiquer à cet âge.

En outre, une variante génétique sur le récepteur à l'HC a été récemment décrite chez l'enfant RCIU (56). Cela pourrait expliquer une part de la variation interindividuelle : dans 2 cohortes d'enfant de petite taille, traités par hormone de croissance, il a été observé que la délétion de l'exon 3 du gène du récepteur à l'HC était associée à une accélération d'un facteur 1.7-2.0 de la croissance par rapport aux sujets sans délétion (56). Cependant, ces cas semblent rares. Enfin, il faut noter que le diagnostic descriptif de RCIU comprend une très large palette de causes tant maternelles, placentaires que fœtales voire mixtes et qu'il n'est souvent pas possible d'identifier avec précision l'origine du retard de croissance et donc le retentissement sur la croissance ultérieure. Il faut cependant noter que les critères d'inclusion dans l'étude écartaient toutes les formes syndromiques ou les tableaux dysmorphiques.

Chez l'enfant RCIU traité non déficient, on peut s'attendre à une réponse staturale moindre ou équivalente à celle de sujets traités déficients. Dans l'étude de Coutant et al (57) faite chez l'enfant déficient, le gain en taille est d'amplitude comparable ( $1.63 \pm 1.03$  DS vs  $1.68 \pm 0.5$  DS) mais avec une distance à la taille cible parentale plus importante que dans notre étude ( $-1.59 \pm 1.0$  vs  $-0.87 \pm 0.24$  DS). Il faut toutefois être prudent dans la comparaison de ces résultats : l'étude de Coutant et al concerne des enfants de plus petite taille ( $-3.21$  DS  $\pm 0.96$ ) et les doses d'HC étaient moindres. Dans notre cohorte, la réponse au traitement est telle que la taille regagne la norme des enfants français dans le 90% des cas et avec des prédictions de taille adulte adéquate pour la taille parentale.

L'évolution du paramètre « vitesse de croissance moyenne » (figure 1) est marquée par un doublement de sa valeur après une année de traitement ( $4.63 \pm 0.13$  à  $9.8 \pm 0.68$  cm) suivie d'une légère diminution après respectivement 2 et 3 ans de traitement. Ces valeurs sont tout à fait cohérentes avec les résultats

publiés par d'autres groupes comme le montre une méta analyse multicentrique (58). Entre autre, il a été démontré que la vitesse de croissance et le gain de taille exprimé en DS sont dose-dépendants en particulier durant la première année de traitement et avec un impact moindre ultérieurement. Sur la base de ces résultats spectaculaires, la question s'est posée de savoir si les doses élevées d'HC devaient être maintenues tout au long du traitement.

Il a été démontré que l'arrêt trop précoce du traitement était suivi d'une diminution importante de la vitesse de croissance pouvant se traduire par une perte de potentiel de croissance représentant jusqu'à 1 SD en taille finale (54). Le traitement doit donc être maintenu jusqu'à l'obtention de la taille adulte, marquée par une vitesse de croissance inférieure à 1 cm/an ou lorsque l'âge osseux est quasi adulte (15-16 ans chez la fille / 18 ans chez le garçon). A ce propos, la progression de la maturation osseuse devient significative à partir de 3 ans de traitement ( $p \leq 0.05$ ) avec une diminution de l'écart avec l'âge chronologique passant de  $2.5 \pm 0.3$  ans avant le traitement à  $1.4 \pm 0.2$  après 3 ans en notant que la progression de l'âge osseux est d'autant plus importante que le retard de croissance est sévère.

L'un des objectifs de l'étude a été d'analyser les modifications éventuelles de la composition corporelle en parallèle à la croissance. L'enfant RCIU présente des anomalies de la masse grasse décrites très précocement dans la vie (39). Lors de croissance de rattrapage spontanée, la masse grasse augmente de manière conséquente (12). Si l'hormone de croissance est connue pour avoir, entre autre, un effet lipolytique, elle induit aussi une augmentation de la masse maigre. Nous avons donc analysé les modifications corporelles par minéralométrie en corrélation avec l'indice de masse corporelle (BMI).

Le BMI moyen s'élève au cours du traitement, le gain en masse corporelle étant significatif après 2 ans de traitement, mais tout en restant dans le bas de la norme pour les enfants français. Nos résultats montrent une réduction de la

masse grasse en comparaison de la masse corporelle totale au cours des 2 premières années de traitement ( $18.0 \% \pm 1.1$  à 0 an et  $15.8 \% \pm 1.1$  à 2 ans) avant un effet de rebond à 3 ans ( $17.8 \% \pm 1.3$ ). Willemsen et al (52) ont publié des résultats comparables mais avec une diminution légèrement plus précoce de la masse grasse et avec un effet de rebond moins important. Au-delà de 3 ans de traitement, la composition corporelle semble se stabiliser (52). L'intérêt de cette étude est de montrer qu'il existe une relation entre la précocité du traitement et la diminution de la masse grasse, en particulier chez les sujets dont la quantité de masse grasse était supérieure à la norme pour l'âge. Cela suggère que l'instauration précoce du traitement est plus efficace, anticipant des bénéfices sur le plan des facteurs de risque métabolique.

L'une des observations particulièrement intéressantes de notre étude sur le plan physiopathologique est que les modifications de composition corporelle ne sont pas équivalentes selon les parties du corps. D'une part, la première année de traitement est marquée par une légère diminution de la masse grasse des membres (-6%) suivie d'une phase de plateau par la suite. D'autre part, le tronc, donc la graisse abdominale, présente une augmentation constante qui devient significative après 2 ans de traitement ( $p \leq 0.05$ ). Ces observations démontrent que, dans le RCIU, il existe une sensibilité particulière de certains sites à l'HC avec des effets contrastés tantôt anaboliques sur la masse maigre et tantôt lipolytiques. Il se pourrait qu'au niveau abdominal il existe un taux de lipolyse anormalement abaissé qui, dans un premier temps, favorise le dépôt de masse grasse puis, à plus long terme, contribue au développement de l'obésité. Selon Vaag et al (53), la diminution de la lipolyse est également observée chez des patients RCIU non traités avec, comme conséquence métabolique, une accumulation de graisse abdominale. Ces mêmes auteurs ont montré que c'est la graisse centrale (viscérale) qui est primairement associée à la résistance insulinique et au risque de maladies cardiovasculaires plutôt que

la graisse périphérique (sous-cutanée). Ces interprétations doivent cependant être tempérées en raison d'un biais méthodologique : en effet, la densitométrie ne permet pas de distinguer la graisse sous-cutanée de la graisse viscérale.

Les modifications de la masse grasse sont accompagnées d'un effet anabolique conséquent sur la masse maigre, en particulier la masse musculaire ( $17.3 \pm 1.1$  avant traitement versus  $29.2 \pm 2.5$  % à 36 mois). Le gain en masse maigre est significatif à partir de 24 mois, même en écartant la covariance liée à l'âge. Au-delà de 2 ans de traitement, il n'a pas été possible de préciser l'impact respectif de l'HC et de la puberté sur le gain en masse musculaire, environ 1/3 des patients ayant débuté leur puberté à ce moment.

Sur le plan squelettique, le contenu en masse osseuse (CMO) augmente dans toutes les parties du corps, hormis au niveau crânien. Comme on peut s'y attendre, le gain est le plus rapidement significatif au niveau des membres ( $p \leq 0.05$  à 2 ans). La densité en masse osseuse (DMO en  $g/cm^2$ ) évolue favorablement étant significative après 3 ans de traitement. Il est difficile de dissocier et quantifier les effets respectifs de l'HC via son effecteur l'IGF1, de l'amélioration de la masse musculaire et également des modifications de l'intensité de l'activité physique. En effet, les deux derniers facteurs sont eux-mêmes dépendants de l'hormone de croissance que cela soit au travers de l'amélioration de la résistance physique à l'effort et/ou de son effet psychostimulant. Il faut noter que le DMO a tendance à être sous estimé chez le sujet RCIU car cette variable n'est que l'expression d'un rapport entre le CMO et une surface osseuse projetée : cela n'est donc pas, sensu stricto, une véritable densité. Une des seules études publiées dans ce domaine montre des résultats similaires après 3 ans de traitement (52).

Il est souvent décrit dans la littérature que les enfants RCIU (59) non traités présentent une légère ostéopénie avec un score Z généralement inférieur à la norme pour leur âge. Ceci peut être expliqué en partie par le retard parfois



important de la maturation osseuse. Parmi les facteurs candidats, on peut citer une résistance à l'IGF1 et/ou un trouble de l'accrétion calcique liée à des apports nutritionnels insuffisants. Par ailleurs, il faut observer que le traitement par l'HC tend à corriger à la fois l'un et l'autre facteur. Dans notre groupe d'enfants, il n'y avait pas d'ostéopénie avant l'instauration du traitement. Il n'y a pas d'explication évidente à cette différence : parmi les éléments à prendre en compte, il faut citer le fait que les sujets enrôlés dans l'étude ne présentaient pas un RCIU sévère et que les apports calciques des premières années n'ont pas pu être définis.

L'administration chronique de l'HC est connue pour avoir un effet antagoniste de l'action de l'insuline. Cet effet éventuel peut être particulièrement important chez les enfants RCIU : en effet, l'enfant RCIU non traité montre une résistance à l'insuline précoce (16) ayant même été décrite chez le nourrisson. Son effet diabétogène se manifeste d'une part, par une diminution de l'utilisation du glucose en périphérie, et d'autres parts en favorisant la lipolyse (36). L'HC a donc un effet antagoniste de l'insuline avec une réduction de la sensibilité envers celle-ci. Sous traitement, l'insulinémie a augmenté dans les 2 premières années de traitement avant d'atteindre un plateau sans cependant que les augmentations observées soient significatives. La résistance à l'insuline, calculée par l'index HOMA-IR, montre une augmentation également non significative, bien corrélée aux taux d'insuline. Aucun de nos patients n'a développé une intolérance au glucose et donc à fortiori un diabète de type 2 sous traitement. L'interprétation est que la tolérance glucidique s'est maintenue dans la norme grâce à l'augmentation compensatrice de la sécrétion d'insuline. Quant au risque à moyen terme, certaines études montrent que, 6 mois après l'arrêt du traitement, les taux d'insuline élevés tendent à retrouver les valeurs observées avant le traitement (37, 60).

Même si ces premiers résultats sont rassurants, les conséquences à long terme de l'hyperinsulinisme lié au traitement ne sont néanmoins pas connues.

La réponse à la thérapie hormonale est un processus complexe qui est en partie influencée par l'IGF1, un des principaux promoteurs de la croissance durant l'enfance et l'adolescence. Chez l'enfant RCIU qui présente une croissance de rattrapage, il existe une corrélation positive entre l'augmentation des taux d'IGF1 et la vitesse de croissance.

Nos résultats montrent une augmentation rapide des taux d'IGF1 et d'IGFBP3 significative dès la première année de traitement. La dose injectée a été comprise entre 53 et 67  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ , prenant en compte les recommandations de l'EMEA (European medical agency), elles-mêmes basées sur des travaux montrant une augmentation des taux d'IGF1 dépendante de la quantité injectée d'HC (61). Dans notre étude, l'augmentation constatée de l'IGF1 est équivalente à 90% par rapport aux valeurs précédant le traitement à la fin de la première année et à 123% la deuxième année. Le ratio IGF1/IGFBP 3 est significativement augmenté ( $45.2 \pm 4.2$  à la base et  $69.2 \pm 4.3$  à 3 ans) avec comme conséquence une augmentation de l'IGF1 libre circulante, responsable de l'amélioration de la taille. L'impact à long terme d'un tel profil peut soulever une certaine inquiétude dans la mesure où il existe une corrélation entre le taux plasmatique d'IGF1 et le risque de développer divers cancers (colon, prostate etc..) chez la personne âgée. On pense que ce phénomène est dû à l'effet promitotique de l'IGF1, une observation qui n'a pas été confirmée chez l'enfant RCIU traité (62). Il faut noter que, dans notre étude, les taux d'IGF1 mesurés à intervalles réguliers n'ont dépassé les limites normales pour l'âge à aucun moment.

## Conclusion

Notre étude prospective avait pour objectifs d'étudier la tolérance et l'effet auxologique de doses élevées d'hormone de croissance chez des enfants ayant présenté un RCIU, sans autre pathologie susceptible d'interférer avec la croissance. En outre, cette étude voulait préciser le risque métabolique et l'impact sur la masse osseuse. Tous les sujets enrôlés ont été suivis pendant 3 années complètes sans anomalie détectable de l'observance thérapeutique. L'effet sur la taille a été spectaculaire déjà observable après 6 mois de traitement. Le gain en taille permet à la majorité des enfants de rejoindre la norme pour l'âge. Dans notre groupe, il apparaît que plus la thérapie a débuté précocement et meilleur a été le gain statural. Durant le traitement, nous avons observé un impact bénéfique sur la composition corporelle avec un gain plus important en masse maigre qu'en masse grasse, suggérant une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Or, les résultats montrent clairement que les doses élevées d'hormone de croissance ont augmenté la résistance à l'insuline. Cette observation n'est toutefois pas de nature à modifier le traitement puisque les paramètres de mesure de la résistance à l'insuline reviennent rapidement aux valeurs d'avant le traitement (55). L'impact sur le contenu minéral osseux et la densité minérale osseuse est bien présent, comme cela avait été démontré auparavant chez le sujet déficient en hormone de croissance. Nos conclusions sont globalement analogues aux résultats d'autres groupes même s'il est difficile de comparer des travaux hétérogènes en raison des divers facteurs qui influencent la réponse hormonale.

Enfin, la tolérance individuelle au traitement a été excellente et nous n'avons pas observé d'effets indésirables, à l'instar d'autres publications. Il reste à démontrer que les modifications de la composition corporelle induites par le traitement perdurent après l'arrêt du traitement et en conséquence si elles

permettent éventuellement de minimiser de troubles métaboliques l'apparition à long terme chez le sujet né avec un retard de croissance intra-utérin.

## Bibliographie

1. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born caucasian infants at sea level: Standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr*. 1969 Jun;74(6):901-10.
2. Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Davis WW. Growth of infants and young children born small or large for gestational age: Findings from the third national health and nutrition examination survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 Dec;152(12):1225-31.
3. Rapaport R, Tuvemo T. Growth and growth hormone in children born small for gestational age. *Acta Paediatr*. 2005 Oct;94(10):1348-55.
4. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl*. 1997 Nov;423:193-5.
5. Paz I, Seidman DS, Danon YL, Laor A, Stevenson DK, Gale R. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature? *Am J Dis Child*. 1993 Mar;147(3):337-9
6. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: Prospective cohort study. *BMJ*. 2000 Apr 8;320(7240):967-71.
7. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl*. 1994 Apr;399:64,70; discussion 71.
8. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: Do they catch up? *Pediatr Res*. 1995 Aug;38(2):267-71.

9. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20.
10. Bassan H, Trejo LL, Kariv N, Bassan M, Berger E, Fattal A, et al. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. *Pediatr Nephrol.* 2000 Dec;15(3-4):192-5.
11. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ.* 1996 Feb 17;312(7028):406-10.
12. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia.* 2005 May;48(5):849-55.
13. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet.* 1998 Jan 17;351(9097):173-7.
14. Garofano A, Czernichow P, Breant B. Beta-cell mass and proliferation following late fetal and early postnatal malnutrition in the rat. *Diabetologia.* 1998 Sep;41(9):1114-20.
15. Jornayvaz FR, Selz R, Tappy L, Theintz GE. Metabolism of oral glucose in children born small for gestational age: evidence for an impaired whole body glucose oxidation. *Metabolism.* 2004 Jul;53(7):847-51.
16. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: Results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3645-50.

17. Dulloo AG. Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: A thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:90-7.
18. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993 Jan;36(1):62-7.
19. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Dunger D, ALSPAC Study Team. Circulating IGF-I levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1041-4.
20. Deiber M, Chatelain P, Naville D, Putet G, Salle B. Functional hypersomatotropism in small for gestational age (SGA) newborn infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Jan;68(1):232-4.
21. de Zegher F, Kimpen J, Raus J, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Hypersomatotropism in the dysmature infant at term and preterm birth. *Biol Neonate.* 1990;58(4):188-91.
22. Verkauskiene R, Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Smallness for gestational age is associated with persistent change in insulin-like growth factor I (IGF-I) and the ratio of IGF-I/IGF-binding protein-3 in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Oct;90(10):5672-6.
23. Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Sep;80(9):2599-606.

24. Ackland FM, Stanhope R, Eyre C, Hamill G, Jones J, Preece MA. Physiological growth hormone secretion in children with short stature and intra-uterine growth retardation. *Horm Res.* 1988;30(6):241-5.
25. Laager R, Ninnis R, Keller U. Comparison of the effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and insulin on glucose and leucine kinetics in humans. *J Clin Invest.* 1993 Oct;92(4):1903-9.
26. Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, Cruickshank JK, Dunger DB, Wareham NJ. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: A prospective observational study. *Lancet.* 2002 May 18;359(9319):1740-5.
27. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, et al. Growth hormone therapy of turner's syndrome: Beneficial effect on adult height. *J Pediatr.* 1998 Feb;132(2):319-24.
28. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. german study group for growth hormone treatment in chronic renal failure. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28;343(13):923-30.
29. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in prader-willi syndrome: A 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1581-5.
30. Hokken-Koelega AC, van Pareren Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2003;60 Suppl 3:113-4.



31. de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: Height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):e458-62.
32. Albanese A, Stanhope R. GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results. *Horm Res*. 1997;48(4):173-7.
33. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct;85(10):3786-92.
34. van Dijk M, Bannink EM, van Pareren YK, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (sga) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):160-5.
35. Moller N, Butler PC, Antsiferov MA, Alberti KG. Effects of growth hormone on insulin sensitivity and forearm metabolism in normal man. *Diabetologia*. 1989 Feb;32(2):105-10.
36. Ottosson M, Vikman-Adolfsson K, Enerback S, Elander A, Bjorntorp P, Eden S. Growth hormone inhibits lipoprotein lipase activity in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Mar;80(3):936-41.

37. de Zegher F, Ong K, van Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan;87(1):148-51.
38. Bareille P, Azcona C, Matthews DR, Conway GS, Stanhope R. Lipid profile, glucose tolerance and insulin sensitivity after more than four years of growth hormone therapy in non-growth hormone deficient adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Sep;51(3):347-53.
39. Petersen S, Gotfredsen A, Knudsen FU. Lean body mass in small for gestational age and appropriate for gestational age infants. *J Pediatr.* 1988 Nov;113(5):886-9.
40. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Clinical review 117: Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):3951-63.
41. Carrel AL, Allen DB. Effects of growth hormone on body composition and bone metabolism. *Endocrine.* 2000 Apr;12(2):163-72.
42. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: Evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Oct;75(4):1060-5.
43. Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Rogol AD, Lovejoy JC, Sheffield-Moore M, et al. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocr Rev.* 2005 Feb;26(1):114-46.

44. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement. 2000 Mar 27-29;17(1):1-45.
45. Boonen S, Mohan S, Dequeker J, Aerssens J, Vanderschueren D, Verbeke G, et al. Down-regulation of the serum stimulatory components of the insulin-like growth factor (IGF) system (IGF-I, IGF-II, IGF binding protein [BP]-3, and IGFBP-5) in age-related (type II) femoral neck osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1999 Dec;14(12):2150-8.
46. Kassem M, Mosekilde L, Eriksen EF. Growth hormone stimulates proliferation of normal human bone marrow stromal osteoblast precursor cells in vitro. *Growth Regul.* 1994 Sep;4(3):131-5.
47. Fewtrell MS, British Paediatric & Adolescent Bone Group. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: Uses and pitfalls. *Arch Dis Child.* 2003 Sep;88(9):795-8.
48. Bex M, Abs R, Maiter D, Beckers A, Lamberigts G, Bouillon R. The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: A 2-year open randomized controlled multicenter trial. *J Bone Miner Res.* 2002 Jun;17(6):1081-94.
49. Burr IM, Sizonenko PC, Kaplan SL, Grumbach MM. Hormonal changes in puberty. I. correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty, testicular size, and bone age in normal boys. *Pediatr Res.* 1970 Jan;4(1):25-35.
50. Sizonenko PC, Burr IM, Kaplan SL, Grumbach MM. Hormonal changes in puberty. II. correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty and bone age in normal girls. *Pediatr Res.* 1970 Jan;4(1):36-45.

51. Staal KP, Roos JC, Manoliu RA, Kostense PJ, Lips P, Densitometry Study Group. Variations in diagnostic performances of dual-energy X-ray absorptiometry in the northwest of the netherlands. *Osteoporos Int.* 2004 Apr;15(4):335-44.
52. Willemsen RH, Arends NJ, Bakker-van Waarde WM, Jansen M, van Mil EG, Mulder J, et al. Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small-for-gestational-age: Six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Jun 11.
53. Vaag A, Jensen CB, Poulsen P, Brons C, Pilgaard K, Grunnet L, et al. Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:137-43.
54. Fjellestad-Paulsen A, Simon D, Czernichow P. Short children born small for gestational age and treated with growth hormone for three years have an important catch-down five years after discontinuation of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1234-9.
55. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *A.J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3584-90.
56. Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, Tauber M, Goffin V, Bougneres P. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet.* 2004 Jul;36(7):720-4.

57. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM. Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: The influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct;86(10):4649-54.
58. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Chatelain P, Jonsson B, Lofstrom A, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Metanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Suppl.* 1996 Oct;417:27-31.
59. Minton SD, Steichen JJ, Tsang RC. Decreased bone mineral content in small-for-gestational-age infants compared with appropriate-for-gestational-age infants: normal serum 25-hydroxyvitamin D and decreasing parathyroid hormone. *Pediatrics.* 1983 Mar;71(3):383-8.
60. Sas T, Mulder P, Aanstoot HJ, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Feb;54(2):243-51.
61. Boguszewski M, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Nov;81(11):3902-8.
62. Pollak MN. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Novartis Found Symp.* 2004;262:84,98; discussion 98-107, 265-8.

\*\*\*\*\*