

2013-2014

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Rôles du pharmacien
d'officine dans la
délivrance des traitements
par hormone de croissance
chez l'enfant**

MAILLOU Pauline |

Née le 29 Juin 1990 à Angers (49)

Sous la direction de M. le Professeur COUTANT Régis |
Et la co-direction de M. CLERE Nicolas |

Membres du jury |

M. Jardel Alain | Président

Pr. Coutant Régis | Directeur

M. Clere Nicolas | Co-Directeur

Mme Benoit Jacqueline | Membre

Mme Joachim-Flatres Julie | Membre

Soutenue publiquement le :
24 Septembre 2014

2013-2014

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Rôles du pharmacien d'officine dans la délivrance des traitements par hormone de croissance chez l'enfant

MAILLOU Pauline |

Née le 29 Juin 1990 à Angers (49)

Sous la direction de M. le Professeur COUTANT Régis |
Et la co-direction de M. CLERE Nicolas |

Membres du jury |
M. Jardel Alain | Président
Pr. Coutant Régis | Directeur
M. Clere Nicolas | Co-Directeur
Mme Benoit Jacqueline | Membre
Mme Joachim-Flatres Julie | Membre

Soutenue publiquement le :
24 Septembre 2014

 université
angers
UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES
ET INGÉNIERIE DE LA SANTÉ

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Maillou Pauline

déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publié sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Le 20/08/2014

Maillou Pauline

Liste des enseignants

Département Pharmacie

<i>PROFESSEURS</i>	<i>Disciplines</i>
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie
<i>PAST</i>	<i>Disciplines</i>
BRUNA Étienne	Industrie
<i>MAITRES DE CONFERENCES</i>	<i>Disciplines</i>
ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
CORVEZ Pol	Communication - Sémiologie
DERBRÉ Séverine	Pharmacognosie-
ÉVEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie Physiologie
FLEURY Maxime	Immunologie
GUILLET David	Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Disciplines

HELESBEUX Jean-Jacques

Chimie Organique

LANDREAU Anne

Botanique

LARCHER Gérald

Biochimie

MALLET Marie-Sabine

Chimie Analytique et Bromatologie

MAROT Agnès

Parasitologie et Mycologie médicale

PECH Brigitte

Pharmacotechnie

ROGER Émilie

Pharmacotechnie

SCHINKOVITZ Andréas

Pharmacognosie

TRICAUD Anne

Biologie Cellulaire

A.H.U.

Disciplines

SPIESSER-ROBELET Laurence

Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

**PRCE (Professeurs certifiés affectés
dans l'enseignement supérieur)**

Disciplines

GENARD Nicole

Anglais

**ATER (Assistants Enseignement
Supérieur et Recherche).**

Disciplines

DESHAYES Caroline

Bactériologie

PACE Stéphanie

Biophysique - Biostatistiques

Liste des enseignants

Département ISSBA

PROFESSEURS

BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire

MAITRES DE CONFERENCES

BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BILLAUD Sandrine	Immunologie - Parasitologie
CALVIGNAC Brice	Génie des procédés bioindustries
DUBREUIL Véronique	Chimie Analytique
GIRAUD Sandrine	Biologie moléculaire et cellulaire
MILTGEN-LANCELOT Caroline	Management, gestion des organisations de santé
OGER Jean-Michel	Chimie
RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles

PRAG (Professeurs Agrégés)

HANOTTE Caroline	Economie – Gestion
ROUX Martine	Espagnol

PRCE

*(Professeurs certifiés affectés dans
l'enseignement supérieur)*

LECOMTE Stéphane	Anglais
MEENTS Ulrike	Allemand

PAST

DIDIER Alain	Systèmes d'information santé
BERGER Virginie	Sûreté de fonctionnement des études cliniques
BLOUIN Laurence	Management des structures des soins
DELOUIS Anne-Laure	Prévention des risques et sécurité
MASSOT Odile	Prévention des risques, ingénierie bâtiment

MATHIEU Éric
POURIAS Marie-Annick
VERBORG Soisik

Ingénierie de projets dans les domaines de santé
Projets professionnels – Formation continue
Management - Qualité

A mon Directeur de thèse, le Professeur Régis Coutant, chef du service d'endocrinologie pédiatrique du CHU d'Angers

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse et de vous être rendu disponible. Je vous remercie également pour m'avoir ouvert les portes de votre service et accueillie en stage. Votre expertise sur le sujet et votre regard critique m'ont apporté une aide précieuse à la réalisation de ce travail.

A l'ensemble du personnel du service d'endocrinologie pédiatrique du CHU d'Angers

Pour m'avoir accueillie en tant qu'externe en pharmacie lors de ma 5^{ème} année hospitalo-universitaire. Notamment le Dr Natacha Bouhours et le Dr Sylvie Dufresne qui m'ont permis d'assister à leurs consultations, ainsi que les infirmières Valérie et Christilla pour l'ensemble des informations pratiques qu'elles m'ont apportées lors des entretiens d'éducation thérapeutiques qu'elles dirigent.

A mon co-directeur de thèse, Monsieur Nicolas Clere, maître de conférences en physiologie et pharmacologie

Pour m'avoir guidée tout au long de ce travail et encouragée à être toujours plus précise dans mes propos. Votre disponibilité et votre réactivité ont facilité l'avancée de cette thèse.

A mon Président de Jury, Monsieur Alain Jardel, professeur en physiologie

Pour avoir lu et jugé mon travail.

Au membre du jury, Madame Jacqueline Benoit, maître de conférences en pharmacologie et pharmacocinétique

Pour avoir lu et jugé mon travail.

Au membre du jury, Madame Julie Joachim-Flatres, pharmacien d'officine à Bouchemaine

Qui restera pour moi un modèle de courage et de passion pour ce métier. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi. Merci encore pour ta présence et ton dévouement au cours de cette dernière année.

A Monsieur Mousnier, pharmacien d'officine à Angers et son équipe

Pour m'avoir accueillie au sein de son officine et fait découvrir le métier de pharmacien pendant trois ans.

A Monsieur et Madame Mercier, pharmaciens d'officine à Angers et leur équipe

Pour m'avoir guidée et soutenue pendant le stage de 6^{ème} année. Merci pour votre dynamisme et votre compréhension pendant ces six mois forts en émotions.

A la famille Beugeard-Marsollier dans son intégralité

Pour m'avoir soutenue et accueillie dans leur famille. Je vous aime. Je remercie Sylvie pour la relecture de la thèse et la correction de l'orthographe. Un merci tout particulier à Pierre, pour m'avoir inspiré ce sujet et accepté que je l'accompagne lors de ses rendez-vous médicaux.

« Aux filles » : Anna, Caro, Céline, Delphine, Lucie, Lucie et Soizic

Pour ces six ans de rebondissements et de grands moments. Inséparables jusqu'à la fin. Votre présence et votre soutien ont été primordiaux pendant toutes ces années.

A Jean-Pierre Maudet,

Pour la correction du résumé en anglais et sa présence pendant cette dernière année.

A Marion,

Je serais toujours là pour toi. Je t'aime

REMERCIEMENTS

A Maxime, ma moitié

Pour son extrême patience et son soutien permanent face aux doutes. Heureusement que tu es là au quotidien. Avec tout mon amour.

A ma Maman

Pour avoir fait de moi ce que je suis et avoir toujours cru en moi. Tu es partie bien trop tôt. Tu me manques. J'espère que tu es fière de moi.

TABLE DES MATIERES

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT	3
LISTE DES ENSEIGNANTS.....	4
REMERCIEMENTS.....	8
TABLE DES MATIERES.....	11
TABLE DES FIGURES.....	17
TABLES DES TABLEAUX.....	19
LISTE DES ABREVIATIONS.....	20
INTRODUCTION.....	23
PARTIE A : LA CROISSANCE ET SES TROUBLES.....	25
1. LA CROISSANCE.....	26
1.1. Les phases de la croissance.....	26
1.1.1. La croissance intra-utérine.....	26
1.1.2. La croissance post-natale.....	26
1.1.2.1. La période 0 à 4 ans.....	26
1.1.2.2. La période 4 ans à la puberté.....	27
1.1.2.3. La période pubertaire.....	28
1.2. La croissance osseuse.....	29
1.2.1. La structure osseuse.....	29
1.2.2. Ossification du cartilage de croissance.....	29
1.2.3. La régulation complexe de la croissance osseuse.....	31
2. L'HORMONE DE CROISSANCE.....	33
2.1. La sécrétion de l'hormone de croissance.	33
2.2. Les effets physiologiques de l'hormone de croissance.....	34
2.2.1. Les effets métaboliques.....	34
2.2.2. Les effets anaboliques.....	35
2.2.3. Autre effet.....	36

2.3.	Le récepteur membranaire de l'hormone de croissance.....	38
2.3.1.	Généralités et structure moléculaire.....	38
2.3.2.	Activation du récepteur et fixation des JAK2.....	39
2.3.3.	Les voies de signalisation.....	40
2.3.3.1.	La voie des STATs.....	40
2.3.3.2.	La voie des MAP-kinases.....	42
2.3.3.3.	La voie de la PI3 kinase.....	43
2.3.3.4.	La voie du DAG.....	43
2.4.	Les mécanismes de régulation de la croissance.....	45
2.4.1.	Les modulations physiologiques.....	45
2.4.2.	Les régulations de la sécrétion de GH.....	46
2.4.2.1.	La régulation directe.....	46
2.4.2.2.	La régulation indirecte.....	51
2.4.2.3.	Les facteurs hormonaux.....	51
3.	LES ETIOLOGIES DU DEFICIT EN GH.....	54
3.1.	Les déficits organiques.....	54
3.1.1.	Les déficits congénitaux en hormone de croissance.....	54
3.1.2.	Les déficits acquis en hormone de croissance.....	55
3.2.	Les déficits idiopathiques en hormone de croissance.....	56
3.3.	Le déficit statural idiopathique.....	56
4.	L'ASPECT PSYCHOLOGIQUE DE LA PETITE TAILLE.....	57
4.1.	La petite taille chez l'enfant et l'adolescent.....	57
4.2.	L'incidence d'une petite taille sur la vie en couple et la réussite professionnelle.....	59
5.	LE DIAGNOSTIC DU DEFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE.....	61
5.1.	Dépistage d'un problème de croissance par le médecin généraliste ou le pédiatre.....	61

5.2.	Prise en charge par un pédiatre endocrinologue.....	62
5.2.1.	Les quatre piliers auxologiques.....	62
5.2.1.1.	Evaluation du retard de taille en déviation standard....	62
5.2.1.2.	Calcul de la taille cible.....	63
5.2.1.3.	Mise en évidence d'un retard de croissance intra- utérin.....	63
5.2.1.4.	Analyse des courbes taille/poids l'une par rapport à l'autre.....	64
5.2.2.	Recherche d'une étiologie.....	65
5.2.2.1.	Enquêtes anamnestiques.	65
5.2.2.2.	Examen clinique.....	66
5.2.2.3.	Enquêtes para-cliniques.....	68

PARTIE B : LE TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE

RECOMBINANTE..... 74

1.	LA FABRICATION DE L'HORMONE DE CROISSANCE RECOMBINANTE.....	75
1.1.	Le principe de la technique de l'ADN recombinant chez E. coli.	75
1.2.	Les étapes de la technique de l'ADN recombinant chez E. coli.....	76
1.2.1.	La préparation de plasmides bactériens d'expression, permettant l'insertion puis l'expression du gène codant pour l'hormone de croissance.....	76
1.2.2.	La préparation de répliques du gène codant pour la GH.....	78
1.2.3.	Insertion du gène codant pour la GH dans le plasmide d'expression.	79
1.2.4.	Insertion du plasmide d'expression transformé dans une cellule d'E. coli, et obtention de la protéine d'hormone de croissance recombinante.....	80

2. LES INDICATIONS DU TRAITEMENTS PAR HORMONE DE CROISSANCE CHEZ L'ENFANT.....	82
2.1. Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant.....	83
2.2. L'insuffisance rénale chronique chez l'enfant.....	84
2.2.1. Physiopathologie de l'insuffisance rénale chronique.....	84
2.2.2. Insuffisance rénale chronique et retard de croissance.....	86
2.3. Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel.....	88
2.3.1. Les définitions.....	88
2.3.2. Les multiples étiologies du RCIU.....	89
2.3.3. La mise en place d'un traitement par hormone de croissance..._	90
2.4. Le syndrome de Prader Willi.....	90
2.5. Un déficit en gène SHOX.....	92
2.5.1. Le gène SHOX et son mécanisme d'action.	92
2.5.2. Le déficit en gène SHOX.....	94
2.6. Le syndrome de Turner.....	95
2.6.1. La physiopathologie du syndrome de Turner.....	95
2.6.2. L'origine du retard statural.....	97
3. LES POSOLOGIES ET LES RESULTATS ATTENDUS.....	98
3.1. Les posologies.....	98
3.2. Les résultats attendus.....	100
3.2.1. Etude comparative.....	100
3.2.2. Facteurs influençant les résultats	104
4. LES EFFETS INDESIRABLES.....	105
4.1. Les effets secondaires les plus fréquents	105
4.2. Les effets indésirables nécessitant des précautions d'emploi.....	106
4.2.1. L'étude Américaine NCGS.....	107
4.2.2. Evaluation à long terme de la mortalité : l'étude UE SAGhE.....	110

5. LES SPECIALITES COMMERCIALISEES EN FRANCE, ET LEURS ACCESSOIRES.....	112
5.1. Les cartouches multi-doses.....	112
5.2. Les stylos pré-remplis, multi-doses, jetables.....	114
5.3. Les transjecteurs.....	115
5.4. Les seringues pré-remplies, à usage unique, jetables.....	115
6. L'ASPECT REGLEMENTAIRE.....	117
6.1. Les conditions de prescription.....	117
6.2. Les conditions de dispensation.....	118
6.3. Les modalités de prise en charge.....	119
6.3.1. L'évaluation par la commission de transparence, et le remboursement.....	119
6.3.2. Prise en charge au titre d'une affection de longue durée, hors liste.....	121
PARTIE C : LA PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	122
1. L'ADMINISTRATION	123
2. LA CONSERVATION	125
3. LES VOYAGES.....	125
4. LES EFFETS INDESIRABLES.....	126
5. L'EDUCATION THERAPEUTIQUE	126
CONCLUSION.....	128
BIBLIOGRAPHIE.....	130

ANNEXES	143
ANNEXE 1 : ITINÉRAIRES STATURO-PONDÉRAUX DES GARÇONS DE LA NAISSANCE À 18 ANS EN FONCTION DE L'ÂGE CHRONOLOGIQUE.....	144
ANNEXE 2 : ITINÉRAIRES STATURO-PONDÉRAUX DES FILLES DE LA NAISSANCE À 18 ANS EN FONCTION DE L'ÂGE CHRONOLOGIQUE.....	145
ANNEXE 3 : PARAMÈTRES DE CROISSANCE EN FONCTION DE L'ÂGE GESTATIONNEL.....	146
ANNEXE 4 : EXEMPLE DE COURBE DE CROISSANCE CHEZ UN GARÇON.....	147
ANNEXE 5 : EXEMPLE DE COURBE DE CROISSANCE CHEZ UN GARÇON PRÉSENTANT UN RALENTISSEMENT DE SA VITESSE DE CROISSANCE.....	148
ANNEXE 6 : EXEMPLE DE COURBE DE CROISSANCE CHEZ UNE FILLE PRÉSENTANT UNE CASSURE DE CROISSANCE.....	149
ANNEXE 7 : EXEMPLE DE COURBE DE CROISSANCE CHEZ UNE FILLE QUI NE RATTRAPE PAS UN RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN.....	150
ANNEXE 8 : LES STADES PUBERTAIRES DE TANNER WHITEHOUSE.....	151
ANNEXE 9 : ORDONNANCE DE MÉDICAMENTS, DE PRODUITS OU DE PRESTATIONS D'EXCEPTION (Cerfa 12708*02).....	152
ANNEXE 10 : PROTOCOLE DE SOINS (Cerfa 11626*03).....	153

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : La structure osseuse et la structure du cartilage de croissance.	30
Figure 2 : La structure protéique de l'hormone de croissance.....	33
Figure 3 : Les principaux effets physiologiques de l'hormone de croissance.....	37
Figure 4 : Représentation schématique du gène codant pour le GHR humain.....	38
Figure 5 : Représentation schématique de la structure du récepteur de l'hormone de croissance (GHR).....	39
Figure 6 : Les voies de signalisation cellulaires, activées par la fixation de la GH sur son récepteur au niveau des tissus cibles.....	44
Figure 7 : Les voies de signalisation cellulaires, régulant la sécrétion de GH par les cellules hypophysaires.....	50
Figure 8 : Trois niveaux de régulation de la sécrétion de GH.	53
Figure 9 : Comparaison de la radiographie de la main et du poignet gauche d'une fillette de 10 ans, à droite, et la radiographie standard correspondante issue de l'atlas de Greulich et Pyle, à gauche.....	72
Figure 10 : Cartographie du plasmide pET-3 (Novagen, USA) choisit par le laboratoire Lilly pour la synthèse de son hormone de croissance recombinante.	76
Figure 11 : Préparation du vecteur.....	77
Figure 12 : Principe de la technique de la Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR).....	78
Figure 13 : Insertion du gène codant pour la GH dans le vecteur plasmidique.....	79
Figure 14 : Transformation des cellules d'E. coli par les vecteurs modifiés et expression de la protéine de l'hormone de croissance humaine.....	81
Figure 15 : Localisation du gène SHOX sur les chromosomes sexuels X et Y.....	92
Figure 16 : Représentation schématique du gène SHOX.....	93

Figure 17 : Caryotype monosomique 45, X typique du syndrome de Turner.....	95
Figure 18 : Petite fille présentant un syndrome de Turner.	96
Figure 19 : Radiographie d'un avant bras présentant une déformation de Madelung.....	96
Figure 20 : Exemple de cartouche multi-doses.....	112
Figure 21 : Insertion d'une cartouche multi-doses dans un stylo.....	113
Figure 22 : Exemple de stylo après insertion d'une cartouche multi-doses.....	113
Figure 23: Easypod®	113
Figure 24: One Click®	113
Figure 25 : Norditropine Nordiflex®	114
Figure 26 : Génotonorm Goquick®	114
Figure 27: Cool Klik® 2.....	115
Figure 28: Génotonorm Miniquick®	115
Figure 29 : Zones d'administration des injections sous-cutanées.....	124

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : La taille chez l'enfant de 0 à 4 ans.....	27
Tableau 2 : Les gènes activés par la voie des STATs.....	41
Tableau 3 : Molécules utilisées pour les tests de stimulation de la sécrétion de GH.....	70
Tableau 4 : Indications reconnues par l'AMM pour chaque spécialité de GHR.....	83
Tableau 5 : Valeurs de référence de la créatininémie en fonction de l'âge de l'enfant.....	85
Tableau 6 : DFG moyen selon l'âge de l'enfant.....	85
Tableau 7 : Stade de l'insuffisance rénale en fonction du débit de filtration glomérulaire.....	85
Tableau 8 : Classification des principales étiologies pouvant être à l'origine d'un RCIU.....	89
Tableau 9 : Posologie en fonction de l'indication.....	98
Tableau 10 : Tailles finales des sujets présentant un déficit en hormone de croissance et traités par GH. Principales études publiées à partir de 1997.....	101
Tableau 11 : Tailles finales des filles présentant un syndrome de Turner et traitées par GH. Principales études publiées à partir de 1998.....	102
Tableau 12 : Tailles finales des sujets présentant un retard statural associé à un retard de croissance intra-utérin. Principales études publiées à partir de 1998.....	103
Tableau 13 : Cartouches et dispositifs d'administration correspondants, disponibles en France.....	114
Tableau 14 : Stylos pré-remplis, disponibles en France.....	114
Tableau 15 : Transjecteurs disponibles en France.....	115
Tableau 16 : SMR des spécialités d'hormone de croissance recombinante, depuis Décembre 2011.....	120
Tableau 17 : Niveau d'ASMR des spécialités d'hormone de croissance recombinante, depuis Décembre 2011.....	120

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Acides-aminés
ADN	Acide désoxyribonucléique.
ADNc	ADN complémentaire
ALS	<i>Acid Labile Subunit</i>
AMPc	Adénosine MonoPhosphate Cyclique
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATP	Adénosine triphosphate
BMPs	<i>Bone Morphogenetic Proteins</i>
Cbfa 1	<i>Core-binding factor alpha 1</i>
CHARGE	<i>Coloboma Heart defect Atresia choanae Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness ou</i> Colobome, malformations cardiaques, atrésie choanale, retard de croissance et/ou retard mental, hypoplasie génitale, anomalies des oreilles et/ou surdité.
CRE	<i>C-AMP Response Element</i>
CREB	<i>C-AMP Response Element-binding protein ou protéine se fixant au CRE</i>
CYP 450	Cytochrome P450
DAG	Diacylglycérol
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DPC	Développement Personnel Continu
DS	Déviation Standard
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ERK	<i>Extracellular signal-Regulated Kinase.</i>
FGFs	<i>Fibroblast Growth Factors.</i>
GH	<i>Growth Hormone</i> ou Hormone de croissance.
GHBP	<i>Growth Hormone-Binding Protein</i> ou protéine fixant l'hormone de croissance.
GHD	<i>Growth Hormone Deficiency</i> ou Déficit en hormone de croissance.
GHR	<i>recombinant Growth Hormone</i> ou Hormone de croissance recombinante.
GHR	<i>Growth Hormone Receptor</i> ou Récepteur de l'hormone de croissance.

GHRH	<i>Growth Hormone Releasing Hormone</i> ou Somatolibérine
GHRH-R	<i>Growth Hormone Releasing Hormone-Receptor</i>
GHRP	<i>Growth Hormone Releasing Peptides</i> ou Ghréline
GHRP-R	<i>Growth Hormone Releasing Peptides-Receptor</i>
GLE	<i>Interferon Gamma activated sequence-Like response Element.</i>
GnRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i> ou Gonadolibérine.
Grb2	<i>Growth factor receptor-bound protein 2</i>
GTP	Guanosine TriPhosphate.
HAS	Haute Autorité de Santé.
HI	Hypertension Intra-Crânienne.
IGF- I	<i>Insulin-like Growth Factor I.</i>
IGF-II	<i>Insulin-like Growth Factor II.</i>
IGFBP	<i>Insulin-like growth Factor Binding Protein.</i>
IGFBP3	<i>Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3.</i>
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.
IP3	Inositol triPhosphate.
IRC	Insuffisance Rénale Chronique.
IRM	Image par Résonance Magnétique.
IRS	<i>Insulin Receptor Substrate</i> ou substrat du récepteur à l'insuline.
JAK2	<i>Janus Kinases 2.</i>
kDa	kiloDaltons.
KIGS	<i>Kabi Pharmacia International Growth Study.</i>
MAP-kinases	<i>Mitogen-Activated Protein kinases.</i>
MAPKK	MAP kinase kinases.
MAPKKK	MAP kinase kinase kinase.
MEK	<i>Mitogen-activated Extracellular signal-regulated protein Kinase.</i>
mTOR	<i>mammalian Target Of Rapamycin.</i>
NCGS	<i>National Cooperative Growth Study.</i>
NPY	NeuroPeptide Y.
OAR	<i>Orthopedia Aristaless Rax.</i>
PAG	enfant né Petit pour l'Age Gestationnel.
PAR	<i>PseudoAutosomal Region</i> ou région pseudo-autosomale.

PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> ou Réaction de polymérisation en Chaîne.
PDGFs	<i>Platelet-Derived Growth Factors</i> .
PI3 kinase	Phosphatidyl Inositol 3 –kinase.
PIH	Prescription Initiale Hospitalière.
PIP2	Phosphatidyl Inositol diPhosphate.
PIP3	Phosphatidyl Inositol triPhosphate.
PKA	Protéine Kinase A.
PKC	Protéine Kinase C.
Runx 2	<i>Runt related transcription factor 2</i> .
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin.
SHC	<i>Src Homology 2/α Collagen-related</i> .
SHOX	<i>Short stature HOmeoboX</i> .
SIE	<i>Sis-inducible Element</i> .
SMR	Service Médical Rendu.
SOCS	<i>Suppressors Of Cytokine Signaling</i> .
SOS	<i>Son-Of-Sevenless</i> .
Spi 2.1	Inhibiteur de la Sérine Protéase 2.1.
SPW	Syndrome de Prader Willi.
SST	<i>Growth Hormone Inhibiting Hormone</i> ou Somatostatine.
SST-R	Récepteur de la somatostatine.
STATs	<i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i> .
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
T4L	Tétra-iodothyronine libre.
TGF-β	Transforming Growth Factor Beta.
TRH	<i>Thyrotropin Releasing Hormone</i> ou thyrolibérine.
TRH-R1	<i>Thyrotropin Releasing Hormone Receptor 1</i> .
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i> .
UE SAGHE	<i>European Union's Safety and Appropriateness of Gh treatment in Europe</i> .

INTRODUCTION

L'augmentation constante de la taille moyenne de la population ainsi que notre société moderne qui prône la standardisation et qui laisse peu de place à la différence, sont autant d'éléments qui favorisent la marginalisation des personnes de petite taille. Bien que la petite taille des individus soit dans la majorité des cas liée à l'hérédité, un retard statural important nécessite une exploration approfondie par un pédiatre endocrinologue, afin de mettre en évidence une cause pathologique potentielle.

Depuis de nombreuses années, les équipes médicales proposent une alternative thérapeutique aux enfants présentant un retard statural important lié à un déficit en hormone de croissance physiologique (GHD pour *Growth Hormone Deficiency*). En France, entre 1973 et 1988, l'association France Hypophyse était responsable de l'organisation du traitement des patients par l'hormone de croissance extraite d'hypophyses bovines. Suite au scandale sanitaire, lié à la contamination par des prions pathogènes de cette hormone extractive et responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, les laboratoires pharmaceutiques ont développé des traitements par hormone de croissance recombinante (GHr pour *recombinant Growth Hormone*). Aujourd'hui sept spécialités pharmaceutiques à base d'hormone de croissance de synthèse peuvent être utilisées en France. L'obtention d'une hormone recombinante a permis d'élargir les indications d'utilisation de l'hormone de croissance (GH pour *Growth Hormone*), tout en assurant une sécurité optimale pour le patient.

Le passé sulfureux de ce traitement a marqué les esprits et pose aujourd'hui encore de nombreuses interrogations dans les familles confrontées au traitement. De plus, dans cette période de crise économique et de réduction budgétaire, la prise en charge de ce traitement onéreux par l'assurance maladie est remise en cause, dans certaines indications.

Afin d'obtenir une efficacité optimale de l'hormone de croissance, le patient et sa famille participent à une séance d'éducation thérapeutique, avant l'instauration du traitement. Ce rendez-vous éducatif est organisé au sein du service hospitalier d'endocrinologie

pédiatrique. Bien qu'il présente un contact privilégié avec le patient et sa famille, le pharmacien d'officine, n'est actuellement pas intégré au parcours de soin et délègue bien trop souvent le suivi de ces patients au pédiatre endocrinologue. Dans un contexte d'évolution des missions du pharmacien, quel rôle le pharmacien d'officine peut-il jouer ?

PARTIE A

LA CROISSANCE ET SES TROUBLES

1. LA CROISSANCE [1 – 5].

La croissance est un processus physiologique, qui permet à une personne d'atteindre sa taille adulte grâce à l'allongement des os longs des membres inférieurs, du rachis et de la boîte crânienne. En France, les hommes atteignent en moyenne une taille de 176 cm, contre 163 cm pour les femmes [1].

1.1. Les phases de la croissance.

La croissance débute dès la période intra-utérine et se poursuit de façon continue jusqu'à la fin de la période pubertaire. Cependant, il existe deux phases pendant lesquelles la vitesse de croissance sera plus importante.

1.1.1. La croissance intra-utérine [1, 2].

La croissance intra-utérine est une phase importante du développement et toute atteinte (alcool, tabac, traumatisme, manque d'oxygénation ...) peut potentiellement entraîner une petite taille à l'âge adulte [1]. La croissance intra-utérine est très influencée par des facteurs environnementaux utéro-placentaires, comme les apports nutritionnels via le placenta. L'insuline par ses propriétés anabolisantes et l'*Insulin-like Growth Factor II* (IGF-II), un facteur de croissance, stimulent également la croissance [2].

1.1.2. La croissance post-natale

1.1.2.1. La période 0 à 4 ans [1 – 3].

Pendant les premières années de vie, la vitesse de croissance est forte et se superpose dans les deux sexes [1]. On considère qu'un nouveau-né mesure 50 cm à la naissance, qu'il prend 24 cm la première année, 12 cm la deuxième année, 8,5 cm entre 2 et 3 ans et enfin 6,1cm supplémentaire la quatrième année [1]. Pendant ces quatre années, la nutrition et les hormones thyroïdiennes sont les facteurs qui vont principalement influencer la croissance [2]. Les hormones thyroïdiennes vont favoriser le développement du système nerveux

central par la maturation et la mise en place de connexions neuronales, mais elles permettent aussi la maturation et la différenciation des cellules osseuses [3]. C'est pendant cette période que l'enfant se place sur son couloir de croissance génétique.

Tableau 1 : La taille chez l'enfant de 0 à 4 ans, d'après [1].

AGE	TAILLE THEORIQUE	TAILLE SIMPLIFIEE
Naissance	50cm	50 cm
1 an	74 cm	75 cm
2 ans	85,5 cm	85 cm
3 ans	94 cm	95 cm
4 ans	100,1 cm	1 m

1.1.2.2. La période 4 ans à la puberté [1, 3, 4].

Entre 4 ans et le début de la puberté, la vitesse de croissance ralentit petit à petit : elle passe de 7cm/an à 4ans à 5cm/an chez le garçon vers 11-12 ans et 5,5cm/an chez la fille vers 9-10 ans [1]. A cette période, la croissance dépend principalement des hormones thyroïdiennes, de l'axe somatotrope et du patrimoine génétique [1]. Comme pendant la période nourrisson, les hormones thyroïdiennes stimulent la maturation du système nerveux central, la maturation et différenciation osseuse. Cependant elles exercent en plus, chez l'enfant, une action sur la maturation et l'ossification des cartilages de conjugaison. Ainsi, un déficit en hormones thyroïdiennes peut entraîner un « crétinisme » et un nanisme disharmonieux [3]. L'axe somatotrope *via* l'hormone de croissance et son effecteur l'*Insulin-like Growth Factor I* (IGF-1) stimule la croissance en longueur des os. Enfin, la croissance de l'enfant est génétiquement régulée, afin qu'elle s'inscrive dans un couloir défini en partie par la taille des parents. Plus d'une vingtaine de régions génétiques influençant la taille adulte ont été identifiées aujourd'hui [4].

1.1.2.3. La période pubertaire [1, 2].

C'est pendant la période pubertaire qu'une réelle différence va apparaître entre le garçon et la fille. En effet, c'est à cette période que les hormones sexuelles vont commencer à être produites par les gonades [1, 2].

Chez la fille, le début de la puberté est marqué par l'apparition des seins, qui se développent vers l'âge de 11 ans en moyenne. La vitesse de croissance va alors augmenter progressivement pour atteindre un pic maximal 1 an après le début du développement des seins. La jeune fille va alors présenter une vitesse de croissance de 8 cm en moyenne, pendant cette année-là. L'apparition des règles vers l'âge de 13 ans, signe un ralentissement de la croissance avec la prise d'une petite dizaine de centimètres supplémentaires pour atteindre la taille définitive. Entre 16 et 18 ans, la croissance sera quasiment terminée avec une croissance de 1cm en deux ans. Au-delà, on considère que la croissance de la fille est terminée [1].

Chez le garçon, l'augmentation du volume des testicules annonce le début de la puberté, en général vers 11 ans et demi. S'ensuit une augmentation de la vitesse de croissance, qui atteindra son pic maximal 2 ans et demi plus tard, soit vers 14 ans. Ce pic maximal se traduit par une croissance de 9 cm/an en moyenne. Le jeune garçon continuera de grandir de façon constante jusqu'à l'âge de 17 ans. Puis il ne prendra plus que 1 cm entre 17 et 20 ans. Au-delà de 20 ans, on considérera qu'il a atteint sa taille adulte [1].

1.2. La croissance osseuse [5 – 12].

1.2.1. La structure osseuse [5].

L'os est un tissu conjonctif vivant et dynamique, en perpétuel renouvellement. Dans les os longs, on distingue deux couches osseuses : la couche externe, qui correspond à de l'os compact dense et la couche interne, à de l'os trabéculaire spongieux [5]. Ces couches osseuses sont formées de trois constituants : une matrice extracellulaire (contenant du collagène, de l'acide hyaluronique et de la chondroïtine), des cristaux d'hydroxyapatite qui reposent sur la matrice extracellulaire et des cellules osseuses (ostéoblastes, ostéoclastes, ostéocytes et fibroblastes). La croissance osseuse survient quand la fabrication de la matrice par les ostéoblastes est plus rapide que sa résorption par les ostéoclastes [5].

Les os longs sont décrits comme présentant une diaphyse (partie allongée de l'os) et des épiphyses aux extrémités. La croissance linéaire des os est possible grâce à une structure nommée cartilage de conjugaison (ou plaque épiphysaire ou cartilage de croissance), et localisée à chaque extrémité entre la diaphyse et l'épiphyse [5].

Le cartilage de conjugaison présente une structure complexe mais organisée. On y trouve une matrice extracellulaire cartilagineuse et plusieurs types cellulaires successifs. En effet, les cellules souches présentes dans le cartilage se différencient successivement en chondrocytes, puis en chondrocytes pré-hypertrophiques, et enfin en chondrocytes hypertrophiques, avant de dégénérer.

1.2.2. Ossification du cartilage de croissance [5 – 8].

Au contact de l'épiphyse, on observe une zone de réserve de cellules souches (stem cells). Ces cellules sont destinées à se différencier en chondroblastes. Vient ensuite la zone où les chondrocytes, de forme plate, prolifèrent selon une direction longitudinale, donnant une orientation en colonnes. Les chondrocytes en prolifération ont également la capacité de sécréter la matrice cartilagineuse. Lorsque ces cellules cartilagineuses ont atteint un certain

nombre de divisions, elles perdent leur capacité à proliférer. Elles entrent alors dans la phase de différenciation, identifiable par une augmentation de la taille des chondrocytes. Dans cette zone de transition, les cellules sont alors appelées chondrocytes pré-hypertrophiques. Puis vient la zone de différenciation, proprement dite, où les chondrocytes hypertrophiques sont ronds et produisent de la matrice cartilagineuse. Enfin, on observe une zone où ces chondrocytes hypertrophiques matures dégénèrent, laissant ainsi la place aux ostéoblastes qui vont produire de l'os. Le cartilage de conjugaison est ainsi remplacé par de l'os au niveau de la diaphyse, alors qu'au niveau épiphysaire la prolifération des chondrocytes permet la production de nouveau cartilage. Plus la matière osseuse est synthétisée, plus l'os va s'allonger. On observe donc une augmentation de la taille de l'individu. Les os longs continuent de croître tant que la plaque épiphysaire reste active. Une fois inhibée par les hormones sexuelles, à la puberté, le cartilage de conjugaison est entièrement transformé en os. La diaphyse est alors directement en contact avec l'épiphyse et les deux structures vont fusionner définitivement. La croissance est alors terminée [5 – 8].

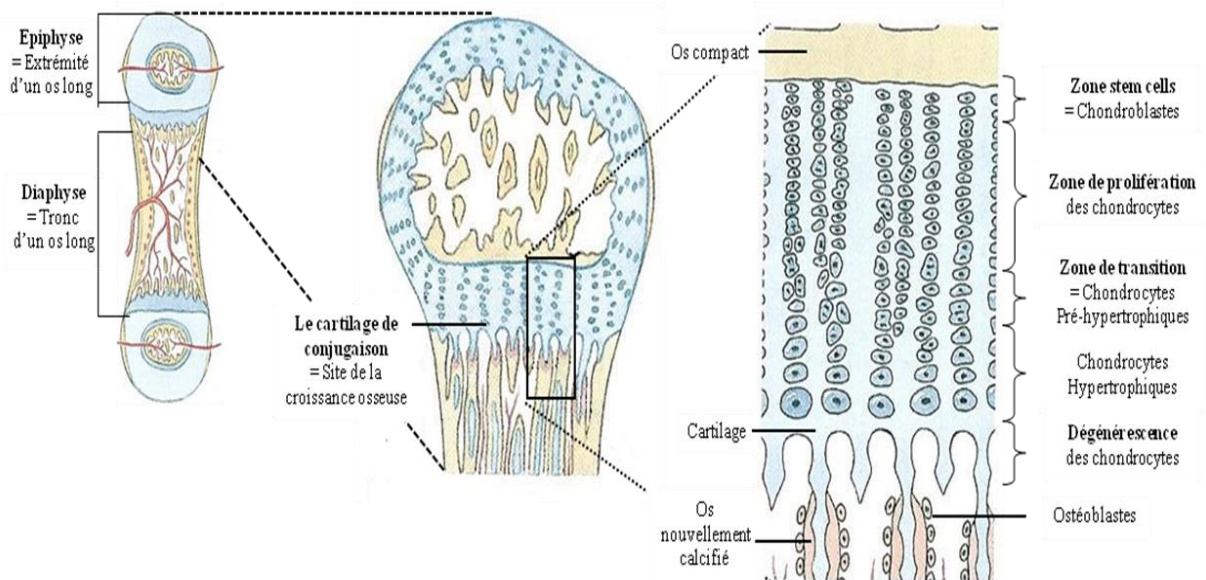


Figure 1 : La structure osseuse et la structure du cartilage de croissance, d'après [5].

1.2.3. La régulation complexe de la croissance osseuse [6, 8 - 12].

La croissance osseuse est un phénomène complexe, soumis à de nombreuses régulations, aussi bien systémiques, par les hormones, que locales, par les facteurs de croissance.

- L'hormone de croissance reste le principal régulateur de la croissance osseuse. Elle peut agir directement sur les cellules du cartilage de croissance ou indirectement par son effecteur, le facteur de croissance : IGF-I. En effet, celui-ci stimule la prolifération des chondrocytes, permettant ainsi la croissance du cartilage de conjugaison. L'IGF-I favorise également la prolifération des ostéoblastes, cellules à l'origine de la synthèse osseuse et augmente la synthèse du collagène de type I, élément essentiel de la matrice osseuse [9, 10].
- Les hormones thyroïdiennes et les hormones sexuelles modulent également la croissance de l'os. Les premières agissent indirectement en stimulant la production de GH et d'IGF-I, mais elles présenteraient aussi une action directe au niveau de la différenciation des chondrocytes hypertrophiques. Les secondes stimulent la croissance osseuse lors de la puberté, et finissent par inhiber l'activité du cartilage de croissance, ce qui entraîne la fusion entre épiphyse et diaphyse. Elles sont donc à l'origine de la fin de la croissance [8].
- Enfin, des études récentes ont permis de mettre en évidence, au niveau local, de nombreux facteurs de croissance. Ces derniers interviendraient pour moduler l'activité des cellules du cartilage de croissance.
 - Les protéines TGF- β (*Transforming Growth Factor Bêta*), stimuleraient la prolifération cellulaire des ostéoblastes et la synthèse du collagène de type I [11, 12].
 - Les BMPs (*Bone Morphogenetic Proteins*), qui appartiennent à la super famille des TGF- β , permettraient la différenciation de cellules mésenchymateuses progénitrices en cellules osseuses, *via* l'expression des facteurs de transcription Cbfa1 (*Core-binding factor alpha 1*) et Runx 2 (*Runt related transcription factor 2*) au niveau des précurseurs ostéoblastiques. Les BMPs favoriseraient aussi l'expression de gènes ostéoblastiques codant pour la phosphatase alcaline et le collagène de type I [11, 12].

La phosphatase alcaline permet la libération de phosphate inorganique nécessaire à la formation des cristaux d'hydroxyapatite, en se liant au calcium [5]. Le collagène de type I est le constituant majoritaire de la matrice extra cellulaire osseuse.

- Les FGFs (*Fibroblaste Growth Factors*), auraient un rôle dans la stimulation de la croissance et de la prolifération cellulaire (ostéocytes et chondrocytes) directement et indirectement en stimulant la production de TGF- β et des IGFs [11, 12].

- Le facteur de croissance PDGFs (*Platelet-Derived Growth Factors*), contrairement aux autres facteurs, stimuleraient la résorption osseuse et diminueraient la synthèse de collagène [11, 12].

2. L'HORMONE DE CROISSANCE

2.1. La sécrétion de l'hormone de croissance [13, 14].

L'hormone de croissance (ou somatotropine) est une protéine codée par le gène hGN-N porté par le chromosome 17. En réalité, ce gène code pour deux acides ribonucléiques messagers (ARNm) traduits en deux protéines distinctes. La première est constituée de 191 acides aminés et deux ponts disulfures et a un poids moléculaire de 22 kilodaltons (kDa). La seconde ne fait que 20 kDa en raison du défaut des acides aminés 32 à 46. La première isoforme porte l'essentiel de l'activité biologique de l'hormone de croissance [13].

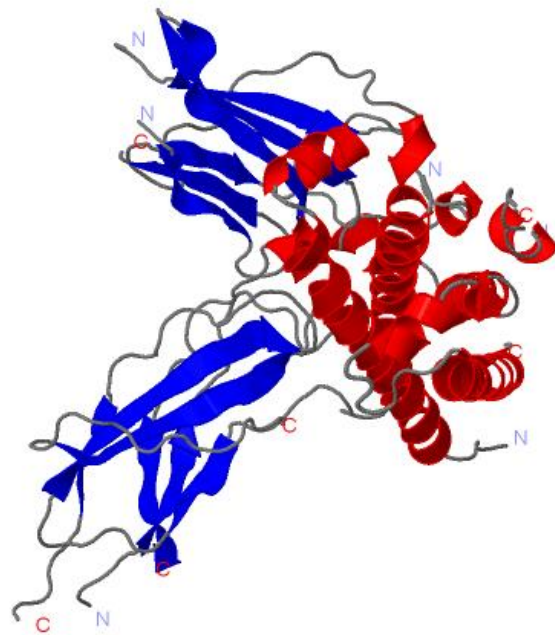


Figure 2 : La structure protéique de l'hormone de croissance [14].

La GH est synthétisée et sécrétée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse (lobe supérieur de l'hypophyse). La sécrétion de GH est pulsatile et nyctémérale. On observe entre 8 à 13 pics par 24 heures, avec une amplitude plus importante pendant les premières heures de sommeil [13]. C'est pourquoi on a coutume de dire que l'on grandit la nuit. Cette

sécrétion pulsatile intervient en réponse à la libération pulsatile d'une hormone hypothalamique, la somatolibérine (ou GHRH pour *Growth Hormone Releasing Hormone*). Enfin, bien que la sécrétion de GH soit moindre à l'âge adulte, sa production reste essentielle chez l'adulte.

Une fois sécrétée, la GH se retrouve dans la circulation générale. On la retrouve alors soit libre, soit liée à des transporteurs [13]. Elle peut être fixée à deux types de protéine :

- l' α 2-macroglobuline
- la *Growth Hormone Binding Protein* (GHBP), issue de la protéolyse du récepteur membranaire de la GH.

2.2. Les effets physiologiques de l'hormone de croissance [13, 15 – 20].

Les effets physiologiques de l'hormone de croissance sont essentiellement métaboliques et anaboliques. Les premiers sont principalement liés à l'action même de la GH. Les seconds sont médiés par son effecteur, l'IGF-I, qui présente une action soit endocrine, soit autocrine et paracrine.

2.2.1. Les effets métaboliques [13, 15 – 17].

Une fois sécrétée par l'hypophyse, la GH diffuse dans l'ensemble de l'organisme. Elle agit alors sur de nombreux tissus cibles, via son récepteur.

Au niveau hépatique, l'hormone de croissance stimule la synthèse et la libération de glucose par le foie. Elle diminue aussi sa captation par les cellules hépatiques [15, 16, 17].

L'hormone de croissance agit également au niveau du tissu adipeux. En effet, elle stimule la lipolyse, par activation de la lipase hormono-sensible. On observe alors une libération

d'acides gras libres qui se retrouvent dans la circulation sanguine. Ces acides gras sont alors convertis en acétyl-CoA, qui est un substrat énergétique.

A long terme, cette stimulation de la lipolyse entraîne une modification de la composition corporelle et notamment une diminution de la masse grasse [16, 17]. Il a été démontré que la fréquence des pulsations de GH est négativement corrélée à la masse corporelle. De même, le taux de sécrétion diminue quand l'indice de masse corporelle augmente [13].

L'hormone de croissance agit également sur les muscles et les organes. En effet, la forte disponibilité en acides gras libres entraîne une diminution de l'utilisation du glucose, à des fins énergétiques, par les muscles. Le glucose reste donc dans la circulation sanguine avant d'être stocké sous forme de glycogène.

L'insulino-résistance induite par la lipolyse entraîne une inhibition de la captation cellulaire du glucose sanguin se traduisant par une augmentation de la glycémie.

Par l'addition de ces deux phénomènes, l'hormone de croissance présente une action hyperglycémiant [16, 17].

La GH présente également une action protidique au niveau musculaire. En effet, elle augmente la disponibilité des acides aminés pour la synthèse protéique, par activation du transport transmembranaire de ceux-ci. De plus, elle stimule la synthèse et l'activité des ribosomes. Elle est donc responsable de l'augmentation de la taille des organes et de la masse musculaire [15, 16].

2.2.2. Les effets anaboliques [15 – 18].

L'hormone de croissance présente également des effets anaboliques, dont la plupart sont médiés par son effecteur, l'IGF-I.

Au niveau hépatique, la GH active la synthèse de l'IGF-I, qui s'avère être un agent mitogène. Celui-ci est déversé dans le sang, où on le retrouve lié à 80% à une protéine : *l'Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3* (IGFBP3). Cette protéine permet le transport de l'IGF-I vers ses cibles, dont le tissu osseux, où il exerce une action endocrine.

La GH présente également un effet anabolique au niveau de l'os en favorisant leur croissance en longueur. Elle stimule la différenciation des chondrocytes jeunes en chondrocytes matures au niveau des cartilages de croissance. Les cellules cartilagineuses vont alors dégénérer laissant la place aux ostéoblastes qui vont y synthétiser de l'os.

La GH favorise également la synthèse et la sécrétion d'IGF-I par les chondrocytes jeunes, lors de leur différenciation en cellules matures. Celles-ci deviennent alors sensibles à l'IGF-I. Au niveau du cartilage, l'IGF-I présente donc une action à la fois endocrine (origine hépatique) ainsi qu'autocrine et paracrine (origine cartilagineuse). En tant qu'agent mitogène, celui-ci stimule la division cellulaire et favorise la prolifération des chondrocytes. En outre, l'IGF-I induit également la prolifération des ostéoblastes, cellules à l'origine de la synthèse osseuse, et augmente la synthèse du collagène de type I, élément essentiel de la matrice cartilagineuse [15 – 18].

Au niveau des muscles et des organes, la GH favorise la synthèse et la sécrétion d'IGF-I, qui va alors avoir une action autocrine et paracrine. En effet, celui-ci stimule la synthèse protéique, favorisant le maintien de la masse musculaire et la croissance des organes.

2.2.3. Autre effet [19].

La GH aurait également des effets sur le système immunitaire. En effet, le récepteur spécifique de la GH (GHR pour *Growth Hormone Receptor*) appartient à la superfamille des récepteurs de cytokines hématopoïétiques de classe I, et il est présent au niveau de la membrane de nombreuses cellules du système immunitaire (lymphocytes B, lymphocytes T ...) [19].

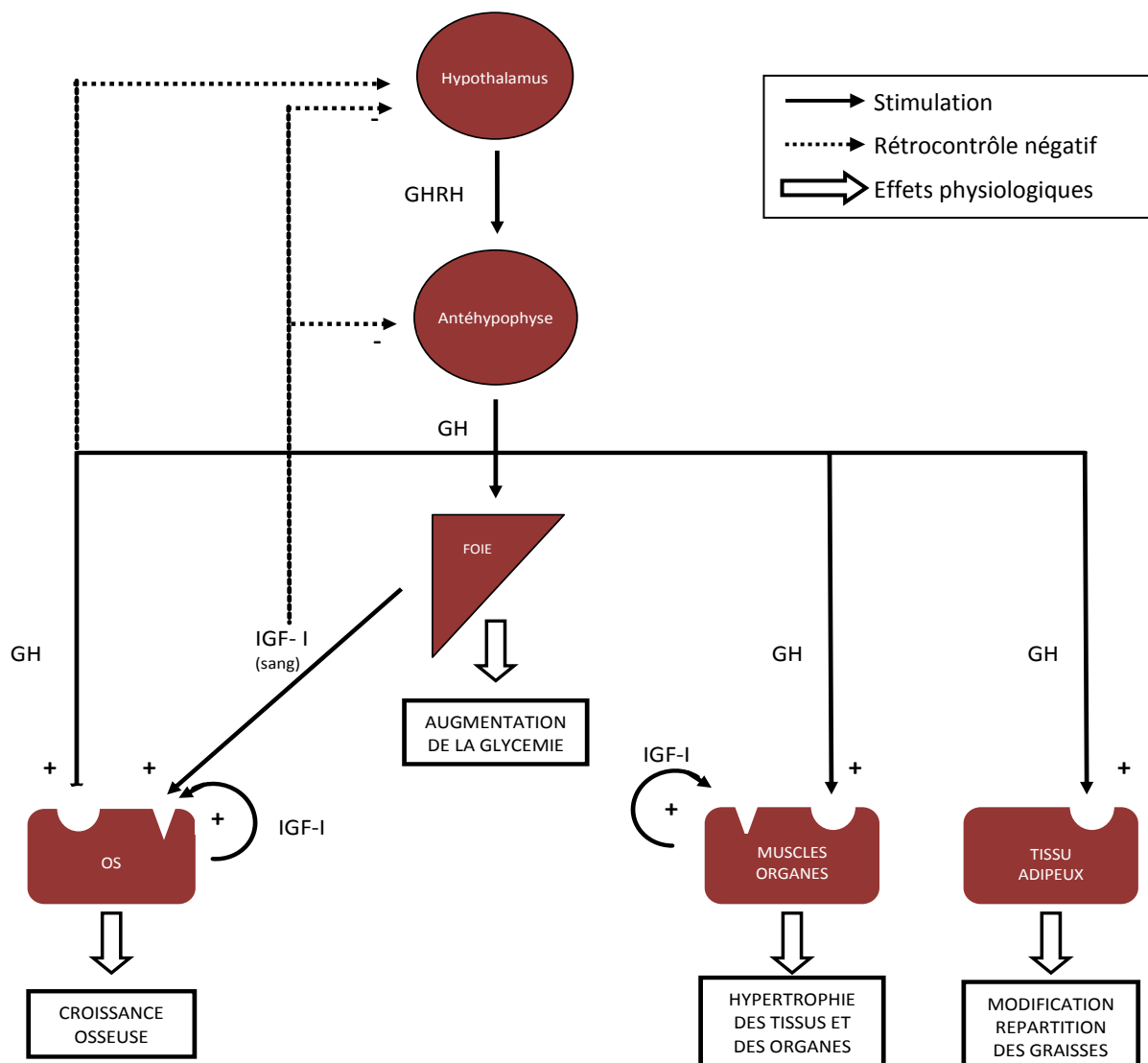


Figure 3 : Les principaux effets physiologiques de l'hormone de croissance, d'après [7, 16, 20].

2.3. Le récepteur membranaire de l'hormone de croissance.

2.3.1. Généralités et structure moléculaire [20 – 27].

L'hormone de croissance agit sur l'organisme *via* l'activation d'un récepteur qui lui est spécifique : le GHR. Celui-ci est présent au niveau de la membrane plasmique de l'ensemble des cellules de l'organisme, sous la forme de dimère.

Il appartient à la superfamille des récepteurs de cytokines hématopoïétiques de classe I. Ces récepteurs présentent la particularité de ne posséder qu'un seul domaine transmembranaire et n'ont pas d'activité enzymatique intrinsèque [21 – 23].

Le GHR est codé par un gène présent au niveau du bras court du chromosome 5. Le gène présente dix exons. Les sept premiers exons codent pour le domaine extracellulaire du récepteur, le codon 8 code pour le domaine transmembranaire et les codons 9 et 10 pour le domaine intracellulaire [24].

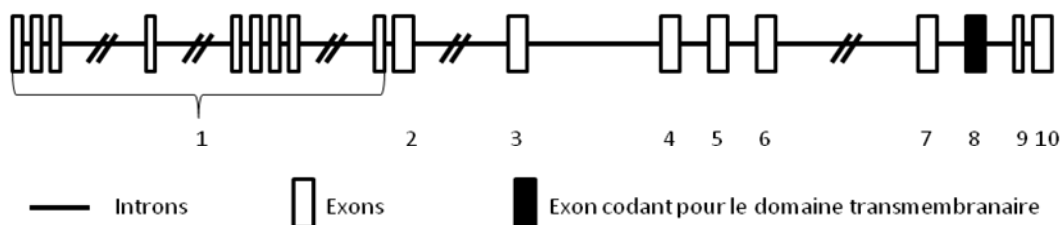


Figure 4 : Représentation schématique du gène codant pour le GHR humain [24].

Le GHR est une protéine de 620 acides-aminés (AA), pesant près de 70 kDa. Il est constitué de trois domaines présentant chacun une localisation et une fonction qui leur sont propres. En effet, le domaine extracellulaire, de 246 AA, permet l'interaction de l'hormone de croissance sur son récepteur. Le domaine transmembranaire, de 24 AA, ne possède qu'un rôle mécanique d'ancrage du récepteur à la membrane plasmique. Enfin, le domaine intracellulaire, de 350 AA, permet l'interaction du GHR avec les protéines de signalisation intracellulaires [21].

Le domaine transmembranaire (24 AA) possède deux motifs particuliers : sept cystéines dont les six premières permettent la formation de ponts disulfures intramoléculaires, ainsi que le motif tryptophane-sérine ou WSXWS (où X est un acide aminé quelconque) [21, 22, 25]. Au niveau du domaine intracellulaire (350 AA), on observe la présence de la boîte 1, région riche en proline, de la boîte 2, ainsi que de nombreuses tyrosines, qui seront impliquées dans l'activation des protéines de signalisation [20 – 23, 25 – 26].

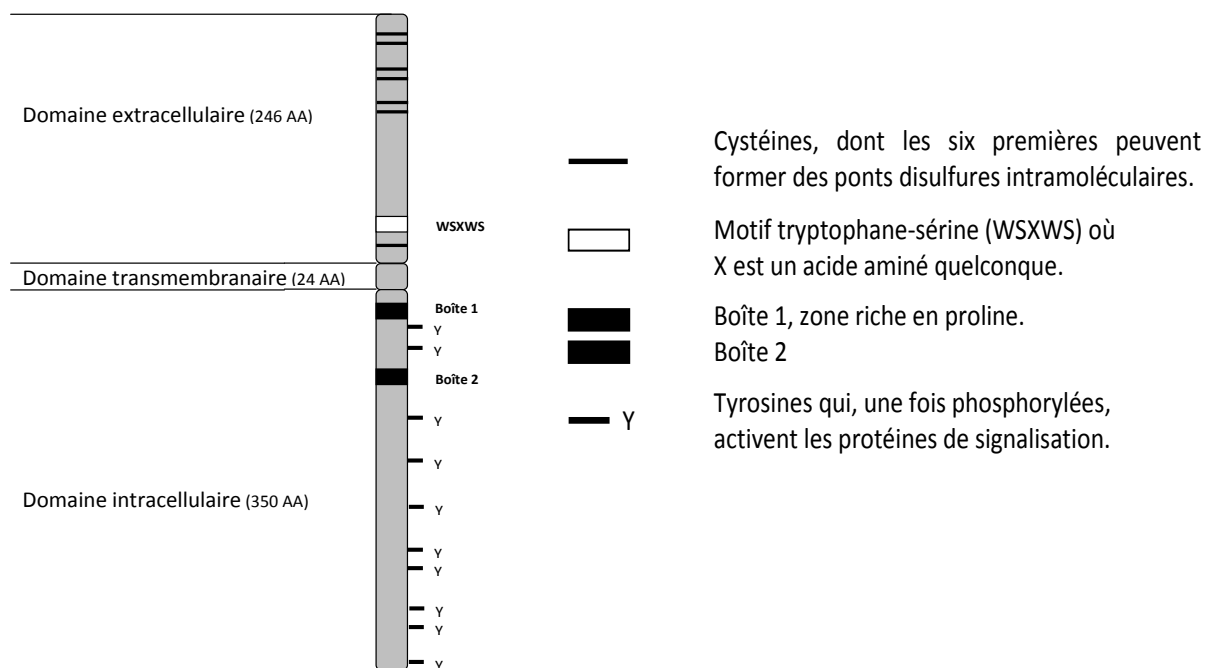


Figure 5 : Représentation schématique de la structure du récepteur de l'hormone de croissance (GHR), d'après [21, 23, 26].

2.3.2. Activation du récepteur et fixation des JAK2 [20 – 23, 25 – 28].

L'hormone de croissance se fixe sur son récepteur cellulaire, sous forme de dimère. Elle interagit alors avec le motif tryptophane sérine (WSXWS) des deux domaines extracellulaires, et induit un changement de conformation par rotation relative des deux chaînes du récepteur. Ce changement de conformation permettrait un rapprochement dans l'espace de deux protéines tyrosine kinases de la famille des *Janus Kinases* (JAK2). Ainsi liées au récepteur, au niveau de la boîte 1 du domaine intracellulaire, les JAK2 subissent une trans-phosphorylation au niveau de leurs tyrosines. Les kinases sont ainsi activées, elles vont ensuite à leur tour phosphoryler les tyrosines du récepteur [20 – 23, 25 – 28].

2.3.3. Les voies de signalisation

Une fois le complexe GHR/JAK2 activé, plusieurs voies de signalisation se mettent en marche au sein de la cellule :

- La voie des protéines STATs (*Signal Transducers and Activators of Transcription*)
- La voie des MAP-kinases (*Mitogen-Activated Protein kinases*)
- La voie de la PI3 kinase (Phosphatidylinositol 3- kinase)
- La voie du DAG (DiAcylGlycérol)

2.3.3.1. La voie des STATs [20 – 23, 25 – 32] :

Les STATs sont des protéines cytoplasmiques qui présentent la capacité de se lier au récepteur de l'hormone de croissance puis de se dimériser, par leur extrémité N-terminale. Ces protéines sont des facteurs de transcription, elles agissent donc sur des cibles d'action nucléaires. Ainsi, elles régulent de nombreux processus cellulaires comme : la croissance, la différenciation, la survie ou encore l'apoptose.

Lorsque le complexe GHR/JAK2 est activé, celui-ci recrute les protéines cytoplasmiques STATs et notamment les isoformes 1, 3, 5a et 5b. Celles-ci viennent alors à proximité du récepteur de l'hormone de croissance où elles sont phosphorylées au niveau de leurs tyrosines par les JAK2. Ainsi activées, les STATs forment des homo- ou des hétéro-dimères. Ces complexes migrent alors dans le noyau, et en se fixant au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN), activent leurs gènes cibles. Les homo- ou hétéro-dimères formés par STAT 1 et 3 se fixent à la région promotrice *Sis-Inducible Element* (SIE) du gène codant pour le facteur de transcription c-fos, dont la principale fonction est l'induction de la transduction de gènes.

Les STATs 5a et 5b forment des dimères qui se lient à l'ADN au niveau de la région GLE (*Interferon gamma activated sequence-Like response Element*) et activent les gènes codant pour diverses protéines comme : la famille des Cytochromes P450 (CYP 450), ALS (*Acid labile subunit*), l'IGF-1, SOCS (*Suppressors Of Cytokine Signaling*), l'insuline ou la Spi 2.1 (inhibiteur de la Sérine Protéase 2.1) [20 – 25, 23 – 28].

Tableau 2 : Les gènes activés par la voie des STATs, d'après [20].

Gène activé par STAT 1 et 3	Facteur de transcription (c-fos)
Gènes activés par STAT 5a et 5b	Famille des cytochromes P 450
	<i>Acid Labile Subunit</i>
	<i>Insulin-like Growth Factor I</i>
	<i>Suppressors of cytokine signaling</i>
	Insuline
	Inhibiteur de la Sérine Protéase 2.1

La voie des STATs aboutit également à l'expression du gène codant pour l'insuline. En effet, l'action hyperglycémique de la GH, stimule la synthèse d'insuline et aboutit à un hyperinsulinisme compensatoire.

C'est par la voie des STATs que l'hormone de croissance induit l'expression de son effecteur, l'IGF-I. Celui-ci agit au niveau de divers tissus cibles. Il stimule, notamment, la croissance osseuse, en favorisant la prolifération et la différenciation des chondrocytes et des ostéoblastes. L'IGF-I joue également un rôle dans le processus d'apoptose des cellules [29].

La voie de signalisation mettant en jeu les STATs permet également l'expression de l'ALS. La protéine ALS présente la faculté de se lier à l'IGFBP (*Insulin like Growth Factor Binding Protein*), par les résidus glycosylés présents au niveau de son extrémité N-terminale. Les charges négatives de l'ALS, lui permettent également de se lier à l'IGF-I. Ainsi, on observe la formation d'un complexe ALS/IGF-I/IGFBP, permettant un allongement significatif du temps de demi-vie de l'IGF-I. En effet, la demi-vie de l'IGF-I libre est de l'ordre de 10 minutes, il passe à 12 heures après complexation avec l'IGFBP et l'ALS. L'ALS présente également une action inhibitrice des effets métaboliques de l'IGF-I, comme l'induction d'hypoglycémies. Une mutation au niveau du gène codant pour l'ALS entraîne un retard de croissance [29, 30].

L'hormone de croissance, par la voie des STATs, stimule l'expression du gène codant pour un inhibiteur de la sérine protéase 2.1. Cette protéase permet la protéolyse de l'IGF-I en DES (1-3) IGF-I, forme encore plus active de la molécule. En inhibant la protéase, la GH régule l'activité et les effets de l'IGF-I, au niveau de l'organisme [31].

L'hormone de croissance, *via* les STATs, permet l'expression du gène codant pour les SOCS. Ces protéines régulent négativement la voie de signalisation JAK2/STATs. Elles permettent ainsi de limiter les effets de la GH et de ces effecteurs, par un feed-back négatif, intracellulaire [32].

2.3.3.2. La voie des MAP-kinases [20 – 23, 26 – 28, 31, 33].

Les MAP-kinases sont des protéines kinases qui s'activent en cascade par phosphorylation. Elles jouent un rôle dans la régulation et la coordination de la prolifération, de la différenciation, de la mobilité et de la survie des cellules.

Tout comme pour la voie des protéines STATs, une fois le complexe GHR/JAK2 activé, celui-ci recrute la protéine adaptatrice SHC (*Src Homology 2/ α Collagen-related*), normalement présente à proximité du GHR. S'ensuit une phosphorylation des résidus tyrosine de SHC par les JAK2. L'activation de SHC permet le recrutement de Grb2 (*Growth factor receptor-bound protein 2*), protéine adaptatrice, et de SOS (*Son-Of-Sevenless*), molécule permettant l'échange de guanosine triphosphate (GTP) avec la protéine G-Ras, à activité GTPase. Cette mobilisation de protéines cytoplasmiques a pour but de transloquer SOS à proximité de Ras et d'entraîner la phosphorylation de cette dernière. La protéine Ras se trouve ainsi liée au GTP et est activée. Ras peut alors, à son tour, activer la Raf, à activité sérine-thréonine kinase, par phosphorylation des résidus tyrosine. Raf est la première kinase de la cascade des trois enzymes rassemblées sous le nom de MAP-kinases, elle a la fonction de MAP-kinase kinase protéine kinase (MAPKKK). Son rôle est d'activer par phosphorylation les protéines MEK1 et 2 (*Mitogene-activated Extracellular signal-regulated protein Kinase*), sérine/thréonine-tyrosine kinases. Venant en seconde place dans la cascade, on les nomme MAP-kinase kinases (MAPKK). Enfin, MEK 1 et 2 activent par double phosphorylation, au niveau des thréonines et tyrosines, les protéines kinases ERK 1 et 2 (p44/42) (*Extracellular signal-Regulated Kinase*). Ces dernières représentent l'ultime maillon de la voie de signalisation de MAP-kinase et sont en conséquent nommées ainsi (MAPK). Les protéines ERK1 et 2 activées peuvent phosphoryler par leur fonction sérine-thréonine kinase de nombreux substrats. Les principaux sont : des phospholipases, des protéines du cytosquelette mais aussi des facteurs de transcription (dont c-fos) permettant une

augmentation de l'expression de gènes cibles. Globalement, les MAPK sont impliquées dans la régulation et la coordination de la prolifération, de la différenciation, de la mobilité et de la survie des cellules.

2.3.3.3 La voie de la PI3 kinase [34 – 38].

La PI3 kinase est une enzyme, qui activée, permet le transfert d'une phosphate entre l'ATP et les phosphatidyl inositol de la membrane.

Les substrats du récepteur à l'insuline (IRS-1 et 2) sont également phosphorylés par le complexe GHR/JAK2. Ils vont alors activer la PI3 kinase, qui va à son tour phosphoryler le lipide membranaire PIP2 (phosphatidyl inositol diphosphate) en PIP3 (phosphatidyl inositol triphosphate). PIP3 permet l'activation par phosphorylation de la sérine-thréonine kinase Akt2, qui phosphoryle à son tour la protéine mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) [34]. Par modulation de la phosphorylation de trois protéines cibles de mTOR (4EBP1, EF2 et la protéine ribosomal S6), on observe que c'est par la voie de PI3 kinase que la GH stimule la synthèse protéique. L'insulino-résistance engendrée par l'action de la GH serait liée à une augmentation de l'expression de la sous unité p85 α de la PI3 Kinase [35]. Mais c'est également via cette dernière qu'on observe une modulation de la capture cellulaire du glucose. La lipolyse liée à l'action de l'hormone de croissance serait due à l'activation de la lipase hormono-sensible par la voie de la PI3 Kinase [34 – 38].

2.3.3.4. La voie du DAG [22, 26].

La phospholipase C activée par une protéine G, transforme le PIP2 en DAG et IP3 (Inositol triPhosphate). Le DAG formé se lie à la protéine kinase C (PKC) et l'active. Cette enzyme va alors inhiber les canaux potassiques. La dépolarisation entraîne l'activation des canaux calciques voltage dépendant. On observe alors une entrée du calcium dans la cellule qui permettra l'activation de cascades de protéines kinases. Cependant, la voie du DAG semble jouer un rôle mineur dans la médiation des effets de l'hormone de croissance.

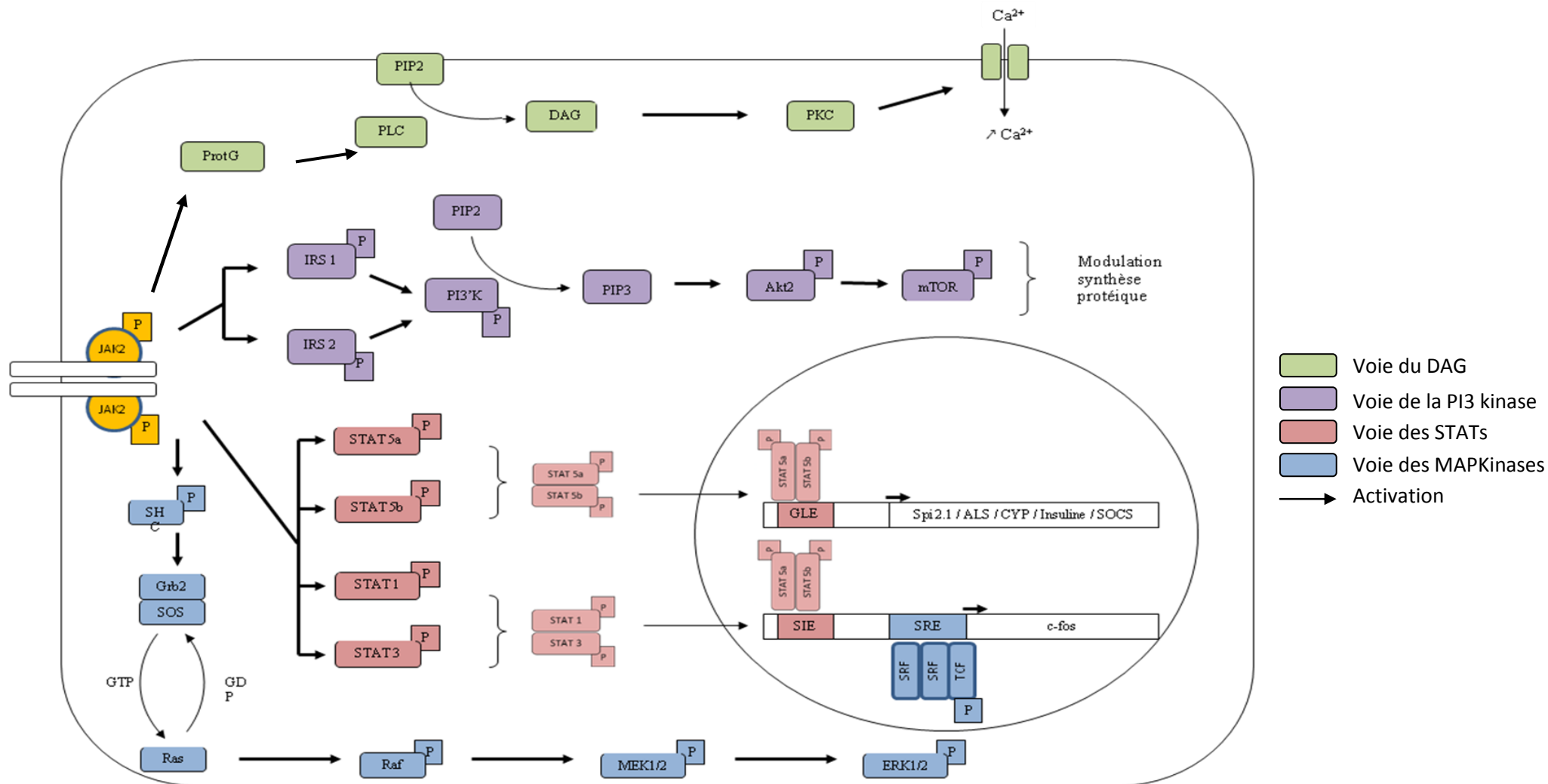


Figure 6 : Les voies de signalisation cellulaires, activées par la fixation de la GH sur son récepteur au niveau des tissus cibles, d'après [20, 26].

2.4. Les mécanismes de régulation de la croissance

2.4.1. Les modulations physiologiques [13, 39].

L'hormone de croissance est sécrétée en permanence. Cependant son taux sanguin fluctue au cours de la journée car au taux basal s'ajoutent des pics de sécrétion tout au long de la journée. La sécrétion d'hormone de croissance varie en fonction de nombreux facteurs physiologiques, notamment l'état de veille ou de sommeil, la prise alimentaire et la composition corporelle, ou encore l'âge et le sexe.

Bien qu'on observe toujours une sécrétion pulsatile de GH pendant la journée, la sécrétion d'hormone de croissance est maximale pendant le sommeil. En effet, l'amplitude et la fréquence des pics de sécrétion sont plus importantes pendant les phases de sommeil lent [13, 39].

La sécrétion de GH dépend également de l'état nutritionnel de l'individu. En effet, elle est plus importante à jeun, et diminue avec l'alimentation. Des médiateurs protéiques d'origine hypothalamo-hypophysaire comme la ghréline, la leptine et le neuropeptide Y (NPY) interviennent dans cette régulation. L'obésité, par une augmentation de la masse grasse, inhibe la libération de GH [13, 39].

La sécrétion d'hormone de croissance n'est pas la même chez la femme et chez l'homme. En effet, les femmes sont plus sécrétrices que leurs homologues masculins. Sur 24h, la sécrétion est supérieure de 50%, avec un plus grand nombre de pics [13, 39].

Enfin, l'âge influe également sur l'importance de la libération de GH. En effet, les pics d'hormone sont plus fréquents chez le nouveau-né, d'où une croissance rapide pendant la première année de vie. Pendant l'enfance, la libération est relativement faible, puis elle augmente à nouveau afin d'atteindre un maximum à la puberté. A l'âge adulte, la sécrétion de GH diminue progressivement jusqu'à atteindre un taux basal faible mais non nul [13, 39].

2.4.2. Les régulations de la sécrétion de GH.

La sécrétion d'hormone de croissance, par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse, est régulée par un ensemble de mécanismes moléculaires complexes. Il existe trois niveaux de régulation :

- la régulation directe
- la régulation indirecte
- la régulation par les modulateurs hormonaux.

2.4.2.1. La régulation directe

Le premier niveau de régulation consiste en une stimulation ou une inhibition de la libération d'hormone de croissance directement par des polypeptides sécrétés par l'hypothalamus et dont les récepteurs sont présents au niveau de la membrane des cellules somatotropes, de l'antéhypophyse.

Deux de ces polypeptides possèdent un rôle essentiel et clairement défini dans la sécrétion de la GH.

La somatolibérine ou GHRH synthétisée et sécrétée de façon pulsatile, par les cellules du noyau arqué de l'hypothalamus, vient se fixer sur son récepteur (*GHRH-R pour Growth Hormone Releasing Hormone-Receptor*) au niveau de la membrane des cellules somatotropes antéhypophysaires [19, 39]. Il s'agit d'un récepteur appartenant à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G_s [19, 39, 40]. L'activation du récepteur entraîne l'activation de la voie de l'adénylate cyclase, ainsi que celle du phosphatidyl inositol/protéine kinase C [13, 40, 41]. La GHRH favorise la transcription de l'IGF-I, effecteur de la GH, et stimule la synthèse et la sécrétion de la GH [13, 40]. La libération pulsatile de GHRH serait à l'origine des pics de libération de GH. La GHRH entraîne également une stimulation de la sécrétion de somatostatine, hormone inhibitrice [40].

La somatostatine (SST ou *Growth Hormone Inhibiting Hormone*) est synthétisée et sécrétée par les cellules des noyaux péri-ventriculaires de l'hypothalamus antérieur [39]. Après sa

libération, elle vient se fixer sur un récepteur membranaire spécifique (SST-R) au niveau des cellules somatotropes (iso-formes SST-R2 et SST-R5) [13, 39]. Ce récepteur appartient également à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, et est couplé à la protéine Gi [13, 39, 40].

Contrairement à la GHRH, la somatostatine va alors, *via* SST-R2 et SST-R5, inhiber la voie de l'adénylate cyclase et ainsi diminuer la libération d'hormone de croissance [13, 40]. Le récepteur SST-R1 peut activer la voie phosphatidyl inositol, entraînant l'inhibition de la sécrétion de *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH), d'insuline et de glucagon [13]. La SST a également la capacité de stimuler la sécrétion de GHRH par l'hypothalamus [13, 41].

Un autre polypeptide hypothalamique présente un rôle dans la stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance par les cellules somatotropes. Il s'agit de la ghréline (GHRP pour *Growth Hormone Releasing Peptides*). Ce peptide est principalement sécrété au niveau gastrique, mais aussi au niveau des cellules du noyau arqué de l'hypothalamus ainsi qu'au niveau hypophysaire [13, 42]. La ghréline va se fixer sur un récepteur spécifique au niveau hypophysaire le GHRP-R (*Growth Hormone Releasing Peptides Receptor*). Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires (superfamille de la rhodopsine) [13], et sont couplés à la protéine Gq [43]. Leur activation engendrerait la stimulation de la voie phosphatidyl inositol/PKC [44]. Elle agirait ainsi de façon synergique avec la GHRH pour stimuler la sécrétion de GH [13, 44].

La thyrolibérine (ou TRH pour *Thyrotropin Releasing Hormone*) est un tripeptide qui présenterait également une activité stimulatrice de la sécrétion de GH. [13] Cependant, cette activité n'est que rarement physiologique. Elle s'exerce plus souvent dans des conditions pathologiques comme l'acromégalie [13, 39]. La TRH exercerait son action par activation de la voie phosphatidyl inositol/PKC *via* son récepteur antéhypophysaire TRH-R1 (Thyrotropin Releasing Hormone Receptor 1) à sept domaines transmembranaires couplé à la protéine Gq [13, 45 – 47].

Les voies de signalisation intracellulaire

Les différents polypeptides hypothalamiques qui régulent directement la sécrétion de GH activent ou inhibent au niveau de la cellule somatotrope hypophysaire diverses voies de signalisation.

La GHRH active la voie de adénylate cyclase/ Protéine kinase A (PKA). La fixation de la GHRH sur son récepteur hypophysaire membranaire active la protéine Gs couplée à ce dernier. La sous-unité α_s de cette protéine permet l'activation de l'adénylate cyclase, enzyme permettant la formation d'adénosyl monophosphate cyclique (AMPC) à partir d'adénosine triphosphate (ATP). L'AMPC ainsi produit active la PKA, qui peut alors migrer jusqu'au noyau pour permettre la phosphorylation d'un facteur de transcription : CREB (*C-AMP Response Element-binding protein*). CREB interagit avec l'ADN, au niveau des éléments de réponse CRE (pour *C-AMP Response Element*) de gènes cibles. Il favorise ainsi la transcription des gènes codant pour la GH et le GHRH-R. Il permet également la prolifération cellulaire par l'activation d'autres facteurs de transcription comme Pit-1 et c-fos. Pit-1 régule la transcription du gène de la GH et du GHRH-R. La GHRH stimule ainsi, par la voie de l'adénylate cyclase, la synthèse de GH et la prolifération des cellules somatotropes hypophysaires [40, 48 – 50].

La GHRH active également, par la fixation sur son récepteur membranaire, la voie de la phospholipase C. La sous-unité α_q , de la protéine G activée et couplée au GHRH-R, active la phospholipase C. Cette enzyme permet l'hydrolyse du PIP2 membranaire en DAG et en IP3 [40, 50]. L'IP3 se fixe alors sur son récepteur au niveau du réticulum endoplasmique. S'ensuit une ouverture des canaux calciques, permettant la sortie du calcium. L'IP3 permet donc d'augmenter la concentration intracellulaire en calcium [51]. Le DAG active la protéine kinase C membranaire. Cette enzyme entraîne l'inhibition des canaux potassiques membranaires. On obtient alors une dépolarisation de la cellule, qui permet l'ouverture des canaux calciques voltage dépendants. Le calcium pénètre dans la cellule [40, 50, 51].

Cette augmentation de la concentration intracellulaire en calcium favorise la sécrétion par exocytose des vésicules de GH.

La GHRP et la TRH lorsqu'elles se fixent sur leur récepteurs activent également la voie de la phospholipase C, stimulant ainsi la sécrétion de GH [40, 45].

La SST présente au contraire une action inhibitrice de la synthèse et de la sécrétion de la GH. En effet, la fixation de SST sur ses récepteurs hypophysaires SST-2 et SST-5, entraîne l'activation de la protéine G couplée à ces récepteurs. La sous-unité α_i de la protéine G va alors inhiber l'adénylate cyclase, inhibant ainsi l'ensemble de la voie de signalisation intracellulaire. La SST inhibe donc la synthèse de la GH [40, 51].

La SST agit également sur la concentration intracellulaire en calcium. En effet, la sous-unité α_q de la protéine G couplée à son récepteur, favorise l'ouverture des canaux potassiques membranaire. On observe alors une fuite de potassium, entraînant une hyperpolarisation cellulaire. Les canaux calciques voltage-dépendants ne sont alors pas activés et ne s'ouvrent pas. Le calcium ne peut donc pas pénétrer dans la cellule. La concentration calcique reste stable, et la sécrétion de GH est inhibée [40, 51, 52].

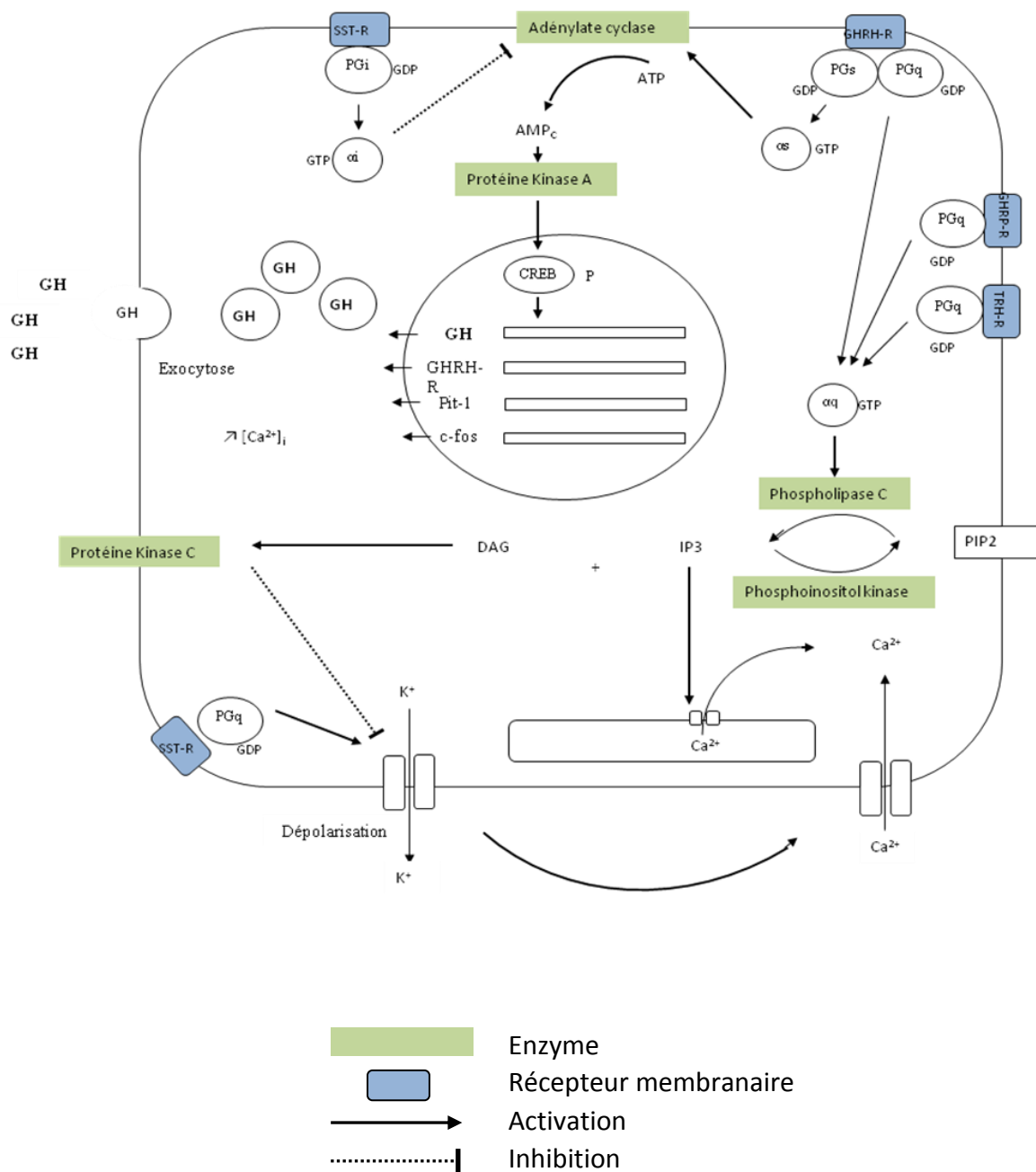


Figure 7 : Les voies de signalisation cellulaires, régulant la sécrétion de GH par les cellules hypophysaires, d'après [40].

2.4.2.2. La régulation indirecte [13, 38, 39].

Le second niveau de régulation est dit indirect, car ce sont des molécules médiatrices qui vont venir stimuler ou inhiber la sécrétion de somatolibérine, somatostatine ou de ghréline. Ces régulateurs sont nombreux. On peut citer : les agonistes β_2 adrénergiques et le neuropeptide Y qui stimulent la libération de SST [13, 38]. Au contraire, l'acétylcholine ainsi que la dopamine vont l'inhiber [13, 39].

L'acétylcholine [13], la galanine [13, 39] et les agonistes α_2 adrénergiques (clonidine) stimulent la libération de GHRH [13, 39], alors que les acides gras libres l'inhibent [13]. Enfin, le jeûne stimule la libération de ghréline hypothalamique et stomacale.

2.4.2.3. Les facteurs hormonaux [13, 45, 46].

Le troisième niveau de régulation dépend des modulateurs hormonaux. En effet, l'axe hypothalamo-hypophysaire est à l'origine de la sécrétion de nombreuses hormones, dont les mécanismes de régulation sont complexes et plus ou moins liés.

Les corticoïdes diminueraient la sécrétion de GH par stimulation de l'action inhibitrice de la somatostatine et par inhibition de la sécrétion des hormones sexuelles [13]. Cependant, les glucocorticoïdes exerceraient principalement leur action directement au niveau des cartilages de conjugaison. En effet, on observe une inhibition de la prolifération et de la différenciation des chondrocytes. La synthèse de matrice cartilagineuse est réduite et le vieillissement des cellules est ralenti. Tous ces effets sont à l'origine d'un possible retard de croissance en cas de corticothérapie au long cours chez l'enfant. Cependant un rattrapage de croissance est possible à l'arrêt de celle-ci [46].

Les hormones thyroïdiennes influent également la croissance. En effet, l'hypothyroïdie comme l'hyperthyroïdie entraînent une diminution de la concentration sanguine en GH et en IGF-I. On observe également une action directe sur les chondrocytes des cartilages de croissance [13, 45].

Les hormones sexuelles jouent un rôle primordial dans la stimulation de la croissance, notamment au moment de la puberté. En effet, l'augmentation du taux sanguin d'œstradiol, lors de la puberté, est corrélée à une stimulation de la production de GH et d'IGF-I. On observe alors une forte poussée de croissance. Cependant l'œstradiol est également responsable de l'arrêt de la croissance par inhibition à terme de l'activité des cartilages de conjugaison, rendant possible la fusion entre les épiphyses et la diaphyse des os longs [13].

La leptine qui est une hormone anorexigène jouerait un rôle dans la régulation de la sécrétion de GH. En effet, cette hormone inhibe les neurones hypothalamiques à NPY, qui stimule la sécrétion de somatostatine inhibitrice [13]. La leptine exercerait également une action directement au niveau du tissu osseux.

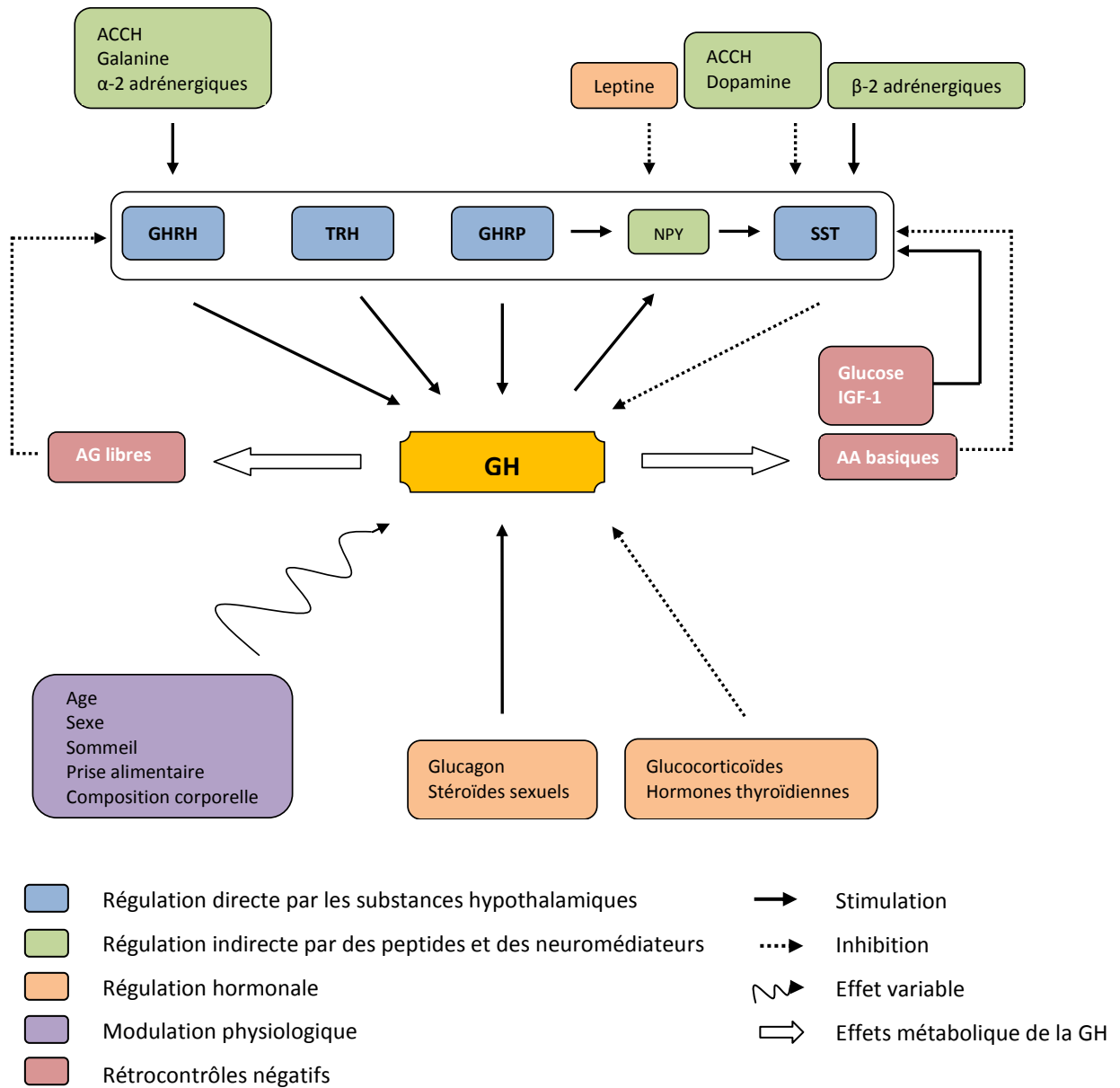


Figure 8 : Trois niveaux de régulation de la sécrétion de GH, d'après [13].

3. LES ETIOLOGIES DU DEFICIT EN GH.

La croissance osseuse est sous l'influence de l'hormone de croissance. Les retards staturaux peuvent provenir de multiples causes comme un retard de croissance intra-utérin (RCIU), une pathologie viscérale chronique, une malnutrition ou encore une pathologie endocrinienne dont le déficit en hormone de croissance. Dans ce chapitre, nous aborderons les principales étiologies du GHD, qu'elles soient congénitales ou acquises.

3.1. Les déficits organiques [53 – 60].

Les déficits organiques en hormone de croissance, sont ceux pour lesquels une étiologie au retard statural peut être retrouvée. Cependant, il faut distinguer les causes congénitales, qui sont présentes dès la naissance, des déficits acquis au cours de la vie de l'enfant, qui sont imprévisibles durant son développement.

3.1.1. Les déficits congénitaux en hormone de croissance [53 – 59].

De nombreuses anomalies génétiques, agissant sur des cibles diverses au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire-IGFI, peuvent être à l'origine d'un retard de croissance. On retrouve notamment :

- des déficits isolés en hormone de croissance, par mutations du gène codant pour cette protéine [53].
- des déficits hypophysaires multiples dont la GH. Ces déficits sont dus à des mutations de gènes codants pour des facteurs de transcription tels que PROP 1, PIT 1, POU1F1, HESX1, LHX3, LHX4 et SOX3 [53, 54, 55].
- une résistance des cellules somatotropes à la GHRH, hormone hypothalamique qui stimule la sécrétion de l'hormone de croissance, par une mutation bi-allèlique du gène codant pour son récepteur [53].
- des syndromes génétiques complexes, présentant un déficit en GH (association CHARGE ou *Coloboma Heart defect Atresia choanae Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness*) [56].

Un retard statural peut également être causé par une anomalie malformative centrale comme :

- une agénésie de la tige pituitaire, définie par une interruption de cette dernière (ou très grêle), une hypoplasie de l'antéhypophyse et une post-hypophyse ectopique ou absente. Cette anomalie peut entraîner un déficit somatotrope isolé ou combiné à des déficits corticotrope, thyrotrope et gonadotrope. (80% des GHD congénitaux) [54, 57, 58].
- une dysplasie septo-optique, définie par un défaut de développement des nerfs optiques, du *septum pellucidum* et de l'antéhypophyse. L'anomalie antéhypophysaire est responsable du retard statural présenté par les enfants atteints. (5% des GHD congénitaux) [53,54, 57].
- l'holoprosencéphalie peut entraîner des déficits endocriniens multiples dont celui en hormone de croissance, mais aussi des anomalies malformatives de la face et du cerveau. [53, 54, 57, 59].
- d'autres anomalies comme les agénésies de l'hypophyse ou du corps calleux et l'hydrocéphalie congénitale peuvent être à l'origine d'un déficit somatotrope [54, 57].

3.1.2. Les déficits acquis en hormone de croissance [54, 55, 60].

Des tumeurs cérébrales de la région hypothalamo-hypophysaire peuvent-être à l'origine d'un retard statural. En effet, leur développement entraîne une atteinte de l'antéhypophyse, et donc un défaut de sécrétion d'hormone de croissance. On peut citer : les craniopharyngiomes, les germiomes, les hamartomes et les adénomes [54, 55].

D'autres tumeurs cérébrales peuvent être la cause d'un GHD. Elles se différencient des premières par leur localisation à distance de la région hypothalamo-hypophysaire (astrocytomes, épendymomes, gliomes, médulloblastomes, tumeurs nasopharyngées, rétinoblastomes) [54, 55].

Secondairement à un traitement par radiothérapie de pathologies malignes crâniennes (méduloblastome, germiomes) et extra-crâniennes (leucémies, lymphomes ou tumeurs solides), on peut retrouver un déficit somatotrope. En effet, les irradiations peuvent atteindre et endommager l'antéhypophyse, s'ensuit alors un déficit somatotrope. Celui-ci est quasi-systématique si les zones traitées sont cérébrales [54, 55].

Lors d'un violent traumatisme crânien, la tige pituitaire peut être sectionnée. L'enfant présente alors une hypophyse endommagée, qui se révèle être incapable de produire et de sécréter les hormones, dont la GH [54, 55].

D'autres pathologies peuvent être à l'origine d'un déficit en hormone de croissance comme : les infiltrations de la tige pituitaire (histiocytose X, sarcoïdose), certaines infections du système nerveux central et l'hydrocéphalie acquises [54, 55, 60].

3.2. Les déficits idiopathiques en hormone de croissance [54].

Bien que de nombreuses étiologies aient été découvertes, 76% des déficits en hormone de croissance sont idiopathiques. En effet, chez ces enfants, le déficit hormonal est avéré, mais les examens complémentaires ne permettent pas de mettre en évidence une étiologie au déficit [54].

3.3. Le déficit statural idiopathique [60].

De très nombreux états pathologiques, dont le déficit en GH, peuvent conduire à un retard de croissance. Cependant dans la majorité des cas de petite taille, aucune étiologie ne peut être reliée au retard statural. On parle alors de petite taille idiopathique, ou constitutionnelle [60].

4. L'ASPECT PSYCHOLOGIQUE DE LA PETITE TAILLE

Peu de données semblent disponibles sur l'atteinte psychologique ou comportementale que peut entraîner la petite taille. Cependant, il me semble essentiel d'aborder cet aspect. En effet, il ne faut pas perdre de vue que les patients sont des enfants. Or ce sont notamment les événements de l'enfance qui permettent à chacun de construire sa personnalité. Le principal enjeu chez les enfants présentant une petite taille sera de pallier au manque de confiance en soi, qui peut s'installer à tout âge.

Dans notre société actuelle standardisée, la différence peut interpeller. La petite taille peut être perçue comme une anomalie, et entraîner à terme une souffrance chez les individus petits. En effet, la petite taille peut renvoyer à la fragilité ou encore à la maladie.

4.1. La petite taille chez l'enfant et l'adolescent [62].

Pendant l'enfance, c'est avant tout le contexte familial, qui peut générer une angoisse chez l'enfant. En effet, les parents, qui ne souhaitent que le meilleur pour leur enfant, peuvent être inconsciemment vecteurs d'angoisse. Ils sont amenés à se poser de nombreuses questions : « Mon enfant est-il normal ? » « Ne présente-t-il pas une pathologie qui justifierait ce retard de croissance ? », « Comment va se passer son intégration sociale (école, amis, sport ...) ? ». La comparaison avec les camarades de classe, plus grands, peut pousser les parents à consulter. Au contraire, certains parents minimisent le retard statural pouvant entraîner une prise en charge tardive et donc pas optimale.

Les remarques au quotidien de l'entourage (amis des parents, famille), vis-à-vis de l'enfant, peuvent faire naître un sentiment de malaise voire une perte de confiance en soi chez l'enfant. Les parents auront tendance à vouloir justifier cette petite taille : « Les parents sont petits, donc c'est logique qu'il soit petit », « il a bien le temps de grandir », ou encore « il rattrapera son retard plus tard », mettant en avant un malaise vis-à-vis de cette différence.

Enfin, l'enfant peut également être victime de remarques à l'école, par ses camarades de classe. Il est alors important d'évaluer la situation et la réaction de l'enfant. Certains présentent, déjà petit, un caractère bien affirmé, et ne se laisseront pas affecter par les réflexions. D'autres plus timides peuvent avoir des difficultés à réagir face aux remarques des camarades.

Pendant l'enfance, les parents présentent donc un rôle essentiel dans l'accompagnement de leur enfant. D'un point de vue médical, il est essentiel de ne pas banaliser un retard de croissance important, afin de ne pas passer à côté d'une éventuelle pathologie dont la prise en charge peut permettre, dans certains cas, un rattrapage statural. D'un point de vue psychologique, les parents doivent être attentifs aux différentes situations susceptibles d'altérer le développement de la confiance en soi chez leur enfant. Ils doivent trouver les mots justes pour rassurer l'enfant. Les parents peuvent également pousser leur enfant à participer à des activités dans lesquelles il développera sa confiance en lui, tout en étant au contact de ses camarades (sport, musique, théâtre...). Le rejet de l'école peut être un signe de souffrance de l'enfant, plutôt que de le minimiser, une attention particulière doit lui être apporté afin d'en découvrir la cause.

Chez l'adolescent, c'est avant tout la crainte du rejet social qui prédomine. En effet, l'adolescence est une période qui peut être difficile à traverser, le corps change, les esprits évoluent, l'enfant grandit et passe progressivement dans le monde adulte. L'intégration à un groupe d'amis, plaire et réussir à séduire sont au centre des préoccupations de l'adolescent. Certains assumeront pleinement leurs différences et s'affranchiront du regard des autres. Chez d'autres, au contraire, la petite taille peut engendrer un manque de confiance en soi/eux, rendant la démarche d'aller vers l'autre plus difficile. Les rejets ou les échecs vécus par l'individu peuvent alors engendrer repli sur soi et mal-être. L'intervention d'un psychologue, peut alors se révéler utile, pour permettre à l'adolescent d'accepter son corps et de reprendre confiance en lui.

4.2. L'incidence d'une petite taille sur la vie en couple et la réussite professionnelle [63].

Lorsqu'un traitement par hormone de croissance est envisagé, il est important de considérer les bénéfices apportés à l'enfant pendant son développement, mais également pendant sa vie d'adulte.

Une étude réalisée en 2003 par L'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) permet d'évaluer l'incidence de la taille sur la vie en couple et la carrière professionnelle des hommes. Les données de cette étude de l'INSEE sont issues d'une enquête européenne globale, sur les revenus et les conditions de vie des ménages. En France, environ 7000 ménages ont participé à cette enquête entre 1985 et 2001. L'étude de l'INSEE permet de mettre en évidence que la taille des hommes a bien un effet sur leur vie en couple.

En effet, les hommes petits ont tendance, quelque soit leur niveau social, à moins vivre en couple que les hommes de grande taille, ils se mettent aussi en couple plus tardivement. En effet, chez les hommes de 20 à 29 ans, 47% de ceux mesurant plus d' 1,80 m sont en couple, contre 41% chez ceux mesurant 1,70 à 1,80. A la tranche d'âge suivante, soit 30 à 39 ans, 75% des hommes mesurant plus d'1,70 m sont en couple, contre 60% chez les petits (taille inférieure à 1,70m). Dans les tranches d'âges suivantes, on observe une augmentation progressive du pourcentage d'hommes petits vivants en couple, sans pour autant qu'ils rattrapent les hommes de grande et moyenne taille.

Au niveau de la vie professionnelle, cette étude montre que les hommes petits sortent plus tôt du système scolaire et sont donc moins diplômés. Bien qu'ils accèdent autant à l'emploi, les hommes de petite taille présentent une moins bonne réussite professionnelle. Les employeurs privilégieraient les hommes grands pour les postes d'encadrement ou à responsabilité, estimant qu'ils présentent une capacité naturelle, de par leur stature, à se faire obéir. En effet, après un regroupement des hommes de l'étude par catégorie socio-professionnelle, on observe que les artisans et les commerçants avec une taille moyenne de 175,2cm , les cadres moyens avec une taille de 175,0 cm ainsi que les cadres supérieurs et

les professions libérales, avec une taille moyenne de 177,6cm, sont plus grands que les ouvriers dont la taille moyenne est de 174,4 cm, les employés avec une taille moyenne de 174,5cm et les exploitants agricoles avec une taille moyenne de 174,2cm.

Bien que la petite taille puisse sembler être un frein à l'épanouissement d'un enfant, bon nombre de petits se développent sans encombre et présentent une vie personnelle et professionnelle équilibrée et épanouie. Etre à l'écoute et dialoguer avec celui-ci permet le plus souvent de pallier aux situations difficiles auxquelles il peut être confronté.

5. LE DIAGNOSTIC DU DEFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE.

5.1. Dépistage d'un problème de croissance par le médecin généraliste ou le pédiatre [64].

Dans la majorité des cas, c'est le médecin généraliste ou le pédiatre, qui suit habituellement l'enfant, qui dépiste une anomalie dans la croissance. En effet, celui-ci mesure et pèse généralement l'enfant à chacune de ses consultations. Les données sont alors reportées sur les courbes de croissance et de poids correspondant à son âge et à son sexe. Ce suivi régulier permet de surveiller l'évolution de l'enfant et de dépister précocement toute anomalie de développement.

Il est ainsi possible de repérer un ralentissement ou une cassure de la croissance, qui se traduira par un infléchissement progressif ou brutal de la courbe de croissance de l'enfant. Ainsi toute taille en dessous de - 2 Déviations Standards (DS) ou tout changement de couloir de croissance nécessite une surveillance régulière et la recherche d'une étiologie.

Dans certains cas, les éléments recueillis par le médecin généraliste peuvent lui permettre une orientation vers l'une des étiologies de petite taille. Cependant, le médecin généraliste ne doit pas hésiter à orienter les familles vers un pédiatre endocrinologue devant :

- une différence importante entre le niveau statural et la taille cible,
- un retard de maturation osseuse de plus de 2 ans,
- un ralentissement de la vitesse de croissance ou une cassure de la courbe de taille,
- devant une taille inférieure à - 2 DS.

Enfin, le médecin généraliste présente un rôle essentiel dans l'accompagnement psychologique de l'enfant mais aussi des parents. Il est de son rôle de répondre aux questions des parents concernant la taille actuelle et future de leur enfant. Avant toute recherche étiologique, le médecin doit expliquer aux parents qu'il est possible de ne trouver aucune explication médicale à la petite taille de l'enfant, malgré une exploration approfondie. De plus, envisager un traitement par hormone de croissance pour son enfant

est souvent angoissant pour les parents, il peut être nécessaire de les rassurer, en rappelant que le traitement peut ne pas être mis en place d'une part car tous les critères ne sont pas présents et/ou d'autres part car il n'est pas nécessaire pour leur enfant.

Le médecin généraliste présente une place essentielle dans le dépistage et l'orientation des enfants présentant un retard statural. Il a également un rôle d'accompagnement des parents et de l'enfant pendant les explorations étiologiques, mais également après, qu'un traitement par hormone de croissance soit instauré ou non.

5.2. Prise en charge par un pédiatre endocrinologue [1, 2, 54 – 57, 66 – 73].

Les enfants, pour lesquels un retard de croissance est suspecté, sont vus en consultation par un spécialiste. On définit un retard statural par une taille inférieure à 2 DS par rapport à la moyenne des tailles au même âge, par un fléchissement de la courbe de croissance ou encore par une cassure de celle-ci [1, 65].

La consultation avec le pédiatre endocrinologue comporte deux phases :

- le diagnostic d'un réel retard de croissance via les quatre piliers auxologiques.
- l'identification d'une éventuelle étiologie grâce à des enquêtes anamnétique, clinique et para-clinique.

5.2.1. Les quatre piliers auxologiques [1, 2, 56, 65].

5.2.1.1. Evaluation du retard de taille en déviation standard (DS) [1, 2, 65].

Le spécialiste établit les courbes de croissance (taille, poids, périmètre crânien) de l'enfant, selon les données recueillies dans son carnet de santé. En France, les courbes utilisées sont celles établies sur une grande population d'enfant, par Sempé et Pedron. Elles ont été actualisées en 1997 (Annexes 1 et 2). La taille et le poids sont ainsi évalués en fonction de l'âge et du sexe des enfants [1, 65].

Une fois ces courbes établies, on évalue le retard de croissance en déviations standards, en fonction du sexe de l'enfant et de son âge. On considère que 95% des enfants, de même âge et de même sexe, sont situés entre - 2 et + 2 DS autour de la moyenne. 2,5% des enfants de cette population présentent une taille inférieure à - 2 DS et 2,5% supérieure à + 2 DS. En dessous de - 2 DS, on considère que le risque, que la petite taille soit liée à une pathologie, est significatif, ce qui ne veut pas dire que ce risque n'existe pas pour une taille dite « normale », mais qu'il est faible [1, 2, 65].

5.2.1.2. Calcul de la taille cible [1, 2, 56, 65].

Une fois le retard de taille établi, on calcule la taille cible que l'enfant devrait atteindre, au regard de la taille de ses parents. Pour cela, en fonction du sexe, les formules suivants sont appliquées :

$$\text{Taille Cible (fille)} = (\text{taille mère} + \text{taille père})/2 - 6,5\text{cm}$$

$$\text{Taille Cible (garçon)} = (\text{taille mère} + \text{taille père})/2 + 6,5\text{cm}$$

Pour tenir compte de la croissance générationnelle, on ajoute au résultat obtenu : 2,5 cm chez les garçons et 3,5cm chez les filles. On obtient ainsi la taille cible corrigée.

Cependant la taille cible ne peut en aucun cas être considérée comme la taille définitive de l'enfant. Il s'agit seulement d'une taille indicative que l'enfant devrait approcher.

5.2.1.3. Mise en évidence d'un retard de croissance intra-utérin [1, 2].

Devant tout retard de taille, on recherche des antécédents de retard de croissance intra-utérin (RCIU). Celui-ci est défini par une petite taille de naissance (<-2DS) par rapport à la moyenne des tailles des enfants pour ce terme. La table de Usher et Mac Lean, qui répertorie les moyennes des tailles en fonction du terme, est souvent utilisée pour poser le diagnostic de RCIU (Annexe 3).

Certains enfants présentant un RCIU ne rattrapent pas ce retard de taille pendant les premières années de vie et présentent alors une petite taille à l'âge adulte. C'est pourquoi il est recherché de façon systématique dans ce type de consultation.

5.2.1.4. Analyse des courbes taille/poids l'une par rapport à l'autre [1, 2, 65].

La courbe de croissance permet d'évaluer l'évolution staturale pendant l'enfance. Plusieurs situations peuvent aboutir à une petite taille à l'âge adulte. La difficulté est de déterminer lesquelles peuvent être pathologiques afin de les prendre en charge.

L'enfant peut présenter une taille normale à la naissance, cependant sa taille cible est relativement modeste ($< -1DS$), on observe alors un infléchissement régulier de sa courbe de croissance afin d'atteindre son couloir génétique. Cette situation n'est vraisemblablement pas pathologique (Annexe 4).

L'enfant présente une taille normale à la naissance et sa taille cible génétique est aux alentours de la normale voire supérieure. Cependant, on observe un infléchissement régulier de sa courbe de croissance, il perd plusieurs couloirs de croissance et se retrouve sur un couloir très éloigné de sa taille cible génétique (différence $> 1,5DS$). Cette situation peut révéler un trouble de la croissance et des examens complémentaires seront effectués afin d'en établir la cause (Annexe 5).

La taille de naissance et la taille cible génétique sont normales, l'enfant présente une croissance régulière sur son couloir génétique, puis brusquement on observe une cassure nette de sa courbe de croissance. Cet aspect de la courbe suspecte une pathologie sous-jacente ayant un retentissement sur la croissance de l'enfant (Annexe 6).

Enfin, l'enfant peut être né avec un retard de croissance intra-utérin. Il grandit régulièrement, mais sur un couloir de croissance nettement inférieur à celui déterminé par sa taille cible. L'enfant n'a pas rattrapé son retard de croissance présent à la naissance. Il pourrait-être sujet à un trouble de la croissance. Des investigations supplémentaires doivent être réalisées pour définir une étiologie (Annexe 7).

La courbe de croissance n'est pas la seule à être analysée. On étudie également la courbe de poids de l'enfant, au regard de la courbe de croissance. En effet, on observe si la modification de la croissance est corrélée à une modification du poids. La prise de poids peut continuer à être constante alors que la croissance se casse ou s'infléchit. On peut également observer un retard pondéral initial suivi d'un retard statural (suspicion d'une cause nutritionnelle ou digestive). Enfin l'infléchissement statural est parfois associé à une prise de poids excessive (hypercorticisme ou hypopituitarisme).

5.2.2. Recherche d'une étiologie.

5.2.2.1. Enquêtes anamnestiques [1, 65].

L'enquête anamnestique consiste à faire le tour des antécédents familiaux et personnels de l'enfant.

Dans les antécédents familiaux sont recherchés :

- Les petites tailles familiales étiquetées comme constitutionnelles. Un arbre généalogique peut être réalisé pendant la consultation.
- La présence de maladies connues au sein de la famille, pouvant engendrer une petite taille à l'âge adulte.
- Les syndromes dysmorphiques.
- Une puberté tardive chez un des parents.
- Les carences nutritionnelles par défaut d'apport ou de qualité, selon le contexte socio-économique.
- Ainsi qu'un contexte affectif défavorable.

Les antécédents de l'enfant sont également examinés. En effet, pendant la période néonatale, certaines pathologies peuvent engendrer (méningite, souffrance néonatale importante) ou révéler (hypothyroïdie, déficit en GH) un hypopituitarisme.

Cependant d'autres éléments peuvent entraîner un retard statural, et sont donc recherchés lors de l'entretien avec les parents [1, 65] :

- Des traitements comme la corticothérapie, ou la radiothérapie
- Des affections chroniques touchant les grands organes
- Un traumatisme crânien grave.

5.2.2.2. Examen clinique [1, 54, 56, 57, 65].

L'étude clinique de l'enfant vient compléter l'analyse préalable de ses courbes de poids et de taille.

Tout d'abord, le pédiatre réalise une exploration de routine des grands appareils (cœur, poumons, foie...) bien que leur atteinte n'entraîne que rarement un retentissement sur la croissance [1].

Puis le pédiatre examine l'enfant à la recherche de signes évoquant :

- Une pathologie viscérale chronique, comme une cardiopathie congénitale devant un souffle cardiaque et une cyanose. Mais aussi une maladie respiratoire, s'il y a présence d'un hippocratisme digital, ou encore une maladie du tube digestif devant des signes de mauvais état nutritionnel. Dans ce cas l'enfant peut présenter : une peau sèche et fine, des cheveux ternes, une diminution du panicule adipeux, une fonte musculaire, un comportement plutôt abattu ainsi que d'éventuels troubles digestifs (douleurs, diarrhée chronique ...) [1, 56, 65].
- Une pathologie endocrinienne, plutôt facile à mettre en évidence.
 - . La maladie de Cushing : obésité facio-tronculaire, vergetures, hypertension artérielle [56, 65].
 - . L'hypothyroïdie : bradycardie, constipation, ralentissement psychomoteur, palpation d'un goitre [56, 65].
 - . Un déficit en GH.

Pendant la période néonatale, le premier signe évocateur d'un GHD, est l'hypoglycémie. Le nouveau-né présente alors comme symptômes : une

hypotonie, une somnolence, de l'hypothermie, des difficultés pour la succion, des pauses respiratoires et une bradycardie [54, 57].

Le second signe évocateur précoce est la présence d'un micropénis (verge inférieure à 25 mm après désenfouissement), chez le nourrisson [54, 56, 57].

L'ictère prolongé et la cryptorchidie bilatérale peuvent être le signe de déficits hypophysaires, auquel un GHD peut être associé [54, 57].

Chez l'enfant, c'est plutôt l'aspect morphologique qui oriente le diagnostic vers un déficit en hormone de croissance. On retrouve chez ces enfants : un visage poupin, une ensellure nasale marquée, la saillie des bosses frontales, une hypoplasie de l'os zygomatique, une poussée dentaire retardée, un faible développement musculaire, une adiposité tronculaire [54, 56, 57].

- Des anomalies de la ligne médiane au niveau de la face : fente labiale et/ou palatine, incisive unique, hypertélorisme, orientent le diagnostic vers une atteinte hypothalamo-hypophysaire [1, 57, 65].
- Des éléments dysmorphiques, qui peuvent être dus à :
 - . Une anomalie chromosomique, comme le syndrome de Turner qui est systématiquement recherché chez la petite fille présentant un retard statural. Elles présentent un faciès particulier, un cou trapu avec *Ptérygium colli*, des ongles bombés en tuile romaine, un *cubitus valgus* et le quatrième métacarpien est court [56].
 - . Une pathologie ostéo-cartilagineuse, comme l'achondroplasie, ou l'hypochondroplasie. L'enfant présente comme signes : une envergure réduite par rapport à sa taille (3 à 5 cm de différence), des membres inférieurs courts par rapport au tronc, des mains trapues et une impression de grosse tête [56, 65].
 - . Un syndrome polymalformatif, comme les syndromes de CHARGE, de Noonan ou de McCune Albright [1, 56, 65].
- Une hypertension intracrânienne comme des céphalées, des vomissements, des troubles visuels ou encore une polyuro-polydipsie [1].

Enfin, la puberté de l'enfant est cotée selon les paramètres de Tanner Whiteouse (Annexe 8) : développement mammaire chez la fille, développement des organes génitaux externes chez le garçon, et pilosité pubienne pour les deux sexes. En effet, un retard pubertaire peut être à l'origine d'un infléchissement de la courbe de croissance.

5.2.2.3. Enquêtes para-cliniques

Les examens para-cliniques permettent par l'analyse de facteurs biologiques et des techniques d'imageries médicales de confirmer ou non certaines étiologies. Ces examens ne sont réalisés que si la taille de l'enfant est inférieure à - 2DS, si on observe un infléchissement de la courbe de croissance entraînant un changement de couloir, ou s'il y a une discordance supérieure à 1,5DS entre la taille de l'enfant et sa taille cible génétique. Les tests peuvent être très ciblés et limités si l'examen clinique de l'enfant oriente le pédiatre vers une étiologie précise. Sinon un bilan de base plus vaste est réalisé afin de mettre en évidence ou d'éliminer un bon nombre d'étiologies pouvant entraîner un retard statural [1].

Le bilan biologique de base [56].

Le bilan de base comprend :

- Une numération de la formule sanguine, ainsi que des plaquettes pour écarter l'hypothèse d'une anémie chronique.
- Un ionogramme sanguin et le dosage de l'urémie, de la créatininémie, de la calcémie et de la phosphorémie, afin d'éliminer une pathologie rénale
- Le dosage des anticorps anti-transglutaminase, anti-endomysium, et éventuellement anti-gliadine, marqueurs de la maladie cœliaque.
- Le dosage de la testostérone chez le garçon et de l'œstradiol chez la fille, si l'enfant est dans la période péri-pubertaire (plus de 9ans), pour écarter un retard pubertaire qui serait à l'origine du retard statural.
- Le dosage de la TSH et de la tétra-iodothyronine libre (T4L), à la recherche d'une dysthyroïdie.

- Des radiographies du squelette de l'enfant (et éventuellement des parents), afin d'éliminer une pathologie osseuse.
- La réalisation d'un caryotype chez les filles, pour exclure le diagnostic d'un syndrome de Turner.

Les tests de stimulation de la GH et les dosages de l'IGF-I et l'IGFBP3 [54, 57, 66 – 68].

Dans le cadre d'une suspicion de déficit en hormone de croissance, des examens particuliers sont réalisés.

Le premier examen réalisé est un test dynamique de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance. Une molécule stimulant la sécrétion de la GH est injecté à l'enfant, à jeun depuis 10 à 12 heures. Puis régulièrement, des prélèvements sanguins sont réalisés, afin de doser à différents temps, l'hormone de croissance. On doit ainsi voir une augmentation du taux de GH, en réponse à la stimulation. On considère que le pic de somatotropine est insuffisant s'il est inférieur à 20mUI/L. Un deuxième test de stimulation doit alors être effectué pour confirmer ou non le premier. Lorsqu'au décours des deux tests on obtient un pic d'hormone de croissance inférieur à 20mUI/L, on admet que l'enfant présente un déficit en hormone de croissance. Celui-ci est défini comme étant total si le pic est inférieur à 10mUI/L et partiel s'il est compris entre 10 et 20mUI/L. Les deux tests doivent utiliser des stimuli différents, l'un des deux doit-être couplé (association de deux molécules) et administré par voie intraveineuse [54, 57, 66].

Les protocoles de préparation des stimuli et des prélèvements sont propres à chaque molécule ou couple de molécules. Les différentes molécules stimulantes qui peuvent être utilisées, en France, pour ces tests en pédiatrie sont récapitulées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Molécules utilisées pour les tests de stimulation de la sécrétion de GH, d'après [54, 57].

GHRH	Stimulation directe de la sécrétion de GH
Arginine	Stimulation indirecte de la sécrétion de GH par augmentation du taux d'AA basiques
Ornithine	Stimulation indirecte de la sécrétion de GH par augmentation du taux d'AA basiques
Insuline	Stimulation indirecte de la sécrétion de GH et de cortisol, grâce à l'hypoglycémie provoquée par l'insuline. La glycémie doit chuter d'au moins 50% par rapport à la valeur basale
Glucagon	Action sur les récepteurs α -adrénergiques intervenant dans la sécrétion de GH-RH
Betaxolol	Effet inhibiteur de la sécrétion de la somatostatine
Propranolol	Effet inhibiteur de la sécrétion de la somatostatine
L-DOPA	Effet inhibiteur de la sécrétion de la somatostatine

Ces molécules n'exercent pas la même capacité stimulatrice. Les plus stimulants vont être : le GHRH seul ou couplé à l'arginine, et le glucagon couplé au bétaxolol. Le seuil arbitraire définissant le déficit en GH, soit inférieur à 20 mUI/L, ne dépend pas du stimulus choisi [54, 57].

Le test de stimulation de la GH reste le test de référence pour le diagnostic d'un déficit en hormone de croissance. Un consensus de la *GH research society* recommande l'utilisation d'un étalon de dosage basé sur la GH recombinante humaine de 22 kDA (88/124), pour lequel l'équivalence est 1 mg égal à 3 unités internationales [54, 57, 66].

Cependant, ce type de test présente une sensibilité et une spécificité variable selon la cause du GHD et la molécule stimulante utilisée. Par exemple, dans le cadre d'un GHD par agénésie de la tige pituitaire, le seuil fixé à 20mUI/L confère une bonne sensibilité à ce type de test. Avant ou au début de la puberté, ce même seuil donne une faible spécificité au test. En effet, à cette période de la vie, la sécrétion de GH est plus faible. La distinction entre un GHD et un retard simple de croissance et de puberté est difficile. Il existe donc un risque important de faux positifs. Il est donc nécessaire d'être vigilant lors de l'interprétation des résultats [54, 57].

Le second examen consiste à doser dans le sang l'effecteur majoritaire de la GH au niveau des tissus cibles, l'IGF-I, ainsi que son principal transporteur dans le sang, l'IGFBP3. Il existe un lien étroit et direct entre le taux d'IGF-I et celui de la GH. En effet, l'hormone de

croissance stimule la sécrétion de l'IGF-I. Une diminution du taux de l'effecteur peut donc mettre en évidence un déficit en GH. Cependant, de nombreuses situations peuvent également entraîner un taux bas en IGF-I : un déficit en IGF-I indépendant de la GH, une résistance à l'hormone de croissance (IGF-I basse et GH très élevée), une anorexie ou de la malnutrition, une hypothyroïdie, un diabète, un syndrome de Turner, ou une insuffisance hépatique.

Le taux d'IGFBP-3 est également lié à celui de l'hormone de croissance. En effet, celle-ci stimule la synthèse hépatique du transporteur. Comme pour l'IGF-I, une diminution du taux de l'IGFBP-3 peut être liée à un déficit en hormone de croissance [67, 68].

La sécrétion pulsatile de la GH entraîne une variation de son taux sanguin au cours de la journée. Au contraire, l'IGF-I et l'IGFBP3 sont produits de façon continue. Leur taux sanguin est donc relativement stable. Leur dosage est donc simple à mettre en place [54, 57, 67, 68].

Cependant les taux de ces deux facteurs sont très variables selon l'âge de l'individu. Il est donc nécessaire d'établir des valeurs de référence en fonctions de l'âge, du sexe et du stade pubertaire, afin de permettre l'interprétation des résultats [54, 57].

Dans le dosage de l'IGF-I et de l'IGFBP3 des valeurs en dessous de - 2 DS par rapport aux normes de référence suggèrent une anomalie de l'axe de la GH. Cependant, dans le déficit en GH, des taux normaux d'IGF-I et d'IGFBP3 peuvent être retrouvés [54, 57, 66].

Selon les études, la sensibilité de ces mesures est variable. Dans les cas où les tests de stimulation de la GH font office de gold standard, la sensibilité des taux d'IGF-I et d'IGFBP3 semble bonne et concordante. Cependant le seuil fixé à - 2 DS, pour ces derniers, est remis en cause dans certaines étiologies, comme les GHD congénitaux, les GHD secondaires à un craniopharyngiome ou à une irradiation crânienne [54, 57].

La spécificité de ces tests semble également être basse mais variable selon la nature de la population de référence [54, 57].

Il est donc essentiel lors de l'analyse des résultats de ces tests d'avoir en tête les normes en fonction de l'âge, du sexe et du stade pubertaire de l'enfant, mais aussi les caractéristiques de la population de référence [54, 57].

En pratique, lors d'une recherche de GHD, on combine les tests de stimulation de la GH aux dosages de l'IGF-I et de l'IGFBP3. Cette pratique a pour but d'améliorer la spécificité des tests, c'est-à-dire d'éliminer le risque de faux négatifs [54, 57].

L'âge osseux [56, 69 – 73].

En parallèle, il est important d'analyser et de coter l'âge osseux de l'enfant. Celui-ci consiste à évaluer l'avancée du processus d'ossification des cartilages de conjugaison. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées en fonction de l'âge de l'enfant. La plus répandue est la méthode de Greulich et Pyle qui consiste à radiographier de face, le poignet et la main gauche de l'enfant. Puis le cliché est comparé à ceux contenus dans l'atlas de référence. En effet, ce livre présente un ensemble de radios de poignets et de mains à différents âges et pour les deux sexes. L'observateur regarde plusieurs critères : l'apparition des os du carpe et leur morphologie, l'ossification des épiphyses des métacarpiens, des phalanges et des points d'ossification épiphysaires du radius et du cubitus. L'apparition de l'os sésamoïde au niveau du pouce correspond à l'entrée dans la phase pubertaire (11 ans chez la fille, 13 ans chez le garçon). Cette méthode peut-être utilisée pour les enfants à partir de 2 ans [56, 69 – 71].

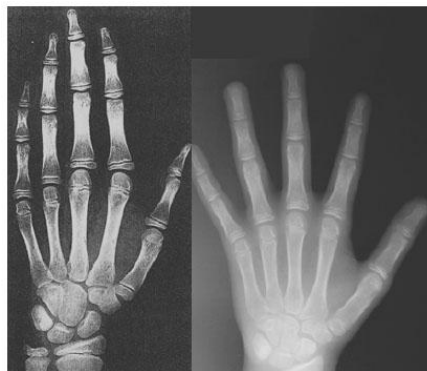


Figure 9 : Comparaison de la radiographie de la main et du poignet gauche d'une fillette de 10 ans, à droite, et de la radiographie standard correspondante issue de l'atlas de Greulich et Pyle, à gauche [72].

Pour les enfants de moins de deux ans, on compte les points d'ossification épiphysaires apparus sur l'hémi-squelette gauche. Le nombre obtenu est ensuite reporté sur une courbe de référence. Il s'agit de la méthode de Lefebvre et Koifman [69, 70, 73].

Entre 8 et 14 ans, il est également possible de coter les points d'ossification au niveau du coude gauche, en fonction de la maturation. Pour cela, on réalise des radiographies du coude gauche, de face et de profil (méthode de Sauvegrain et Nahum) [69, 70].

Après 14 ans, la méthode de Risser peut aussi être utilisée. Elle consiste à coter, en cinq stades, les noyaux d'ossification secondaires des crêtes iliaques [69, 70, 73].

A la lecture de l'âge osseux plusieurs situations peuvent être observées [70, 71]:

- L'âge osseux est inférieur à l'âge civil, l'enfant présente alors un potentiel de rattrapage de croissance.
- L'âge osseux correspond à l'âge civil. L'enfant ne présente pas de réserve de croissance.
- L'âge osseux est en avance par rapport à l'âge civil. L'enfant mature vite son os. Le pronostic de croissance est alors plus pessimiste.

L'IRM hypothalamo-hypophysaire [54, 57, 66, 73].

Enfin, lorsqu'un déficit en hormone de croissance est confirmé par l'ensemble des examens, on réalise systématiquement une image par résonance magnétique (IRM) de la région hypothalamo-hypophysaire. Cette IRM permet de mettre en évidence : les anomalies malformatives de la glande (hypoplasie, interruption de la tige pituitaire) et les processus organiques (infiltration, tumeurs), qui peuvent être à l'origine du déficit en hormone de croissance. Par la suite, l'image pourra servir de référence pour suivre l'évolution de la glande hypophysaire de l'enfant, si un traitement par hormone de croissance recombinante est entrepris.

PARTIE B

**LE TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE
RECOMBINANTE**

1. LA FABRICATION DE L'HORMONE DE CROISSANCE RECOMBINANTE

Pendant de nombreuses années, l'hormone de croissance, sous sa forme protéique, a été extraite directement de la glande hypophysaire de cadavres de bovins. Deux inconvénients majeurs pouvaient être retrouvés : tout d'abord, les faibles quantités disponibles et enfin, le risque de contamination par des prions pathogènes (à l'origine de la maladie de Creutzfeldt Jakob), ont conduit à l'arrêt de ce mode d'obtention de la protéine. Depuis 1985, en France, seule l'hormone de croissance obtenue par génie-génétique est utilisée. La principale technique mise en place par les différents laboratoires pharmaceutiques afin de produire une protéine recombinante ou synthétique en grande quantité est celle de l'ADN recombinant dans des cellules d'*Escherichia coli* (*E. coli*). L'augmentation de la disponibilité de l'hormone de croissance a permis d'élargir les indications d'utilisation de la GH.

1.1. Le principe de la technique de l'ADN recombinant chez *E. coli*.

Cette technique de biologie moléculaire consiste à insérer le gène humain codant pour l'hormone de croissance dans une cellule bactérienne, *via* un vecteur d'ADN appelé plasmide. Ce vecteur, une fois introduit dans la bactérie, utilise l'ARN (acide ribonucléique) polymérase bactérienne afin d'exprimer les gènes qu'il code. On obtient ainsi la production de la protéine voulue. L'emploi de bactérie, comme cellules hôtes, permet une manipulation génétique plus aisée et leur capacité à se multiplier rapidement assure la production d'une grande quantité de la protéine voulue [74 – 76].

1.2. Les étapes de la technique de l'ADN recombinant chez E. coli.

1.2.1. La préparation de plasmides bactériens d'expression, permettant l'insertion puis l'expression du gène codant pour l'hormone de croissance [74 – 76].

Le plasmide bactérien choisit pour la synthèse de l'hormone de croissance recombinante présente, comme tout vecteur d'expression, trois caractéristiques indispensables au bon déroulement de la technique [74, 76].

- La présence d'une origine de réplication qui assure au plasmide une réplication indépendante de celle du génome de la bactérie hôte.
- La présence de sites de restrictions uniques pour plusieurs enzymes (*polylinker*), permettant l'insertion d'un fragment d'ADN cloné dans le vecteur.
- Le vecteur plasmidique possède un marqueur de sélection (gène de résistance à un antibiotique), permettant la sélection des cellules bactériennes après leur transformation par ce vecteur.

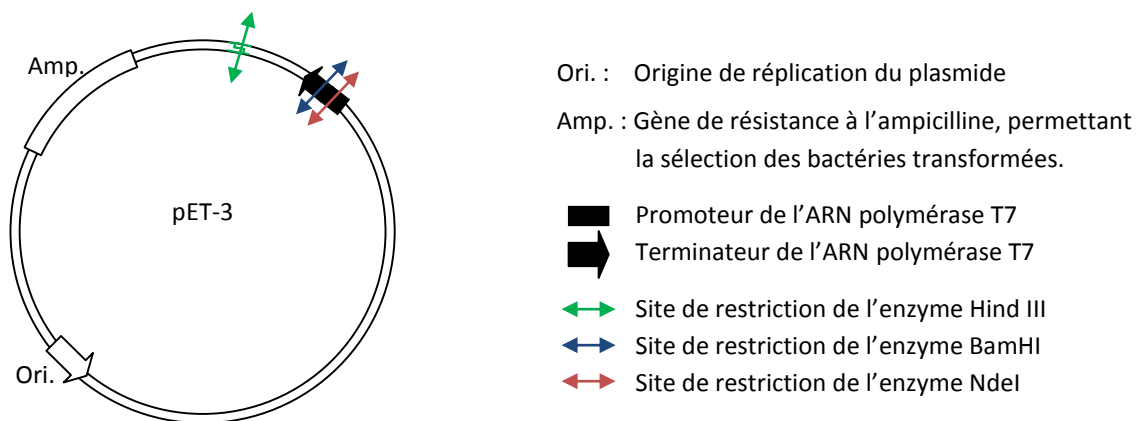


Figure 10 : Cartographie du plasmide pET-3 (Novagen, USA) choisit par laboratoire Lilly pour la synthèse de son hormone de croissance recombinante, d'après [75].

La technique de synthèse de la GHr dans des cellules procaryotes d'*E. coli*, génère une protéine initiée par un groupement méthionine. Or, ce résidu, présent à l'extrémité N-terminale de la GH, serait responsable de la production d'anticorps anti-GH chez les patients traités par hormone de croissance recombinante. Pour pallier à ce phénomène, une protéine de fusion doit être produite. Elle comportera la protéine de l'hormone de croissance et un autre fragment de protéine [75].

Afin d'obtenir une protéine de fusion, un fragment d'ADN synthétique, doit être introduit dans le plasmide bactérien. Cet enchaînement de nucléotides présente à chaque extrémité un site de restriction, correspondant à des sites présents au niveau du vecteur plasmidique. Le fragment peut ainsi être inséré dans le plasmide, au niveau du site de restriction, qui accueillera par la suite l'extrémité N-terminale du gène codant pour la GH.

Le plasmide, prêt pour l'insertion du gène codant pour l'hormone de croissance, est alors nommé pT2 [75, 76].

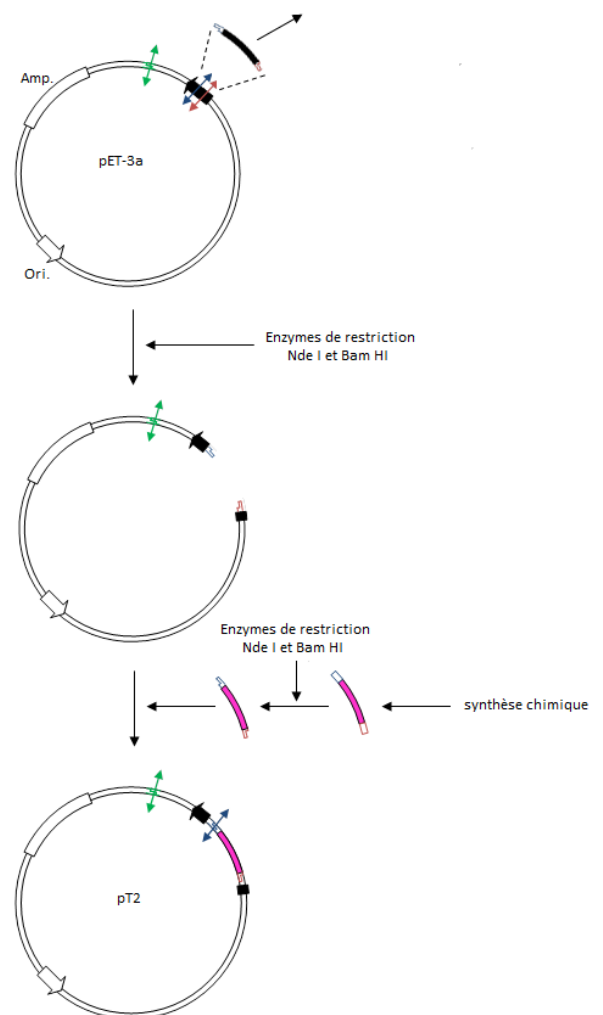


Figure 11 : Préparation du vecteur, d'après [75].

1.2.2. La préparation de répliques du gène codant pour la GH [74 – 77].

Le gène codant pour l'hormone de croissance humaine, destiné à être inséré dans le plasmide bactérien, est préparé à partir d'un fragment d'ADN complémentaire (ADNc) double brin. Ce fragment provient d'une banque d'ADNc, obtenu par transcription inverse des fragments d'ARNm issus du génome des cellules de la glande hypophyse humaine, et présente la particularité de n'avoir aucun intron [74 – 77].

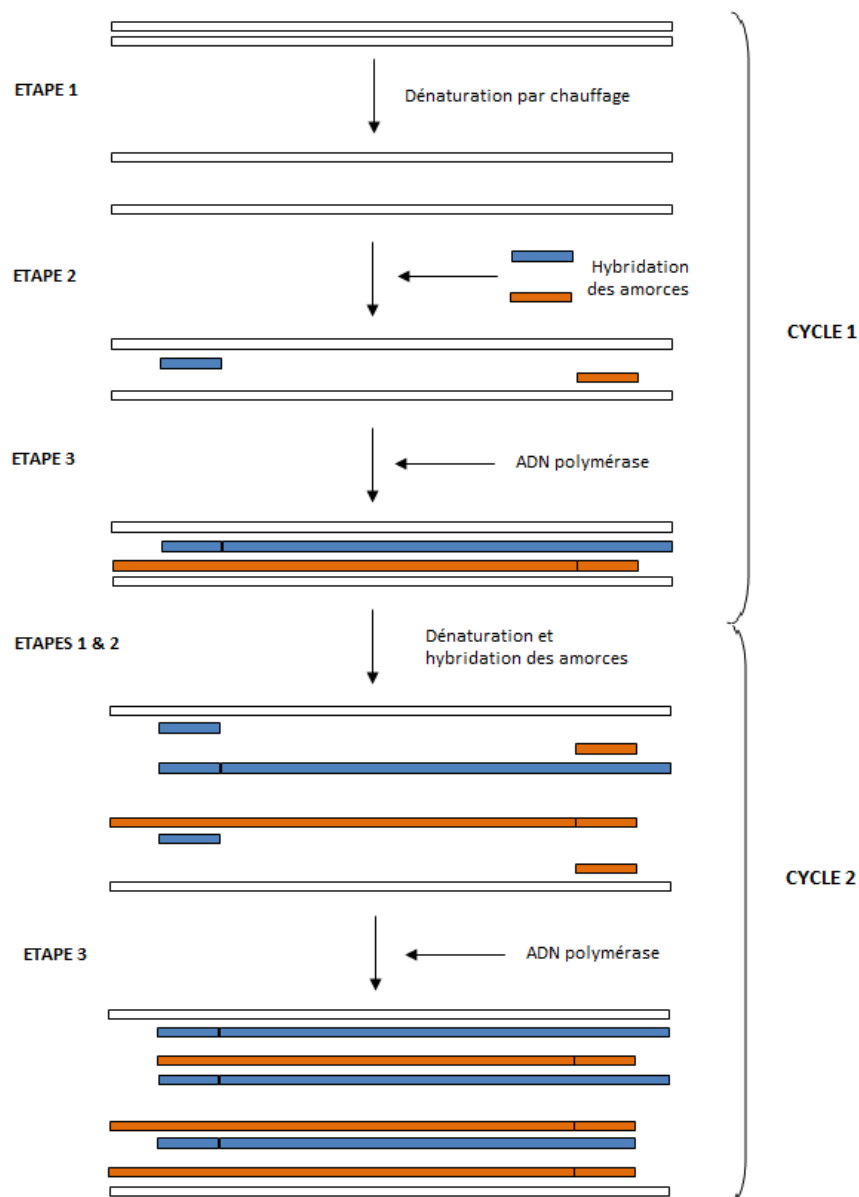


Figure 12 : Principe de la technique de la Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR), d'après [75, 77].

La technique de réaction de polymérisation en chaîne permet d'amplifier le gène de la GH, afin d'obtenir de multiples répliques. Dans un premier temps, le fragment d'ADNc double brin, qui sert de matrice, est dénaturé par chauffage (étape 1). Puis deux fragments d'oligonucléotides monocaténares, d'origine synthétique, viennent s'hybrider sur les brins d'ADNc et sont utilisés comme amorces (étape 2). Chacune est complémentaire d'une extrémité du gène à amplifier. L'adjonction d'une ADN polymérase permet la synthèse du brin complémentaire à chaque matrice, par extension des amorces fixées (étape 3). On obtient alors deux copies (double brin) du gène de départ. Le cycle alors terminé peut être répété afin d'obtenir une grande quantité de répliques du gène. Il est à noter que dès la fin du second cycle, on obtient des répliques du gène dont la taille de la séquence correspond à l'intervalle exact entre les deux amorces [74, 76].

1.2.3. Insertion du gène codant pour la GH dans le plasmide d'expression [74, 75].

Après purification, les répliques du gène codant pour la GH sont mises en présence des enzymes de restriction (Bam HI et Hind III dans l'exemple), dont les sites de restriction sont présents au niveau des deux amorces. La digestion du plasmide d'expression pT2 par ces mêmes enzymes de restriction permet l'insertion d'une réplique du gène codant pour la GH entre les sites de restriction des enzymes Bam HI et Hind III, formant ainsi le plasmide pT2GH [74, 75].

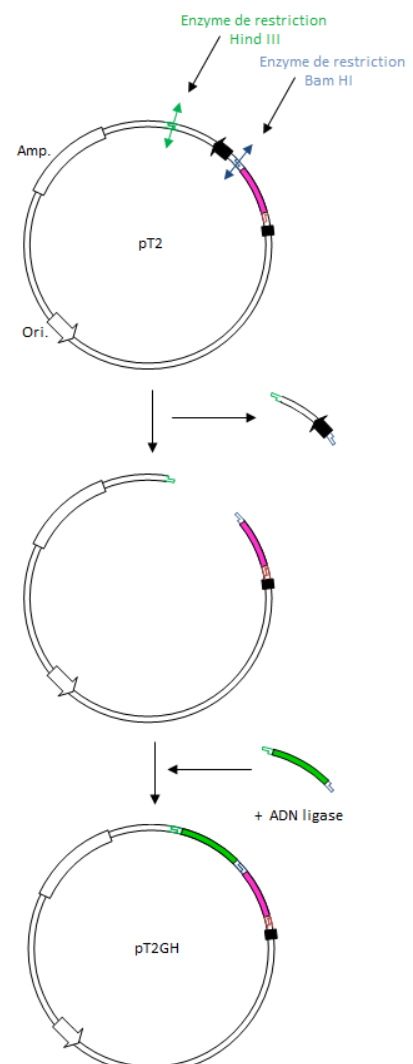


Figure 13 : Insertion du gène codant pour la GH dans le vecteur plasmidique, d'après [74, 75].

1.2.4. Insertion du plasmide d'expression transformé dans une cellule d'*E. coli*, et obtention de la protéine d'hormone de croissance recombinante [74, 75].

Le plasmide d'expression ainsi préparé doit être introduit dans une cellule hôte, la bactérie *Escherichia coli*, par transformation, afin de permettre l'expression du gène inséré. Pour permettre ce processus, les cellules d'*E. coli* sont rendues compétentes par adjonction d'ions calcium, dont le mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé. Les cellules compétentes peuvent alors intégrer l'ADN présent dans le milieu extracellulaire, ici le vecteur plasmidique d'expression contenant le gène codant pour la GH.

Suite à la transformation, les bactéries sont mises en culture, dans un milieu contenant un antibiotique. Ainsi, seules les cellules d'*E. coli* ayant incorporé le plasmide d'expression vont produire des colonies. En effet, le gène de résistance à l'antibiotique, présent dans le plasmide inséré, permet à ces bactéries de se développer.

De plus, l'ARN polymérase, issue de l'expression du chromosome bactérien, permet la transcription des gènes présents dans le plasmide, dont les séquences codantes pour la protéine de fusion contenant l'hormone de croissance. La croissance bactérienne étant rapide, une quantité importante de protéine de fusion est ainsi produite.

Une purification permet ensuite d'isoler les protéines de fusion. Celles-ci subissent alors une digestion par une entérokinase, dont le site spécifique a été incorporé dans la séquence de la protéine de fusion. On obtient alors, après purification, la protéine de l'hormone de croissance humaine recombinante [74, 75].

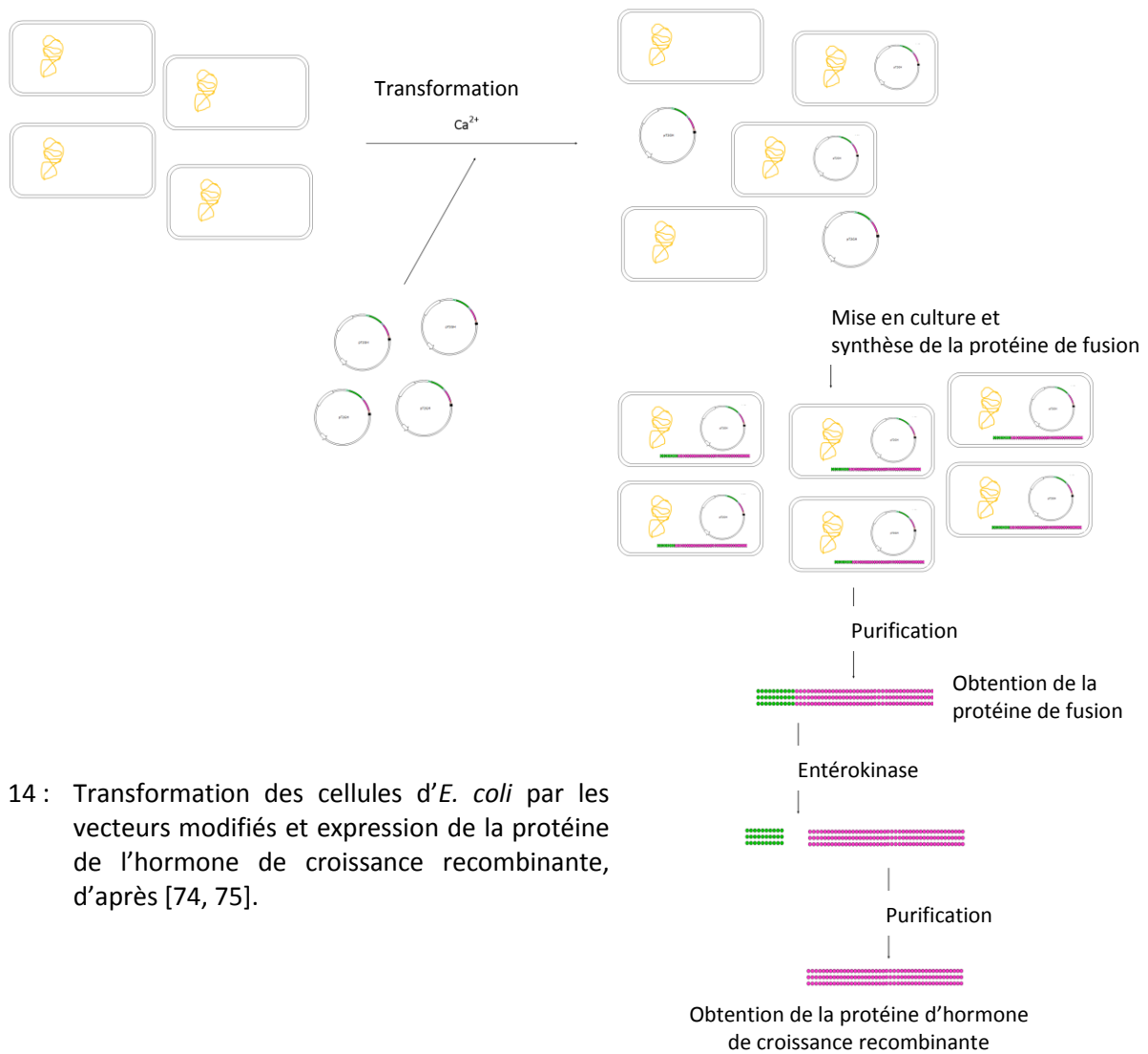


Figure 14 : Transformation des cellules d'*E. coli* par les vecteurs modifiés et expression de la protéine de l'hormone de croissance recombinante, d'après [74, 75].

2. LES INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE CHEZ L'ENFANT [57, 78 – 85].

Les traitements par hormone de croissance relèvent de la classification des médicaments d'exception de par leur caractère coûteux. Ils répondent donc à des indications très précises. Si les sept spécialités mises sur le marché, par les différents laboratoires pharmaceutiques, ne répondent pas toutes à l'ensemble des indications, on recense six indications distinctes.

Chez l'enfant, un traitement par hormone de croissance recombinante, peut ainsi être indiqué en cas de [78 – 85]:

- Retard de croissance lié à un déficit en GH. La taille doit être inférieure ou égale à – 2 DS et la vitesse de croissance inférieure à – 1 DS pour l'âge chronologique ou inférieure à 4 cm/an. L'absence de sécrétion d'hormone de croissance peut être totale ou partielle, mais doit être confirmée par deux tests de stimulation (dont un couplé).
- Retard de croissance dû à une insuffisance rénale chronique (IRC).
- Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (PAG) avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4ans ou plus.
- Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.
- Retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX (*Short stature homeobox*), confirmé par un test ADN.
- De retard de croissance lié à un syndrome de Turner, après confirmation par un caryotype.

Tableau 4 : Indications reconnues par l'AMM pour chaque spécialité de GHr [85].

	Déficit en GH de l'enfant	Insuffisance rénale chez l'enfant		PAG	Syndrome de Prader Willi	Déficit du gène SHOX	Syndrome de Turner
		Pré pubère	Pubère				
Génotonorm®	+	+	+	+	+	Non	+
Norditropine®	+	+	Non	+	Non	Non	+
Nutropinaq®	+	+	Non	Non	Non	Non	+
Omnitrope®	+	+	+	+	+	Non	+
Saizen®	+	+	Non	+	Non	Non	+
Umatrope®	+	+	Non	+	Non	+	+
Zomacton®	+	Non	Non	Non	Non	Non	+

2.1. Le déficit en hormone de croissance chez l'enfant [57].

Comme son nom l'indique, l'hormone de croissance stimule la croissance staturo-pondérale de l'enfant, en stimulant la production d'IGF-I. Cependant, elle joue également un rôle important dans le métabolisme. En effet, elle stimule au niveau hépatique la production de glucose et de protéines, et au niveau du tissu adipeux elle favorise la lipolyse.

Un déficit en hormone de croissance peut donc avoir d'important retentissement sur la santé de l'enfant. Cependant, les symptômes de ce déficit sont différents en fonction de l'âge de l'enfant.

- Chez le nourrisson, une hypoglycémie, un micropénis, une cryptorchidie, un ictère prolongé ou encore des anomalies du crâne et de la face peuvent faire évoquer un déficit profond en hormone de croissance.
- Chez l'enfant et l'adolescent, le GHD est plutôt mis en évidence par un infléchissement ou une cassure de la courbe de croissance. Cependant, de nombreuses étiologies peuvent conduire à ce résultat, une démarche diagnostique poussée doit être mise en place pour s'assurer du diagnostic.

Le diagnostic de GHD repose sur l'évaluation de la réponse de la GH sérique à deux tests de stimulation pharmacologiques. Pour chacun des tests, la concentration de GH doit être inférieure à 20 mUI/L. Les deux tests sont réalisés à distance l'un de l'autre et chacun utilise un stimulus différent. L'un des tests doit être administré par voie intraveineuse. Cependant, la spécificité de ces tests de stimulation est faible, et le nombre de faux positifs est important.

Le GHD peut être dû à de très nombreuses étiologies :

- Les atteintes organiques, qui englobent les déficits congénitaux (anomalies génétiques, malformations centrales) et les déficits acquis (tumeurs hypothalamo-hypophysaires ou non, traitements par radiothérapie, traumatisme crânien violent).
- Les déficits idiopathiques, qui restent la grande majorité des cas.

2.2. L'insuffisance rénale chronique chez l'enfant.

2.2.1. Physiopathologie de l'insuffisance rénale chronique [86 – 87].

L'insuffisance rénale chronique reste chez l'enfant une pathologie rare, puisque chaque année, on recense 6 à 22 nouveaux cas par million d'habitant [86].

Le diagnostic de cette pathologie n'est pas toujours aisé, car les symptômes sont peu spécifiques. L'enfant peut être pâle et asthénique. On observe un amaigrissement et des nausées. Chez le nourrisson, le refus du biberon associé à des vomissements et une absence de prise de poids peuvent orienter le diagnostic. Chez l'enfant, un syndrome polyuropolydipsique est fréquemment observé. Enfin, chez l'adolescent, l'IRC est source de retard pubertaire et d'une cassure de la courbe staturo-pondérale [86].

La confirmation du diagnostic nécessite des tests biologiques. On dose ainsi le taux de créatinine dans le plasma (créatininémie). La créatininémie varie selon l'âge de l'enfant (tableau 5) et permet alors de calculer la clairance de la créatinine rapportée à la surface corporelle de l'enfant, selon la formule de Schwartz, qui définit le débit de filtration glomérulaire (DFG) (tableau 6) [86].

Clairance créatinine (mL/min/1,73m²) = k x taille (cm) / créatininémie (μmol/L)

Où k = 36.5 quelques soient l'âge et le sexe de l'enfant (à partir de 2ans).

Tableau 5 : Valeurs de référence de la créatininémie en fonction de l'âge de l'enfant [86].

Âge	J 1	J 7 à 1 an	1 à 6 ans	6 à 16 ans
Créatininémie (μmol/L)	80	20 – 40	35 – 50	50 – 60

Tableau 6 : DFG moyen selon l'âge de l'enfant [86].

Âge	1 ^{ère} semaine	2 à 8 semaines	2 mois à 2 ans	2 à 12 ans	13 à 21 ans	
					Garçon	Fille
DFG moyen ± ET (mL/min/1,73m ²)	41 ± 15	66 ± 25	96 ± 22	133 ± 27	140 ± 30	126 ± 22

La valeur du DFG permet de définir le stade d'évolution de la maladie. En effet, plus le DFG est faible, plus l'insuffisance rénale est grave [86, 87].

Tableau 7 : Stade de l'insuffisance rénale en fonction du débit de filtration glomérulaire d'après [87].

Stade IRC	Légère	Modéré	Sévère	Terminale
DFG (mL/min/1,73m ²)	60 – 89	30 – 59	15 - 29	< 15

L'IRC de l'enfant est dans la grande majorité des cas constitutionnels. On observe quatre types d'atteintes différentes [86]:

- Les uropathies malformatives (20 – 30%) (méga urètres, valves de l'urètre postérieur, reflux de haut grade)
- Les néphropathies héréditaires (15 – 30%) (maladies kystique de la médullaire, hypo ou dysplasie rénale, polykystose)

- Les néphropathies glomérulaires acquises (12-25%) (néphroses corticorésistantes, glomérulonéphrites acquises)
- Les syndromes hémolytiques et urémiques. (5%)

2.2.2. Insuffisance rénale chronique et retard de croissance [87 – 89].

L'une des principales complications de l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant est le retard statural. A chaque période de l'enfance, la croissance peut être altérée. En effet, entre 0 et 2 ans, l'enfant est dans une période de croissance très rapide, principalement contrôlée par les apports nutritionnels et l'équilibre hydro-électrolytique. C'est à cette période que se constituent les retards de croissance les plus sévères, avec une vitesse de croissance inférieure à la normale et une taille inférieure à – 2,5 DS. Entre 2 ans et le début de la puberté, la vitesse de croissance est lente et dépend essentiellement de la GH. L'enfant, reste alors dans son couloir de croissance, soit à – 2,5 DS. Enfin, à la puberté, la croissance s'accélère, influencée par un pic d'hormones sexuelles. Chez les adolescents insuffisants rénaux chroniques, la puberté se déclenche deux ans plus tard et l'amplitude du pic pubertaire est divisé par deux. La taille finale en est donc altérée [88].

L'insuffisance rénale et la malnutrition, qui lui est souvent associée, perturbent l'équilibre des différents acteurs de la croissance, que sont l'hormone de croissance et son effecteur l'IGF-I.

La GH présente un taux plasmatique élevé, et celui-ci est d'autant plus haut que l'insuffisance rénale est sévère [88]. Paradoxalement, chez ces enfants, la vitesse de croissance est relativement lente [88]. On peut donc en déduire, qu'on est en présence d'une **résistance partielle à l'hormone de croissance**, et non pas d'un défaut de production [87, 88]. La malnutrition, souvent associée à cette pathologie, serait à l'origine de cette résistance [88].

La concentration plasmatique en GHBP et le nombre de récepteur à l'hormone de croissance sont diminués. En effet, dans l'insuffisance rénale chronique, on observe une diminution de l'expression du gène codant pour le GHR. Ce déficit en récepteur et en protéine liante accentue le phénomène de résistance à la GH [87 – 89].

L'IGF-I, principal effecteur de la GH, présente une activité auto-paracrine au niveau du rein, augmentant notamment la filtration glomérulaire et la réabsorption des phosphates [88]. Un taux abaissé de l'effecteur entraîne donc une diminution de la filtration glomérulaire et par conséquent de la fonction rénale elle-même, ce qui explique la variation du taux sanguin en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale [88]. Un taux abaissé d'IGF-I, malgré une concentration élevée en GH, est également le signe d'une résistance à la GH [89].

Le taux plasmatique en IGFBP, protéines liants IGF-I, augmente lorsque l'épuration rénale est altérée [88, 89]. Or, un excès d'IGFBP inhiberait l'action d'IGF-I au niveau de son récepteur [88, 89]. On observe alors une insensibilité partielle à l'IGF-I [87 – 89].

Le taux élevé de GH favorise également l'augmentation du taux d'IGFBP3, protéine permettant la formation d'un complexe IGFBP3/IGF-I/ALS, augmentant la demi-vie biologique de l'IGF-I. Or en situation pathologique, comme la malnutrition, on observe une protéolyse d'IGFBP3, entraînant une diminution de l'affinité d'IGFBP3 pour IGF-I et une dissociation accélérée du complexe. La fraction d'IGF-I libre est donc augmentée, et sa biodisponibilité est accrue [88].

Tous ces phénomènes associés les uns aux autres sont responsables du retard de croissance présent chez les enfants souffrants d'insuffisance rénale chronique. La mise en place d'un traitement par hormone de croissance, le plus tôt possible, permet dans les meilleurs cas d'aider l'enfant à atteindre une taille adulte convenable.

2.3. Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel.

2.3.1. Les définitions [90 – 94].

La croissance est un processus dynamique qui peut être interprété à partir de mesures biométriques (poids, taille et périmètre crânien) successives du fœtus ou du nouveau né.

Les médecins se basent sur des tables de référence des paramètres de croissance en fonction de l'âge gestationnel, pour définir si le nouveau-né présente une anomalie du développement. En France, il existe plusieurs tables de référence, notamment celle de Usher – McLean, qui est quotidiennement utilisée en clinique, afin de définir *a posteriori* si l'enfant présentait un retard de croissance à la naissance (Annexe 8).

Actuellement, deux termes sont utilisés afin de qualifier les fœtus et nouveaux nés dont le poids et la taille sont faibles. Les fœtus petits pour l'âge gestationnel et les enfants nés petits pour l'âge gestationnel présentent des caractères biométriques inférieurs au 10^{ème} percentile par rapport aux tables de références. Le PAG est sévère si la taille et/ou le poids sont inférieurs au 3^{ème} percentile ou à – 2 DS par rapport à la moyenne.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, on retrouve :

- Les fœtus ou enfants constitutionnellement petits. Leur croissance se déroule de façon normale, et ces enfants sont génétiquement destinés à être petits.
- Les fœtus ou enfants présentant un retard de croissance intra-utérin, où le défaut de croissance est associée à un processus pathologique, dont l'origine peut être maternelle, placentaire ou fœtale. Ce processus pathologique s'identifie par un arrêt ou un infléchissement de la croissance (repérable en échographie) ainsi qu'une altération du bien-être fœtal. Il peut conduire à un risque de morbidité. Il est à noter que certains enfants peuvent présenter un RCIU sans pour autant atteindre un poids ou une taille inférieur au 10^{ème} percentile des tables de référence [92]

Cependant une confusion est souvent faite entre les termes RCIU et PAG. Le terme d'hypotrophie, longtemps utilisé en France, ne doit plus être utilisé.

2.3.2. Les multiples étiologies du RCIU [90 – 94].

On peut classer les étiologies du retard de croissance intra-utérin en trois classes. Les causes maternelles, fœtales ou encore utéro-placentaire. Cependant 30% des RCIU sont idiopathiques.

Tableau 8 : Classification des principales étiologies pouvant être à l'origine d'un RCIU, d'après [90 –94].

Causes maternelles (40%)	Causes utéro-placentaires (5%)	Causes fœtales (25%)
<p><u>Toxiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tabac - Alcool - Drogues - Médicaments : bétabloquants, corticoïdes, immunosuppresseurs <p><u>Facteurs favorisants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Primiparité - Grossesse multiples - Malformations utérines - Petite taille (<1,50m) - Age : <20 ans et >40 ans - Malnutrition et mauvais état nutritionnel antépartum - Antécédent de RCIU - Maladie cardiovasculaire Cardiopathie Hypertension artérielle chronique Diabète - Maladie chronique Respiratoires Digestives <p>Syndrome vasculo-rénal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombophilie 	<p><u>Trouble de la placentation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mauvaise invasion trophoblastique au premier trimestre - Décollement - Infarctus et lésions focales placentaires - Inflammation chronique - Hémangiome placentaire. <p><u>Anomalie chromosomique confinée au placenta :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mosaiques confinées au placenta (trisomie 16) <p><u>Anomalies cordonales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Artère ombilicale unique - Insertion vélamenteuse 	<p><u>Facteurs génétiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Origines ethniques - Facteurs familiaux <p><u>Anomalies chromosomiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aneuploïdies : triploïdies, trisomies 13, 18, X - Délétions des bras courts des chromosomes 4 et 5 - Délétions des bras long du chromosome 15 - Disomies uniparentales <p><u>Associations malformatives et causes syndromiques :</u></p> <p>Notamment les syndromes de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Smith-Lemli-Opitz, - Cornelia de Lange, - Silver Russell. <p><u>Maladies osseuses constitutionnelles</u></p> <p><u>Infections :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxoplasmose - Rubéole - Varicelle - Syphilis - Herpes - Parvovirus - Entérovirus - Virus Epstein-Barr - Cyto Mégalo Virus

2.3.3. La mise en place d'un traitement par hormone de croissance.

Dans certains cas, les enfants qualifiés de petits pour l'âge gestationnel rattrapent leur retard statural dans les quatre premières années de vie. Ils reprennent alors une vitesse de croissance correcte et leur taille adulte ne s'en trouve pas affectée. Cependant, certains enfants ne rattrapent pas leur retard de croissance et leur taille, pendant l'enfance, est toujours inférieure à - 2,5 DS par rapport à la moyenne pour le même âge. Ils s'inscrivent alors dans un couloir de croissance éloigné de leur couloir de croissance génétique. Leur taille adulte risque d'être nettement inférieure à leur taille cible génétique. Pour ces enfants, un traitement par hormone de croissance peut être proposé. C'est pourquoi les paramètres biométriques de naissance sont toujours observés avec attention lors des consultations pour retard statural.

2.4. Le syndrome de Prader Willi [95 – 98].

Le syndrome de Prader Willi résulte d'une maladie génétique dont le mécanisme s'avère complexe. En effet, il est dû à un défaut d'expression de l'allèle paternel d'une région du chromosome 15 (15q11.q13) [95, 96]. Ce syndrome touche 1 naissance sur 15 à 20 000, et il est la première cause d'obésité génétique [96, 97].

Le chromosome 15 présente une région comprenant un groupe de gènes, régulés par l'empreinte génomique parentale. Il s'agit d'un phénomène épigénétique entraînant l'expression monoallélique dépendante de la transmission parentale des allèles [96, 97]. Sur le locus SPW, il existe donc des gènes exprimés à partir de l'allèle maternel et d'autres gènes exprimés à partir de l'allèle paternel, mais seul un des allèles s'exprime [95, 97, 98]. Cette expression monoallélique des gènes du locus SPW est contrôlée par un centre d'empreinte qui est lui-même régulé par une méthylation différentielle de l'ADN. Les allèles maternels sont hyperméthylés alors que les allèles paternels sont hypométhylés. Le centre d'empreinte coordonne l'expression de l'ensemble des gènes du locus [95].

Dans le cadre du syndrome de Prader Willi, on observe quatre types de lésions génétiques [95, 97, 98] :

- une grande délétion de novo sur l'intervalle 15q11 - q13 d'origine maternelle (60 à 70% des cas).
- une disomie uniparentale maternelle du chromosome 15 (25 à 30% des cas), soit la présence de deux chromosomes 15 maternel.
- un défaut des mécanismes régulant l'empreinte génomique parentale, qui conduisent à la perte de l'expression des gènes portés par le chromosome paternel (1% des cas).
- de rares translocations réciproques au niveau de l'allèle paternel du locus du gène SNRPN.

Dans tous les cas, il y a une perte de l'expression d'un ou plusieurs gènes exprimés à partir de l'allèle paternel [95].

Le diagnostic repose à la fois sur la clinique et sur une confirmation par biologie moléculaire de l'absence des allèles paternels hypo-méthylés de la région 15q11 – q13 [95, 98].

Les personnes souffrant du SPW présentent [95 – 98] :

- une hypotonie néonatale sévère
- une obésité morbide précoce liée à une hyperphagie
- un syndrome dysmorphique modéré de la face
- des troubles endocriniens :
 - . déficit en hormone de croissance, entraînant une petite taille
 - . hypogonadisme central (hypothalamique) et périphérique (gonadique)
 - . dysfonctionnement hypothalamique
- des troubles neurovégétatifs
- des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement
- des pathologies psychologiques spécifiques

Le lien entre l'absence des allèles paternels du locus SPW et le retard de croissance n'est actuellement pas connu. On suspecte qu'une atteinte du gène *Necdine*, gène codant pour une protéine impliquée dans le contrôle de l'apoptose des motoneurones, soit responsable d'une diminution du nombre de neurones à GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) hypothalamiques, entraînant des comportements particuliers et une petite taille à la naissance chez les souris testées [97].

Le retard statural présent dans le SPW est certainement dû au dérèglement de la fonction hypothalamique. Il en résulterait un déficit en hormone de croissance mais celui-ci est difficile à mettre en évidence car l'obésité entraîne également un déficit en GH [98].

2.5. Un déficit en gène SHOX.

2.5.1. Le gène SHOX et son mécanisme d'action [99, 100].

Les chromosomes sexuels X et Y présentent une région homologue, nommée région pseudo-autosomale (PAR). La transmission des gènes associés à cette région se fait de façon autosomique. Chaque individu présente donc deux copies fonctionnelles de chacun de ces gènes [99]. Il existe deux régions PAR distinctes : PAR 1 à l'extrémité distale du bras court des chromosomes X et Y (Xp 22.3 et Yp 11.2) et PAR 2 à l'extrémité du bras long (Wq 28 et Yq 12). Le gène SHOX, qui est mis en cause dans certaines anomalies de croissance osseuse est localisé dans la région PAR 1 [99, 100].

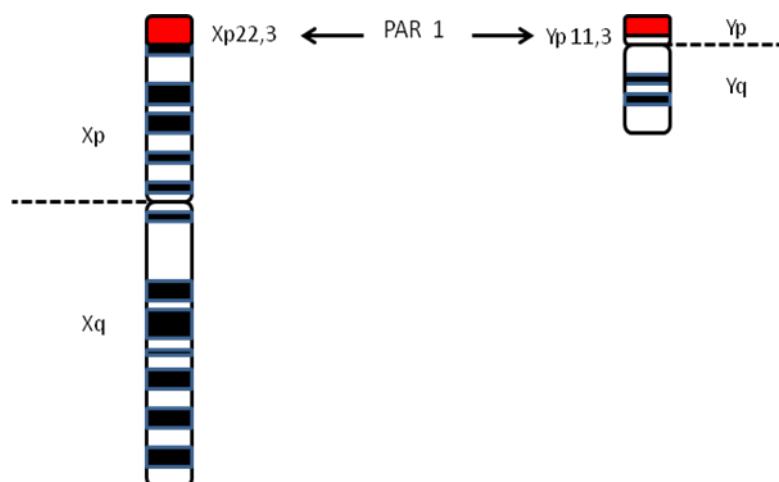


Figure 15 : Localisation du gène SHOX sur les chromosomes sexuels X et Y, d'après [99].

Le gène SHOX est un ensemble de 7 exons dont 6 ont une fonction codante. L'exon 1 est non codant [99, 100].

La protéine qui en résulte présente [99, 100] :

- un homéodomaine, codé par les exons 3 et 4. Il serait un activateur de transcription.
- un domaine de liaison SH3, permettant des interactions protéine-protéines, codé par une partie de l'exon 6a.
- un autre homéodomaine, nommé OAR pour *Orthopedia Aristaless Rax*, qui est également codé par une partie de l'exon 6a. Ce domaine permet l'interaction avec l'ADN, et préserverait la capacité de trans-activation génétique.

En réalité, ce gène code pour deux transcrits distincts, SHOXa et SHOXb, qui diffèrent au niveau du dernier exon (extrémité 3'). Il résulte de ces transcrits deux protéines isoformes SHOXa (292 AA) et SHOXb (225AA). Ces deux transcrits s'expriment de façon différente selon les tissus et SHOXa est plus largement exprimé que SHOXb [99, 100].

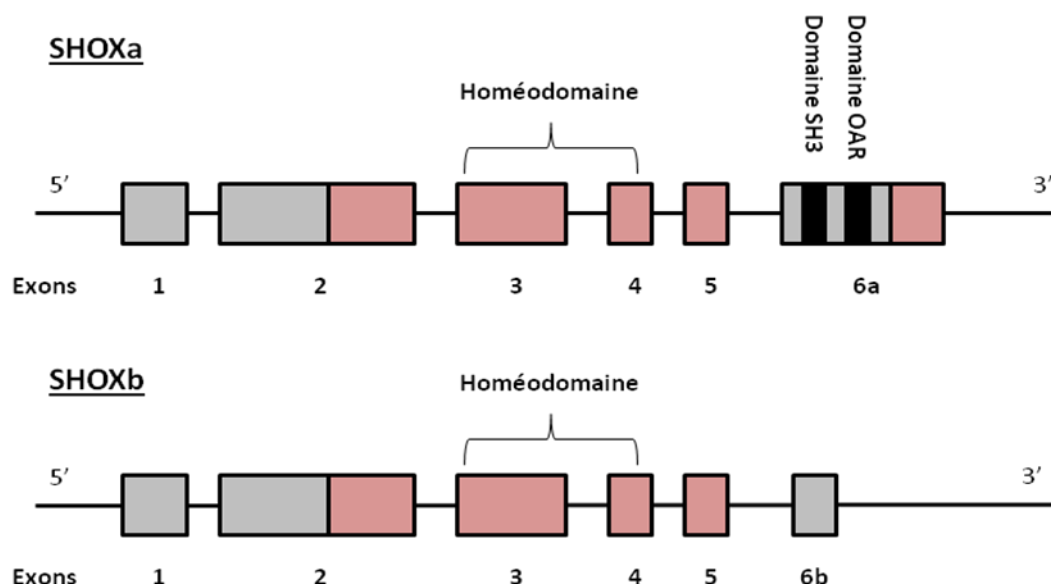


Figure 16 : Représentation schématique du gène SHOX, d'après [99].

La protéine SHOXa est une protéine nucléaire qui va interagir avec l'ADN via son homéodomaine. Il en résulte une activation de la transcription de gènes impliqués dans le cycle cellulaire des chondrocytes. La protéine SHOX présente un rôle dans la régulation négative de l'hypertrophie des chondrocytes. Elle permet ainsi le maintien d'un équilibre entre apoptose et prolifération des chondrocytes pendant la croissance osseuse [100].

2.5.2. Le déficit en gène SHOX

Le gène SHOX n'est actif que si les deux allèles sont correctement exprimés. Or différents types d'altération du gène ont pu être observés [100] :

- une délétion allélique du gène ;
- une délétion de la région PAR1 à distance du gène ;
- une duplication partielle ou totale du gène, entraînant un effet variable sur la taille ;
- des mutations ponctuelles non sens ou faux sens.

En présence de l'une de ces altérations, le gène ne s'exprime plus. Il n'y a alors plus de régulation de l'ossification, et une différenciation prématurée des chondrocytes prolifératifs est observée. Ainsi, un phénotype hypertrophique des chondrocytes, entraînant une accélération de la fusion des plaques de croissance, est induit. Le développement osseux s'en trouve altéré. Cependant il ne semble pas y avoir de corrélation génotype-phénotype et on observe une grande variabilité des manifestations cliniques pour une même anomalie chromosomique. Cette hétérogénéité phénotypique est certainement due aux nombreuses interactions et modulations de l'expression du gène SHOX [100].

2.6. Le syndrome de Turner

2.6.1. La physiopathologie du syndrome de Turner.

Le syndrome de Turner est une atteinte génétique rare qui affecte un nouveau né de sexe féminin sur 2500 [99, 101, 102]. Ce syndrome est lié à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, il ne touche donc que la population féminine [99, 101, 102]. Le diagnostic de certitude repose sur l'élaboration d'un caryotype [24], où l'on observe soit [101, 102]:

- une monosomie (caryotype 45, X) ;
- une mosaïque (caryotype 45,X /46,XX) ;
- des anomalies de structure du chromosome X.

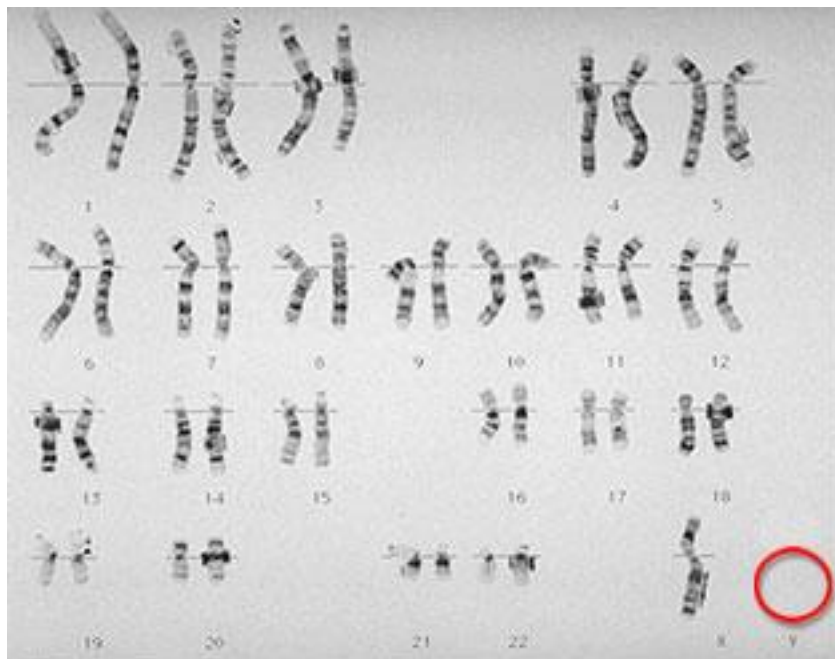


Figure 17 : Caryotype monosomique 45, X typique du syndrome de Turner [103].

Les patientes atteintes présentent quasi systématiquement [101, 102]:

- un retard statural (- 2 DS)
- une insuffisance ovarienne avec infertilité (absence de développement mammaire, retard pubertaire, aménorrhée, augmentation des gonadotrophines sériques).

Elles présentent également mais de façon inconstante et avec une intensité variable :

- des particularités morphologiques, liées en partie aux anomalies osseuses :

Cou court, jambes courtes, thorax large avec écartement des mamelons, une scoliose ou un cubitus valgus, déformation de Madelung au niveau de poignet qui se caractérise par un radius court, incurvé et un cubitus long, limitant les mouvements du poignet et du coude [101, 102, 104].



Figure 18 : Petite fille présentant un syndrome de Turner [103].



Figure 19 : Radiographie d'un avant bras présentant une déformation de Madelung [105].

- des malformations congénitales associées [101] (cardiovasculaires, rénales) [102].

- des difficultés d'apprentissage [101].

- un risque élevé de développer des maladies ultérieures [101, 102] :

. Endocrinopathies (thyroïdie, diabète, maladie cœliaque)

. ORL (otites à répétition, responsables à terme d'hypoacousie, ou de déficit auditif).

. Anomalies métaboliques et surpoids.

. Orthopédiques (scoliose, cyphose, ostéopénie, ostéoporose)

. Ophtalmologiques (strabisme, ptosis, amblyopie, cataracte)

. Stomatologiques (palais ogival, fente palatine)

. Dermatologiques (lymphoedème, naevi cutané, cicatrices)

- des difficultés neurocognitives et psychosociales (retard de développement, anxiété, difficultés relationnelles) [102].

2.6.2. L'origine du retard statural.

Le retard statural associé au syndrome de Turner n'est pas lié à un déficit somatotrope car la sécrétion d'hormone de croissance et le taux d'IGF-I sont normaux [102], mais il est lié à une haplo-insuffisance du gène SHOX situé dans la région pseudo-autosomale de l'X (Xp11-22) et de l'Y (Yp11) [99, 102]. En effet, l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, porteur de ce gène, entraîne un défaut d'expression de la protéine SHOXa. Or cette protéine est responsable de la régulation de la différenciation et de la prolifération des chondrocytes [99]. Son absence engendre alors une fusion prématurée des plaques de croissance et un ralentissement progressif du développement statural. De plus, on observe une absence de pic de croissance pubertaire, due à l'insuffisance ovarienne.

Le retard statural s'exprime donc par une réduction de la taille définitive d'environ 20 centimètres par rapport aux femmes du même âge, non atteinte [99, 102].

3. LES POSOLOGIES ET LES RESULTATS ATTENDUS

3.1. Les posologies [79, 81, 106 – 115].

Les traitements par hormone de croissance sont adaptés à chaque patient. En effet, le médecin endocrinologue définit la dose à injecter chaque jour en fonction de deux critères, l'indication et la taille de l'enfant. Une fois le traitement instauré, la dose pourra être modulée en fonction de la réponse du patient au traitement. La quantité d'hormone à injecter chaque jour peut être exprimée en milligrammes par kilogramme de poids corporel (mg/kg) ou en milligrammes par mètre carré de surface corporelle (mg/m²).

Deux formules peuvent être utilisées pour calculer la surface corporelle chez l'enfant [115]:

$$\text{Surface Corporelle} = \sqrt{[(\text{taille (cm)} \times \text{poids (kg)}) / 3600]}$$

$$\text{Surface Corporelle} = (4 \times \text{poids (kg)} + 7) / (\text{poids (kg)} + 90)$$

Des posologies ont donc été établies pour chaque indication, et celles-ci sont identiques quelles que soit la spécialité prescrite ou la forme délivrée. Ainsi, pour les enfants atteints d'un déficit avéré en hormone de croissance, la posologie est comprise entre 0,025 et 0,035 mg/kg de poids corporel chaque jour (soit 0,7 à 1,0 mg/m²/jour). Dans le cadre d'un syndrome de Turner, d'une insuffisance rénale chronique ou d'un déficit en gène SHOX, les enfants traités reçoivent tous les jours, une dose allant de 0,045 à 0,050 mg/kg (soit 1,4 mg/m²/jour). Enfin, les enfants traités pour un syndrome de Prader-willi ou un retard de croissance intra-utérin non rattrapé, reçoivent la dose de 0,035mg/kg/jour (soit 1,0 mg/m²/jour).

Tableau 9 : Posologie en fonction de l'indication, d'après [79, 81, 106 – 114].

Indication	Posologie (mg/kg/jour)	Posologie (mg/m ² /jour)
Déficit avéré en hormone de croissance	0,025 à 0,035	0,7 à 1,0
Syndrome de Turner	0,045 à 0,050	1,4
Insuffisance rénale chronique		
Déficit en gène shox		
Syndrome de Prader-willi	0,035	1,0
Retard de croissance intra-utérin non rattrapé		

L'administration d'un traitement par hormone de croissance recombinante se fait de préférence le soir, afin de reproduire le schéma physiologique avec une sécrétion de GH plus importante la nuit. Néanmoins, le respect d'une heure précise n'est pas nécessaire, l'injection peut ainsi être réalisée avant ou après le dîner, ou encore au moment de la toilette ou du coucher.

En règle générale, l'administration d'hormone de croissance se fait six jours par semaine. Le jour sans injection est défini par la famille, en fonction de son organisation et son mode de fonctionnement. Cette journée sans injection permet de déculpabiliser le patient en cas d'oubli. En effet, si un oubli est constaté dans la semaine, il pourra être rattrapé le jour où aucune injection n'était prévue. Si plusieurs oublis surviennent dans une même semaine, on les rattrapera sur plusieurs semaines.

Calcul de la dose journalière à injecter, chez une jeune fille de 25 kg, atteinte du syndrome de Turner

L'administration se fait tous les jours de la semaine :

La posologie journalière est fixée à 0,045mg/kg

La dose journalière pour cette jeune fille est de 1,125mg ($0,045 \times 25 = 1,125 \text{ mg/kg}$)

→ La jeune fille doit s'administrer quotidiennement 1,1mg d'hormone de croissance recombinante

L'administration se fait 6 jours par semaine :

La dose journalière pour cette jeune fille est de 1,125mg

La dose hebdomadaire est donc de 7,875mg ($1,125 \times 7 = 7,875 \text{ mg/semaine}$)

On divise la dose hebdomadaire par 6, afin d'obtenir la dose à administrer 6 jours sur 7

($7,875 / 6 = 1,3125 \text{ mg/jour 6 jours sur 7}$)

→ La jeune fille doit s'administrer 6 jours sur 7, 1,3 mg d'hormone de croissance recombinante

3.2. Les résultats attendus [106, 116].

Le traitement par hormone de croissance recombinante est personne-dépendant, c'est-à-dire que chaque enfant va répondre de façon différente à l'administration quotidienne de GH. La prise de centimètre n'est pas constante, d'où la difficulté à l'instauration du traitement de répondre au questionnement des parents : « quelle taille fera mon enfant après le traitement ? ».

De nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer le gain de taille potentiel lors de l'instauration d'un traitement pour chaque indication. Cependant, ces études n'ont pas été menées dans les mêmes conditions, leur interprétation en est donc difficile. La majorité des études sont non contrôlées : la taille finale est comparée à la taille en début de traitement, à la taille cible parentale ou encore à la taille prédite avant traitement. D'autres études sont contrôlées mais non randomisées : la taille finale est comparée à celle d'enfants contrôles historiques non traités. Quelques études sont randomisées contrôlées : les patients contrôles ne reçoivent pas de traitement pendant les premières années de l'étude, ou sont traités avec une posologie « de référence » en GH jusqu'à leur taille finale. Enfin, quelques études sont randomisées contrôlées jusqu'à la taille finale (les contrôles ne sont pas traités). [13]. Même si la méthodologie de référence est l'étude en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, elle est éthiquement difficile à mettre en place : il faudrait admettre que les sujets des groupes contrôles effectuent chaque jour, ou 6 jours sur 7, une injection sous cutané d'un placebo, et ceci jusqu'à la taille adulte (soit pendant près de 10 ans si le traitement est débuté vers 7-8 ans).

3.2.1. Etude comparative

L'étude comparative du Professeur Coutant, publiée en 2007, qui reprend 24 études pour trois indications, permet d'avoir une vision d'ensemble du gain statural attendu, quelque soit le type d'étude utilisé [116].

Ainsi dix études, publiées entre 1997 et 2007, permettent d'évaluer les effets staturaux d'un traitement par hormone de croissance chez 6000 patients traités pour un déficit en hormone de croissance idiopathique ou secondaire à une malformation de la région hypothalamo-hypophysaire (les déficits secondaires aux tumeurs crâniennes ou aux irradiations ont été exclus). Ces enfants atteignent, en moyenne, une taille adulte de $-1,5 \pm 1$ DS, avec un gain statural de $1,3 \pm 1$ DS. Le traitement, en moyenne, est instauré vers 10 ans chez la fille et vers 12 ans chez le garçon, et dure un peu moins de 5 ans. La posologie moyenne utilisée dans ces études est de 0,16mg/kg/semaine [116].

Tableau 10 : Tailles finales des sujets présentant un déficit en hormone de croissance et traités par GH. Principales études publiées à partir de 1997 [116].

Etudes	Effectif	Posologie de GH (mg/kg/sem)	Taille début traitement (DS)	Taille adulte (DS)	Durée du traitement (années)	Début du traitement
Blethen (1997) NCGS	121		-3,0	-0,7	7,8	1981-1987
MacGilivray (1997)	95		-2,8	-1,4	3,8	
Coste (1997) France Hypophyse	1600	0,14	-3,0	-1,9	4,5	1973-1989
August (1998) NCGS	674	0,2	-2,7	-1,3	5,3	
Cutfield (1999) KIGS	369	0,2	-3,1	-1,5	8,1	
Coutant (2001)	63	0,15	-3,2	-1,6	5	1983-1994
Thomas (2001)	61	0,2		-0,7	5,1	
Carel (2002) France Hypophyse	2165	0,14	-2,7	-1,6	3,2	1987-1998
Reiter (2006) KIGS	980	0,2	-2,7	-0,9	7,2	
Rachmiel (2007)	96	0,18	-2,9	1	5,4	
TOTAL	6224					
MOYENNES		0,16	-2,8	-1,5	4,9	

D'après dix études majeures publiées entre 1998 et 2007, suivant près de 2500 patientes atteintes du syndrome de Turner, et traitées par hormone de croissance recombinante, ces jeunes filles atteignent une taille adulte moyenne de $-2,1 \pm 1$ DS, alors que les filles non traitées présentent une taille adulte moyenne de $-3,6 \pm 1$ DS. Le gain statural moyen est donc de $0,9 \pm 1$ DS (soit un gain de taille moyen net de $+1,5$ DS), correspondant en France à $+8,5$ cm. En moyenne, les traitements ont été instaurés peu après les 10 ans de l'enfant et

ont duré un peu moins de 6 ans. La posologie moyenne utilisée dans ces études est de 0,29mg/kg/semaine, soit 0,9UI/kg/semaine. L'induction pubertaire a en moyenne été débutée à 14,1 ans chez les jeunes filles suivies par ces études. Malgré le gain de taille effectif chez les patientes traitées, les posologies actuellement recommandées en France par la fiche d'information thérapeutique ne permettent qu'à 50% des filles traitées de dépasser 150cm [116].

Tableau 11 : Tailles finales des filles présentant un syndrome de Turner et traitées par GH.
Principales études publiées à partir de 1998 [116].

Etude	Effectif	Posologie GH (mg/kg/sem)	Taille début traitement (DS)	Taille adulte (DS)	Durée du traitement (années)	Début de traitement
Carel (1998) Contrôlée	17	0,3	-3,4 ± 1,0	-2,6 ± 1,0	5,2 ± 0,6	
	12	0,3-0,7 IP 15 ans.	-3,1 ± 0,8	-1,4 ± 0,7	6,0 ± 0,9	
Reiter (2001) registre NCGS	344 CH	0,33 ± 0,07 IP 14 ± 1,8 ans	-3,2 ± 2,0	-2,3 ± 1,1 -3,4 ± 1,0	4,9 ± 2,1	
Chernausek (2000) randomisée	26	0,37 IP 12ans	-3,0 ± 1,0	-2,9 ± 1,1	5,6 ± 1,1	1987-1988
	29	0,37 IP 15 ans	-3,0 ± 1,0	-2,3 ± 1,1	6,1 ± 1,3	
Quigley (2002) randomisée	15	0,27	-2,9 ± 0,8	-2,2 ± 1,0	6,2 ± 1,2	
	38	0,36 IP >13,5ans	-3,0 ± 0,9	-1,9 ± 1,0	5,7 ± 1,6	
Van Pareren (2003) randomisée	20	0,31	-2,9 ± 1,0	-1,6 ± 1,0	8,6 ± 1,9	1989-1990
	20	0,45	-2,7 ± 1,0	-0,7 ± 1,0		
	20	0,57 IP 12,7 ± 0,7 ans	-2,7 ± 1,0	-0,6 ± 1,0		
Massa (2003) registre belge	186 CH	0,33 ± 0,05 IP 14,5 ± 1,9ans	-3,0 ± 1,0	-1,7 ± 1,0 -3,8 ± 1,0	5,2 ± 2,6	1985-1988
Pasquino (2005) contrôlée non randomisée	60	0,33		-2,1 ± 1,1	5	
	59C	0		-2,5 ± 1,2		
The Canadian GH advisory committee (2005) randomisée	61TT	0,3	-2,8 ± 1,6	-2,5 ± 1,1	5,7 ± 1,6	
	43C	0 IP 13ans	-3,0 ± 1,5	-3,7 ± 1,2		
Soriano-Guillem (2005) France hypophyse (registre français)	704 CH	0,26 ± 0,06 IP 15 ± 2ans	-3,4 ± 1,0	-2,3 ± 1,1 -3,7 ± 1,0	4,7 ± 2,2	1986-1997
Ranke (2007) KIGS	987	0,27 ± 0,08 IP 13,6 ± 1,6ans	-2,6 ± 0,8	-1,9 ± 1,1	> 4ans	
TOTAL	2479					
MOYENNES		0,29 IP 14,1ans	-3,0	-2,1	5,7	

Quatre études, publiées entre 1998 et 2005, permettent d'évaluer l'impact du traitement par hormone de croissance recombinante chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel, dont le retard statural n'a pas été rattrapé à 4 ans. Ces études portent au total sur 300 enfants. La taille adulte moyenne atteinte par les filles traitées est de $-1,7 \pm 1$ DS, contre $-2,5 \pm 1$ DS chez les sujets contrôles historiques ou non traités. Le gain statural moyen est donc de $1,3 \pm 1$ DS, soit un gain net de $+0,8$ DS par rapport aux sujets non traités. En moyenne, les traitements ont été instaurés assez tardivement, vers 10 ans chez la fille et 12 ans chez le garçon. La durée moyenne de traitement est de 4,7 ans, et la posologie moyenne utilisée pour ces études est de $0,3\text{mg/kg/semaine}$ [116].

Tableau 12 : Tailles finales des sujets présentant un retard statural associé à un retard de croissance intra-utérin. Principales études publiées à partir de 1998 [116].

Etude	Effectif	Posologie GH (mg/kg/sem)	Taille début traitement (DS)	Taille adulte (DS)	Durée traitement (années)	Début traitement
Coutant (1998) Contrôlée	70 40C	$0,13 \pm 0,03$ 0	$-2,9 \pm 0,8$ $-2,8 \pm 0,7$	$-2,0 \pm 0,7$ $-2,2 \pm 1,1$	$4,6 \pm 2,5$	1980-1993
Van Pareren (2003) Randomisée (2 posologies GH)	28 26	0,23 0,47	$-2,9 \pm 0,8$ $-3,0 \pm 0,7$	$-1,1 \pm 0,8$ $-0,9 \pm 0,8$	$7,9 \pm 1,7$ $7,5 \pm 1,7$	1991
Carel (2003) Randomisée et contrôlée	91 33C	0,47 0	$-3,2 \pm 0,6$ $-3,2 \pm 0,6$	$-2,1 \pm 1,0$ $-2,7 \pm 0,9$	$2,7 \pm 0,6$	
Dahlgren (2005)	77	0,23	$-2,8 \pm 0,7$	$-1,4 \pm 0,8$	5	
TOTAL	292					
MOYENNE		0,30	-3,0	-1,7	4,7	

Cependant, la méta-analyse, supervisée par le HAS en 2009, montrent des résultats variables en fonction de l'indication de départ et inférieurs à ceux présentés par les études. Ces résultats plus pessimistes étaient dus aux critères de sélection des études retenus par la HAS. En particulier, les études randomisées contrôlées ont été logiquement retenues de manière préférentielle, mais elles concernaient également plus particulièrement des traitements « tardifs », chez des enfants ayant déjà débuté leur puberté (ce qui réduisait la durée d'administration du placebo). Dans les indications : syndrome de Turner et syndrome de Prader Willi, le bénéfice apparaît cependant important, avec respectivement un gain sur la taille finale de $+1,15$ DS et un gain sur la taille à la fin des études de $+1,00$ DS. Alors que

dans les indications : insuffisance rénale chronique, enfant né petit pour âge gestationnel et déficit en gène SHOX, le gain de taille est inférieur à +1 DS (avec respectivement +0,73 DS, +0,6 DS et + 0,90 DS) [106].

3.2.2. Facteurs influençant les résultats.

L'ensemble des études montrent que plusieurs facteurs influencent la réussite du traitement et le gain statural. En effet, la taille et le poids de naissance ainsi que la taille cible exercent un effet positif sur le gain de taille (un gain de + 1 DS augmente respectivement la taille finale de + 0,1 DS et + 0,2 DS). L'importance du retard osseux joue également sur la taille finale. Plus l'enfant présente un retard osseux important par rapport à son âge chronologique, plus le potentiel de rattrapage est important. Enfin, lorsque le traitement est instauré tôt et qu'il dure dans le temps, le gain de taille finale est plus important. Dans le syndrome de Turner et le déficit en hormone de croissance, l'utilisation d'une posologie plus élevée serait corrélée à un gain de taille finale plus important. Enfin, la taille et le poids de l'enfant à l'instauration du traitement influencent nettement l'efficacité du traitement. En effet, les enfants les plus sévèrement atteints par un déficit statural présenteront un rattrapage statural plus important que ceux moins sévèrement touchés, leur potentiel de croissance étant plus important [116].

Ces résultats, de l'ordre de quelques centimètres peuvent sembler peu concluants, cependant il faut rappeler que la valeur d'un centimètre est plus importante chez une personne de petite taille, que chez les personnes de taille moyenne ou de grande taille. Enfin, l'enfant pourra tirer bénéfice du gain de taille acquis pendant la croissance, non seulement lorsqu'il atteindra sa taille adulte, mais également pendant le reste de sa vie. Chaque centimètre gagné peut donc présenter un réel bénéfice pour l'enfant pris en charge.

4. LES EFFETS INDESIRABLES

Comme tout médicament, les traitements par hormone de croissance recombinante peuvent engendrer des effets secondaires. Ces effets indésirables seront abordés en deux parties.

Dans un premier temps, le document traitera des effets secondaires fréquents ou très fréquents, d'intensité peu sévère à modérée, les plus souvent rencontrés en clinique. Dans un second temps, les effets indésirables potentiellement plus grave et pouvant nécessiter des précautions d'emploi seront abordés. Les résultats de méta-analyses américaines et européennes permettent d'avoir un meilleur recul statistique sur les chiffres avancés par les laboratoires.

4.1. Les effets secondaires les plus fréquents [78 – 84].

Certains effets secondaires sont décrits par les laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent les spécialités. Ils ont pu être mis à jour grâce aux études cliniques réalisées avant la commercialisation des médicaments. L'ensemble des effets secondaires alors observés sont mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit de la spécialité lors de sa commercialisation.

Il est souvent observé une diminution du volume extracellulaire chez les patients qui présentent un déficit en hormone de croissance. Cette réduction se corrige rapidement après l'initiation d'un traitement par GH. Chez les patients adultes traités, cette rétention hydrique est à l'origine des effets indésirables les plus fréquents comme : les œdèmes périphériques, la rigidité musculo-squelettique, les arthralgies et myalgies, ainsi que les paresthésies. Bien que fréquents, ces effets indésirables sont peu sévères à modérés. Le plus souvent, ils surviennent dans les premiers mois du traitement puis régressent soit spontanément soit après une diminution de la dose administrée.

Chez les enfants, ces effets indésirables sont peu fréquents. On retrouve plutôt, chez cette population, des douleurs articulaires liées à une croissance rapide. Des céphalées,

persistantes et non calmées par du paracétamol, sont également observées. Une diminution de la dose administrée ou une interruption temporaire du traitement suffit à faire disparaître ces douleurs.

Le traitement par hormone de croissance s'administre quotidiennement sous forme d'injection sous-cutanée. Ainsi, on retrouve fréquemment une douleur ou une réaction au site d'injection, dans la population pédiatrique. Le contrôle de ce désagrément quotidien est un enjeu pour l'observance du traitement par l'enfant. Sortir la solution à administrer 15 minutes avant l'injection permet de limiter la douleur lors de l'injection. Un changement de site d'injection tous les jours permet de préserver les zones d'administration.

Bien qu'elle soit similaire à l'hormone de croissance endogène, la somatropine est une protéine exogène à l'organisme. Son administration quotidienne entraîne la formation d'anticorps. Cependant, la capacité de liaison de ces anticorps est faible et leur présence n'est associée à aucune modification clinique.

4.2. Les effets indésirables nécessitant des précautions d'emploi [78 – 84, 117 – 120].

Face aux divers scandales sanitaires, les laboratoires pharmaceutiques et les autorités sanitaires tentent de trouver une parade dans l'évaluation de l'efficacité et de la sûreté des traitements commercialisés. Dorénavant, de grandes études de suivi post-commercialisation sont menées. Elles présentent l'avantage de rassembler un plus grand nombre de patients et permettent ainsi la mise en évidence d'effets indésirables rares (fréquence < 0,1%) et l'évaluation des effets secondaires les plus graves. Dans le cas des traitements par hormone de croissance, trois grandes études ont été entreprises afin d'évaluer à long terme la sécurité des traitements : l'étude américaine NCGS (*National Cooperative Growth Study*), l'étude Européenne KIGS (*Kabi Pharmacia International Growth Study*), et l'étude européenne EU SAGhE (*European Union's Safety and Appropriateness of Gh treatment in Europe*).

4.2.1. L'étude Américaine NCGS [78 – 84, 117, 118].

Le laboratoire pharmaceutique Genentech a mis en place une étude multicentrique post-commercialisation, afin de surveiller efficacité et sécurité des traitements par hormone de croissance recombinante. L'étude NCGS rassemble 54996 patients, et s'est déroulée de décembre 1985 au 1^{er} Janvier 1996. 900 centres d'investigation permettent le suivi des patients et le recueil des données. Cette étude a permis la mise en évidence d'effets indésirables rares, qui ne peuvent être détectés lors des essais cliniques pré-commercialisation, en raison du trop petit nombre de patient inclus [117, 118].

Malgré un profil de sécurité favorable, il est nécessaire de rester prudent. En effet, des événements indésirables, associés ou potentialisés par un traitement par hormone de croissance recombinante, ont été rapportés dans certains groupes de malades.

Leucémies et tumeurs

D'après les résultats de la méta-analyse NCGS, chez les patients ayant un antécédent de tumeur maligne, une augmentation de l'incidence de secondes tumeurs a été observée, en particulier lorsque le traitement de la première tumeur a nécessité une radiothérapie. La seconde tumeur la plus fréquente était le méningiome, mais il n'était pas possible de préciser si cette augmentation était due à la radiothérapie ou au traitement par GHr. Cependant, chez les patients ne présentant aucun facteur de risque, l'incidence est sensiblement la même que dans la population générale [117, 118]. Par conséquent, les patients chez qui une tumeur maligne active évolutive a été diagnostiquée ne devraient pas recevoir de traitement par GHr. Enfin, les patients présentant un antécédent de tumeur maligne doivent être sérieusement contrôlés afin de détecter au plus tôt les signes éventuels de récurrence [78 – 84]. Ces secondes tumeurs pourraient-êtré liées à la stimulation de la production d'IGF-I, principal effecteur de la GH, qui en tant qu'agent mitogène stimule la division cellulaire et favorise la prolifération cellulaire. Une anomalie dans le contrôle du cycle cellulaire pourrait entraîner la formation de ces mécanismes tumoraux.

Diabète et pancréatite

Les laboratoires pharmaceutiques font référence à une possible diminution de la sensibilité à l'insuline, pouvant nécessiter un ajustement des doses d'insuline chez l'enfant diabétique traité par GHr et une surveillance étroite de ces patients [78 – 84].

La méta-analyse américaine NCGS, confirme la résistance à l'insuline observée par les laboratoires. Cependant l'étude précise que celle-ci est réversible et qu'elle est compensée par une sécrétion plus importante d'insuline mais qu'elle ne conduit que rarement à des cas de diabète [117, 118].

L'incidence du diabète de type 1 n'est pas augmentée par le traitement par GHr (37 cas recensés dans l'étude). Cependant, une augmentation de l'incidence du diabète de type 2 est observée, avec 28 cas. Cette augmentation peut être en partie expliquée par une augmentation de l'incidence dans la population générale [117, 118].

Enfin, bien qu'aucun mécanisme n'ait été mis en évidence entre la pancréatite et le traitement par GHr ou la maladie sous-jacente, l'étude américaine NCGS montre une augmentation de l'incidence des pancréatites chez les enfants traités (10 cas) [117, 118].

Hypertension intracrânienne

Une hypertension intracrânienne (HI), caractérisée par des céphalées sévères et/ou répétées, des troubles visuels ainsi que des nausées et des vomissements, peut apparaître lors d'un traitement par hormone de croissance. Lorsqu'elle est diagnostiquée, le traitement par GHr doit être interrompu et il n'est pas recommandé de le poursuivre une fois l'épisode résolu [78 – 84]. Aucun mécanisme n'a pu être identifié, mais d'après les résultats de la méta-analyse américaine NCGS, il existerait un lien avec le traitement. Sur les 61 cas, un plus grand nombre de cas a été retrouvé chez les patients présentant un haut risque de pathologie sous-jacente (IRC, GHD,...). En effet, les insuffisants rénaux chroniques présentent un fort risque d'hypertension intracrânienne, même s'ils ne sont pas traités par hormone de croissance. Le syndrome de Turner prédispose également à l'HI [117, 118].

Troubles endocriniens (insuffisance surrénalienne et hypothyroïdie)

La méta-analyse américaine NCGS a mis en évidence onze cas d'insuffisance surrénalienne dont quatre ont conduit au décès du patient. Cependant, l'incidence chez les patients traités correspond à celle de l'insuffisance surrénalienne secondaire à une pathologie dans la population générale. Seule la population pédiatrique présente un taux de décès plus important que le taux attendu dans la population générale. En effet, l'hormone de croissance affecte le métabolisme des glucocorticoïdes via diverses voies. Par exemple, on observe une modulation des effets hépatiques de la 11 β hydroxystéroïde deshydrogénase 1, diminuant alors la conversion de la cortisone en cortisol [117, 118].

Bien que la méta-analyse américaine n'y fasse pas référence, la somatropine peut parfois être à l'origine d'une hypothyroïdie par augmentation de la conversion de la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3), entraînant une diminution de la concentration sérique en T4. Une surveillance de la fonction thyroïdienne devra donc être mise en place pour l'ensemble des patients traités par GHr [78 – 84].

Epiphysiolyse de la tête fémorale

La méta-analyse américaine NCGS, confirme la possibilité que des cas d'épiphysiolyse apparaissent. En effet, dans cette étude, 93 patients ont développés cet effet indésirable grave. Les patients présentant un syndrome de Turner, un déficit en hormone de croissance organique ou une insuffisance rénale chronique sont les plus à risque de développer ce type de manifestation. Une croissance rapide, l'obésité, un traumatisme ou une exposition aux radiations favorisent également une atteinte de la tête fémorale [117, 118]. Toute boiterie ou claudication chez l'enfant traité par hormone de croissance recombinante devra être surveillée avec attention [78 – 84].

Scoliose

La méta-analyse américaine NCGS a mis en évidence 238 cas de scoliose. La majorité d'entre eux (162 cas) sont des apparitions ou des cas plus anciens dont la date d'apparition n'est pas connue. La plupart sont jugés non sérieux. Cependant on observe chez les patients

présentant un syndrome de Turner une augmentation de l'incidence par rapport aux personnes non traitées par hormone de croissance. Il en est de même pour le syndrome de Prader-Willi [117 – 118]. En effet, la scoliose idiopathique est accentuée lorsque la vitesse de croissance augmente. Le traitement par hormone de croissance recombinante peut donc accentuer les scolioses préexistantes, puisqu'il stimule la croissance.

4.2.2. Evaluation à long terme de la mortalité : l'étude UE SAGhE [119, 120].

L'étude UE SAGhE rassemble huit pays européens (Allemagne, Belgique, France, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède et Suisse). Deux rapports préliminaires ont été rendus publics en Février 2012 : le premier provenant des données françaises, le second rassemblant les données de la Belgique, de la Suède et des Pays-Bas. Ces deux rapports présentent des résultats sur l'évaluation à long terme de la mortalité après un traitement par hormone de croissance pendant l'enfance.

D'après les données françaises, une augmentation de 33% (93 décès sur 6928 patients suivis) de toutes les causes de mortalité chez les personnes ayant été traitées par hormone de croissance pendant l'enfance a été trouvée. De plus, une augmentation de la mortalité est systématiquement associée chez les patients ayant reçu des doses supérieures à 50µg/kg/jour. Cependant, malgré une augmentation des concentrations utilisées, de fortes doses ont peu été utilisées en France. En revanche, elles le sont beaucoup plus aux Etats-Unis, où elles peuvent aller jusqu'à 100µg/kg/jour [119].

Aucune augmentation du nombre de décès dû à un cancer n'a été observée, mais les décès dus à des tumeurs osseuses et des maladies cardiovasculaires semblent plus fréquents. En effet, la phase de croissance osseuse rapide, favorisée par le traitement par hormone de croissance, est plus propice à l'apparition de tumeurs osseuses. De même, l'IGF-I, principal effecteur de la GH, est un puissant stimulateur de migration et de prolifération cellulaire au niveau du muscle vasculaire lisse, favorisant les atteintes cardiovasculaires [119].

Bien que l'étude compte 6928 patients, les événements rapportés ne présentent qu'une très faible fréquence, et ne confèrent à l'étude française qu'un faible pouvoir statistique. Ainsi,

l'étude SAGhE française ne permet pas de conclure sur le rôle du traitement par GH dans l'augmentation du taux de mortalité observé chez les patients suivis. Des études supplémentaires de morbidité et mortalité à long terme permettront de mieux connaître la relation de cause à effet [119].

Suite à la parution de ce premier rapport inquiétant, une deuxième partie de l'étude UE SAGhE a été publiée. Dans cette étude, sur les 5299 patients qui ont été suivis, 21 sont décédés. Sur l'ensemble des décès recensés, accidents et suicides sont les causes les plus fréquentes. Or le suicide est la cause de décès la plus fréquente dans cette tranche d'âge, et le taux de mortalité est élevé chez les jeunes hommes dans la population générale. La population suivie étant constituée à 68% de garçon, ces résultats correspondent donc à ceux attendus. Aucun lien avec le traitement par hormone de croissance n'a pu être démontré. De plus, aucun décès dû à un cancer, une pathologie cardiovasculaire, ou une tumeur osseuse n'a été observé. De même, aucun patient ayant reçu dans l'enfance des doses supérieures à 0,036mg/kg/j n'est décédé. Ces résultats sont donc en totale opposition avec le rapport français [120].

Cependant, cette étude ne peut, une nouvelle fois, établir un lien entre traitement par hormone de croissance et décès, car le nombre de patients inclus dans cette partie reste trop faible pour que les résultats soient significatifs [120].

Des recommandations aux prescripteurs ont découlé de la parution de ces deux rapports. Il est notamment recommandé de rassurer les familles, de maintenir les traitements mais de se limiter aux posologies recommandés par la HAS, détaillées dans la partie posologie et résultats attendus de ce document.

5. LES SPECIALITES COMMERCIALISEES EN FRANCE, ET LEURS ACCESSOIRES.

En France, sept laboratoires ont actuellement obtenu une autorisation de mise sur le marché, pour la commercialisation de médicaments contenant de la somatropine ou hormone de croissance recombinante. Le traitement par GHR peut durer plusieurs années, et nécessite, à l'heure actuelle, une administration sous-cutanée, deux conditions qui peuvent à terme altérer l'observance du traitement par les enfants. Il a donc été indispensable pour les industriels de développer des systèmes facile d'usage et non douloureux.

Cependant, quelque soit la spécialité choisie par le médecin prescripteur, une séance d'éducation thérapeutique, avec une infirmière du service d'endocrinologie pédiatrique, est nécessaire à l'instauration du traitement. Cette séance permet de répondre aux questions qui subsistent et d'apprendre à manipuler le dispositif : reconstitution de la solution à injecter, sélection de la dose, technique d'injection, changement de cartouche, élimination du dispositif quand il est vide. En fin de séance, l'infirmière ou l'enfant procède à la première administration, afin de limiter l'appréhension liée à l'injection à la maison. Pour finir, des brochures, mises à disposition par les laboratoires pharmaceutiques, sont distribuées au patient. Ces brochures illustrées rappellent les différentes manipulations et les recommandations nécessaires au bon déroulement du traitement.

5.1. Les cartouches multi-doses [107 – 113, 121 – 126].

D'après le modèle des injections d'insuline pour le diabétique, les laboratoires ont mis au point des cartouches qui contiennent après reconstitution une solution de GHR permettant de réaliser plusieurs jours de traitement.



Figure 20 : Exemple de cartouche [121].

L'utilisation de cartouches nécessite l'emploi d'un dispositif médical réutilisable permettant une administration sous-cutanée. La majorité des laboratoires a commercialisé des stylos injecteurs, nécessitant l'emploi d'une aiguille. Certains laboratoires ont également développé des systèmes de cache-aiguille adaptables à leur stylo, afin de limiter l'appréhension des patients à l'injection ou à la vue de l'aiguille. Bien souvent, il existe une correspondance entre le dosage de la cartouche et le dispositif d'administration. En cas de changement du dosage des cartouches par le médecin, il peut être nécessaire de changer le dispositif d'administration [107 – 113, 121 – 123].

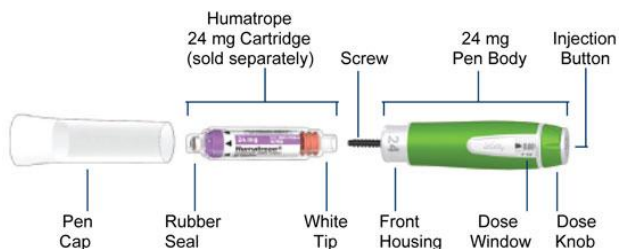


Figure 21 : Insertion d'une cartouche multi-doses dans un stylo [121].



Figure 22 : Exemple de stylo après insertion d'une cartouche multi-doses [121].

Le laboratoire Merck-serono se différencie en proposant deux dispositifs innovants. Le premier, Easypod®, est un boîtier auto-injecteur électronique, qui déclenche l'injection, grâce à un capteur détectant le contact avec la peau. Easypod® gère également la vitesse d'introduction de l'aiguille dans la peau, la durée ainsi que la profondeur de l'injection. Il peut donc être une bonne alternative au stylo injecteur, pour les patients qui n'osent pas réaliser eux-mêmes leurs injections [124, 125].



Figure 23 : Easypod® [124].

Le second, One.click®, est un stylo injecteur, qui permet simultanément la pénétration de l'aiguille dans la peau et l'injection de la solution. La durée d'injection est ainsi diminuée [126].



Figure 24 : One.click® [126].

Tableau 13 : Cartouches et dispositifs d'administration correspondants, disponibles en France d'après [107 – 113, 122 – 126].

Cartouche de hGH recombinante	Stylo injecteur	Laboratoire
Génotonorm® 5,3 mg Génotonorm® 12 mg	Génotonorm® Pen 5,3 mg Génotonorm® Pen 12 mg Cache aiguille disponible	Pfizer
Norditropine simpleXx 5 mg/1,5mL Norditropine simpleXx 10 mg/1,5mL Norditropine simpleXx 15 mg/1,5mL	Nordipen® 5 Nordipen® 10 Nordipen® 15 Nordi PenMate® : cache aiguille	Novo-nordisk
NutropinAq 10mg/2mL	NutropinAq® Pen Cache aiguille disponible	Ipsen-pharma
Omnitrope 5mg/1,5mL Omnitrope 10mg/1,5mL	Omnitrope® Pen 5 Omnitrope® Pen 10	Sandoz
Saizen clickeasy® 5,83mg/mL Saizen clickeasy® 8mg/mL	Easypod® : Auto-injecteur One.click® : Auto-injecteur avec injection et pénétration de l'aiguille simultanée.	Merck serono
Umatrope® 6mg/3mL Umatrope® 12mg/3mL Umatrope® 24mg/3mL	Humatropen® 6mg Humatropen® 12mg Humatropen® 24mg Cache aiguille disponible	Lilly

5.2. Les stylos pré-remplis, multi-doses, jetables [79, 113].

Les laboratoires, Pfizer et Novo-Nordisk, proposent un stylo injecteur pré-rempli. La cartouche déjà insérée dans le dispositif permet l'administration de plusieurs jours de traitement. Une fois la cartouche terminée, le stylo peut être jeté. Ce dispositif présente l'avantage de diminuer le nombre de manipulations par le patient et donc d'être plus facile d'usage, au quotidien. Cependant, la séance d'éducation thérapeutique est nécessaire pour apprendre à reconstituer la cartouche et à réaliser l'injection [79, 113].

Tableau 14 : Stylos pré-remplis, disponibles en France [79, 113].

Stylo injecteur pré-rempli	Laboratoire
Génotonorm Goquick 5,3mg Génotonorm Goquick 12mg	Pfizer
Norditropine Nordiflex® 15mg/1,5mL Nordiflex PenMate® : cache aiguille	Novo-Nordisk



Figure 25 : Norditropine Nordiflex® [79].

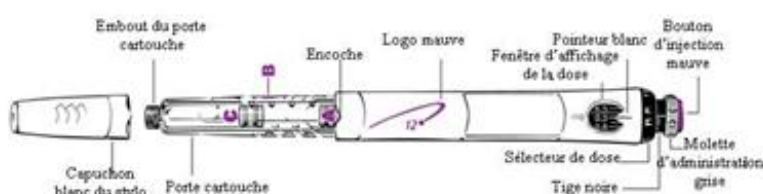


Figure 26 : Génotonorm Goquick® [113].

5.3. Les transjecteurs [127 – 129].

Les laboratoires, Merck-Serono et Ferring, ont mis au point un transjecteur. Ces dispositifs permettent une administration sous cutanée sans utilisation d'aiguille. En effet, un piston met sous pression la solution, qui peut alors pénétrer au travers de la peau. La peur de l'aiguille ou de l'injection est alors complètement écartée, cependant des désagréments (irritations, douleur) au niveau de la zone d'administration peuvent être observés [127 – 129].

Tableau 15 : Transjecteurs disponibles en France [127 – 129].

Flacon de hGH recombinante	Transjecteur	Laboratoire
Saizen clickeasy 8mg/mL	Cool.click 2	Merck-Serono
Zomacton 4mg	Zomjet 2 vision	Ferring
Zomacton 10mg/mL	Zomajet vision X	



Figure 27 : Cool.Clik® 2 [127].

5.4. Les seringues pré-remplies, à usage unique, jetables [114].

Le laboratoire Pfizer commercialise la gamme Génotonorm miniquick®, qui se décline sous la forme d'une seringue pré-chargée d'une cartouche contenant la poudre et le solvant nécessaires à la reconstitution de la solution à injecter. Génotonorm miniquick® est un dispositif à usage unique. Il convient particulièrement pour les patients dont l'usage, au quotidien, d'un stylo injecteur peut se révéler difficile ou lors de voyages ou de déplacements. Cependant, aucun cache aiguille n'est adaptable sur ce système [114].

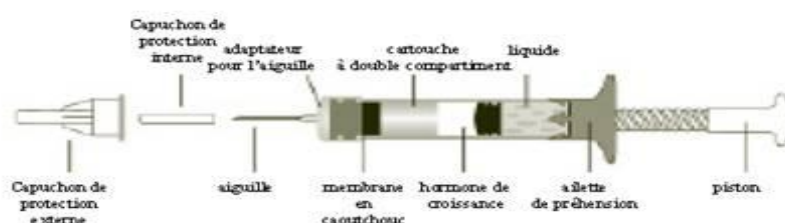


Figure 28 : Génotonorm Miniquick® [114].

D'après les données des laboratoires, l'hormone de croissance administrée par voie sous cutanée présente des caractéristiques pharmacocinétiques identiques chez l'homme et chez la femme, ainsi que chez le sujet sain et le sujet nécessitant un traitement. Par voie sous cutanée, la biodisponibilité de l'hormone de croissance recombinante est de 80%. Pour l'ensemble des spécialités, la concentration maximale est atteinte, en moyenne, en 4 heures quelle que soit la dose administrée. L'élimination de la GHr se fait par voie hépatique et rénale et le temps de demi-vie d'élimination est compris entre 2 et 3 heures.

L'ensemble des spécialités présentent ces mêmes caractéristiques pharmacocinétique et sont donc bio-équivalentes. Ainsi la spécialité Saizen® est définie comme étant le bio-similaire de la spécialité Génotonorm®. En pratique, le choix de la spécialité ne repose donc pas sur les caractéristiques pharmacocinétiques mais en fonction de l'indication et du caractère pratique de la forme pharmaceutique [79, 107 – 114, 122, 123, 127 – 129].

6. L'ASPECT REGLEMENTAIRE.

6.1. Les conditions de prescription [130].

L'hormone de croissance recombinante ou somatropine appartient à la liste 1 des substances vénéneuses. La dispensation des médicaments contenant de la somatropine ne peut donc se faire sans la présentation d'une ordonnance.

De plus, ces traitements sont soumis à une prescription restreinte :

- Une prescription initiale par un médecin exerçant en milieu hospitalier est exigée. En effet, cette restriction se justifie par la nécessité d'établir le diagnostic avant d'envisager l'utilisation du médicament. Or le diagnostic requiert la mise en œuvre d'examens spécifiques qui ne peuvent être réalisés qu'en milieu hospitalier. Cette prescription initiale hospitalière (PIH) a une durée de validité d'un an.
- Leur prescription initiale est réservée aux médecins spécialistes en endocrinologie pédiatrique, en maladie métabolique ou pédiatrie. Cette limitation de la prescription s'explique par la spécificité de la pathologie, les caractères pharmacologiques du médicament, le degré d'innovation ainsi que pour un motif de santé publique.

Le renouvellement de la prescription peut être réalisé par tout prescripteur, dans le délai d'un an après la date de prescription initiale hospitalière. Ce renouvellement reprend les mentions de l'ordonnance initiale, seules la posologie et la durée du traitement peuvent être modifiées si nécessaire. Au-delà d'un an, le patient devra se procurer une nouvelle PIH via un spécialiste exerçant en milieu hospitalier.

Enfin le traitement par hormone de croissance recombinante appartient à la catégorie des médicaments d'exception. En effet, en plus d'être particulièrement onéreux, il ne peut être prescrit que pour des indications précises. En plus d'être inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, il doit être prescrit sur une ordonnance pour

médicaments ou produits et prestations d'exception à quatre volets (Annexe 9), pour pouvoir être pris en charge par les organismes de sécurité sociale. La prescription sur ce type d'ordonnance engage le médecin à respecter les indications thérapeutiques, posologies et mode d'utilisation du traitement selon la fiche d'information thérapeutique, ouvrant ainsi droit à la prise en charge du traitement. PIH et renouvellement doivent être prescrits sur ces ordonnances à quatre volets.

6.2. Les conditions de dispensation [131 – 134].

Lorsqu'un patient se présente à l'officine avec une ordonnance pour un traitement par somatropine, le pharmacien se doit de vérifier les informations nécessaires au bon déroulement de la dispensation. Il s'assurera que le traitement a été prescrit selon les conditions définies précédemment et veillera à retranscrire à l'ordonnancier et à apposer sur la prescription les mentions obligatoires définies respectivement aux articles R. 5132-10 et 5132-13 du Code de la Santé Publique [131, 132].

Enfin, conformément à l'arrêté du 26 Juin 2006 du code de la sécurité sociale, le pharmacien doit remettre au patient le volet n°1 de l'ordonnance, qui doit le conserver en vue d'un éventuel renouvellement. Les volets n°2 et 3 sont à joindre à la feuille de soins. L'un de ces deux volets permet le remboursement au pharmacien de l'avance des frais, le second est destiné à l'organisme de sécurité sociale pour le contrôle médical de la prescription. Enfin le volet n°4 est destiné au pharmacien et doit être conservé par celui-ci pendant trois ans [133].

6.3. Les modalités de prise en charge [106, 134, 135].

6.3.1. L'évaluation par la commission de transparence, et le remboursement [106], [134].

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique obtient l'autorisation de mise sur le marché pour une spécialité, il peut faire la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables.

La commission de transparence évalue alors le produit et rend deux avis :

- le Service Médical Rendu (SMR), qui apprécie l'intérêt du médicament en fonction du niveau de gravité de la maladie et le rapport efficacité/effets secondaires.
- L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), qui estime l'apport du médicament par rapport aux produits déjà existants sur le marché. Dans le cas de la GH, les comparateurs utilisés sont les autres spécialités déjà commercialisées [33].

La commission de transparence a déterminé des niveaux de SMR différents selon les indications. En effet, si un SMR important semble indiscutable, depuis de nombreuses années, chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance, le service médical rendu et la prise en charge des traitements par la collectivité est plus controversé dans les indications n'impliquant pas un déficit en hormone de croissance.

En Décembre 2011, le collège de la Haute Autorité de Santé (HAS), suite à travail de fond impliquant les prescripteurs, les patients et leur entourage, les industriels, des éthiciens, ainsi que l'assurance maladie, a statué sur le service médical rendu des traitements par hormone de croissance dans les indications n'impliquant pas un déficit en hormone de croissance. Ainsi, le SMR reste important lorsque la petite taille de l'enfant est associée au syndrome de Turner ou à une insuffisance rénale chronique. Le SMR passe de modéré à important dans le cadre d'un syndrome de Prader-Willi. Le SMR reste modéré pour les enfants présentant un déficit du gène SHOX. En revanche, pour les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, le SMR passe de modéré à faible [106, 134].

Tableau 16 : SMR des spécialités d’hormone de croissance recombinante, depuis Décembre 2011, d’après [106].

SMR	Déficit en GH	Associé à un syndrome de Turner	Lié à une insuffisance rénale chez l’enfant pré pubère	Lié à une insuffisance rénale chez l’enfant pubère	Associé à un syndrome de Prader-Willi	Associé à un déficit du gène SHOX	Enfants nés petit pour l’âge gestationnel
Génotonorm®	Important	Important	Important	Important	Important		Faible
Omnitrope®	Important	Important	Important	Important	Important		Faible
Norditropine®	Important	Important	Important				Faible
Nutropinaq®	Important	Important	Important				
Saizen®	Important	Important	Important				Faible
Umatrope®	Important	Important	Important			Modéré	Faible
Zomacton®	Important	Important					

La HAS a également statué sur l’ASMR par le traitement dans ces indications. Ainsi l’ASMR est mineure (niveau IV) dans le cadre d’un syndrome de Turner, d’un syndrome de Prader-Willi et d’une insuffisance rénale chronique. Dans les indications : petite taille liée à un déficit du gène SHOX et patients nés petits pour l’âge gestationnel, l’ASMR est nulle (niveau V) [106, 134].

Tableau 17 : Niveau d’ASMR des spécialités d’hormone de croissance recombinante, depuis Décembre 2011, d’après [134].

ASMR	Associé à un syndrome de Turner	Lié à une insuffisance rénale chez l’enfant pré pubère	Lié à une insuffisance rénale chez l’enfant pubère	Associé à un syndrome de Prader-Willi	Associé à un déficit du gène SHOX	Patients nés petits pour l’âge gestationnel
Génotonorm®	Mineure (IV)	Mineure (IV)		Mineure (IV)		Nulle (V)
Omnitrope®	Mineure (IV)	Mineure (IV)		Mineure (IV)		Nulle (V)
Norditropine®	Mineure (IV)	Mineure (IV)				Nulle (V)
Nutropinaq®	Mineure (IV)	Mineure (IV)				
Saizen®	Mineure (IV)	Mineure (IV)			Nulle (V)	Nulle (V)
Umatrope®	Mineure (IV)	Mineure (IV)			Nulle (V)	Nulle (V)
Zomacton®	Mineure (IV)					

Jusqu'à présent les traitements par hormone de croissance recombinante jouissent d'un statut particulier. En effet, leur niveau de prise en charge à 100%, pour toutes les spécialités et toutes leurs indications, est indépendant du SMR établi par la commission de transparence. Cette décision, reposant sur leur caractère irremplaçable et particulièrement coûteux, a été instaurée au départ pour le GHD, puis elle a été étendue à l'ensemble des produits commercialisés et à toutes leurs indications. Devant le montant important que représente la prise en charge des traitements par hormone de croissance recombinante par l'assurance maladie (149,9 millions d'euros en 2008), le déremboursement des indications n'impliquant pas un déficit organique en GH a été évoqué. Cependant, en Décembre 2011, le collège de la HAS a conclu au maintien de la prise en charge pour l'ensemble des indications [106, 134].

6.3.2. Prise en charge au titre d'une affection de longue durée, hors liste [135, 136].

Le déficit en hormone de croissance est une pathologie nécessitant un traitement prolongé (supérieur à 6 mois), et particulièrement onéreux. Il répond donc aux exigences soumises par les organismes d'assurance maladie, pour une prise en charge des frais au titre d'une affection de longue durée hors liste. Cependant l'exonération du ticket modérateur n'est pas automatique, elle nécessite une demande par le médecin traitant, via un protocole de soin (Annexe 10), et l'accord du médecin conseil de l'assurance maladie [135, 136].

PARTIE C

LA PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Dans le cadre d'un traitement par hormone de croissance, l'enfant et ses parents auront, à plusieurs reprises, des contacts avec le pédiatre endocrinologue et l'infirmière réalisant l'éducation thérapeutique. Il est peu question dans le parcours de soin du rôle du pharmacien d'officine. Cependant, il reste le professionnel de santé que le patient et ses parents rencontreront le plus souvent une fois le traitement mis en place. Bien que la prise en charge par les services d'endocrinologie pédiatrique soit complète, notamment par les nombreux conseils apportés lors de l'éducation thérapeutique, il peut être nécessaire, lors des délivrances de répéter ces conseils, afin que le traitement soit le plus facile à vivre possible pour le patient et son entourage.

1. L'ADMINISTRATION.

Le pharmacien peut rappeler au patient qu'il est important que l'injection soit réalisée le soir, afin de reproduire au mieux la sécrétion physiologique de l'hormone de croissance. Pour favoriser une bonne observance, l'heure de l'injection n'est pas fixe. On préférera l'associer à un rituel propre à chaque famille (après la toilette, après le brossage des dents, après dîner, avant l'histoire du soir ...).

Les doses à injecter sont calculées pour que l'administration puisse avoir lieu 6 jours sur 7, laissant ainsi un jour libre. Ce jour sans injection est à choisir par la famille, en fonction de son organisation (sorties, activités périscolaires...). Il permet également le rattrapage des doses, en cas d'oubli. Dans certaines situations, il est possible d'interrompre le traitement quelques jours (vacances chez les grands-parents, voyage scolaire...). On anticipera ces situations en administrant le traitement 7 jours sur 7 pendant autant de semaines que de jours sans injection. Cependant, une interruption trop fréquente du traitement ou non rattrapée peut altérer l'efficacité de l'hormone de croissance. Le pharmacien pourra donc conseiller la famille sur la conduite à tenir dans ces situations particulières.

Le pharmacien peut être amené à rappeler lors de la délivrance, qu'il est important de varier chaque jour les zones d'administration, afin d'éviter la formation de lipodystrophies sous cutanées. Ces dernières diminuent l'efficacité du traitement. Les zones qui peuvent être utilisées pour l'injection sont : le quart supérieur externe de la cuisse, la partie externe du bras, le ventre (à au moins 5cm du nombril) et le haut des fesses chez le bébé.

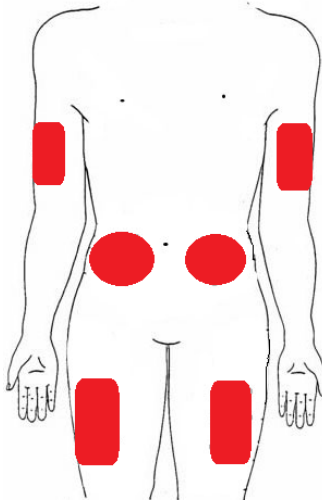


Figure 29 : Zones d'administration des injections sous-cutanées, d'après [137].

Bien que la manipulation du dispositif d'administration soit expliquée au patient lors de l'entretien d'éducation thérapeutique, avant la mise en place du traitement, il peut être nécessaire d'évaluer régulièrement la bonne utilisation du matériel et d'apporter un rappel si besoin. En effet, l'efficacité du traitement dépend non seulement de l'observance, mais aussi d'une bonne technique d'injection. L'administration du produit comporte quatre étapes :

- Désinfecter la peau à l'aide d'alcool et de coton
- Faire un pli cutané
- Piquer et injecter lentement le produit
- Compter jusqu'à 10 crocodiles, puis dépiquer
- Ranger le dispositif.

La froideur du liquide peut être responsable de douleur lors de l'injection. Dans ce cas, il suffit de sortir le produit du réfrigérateur et d'ouvrir la boîte du dispositif d'administration 15 à 30 minutes avant l'injection.

2. LA CONSERVATION.

L'hormone de croissance recombinante est une molécule fragile, qui nécessite d'être manipuler avec précaution. Thermosensible, elle doit être conservée entre 0 et 4°C. On privilégiera le bas du réfrigérateur plutôt que la porte, évitant ainsi les variations de température et le risque de chute. En aucun cas, le traitement ne devra être laissé à température ambiante plus de deux heures à suivre, sous risque de destruction de la molécule. Enfin, la cartouche doit être utilisée dans le mois qui suit la reconstitution ou le changement de cartouche.

3. LES VOYAGES.

Lors des voyages ou déplacement se pose la question de la conservation du traitement. Une glacière électrique, que l'on branchera sur l'allume cigare du véhicule, peut être utilisée lors des voyages. Cependant, un sac isotherme associé à un pack de glace suffit à maintenir l'hormone de croissance dans des conditions optimales de conservation pendant environ 4 heures, deux packs de glace pendant 8 heures. Le pack de glace ne doit pas être directement au contact du stylo injecteur ou des cartouches. En effet, le gel de l'hormone de croissance peut entraîner sa destruction. De même lors d'un voyage en avion, le produit ne doit pas être mis en soute, car il risque de geler. On préférera le garder en bagage à main.

Pour certains voyages (pays chaud, vacances sous tente ...) il peut être difficile de conserver le traitement. Dans ce cas, Norditropine® simplexx ou du matériel uni-dose (Génotonorm® miniquick), se conservant à température ambiante (25°C), peuvent être utilisés pour la durée du voyage.

De plus, le traitement par hormone de croissance appartient à la liste des produits dopants. Un certificat, en anglais, décerné par le pédiatre endocrinologue, attestant du traitement, permet de voyager à l'étranger sans encombre. Sans ce certificat, le traitement peut être confisqué lors d'un contrôle.

4. LES EFFETS INDESIRABLES.

Comme tout traitement médicamenteux, l'hormone de croissance peut entraîner des effets indésirables. Les plus rencontrés sont les maux de tête et les douleurs articulaires.

Dans le cas de maux de tête, la prise de paracétamol (Doliprane®, Efferalgan®, Dafalgan®) peut suffire à les faire disparaître. Cependant, s'ils ne cèdent pas au traitement symptomatique et qu'ils durent depuis 2 ou 3 jours, il faut recontacter le spécialiste. Le traitement sera alors interrompu pendant quelques jours, puis repris à une posologie plus faible, pour être mieux supporté.

Les douleurs articulaires, qui peuvent être rencontrées, s'expliquent par l'accélération de la croissance de l'enfant, suite à l'administration du traitement par hormone de croissance. Un traitement symptomatique par paracétamol permet de calmer les douleurs.

L'enfant peut développer diverses pathologies (rhume, grippe ...) pendant le traitement par hormone de croissance. Il n'est pas justifié, sauf avis médical contraire, d'arrêter l'administration du traitement par hormone de croissance. En effet, un enfant sécrète de l'hormone de croissance et continue de grandir, même s'il est malade.

5. L'EDUCATION THERAPEUTIQUE

Le pharmacien présente à la fois un rôle technique, grâce à sa connaissance des médicaments, et un rôle d'accompagnement, puisqu'il reste un professionnel de santé de proximité. Il peut ainsi guider le patient et sa famille dans la gestion des situations particulières, lorsque des questions se posent ou encore lorsque la lassitude du traitement se fait sentir chez l'enfant. Cependant, le thème de l'hormone de croissance n'étant pas abordé pendant l'ensemble des études pharmaceutiques et n'étant pas intégré dans le parcours de soin lors de la mise en place du traitement, le pharmacien ne maîtrise pas toujours l'ensemble des connaissances et conseils à apporter. La relation avec les spécialistes prescripteurs semble inexistante, et le pharmacien n'ose pas toujours intervenir dans la prise en charge, laissant le suivi du patient au pédiatre endocrinologue. Il pourrait être intéressant, pour la prise en charge du patient, que le pharmacien soit intégré au

parcours de soin, afin de créer un réel partenariat médecin/infirmière/pharmacien/patient et de pouvoir envisager un réel accompagnement à l'officine.

Depuis la loi HPST, l'éducation thérapeutique des patients est une des nouvelles missions du pharmacien d'officine. Cependant, dans le cadre de l'hormone de croissance, il semble plus judicieux que l'éducation thérapeutique du patient et des parents soit réalisée par une infirmière d'un service d'endocrinologie pédiatrique. En effet, l'administration de l'hormone de croissance reste un acte infirmier, bien qu'elle puisse être réalisée en autonomie par le patient. De plus, le caractère obligatoire de la séance éducative, par le service hospitalier spécialisé, avant l'instauration du traitement, favorise le bon suivi de celui-ci par chacun des patients. La réalisation de la séance éducative par les pharmaciens d'officine nécessiterait la formation et l'implication de l'ensemble des pharmaciens du territoire national, pour un nombre restreint de patient par officine. Enfin, l'éducation thérapeutique en officine ne présente en aucun cas un caractère obligatoire pour le patient. Certains patients risqueraient de ne pas bénéficier de cette séance éducative (manque d'implication des pharmaciens, manque d'intérêt du patient, manque de temps, manque d'informations), compromettant l'efficacité du traitement. Cependant, en aucun cas, les prescripteurs ne s'opposent à une meilleure implication du pharmacien. Ils revendiquent même le rôle primordial du pharmacien d'officine dans le suivi de l'observance du traitement. En effet, le traitement par hormone de croissance doit être pris très régulièrement pendant plusieurs années afin d'être efficace. Le pharmacien est amené à rencontrer tous les 28 jours, le patient ou ses parents. Une vraie relation de confiance peut donc être établie, permettant la prise en charge rapide des désagréments liés au traitement et facilitant la détection de tous signes de lassitude. Des solutions adaptées à chaque enfant pourront alors être proposées par le pharmacien. En cas d'interrogation, celui-ci peut contacter le service d'endocrinologie pédiatrique, favorisant ainsi les échanges entre les professionnels de santé.

CONCLUSION

La croissance est un phénomène physiologique complexe, régulé par de nombreux médiateurs hormonaux au niveau systémique et facteurs de croissance au niveau locorégional. Les principaux régulateurs sont l'hormone de croissance, sécrétée par l'antéhypophyse et son effecteur, l'IGF-I.

La petite taille n'est pas une pathologie en soi. Cependant, lorsque la taille de l'enfant devient inférieure à -2 déviations standards, une prise en charge par un pédiatre endocrinologue est recommandée afin d'essayer d'identifier la cause du retard statural de l'enfant. Elle est définie comme idiopathique dans la majorité des cas, c'est-à-dire qu'aucune cause n'a pu être identifiée. Mais la petite taille peut également résulter d'un déficit en hormone de croissance, ou être secondaire à diverses pathologies. Quelle que soit la cause de la petite taille, l'impact psychologique ne doit pas être négligé. En effet, certains enfants peuvent manquer de confiance en eux, suite à des remarques blessantes ou incessantes vis-à-vis de leur taille. Les parents doivent donc porter une attention particulière à ces remarques et veiller à la bonne intégration de leur enfant à l'école, dans la fratrie ou lors des activités périscolaires.

Dans certains cas, un traitement par hormone de croissance recombinante va pouvoir être proposé à l'enfant et sa famille afin de stimuler la croissance et d'améliorer le pronostic de taille finale. Ce traitement nécessite une injection par voie sous-cutanée, le soir, six jours sur sept, pendant plusieurs années. La dose administrée est calculée en fonction du poids de l'enfant. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont des céphalées et des douleurs articulaires. L'administration de paracétamol peut suffire à les faire disparaître. Si ces douleurs persistent, l'arrêt transitoire du traitement pourra être envisagé en concertation avec le pédiatre endocrinologue.

Concernant le centre hospitalier d'Angers, avant l'instauration du traitement, l'enfant et ses parents sont convoqués en entretien d'éducation thérapeutique, au sein du service d'endocrinologie pédiatrique. Lors de ce rendez-vous, une infirmière leur fait découvrir et manipuler le matériel permettant l'administration de l'hormone de croissance. Elle aborde également la question des effets indésirables, de la conservation du produit et du traitement

au quotidien en fonction de l'organisation de la famille. Ce contact personnalisé permet aux parents et à l'enfant de poser leurs dernières questions et de s'assurer que l'ensemble des familles reçoivent les informations nécessaires au bon déroulement du traitement.

Actuellement, peu de place est laissée aux pharmaciens d'officine dans le parcours de soins, où déjà plusieurs professionnels de santé interviennent. Cependant, le pharmacien présente un réel rôle d'accompagnement. En effet, il est le seul à rencontrer régulièrement le patient, tous les mois, lors de chaque délivrance. Il peut ainsi instaurer une relation de confiance avec le patient, et s'assurer régulièrement de la bonne observance et tolérance du traitement. Il est véritablement le garant de la poursuite et de l'efficacité du traitement sur le long terme.

Il semble évident que la réalisation des entretiens d'éducation thérapeutique des patients par le pharmacien permettrait une intégration rapide du professionnel dans le parcours de soins. Cependant, le faible nombre de patient par officine et l'isolement du pharmacien vis-à-vis des autres professionnels de santé en charge de l'enfant, ne permettent pas de sensibiliser suffisamment la profession. Ainsi, pour tenter d'inclure le pharmacien dans la prise en charge de ces enfants, il pourrait être proposé d'identifier, par la famille, une pharmacie de référence lors de l'instauration du traitement, permettant un contact privilégié entre le service d'endocrinologie pédiatrique du CHU d'Angers et le pharmacien (ordonnances faxées si nécessaire, renseignements vis-à-vis des dispositifs mis en place, un rappel sur l'utilisation des dispositifs réalisé par le pharmacien). Ce dernier s'inscrirait alors en relais du travail effectué par le service hospitalier.

Enfin, dans une période où la formation continue des professionnels de santé se développe, un module axé sur les traitements par hormone de croissance pourrait être proposé dans le cadre du DPC (Développement Personnel Continu), assurant ainsi chaque année, la formation de nombreux pharmaciens et de leurs équipes.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. DESPERT. L'enfant de petite taille : Conduite à tenir. France : Doin Editeurs, 2000. Partie 1, Chapitre 1 : La croissance normale et le problème des petites tailles, p 3 – 36.
- [2] SFENDOCRINO. Le site de l'endocrinologie – diabétologie – maladies métaboliques, [en ligne], <http://www.sfendocrino.org/article/383/item-36-ndash-retard-de-croissance-statur-ponderale>, consulté le 14/04/2013.
- [3] A. PEREZ-MARTIN. Physiologie de la glande thyroïde, [en ligne], http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI6_regulation_hormonale_chronobiologie/Ressources_locale/physio_hormone/PCEM2_MI6_Physio_Thyroid.pdf, consulté le 19/08/2014.
- [4] M. WEEDON, H. LANGO, C. LINDGREN, et al. Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height. *Nat Genet*, 2008, vol. 40, p 575 – 583.
- [5] D. SILVERTHORN. Physiologie humaine : Une approche intégrée. 4^{ème} éd. Paris : Pearson Education, 2007. Chapitre 23.5 : Croissance des tissus et des os, p 729-730.
- [6] FACULTE DE MEDECINE PIERRE & MARIE CURIE. Chapitre 5 – Les tissus squelettiques, [en ligne], <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.5.1.2.html>, consulté le 19/08/2014.
- [7] G. POCOCCO, C. RICHARDS. Physiologie humaine : Les fondements de la médecine. Issy les Moulineaux : Masson, 2004. Chapitre 23.3 : Développement et croissance de l'os (ostéogénèse), p 519-520.
- [8] B. VAN DER EERDEN, M. KARPERIEN et J. WIT. Systemic and local Regulation of the Growth Plate. *Endocrine Reviews*, 2003, vol. 24, p 782 – 801.
- [9] T. LINKHART, S. MOHAN et D. BAYLINK. Growth factors for bone growth and repair: IGF, TGF β and BMP. *Bone*, 1996, vol. 19, p 1 – 12.
- [10] I. BRITO, H. GIL-PENA, I. MOLINOS, et al. Growth cartilage expression of growth hormone/insulin-like growth factor I axis in spontaneous and growth hormone induced catch-up growth. *Growth Hormone & IGF Research*, 2012, vol. 22, p 129 – 133.
- [11] M. DEGAT, E. FERREIRA et D. LOGEART-AVRAMOGLU. Utilisation des facteurs de croissance pour la réparation osseuse. *Pathologie Biologie*, 2005, vol. 53, p 131 – 141.

- [12] F. CHAI, G. RAOUL, A. WISS, et al. Les biomatériaux de substitution osseuse : classification et intérêt. 47^{ème} Congrès SFSCMF : Ingénierie des tissus durs en stomatologie et chirurgie maxillo-faciale, 2011, vol. 112, p 212 – 221.
- [13] N. LAHLOU et M. ROGER. Physiologie de la sécrétion de l'hormone de croissance. Médecine Thérapeutique Endocrinologie & reproduction, 2002, vol. 4, p 4 – 14.
- [14] JENA LIBRARY. Jena Library of biological macromolecules. [en ligne], http://jenalib.fli-leibniz.de/cgi-bin/3d_mapping.pl?CODE=1a22, consulté le 28/03/2014.
- [15] D. SILVERTHORN. Physiologie humaine : Une approche intégrée. 4^{ème} éd. Paris : Pearson Education, 2007. Chapitre 23.4 : Hormone de croissance, p 727 – 729.
- [16] E. SZESZYCKI, A. PUCKETT et T. ZIEGLER. Les effets métaboliques de l'hormone de croissance. Nutrition Clinique et Métabolisme, 1996, vol. 10, p 311 – 323.
- [17] N. MAURAS et M. HAYMOND. Are the metabolic effects of GH and IGF-I separable ? Growth Hormone & IGF Research, 2005, vol. 15, p 19 – 27.
- [18] A. VANDER, H. SHERMAN, D. LUCIANO. Physiologie humaine : Les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. 4^{ème} éd française. Paris : Maloine, 2004. Chapitre 11, Partie E: Contrôle endocrine de la croissance, p 366 – 374.
- [19] N. HATTORI. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. Growth Hormone & IGF Research, 2009, vol. 19, p 187-197.
- [20] C. CARTER-SU, L. RUI, J. HERRINGTON, et al. Targets for growth hormone and IGF-1 action. Bristol: BioScientifica Ltd, 2001. Growth hormone signaling pathways, p 31 – 45.
- [21] V. GOFFIN et P. KELLY. Traité d'endocrinologie. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 2007. Chapitre 130 : Récepteur de l'hormone de croissance, p 965 – 968.
- [22] S. MOUTOUSSAMY, P. KELLY et J. FINIDORI. Growth-hormone-receptor and cytokine-receptor-family signaling. European Journal of Biochemistry, 1998, vol. 255, p 1 – 11.
- [23] A. BROOKS, J. WOOH et M. WATERS. Growth hormone receptor; mechanism of action. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2008, vol. 40, p 1984 – 1989.

- [24] N. NAKAO, Y. HIGASHIMOTO, T. OHKUBO, et al. Characterization of structure and expression of the growth hormone receptor gene of the Japanese flounder. *Journal of Endocrinology*, 2004, vol. 182, p 157 – 164.
- [25] A. BROOKS et M. WATERS. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 2010, vol. 10, p 515 – 525.
- [26] C. CARTER-SU, J. SCHWARTZ et L. SMIT. Molecular mechanism of growth hormone action. *Annual Review of Physiology*, 1996, vol. 58, p 187-207.
- [27] S. GISSELBRECHT. Les récepteurs de cytokines. *Hématologie*, 2003, vol. 9, p 477 – 483.
- [28] A. BRUNET. Transmission des signaux de la membrane vers le noyau : variations sur des thèmes communs. *Bulletin du Cancer*, 1998, vol. 85, p 527 – 537.
- [29] Y. BOISCLAIR, R. RHOADS, I. UEKI, et al. The acid-labile subunit (ALS) of the 150kDa IGF-binding protein complex : an important but forgotten component of the circulating IGF system. *Journal of Endocrinology*, 2001, vol. 170, p 63 – 70.
- [30] A. DAVID, S. ROSE, F. MIRAKI-MOUD, et al. Acid-Labile Subunit Deficiency and Growth Failure: Description of Two Novel Cases. *Hormone Research in Paediatrics*, 2010, vol. 73, p 328 – 334.
- [31] C. MAAKE, H. YAMAMOTO et L. MURPHY. The Growth Hormone Dependent Serine Protease Inhibitor, Spi 2.1 Inhibits the Des(1-3) Insuline-Like Growth Factor-I Generating Protease. *Endocrinology*, 1997, vol. 158, p 5630 – 5636
- [32] H. YANG, C. SUN et R. QI. Effect of suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS2) on fat metabolism induced by growth hormone (GH) in porcine primary adipocyte. *Molecular biology reports*, 2012, vol. 39, p 113 – 122.
- [33] G. FAVRE. La voie des *mitogen actived protein kinases* (MAPK), cible de stratégies antitumorales. *Bulletin du Cancer*, 2006, vol. 93, p 25 – 30.
- [34] C. LI, Y. LI, L. HE, et al. PI3K/AKT signaling regulates bioenergetics in immortalized hepatocytes. *Free Radical Biology and Medicine*, 2013, vol. 60, p 29 – 40.
- [35] A. VIJAYAKUMAR, R. NOVOSYADLYY, Y. WU, et al. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Hormone & IGF Research*, 2010, vol. 20, p 1 – 7.

- [36] A. HAYASHI et C. PROUD. The rapid activation of protein synthesis by Growth hormone signaling through mTOR. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 2007, vol. 292, p 1647 – 1655.
- [37] S. OKADA et J. KOPCHICK. Biological effects of growth hormone and its antagonist. *Trends in Molecular Medicine*, 2001, vol. 7, p 126 – 132.
- [38] D. LANDING. Mobilisation des triglycérides du tissu adipeux. *Métabolismes, Hormones, Diabètes & Nutrition*, 2002, vol. 6, p 1 – 4.
- [39] B. DUCORNET, G. ABIVEN et M. RAFFIN-SANSON. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. *EMC endocrinologie*, 2005, vol. 2, p 209 – 230.
- [40] M-T. BLUET-PAJOT, K. BOUYER, P. ZIZZARI, et al. *Traité d'endocrinologie*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2007. Chapitre 130 : Physiologie de l'hormone de l'axe somatotrope, p 874 – 882.
- [41] R. LUQUE, R. KINEMAN, S. PARK, et al. Homologous and Heterologous Regulation of Pituitary Receptors for Ghrelin and Growth Hormone-Releasing Hormone. *Endocrinology*, 2004, vol. 145, p 3182 – 3189.
- [42] A. HADDAM, N. SOUMEYA FEDALA, D. FOUJIL, et al. Insuffisance antéhypophysaire et obésité : rôle du déficit en hormone de croissance. *Médecine des maladies métaboliques*, 2009, vol. 3, p 514 – 518.
- [43] M-T. BLUET-PAJOT, V. TOLLE, P. ZIZZARI, et al. La ghréline, un exemple saisissant de pleïotropie des peptides neuroendocriniens. *Médecins/Sciences*, 2005, vol. 21, p 715 – 721.
- [44] P. ZIZZARI et M-T. BLUET-PAJOT. La ghréline du GH sécrétagogue au peptide orexygène. *Métabolismes, hormones, diabètes & nutrition*, 2004, p 58 – 66.
- [45] Y. SUN, X. LU et M. GERSHENGORN. Thyrotropin-releasing hormone receptors – similarities and differences. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2003, vol. 30, p 87 – 97.
- [46] P. MURRAY et P. CLAYTON. Endocrine Control of Growth. *American Journal of Medical Genetics Part C*, 2013, vol. 163C, p 76 – 85.

- [47] J. LUI et J. BARON. Effects of glucocorticoids on the growth plate. *Endocrine Development*, 2011, vol. 20, p 187 – 193.
- [48] J. BERTHERAT, Le complexe de Carney : un nouvel exemple d’anomalie de la voie de signalisation de l’AMPc dans la tumorigenèse. *Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction*, 2001, vol. 3, p 47 – 50.
- [49] K. MAYO, T. MILLER, V. DEALMEIDA, et al. The Growth-Hormone-Releasing Hormone Receptor : Signal Transduction, Gene Expression, and Physiological Function in Growth Regulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1996, vol. 805, p 184 – 202.
- [50] TRANSDUCTION DU SIGNAL EXTRACELLULAIRE, [en ligne], http://schwann.free.fr/transduction_du_signal.htm, consulté le 21/06/2013.
- [51] K. MAYO, T. MILLER, V. DEALMEIDA, et al. Regulation of the pituitary somatotroph cell by GHRH and its receptor. *Recent progress in Hormone research*, 2000, vol. 55, p 237 – 267.
- [52] J. CHANG, H. HABIBI, Y. YU, et al. Calcium and other signalling pathways in neuroendocrine regulation of somatotroph functions. *Cell Calcium*, 2012, vol. 51, p 240 – 252.
- [53] S. VALLETTE-KASIC, I. NETCHINE, R. REYNAUD, et al. Causes génétiques de déficit en hormone de croissance. *Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction*, 2002, vol.4, p 15 – 22.
- [54] N. BOUHOURS-NOUET, F. GATELAIS et R. COUTANT. L’enfant petit avec déficit en hormone de croissance. *Médecine Thérapeutique / Pédiatrie*, 2006, vol.9, p 220 – 230.
- [55] ORPHA.NET. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, [en ligne], <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/DeficitHypophysaireCombineMultiple-FRfrPro8680.pdf>, consulté le 14/04/2013.
- [56] V. GAJDOS, E. ECOCHARD, C. ADAM, et al. *Pédiatrie : Cahiers des ECN*, 2^{ème} éd. Issy les Moulineaux : Elsevier Masson, 2012. Item 36 : Diagnostic d’un retard de croissance staturo-pondéral, pages 129 – 135.
- [57] R. COUTANT et J-C. CAREL. Le diagnostic du déficit en hormone de croissance chez l’enfant. *Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction*, 2002, vol. 4, p 23 – 32.

- [58] ORPHA.NET. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, [en ligne], http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=12620&MISSING%20CONTENT=Syndrome-d-interruption-de-la-tige-hypophysaire&search=Disease_Search_Simple&title=Syndrome-d-interruption-de-la-tige-hypophysaire, consulté le 14/04/2013.
- [59] ORPHA.NET. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, [en ligne], http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2162.0, consulté le 14/04/2013.
- [60] ORPHA.NET. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, [en ligne], [http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3768&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=histiocytose-X&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes de maladies=Histiocytose-langerhansienne--Histiocytose-X-&title=Histiocytose-langerhansienne--Histiocytose-X-&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3768&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=histiocytose-X&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes de maladies=Histiocytose-langerhansienne--Histiocytose-X-&title=Histiocytose-langerhansienne--Histiocytose-X-&search=Disease_Search_Simple), consulté le 19/08/2014.
- [61] A. LIENHARDT-ROUSSIE. L'enfant avec une petite taille constitutionnelle : diagnostic et traitement. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*, 2006, vol. 9, p 259 – 263.
- [62] F. DESPERT. L'enfant de petite taille : Conduite à tenir. France : Doin Editeurs, 2000. Partie 1, Chapitre 2 : Maladie de la croissance, p 83 – 86.
- [63] N. HERPIN. La taille des hommes : son incidence sur la vie en couple et la carrière professionnelle. *Insee économie et statistique*, vol.361, 2003.
- [64] E. CAPELLETTI. L'enfant de petite taille. Rôle du médecin généraliste dans la prise en charge à partir de l'expérience d'un service de pédiatrie générale. 1994. 82 pages. : Médecine. Paris 12, Créteil.
- [65] F. DESPERT. Petite taille de l'enfant : éléments de prise en charge diagnostique. *Médecin thérapeutique / Pédiatrie*, 2006, vol. 9, p 193 – 202.
- [66] GH RESEARCH SOCIETY. Consensus Guidelines for the diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, vol.85, p 3990 – 3993.
- [67] LABORATOIRE CERBA. Prolonger votre offre de soin, jour après jour, [en ligne], <http://www.lab-cerba.com/pdf/0304F.pdf>, consulté le 24/06/2013.

- [68] MAYO CLINIC. Reference Laboratory Services for Health Care Organizations, [en ligne], http://www.mayomedicallaboratories.com/interpretive-guide/?alpha=I&unit_code=83300, consulté le 24/06/2013
- [69] HOPITAL SUD-RENNES. Radiologie ostéo-articulaire normale de l'enfant, [en ligne], <http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/RADIOANATOMIE/030.html>, consulté le 14/04/2013.
- [70] G. KALIFA, J-C. CAREL et P. COHEN. L'âge osseux : quand? Comment? Pourquoi ?, [en ligne], <http://www.sfip-radiopediatrie.org/SFIPoldpages/EPUTRO99/KALTRO99.HTM>, consulté le 14/04/2013.
- [71] G. KALIFA et V. MERZOUG. Maturation du squelette au cours de la puberté. Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction, 1999, vol.1, p 273 – 276.
- [72] G. DA SILVA NOSSA TUMA, W. DE OLIVEIRA, G. DA SILVA NOSSA TUMA, et al. Evaluation of the bone age in 9 – 12 years old children in Manaus-AM city. Dental Press J. Orthod, 2011, vol. 16.
- [73] C. ADAMSBAUM, C. ANDRE et G. KALIFA. Age osseux, intérêt diagnostique et limites. EMC-Pédiatrie, 2005, vol.2, p 1 – 11.
- [74] J. WATSON, T. BAKER, S. BELL, et al. Biologie moléculaire du gène. 6^{ème} Ed. Paris: Pearson Education France, 2009, 688 pages.
- [75] N. SHIN, D. KIM, C. SHIN, et al. High-level production of human growth hormone in Escherichia coli by a simple recombinant process. Journal of Biotechnology, 1998, vol. 62, p 143 – 151.
- [76] N. AMEZIANE, M. BOGARD et J. LAMORIL. Principes de biologie moléculaire en biologie clinique. Paris : Elsevier SAS, 2006, 705 pages.
- [77] ILM. L'institut Louis Malardé, [en ligne], <http://www.ilm.pf/PCR>, consulté le 08/08/2014.
- [78] PFIZER. Résumé des caractéristiques du produit, [en ligne], <https://medicaments.pfizer.fr/medicaments/documents/genotonorm/rcp/GENO%2012PINJ+S%20056%20059%20061%20QRD%2027Sep2012.pdf>, consulté le 17/09/2013.
- [79] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63063028&typedoc=R&ref=R0213779.htm>, consulté le 06/08/2014.

- [80] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Résumé des caractéristiques du produit, [en ligne], http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000315/WC500040084.pdf, consulté le 17/09/2013.
- [81] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Résumé des caractéristiques du produit, [en ligne], http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000607/WC500043695.pdf, consulté le 17/09/2013.
- [82] ANSM. Répertoire des médicaments, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213313.htm>, consulté le 17/09/2013.
- [83] LILLY. Mentions légales Umatrope 6mg/3ml, 12mg/3ml et 24 mg/3ml, poudre et solvant pour solution injectable, [en ligne], <https://www.lilly.fr/global/img/fr/nos-medicaments/pdfs/umatrope/umatrope-mentions-legales.pdf>, consulté le 06/08/2014.
- [84] ANSM. Répertoire des médicaments, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69122832&typedoc=R&ref=R0219719.htm>, consulté le 17/09/2013.
- [85] HAS. Haute autorité de santé, [en ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-6962_NUTROPINAQ_03102012_AVIS_CT6962.pdf, consulté le 17/09/2013.
- [86] E. ALLAIN-LAUNAY et G. ROUSSEY-KESLER. Insuffisance rénale chronique de l'enfant. La Presse Médicale, 2011, vol. 40, p 1028 – 1036.
- [87] P. COCHAT. Croissance et maladie rénale chronique, [en ligne], http://www.chu-lyon.fr/web/attached_file/Croissance%20et%20MRC.pdf?ComponentId=kmelia16&attachmentId=16735, consulté le 18/09/2013.
- [88] S. CABROL, M. HOUANG et Y. LE BOUC. Physiopathologie de l'axe somatotrope dans l'insuffisance rénale chronique. Archives de Pédiatrie, 1998, vol. 5, p 348 – 353.
- [89] F. PERFUMO et R. GUSMANO. Evaluation critique du traitement par l'hormone de croissance chez l'enfant atteint d'insuffisance rénale chronique. Archives de Pédiatrie, 1998, vol.5, p 354 – 359.
- [90] A. EGO. Définitions : petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2013, vol. 42, p 872 – 894.

- [91] L. SALOMON et V. MALAN. Bilan étiologique du retard de croissance intra-utérin (RCIU). Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2013, vol. 42, p 929 – 940.
- [92] V. TSATSARIS, J. LANSAC, P. DESCAMPS, et al. Le retard de croissance intra-utérin : Aspects cliniques et fondamentaux. Issy-les-Moulineaux : ELSEVIER MASSON, 2012. 209 pages.
- [93] COLLEGE NATIONAL DES GYNECOLOGUES ET OBSTETRICIENS FRANÇAIS. Retard de Croissance Intra-Utérin, [en ligne], <http://umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item21/site/html/cours.pdf>, consulté le 18/09/2013.
- [94] P. PLADYS et C. LABARTHE. Le retard de croissance intra-utérin, [en ligne], <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-pediatrie/cycle3/DESpediatrie/poly/Neonat-RCIU%20fev03.pdf>, consulté le 18/09/2013.
- [95] HAS. Haute autorité de santé, [en ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_hors_liste_-_pnds_sur_le_syndrome_de_prader-willi.pdf, consulté le 17/09/2013.
- [96] ASSISTANCE PUBLIQUE DES HOPITAUX DE PARIS. Centre de référence du Syndrome de Prader-Willi, [en ligne], <http://hopital-necker.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/13/files/2012/06/24-Poster-Prader-Willi.pdf>, consulté le 17/09/2013.
- [97] M. TAUBER, G. DIENE, M. GLATTARD, et al. Centre de reference du syndrome de Prader-Willi, [en ligne], http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Empreinte_Genomique.pdf, consulté le 17/09/2013.
- [98] A. POSTEL-VINAY, G. PINTO, G. DIENE, et al. Prise en charge des maladies génétiques. Doin Editions, 2006. Syndrome de Prader-Willi, 18 pages.
- [99] C. OLIVEIRA et C. ALVES. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome, Endocrinologia y nutricion, 2011, vol. 58, p 433 – 442.
- [100] L. SALOMON, N. BERUBE et F. BEIER. Transcriptional regulators of chondrocytes hypertrophy, Birth Defects Research, 2008, vol.84, p 123 – 130.
- [101] HAS. Haute autorité de santé, [en ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_turner_web.pdf, consulté le 17/09/2013.
- [102] ORPHA.NET, Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, [en ligne], <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Turner-FRfrPro44.pdf>, consulté le 17/09/2013.

- [103] LEARN. GENETICS, Turner Syndrome, [en ligne], <http://learn.genetics.utah.edu/content/disorders/chromosomal/turner/>, consulté le 19/04/2014.
- [104] ORPHA.NET, Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, [en ligne], http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=35688, consulté le 11/04/2014.
- [105] MEDECINE CLINIQUE. endocrinologie & diabète, Syndrome de turner et insulino-résistance, [en ligne], <http://www.mced.fr/archives/mced/60/syndrome-de-turner-et-insulinoresistance.html> , consulté le 19/04/2014.
- [106] HAS. Contribuer à la régulation par la qualité et l'efficacité, [en ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_velong_valide_college_vudoc_mise_en_ligne.pdf, consulté le 28/03/2014.
- [107] ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64679852&typedoc=N&ref=N0213847.htm> , consulté le 22/02/2014.
- [108] HAS. Haute autorité de santé, [en ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-8909_NORDITROPINE_03102012_AVIS_CT8909.pdf, consulté le 08/08/2014.
- [109] ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60446594&typedoc=N&ref=N0213312.htm> ,consulté le 22/02/2014.
- [110] ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67079617&typedoc=N&ref=N0235296.htm>, consulté le 22/02/2014.
- [111] ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65675287&typedoc=N&ref=N0235292.htm>, consulté le 22/02/2014.
- [112] ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64156624&typedoc=N&ref=N0235291.htm>, consulté le 22/02/2014.
- [113] ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques, [en ligne], <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66702538&typedoc=N&ref=N0221224.htm> , consulté le 22/02/2014.

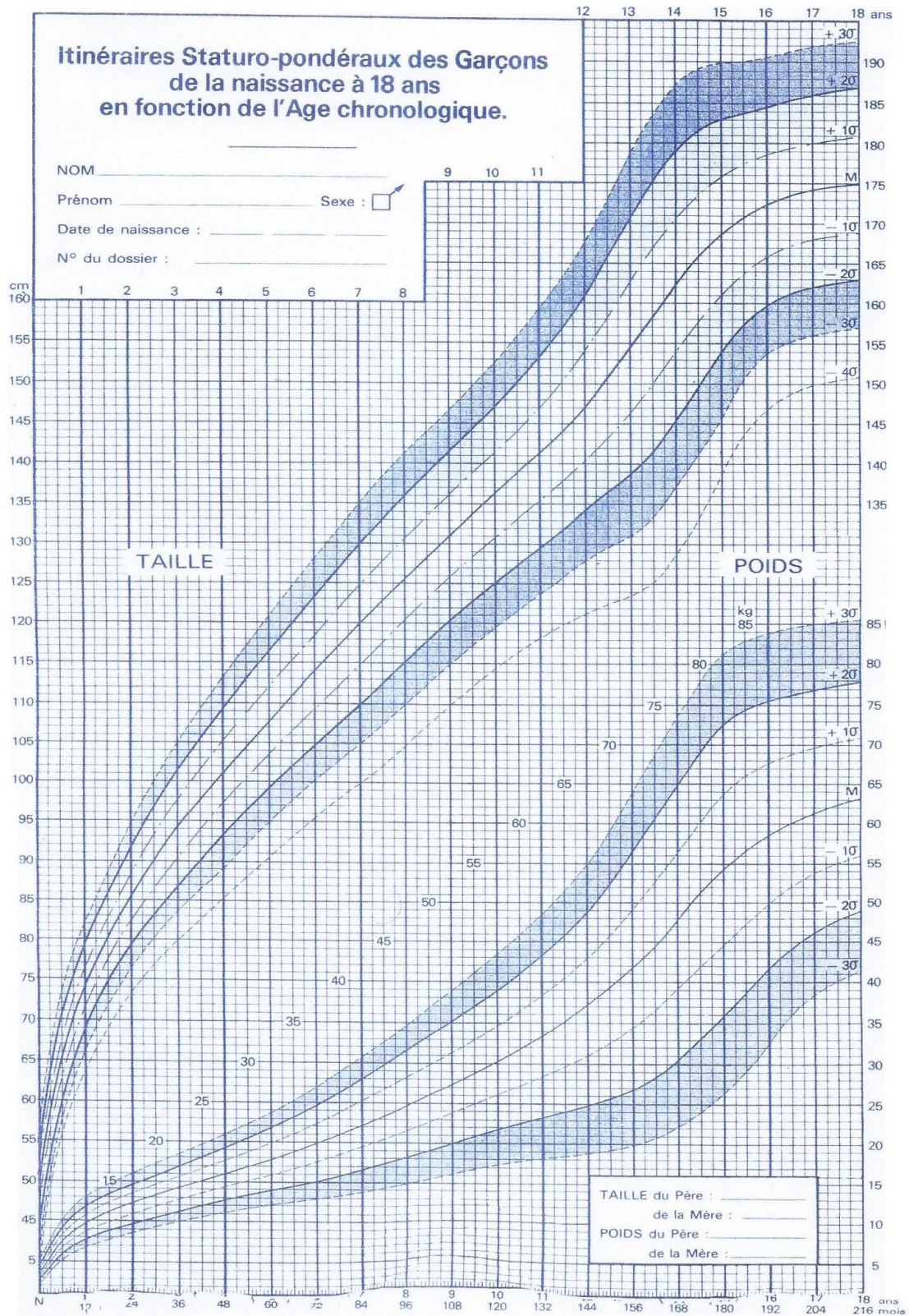
- [114] ANSM. Répertoires des spécialités pharmaceutiques, [en ligne], <https://medicaments.pfizer.fr/medicaments/documents/genotonorm/notices/GENO%200.6PINJ+SMQ%20056%20059%20061%20PIL%2027Sep2012.pdf>, consulté le 22/02/2014.
- [115] ONCOMIP. Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées, [en ligne], <http://www.oncomip.org/fr/espace-professionnel/oncomip-pediatrique/procedures/procedures-medicales/calcul-surface-corporelle.html>, consulté le 10/07/2014.
- [116] R. COUTANT. Taille finale des traitements par hormone de croissance dans ses indications classiques. Médecine Clinique endocrinologie & diabète, 2007, hors-série.
- [117] S. DIVALL et S. RADOVICK. Growth Hormone and Treatment Controversy; Long-Term Safety of rGH, Current Pediatrics Reports, 2013, vol. 1, p 128 – 132.
- [118] J. BELL, K. PARKER, R. SWINFORD, et al. Long-Term Safety of Recombinant Human Growth Hormone in Children, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010, vol. 95, p 167 – 177.
- [119] J-C. CAREL, E. ECOSSE, F. LANDIER, et al. Long-Term Mortality after Recombinant Growth Hormone Treatment for Isolated Growth Hormone Deficiency or Childhood Short Stature: Preliminary Report of the French SAGhE Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012, vol. 97, p 416 – 425.
- [120] L. SAVENDAHL, M. MAES, K. ALBERTSSON-WIKLAND, et al. Long-Term Mortality and Causes of Death in Isolated GHD, ISS, and SGA Patients Treated with Recombinant Growth Hormone during Childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden : Preliminary Report of 3 Countries Participating in the EU SAGhE Study, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012, vol. 97, p 213 – 217.
- [121] DRUGS.COM. Know more. Be sure, [en ligne], http://www.google.fr/imgres?biw=1366&bih=651&tbm=isch&tbnid=D82rQsaeq_DI4M%3A&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.drugs.com%2Fpro%2Fhumatrope.html&docid=Ko3diVzpCE2ioM&imgurl=http%3A%2F%2Fimages.ddccdn.com%2Fpro%2Fimages%2Fc737eb5b-0142-47b3-8134-878c7afb7a03%2Fum-24mg-f06-v2.jpg&w=175&h=133&ei=rFEHU_LjK4vK0AWcu4CgBw&zoom=1&iact=rc&dur=215&page=2&start=23&ndsp=36&ved=0CO0BEK0DMDE, consulté le 22/02/2014
- [122] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health, [en ligne], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000315/WC500040079.pdf, consulté le 22/02/2014.

- [123] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health, [en ligne], http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000607/WC500043689.pdf, consulté le 22/02/2014.
- [124] SAIZEN. Somatropin (rDNA origin) for injection, [en ligne], http://www.saizenus.com/pdfs/easypod_IFU_complete.pdf, consulté le 22/02/2014.
- [125] SAIZEN. Somatropin (rDNA origin) for injection, [en ligne], <http://www.saizenus.com/abouteasypod.aspx>, consulté le 22/02/2014.
- [126] MERCK SERONO. [en ligne], http://www.merckserono.com/en/products/endocrinology/childhood_growth_hormone_deficiency/saizen/one_click/one_click.html, consulté le 22/02/2014.
- [127] MERCK SERONO. [en ligne], http://www.merckserono.com/en/products/endocrinology/childhood_growth_hormone_deficiency/saizen/cool_click/coll_click.html, consulté le 22/02/2014.
- [128] MERCK SERONO. [en ligne], http://www.saizenus.com/pdfs/CC2_IFU.pdf, consulté le 22/02/2014.
- [129] HAS. Contribuer à la régulation par la qualité et l'efficience, [en ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/zomajet_vision_x_zomajet_2_vision-10_janvier_2012_4157_avis.pdf, consulté le 22/02/2014.
- [130] MEDDISPAR. Médicaments à dispensation particulière, [en ligne], <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Informations-generales>, consulté le 17/09/2013.
- [131] LEGIFRANCE. Le service public de la diffusion du droit, [en ligne], <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000018042965&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081224>, consulté le 20/04/2014.
- [132] LEGIFRANCE. Le service public de la diffusion du droit, [en ligne], <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006915552&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20090112>, consulté le 20/04/2014.
- [133] LEGIFRANCE. Le service public de la diffusion du droit, [en ligne], http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=82F3C54A65EC3A738A40760AEB81E554.tpdjo12v_3?cidTexte=JORFTEXT000000792699&idArticle=LEGIARTI000006252689&dateTexte=20060704&categorieLien=cid#LEGIARTI000006252689, consulté le 20/04/2014.

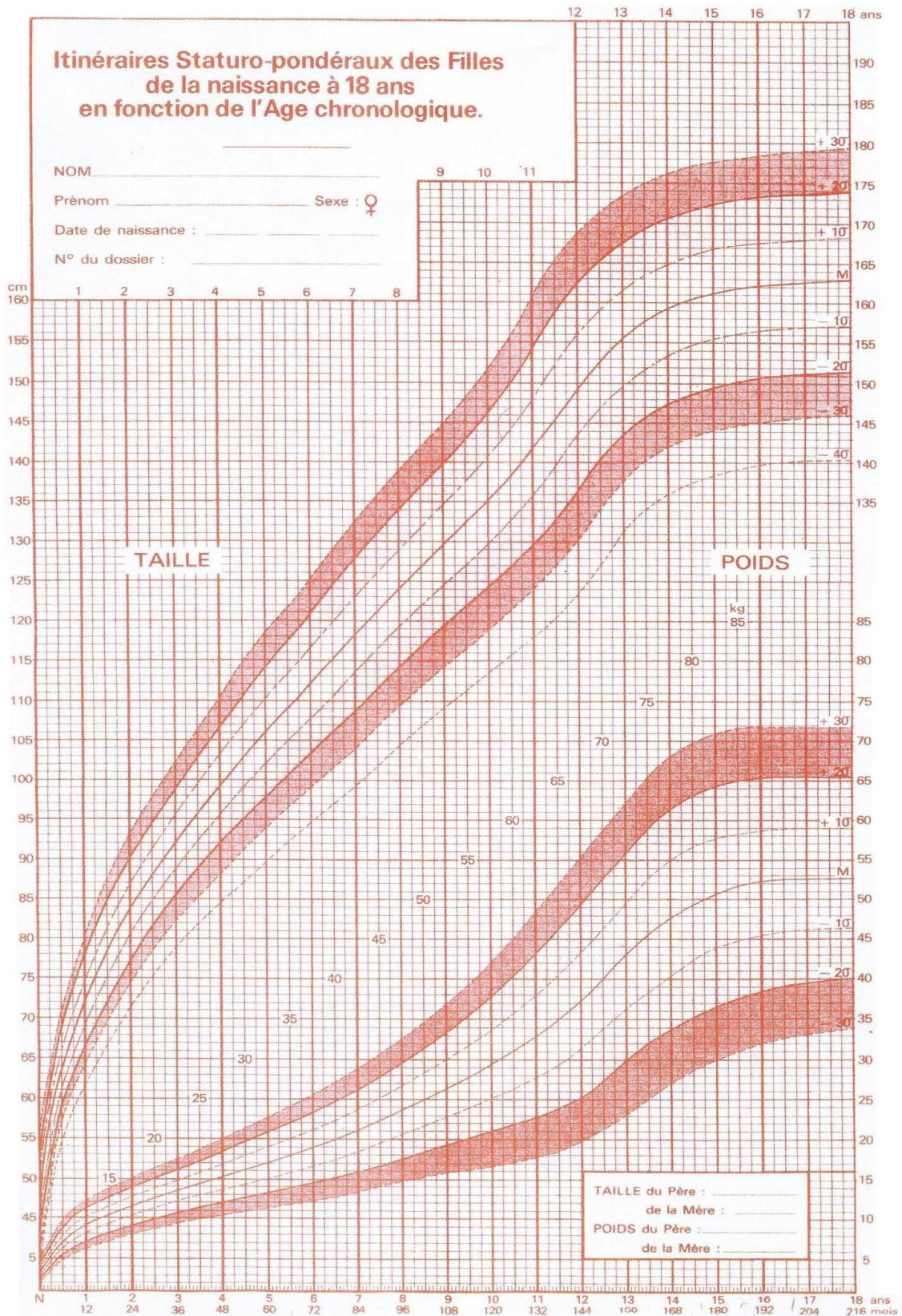
- [134] HAS. Haute autorité de santé, [en ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/hormones_de_croissance_14122011_synthese_2012-05-25_14-39-0_547.pdf, consulté le 28/02/2014.
- [135] ASSURANCE MALADIE. Ameli.fr l'assurance maladie en ligne, [en ligne], <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/les-affections-de-longue-duree/le-protocole-de-soins/le-protocole-de-soins-en-pratique/qu-est-ce-que-le-protocole-de-soins.php>, consulté le 17/09/2013.
- [136] ASSURANCE MALADIE. Ameli.fr l'assurance maladie en ligne, [en ligne], http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3501.pdf, consulté le 17/09/2013.
- [137] EXERCICES POUR LES ETUDIANTS INFIRMIERS(RES), [en ligne], <http://infirmi.e-monsite.com/medias/images/sous-cutanee-1.jpg>, consulté le 10/05/2014.
- [138] ITINERAIRES STATURO-PONDERAUX DES GARCONS DE LA NAISSANCE A 18 ANS EN FONCTION DE L'AGE CHRONOLOGIQUE. Document interne au Service d'endocrinologie pédiatrique du CHU d'Angers.
- [139] ITINERAIRES STATURO-PONDERAUX DES FILLES DE LA NAISSANCE A 18 ANS EN FONCTION DE L'AGE CHRONOLOGIQUE. Document interne au Service d'endocrinologie pédiatrique du CHU d'Angers.
- [140] A. MARIANI ECOCHARD. Fiches Pratiques d'endocrinologie pédiatrique. France : Springer, 2010. 170 pages.
- [141] AMELI.FR. L'assurance maladie en ligne, [en ligne], http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf, consulté le 22/08/2014.
- [142] PROTOCOLE DE SOINS (Cerfa 11626*03). Document interne au Service d'endocrinologie pédiatrique du CHU d'Angers.

ANNEXES

ANNEXE 1 : ITINÉRAIRES STATURO-PONDÉRAUX DES GARÇONS DE LA NAISSANCE À 18 ANS EN FONCTION DE L'ÂGE CHRONOLOGIQUE [138].



ANNEXE 2 : ITINÉRAIRES STATURO-PONDÉRAUX DES FILLES DE LA NAISSANCE À 18 ANS EN FONCTION DE L'ÂGE CHRONOLOGIQUE [139].



ANNEXE 3 : PARAMÈTRES DE CROISSANCE EN FONCTION DE L'ÂGE GESTATIONNEL [140].

Il existe plusieurs courbes de références publiées dans la littérature internationale pour évaluer la taille d'un nouveau-né à la naissance, mais elles ne sont pas superposables entre-elles. Les références les plus utilisées en France sont celles de Leroy-Lefort, celles de Usher et McLean et celle d'AUDIPOG.

Table de Usher et Mac Lean : Tableau poids, taille et périmètre crânien en fonction de l'âge gestationnel.

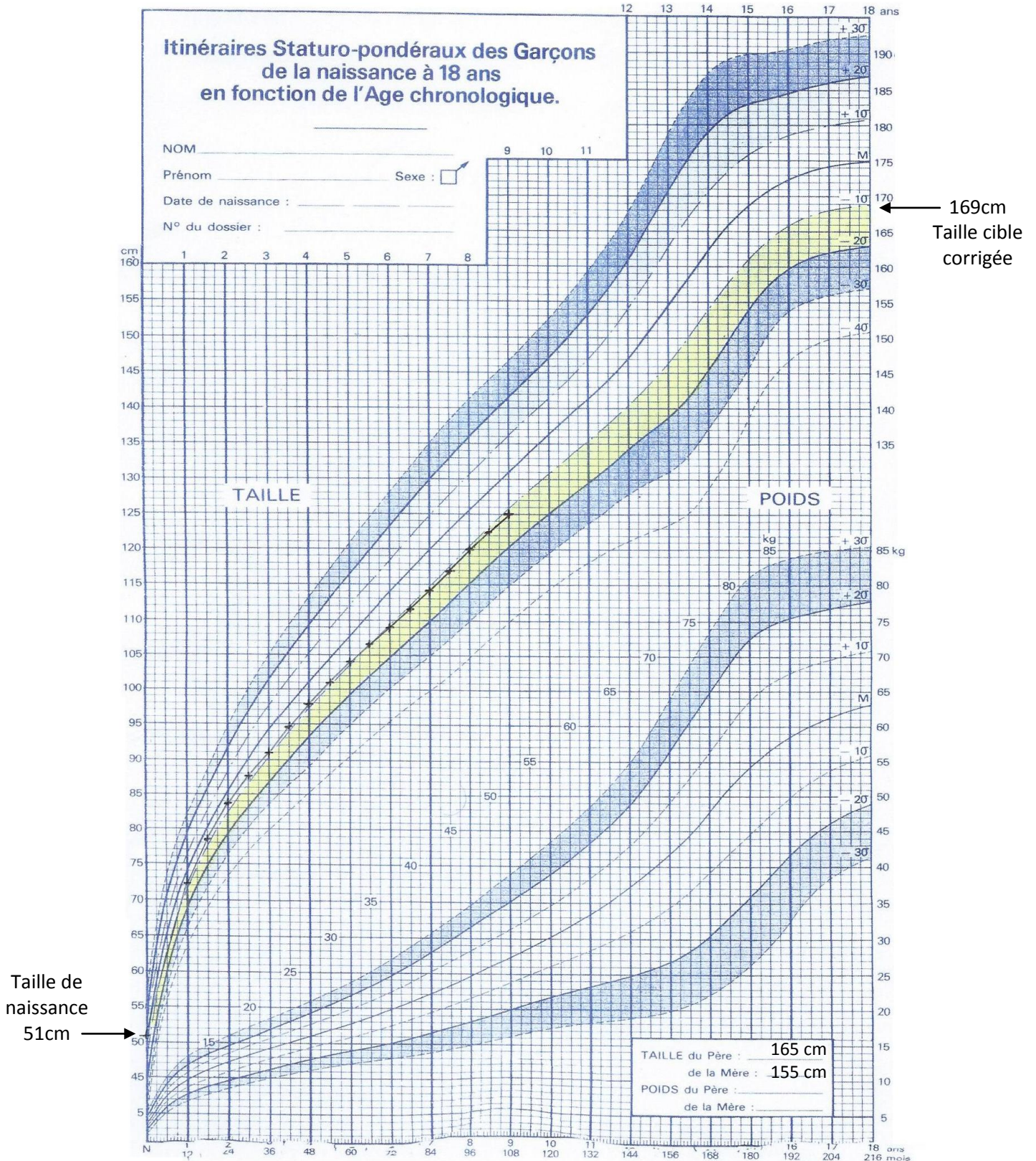
AG	Poids de naissance (en grammes)			Taille de naissance (en centimètres)			Périmètre crânien (en centimètres)		
	-2DS	M	+2DS	-2DS	M	+2DS	-2DS	M	+2DS
25	650	850	1050	31,6	34,6	37,6	20,7	23,2	25,7
26	703	933	1163	32,6	35,6	38,6	21,4	24,0	26,6
27	746	1016	1286	33,5	36,6	39,7	22,1	24,8	27,5
28	813	1113	1413	34,5	37,6	40,7	22,9	25,6	28,3
29	898	1228	1558	35,6	38,8	42,0	23,9	26,6	29,3
30	1023	1373	1723	36,6	39,9	43,2	24,8	27,6	30,4
31	1140	1540	1940	37,8	41,1	44,4	25,9	28,7	31,5
32	1277	1727	2177	39,0	42,4	45,8	26,8	29,6	32,4
33	1400	1900	2400	40,3	43,7	47,1	27,7	30,5	33,3
34	1553	2113	2673	41,5	45,0	48,5	28,7	31,4	34,1
35	1717	2347	2977	42,7	46,2	49,7	29,6	32,2	34,8
36	1889	2589	3289	43,8	47,4	51,0	30,5	33,0	35,5
37	2118	2868	3618	45,0	48,6	52,0	31,4	33,8	36,2
38	2333	3133	3933	46,1	49,8	53,5	32,0	34,3	36,6
39	2500	3360	4220	47,0	50,7	54,4	32,6	34,8	37,0
40	2560	3480	4400	47,4	51,2	55,0	33,0	35,1	37,2
41	2617	3567	4517	47,9	51,7	55,5	33,2	35,2	37,2
42	2553	3513	4473	47,7	51,5	55,3	33,2	35,1	37,0
43	2446	3416	4386	47,5	51,3	55,1	33,2	35,0	36,8
44+	2414	3384	4354	47,2	51,0	54,8	32,8	34,6	36,4

AG : Age Gestationnel exprimé en semaines d'aménorrhée.

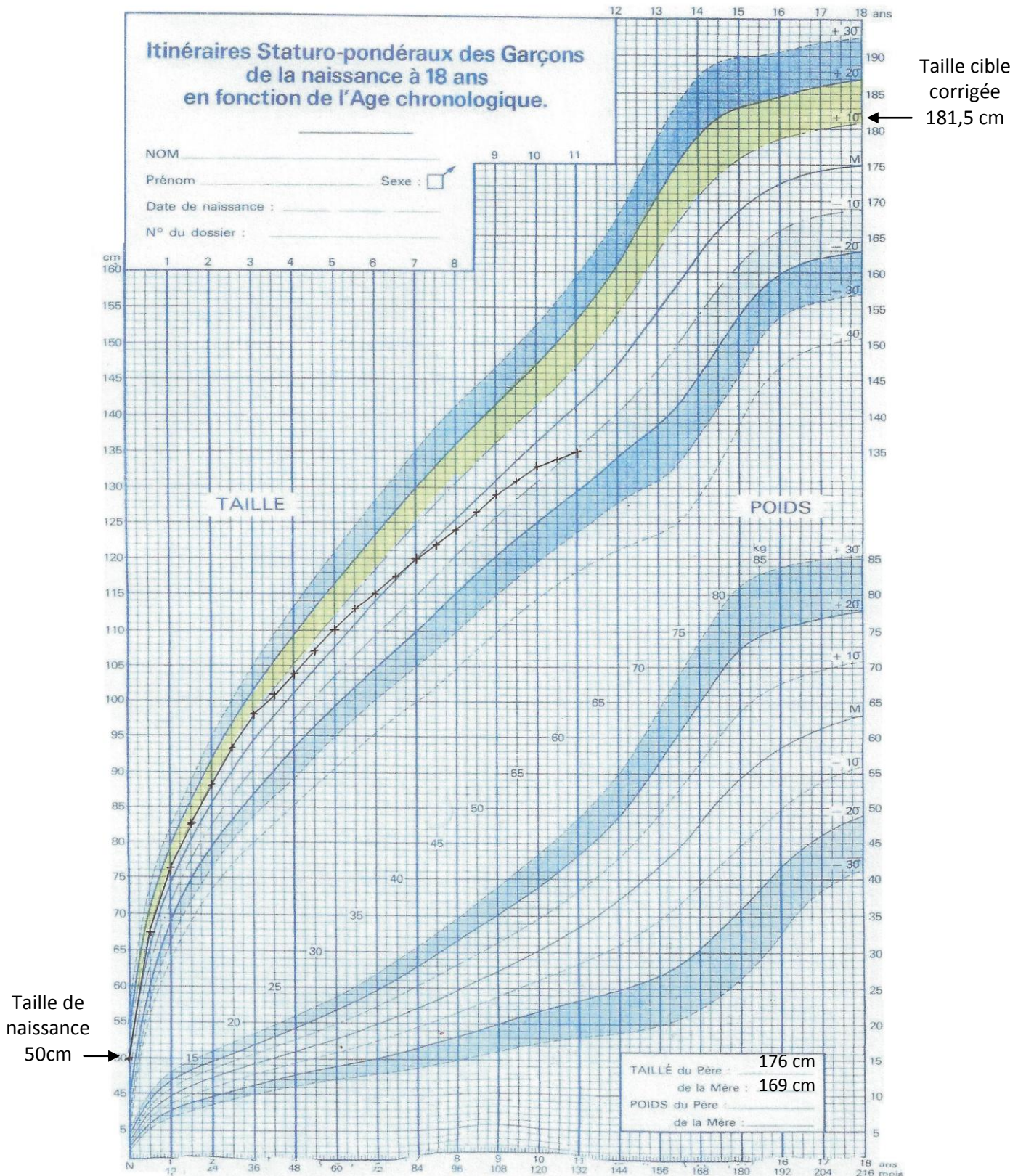
DS : Déviation Standard

M : Moyenne

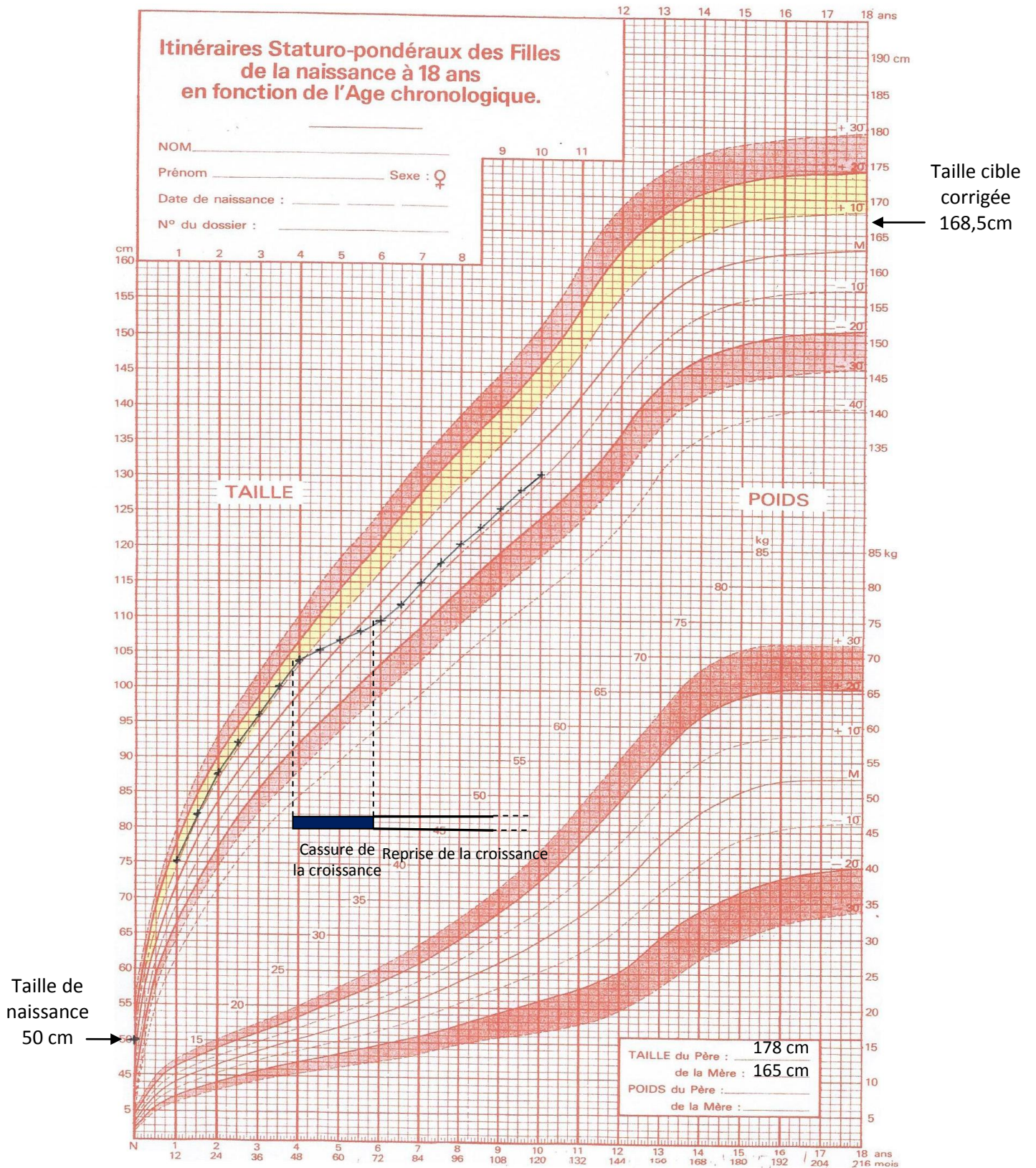
ANNEXE 4 : EXEMPLE DE COURBE DE CROISSANCE CHEZ UN GARÇON, D'APRÈS [1].



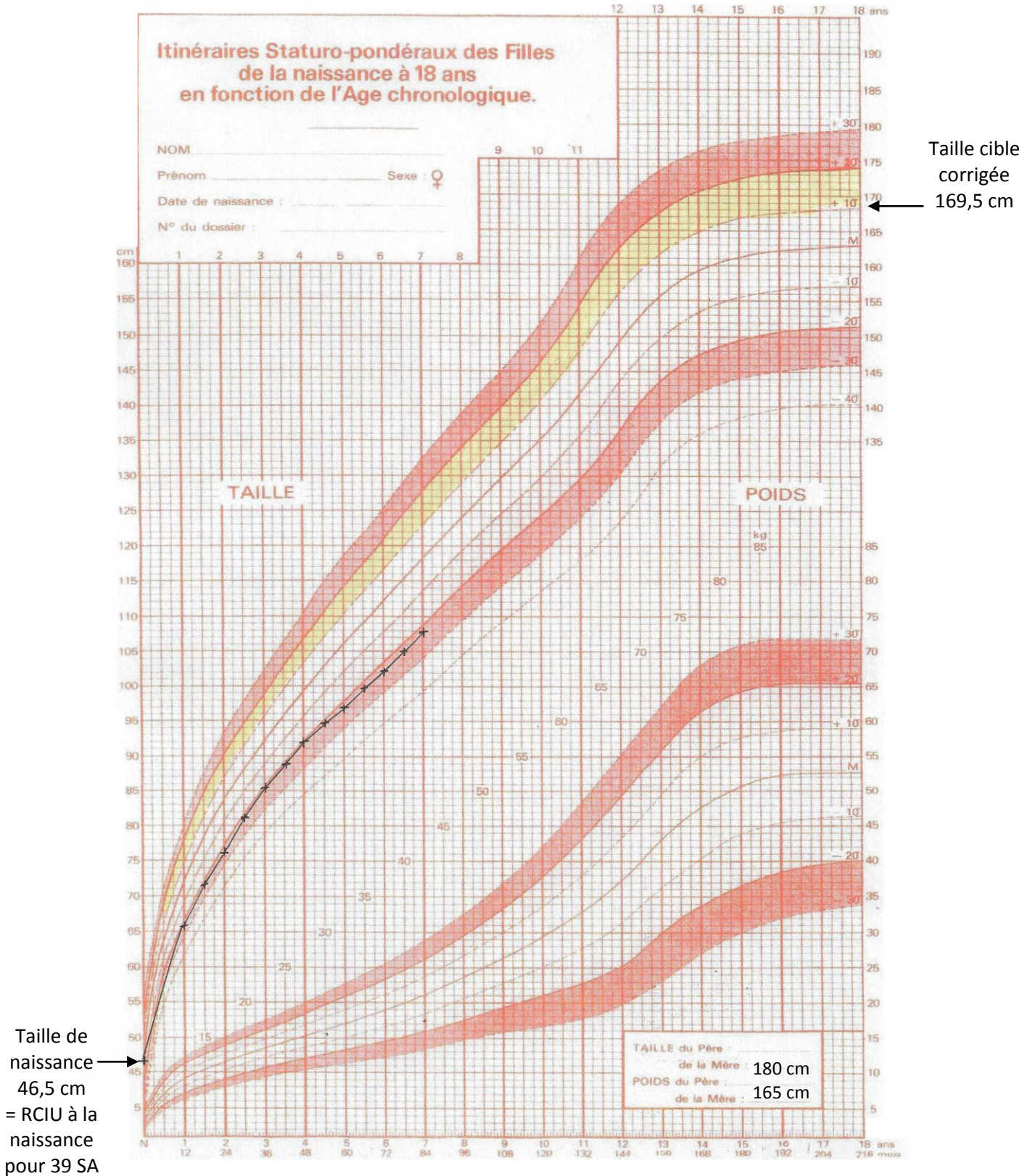
ANNEXE 5 : EXEMPLE DE COURBE DE CROISSANCE D'UN GARÇON PRÉSENTANT UN RALENTISSEMENT DE SA VITESSE DE CROISSANCE, D'APRÈS [1].



ANNEXE 6 : EXEMPLE DE COURBE DE CROISSANCE CHEZ UNE FILLE PRÉSENTANT UNE CASSURE DE CROISSANCE, D'APRÈS [1].



ANNEXE 7 : EXEMPLE DE COURBE DE CROISSANCE CHEZ UNE FILLE QUI NE RATTRAPE PAS UN RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN, D'APRÈS [1].



ANNEXE 8 : LES STADES PUBERTAIRES DE TANNER WHITEHOUSE [140].

Pilosité (P) pubienne chez le garçon et la fille

P1	Absence de pilosité
P2	Présence de quelques poils longs sur le pubis
P3	Pilosité pubienne au dessus de la symphyse
P4	Pilosité pubienne fournie
P5	Extension de la pilosité vers la racine des cuisses, et vers l'ombilic chez le garçon

Développement mammaire (S) chez la fille

S1	Absence de développement mammaire
S2	Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole
S3	La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole
S4	Apparition d'un sillon sous mammaire, saillie de l'aréole et du mamelon
S5	Aspect adulte, disparition de la saillie de l'aréole

Développement des organes génitaux externes (G) chez le garçon

G1	Testicule et verge de taille infantile
G2	Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6ml
G3	Accroissement de la verge, et du volume testiculaire de 6 à 12mL
G4	Accroissement de la verge, et du volume testiculaire de 12 à 16mL
G5	Morphologie adulte

Age normal de début et de fin de puberté chez la fille et chez le garçon (en années)


Stades pubertaires de Tanner	Age en années		
	-2DS	Moyenne	+2DS
Filles :			
Stade S2	8,5	10,9	13,3
Stade P2	9	11,2	13,4
Premières règles	10,8	12,7	14,6
Stade S5	11,5	14	16,5
Garçons :			
Stade G2	9,5	11,6	13,5
Stade P2	9,9	12	14,1
Stade G5	11,5	14	16,5

ANNEXE 9 : ORDONNANCE DE MÉDICAMENTS, DE PRODUITS OU DE PRESTATIONS D'EXCEPTION (Cerfa 12708*02) [141].

 n° 12708*02	<h2 style="margin: 0;">ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception</h2> <p style="margin: 0;">article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre</p>	VOLET 1 à conserver par l'assuré(e)
personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)		
personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)		
nom et prénom <small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>		
numéro d'immatriculation nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)		
date de naissance		
assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))		
nom et prénom <small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>		
numéro d'immatriculation		
adresse de l'assuré(e)		
identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce		
nom et prénom		
raison sociale		
adresse		
n° structure <small>(AM, FINESS ou SIRET)</small>		
identifiant		
à compléter par le prescripteur		
<input type="checkbox"/> médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :		
<input type="checkbox"/> produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :		
s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration		
s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie		
durée du traitement, le cas échéant		
conditions de prise en charge		
maladie <input type="checkbox"/> soins en rapport avec une ALD : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> soins dispensés au titre de l'art. L. 115 <input type="checkbox"/>		
accident du travail ou maladie professionnelle <input type="checkbox"/> date		
Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.		
si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement		
date		
signature du prescripteur		
identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce		
nom et prénom		
raison sociale		
adresse		
n° structure <small>(AM, FINESS ou SIRET)</small>		
identifiant		
à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation		
mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance		
date de délivrance		
<small>Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal et articles L. 144-13 et L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale). La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.</small>		
		S 3326b

ANNEXE 10 : PROTOCOLE DE SOINS

(Cerfa 11626*03) [142].



n°11626*03

protocole de soins

articles L. 324-1, L. 322-3-3° et 4° et D. 322-1 du Code de la sécurité sociale
articles 71-4 et 71-4 -1 du Règlement Intérieur des caisses primaires

volet médical 1
à conserver par
le médecin conseil

personne recevant les soins

- **identification de la personne recevant les soins**

nom et prénom (suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))
 adresse
 numéro d'immatriculation

si ce numéro d'immatriculation n'est pas connu, remplissez la ligne suivante
 date de naissance de la personne recevant les soins.

- **identification de l'assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))**

nom et prénom de l'assuré(e) (suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))
 numéro d'immatriculation de l'assuré(e)

information(s) concernant la maladie

- **diagnostic(s) de l'(des) affection(s) de longue durée motivant la demande et sa (leurs) date(s) présumée(s) de début**

1
2
3

- **arguments cliniques et résultats des examens complémentaires récents (dans le cas de polypathologie invalidante décrire l'état invalidant)**

actes et prestations concernant la maladie (à compléter par votre médecin traitant)

spécialités pharmaceutiques ou classes thérapeutiques ou dispositifs médicaux	(1)	suivi biologique prévu (type d'actes)	(1)
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	recours à des spécialistes (préciser la spécialité et le type d'acte spécialisé prévu)	(1)
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	recours à des professionnels de santé para-médicaux	(1)
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(1) Sont exclus du bénéfice de l'exonération du ticket modérateur, les éléments cochés par le médecin conseil, qui seront pris en charge selon les conditions du droit commun.

durée prévisible des soins : durée prévisible de l'arrêt de travail, s'il y a lieu :
 reclassement professionnel envisagé : oui non

proposition du médecin traitant (cocher la(les) case(s) correspondante(s))

ALD non exonérante 1 ALD 30 (liste) 2 ALD hors liste 3 polypathologie invalidante 4 autre 5

décision du médecin conseil

accord au titre de (2) du au pour
 accord au titre de (2) du au pour
 accord au titre de (2) du au pour

(2) Le médecin conseil reporte le chiffre correspondant à la situation adéquate listée dans la rubrique précédente (1 pour ALD non exonérante, 2 pour ALD 30.....)

refus nature et motif du refus

date protocole valable jusqu'au

signature et cachet du médecin traitant

cachet de l'établissement ou du centre de référence

signature et cachet du médecin conseil

La loi 78-17 du 6-1-78 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers nominatifs garantit un droit d'accès et de rectification des données auprès des organismes destinataires du formulaire.
S3501c IMP_COSTE UCANSS 08/2010

RÉSUMÉ

Rôles du pharmacien d'officine dans la délivrance des traitements par hormone de croissance chez l'enfant

Etre petit n'est pas une pathologie, cependant une prise en charge par un pédiatre endocrinologue peut être nécessaire, lorsque la taille de l'enfant est inférieure à -2 déviations standards, afin d'identifier la cause du retard statural. Bien que le plus souvent aucune cause ne soit identifiée, la petite taille peut résulter d'un déficit en hormone de croissance ou être secondaire à diverses pathologies. Au-delà du préjudice physique rencontré par ces enfants, le retard statural peut entraîner un manque de confiance en soi. Les parents doivent donc porter une attention particulière aux remarques blessantes et veiller à la bonne intégration de leur enfant. Lorsque le retard statural est important, un traitement par hormone de croissance recombinante peut être proposé à l'enfant pour stimuler la croissance et améliorer le pronostic de taille finale. Afin d'assurer la bonne compréhension du traitement et donc une efficacité maximale, des entretiens d'éducation thérapeutique ont été mis en place pour les enfants et leurs parents, au sein du service d'endocrinologie pédiatrique du CHU d'Angers. Ces entretiens sont l'occasion d'appréhender le matériel permettant l'administration de l'hormone de croissance, d'aborder la question des effets indésirables, de la conservation du produit et du traitement au quotidien. Bien que le pharmacien ne soit pas intégré dans le parcours de soin du patient, celui-ci conserve un rôle essentiel de conseil et de suivi de l'observance, garantissant une efficacité optimale du traitement. L'objet de cette thèse est donc d'identifier les moyens d'impliquer les pharmaciens dans le réseau de prise en charge de ces enfants de petite taille.

Mots-clés: hormone de croissance recombinante, GH, enfant, petite taille.

ABSTRACT

Roles of the pharmacist in the delivery of treatments by growth hormone at the child

While there is nothing pathological in being small coverage by an endocrinologist paediatrician may be necessary when the size of a child is lower than two standard deviations in order to identify the cause of the statural delay. In most cases of no cause is identified, yet the small size may result from a deficiency of growth hormone or be secondary to various pathologies. Added to the physical damage for these children, statural delay may entail a lack of self-confidence. That's why the parents should pay special attention to hurtful remarks and make sure their child is not rejected. When the statural delay is important treatment by recombinant growth hormone can be proposed to the child to stimulate his growth and improve the preview of his ultimate size. In order to ensure a good understanding of the treatment and increase its efficiency, therapeutic educational interviews are currently organized for both children and parents in the department of paediatric endocrinology of Angers teaching hospital. These interviews also provide opportunities to discover the equipments necessary for the administration of growth hormone and tackle the questions of side effects, conservation of the product and daily treatment. So the object of this thesis is to identify the ways by which pharmacists can be involved in the network of coverage for these short stature children.

Key words: recombinant growth hormone, GH, child, short stature.