

RCIU et retard de croissance – indication pour l'hormone de croissance

Urs Zumsteg, Bâle

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Introduction

Le suivi et la documentation de la croissance sont d'une importance capitale pour la prise en charge de l'enfant et il n'est pas toujours facile de trancher entre variante de la norme et pathologie. Un enfant dont la vitesse de croissance est insuffisante par rapport à son âge ou qui grandit en dessous de sa taille cible parentale, doit être investigué. Les enfants qui sont nés petits ou avec un petit poids méritent une attention particulière, le RCIU étant défini par une taille et/ou un poids de naissance en dessous du percentile 3 pour l'âge gestationnel. Cela nous indique aussi l'incidence; sur la base du nombre actuel de naissances en Suisse nous l'estimons à environ 2300 enfants avec RCIU par année.

La croissance des enfants avec un RCIU

La croissance de 80–90% environ des nouveaux-nés hypotrophiques montre un rattrapage, qui se fait généralement pendant les premiers 6–12 mois et qui n'est que rarement observé après la deuxième année de vie. 10–20% des enfants avec un RCIU encourent donc un risque élevé de voir leur retard de croissance persister. Nous savons aujourd'hui que, outre la taille, des paramètres métaboliques telle la sensibilité à l'insuline, le profil lipidique, l'IMC et la tension artérielle sont influencés négativement. À plus long terme les enfants avec un RCIU ont donc un risque significativement élevé de développer un syndrome métabolique, associé à une plus grande morbidité et mortalité cardiovasculaire¹⁾ (tabl. 1).

Nous estimons la perte de taille adulte pour les enfants qui n'amorcent pas de croissance de rattrapage à 7.5 cm pour le sexe féminin, à 10 cm pour le sexe masculin²⁾. Peu d'enfants avec un RCIU ont un déficit en hormone de croissance classique, les tests de stimulation usuels montrent généralement une réaction suffisante. Malgré

cela, un grand nombre de ces enfants présentent une insuffisance discrète ou partielle et/ou une résistance à l'hormone de croissance ou à l'IGF1. Selon certaines publications, jusqu'à 40% des enfants avec un RCIU ont, malgré des tests de stimulation normaux, une sécrétion spontanée d'hormone de croissance diminuée ou ayant un profil anormal³⁾.

Traitement par hormone de croissance d'enfants avec un RCIU

Déjà dans les années 70 il a été démontré que l'hormone de croissance induit, du moins temporairement, une accélération de la vitesse de croissance; les doses utilisées alors étant basses et l'administration ne se faisant que 2–3 jours par semaine, l'effet stimulant n'était pas durable. À partir des années 80, l'hormone de croissance est devenue disponible en quantités pratiquement illimitées, grâce à la production recombinante et de nombreuses études

ont été conduites afin de déterminer le gain en taille adulte et l'évolution des paramètres métaboliques. Aux Etats Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a admis le traitement de longue durée d'enfants de petite taille avec un RCIU et qui n'avaient pas rattrapé leur taille jusqu'à l'âge de deux ans. En Europe la décision a été prise en 2003, à des conditions plus sévères: enfants à partir de 4 ans avec une taille < -2.5 DS. En Suisse le traitement d'enfants avec RCIU par hormone de croissance est remboursé par les assurances maladie depuis le 1.12.2008; les critères en vigueur sont résumés dans le *tableau 2*.

Début du traitement et dosage

Il est généralement admis que pour tous les traitements par hormone de croissance, l'effet de rattrapage est d'autant plus marqué, que le traitement est débuté tôt. Mais pour les raisons mentionnées plus haut, on n'investiguerait pas un enfant avant son 2^{ème} anniversaire, un rattrapage étant encore possible. Le nouveau-né et le nourrisson ont par ailleurs une certaine résistance à l'hormone de croissance, les récepteurs à la surface des cellules n'étant que peu exprimés.

En Europe, comme en Suisse, le début d'un éventuel traitement est actuellement encore fixé à 4 ans. Une étude multicentrique

Conséquences métaboliques de la prématurité/du RCIU

Obésité	Résistance à l'insuline
Cardiopathie ischémique	Pubarche/adrénarche précoce
Diabète type 2	Ovaires polykystiques
Hypertension artérielle	IGF-1/IGF-BP3 pathologiques avec potentiel de croissance réduit
Dyslipidémie	
Urémie	

Tableau 1

Critères du traitement par hormone de croissance des enfants avec RCIU en Suisse

Poids/taille de naissance \leq -2 DS
Pas de croissance de rattrapage jusqu'à l'âge de 4 ans
Taille actuelle \leq -2.5 SD
Vitesse de croissance pendant l'année écoulée \leq 0 DS
Adaptation à la taille cible génétique < -1 DS
Déficit en hormone de croissance et/ou hypothyroïdie préalablement exclus
Autres causes médicales pour un retard de croissance ou éventuels traitements préalablement exclus
Réévaluation du traitement après une année

Tableau 2

Investigations chez les enfants avec RCIU avant et pendant le traitement par hormone de croissance

Cause du RCIU?
Croissance jusqu'à ce moment?
Autres causes de retard de croissance exclues (<i>hypothyroïdie, coeliakie, maladie chronique</i>)
Test de stimulation de l'hormone de croissance (<i>arginine</i>)
Glucose, insuline, index HOMA, HbA1c, lipides à jeun
Tension artérielle
En cas de risque: test oral de tolérance au glucose

Tableau 3

européenne, analysant le traitement continu par hormone de croissance d'enfants de petite taille avec RCIU sur une durée de 6 ans, a clairement démontré un effet dose dépendant. Les SDS pour la taille sont restés inchangés dans le groupe sans traitement, le groupe au traitement prudemment dosé (33 µg/kg/jour) a amélioré la taille de + 2.0 DS, dans le groupe au dosage élevé (67 µg/kg/jour) la progression a même été de 2.7 DS⁴. Malgré cela l'administration de doses très élevées, non physiologiques d'hormone de croissance ne paraît pas justifiée. La plupart des patients nécessitent un traitement à long terme même après la normalisation de la taille ou après avoir atteint le canal de croissance correspondant à leur potentiel génétique; la possibilité d'une réduction du dosage fait encore l'objet d'études. Le but du traitement est la normalisation ou du moins l'amélioration de la taille de l'enfant et jusqu'à l'âge adulte. Les premières études laissent entrevoir un gain de taille à l'âge adulte de 10 cm environ, ce qui signifie une correction presque totale du déficit et une normalisation de la taille par rapport au potentiel génétique^{5), 6)}.

Age osseux

Les enfants avec un RCIU ont en général un âge osseux retardé de 1-2 ans; pour ces enfants, contrairement à d'autres enfants avec un retard de croissance, cela ne signifie pas forcément que la croissance durera plus longtemps et qu'il y aura donc un rattrapage. Les études faites jusqu'ici montrent que même avec un dosage élevé d'hormone de croissance, l'avancement de l'âge osseux chez les enfants avec un RCIU est adéquat et qu'il n'y aura donc pas de centimètres perdus à la fin de la croissance. Il faut pourtant souligner que les variations en gain de taille définitive sont importantes, même après correction pour la taille paren-

tale, l'âge au début du traitement et la durée du traitement.

Effets indésirables

Le traitement par hormone de croissance induit une certaine résistance à l'insuline, le métabolisme du sucre est donc un aspect sensible chez ces patients; il a été par conséquent l'objet d'une surveillance particulière. Les enfants présentent en effet, sous traitement, un taux d'insuline plus élevé, mais la tolérance au glucose reste normale et le taux d'insuline se normalise spontanément après l'arrêt du traitement⁷⁾. Les effets indésirables dus à l'hormone de croissance ne sont pas plus fréquents chez les enfants avec un RCIU qu'en cas d'autres indications à ce traitement.

Autres effets du traitement par hormone de croissance chez les enfants avec RCIU

Outre l'effet sur la croissance, l'hormone de croissance a de toute évidence un effet positif aussi sur la tension artérielle, le profil lipidique ainsi que sur la composition de l'organisme^{8), 9)}. Sur le plan psychosocial, le traitement semble avoir un effet favorable sur la confiance en soi et sur l'intégration sociale des enfants. Malgré cela, la prise en charge des frais le traitement est soumise à des critères très stricts et le traitement par hormone de croissance montre chez les enfants avec un RCIU un très haut niveau de sécurité et d'acceptation; les multiples études n'ont notamment pas mis en évidence un risque accru de malignité. Les enfants avec un RCIU représentent un groupe de patients très hétérogène, il est donc nécessaire que le succès thérapeutique soit constamment évalué de façon critique. En cas

de non réponse, respectivement d'absence d'amélioration significative de la vitesse de croissance après une année, l'indication au traitement doit être discutée, ce qui est exigé, et c'est tout à fait compréhensible, aussi par les assureurs.

Références

- 1) Barker DJ, Hales CN, Fall Ch, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-67.
- 2) Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998; 43: 808-812.
- 3) Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2599-606.
- 4) De Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Löfström A, Jonsson B, Rosenfeld RG. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2816-21.
- 5) Van Pareden Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long term continuous growth hormone treatment in short children born sga: results of a randomized, double-blind dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3584-90.
- 6) Sas T, De Wal WJ, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser HM, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature born sga: 5 year results of a randomized, double-blind dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3064-70.
- 7) Bachmann S, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Buckl M, Schwarz HP. Insulin sensitivity decreases in short children born sga treated with growth hormone. *J Pediatr* 2009; 154: 509-13.
- 8) Leger J, Carel C, Fjellestad-Paulsen A, Hassan M, Czernichow P. Human growth hormone treatment of short stature children born sga: effect in muscle and adipose tissue mass during a 3 year-treatment period after 1 year's withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3512-16.
- 9) Willemsen FH, Arends NJ, Bakker-van Waarde WM, Jansen M, van Mil EG, Mulder J et al. Long-term effects of growth hormone treatment on body composition and bone mineral density in short children born sga: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 485-92.

Correspondance

Prof. U. Zumsteg,
Chefarzt Ambulante Medizin UKBB
Päd. Endokrinologie/Diabetologie
Universitätskinderhospital beider Basel
Postfach/Römergasse 8
CH-4005 Basel
urs.zumsteg@ukbb.ch