



HAL
open science

Facteurs prédictifs de réponse à l'hormone de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel : résultats à partir de la cohorte Nancéene

Émeline Renard

► **To cite this version:**

Émeline Renard. Facteurs prédictifs de réponse à l'hormone de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel : résultats à partir de la cohorte Nancéene. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932070

HAL Id: hal-01932070

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932070v1>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2016

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du

Troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Emeline RENARD

Le 30 juin 2016

**Facteurs prédictifs de réponse à l'hormone de croissance chez les enfants nés
petits pour l'âge gestationnel : résultats à partir de la cohorte Nancéenne**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP

Président du Jury

Monsieur le Professeur François FEILLET

Juge

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER

Juge

Madame le Docteur Carole LEGAGNEUR

Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ DE MÉDECINE
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE -
Alain BERTRAND

Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY -
Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN
Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre CRANCE -
Professeure Michèle KESSLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL -
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD -

Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2ème sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2ème sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT -
Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeur Gilbert FAURE

4ème sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET
THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-
BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2ème sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

1ère sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER -
Professeure Louise TYVAERT

2ème sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS -
Professeur Olivier KLEIN

Professeur Jean-Claude MARCHAL

3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3ème sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeure Annick BARBAUD - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2ème sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1ère sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3ème sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4ème sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON - Docteure Manuela PEREZ

2ème sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Docteure Chantal KOHLER - Docteure Françoise TOUATI

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3ème sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT -
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2ème sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3ème sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT

2ème sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2ème sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4ème sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSSE

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1ère sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

3ème sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Sophie SIEGRIST

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (Allemagne)

REMERCIEMENTS

À NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY DE THESE,

Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP
Professeur de Génétique

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Nous vous remercions pour vos conseils avisés, votre soutien, vos encouragements, votre confiance tout au long de ce travail.

L'étendue de vos connaissances en génétique et en endocrinologie force notre admiration.

Poursuivre notre formation à vos côtés constitue pour nous un grand honneur.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre profond respect.

À NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur François FEILLET
Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions de nous faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.
Nous vous remercions de votre confiance.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

À NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER
Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions de nous faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.
Nous vous remercions de votre confiance.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

À NOTRE MAITRE ET JUGE,

Madame le Docteur Carole LEGAGNEUR
Docteur en Pédiatrie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Votre implication auprès des patients diabétiques est un modèle, travailler à vos côtés est un honneur.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

REMERCIEMENTS

À mes parents, vous m'avez toujours encouragée dans mes choix, merci pour votre soutien sans faille, vous avez fait de moi la femme que je suis devenue, je vous dois cette réussite ;

À Pascal, mon futur époux, tes encouragements et ton amour m'ont portés ;

À ma sœur Sophie, un modèle de bonne humeur et de joie de vivre ;

À ma grand-mère, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, merci pour votre générosité, votre bonne humeur, chaque moment passé en votre compagnie a été une bouffée d'oxygène au cours de ces années d'études ;

À ma belle-famille, qui n'a fait qu'agrandir ma grande et jolie famille ;

À mes bonnes étoiles, j'espère que de là-haut vous êtes fiers de moi, continuez à veiller sur nous ;

À mes amis,

À Catherine, Janice, Tiphaine, une belle amitié est née sur les bancs de la faculté de médecine;

À Emilie, pour les belles rencontres;

À Sarah, mon amie de toujours;

À mes co-internes et collègues;

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction	20
1.	Enfants nés petits pour l'âge gestationnel	20
a.	Définition	20
b.	Etiologies	21
2.	Impact et complications	26
a.	Retentissement sur la croissance	26
b.	Autres retentissements	27
3.	Prise en charge du retard de croissance par hormone de croissance	29
4.	Variabilité de la réponse à l'hormone de croissance	32
II.	Hypothèse et objectifs de l'étude	36
III.	Article original	37
1.	Introduction	37
2.	Material and method	38
a.	Study design	38
b.	Subjects	38
c.	Objectives of the study	39
d.	Data collected	40
e.	Statistical analysis	40
3.	Results	41
a.	Study population	41
b.	Amplitude of rGH response	43
c.	rGH response (superior at -2 DS)	49
4.	Discussion	54
5.	References	59
IV.	Discussion	62
V.	Bibliographie	69
VI.	Annexe	76

ABREVIATIONS

ADN: Acide Desoxyribonucléique

AG: Age Gestationnel

AGA: *Adapted For Gestational Age* (taille adaptée pour l'âge gestationnel)

ALS: *Acid Labil Subunit*

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ARNm: Acide Ribonucléique Messenger

BDNF: *Brain-Derived Neurotrophic Factor*

BMI: *Body Mass Index*

CGH: *Comparative Genomic Hybridization*

CNIL: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNV: *Copy Number Variation*

CMV: Cytomegalovirus

DMR: *Differentially Methylated Region*

DOHAD: *Developmental Origin of Health and Disease*

DS: Déviation Standard

FDA: *Food and Drug Administration*

GH: *Growth Hormone* (hormone de croissance)

GHR: Récepteur à l'hormone de croissance

HAS: Haute Autorité de la Santé

HSV: Herpes Simplex Virus

IC: Intervalle de Confiance

ICR: *Imprinting Control Region*

IGF-1: *Insulin-Like Growth Factor-1*

IGF-1R: Récepteur à l'IGF-1

IUGR: *Intra Uterine Growth Retardation*

KCNJ11: *Potassium Channel, Inwardly Rectifying, Subfamily J, Member 11*

KIGS: *Kabi International Growth Study*

LED: Lupus Erythémateux Disséminé

NGS: *Next Generation Sequencing*

OR: Odds Ratio

PAS: Pression Artérielle Systolique

PC: Périmètre Crânien

PTER: *Phosphotriesterase-Related Protein*

r: coefficient de régression bêta

RCIU: Retard De Croissance Intra-Utérin

rGH: hormone de croissance recombinante

SEC16B: *Sec16, S. Cerevisiae, Homolog of, B*

SGA: *Small For Gestational Age* (nés petits pour l'âge gestationnel)

SHOX: *Short Stature Homeobox Gene*

SNP: *Single Nucleotide Polymorphism*

SRS: Syndrome de Silver Russell

T4: Thyroxine

TSH: *Thyroid-Stimulating Hormone*

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

I. Introduction :

Au fil des années, les indications de traitement par hormone de croissance se sont progressivement élargies. Initialement réservée au seul traitement du retard de croissance secondaire à un déficit en hormone de croissance à l'ère de l'hormone extractive, l'arrivée sur le marché de l'hormone de croissance de synthèse au milieu des années 1980 a permis d'étendre les indications aux retards de croissance dits « non déficitaires ». Parmi ces indications, le retard de croissance chez les enfants nés petit pour l'âge gestationnel est accessible à un traitement par hormone de croissance recombinante (rGH) en France depuis 2004 selon certaines conditions.

Bien que de nombreuses études aient démontré l'intérêt d'un tel traitement chez ces enfants en terme de gain de taille et de taille finale adulte, il existe une grande variabilité inter-individuelle, avec une réponse non satisfaisante dans environ 15 % des cas (Mairona *et al.*, 2009). Cette variabilité peut s'expliquer par la grande hétérogénéité des facteurs susceptibles d'influencer la croissance foetale mais il est possible que d'autres facteurs post-nataux interviennent dans cette réponse.

Au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy plus d'une centaine d'enfants ont pu bénéficier d'un traitement par hormone de croissance dans le cadre de cette indication, avec des résultats en termes de gain de taille ou de taille adulte finale très variables malgré un traitement au long cours.

1) Enfants nés petits pour l'âge gestationnel:

a. Définition:

L'acronyme SGA pour « *Small for Gestational Age* » en anglais définit les enfants « nés petits pour l'âge gestationnel », c'est-à-dire dont la longueur (et/ou le poids) à la naissance pour l'âge gestationnel est inférieur(e) à moins 2 déviations standards (DS) par rapport à la moyenne (sur la base des données de référence de la population générale). D'autres définitions ont existées : taille inférieure au 10^{ème} percentile, 5^{ème} ou 3^{ème} percentile mais le consensus actuel retient le seuil de - 2 DS pour la taille et/ou le poids (Lee *et al.*, 2003). Les données de référence pour les mensurations de naissance (longueur, poids et périmètre

crânien) actuellement utilisées sont celles de Usher et Mc Lean (Usher *et al.*, 1969), même si elles sont très discutables.

Le calcul de l'âge gestationnel (AG) à la naissance est basé sur les mesures échographiques au premier trimestre (notamment la mesure de la longueur cranio-caudale) et sur la date des dernières règles.

On distingue les enfants nés avec une petite taille sans retentissement sur le poids (*low birth lenght*), des enfants de petit poids de naissance (*low birth weight*) sans retentissement sur la taille et les enfants avec à la fois une taille et un poids inférieur(e) à moins 2 DS pour l'AG à la naissance (*low birth weight and lenght*). Des distinctions sont également possibles en fonction du périmètre crânien (PC) inférieur ou supérieur à moins 2 DS. Ces distinctions permettent de définir les retards de croissance dits « harmonieux », touchant à la fois la taille, le poids et le PC à la naissance, des retards de croissance dits « dysharmonieux » où seul le poids ou la taille est inférieur(e) à moins 2 DS.

On estime actuellement que les enfants nés petits pour l'âge gestationnel représentent entre 3 et 10 % des naissances en France.

b. Etiologies :

Le terme SGA ne se réfère pas à la croissance fœtale mais à un état clinique objectivé à la naissance, en l'occurrence la longueur et/ou le poids du nouveau-né. Il est donc différent du Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU), qui implique un ralentissement de la croissance fœtale objectivé par deux mesures échographiques, reflétant un processus pathologique intra-utérin inhibant la croissance fœtale. Toutefois, la quasi totalité des enfants nés SGA a subi un retard de croissance intra-utérin. Ce retard de croissance peut apparaître à des stades précoces de la grossesse et notamment au stade embryonnaire (terme de « petits œufs » usuellement utilisé dans ce cas) ou de façon plus tardive au cours du développement fœtal où l'infléchissement de la croissance est bien identifiable.

Les facteurs à l'origine de cet état sont multifactoriels incluant d'une part un déterminisme génétique auxquels s'ajoutent des facteurs environnementaux maternels et utérins.

La conférence de consensus de 2001 sur la prise en charge de ces enfants a établi une liste des facteurs associés à un risque augmenté de naissance SGA, distinguant les causes fœtales, maternelles et liées à l'environnement utérin (Lee *et al.*, 2003).

La génétique est un des facteurs majeurs déterminants de la taille, avec une héritabilité estimée entre 80 et 90 %. Plus d'une centaine de variants génétiques influençant la taille humaine ont été identifiés à plus de 180 *locus*, faisant ainsi de la taille un trait polygénique héréditaire (Lango Allen *et al.*, 2010).

Parmi les causes génétiques susceptibles d'influencer la taille à la naissance, on distingue les causes syndromiques dont l'association avec des particularités cliniques oriente vers le diagnostic, telles que les anomalies caryotypiques comme la trisomie 21, 18, 13 ou le syndrome de Turner (monosomie X).

Les maladies de l'empreinte sont aussi impliquées dans les troubles de la croissance à début antenatal. Le mieux connu est le syndrome de Silver Russell, qui se caractérise sur le plan clinique par un retard de croissance débutant en période anténatale, des particularités morphologiques avec un visage triangulaire, un front proéminent, un menton pointu, une asymétrie des membres, et des difficultés alimentaires sévères au cours de la petite enfance. Le diagnostic est clinique (Score clinique Netchine-Harbison, Azzi *et al.*, 2015), l'analyse en biologie moléculaire permet de confirmer le diagnostic dans certains cas. Dans la majorité des cas (environ 30 %), ce syndrome est secondaire à une hypométhylation de l'ICR1 (*Imprinting Control Region*) DMR (*Differentially Methylated Region*) de *H19 IGF-2* situé en 11p15. Dans 10 % des cas, il s'agit d'une disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 (Eggermann *et al.*, 2010) (Saal, 2002).

Les variations du nombre de copies (*Copy Number Variation*, CNV) responsables d'un déséquilibre chromosomique avec altération du statut diploïde du génome à certains *locus* (telles que les délétions ou les duplications) peuvent expliquer certains retards de croissance à début anté-natal non syndromiques. Ces dernières années, le développement des techniques de *Genome-Wide Analysis* telles que les puces d'hybridation génomique CGH array (*array Comparative Genomic hybridization*) a permis d'identifier des CNV de gènes connus (*IGF-1*, *IGF-1R*, *SHOX*...) ou de potentiels gènes candidats pouvant être impliqués dans la petite taille à début anténatal (Wit *et al.*, 2014 ; Canton *et al.*, 2014).

L'étude de gènes impliqués dans l'axe somatotrope comme le gène de l'IGF-1 ou de son récepteur IGF-1R a permis d'identifier des mutations responsables d'une petite taille à la naissance et d'un retard de croissance post-natal auxquels s'ajoutent en général une microcéphalie et un retard psychomoteur. L'étude de plusieurs *Single Nucléotides Polymorphisms* (SNP) de gènes impliqués dans la croissance a permis d'identifier le SNP du gène de l'IGF-1R (rs4966035) significativement associé à une petite taille ou un petit poids de naissance (De Graaff *et al.*, 2013).

Des mutations ont également été décrites sur le gène de l'*Acid Labil Subunit* (ALS) responsable d'un déficit en protéine ALS. D'autres polymorphismes de gènes (*KCNJ11*, *BDNF*, *PTER*, *SEC16B*) impliqués dans la survenue d'obésité, de diabète de type 2 semblent également intervenir tout comme le variant du gène de l'angiotensine entraînant le remplacement d'une Méthionine par une Thréonine en position de 235 (p.Met235Thr) associé à un risque accru d'hypertension artérielle (Saenger *et al.*, 2012).

Un algorithme (Wit *et al.*, 2011) permet d'orienter le bilan génétique en fonction de caractéristiques cliniques et biologiques (figure 1). Toutefois, le développement des techniques de *Next Generation Sequencing* (NGS) permet désormais de s'affranchir de cette démarche génétique.

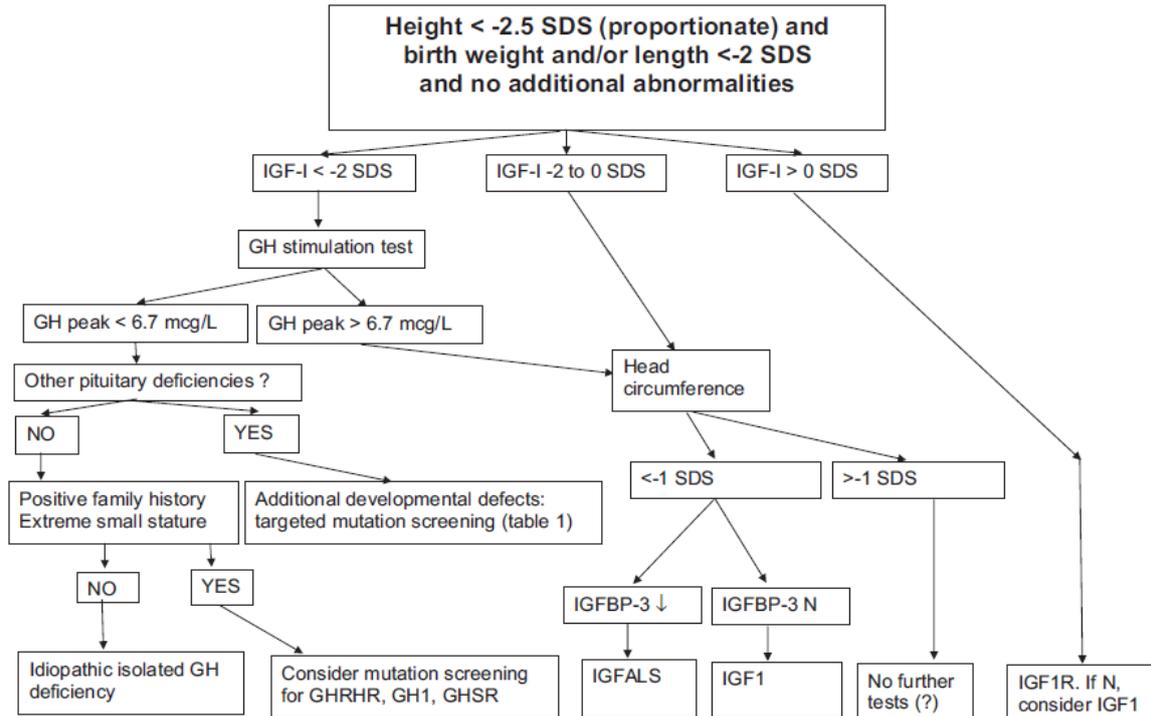


Figure 1 : Approche diagnostique d'un retard de croissance (taille inférieure à -2,5 DS) chez des enfants nés SGA (Wit et al., 2011)

Certaines pathologies squelettiques constitutionnelles sont également associées à une petite taille à début anténatal comme l'achondroplasie, la dyschondrostéose de Léri et Weill par haplo-insuffisance du gène *SHOX*, le syndrome de Bloom par instabilité chromosomique...

Par leur retentissement sur la croissance fœtale, les pathologies malformatives telles que les cardiopathies congénitales ou les syndromes polymalformatifs peuvent également être à l'origine d'une petite taille à la naissance.

De nombreux facteurs maternels (Lee et al., 2003) peuvent influencer négativement la croissance fœtale comme :

- L'hypertension artérielle
- L'insuffisance rénale
- Le diabète sucré
- Des vasculopathies telles que le lupus érythémateux disséminé (LED)
- Toute cause d'hypoxie maternelle chronique : insuffisance cardiaque, anémie chronique, insuffisance respiratoire

- Les infections acquises pendant la grossesse : toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus (CMV), paludisme, trypanosomiase, herpes virus (HSV), virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- L'état nutritionnel maternel avec des notamment des femmes avec un faible poids (IMC inférieur à 18 kg/m²) avant la grossesse et une faible prise de poids durant la grossesse
- La consommation de tabac, d'alcool et d'autres produits illicites
- Certains traitements médicamenteux comme les anti-vitamines K, les traitements anticonvulsivants, antinéoplasiques ou encore les antagonistes des folates

L'environnement endocrinien maternel, et plus particulièrement le taux d'œstradiol (E2) maternel lors du premier semestre de grossesse est susceptible d'influencer la croissance fœtale. Des taux élevés d'œstradiol E2 au premier trimestre de grossesse notamment dans le cadre de stimulation ovarienne en cas d'infertilité sont associés à un risque augmenté d'enfant de petite taille ou de petit poids pour l'AG à la naissance (Hu *et al.*, 2014).

Par ailleurs, de nombreux facteurs démographiques ont été décrits comme associés à un risque accru de donner naissance à un enfant petit pour l'AG (Lee *et al.*, 2003):

- L'âge maternel, notamment chez les femmes très jeunes (moins de 18 ans) plus âgées (plus de 35 ans)
- La parité : risque accru en cas de nulliparité mais également de grande multiparité
- La taille maternelle
- L'origine ethnique des parents
- L'histoire maternelle : précédent accouchement d'enfant né SGA

Des facteurs locaux, utérins et placentaires sont également susceptibles d'intervenir dans la pathogénie des SGA : artère ombilicale unique, insertion villanteuse du cordon ombilical, placenta bilobé, hémangiomes placentaires, infarctus ou autres lésions focales placentaires, perfusion utéroplacentaire insuffisance, site d'implantation suboptimal, placenta prævia, placenta bas inséré.

2) Impact et complications :

a. Retentissement sur la croissance :

Ces enfants, même si leur taille adulte reste en général inférieure à la moyenne, présentent un rattrapage précoce de leur retard statural avec dans 90 % des cas une taille supérieure à moins 2 DS dès la première année avec un rattrapage maximum dans les 2 premières années de vie. Cette croissance de rattrapage se traduit par une vitesse de croissance supérieure à la moyenne observée pour l'âge.

Ces enfants ont toutefois entre 5 et 7 fois plus de risque de présenter une petite taille à l'âge adulte que les enfants dont la taille à la naissance est adaptée pour l'âge gestationnel (AGA).

Dans environ 10 % des cas ce retard n'est pas rattrapé, ce qui expliquerait 20 à 25 % de tailles adultes inférieures à moins 2 DS observées (Karlberg *et al.*, 1995 ; Leger *et al.*, 1998). Il est actuellement difficile de pouvoir prédire quels enfants vont spontanément ou non rattraper leur retard.

Parmi les facteurs pouvant influencer la croissance chez ces enfants nés SGA, la taille cible parentale est le facteur prédictif de la taille finale le plus important. Le sexe ou encore le poids de naissance ou l'IMC à la naissance n'ont pas montré d'association avec la taille finale (Leger *et al.*, 1998).

D'un point de vue métabolique, à l'âge de 1 an, l'insulino-sensibilité apparaît associée à un rattrapage pour le de poids tandis que l'insulino-sécrétion est associée au rattrapage pour la taille chez les enfants nés SGA au cours de la première année de vie. Il a été notamment constaté des taux d'insuline basale plus élevés chez les enfants présentant un rattrapage de taille et des taux d'insuline à jeun plus élevés chez les enfant SGA présentant un rattrapage rapide du poids à l'âge de 1 an. Parallèlement une baisse de l'insulino-sensibilité a été évoquée chez les enfants nés SGA ne présentant pas de rattrapage du poids cours des premières années de vie (Soto *et al.*, 2003).

Dans le but de pouvoir prédire la taille finale adulte, un modèle de prédiction de croissance post-natale chez ces enfants a été développé à partir d'une cohorte de 724 enfants nés SGA (De Ridder *et al.*, 2008). Au sein de cette cohorte, 90.8 % des enfants ont présenté un rattrapage dans les 2 premières années de vie, 6 % ensuite entre 2 et 8 ans. Parmi les

facteurs déterminants de façon positive la croissance après 2 ans sont rapportés : la différence entre la DS de taille cible parentale et celle de la taille à 2 ans, la différence entre la DS pour la taille à 2 ans et celle de naissance, le sexe féminin, les naissances multiples. La différence en DS entre la taille à 2 ans et la taille cible parentale traduit le potentiel génétique de croissance de l'enfant. Ainsi, un modèle de prédiction permettant d'estimer la probabilité d'un enfant né SGA de présenter une croissance de rattrapage dans l'enfance, c'est-à-dire entre 2 et 8 ans, a pu être développé.

b. Autres retentissements :

Outre le retentissement sur la taille ou le poids, les enfants nés petits pour l'âge gestationnel sont exposés à d'autres complications désormais bien décrites.

Au cours de la croissance, il est constaté une diminution de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse notamment centrale lors des mesures d'absorptiométrie par rayons X. D'un point de vue métabolique, une baisse de l'insulino-sensibilité est décrite dès l'enfance ou à la puberté, d'autant plus que le rattrapage statural et/ou pondéral est rapide (Veening *et al.*, 2002) ce qui peut favoriser la survenue d'un diabète non insulino-dépendant à l'âge adulte. Le rôle du rattrapage statur pondéral dans la survenue de ces désordres métaboliques tient au fait que cette période de rattrapage est associée à une augmentation rapide de la masse grasse qui peut se poursuivre jusqu'à l'âge adulte et être source d'un surpoids ou d'une obésité.

Sur le plan vasculaire, la pression artérielle systolique (PAS) dans l'enfance et à l'âge adulte est inversement corrélée au poids de naissance (Barker *et al.*, 1989). L'évolution pondérale, le développement d'une insulino-résistance, l'augmentation de la PAS expliquent donc la fréquence plus importante de complications cardio-vasculaires observées à l'âge adulte chez ces patients (Jaquet *et al.*, 2015).

D'un point de vue neurologique, ces enfants présenteraient plus fréquemment des difficultés intellectuelles et notamment des déficits de l'attention et une hyperactivité, d'autant plus que le retard de croissance n'est pas rattrapé et indépendamment du périmètre crânien de naissance. Il est cependant difficile de savoir si cette conséquence est

spécifiquement due au RCIU ou à la cause du RCIU (comme dans le syndrome d'alcoolisation foétale).

En dehors des conséquences métaboliques précédemment décrites, une femme née SGA est à risque de donner naissance à un enfant petit pour l'âge gestationnel, soulevant la question du *fetal programming* et des potentielles modifications épigénétiques pouvant intervenir dans cet état notamment au niveau des cellules germinales. Cette hypothèse de *fetal programming* est cohérente avec les données de la littérature existantes, notamment l'association entre l'exposition à une famine pendant la grossesse, le petit poids de naissance et le profil lipidique athéromateux observé chez la descendance (Lumey *et al.*, 2009) ou à la survenue d'une obésité à l'âge adulte mûr (Ravelli *et al.*, 1976). Ce phénomène appelé « developmental origins of health and disease » (DOHAD) ou encore hypothèse de Barker, suggère que l'environnement utérin pendant la grossesse influence des processus de développement cruciaux par un biais épigénétique (c'est-à-dire sans modification de la séquence d'ADN) notamment par des mécanismes de méthylation de l'ADN et est source de conséquence à l'âge adulte (obésité, diabète, maladie cardio-vasculaire).

3) Prise en charge du retard de croissance par hormone de croissance :

Alors même qu'aucun déficit en hormone de croissance ne soit démontré par les tests pharmacologiques, cette petite taille avec absence de rattrapage les premières années de vie semble être accessible à un traitement par hormone de croissance, par analogie à ce qui avait été démontré dans le syndrome de Turner (Cave *et al.*, 2003).

Depuis les années 1990, plusieurs études ont démontré l'efficacité d'un traitement par hormone de croissance recombinante chez ces enfants nés petits pour l'AG et ne présentant pas de rattrapage.

Une méta-analyse de 4 études randomisées multicentriques a conclu en une efficacité en terme de gain de taille en cas de traitement continu par hormone de croissance recombinante : à la posologie de 0,033 mg/kg/jour l'augmentation de taille était de + 2 DS +/- 0,2 DS (35 enfants traités) et à la posologie 0,067 mg/kg/jour l'augmentation de taille était de + 2,7 DS +/- 0,2 DS (27 enfants traités) (De Zegher *et al.*, 2000).

En France, une étude randomisée (rGH à 0,067 mg/kg/jour versus absence de traitement) a été menée chez 168 adolescents nés SGA (jeunes filles âgées de plus de 10 ans et demi et jeunes garçons de plus de 12 ans et demi et dont le stade pubertaire selon Tanner est I ou II). Celle-ci a pu montrer une différence significative en terme de taille adulte (- 2,1 DS +/- 0,1 dans le groupe traité versus - 2,7 DS +/- 0,9 DS dans le groupe non traité, $p < 0,005$) et en terme de gain de taille (+ 1,1 DS +/- 0,9 DS contre + 0,5 DS +/- 0,8 DS, $p = 0,002$) (Carel *et al.*, 2003).

Parallèlement, plusieurs études ont démontré l'intérêt d'un traitement par hormone de croissance sur la composition corporelle de ces enfants. Une augmentation de la masse musculaire et une diminution de la masse grasse a été observée au sein d'une cohorte de 14 enfants prépubères traités par rGH (Leger *et al.*, 1998). De la même façon, des effets bénéfiques d'un traitement par rGH chez des enfants nés SGA ont été observés avec notamment une normalisation de l'IMC par augmentation de la masse musculaire mais également une baisse de la pression artérielle systolique après 6 ans de traitement (Sas *et al.*, 2000).

Ce traitement est également bénéfique sur le plan cognitif avec une augmentation du périmètre crânien significative sous traitement associée à une amélioration du quotient intellectuel (Hokken-Koelega *et al.*, 2005).

En 2001, la *Food and Drug Administration* (FDA) a autorisé l'utilisation de l'hormone de croissance aux Etats-Unis chez ces enfants nés petits pour l'AG dont la taille restait inférieure à - 2 DS à 2 ans, à la posologie de 0,48 mg/kg/semaine soit 0,068 mg/kg/j. En Europe, le traitement est autorisé par l'Agence Européenne d'Evaluation des Produits Médicamenteux en 2003, chez les enfants nés petits pour l'AG dont la taille reste inférieure à - 2 DS à 4 ans à la posologie de 0,22 mg/kg/semaine soit 0,031 mg/kg/j.

En 2004, le traitement par hormone de croissance a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France pour des enfants nés SGA ayant une taille inférieure à - 2,5 DS à 4 ans et avec une taille cible parentale ajustée à - 1 DS mais avec un remboursement chez les enfants ayant une taille inférieure à - 3 DS à 4 ans. La posologie actuellement recommandée en France pour l'initiation du traitement est de 0,035 mg/kg/jour. Selon le rapport HAS 2011, le traitement par hormone de croissance chez l'enfant né SGA concernerait de 14 000 enfants (au titre de l'AMM) avec 2200 enfants pour lesquels un traitement serait accessible à un remboursement (Rapport HAS 2011).

L'hormone de croissance recombinante est une spécialité pharmaceutique disponible sous forme injectable pour injection sous-cutanée quotidienne 6 jours sur 7 ou 7 jours sur 7 selon les cas. Elle bénéficie du statut de médicament d'exception et nécessite donc une ordonnance d'exception pour une délivrance mensuelle, avec un remboursement à 100 % dans le respect des indications. Plusieurs groupes pharmaceutiques se partagent actuellement le marché de l'hormone de croissance en France : Pfizer avec Genetonorm®, Novo Nordisk avec Norditropin®, Lilly avec Umatrope®, Serono avec Saizen®, Ipsen avec Nutropin Aq®, Sandoz avec Omnitrope®, Ferring avec Zomacton®.

L'objectif d'un tel traitement est d'accélérer la croissance pré-pubertaire jusqu'à atteindre une taille normale (supérieure à - 2 DS) dans l'enfance et de maintenir ensuite une vitesse de croissance normale ensuite jusqu'à la fin de la puberté. L'objectif final est d'obtenir une taille adulte normale c'est-à-dire supérieure à - 2 DS, dans des conditions de sécurité optimales.

La conférence de consensus internationale de Manchester en Grande-Bretagne en 2006 (Clayton *et al.*, 2007) a pour but de dresser la conduite à tenir devant un enfant né SGA. Celle-ci précise notamment les modalités de surveillance et de prise en charge de la croissance chez ces enfants. Une attention particulière doit être faite sur la croissance staturo-pondérale de ces enfants dès les premiers mois de vie, avec une recommandation de suivi de la taille, du poids et du périmètre crânien tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois ensuite, dans le but de pouvoir dépister le plus tôt possible l'absence de rattrapage et d'initier dans les meilleurs délais un traitement par hormone de croissance s'il s'avère nécessaire. Les enfants dont la taille est inférieure à - 2,5 DS à 2 ans et - 2 DS à 4 ans seraient éligibles à un traitement par rGH à la posologie de 0,035 à 0,070 mg/kg/jour d'après cette conférence de consensus.

Comme pour toutes les autres indications de traitement par hormone de croissance, un suivi régulier est nécessaire afin notamment de surveiller de potentiels effets secondaires. Il est en effet maintenant bien décrit que les enfants nés SGA sont plus à risque de développer des complications métaboliques telles qu'un hyperinsulinisme, diabète de type 2, dyslipidémie et que ce risque peut être majoré par l'administration d'hormone de croissance qui possède ces mêmes effets métaboliques. Un suivi régulier est mis en place après chaque introduction d'un traitement par hormone de croissance, de façon variable selon les centres, avec un suivi clinique à 3 mois, 6 mois puis de manière bi-annuelle avec mesures anthropométriques et surveillance de la tolérance ainsi qu'un suivi biologique annuel avec dosage de l'IGF-1, de la glycémie à jeun, de l'HbA1C, de l'insulinémie, du bilan lipidique, du bilan thyroïdien et la réalisation d'un âge osseux.

4) Variabilité de la réponse à l'hormone de croissance :

Bien que les différentes études sur des cohortes de patients aient démontré l'efficacité du traitement par hormone de croissance chez ces enfants, il a été observé une grande variabilité inter-individuelle avec de « bons » répondeurs et de « mauvais » répondeurs à l'hormone de croissance. Cette variabilité observée est probablement secondaire à la grande hétérogénéité des étiologies pouvant mener à la naissance d'un enfant petit pour l'âge gestationnel mais d'autres facteurs semblent également intervenir.

Plusieurs de ces facteurs influençant la réponse à l'hormone de croissance ont été décrits dans la littérature. Les mieux décrits sont l'âge à l'initiation du traitement, la dose d'hormone de croissance et la taille cible parentale (De Zegher *et al.*, 1996 ; De Zegher *et al.*, 2000 ; Ranke *et al.*, 2003). 52 % de la variabilité de la réponse la première année est expliquée par la dose de rGH, l'âge au début du traitement, le poids à l'initiation du traitement et la DS de la taille cible parentale (Ranke *et al.*, 2003). La dose d'hormone de croissance serait le facteur le plus important expliquant 35 % de la variabilité. La réponse à l'hormone de croissance la première année de traitement semble être le meilleur facteur prédictif de la réponse pour la deuxième année et probablement de la taille finale.

Ranke *et al.*, se sont ainsi basés sur les données cliniques et biologiques de la cohorte KIGS (*Kabi International Growth Study*, base de données créée par le groupe pharmaceutique Pfizer dans le but de monitorer les données concernant l'efficacité et la sécurité du traitement par rGH) afin de développer un modèle de prédiction de la taille adulte chez les enfants nés SGA traités par rGH. Parmi les facteurs étudiés, la DS de taille à l'initiation du traitement, la différence de DS avec la DS de la taille cible parentale, la DS du taux d'IGFBP3 en début de traitement, la dose de rGH utilisée ou encore le retard d'âge osseux semblent être associés à la réponse à l'hormone de croissance. Un modèle de prédiction faisant intervenir ces différents facteurs a été ainsi créé de façon à estimer la taille adulte de l'enfant traité (Ranke *et al.*, 2003).

D'autres études ont confirmé ces données. En effet, il a été démontré l'intérêt pour une meilleure réponse, d'un traitement initié avant la puberté, d'autant plus que le traitement est débuté tôt (Dahlgren *et al.*, 2005).

Concernant la dose d'hormone de croissance utilisée, les données de la littérature sont parfois contradictoires, particulièrement lors d'études sur une utilisation à plus long terme. Van Pareren *et al.*, 2003 ont étudié au cours d'un essai randomisé l'influence de la dose d'hormone de croissance utilisée (0,033 mg/kg/jour versus 0,067 mg/kg/jour) chez 54 enfants de petite taille nés SGA. Celle-ci ne met pas en évidence de différence en terme de taille adulte selon les doses employées avec une différence moyenne de 0,3 DS non significative (IC 95% 0,2-0,6 ; $p > 0,2$) ni de gain statural avec une différence moyenne de 0,3 DS (IC 95% 0,1-0,7 ; $p > 0,1$).

Une méta-analyse réalisée en 2009 (Maiorana *et al.*, 2009) ne met également pas en évidence de différence en terme de gain de taille en fonction de la dose d'hormone de croissance utilisée.

Plus récemment, le lien entre le rattrapage spontané après la naissance et la croissance pubertaire avec la taille finale adulte obtenue sous traitement a été étudié au sein d'une cohorte de 170 enfants nés SGA traités par rGH (0,030 mg/kg/j) (Renes *et al.*, 2015). En contradiction avec l'hypothèse initiale, les enfants avec un plus grand rattrapage spontané les premières années de vie présentent un moindre gain de taille (exprimé en DS) sous traitement par rGH. Au cours de la puberté, il a été noté une diminution de la DS de la taille avec une baisse de la vitesse de croissance au sein de cette cohorte.

D'un point de vue biologique, le taux de base d'IGF-1, principal effecteur de l'hormone de croissance est également prédictif de la réponse à l'hormone de croissance (Jensen *et al.*, 2013). Des taux basaux d'IGF-1 élevés sont associés à une moins bonne réponse à l'hormone de croissance, avec une moindre augmentation du taux d'IGF-1 en réponse au traitement par rGH pendant la première année de traitement à la dose de 0,067 mg/kg/jour et à un risque plus élevé de syndrome métabolique par diminution de l'insulino-sensibilité.

Sur le plan métabolique, la sensibilité à l'insuline semble également intervenir puisqu'il a été démontré que les enfants avec une sensibilité à l'insuline haute présentaient une meilleure réponse à l'hormone de croissance la première année de traitement (Gies *et al.*, 2012).

Les marqueurs génétiques de l'insulino-sécrétion et de l'insulino-sensibilité ont été étudiés au sein de la cohorte NESGAS (Jensen *et al.*, 2015). Le score allélique de sensibilité à

l'insuline est significativement associé à la prise de poids post-natale et à la réponse à l'hormone de croissance la première année de traitement, le score allélique de sécrétion d'insuline étant quant à lui significativement associé au gain de taille post-natal mais pas à la réponse à l'hormone de croissance.

La grande variabilité inter-individuelle observée dans la réponse à la rGH chez ces enfants à amener à étudier le polymorphisme des gènes codants pour les protéines clés impliquées dans la croissance.

Le premier est le gène codant pour le récepteur de l'hormone de croissance (GHR) situé sur le chromosome 5. La délétion de l'exon 3 de ce gène est associée à une meilleure réponse à l'hormone de croissance (Dos Santos *et al.*, 2004). La présence l'isoforme du GHR avec la délétion de l'exon 3 (même à l'état hétérozygote) est associée à une augmentation de la réponse à la rGH d'un facteur 1,7 à 2. Cette meilleure réponse se voit notamment au cours de la première année de traitement (Dörr *et al.*, 2011).

Le gène codant pour l'IGFBP3, protéine de liaison à l'IGF-1 ayant pour but de moduler sa biodisponibilité et exerçant également un rôle direct sur la croissance a fait l'objet d'étude. L'influence de deux SNP du gène *IGFBP-3* (202 A>C et 185 C>T) sur le taux d'IGFBP3 et sur la réponse à l'hormone de croissance chez les enfants nés SGA ont été étudiés (Van der Kaay *et al.*, 2009). Ces 2 SNP présents en déséquilibre de liaison sont corrélés au taux circulant d'IGFBP-3 par modulation de l'expression et de l'activité du promoteur d'IGFBP3. L'haplotype C202/C185 est associé à une meilleure réponse à la rGH chez les enfants nés SGA par rapport à l'haplotype A202/C185.

De récents travaux ont étudié le lien entre la méthylation du promoteur P2 du gène de l'IGF-1 et la réponse à la rGH. La méthylation des dinucléotides CG du promoteur P2 (notamment CG 137) apparaît inversement corrélée aux taux circulant d'IGF1 et à la réponse au traitement par hormone de croissance (Ouni *et al.*, 2015). Dans cette étude, les auteurs estiment que le niveau de méthylation des dinucléotides CG 137 contribue à 30% en la variance de réponse en IGF-1, et que l'association avec la délétion de l'exon 3 du gène GHR y contribue à 43%.

Parmi les facteurs environnementaux susceptibles d'influencer la croissance, l'alimentation est l'un des éléments essentiels. En effet, une dénutrition entraîne un ralentissement de la croissance staturale. D'un point de vue physiologique, hormis la stimulation centrale hypophysaire par l'hormone de croissance, la synthèse hépatique d'IGF-1 est sous l'influence de l'état nutritionnel. Une restriction calorique, une malnutrition s'accompagnent d'une baisse du taux circulant d'IGF-1 malgré des taux de GH normaux (Thissen *et al.*, 1994). Cette diminution serait expliquée par une baisse des récepteurs hépatiques à la GH induite par la dénutrition, par une diminution du taux d'ARNm hépatique secondaire à la déplétion en acides aminés et par une hypo-insulinémie. Le taux circulant d'IGF-1 est donc un marqueur de l'état nutritionnel.

Toutefois, une partie de ces enfants présentent en plus d'une petite taille à la naissance un petit poids de naissance. Le lien entre l'évolution pondérale les premières années de vie et l'existence d'un rattrapage pondéral avec la réponse à l'hormone de croissance n'a à ce jour pas été évaluée. En effet, le lien entre l'existence ou non d'un rattrapage statural et la réponse à la rGH a déjà été étudié (Renes *et al.*, 2015) mais aucune étude n'a été faite en y associant l'existence d'un rattrapage pondéral.

Récemment, Donzeau *et al.* (2015) ont pu montrer que l'augmentation d'IGF1 en réponse à une dose de rGH était significativement associée au poids de naissance exprimé en Déviations Standards (DS) suggérant un lien entre le poids de naissance et la sensibilité à la rGH et ainsi la notion de programmation foétale de sensibilité à la rGH. La sensibilité à la rGH est également associée à la composition corporelle en masse grasse (exprimée en pourcentage de masse grasse), avec une sensibilité à la GH augmentant avec le pourcentage de masse grasse.

L'ensemble de ces données suggère donc un lien entre le poids et la sensibilité à la rGH, via d'une part un mécanisme de programmation foétale et d'autre part l'environnement nutritionnel du patient.

II. Hypothèse et objectifs de l'étude

L'ensemble des facteurs décrits ne permet pas pour autant d'expliquer en totalité de la variabilité observée en terme de réponse à l'hormone de croissance chez ces enfants, d'où l'intérêt d'étudier d'autres facteurs susceptibles d'intervenir dans cette réponse. Très peu de données existent dans la littérature sur le lien entre l'évolution pondérale les premières années de vie et la réponse au traitement par hormone de croissance recombinante, or l'on sait que le poids influence le fonctionnement de l'axe somatotrope.

Au CHU de Nancy, plus d'une centaine d'enfants ont pu bénéficier d'un tel traitement dans cette indication ces 15 dernières années. L'étude porte donc sur cette cohorte d'enfants suivis au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy et ayant bénéficié d'un traitement par hormone de croissance dans l'indication SGA sans rattrapage et avec un suivi clinique et biologique d'au moins 1 an sous traitement.

L'objectif principal de cette étude est d'étudier les facteurs prédictifs cliniques et biologiques de l'amplitude de la réponse au traitement par hormone de croissance chez les enfants nés SGA, à 1 an et 2 ans du démarrage du traitement et à la fin du traitement, avec un intérêt particulier sur les données préthérapeutiques et notamment le statut pondéral et son évolution au cours des 4 premières années de vie avant le début du traitement.

L'objectif secondaire est d'étudier les facteurs prédictifs cliniques et biologiques d'une réponse positive au traitement par hormone de croissance chez les enfants nés SGA à la fin du traitement, avec un intérêt particulier sur les données préthérapeutiques et notamment le statut pondéral et son évolution au cours des 4 premières années de vie avant le début du traitement.

La méthodologie de l'étude est décrite dans la partie « *Material and Method* » de l'article.

III. Article original

TITLE: Endocrine and metabolic parameters before onset of rGH treatment: potential predictive factors of rGH response in children born SGA? Results from cohort of Nancy

Authors: E. RENARD, C. LEGAGNEUR, J. AUGER, B. LEBON LABICH, C. BAUMANN, B. LEHEUP

Article soumis en communication au congrès de l'European Society for Paediatric Endocrinology Paris 2016 et en cours de soumission à « Hormone Research in Paediatrics »

1. Introduction :

Recombinant growth hormone is indicated in Europe for treatment of children with growth hormone (GH) deficiency, Turner syndrome, deletion or mutation of *SHOX* gene, chronic renal insufficiency, Prader Willi syndrome and short child born small for gestational age (SGA)... Children born SGA are defined as children with length or weight at birth less than - 2 Standard Deviations (SD) for gestational age (Lee *et al.*, 2003). Although majority of them show spontaneous catch up during the first 2 or 3 years about 10 % will present persistent short stature (Karlberg *et al.*, 1995 ; Leger *et al.*, 1998). Despite the absence of GH deficiency demonstrated by pharmacological test, rGH treatment appears to improve final height in children born SGA with short stature (De Zegher *et al.*, 2000; Carel *et al.*, 2003).

Since 2004 in France, recombinant growth hormone (rGH) treatment is a regular indication in treatment for children born SGA without spontaneous catch up, defined as height less than - 2,5 SD at 4 years (Rapport HAS, 2011). This treatment aims to accelerate growth velocity in order to reach height superior at - 2 SD during childhood and to maintain this height until adulthood without adverse effects.

In spite of many studies demonstrated efficiency of rGH in treatment of short stature in this indication, there is a great variability of response between patients, with an unsatisfactory response in 15 % of treated patients (Mairona *et al.*, 2009). This inter-individual variability may be due to the great heterogeneity of causes that could lead to short length at birth, with genetic, environmental and maternal factors which interact themselves.

Based on this observation, predictive factors of rGH response have been studied. Age at start of treatment, dose of rGH used, mid parental height appear to be associated with rGH response (De Zegher *et al.*, 1996 ; De Zegher *et al.*, 2000; Ranke *et al.*, 2003).

Ranke *et al.*, 2009, developed a growth model prediction in order to estimate probable adult height after rGH treatment. This model includes height SD at start of treatment, mid parental height SD, IGFBP-3 SD, rGH dose or bone age retardation at start of treatment. On metabolic point, high baseline IGF-1 level appears to be associated with less amplitude of IGF-1 response to rGH treatment and diminished insulinosensitivity (Jensen *et al.*, 2013).

Nevertheless, all these data do not explain fully variability observed in rGH response in SGA children. Few attention was made on pretherapeutic data before onset of rGH treatment and particularly weight evolution during first years of life. In fact, many of these children are small (length less than - 2 SD) but also lean (weight less than - 2 SD) at birth. As for height, some of them show catch up in weight during first years of life and some other do not. Weight evolution and existence of catch up in weight in first years of life has not been yet related to rGH response. However, nutritional status and weight are key elements for an optimal growth during childhood. IGF-1, principal effector of GH axis appears to be a good marker of nutritional status. Denutrition is associated with decrease of IGF-1 levels, and also decrease of growth.

The aim of our study is to describe clinical and biological predictive factors of rGH response at 1 year, 2 years and at the end of treatment, with a focus on pretherapeutic data particularly weight and weight evolution during the first 4 years of life in children born SGA treated by rGH.

2. Material and method:

a. Study design:

This study is retrospective and monocentric conducted in Children Hospital of Nancy, France. Data are collected in medical files of children born SGA followed in the pediatric endocrine unit of this hospital for rGH treatment for short stature. The present study has been declared in CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) (N° R2015-32).

b. Subjects:

Children born SGA and given rGH treatment followed in the pediatric endocrine unit of Children hospital in Nancy were included.

The main inclusion criteria were: birth length less than - 2 SD for gestational age, height at 4 years less than - 2,5 SD, rGH treatment and with medical monitoring since at least 1 year. Children were treated by recombinant growth hormone (rGH), administered subcutaneously, once a day, according to French recommendations (HAS Rapport, 2011).

Exclusion criteria included complete GH deficit defined by GH peak less than 10 mUI/L, Turner syndrome (X monosomy), Noonan syndrome, Prader Willi Syndrome, chronic diseases which may impact growth (as renal, cardiac or respiratory insufficiency), any medical treatment that may impact growth (corticosteroid, radiotherapy, antineoplastic chemotherapy...).

c. Objective of the study:

The primary objective of the study was to describe clinical and biological predictive factors of rGH response amplitude in children born SGA treated by rGH at 1 year, 2 years of treatment and at the end of treatment, with a focus on pretherapeutic data especially weight evolution (estimated by Body Mass Index (BMI) evolution) during the first 4 years of life.

The secondary objective was to describe clinical et biological predictive factors of positive rGH response in children born SGA treated by rGH at the end of treatment, with a focus on pretherapeutic data especially weight evolution (estimated by BMI evolution) during the first 4 years of life.

Primary endpoint is rGH response amplitude at 1 year, 2 years and at the end of treatment measured by height SD difference between start of treatment and 1 year, 2 years of treatment, at the end of treatment respectively or final adult height.

Secondary endpoint is positive rGH response at the end of treatment defined by height at the end of treatment or final adult height superior at - 2 SD.

GH treatment is stopped when height velocity is less than 3 cm per year. Adult final height is reached when height velocity is less than 1 cm per year.

d. Data collected:

Data collected concern medical monitoring of growth and rGH treatment with clinical and biological data : data at birth (term of birth in weeks of amenorrhea, length, weight et cranial perimeter and its standard deviation (SD) (based on Usher and McLean standards (Usher *et al.*, 1969)), parental height and mid parental height and its SD, data about height and weight growth during the first 4 years of life (height, weight, body mass index, cranial perimeter), data at beginning of rGH treatment (age, height, weight, BMI, cranial perimeter, puberty with Tanner Stage, dose of rGH (in mg/kg/day), biological data, bone age, data about rGH treatment following (age, height, weight, BMI, cranial perimeter, puberty with Tanner Stage, GH dose, biological date, bone age). Biological data include results of GH pharmacological test, IGF-1, TSH, T4, cortisol, metabolic markers (insulin, fasting glucose, HbA1c, cholesterol, HDL and LDL cholesterol, triglyceride...).

Body Mass Index (BMI) is defined as weight (kilogram) divided by the square of body height (meter). BMI evolution at 1, 2, 3 and 4 years is calculated by BMI SD difference at these different ages.

e. Statistical analysis:

Data were described using mean +/- SD, median and percentage (%).

Regression models were performed to identify predictors of rGH response amplitude, by bivariate analyses and multivariate analysis. The candidate variables to the multivariate model were the variables with a p-value < 0.2 in bivariate model. The strength of association was estimated by a regression coefficient beta, crude and adjusted. A stepwise procedure was applied (sl=0.2 and sls=0.05).

For secondary objective, a linear model of regression was used, simple and multivariate. Odds ratio and its confidence interval (95 %) are calculated.

A P-value (p) inferior at 0,05 was considered significant.

3. Results:

a. Study Population:

108 children born SGA are or have been treated with rGH in Children Hospital of Nancy last 15 years. After exclusion, for 91 children, there is data about GH medical monitoring for at least one year and 82 for at least 2 years. (Figure 1)

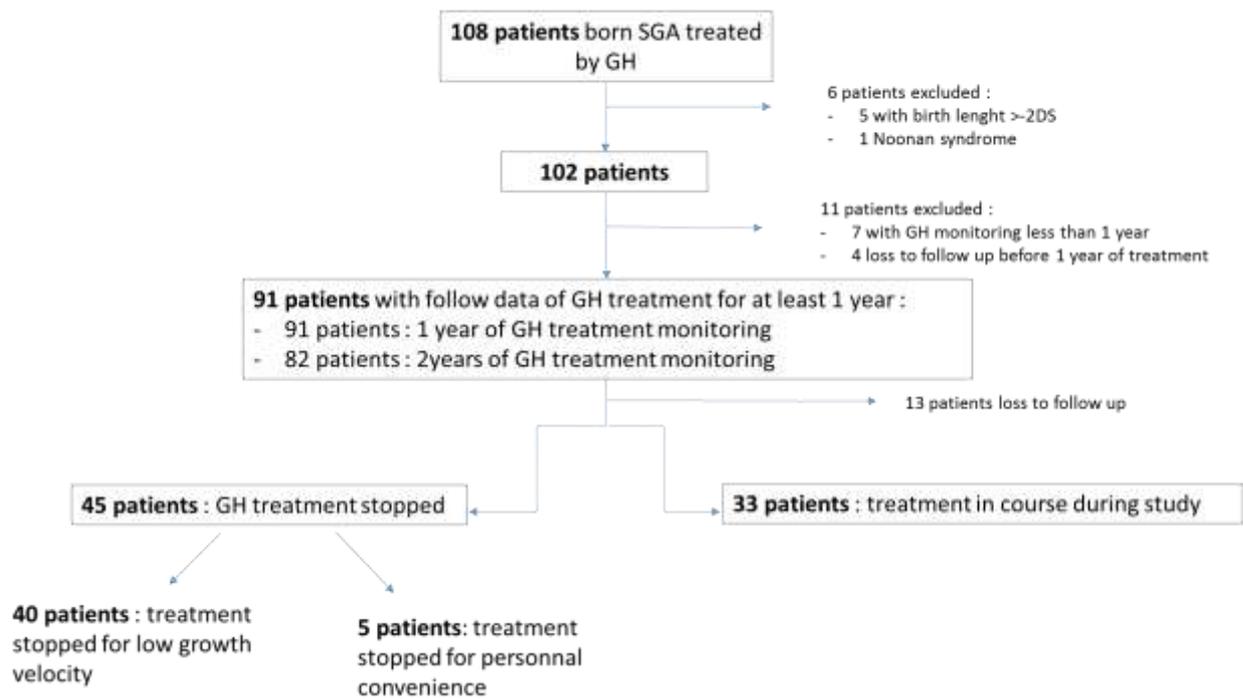


Figure 1: Flow Chart of study

Description of clinical characteristic of cohort before onset of treatment is resumed in table 1.

Table 1: Clinical cohort description at start of rGH treatment

	Mean	Median	Standard Deviation
Gestational Age	37,8	39	3
Lenght at birth SD	-3,1	-2,8	1
Midparental height	162	162,5	11,9
Midparental height SD	-0,9	-0,9	0,9
Age at start of treatment	7,5	6,9	3,2
Height SD	-3,3	-3,2	0,7
BMI	15,02	14,9	1,9
BMI SD	-0,8	-0,9	1,4

b. Amplitude of rGH response:

Amplitude of rGH response defined by height SD gain at 1, 2 years of treatment, at the end of treatment and at adult final height are detailed in table 2.

Table 2: rGH response after 1 year, 2 years and at the end of treatment : height SD gain between onset of treatment and these different points of measure defined amplitude of rGH response.

	n	Mean	Median	Standard deviation
Height SD after 1 year of treatment	87	-2,6	2,6	0,8
Height SD gain after 1 year of treatment	90	0,8	0,7	0,7
Height SD after 2 years of treatment	80	-2,2	-2,1	0,8
Height SD gain after 2 years of treatment	80	1,1	0,6	1
Height SD at the end of treatment	42	-2,1	-2	0,8
Height SD gain at the end of treatment	42	1,2	1,2	1,2
Adult final height SD	16	-2,7	-2,8	1,3
Height SD gain at adult final height	16	0,4	0,3	1,4

Different results obtained in bivariate regression analyses are detailed in table 3.

After 1 year of treatment, amplitude of rGH response is significantly positively correlated with paternal height (coefficient regression beta $r = 0,03$, $p = 0,0003$), and significantly negatively correlated with height SD at 9 months ($r = -0,09$; $p = 0,01$), between 2 and 3 years ($r = -0,1$; $p = 0,035$), between 3 and 4 years ($r = -0,12$; $p = 0,032$), with IGF1 level before start of treatment ($r = -0,001$, $p = 0,0199$), with age at start of treatment ($r = -0,003$, $p = 0,0103$), and bone age at start of treatment ($r = -0,08$, $p = 0,0009$).

At 2 years of treatment, significant positive correlation is identified with paternal height ($r = 0,02$; $p = 0,0386$) and with pretherapeutic TSH ($r = 0,09$; $p = 0,0449$). Significant negative correlation is identified with height SD at 9 months ($r = -0,14$; $p = 0,028$), between 2 and 3 years ($r = -0,15$; $p = 0,019$), between 3 and 4 years ($r = -0,25$; $p = 0,019$), with pretherapeutic IGF-1 ($r = -0,004$; $p = 0,002$), with age at start of treatment ($r = -0,01$; $p = 0,0033$), with bone age at start of treatment ($r = -0,12$; $p = 0,0005$), and with height SD at start of treatment ($r = -0,31$; $p = 0,0035$).

At the end of treatment (defined by growth velocity less than 3 cm per year), amplitude of rGH response is significantly positively correlated with bone age retardation at start of treatment ($r = 0,04$; $p = 0,0046$).

A negative correlation is also identified with height SD between 2 and 3 years ($r = - 0,42$; $p = 0,004$), with height SD at start of treatment ($r = - 0,57$; $p = 0,0012$) and with bone age at start of treatment ($r = - 0,14$; $p = 0,034$).

For 16 patients, an adult final height is known with a significant positive correlation with pretherapeutic total cholesterol ($r = 1,64$; $p = 0,0341$). A significant negative correlation appears with midparental height SD ($r = - 1,15$; $p = 0,0048$), pretherapeutic cortisol ($r = - 0,02$; $p = 0,0217$) and T4 at onset of treatment ($r = - 0,31$; $p = 0,0417$).

Only results with threshold of significance under 0,2 in bivariate regression have been candidate for multivariate regression analyses.

In multivariate regression analysis, few significant associations are identified. Only for amplitude of rGH response at 2 years of treatment, a negative correlation with pretherapeutic IGF-1 is identified ($p = 0,0035$) and with pretherapeutic insulin ($p = 0,0416$). A positive correlation with TSH before start of treatment is identified in multivariate analysis ($r = 1,1$; $p = 0,0204$), although there is no significant correlation in bivariate regression analyses ($r = 0,12$; $p = 0,0532$).

No significant correlation with weight and weight evolution before onset of treatment is identified (table 3, c).

Table 3: Amplitude of rGH response (SD gain for height) at 1 year, 2 years, at the end of treatment and when adult final height is reached : results for bivariate regression analyse, coefficient regression beta (coeff reg, r) are obtained for each variable.

a) Familial data								
	1 year of treatment		2 years of treatment		End of treatment		Adult final height	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Paternal height	0,03	0,0003	0,02	0,0386	0,02	0,2629	-0,1	0,031
Maternal height	0	0,7412	-0,02	0,1638	-0,03	0,1356	-0,11	0,0662
Midparental height	0	0,3324	0	0,8015	-0,01	0,5262	-0,14	0,0003
Midparental height SD	0,11	0,0773	0,02	0,8521	-0,04	0,7822	-1,15	0,0048

b) Neonatal data								
	1 year of treatment		2 years of treatment		End of treatment		Adult final height	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Gestational age	-0,02	0,1462	-0,05	0,0798	-0,07	0,1317	-0,01	0,9536
Lenght at birth SD	0,03	0,5557	0,06	0,4373	0,14	0,3555	0,15	0,6911
Weight at birth SD	0,04	0,4765	0,06	0,5382	0,18	0,2289	0,24	0,521
Cranial perimeter at birth SD	0,02	0,6826	0,07	0,3291	0,15	0,3657	-0,03	0,9179

c) Height and weight evolution between birth and 4 years

	1 year of treatment		2 years of treatment		End of treatment		Adult final height	
	Coeff reg	P	Coeff reg	p	Coeff reg	p	Coeff reg	p
Height SD 9 months	-0,09	0,01	-0,14	0,028	-0,16	0,21	-0,18	0,575
BMI 9 months	0,0005	0,983	0,005	0,907	-0,08	0,408	-0,02	0,945
BMI SD 9 months	0,002	0,937	0,02	0,59	-0,09	0,47	0,04	0,916
Height SD between 1 and 2 years	-0,08	0,084	-0,05	0,551	-0,01	0,905	0,05	0,797
BMI between 1 and 2 years	0,02	0,564	-0,03	0,639	-0,14	0,137	0,08	0,55
BMI SD between 1 and 2 years	0,01	0,861	-0,04	0,614	-0,19	0,083	0,12	0,417
BMI SD variation 1st year of life	-0,04	0,472	-0,07	0,487	-0,26	0,185	0,26	0,393
Height SD between 2 and 3 years	-0,1	0,035	-0,15	0,019	-0,42	0,004	-0,49	0,331
BMI between 2 and 3 years	0,04	0,254	-0,01	0,827	-0,05	0,641	-0,12	0,718
BMI SD between 2 and 3 years	0,05	0,231	-0,01	0,84	-0,05	0,644	-0,15	0,691
BMI SD variation between 2 and 3 years	-0,04	0,666	-0,02	0,815	0,17	0,219	-0,21	0,678
BMI SD variation between 1 and 3 years	0,001	0,966	-0,05	0,222	0,08	0,579	0,02	0,974
Height SD between 3 and 4 years	-0,12	0,032	-0,25	0,019	-0,47	0,035	-0,44	0,404
BMI between 3 and 4 years	-0,01	0,791	-0,05	0,489	-0,02	0,906	-0,16	0,667
BMI SD between 3 and 4 years	-0,02	0,655	-0,05	0,523	-0,03	0,846	-0,17	0,664
BMI SD variation between 3 and 4 years	-0,03	0,345	-0,04	0,497	-0,05	0,696	-0,17	0,474
BMI SD variation between 2 and 4 years	0,02	0,561	0,04	0,568	0,16	0,218	-0,03	0,931
BMI SD variation between 1 and 4 years	-0,01	0,632	-0,05	0,27	-0,04	0,737	-0,16	0,649

c) Pretherapeutic test								
	1 year of treatment		2 years of treatment		End of treatment		Adult final height	
	Coeff reg	p	Coeff reg	p	Coeff reg	p	Coeff reg	P
GH peak after stimulation	-0,0001	0,9854	0,002	0,6372	0,001	0,9456	-0,01	0,3368
IGF1	-0,001	0,0199	-0,004	0,002	-0,002	0,1122	-0,004	0,141
TSH	0,02	0,3669	0,09	0,0449	0,03	0,6666	-0,14	0,2261
T4	0,02	0,3563	-0,01	0,7286	0,01	0,798	-0,11	0,3659
Cortisol	0,00005	0,9607	-0,0001	0,9943	-0,002	0,5632	-0,02	0,0217
total cholesterol	-0,09	0,5676	0,03	0,8946	0,6	0,1356	1,64	0,0341
HDL cholesterol	0,1	0,6996	-0,4	0,3462	-0,88	0,502	3,13	0,0705
LDL cholesterol	-0,1	0,6026	0,32	0,2665	0,21	0,6647	0,84	0,3812
Triglycerides	0,08	0,3114	0,11	0,3431	0,38	0,1403	-0,11	0,8149
Insuline	-0,0006	0,932	-0,04	0,1588	-0,03	0,4536	-0,13	0,8154
HbA1c	-0,03	0,8316	0,22	0,3835	0,16	0,6975	0,64	0,2712

d) Data at start of treatment								
	1 year of treatment		2 years of treatment		End of treatment		Adult final height	
	Coeff reg	P	Coeff reg	p	Coeff reg	P	Coeff reg	p
Age	-0,003	0,0103	-0,01	0,0033	-0,002	0,6711	0,01	0,443
Bone age	-0,08	0,0009	-0,12	0,0005	-0,14	0,034	0,17	0,1723
Bone age retardation	0,003	0,6161	0,01	0,3249	0,04	0,0046	0,05	0,1527
Height SD	-0,1	0,149	-0,31	0,0035	-0,57	0,0012	0,35	0,5954
BMI	0,002	0,9082	0,001	0,9655	-0,07	0,3268	-0,11	0,481
BMI SD	0,0001	0,9858	-0,003	0,7627	-0,09	0,316	-0,21	0,368
Growth velocity	0,001	0,9653	0,02	0,6374	-0,04	0,7181	0,12	0,6466
IGF1	-0,001	0,0957	-0,001	0,0743	-0,0006	0,6703	0,003	0,5445
IGF1 SD	-0,03	0,5182	-0,07	0,3314	-0,09	0,328	-0,35	0,3259
TSH	0,04	0,2705	0,12	0,0532	0,01	0,9319	-0,15	0,3
T4	0,01	0,6585	0,02	0,6697	-0,02	0,8018	-0,31	0,0417
rGH dose	9,54	0,0104	6,31	0,2854	4,44	0,6598	-32,2	0,2003

e) Data at 6 months of treatment								
	1 year of treatment		2 years of treatment		End of treatment		Adult final height	
	Coeff reg	p	Coeff reg	p	Coeff reg	p	Coeff reg	p
Height SD M6	0,13	0,0478	-0,02	0,8614	-0,21	0,2889	0,18	0,7887
Height SD variation M6-T0	1,27	<0,0001	1,67	<0,0001	1,79	0,0009	-0,98	0,532
IGF1 variation M6-T0	0,0001	0,739	0,10	0,7838	-0,0004	0,6796	-0,002	0,0628

c. rGH response (superior at - 2 SD):

Factors associated with positive rGH response defined as height at the end of treatment or at adult final height superior at – 2 SD are described in table 4 and 5 respectively.

Positive response at the end of rGH treatment is positively associated with length SD at birth in our cohort (OR = 2,5, IC 95% [1,1; 5,8], p = 0,0163), with height SD at onset of treatment (OR = 7,8; IC 95% [1,7; 35,9], p = 0,0007).

16 patients reached adult final height and positive rGH response is significantly associated with weight SD at birth (OR = 16, IC 95% [1,1; 238,2], p = 0,035) in our cohort of patients. No significant results were observed concerning BMI evolution during first years of life and before onset of treatment (table 4 c and 5 c).

No significant results were obtained in multivariate analysis (data not shown).

Table 4: Factors associated with positive GH response at the end of treatment: results obtain with linear model of regression (bivariate analysis)

a) Neonatal data

	N	Positive response	Odds ratio	IC 95%		P
				Inf	Sup	
Gestational Age	41	20	1	0,8	1,3	0,7555
Lenght at birth SD	40	20	2,5	1,1	5,8	0,0163
Weight at birth SD	40	20	1,9	0,9	4,4	0,0846
Cranial perimeter at birth SD	31	16	1,6	0,7	3,6	0,2022
Paternal height	40	19	1	0,9	1,1	0,3988
Maternal height	40	19	1	0,9	1,1	0,7444
Midparental height	40	19	1	0,9	1	0,2851
Midparental height SD	40	19	0,7	0,4	1,6	0,4451

b) Weight and height evolution between birth and 4 years

	N	Positive response	Odds ratio	IC 95%		P
				Inf	Sup	
Height SD first year	28	13	1,6	0,8	3,2	0,1461
BMI first year of life	28	13	1,1	0,7	1,7	0,7967
BMI SD first year	28	13	1,2	0,6	2	0,6309
Height SD between 1 and 2 years	21	12	1,2	0,7	2,2	0,44
BMI between 1 and 2 years	21	12	1,3	0,8	2,3	0,2696
BMI SD between 1 and 2 years	21	12	1,5	0,8	2,8	0,2205
BMI variation between 1 and 2 years	19	10	1	0,4	2,8	0,9993
Height SD between 2 and 3 years	25	12	1,7	0,6	4,7	0,2449
BMI between 2 and 3 years	25	12	1,1	0,6	1,9	0,803
BMI SD between 2 and 3 years	25	12	1,2	0,7	2,2	0,5072
BMI SD variation between 2 and 3 years	17	10	1,2	0,3	4,3	0,8033
BMI SD variation between 1 and 3 years	23	10	1,3	0,6	3,1	0,4695
Height SD between 3 and 4 years	21	8	1,4	0,5	3,9	0,4945
BMI between 3 and 4 years	21	8	1,6	0,8	3,4	0,1768
BMI SD between 3 and 4 years	21	8	1,9	0,8	4,4	0,1173
BMI SD variation between 3 and 4 years	42	21	1,4	0,8	2,5	0,2585
BMI SD variation between 2 and 4 years	42	21	1,6	0,8	3,2	0,1399
BMI SD variation between 1 and 2 years	42	21	1,4	0,8	2,5	0,2207

c) Pretherapeutic data

	N	Positive response	Odds ratio	IC 95%		P
				Inf	Sup	
GH peak	31	19	1	0,9	1	0,3104
IGF1	37	20	1	1	1	0,146
TSH	37	20	0,6	0,3	1,1	0,034
T4	37	20	1	0,7	1,3	0,8484
Cortisol	24	12	1	1	1	0,0697
Total cholesterol	31	17	6	0,5	66,9	0,1267
HDL cholesterol	25	14	127,4	0,1	2,89E+05	0,1849
LDL cholesterol	24	13	2	0,2	25,5	0,5791
Triglycéride	32	18	1,2	0,3	4,4	0,7474
Fasting glucose	28	15	7,8	0	12863	0,5828
Insuline	14	7	0,9	0,8	1,1	0,4393
HbA1c	26	14	5,5	0,6	52,8	0,0977

d) Data at start of treatment

	N	Positive response	Odds ratio	IC 95%		P
				Inf	Sup	
Chronologic age	42	21	1	1	1	0,3076
Bone age	15	8	1,3	0,9	1,9	0,1901
Bone age retardation	15	8	1	0,9	1,1	0,8146
Height SD	42	21	7,8	1,7	35,9	0,0007
BMI	42	21	0,8	0,6	1,1	0,2209
BMI DS	42	21	0,9	0,6	1,3	0,4794
Growth velocity	32	17	1,3	0,8	2,1	0,2882
GH dose	42	21	0	0	2,80E+18	0,8751

e) Data at 6 months of treatment

	N	Positive response	Odds ratio	IC 95%		P
				Inf	Sup	
GH dose	38	19	0	0	2,67E+06	0,123
Height	40	20	1	1	1	0,7436
Height SD variation between 0 and 6 months	40	20	27	1	726,6	0,0345
BMI	40	20	0,8	0,5	1,1	0,1339
BMI SD	40	20	0,8	0,5	1,4	0,4624
IGF1	25	12	1	1	1	0,5686
IGF1 SD	24	12	1,2	0,7	2,1	0,5851
IGF1 Variation	24	11	1	1	1	0,7406

Table 5: Factors associated with positive GH response at adult final height: results obtain with linear model of regression (bivariate analysis)

a) Neonatal data

	N	Positive response	Odds ratio	IC 95%		P
				Inf	Sup	
Gestational Age	16	5	1,3	0,7	2,6	0,2722
Lenght at birth SD	15	5	13,8	0,8	231,2	0,0025
Weight at birth SD	16	5	16	1,1	238,2	0,0035
Cranial perimeter at birth SD	13	3	2,5	0,6	9,8	0,1379
Paternal height	16	5	0,9	0,7	1	0,1073
Maternal height	15	5	0,9	0,7	1,1	0,1497
Midparental height	15	5	0,8	0,6	1	0,0095
Midparental height SD	15	5	0,2	0	1,3	0,0468

b) Weight and height evolution between birth and 4 years

	N	Positive response	Odds ratio	IC 95%		P
				Inf	Sup	
Height SD first year	10	2	3	0,5	18,9	0,1206
BMI first year	10	2	9,1	0,2	337,1	0,0486
BMI SD first year	10	2	248,1	0	3,48E+06	0,0135
Heigth SD between 1 and 2 year	7	1	6,3	0	10789	0,2889
BMI between 1 and 2 years	7	1	3,2	0,3	36,3	0,1499
BMI SD between 1 and 2 years	7	1	5	0,1	257,2	0,1674
BMI variation between 1 and 2 years	7	1	1,2	0,1	18	0,8696
Heigth SD between 2 and 3 years	7	1	1,4	0,2	10,8	0,7461
BMI between 2 and 3 years	7	1	1,4	0,4	4,7	0,5301
BMI SD between 2 and 3 years	7	1	1,6	0,4	6,6	0,5009
BMI SD variation between 2 and 3 years	5	1	0	0	4,00E+111	0,0261
BMI SD variation between 1 and 3 years	7	1	0,7	0,1	4,5	0,7432
Height SD between 3 and 4 years	10	3	0,7	0,2	2,9	0,6593
BMI between 3 and 4 years	10	3	1,6	0,6	4,4	0,3368
BMI SD between 3 and 4 years	10	3	1,8	0,6	5,6	0,2663
BMI SD variation between 3 and 4 years	16	5	0,9	0,4	1,8	0,735
BMI SD variation between 2 and 4 years	16	5	0,7	0,3	1,8	0,4831
BMI SD variation between 1 and 2 years	16	5	0,6	0,2	1,8	0,3531

c) Pretherapeutic data

	N	Positive response	Odds ratio	IC 95%		P
				Inf	Sup	
GH peak	11	5	1	0,9	1,1	0,2127
IGF1	13	5	1	1	1	0,5857
TSH	11	4	0,3	0	2,1	0,0424
T4	11	4	0,7	0,4	1,3	0,2628
Cortisol	7	3	0,9	0,9	1	0,0896
Total cholesterol	12	4	6,9	0,2	291,6	0,2915
HDL cholesterol	10	4	1839	0	4,22E+08	0,1356
LDL cholesterol	9	3	0,9	0	57,5	0,9434
Triglycéride	13	5	0,2	0	4,5	0,2287
Fasting glucose	9	3	1,8	0	5,87E+05	0,9309
Insuline	7	3	0,2	0	3,3	0,2332
HbA1c	10	4	36,1	0,3	4822	0,0575

d) Data at start of treatment

	N	Positive response	Odds ratio	IC 95%		P
				Inf	Sup	
Chronologic age	16	5	1	1	1	0,3762
Bone age	7	2	1,7	0,6	4,6	0,1917
Bone age retardation	7	2	1,2	0,9	1,8	0,0766
Height SD	16	5	1,6	0,2	12,5	0,6406
BMI	16	5	0,8	0,5	1,3	0,3145
BMI SD	16	5	0,7	0,3	1,5	0,3419
Height velocity	12	4	0,5	0,2	1,4	0,1389
GH dose	16	5	1,2	0,8	1,6	0,3737

e) Data at 6 months of treatment

	N	Positive response	Odds ratio	IC 95%		P
				Inf	Sup	
GH dose	16	5	0	0	1,30E+07	0,0697
Height	16	5	1,4	0,2	10,9	0,7254
Height SD variation between 0 and 6 months	16	5	0,5	0	48,9	0,7889
BMI	16	5	0,8	0,5	1,3	0,4626
BMI SD	16	5	0,8	0,4	1,6	0,508
IGF1	10	2	1	1	1	0,4092
IGF1 SD	10	2	0,7	0,1	3,2	0,6054
IGF1 Variation	9	2	1	1	1	0,9011

4. Discussion:

The primary objective of our study was to evaluate if weight and weight evolution (particularly catch up in weight) during first years of life were associated with rGH response in treated children born SGA. No significant correlation was found between BMI and BMI SD variation first years of life and amplitude of GH response. This study concerns a cohort with a low effective, study with larger effective may be necessary in order to improve statistical power.

In literature, few data exist concerning weight and rGH response in children born SGA. Recently, a link between adiposity (percentage body fat) and rGH response was made (Thankamony *et al.*, 2016) with in one hand, confirmation of lower body fat percentage in children born SGA who show no catch up and on the other hand, demonstration of positive association between percentage body fat, height SD gain and IGF-1 response during rGH treatment. In the same way, a decrease of insulinosensitivity and insulinosecretion is predictive of a smaller rGH response. All of these data suggest a potential link between these systems and can explain metabolic complications seen at adult age.

Nevertheless, some potential news predictive factors of rGH treatment are identified in our study. Amplitude of rGH response at 2 years appears to be positively correlated with pretherapeutic TSH. In the same way, amplitude of rGH response measured when adult height is reached is negatively correlated with pretherapeutic T4. Thyroid function in children born SGA has already been studied. These children compared with children born AGA show higher level of TSH (De Kort *et al.*, 2008). Alteration of thyroid function may exist since fetal life, with lower level of T3 and T4 observed in fetuses affected by IUGR (Intra Uterine Growth Retardation) with no significant difference with TSH level (Kilby *et al.*, 1998).

Absence of spontaneous catch up first years of life is associated with higher TSH level in children born SGA (Cianferani *et al.*, 2003). Within our cohort, 15 children show spontaneous catch up at 3 years, versus no catch up at 3 years for 41 children (missing data for 25 children). Mean pretherapeutic TSH was 1,89 mUI/L in catch up group and 2,41 mUI/L in no catch up group ($p=0,34$, t student test). All these results are consistent with a recent study who shows that children born SGA with greater spontaneous catch up after birth show a

lower height SD gain during rGH treatment (Renes *et al.*, 2015) than children without catch up.

Thyroid hormones are essential for fetal and post natal growth and act in synergy with growth hormone. GH regulates chondrogenesis and cartilage growth whereas thyroid hormones control bone maturation. Hypothyroidism is associated with decrease of growth by lower GH basal secretion and lower peak after stimuli. Lower level of IGF-1 and IGFBP-3 are also observed in this case, and treatment with rGH could improve IGF-1 level in patient with hypothyroidism (Rodriguez Arnao *et al.*, 1993).

These results suggest the possibility of a mechanism *a minima* of resistance to thyroid hormone in these children.

For only 16 patients, who reached adult final height, amplitude of rGH response is positively associated with pretherapeutic cholesterol. Many studies concern lipid metabolism in children born SGA, it is now well known that these children are at risk to develop metabolic syndrome, dyslipidaemia and cardiovascular complications at adult age (Jaquet *et al.*, 2015). Fetus with IUGR presents lower levels of total cholesterol, HDL and LDL cholesterol than fetus with correct growth (Pecks *et al.*, 2012). In parallel, mothers of fetus with IUGR have higher HDL cholesterol level, suggesting defective placental transport of cholesterol and altered absorption of cholesterol by the fetus (Kramer *et al.*, 2013). In contrary, LDL cholesterol in these pregnant women is diminished, secondary to increase proportion of oxidized LDL particles within placenta (Pecks *et al.*, 2012 and 2013).

A negative correlation is found between pretherapeutic cortisol and amplitude of rGH response evaluated at adult final height. Hypercorticism (endogenous or exogenous) is a well-known cause of growth decrease (Strickland *et al.*, 1972; Voutilainen *et al.*, 1985). Actually, GH secretion decreases when there is high level of glucocorticoid circulating (Magiakou *et al.*, 1994). In the same way, high level of cortisol during pregnancy is associated with IUGR. 11 beta hydroxysteroid reductase is a key enzyme, which catalyses transformation of cortisol in inactive metabolites such as cortisone. In fetuses born SGA (Zhu *et al.*, 2015) and particularly these affected by IUGR (Gomez Roig *et al.*, 2016), activity of this enzyme appears decreased, suggesting an exposition at higher maternal level of cortisol for the fetus and its consequence for fetal growth. An alteration of this hormonal axis may exist

in these children, with an impact on fetal and post-natal growth. Exposition at high level of glucocorticoid during fetal life is one of the hypotheses which may explain metabolic complications observed at adult age such as insulin resistance, hypercholesterolemia, metabolic syndrome... It is necessary to make a reserve about this result: a lot of factors may influence cortisol level, such as hour (nycthemeral cycle), stress (for example stress secondary to blood sample in a child), infection... As condition of blood sample was not standardized for our study, it is difficult to conclude with certitude in this association. Further studies are necessary to explore this hypothesis with standardized mode of blood sample (at the same hour, after 30 min of rest...).

Nevertheless, all these data suggest existence of thyroid, adrenal and metabolic dysfunction which impact fetal and post-natal growth. We can make the hypothesis of some mechanism of hormonal resistance in these children likely at the hypothalamic level but possibly also at the skeletal level. This hypothesis is consistent with this of fetal programming of hypothalamic pituitary axis. Fetal programming is a hypothesis made by Hales and Barker (also known as "Barker's hypothesis" or "DOHAD" Developmental Origins of Health and Disease) which supposes that deleterious fetal environment (such as poor nutritional intake) may be responsible for developmental disorders and diseases in later life (Hales *et al.*, 1992). This is well illustrated in case of nutrition restriction during pregnancy, which leads to a child epigenetically programmed for adaptation at poor nutritional input with restricted growth in length and weight during fetal period in order to promote cerebral growth. After birth, this epigenetic adaptation could explain restriction of growth, and metabolic disorder predisposition seen at adult age (secondary to an inadequacy between abundant occidental alimentation and fetal programming for poor nutritional input).

Others results of this study are consistent with literature data concerning rGH response in children born SGA without catch up. Amplitude of GH response appears to be associated with age at onset of treatment, with better response if treatment is initiated early (Dahlgren *et al.*, 2005). Presently authorised at 4 years in children born SGA without spontaneous catch up, earlier treatment is debated. A recent study evaluated efficiency of rGH treatment started between 19 and 29 months in children born SGA conclude in an efficiency in height gain without neuro-developmental benefice (De Shepper *et al.*, 2016). rGH response is also positively correlated with bone age retardation, with rGH dose at the onset of treatment

(De Zegher *et al.*, 1996 ; De Zegher *et al.*, 2000 ; Ranke *et al.*, 2003). Negative correlation appears with height SD first years of life, at onset of treatment and with IGF-1 level before onset of treatment. Low level of IGF-1 before onset of treatment is associated with better height SD gain during rGH treatment (Jensen *et al.*, 2013), suggesting the possibility of low IGF-1 sensibility in children with unsatisfactory rGH response. Initial rGH response in first 6 months, that is to say amplitude of height SD variation during 6 first months of treatment is a good predictive factor of long term rGH response. This consistence with data of literature (De Zegher *et al.*, 1996; De Zegher *et al.*, 2000 ; Ranke *et al.*, 2003) shows the absence of major bias in our study despite the low effective of our cohort.

Amplitude of rGH treatment at 1 and 2 years of treatment is positively correlated to paternal height. At adult final height, rGH response appears negatively correlated with midparental height, midparental height SD and paternal height, with a discordance with literature data. This result may be biased by the low number of observations at adult final height (only 16 patients).

Even if our data are globally concordant to the published ones, some reserves have to be made. We collect a great number of variables and it may be possible that observed correlation was due to hazard. For certain measures, there are only few patients (as for group which reached adult final height) and it may have altered our results. Most of our significant results are obtained in bivariate analysis, and few are obtained in multivariate analysis. We can not exclude existence of confusion factors.

Some biases are possible in this study. First one is observance of rGH treatment which is not evaluated and which may impact efficiency of rGH. rGH treatment is given for several years and needed daily subcutaneous injection, observance may be sometimes no optimal and may influence rGH efficiency.

One other bias is related to the multiple causes which can lead to a child born SGA. Each aetiology of SGA birth could present different sensibility to rGH treatment. In our study, we did not collect suspecting aetiology of SGA birth and so we did not integrate them in our analysis. Actually, we can distinguish two great categories of children born SGA: first one are them who present intra-uterine growth retardation with predominant influence of environmental and particularly maternal factors, second are children born SGA without fetal

slowdown of growth with predominant genetic factors. Recent advance in genetics could afford the opportunity to study rGH response in function of genetic aetiology of small length at birth. Recently, rGH response have been studied in children born SGA, and compared between children with Silver Russell Syndrome (clinical or genetic) and other children born SGA “no SRS” (Smeets *et al.*, 2016). No significant difference was made between height SD gain during rGH treatment in these 2 groups, although adult final height is smaller in SRS children.

To conclude, despite the fact that we did not show a correlation between weight evolution and rGH response in children born SGA, this study highlights potential new pretherapeutic predictive factors as TSH, cortisol or cholesterol level. Further studies with greater effective are necessary to conclude in real participation of these factors on rGH response. Role of these different factors in growth can be explained by fetal programming, thanks to epigenetic way. DNA methylation is an epigenetic mechanism which can modulate gene expression, with an important role of folates and B12 metabolism in cycle of methionine (methyl donor) (Guéant *et al.*, 2013). Methylation pattern study of key genes implicated in fetal growth and hormonal regulation associated with study of folates and B12 polymorphism could be interesting in children born SGA.

5. References:

Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1587-93.

Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, Scirè G, Spadoni GL, Germani D. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2699-705.

Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res.* 2005 Feb;57(2):216-22.

Gómez-Roig MD, Mazarico E, Cárdenas D, Fernandez MT, Díaz M, Ruiz de Gauna B, Vela A, Gratacós E, Figueras F. Placental 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 mRNA Levels in Intrauterine Growth Restriction versus Small-for-Gestational-Age Fetuses. *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(2):147-51.

Guéant JL, Namour F, Guéant-Rodriguez RM, Daval JL. Folate and fetal programming: a play in epigenomics? *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Jun;24(6):279-89.

Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia.* 2005 May;48(5):849-55.

Jensen RB, Thankamony A, O'Connell SM, Salgin B, Kirk J, Donaldson M, Ivarsson SA, Söder O, Roche E, Hoey H, Dunger DB, Juul A; NESGAS Group. Baseline IGF-I levels determine insulin secretion and insulin sensitivity during the first year on growth hormone therapy in children born small for gestational age. Results from a North European Multicentre Study (NESGAS). *Horm Res Paediatr.* 2013;80(1):38-46.

Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35:595-601.

Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995 Nov;38(5):733-9.

Kilby MD, Verhaeg J, Gittoes N, Somerset DA, Clark PM, Franklyn JA. Circulating thyroid hormone concentrations and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy and pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR). *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Aug;83(8):2964-71.

de Kort SW, Willemsen RH, van der Kaay DC, van Dijk M, Visser TJ, Hokken-Koelega AC. Thyroid function in short children born small-for-gestational age (SGA) before and during GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Aug;69(2):318-22.

Kramer MS, Kahn SR, Dahhou M, Otvos J, Genest J, Platt RW, Evans RW. Maternal lipids and small for gestational age birth at term. *J Pediatr*. 2013 Oct;163(4):983-8.

Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1253-61.

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 Jun;43(6):808-12.

Magiakou, M.A., Mastorakos, G., Gomez, M.T., Rose, S.R. & Chrousos, G.P. (1994b) Suppressed spontaneous and stimulated growth hormone secretion in patients with Cushing's disease before and after surgical cure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jan;78(1):131-7.

Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2009 Sep;124(3):e519-31.

Pecks U, Brieger M, Schiessl B, Bauerschlag DO, Piroth D, Bruno B, Fitzner C, Orlikowsky T, Maass N, Rath W. Maternal and fetal cord blood lipids in intrauterine growth restriction. *J Perinat Med*. 2012 Jan 6;40(3):287-96.

Pecks U, Caspers R, Sosnowsky K, Rath W, Huppertz B. PP014. Estimating fully and minimal oxidized low density lipoprotein accumulation in placental tissue in intrauterine growth restriction and healthy controls. *Pregnancy Hypertens*. 2012 Jul;2(3):248.

Pecks U, Rath W, Caspers R, Sosnowsky K, Ziems B, Thiesen HJ, Maass N, Huppertz B. Oxidatively modified LDL particles in the human placenta in early and late onset intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2013 Dec;34(12):1142-9.

Rapport HAS , GH chez l'enfant non déficitaire, décembre 2011.

Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA; KIGS International Board. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):125-31.

Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res*. 2009 Feb;19(1):1-11.

Renes JS, Willemsen RH, Mulder JC, Bakker-van Waarde WM, Rotteveel J, Oostdijk W, Houdijk EC, Westerlaken C, Noordam C, Verrijn Stuart AA, Odink RJ, de Ridder MA, Hokken-Koelega AC. New insights into factors influencing adult height in short SGA children: Results of a large multicentre growth hormone trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Jun;82(6):854-61.

Rodriguez-Arno J, Miell JP, Ross RJ. Influence of thyroid hormones on the GH-IGF-I axis. *Trends Endocrinol Metab.* 1993 Jul;4(5):169-73.

De Schepper J, Vanderfaeillie J, Mullis PE, Rooman R, Robertson A, Dilleen M, Gomez R, Wollmann HA. A 2-year multicentre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone (Genotropin®) treatment in very young children born small for gestational age: Early Growth and Neurodevelopment (EGN) Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Mar;84(3):353-60.

Smeets CC, Zandwijken GR, Renes JS, Hokken-Koelega AC. Long-Term Results of GH Treatment in Silver-Russell Syndrome (SRS): Do They Benefit the Same as Non-SRS Short-SGA? *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 May;101(5):2105-12.

Strickland, A.L., Underwood, L.E., Voina, S.J., French, F.S. & Wan Wyk, J.J. (1972) Growth retardation in Cushing's syndrome. *Am J Dis Child.* 1972 Mar;123(3):207-13.

Thankamony A, Jensen RB, O'Connell SM, Day F, Kirk J, Donaldson M, Ivarsson SA, Söder O, Roche E, Hoey H, Ong KK, Dunger DB, Juul A. Adiposity in Children Born Small for Gestational Age Is Associated With β -Cell Function, Genetic Variants for Insulin Resistance, and Response to Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jan;101(1):131-42.

Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr.* 1969 Jun;74(6):901-10.

Voutilainen, R., Leisti, S., Perheentupa, J. Growth in Cushing's syndrome. *Eur J Pediatr.* 1985 Jul;144(2):141-5.

de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Chatelain P, Jonsson B, Löfström A, Butenandt O, Chaussain JL. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: metanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Suppl.* 1996 Oct;417:27-31.

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 Aug;85(8):2816-21.

Zhu Z, Liu Q. Relationship between 11 β -HSD2 mRNA and insulin sensitivity in term small-for-gestational age neonates after birth. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Jan 1;8(1):928-32.

IV. Discussion

L'objectif principal de notre étude était de rechercher un lien entre l'évolution pondérale au cours des premières années de vie avant le début du traitement par rGH et la réponse à l'hormone de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence entre l'IMC ou la variation des DS d'IMC au cours des 4 premières années de vie et la réponse à la rGH. L'étude a été réalisée au sein d'une cohorte de relatif faible effectif et nécessiterait pour pouvoir conclure des études à plus grande échelle de façon à pouvoir augmenter la puissance statistique.

Concernant l'évolution du poids de ces enfants et le traitement par hormone de croissance, peu de données existent dans la littérature. Récemment, le lien entre le pourcentage d'adiposité et la réponse à la rGH a été fait (Thankamony *et al.*, 2016) en confirmant, d'une part que les enfants nés SGA et sans rattrapage de taille au cours des premières années de vie présentaient un pourcentage de masse grasse plus faible que les enfants nés AGA ou nés SGA avec rattrapage et en démontrant d'autre part, que la variation de DS de la taille et l'augmentation d'IGF-1 sous traitement par rGH étaient significativement associées au pourcentage de masse grasse de l'enfant. Il semble donc que ce ne soit pas le poids mais plutôt la composition corporelle qui puisse influencer la réponse au traitement par rGH.

Etant donné que la susceptibilité génétique à l'insulinorésistance est associée à une baisse de l'adiposité, on peut donc supposer que ces mécanismes sont liés et peuvent expliquer du moins en partie les anomalies métaboliques observées à l'âge adulte chez ces enfants. Dans le même sens, une baisse de l'insulino-sensibilité et de la sécrétion d'insuline est associée à une moins bonne réponse à l'hormone de croissance chez ces enfants (Jensen *et al.*, 2013).

Toutefois, cette étude a mis en évidence de potentiels nouveaux facteurs pouvant être associés à la réponse à la rGH chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel.

Parmi ces facteurs, le rôle de la fonction thyroïdienne est mis en évidence. Dans notre étude l'amplitude de réponse à l'hormone de croissance à 2 ans de traitement est positivement associée au taux de TSH avant l'initiation du traitement. Dans le même sens, la réponse en terme de taille finale est négativement associée au taux de T4 en début de traitement.

La fonction thyroïdienne chez les enfants nés SGA a déjà fait l'objet de nombreuses études. De Kort *et al.*, 2008, ont étudié la fonction thyroïdienne chez 264 enfants non pubères nés

petits pour l'âge gestationnel et ont pu montrer que les enfants nés SGA avaient des taux de TSH plus élevés que la population contrôle (AGA). Cette étude a également montré que le traitement par rGH était susceptible de modifier la fonction thyroïdienne puisque des taux plus bas de T4 sont observés après 6 mois de traitement sans modification de la TSH. Ces modifications du bilan thyroïdien sous traitement par rGH sont désormais bien décrites et s'expliquent par une augmentation de la conversion périphérique de T4 en T3. Concernant le fonctionnement thyroïdien chez ces enfants nés SGA, des altérations sont notées dès la vie fœtale avec des taux de T4 et T3 plus bas chez les enfants atteints de RCIU (Kilby *et al.*, 1998).

Par ailleurs, les enfants nés SGA qui ne présentent pas de rattrapage dans la petite enfance ont des taux de TSH (mesurés vers l'âge de 8 ans et demi en moyenne) significativement plus élevés que les enfants ayant présenté un rattrapage de taille spontané (Cianferani *et al.*, 2003). Au sein de la cohorte étudiée, 15 enfants ont présenté un rattrapage statural à 3 ans, 41 n'en ont pas présenté (absence de données pour 25 enfants). Le taux de TSH préthérapeutique moyen pour les enfants avec rattrapage à 3 ans est de 1,89 mUI/L versus 2,41 mUI/L chez les enfants sans rattrapage à 3 ans ($p= 0,34$, test de t student). Ces résultats sont cohérents avec une étude plus récente qui met en évidence une moins bonne réponse à l'hormone de croissance chez les enfants qui ont présenté un rattrapage en taille au cours des premières années de vie (Renes *et al.*, 2015). Ainsi, les enfants nés SGA ne présentant pas de rattrapage spontané auraient des taux de TSH plus élevés, et seraient susceptibles de présenter une meilleure réponse à l'hormone de croissance.

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles pour la croissance et agissent en synergie avec l'hormone de croissance. Cette dernière régule la croissance post-natale en stimulant la chondrogenèse et la croissance des cartilages, alors que les hormones thyroïdiennes agissent à la fois en ante et post natal en permettant la maturation osseuse. L'hypothyroïdie est associée à un ralentissement de la croissance, alors que l'hyperthyroïdie est associée à une accélération de la croissance par stimulation de la maturation osseuse. En cas d'hypothyroïdie, les taux d'IGF-1 et d'IGFBP-3 sont diminués, mais une augmentation de ces taux est observée lorsqu'un traitement par rGH est initié chez les patients souffrant d'hypothyroïdie (Rodriguez Arnao *et al.*, 1993). Ceci est donc susceptible d'expliquer en

partie l'efficacité d'un traitement par rGH chez les enfants nés SGA qui présentent un taux de TSH augmenté.

L'ensemble de ces données pourraient également orienter vers l'hypothèse d'un mécanisme a minima de résistance aux hormones thyroïdiennes chez ces enfants, associé à une potentielle résistance à la GH.

Chez les 16 patients de notre cohorte pour qui une taille adulte a été atteinte, l'amplitude de réponse à l'hormone de croissance est associée de façon positive au taux cholestérol avant l'initiation du traitement.

Le métabolisme lipidique chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel fait l'objet d'un grand intérêt puisque l'on sait désormais qu'ils sont plus à risque de présenter à l'âge adulte des dyslipidémies, syndrome métabolique, et complications cardiovasculaires (Jacquet *et al.*, 2005). L'étude du bilan métabolique de fœtus présentant un retard de croissance intra-utérin (sur prélèvement de sang au cordon à la naissance) a pu montrer que ces derniers présentaient des taux de cholestérol total, HDL et LDL-cholestérol significativement plus bas que les fœtus avec une croissance fœtale correcte (Pecks *et al.*, 2012).

Parallèlement, les mères d'enfants SGA présentent des taux d'HDL cholestérol plus élevés, faisant suspecter un transport placentaire défectueux de cholestérol chez ces femmes et ainsi une moindre absorption de cholestérol par le fœtus (Kramer *et al.*, 2013). A l'inverse, le taux de LDL cholestérol est abaissé chez ces femmes, secondaire à une accumulation de particules de LDL cholestérol oxydées au sein du placenta (Pecks *et al.*, 2012 et 2013).

Au sein de notre cohorte, une corrélation négative entre l'amplitude de réponse à la rGH évaluée à la taille adulte et le taux de cortisol pré thérapeutique est mise en évidence, c'est-à-dire que les enfants présentant des taux plus bas (bien que normal) de cortisol seraient susceptibles de mieux répondre à l'hormone de croissance. L'hypercorticisme, qu'il soit d'origine endogène (maladie de Cushing, adénome hypophysaire corticotrope...) ou exogène (médicamenteuse) est responsable d'un ralentissement de la croissance (Strickland *et al.*, 1972; Voutilainen *et al.*, 1985). En effet, la sécrétion d'hormone de croissance est diminuée lorsque que les taux de glucocorticoïdes sont élevés (réduction du taux basal de GH mais également des pics en réponse aux différents stimuli) (Magiakou *et al.*, 1994). De la même

façon au cours de la grossesse, des taux maternels de cortisol élevés sont associés à un risque accru de RCIU.

Plusieurs équipes ont étudié l'activité placentaire de la 11 beta hydroxystéroïde réductase qui permet de transformer le cortisol en composé inactif (cortisone) chez le fœtus. L'activité de cette enzyme est diminuée chez les enfants nés SGA (Zhu *et al.*, 2015) et particulièrement chez les enfants SGA avec RCIU (Dolores Gomez Roig *et al.*, 2016), suggérant la possibilité d'une plus forte exposition au cortisol maternel chez ces enfants et d'un retentissement sur la croissance fœtale. Il semble donc exister chez ces enfants une altération de cet axe hormonal, dysfonction qui serait susceptible d'influer à la fois sur la croissance fœtale et post-natale mais qui pourrait également influencer la réponse à l'hormone de croissance. Ce dysfonctionnement de l'axe cortico-surrénalien observé chez ces enfants est l'une des hypothèses qui pourrait expliquer le développement plus fréquent des complications métaboliques observées à l'âge adulte. Une réserve reste toutefois à faire concernant ce lien entre taux de cortisol et la réponse à la rGH mis en évidence dans cette étude. En effet, plusieurs facteurs sont susceptibles de modifier le taux de cortisol tels que l'heure de prélèvement (cycle de sécrétion nyctéméral du cortisol) ou le stress engendré par le bilan sanguin. Etant donné que le mode de prélèvement pour le dosage du cortisol n'a pas été standardisé pour l'étude, il est difficile de pouvoir conclure sur ce lien précis.

Toutefois, ces données concernant le fonctionnement thyroïdien, surrénalien et somatotrope de ces enfants corroborent l'hypothèse d'une programmation fœtale de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec un possible mécanisme de résistance hormonale globale (à la GH, à la TSH, à l'insuline...) chez ces enfants. Fondée par Hales et Barker, l'hypothèse de *Fetal Programming* suggère qu'un environnement fœtal défavorable (par exemple une insuffisance nutritionnelle) puisse entraîner des désordres du développement (dont la croissance) avec comme conséquence des maladies à l'âge adulte (Hales *et al.*, 1992). Suivant cette hypothèse, un environnement fœtal délétère pourrait donc entraîner des altérations du développement hormonal du fœtus avec des conséquences possibles tout au long de la vie.

L'ensemble des autres résultats de cette étude sont cohérents avec les données de la littérature concernant les facteurs associés à la réponse à la rGH chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. La réponse à l'hormone de croissance est corrélée à l'âge de début

du traitement soulignant l'intérêt d'un traitement précoce. Actuellement autorisée à partir de l'âge de 4 ans, l'intérêt d'un traitement plus précoce est actuellement discuté chez ces enfants. Récemment, une étude a montré le bénéfice en terme de gain de taille d'un traitement initié avant 4 ans, sans mettre en évidence de bénéfice sur le plan du neuro-développement (De Schepper *et al.*, 2016). L'amplitude de réponse à la rGH est également positivement associée au retard d'âge osseux, à la dose de rGH utilisée et négativement à la DS de taille durant les premières années de vie et à l'initiation du traitement.

Le taux d'IGF-1 avant l'initiation du traitement est négativement associé à la réponse à la rGH (Jensen *et al.*, 2013) puisque des taux d'IGF-1 bas sont associés à une meilleure réponse à l'hormone de croissance, suggérant un potentiel mécanisme de baisse de la sensibilité à l'IGF-1 chez les enfants qui présentent une mauvaise réponse à l'hormone de croissance.

La réponse initiale au traitement, particulièrement au cours des 6 premiers mois est également un facteur prédictif d'une bonne réponse à plus long terme (à 1, 2 ans de traitement et à la taille finale) à l'hormone de croissance. Cette cohérence avec les données de la littérature (De Zegher *et al.*, 1996 ; De Zegher *et al.*, 2000 ; Ranke *et al.*, 2003) souligne l'absence de biais majeurs dans notre étude malgré la petite taille de notre effectif.

Une discordance reste toutefois à souligner concernant la taille cible parentale. Dans notre étude, l'amplitude de la réponse à la rGH à 1 et 2 ans de traitement est positivement associée à la taille du père. Toutefois, la réponse à la rGH une fois la taille finale adulte atteinte apparaît négativement corrélée à la taille paternelle, à la taille cible parentale et sa déviation standard ce qui est discordant avec les données de la littérature (Ranke *et al.*, 2003). Ce résultat peut être biaisé par le faible effectif de patients pour lesquels nous disposons d'une taille finale adulte (seulement 16 patients).

Concernant la méthodologie de l'étude, la réponse à l'hormone de croissance a été définie de deux manières différentes, la première a été de la définir telle son objectif de traitement, c'est-à-dire que la réponse est considérée positive si la taille en fin de traitement ou une fois la taille adulte atteinte est supérieure à - 2 DS, toutefois devant le faible nombre de patients ayant terminé le traitement, une autre modalité de mesure a été nécessaire. L'amplitude de réponse à l'hormone de croissance définie par la variation de la DS de la taille à différents points du traitement (1 an, 2 ans, à la fin et une fois la taille finale atteinte) a permis de

mesurer de manière quantitative la réponse à l'hormone de croissance, permettant ainsi une étude statistique sur un effectif plus grand. Cette modalité d'évaluation est fréquemment utilisée dans la littérature pour évaluer de façon quantitative la réponse à la rGH (Carel *et al.*, 2003 ; Smeets *et al.*, 2016).

Néanmoins, la multitude des variables étudiées laisse la possibilité qu'une association mise en évidence dans cette étude soit le fait du hasard. Les résultats significatifs détaillés ont été obtenus en analyse bivariée, peu de résultats ont été obtenus en analyse multivariée, leur pertinence est donc discutable d'un point de vue statistique.

Plusieurs biais sont possibles dans cette étude. L'un des principaux facteurs de confusion non pris en compte est l'observance du traitement. Le traitement par hormone de croissance est un traitement au long cours avec une administration quotidienne par voie injectable sous cutanée pour lequel l'observance n'est pas toujours optimale, particulièrement au sein d'une population pédiatrique. Or, une irrégularité dans la prise du traitement est responsable d'une moins bonne efficacité l'hormone de croissance.

Un autre biais non négligeable est la multitude d'étiologies potentielles pouvant mener à la naissance d'un enfant petit pour l'âge gestationnel. Au sein de notre cohorte, les facteurs étiologiques de la petite taille non pas été recueillis et n'ont pas été intégrés dans l'étude de la réponse à la rGH.

Deux grandes catégories d'enfants nés SGA se distinguent : ceux ayant subi un retard de croissance intra-utérin et ceux présentant une petite taille « constitutionnelle » sans infléchissement de la croissance fœtale. Dans le premier cas, le rôle des facteurs environnementaux particulièrement maternels est déterminant, dans l'autre cas le principal déterminant est probablement génétique. La réponse à la rGH peut donc être en partie expliquée par l'étiologie elle-même de la petite taille à la naissance. Les avancées en matière de génétique concernant les petites tailles « constitutionnelles » ces dernières années devraient permettre de pouvoir réaliser des études afin de comparer la croissance sous rGH en fonction de l'étiologie « génétique » de la petite taille. Dans ce sens, Smeets *et al.*, 2016 ont étudié la croissance et la taille adulte de patients nés SGA en séparant les enfants qui présentaient un syndrome de Silver Russell (SRS) de ceux non SRS. Le gain statural sous rGH

est similaire entre les enfants SRS et non SRS bien que la taille finale adulte soit plus faible chez les patients avec un syndrome de Silver Russell.

Pour conclure, cette étude n'a pas permis de mettre en évidence un lien entre l'évolution pondérale de ces enfants durant les premières années de vie et la réponse à la rGH. Elle a néanmoins permis de mettre en avant des liens potentiels entre le fonctionnement thyroïdien, surrénalien, métabolique avant le début du traitement et la réponse à la rGH, probablement via un système de programmation fœtale de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'épigénétique est l'un des mécanismes à l'origine des phénomènes de « programmation fœtale » notamment par le biais de la méthylation de l'ADN. En effet, le niveau de méthylation permet de moduler l'expression de certains gènes. La vitamine B9 et la vitamine B12 possèdent un rôle clé dans ces mécanismes, puisqu'ils interviennent comme co-facteurs dans le cycle de la méthionine (donneur de méthyl) (Guéant *et al.*, 2013). Une des pistes de recherche serait d'étudier les statuts en folates des enfants nés petits pour l'âge gestationnel et de leur mère ainsi que les polymorphismes des gènes intervenant dans le cycle des folates et de la méthionine. L'étude de la méthylation des gènes intervenant dans la régulation hormonale de la croissance pourraient également apporter des réponses quant aux mécanismes épigénétiques de régulation de la croissance.

V. Bibliographie

Azzi S, Salem J, Thibaud N, Chantot-Bastarud S, Lieber E, Netchine I, Harbison MD. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*. 2015 Jul;52(7):446-53.

Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989 Mar 4;298(6673):564-7.

Canton AP, Costa SS, Rodrigues TC, Bertola DR, Malaquias AC, Correa FA, Arnhold IJ, Rosenberg C, Jorge AA. Genome-wide screening of copy number variants in children born small for gestational age reveals several candidate genes involved in growth pathways. *Eur J Endocrinol*. 2014 Aug;171(2):253-62.

Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1587-93.

Cave CB, Bryant J, Milne R. Recombinant growth hormone in children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003887.

Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, Scirè G, Spadoni GL, Germani D. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2699-705.

Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):804-10.

Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res*. 2005 Feb;57(2):216-22.

Donzeau A, Bouhours-Nouet N, Fauchard M, Decrequey A, Mathieu E, Boux de Casson F, Gascoin G, Coutant R. Birth Weight Is Associated With the IGF-1 Response to GH in Children: Programming of the Anabolic Action of GH? *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):2972-8.

Dörr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, Mehls O, Rohrer T, Stahnke N, Pfäffle R, Ranke MB; German KIGS Group. Different relationships between the first 2 years on growth hormone treatment and the d3-growth hormone receptor polymorphism in short small-for-gestational-age (SGA) children. *Clin Endocrinol*. 2011 Nov;75(5):656-60.

Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, Tauber M, Goffin V, Bougnères P. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet.* 2004 Jul;36(7):720-4.

Eggermann T, Begemann M, Binder G, Spengler S. Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Jun 23;5:19.

Gies I, Thomas M, Tenoutasse S, De Waele K, Lebrethon MC, Beckers D, Francois I, Maes M, Rooman R, de Beaufort C, Massa G, De Schepper J. Insulin sensitivity modulates the growth response during the first year of high-dose growth hormone treatment in short prepubertal children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(1):24-30.

Gómez-Roig MD, Mazarico E, Cárdenas D, Fernandez MT, Díaz M, Ruiz de Gauna B, Vela A, Gratacós E, Figueras F. Placental 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 mRNA Levels in Intrauterine Growth Restriction versus Small-for-Gestational-Age Fetuses. *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(2):147-51.

de Graaff LC, Clark AJ, Tauber M, Ranke MB, Johnston LB, Caliebe J, Molinas C, Amin N, van Duijn C, Wollmann H, Wallaschofski H, Savage MO, Hokken-Koelega AC. Association analysis of ten candidate genes in a large multinational cohort of small for gestational age children and children with idiopathic short stature (NESTEGG study). *Horm Res Paediatr.* 2013;80(6):466-76.

Guéant JL, Namour F, Guéant-Rodriguez RM, Daval JL. Folate and fetal programming: a play in epigenomics? *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Jun;24(6):279-89.

Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992 Jul;35(7):595-601.

Hokken-Koelega A, van Pareren Y, Arends N. Effects of growth hormone treatment on cognitive function and head circumference in children born small for gestational age. *Horm Res.* 2005;64 Suppl 3:95-9.

Hu XL, Feng C, Lin XH, Zhong ZX, Zhu YM, Lv PP, Lv M, Meng Y, Zhang D, Lu XE, Jin F, Sheng JZ, Xu J, Huang HF. High maternal serum estradiol environment in the first trimester is associated with the increased risk of small-for-gestational-age birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):2217-24.

Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia.* 2005 May;48(5):849-55.

Jensen RB, Thankamony A, Day F, Scott RA, Langenberg C, Kirk J, Donaldson M, Ivarsson SA, Söder O, Roche E, Hoey H, Juul A, Ong KK, Dunger DB. Genetic markers of insulin sensitivity and insulin secretion are associated with spontaneous postnatal growth and response to growth hormone treatment in short SGA children: the North European SGA Study (NESGAS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3):E503-7.

Jensen RB, Thankamony A, O'Connell SM, Salgin B, Kirk J, Donaldson M, Ivarsson SA, Söder O, Roche E, Hoey H, Dunger DB, Juul A; NESGAS Group. Baseline IGF-I levels determine insulin secretion and insulin sensitivity during the first year on growth hormone therapy in children born small for gestational age. Results from a North European Multicentre Study (NESGAS). *Horm Res Paediatr*. 2013;80(1):38-46.

Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*. 1995 Nov;38(5):733-9.

Kilby MD, Verhaeg J, Gittoes N, Somerset DA, Clark PM, Franklyn JA. Circulating thyroid hormone concentrations and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy and pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR). *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug;83(8):2964-71.

de Kort SW, Willemsen RH, van der Kaay DC, van Dijk M, Visser TJ, Hokken-Koelega AC. Thyroid function in short children born small-for-gestational age (SGA) before and during GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Aug;69(2):318-22.

Kramer MS, Kahn SR, Dahhou M, Otvos J, Genest J, Platt RW, Evans RW. Maternal lipids and small for gestational age birth at term. *J Pediatr*. 2013 Oct;163(4):983-8.

Lango Allen H, Estrada K, Lettre G, Berndt SI, Weedon MN, Rivadeneira F, Willer CJ, Jackson AU, Vedantam S, Raychaudhuri S, Ferreira T, Wood AR, Weyant RJ, Segrè AV, Speliotes EK, Wheeler E, Soranzo N, Park JH, Yang J, Gudbjartsson D, Heard-Costa NL, Randall JC, Qi L, Vernon Smith A, Mägi R, Pastinen T, Liang L, Heid IM, Luan J, Thorleifsson G, Winkler TW, Goddard ME, Sin Lo K, Palmer C, Workalemahu T, Aulchenko YS, Johansson A, Zillikens MC, Feitosa MF, Esko T, Johnson T, Ketkar S, Kraft P, Mangino M, Prokopenko I, Absher D, Albrecht E, Ernst F, Glazer NL, Hayward C, Hottenga JJ, Jacobs KB, Knowles JW, Kutalik Z, Monda KL, Polasek O, Preuss M, Rayner NW, Robertson NR, Steinthorsdottir V, Tyrer JP, Voight BF, Wiklund F, Xu J, Zhao JH, Nyholt DR, Pellikka N, Perola M, Perry JR, Surakka I, Tammesoo ML, Altmaier EL, Amin N, Aspelund T, Bhangale T, Boucher G, Chasman DI, Chen C, Coin L, Cooper MN, Dixon AL, Gibson Q, Grundberg E, Hao K, Juhani Juntila M, Kaplan LM, Kettunen J, König IR, Kwan T, Lawrence RW, Levinson DF, Lorentzon M, McKnight B, Morris AP, Müller M, Suh Ngwa J, Purcell S, Rafelt S, Salem RM, Salvi E, Sanna S, Shi J, Sovio U, Thompson JR, Turchin MC, Vandenput L, Verlaan DJ, Vitart V, White CC, Ziegler A, Almgren P, Balmforth AJ, Campbell H, Citterio L, De Grandi A, Dominiczak A, Duan J, Elliott P, Elosua R, Eriksson JG, Freimer NB, Geus EJ, Glorioso N, Haiqing S, Hartikainen AL, Havulinna AS, Hicks AA, Hui J, Igl W, Illig T, Jula A, Kajantie E, Kilpeläinen TO, Koiranen M, Kolcic I, Koskinen S, Kovacs P, Laitinen J, Liu J, Lokki ML, Marusic A, Maschio A, Meitinger T, Mulas A, Paré G, Parker AN, Peden JF, Petersmann A, Pichler I, Pietiläinen KH, Pouta A, Ridderstråle M, Rotter JI, Sambrook JG, Sanders AR, Schmidt CO, Sinisalo J, Smit JH, Stringham HM, Bragi Walters G, Widen E, Wild SH, Willemsen G, Zagato L, Zgaga L, Zitting P, Alavere H, Farrall M, McArdle WL, Nelis M, Peters MJ, Ripatti S, van Meurs JB, Aben KK, Ardlie KG, Beckmann JS, Beilby JP, Bergman RN, Bergmann S, Collins FS, Cusi D, den Heijer M, Eiriksdottir G, Gejman PV, Hall AS, Hamsten A, Huikuri HV, Iribarren C, Kähönen M, Kaprio J, Kathiresan S, Kiemeny L, Kocher T, Launer LJ, Lehtimäki T, Melander O, Mosley TH Jr, Musk AW, Nieminen MS, O'Donnell CJ, Ohlsson C, Oostra B, Palmer LJ, Raitakari O, Ridker PM, Rioux JD, Rissanen A, Rivolta C,

Schunkert H, Shuldiner AR, Siscovick DS, Stumvoll M, Tönjes A, Tuomilehto J, van Ommen GJ, Viikari J, Heath AC, Martin NG, Montgomery GW, Province MA, Kayser M, Arnold AM, Atwood LD, Boerwinkle E, Chanock SJ, Deloukas P, Gieger C, Grönberg H, Hall P, Hattersley AT, Hengstenberg C, Hoffman W, Lathrop GM, Salomaa V, Schreiber S, Uda M, Waterworth D, Wright AF, Assimes TL, Barroso I, Hofman A, Mohlke KL, Boomsma DI, Caulfield MJ, Cupples LA, Erdmann J, Fox CS, Gudnason V, Gyllensten U, Harris TB, Hayes RB, Jarvelin MR, Mooser V, Munroe PB, Ouwehand WH, Penninx BW, Pramstaller PP, Quertermous T, Rudan I, Samani NJ, Spector TD, Völzke H, Watkins H, Wilson JF, Groop LC, Haritunians T, Hu FB, Kaplan RC, Metspalu A, North KE, Schlessinger D, Wareham NJ, Hunter DJ, O'Connell JR, Strachan DP, Wichmann HE, Borecki IB, van Duijn CM, Schadt EE, Thorsteinsdottir U, Peltonen L, Uitterlinden AG, Visscher PM, Chatterjee N, Loos RJ, Boehnke M, McCarthy MI, Ingelsson E, Lindgren CM, Abecasis GR, Stefansson K, Frayling TM, Hirschhorn JN. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature*. 2010 Oct 14;467(7317):832-8.

Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of shortchildren born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1253-61.

Leger J, Garel C, Fjellestad-Paulsen A, Hassan M, Czernichow P. Human growth hormone treatment of short-stature children born small for gestational age: effect on muscle and adipose tissue mass during a 3-year treatment period and after 1 year's withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Oct;83(10):3512-6.

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 Jun;43(6):808-12.

Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, Romijn JA. Lipid profiles in middle-aged men and women after famine exposure during gestation: the Dutch Hunger Winter Families Study. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jun;89(6):1737-43.

Magiakou, M.A., Mastorakos, G., Gomez, M.T., Rose, S.R. & Chrousos, G.P. (1994b) Suppressed spontaneous and stimulated growth hormone secretion in patients with Cushing's disease before and after surgical cure. *J Clin Endocrinol Metab*. 78, 131–137.

Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2009 Sep;124(3):e519-31.

Ouni M, Castell AL, Linglart A, Bougnères P. Genetic and Epigenetic Modulation of Growth Hormone Sensitivity Studied With the IGF-1 Generation Test. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;100(6):E919-25.

Pecks U, Brieger M, Schiessl B, Bauerschlag DO, Piroth D, Bruno B, Fitzner C, Orlikowsky T, Maass N, Rath W. Maternal and fetal cord blood lipids in intrauterine growth restriction. *J Perinat Med*. 2012 Jan 6;40(3):287-96.

Pecks U, Caspers R, Sosnowsky K, Rath W, Huppertz B. PP014. Estimating fully and minimal oxidized low density lipoprotein accumulation in placental tissue in intrauterine growth restriction and healthy controls. *Pregnancy Hypertens.* 2012 Jul;2(3):248.

Pecks U, Rath W, Caspers R, Sosnowsky K, Ziems B, Thiesen HJ, Maass N, Huppertz B. Oxidatively modified LDL particles in the human placenta in early and late onset intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2013 Dec;34(12):1142-9.

Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA; KIGS International Board. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan;88(1):125-31.

Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res.* 2009 Feb;19(1):1-11.

Rapport HAS, GH chez l'enfant non déficitaire, décembre 2011.

Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med.* 1976 Aug 12;295(7):349-53.

Rees JS, Willemsen RH, Mulder JC, Bakker-van Waarde WM, Rotteveel J, Oostdijk W, Houdijk EC, Westerlaken C, Noordam C, Verrijn Stuart AA, Odink RJ, de Ridder MA, Hokken-Koelega AC. New insights into factors influencing adult height in short SGA children: Results of a large multicentre growth hormone trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Jun;82(6):854-61.

de Ridder MA, Engels MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Small for gestational age children without early catch-up growth: spontaneous growth and prediction of height at 8 years. *Horm Res.* 2008;70(4):203-8.

Rodriguez-Arnan J, Miell JP, Ross RJ. Influence of thyroid hormones on the GH-IGF-I axis. *Trends Endocrinol Metab.* 1993 Jul;4(5):169-73.

Saal HM. Silver Russell Syndrome. *Genereviews* [en ligne] 2002 disponible sur http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1324/#_ncbi_dlg_citbx_NBK1324

Saenger P, Reiter E. Genetic factors associated with small for gestational age birth and the use of human growth hormone in treating the disorder. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012 May 15;2012(1):12.

Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Oct;85(10):3786-92.

De Schepper J, Vanderfaeillie J, Mullis PE, Rooman R, Robertson A, Dilleen M, Gomez R, Wollmann HA. A 2-year multicentre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone (Genotropin[®]) treatment in very young children born small for gestational age: Early Growth and Neurodevelopment (EGN) Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Mar;84(3):353-60.

Smeets CC, Zandwijken GR, Renes JS, Hokken-Koelega AC. Long-Term Results of GH Treatment in Silver-Russell Syndrome (SRS): Do They Benefit the Same as Non-SRS Short-SGA? *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 May;101(5):2105-12.

Soto N, Bazaes RA, Peña V, Salazar T, Avila A, Iñiguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug;88(8):3645-50.

Strickland, A.L., Underwood, L.E., Voina, S.J., French, F.S., Wan Wyk, J.J. Growth retardation in Cushing's syndrome. *Am J Dis Child*. 1972 Mar;123(3):207-13.

Thankamony A, Jensen RB, O'Connell SM, Day F, Kirk J, Donaldson M, Ivarsson SA, Söder O, Roche E, Hoey H, Ong KK, Dunger DB, Juul A. Adiposity in Children Born Small for Gestational Age Is Associated With β -Cell Function, Genetic Variants for Insulin Resistance, and Response to Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;101(1):131-42.

Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev*. 1994 Feb;15(1):80-101.

Todorova B, Salonen M, Jääskeläinen J, Tapio A, Jääskeläinen T, Palvimö J, Turpeinen U, Hämäläinen E, Räsänen M, Tenhola S, Voutilainen R. Adrenocortical hormonal activity in 20-year-old subjects born small or appropriate for gestational age. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(5):298-304.

Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr*. 1969 Jun;74(6):901-10.

Van der Kaay DC, Hendriks AE, Ester WA, Leunissen RW, Willemsen RH, de Kort SW, Paquette JR, Hokken-Koelega AC, Deal CL. Genetic and epigenetic variability in the gene for IGFBP-3 (IGFBP3): correlation with serum IGFBP-3 levels and growth in short children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res*. 2009 Jun;19(3):198-205.

Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug;88(8):3584-90.

Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Oct;87(10):4657-61.

Voutilainen, R., Leisti, S., Perheentupa, J. Growth in Cushing's syndrome. *Eur J Pediatr.* 1985 Jul;144(2):141-5.

Wit JM, van Duyvenvoorde HA, van Klinken JB, Caliebe J, Bosch CA, Lui JC, Gijsbers AC, Bakker E, Breuning MH, Oostdijk W, Losekoot M, Baron J, Binder G, Ranke MB, Ruivenkamp CA. Copy number variants in short children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(5):310-8.

Wit JM, Kiess W, Mullis P. Genetic evaluation of short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;25(1):1-17.

de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Chatelain P, Jonsson B, Löfström A, Butenandt O, Chaussain JL. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: metanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Suppl.* 1996 Oct;417:27-31.

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 Aug;85(8):2816-21.

Zhu Z, Liu Q. Relationship between 11 β -HSD2 mRNA and insulin sensitivity in term small-for-gestational age neonates after birth. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Jan 1;8(1):928-32.

VI. Annexe

ABSTRACT soumis pour communication orale au congrès de l'ESPE, Paris 2016

Endocrine and metabolic parameters before onset of rGH treatment: potential predictive factors of rGH response in children born SGA? Results from cohort of Nancy

Background: In spite of many studies demonstrating efficiency of recombinant growth hormone (rGH) on adult height in children born small for gestational age (SGA), great variability of response exists between treated patients. Predictive factors have been already studied such as age at start of treatment, rGH dose, but few data are available regarding the predictive values of pretherapeutic data on growth response.

Objective and hypotheses: The main objective of this study is to identify predictive factors of rGH response in children born SGA with specific focus on clinical and biological data, especially regarding weight evolution, during the first years of life before the onset of treatment.

Method: This is retrospective and monocentric study in hospital of Nancy. rGH response is defined by variation of height DS measured at 1, 2 years of treatment, at the end of treatment and at final adult height. Clinical and biological data before and during GH treatment were collected in files of treated children. Regression models were performed.

Results: 108 children born SGA received GH treatment in Nancy, 91 patients were included. Amplitude of rGH response at final adult height is significantly positively correlated with pretherapeutic cholesterol ($r = 1,64$; $p = 0,0341$), not significantly with HDL cholesterol ($r = 3,13$; $p = 0,0705$), significantly negatively correlated with pretherapeutic cortisol ($r = -0,02$; $p = 0,0217$), and with T4 ($r = -0,31$; $p = 0,0417$) in bivariate analysis. At 2 years of treatment, rGH response is significantly positively correlated with TSH before onset of treatment ($r = 1,1$; $p = 0,0204$) in multivariate analysis. No statistical correlation was found with weight evolution first years of life.

Conclusion: This study highlights potential implication of thyroid, adrenal function and lipid profil on rGH response in children born SGA. Absence of association with weight evolution may be due to a lack of statistical power, further studies with larger size are needed.

VU

NANCY, le **24 mai 2016**
Le Président de Thèse

NANCY, le **27 mai 2016**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Bruno LEHEUP

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9121

NANCY, le **31 mai 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME LA THESE

Introduction : Bien que de nombreuses études aient démontré l'efficacité d'un traitement par hormone de croissance recombinante (rGH) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA), il existe une grande variabilité dans la réponse entre les patients. Plusieurs facteurs prédictifs de réponse à la rGH ont déjà été décrits dans la littérature tels que l'âge au début du traitement, la dose de rGH ou encore la taille cible parentale. Mais peu de données existent concernant la valeur prédictive des données préthérapeutiques sur la réponse à la rGH.

Matériel et Méthodes : L'objectif principal de l'étude est d'identifier les facteurs prédictifs de la réponse à la rGH chez les enfants nés SGA, avec un intérêt particulier pour les données cliniques et biologiques avant l'initiation du traitement et notamment l'évolution pondérale au cours des premières années de vie. Il s'agit d'une étude monocentrique, restrospective réalisée au CHU de Nancy. La réponse à la rGH est définie par la variation de déviation standard (DS) pour la taille après 1, 2 ans de traitement, à l'arrêt du traitement et à la taille finale adulte. Des analyses de régression uni et bivariées sont réalisées.

Résultats : 108 enfants nés SGA ont été traités par rGH à Nancy, 91 patients ont été inclus. A 2 ans de traitement, la réponse à la rGH est positivement corrélée au taux de TSH préthérapeutique ($r = 1,1$; $p = 0,0204$) en analyse multivariée et en analyse bivariée ($r = 0,09$; $p = 0,0449$). La réponse à la rGH une fois la taille finale atteinte est significativement positivement associée au taux de cholestérol préthérapeutique ($r = 1,64$; $p = 0,0341$) et négativement associée au taux de cortisol préthérapeutique ($r = -0,02$; $p = 0,0217$) et au taux de T4 ($r = -0,31$; $p = 0,0417$) en analyse bivariée. Aucune association significative n'est mise en évidence avec l'évolution pondérale au cours des premières années de vie.

Discussion : Cette étude met en avant le rôle du fonctionnement thyroïdien, surrénalien et métabolique dans la réponse à la rGH chez les enfants nés SGA via un possible mécanisme de programmation foetale.

Titre en anglais : Endocrine and metabolic parameters before onset of rGH treatment: potential predictive factors of rGH response in children born SGA? Results from cohort of Nancy

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2016

MOTS-CLES: Hormone de croissance - Nés petits pour l'âge gestationnel- RCIU - Croissance

INTITULE ET ADRESSE:

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
