CHAPITRE IV

LE DEFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE CHEZ L'ENFANT: DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

PR. NORA SOUMEYA FEDALA

Le déficit en hormone de croissance (GHD) est défini par une carence totale ou partielle de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse. La prévalence exacte de cette affection est inconnue en Algérie. En Europe et aux Etats-Unis, elle est diversement estimée et varie entre 1/4000 et 1/10 000. Cette grande variation dans la prévalence s'explique par le polymorphisme clinique, les limites des tests de stimulations pharmacologiques de stimulation de la GH, les problèmes d'interprétation de la valeur seuil diagnostique variable d'un pays à un autre, la mauvaise reproductibilité des tests pharmacologiques de stimulation de la GH et l'absence de critère diagnostique ou clinique de certitude.

1. LES DONNEES AUXOLOGIQUES ET CLINIQUES :

Le diagnostic de GHD repose sur un faisceau d'éléments auxologiques, cliniques et d'explorations paracliniques biologiques et radiologiques.

Les données anamnestiques

Les antécédents personnels de traumatisme crânien (lors d'un accouchement dystocique ou dans la petite enfance), la notion de chirurgie hypothalamo-hypophysaire ou d'irradiation cérébrale, la présence d'une affection susceptible d'entraîner un dysfonctionnement hypophysaire ainsi que l'existence de formes familiales présentent une grande valeur d'orientation diagnostique mais aussi étiologique.

Les manifestations cliniques du GHD chez l'enfant traduisent le défaut métabolique et/ou le défaut d'action trophique de la GH ; Elles dépendent aussi de son caractère congénitale ou acquis et de la profondeur du déficit.

Les signes et symptômes qui conduisent au diagnostic différent en fonction de l'âge du sujet :

A la période néonatale :

Seuls les déficits en GH profonds et /ou associés à d'autres déficits antéhypophysaires sont symptomatiques. **La taille et le poids de naissance** sont **généralement normaux** en rapport avec l'âge gestationnel et la naissance a lieu à terme.

Chez le nouveau-né [1,2]

Les manifestations cliniques se résument à **l'hypoglycémie** ; Celle-ci est la manifestation principale puisqu'elle constitue 80% des motifs de consultation. En effet le rôle métabolique de la GH est important à cette période de la vie. Les hypoglycémies apparaissent après un jeûne court (avant la tétée, le matin au réveil). Elles surviennent en raison du déficit de lipolyse secondaire au déficit en GH qui limiterait la disponibilité des acides gras libres et des corps cétoniques comme substrats énergétiques. L'hypoglycémie, même si elle est profonde, est souvent frustre ou atypique du fait d'une maturation corticale incomplète à cet âge ;Elle peut se traduire par une hypotonie, une somnolence, une hypothermie, des difficultés de succion, des pauses respiratoires voir une bradycardie ; Les convulsions, classiques en cas d'hypoglycémie chez les plus grands peuvent ne pas être présentes ;Coma et décès restent possibles .Les hypoglycémies prolongées, même infra cliniques peuvent être à l'origine d'un retard moteur et intellectuel définitif

Lorsque le déficit en GH est associé à d'autres déficits antéhypophysaires, un certain nombre de signes peuvent co-exister :

- **L'ictère** prolongé est présent dans 40% des formes néonatales ; Sa présence doit faire évoquer un déficit corticotrope associé ou thyréotrope.
- **Le micropénis** défini par une verge dont la longueur est inférieure à 25 mm après désenfouissement chez le nouveau-né à terme, constitue un autre motif de consultation à cette période de la vie. Il est présent chez la moitié des garçons diagnostiqués à cet âge
- **La cryptorchidie** uni ou bilatérale associée ou non à un micropénis, lorsqu'elle existe fait évoquer un déficit gonadotrope

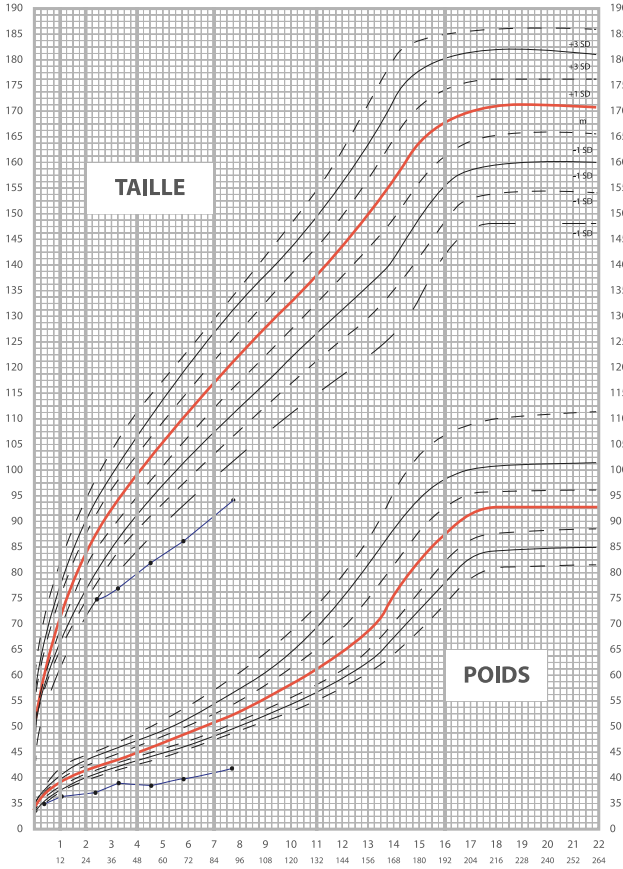
Certaines **malformations congénitales** peuvent s'associer au déficit en GH : colobome rétinien, strabisme, nystagmus, cécité par dysplasie septo-optique, ou encore malformations de la ligne médiane telles que la fente labiale ou labiopalatine, l'incisive unique, la sténose des sinus pyriformes et la hernie ombilicale.

Ces malformations constituent des marqueurs néonataux de GHD et sont très utiles au dépistage précoce de l'affection

Chez le nourrisson et l'enfant [3,4,5] :

La date d'apparition du retard statural est variable. Dans les formes **congénitales complètes**, le ralentissement de la croissance devient apparent à partir de 6 à 12 mois. La vitesse de croissance peut être réduite à 3 cm/an ! Cette perte staturale progressive aboutit à une taille nettement inférieure à

Ralentissement de la vitesse de croissance



-2DS par rapport à la taille moyenne pour l'âge et à la taille cible génétique.

Lorsque le **GHD est acquis**, le ralentissement de la vitesse de croissance est souvent brutal et la cassure de la courbe de croissance est franche.

Dans les formes sévères et à début relativement précoce, l'aspect physique est caractéristique ; Il existe un développement normal de la voûte crânienne contrastant avec une insuffisance de développement du massif facial. Le périmètre crânien est généralement normal pour l'âge. Le visage est rond et poupin, le front est haut et bombé, le nez est ensellé à sa base et fin à son extrémité et le menton est peu développé.

Figure 1 : A 11 ans présente un déficit en hormone de croissance complet responsable d'un nanisme : Taille correspondant à celle d'un enfant âgé de 4 ans.

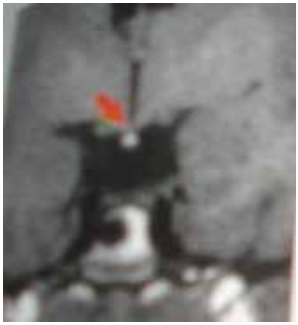
Visage poupin avec ensellure nasale élargissement du massif frontal

Figure 2 : 11 ans présente un déficit en hormone de croissance complet responsable d'un nanisme : Taille correspondant à celle d'un enfant âgé de 4 ans.

Au niveau du tronc, il existe une adiposité excessive en particulier au niveau de la paroi abdominale. Les muscles sont par contre peu développés et il existe souvent une acromicrie. La peau est fine, les cheveux sont soyeux, la voix est fluette. Il existe également un retard dentaire parallèle au retard statural.
L'évolution est marquée par un vieillissement rapide du visage et de la peau.

Figure 3 : Le déficit en hormone de croissance non traité conduit à un nanisme à l'âge adulte.

Figure 4 : Le syndrome d'interruption de la tige pituitaire observé en IRM.



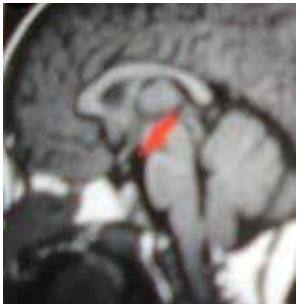
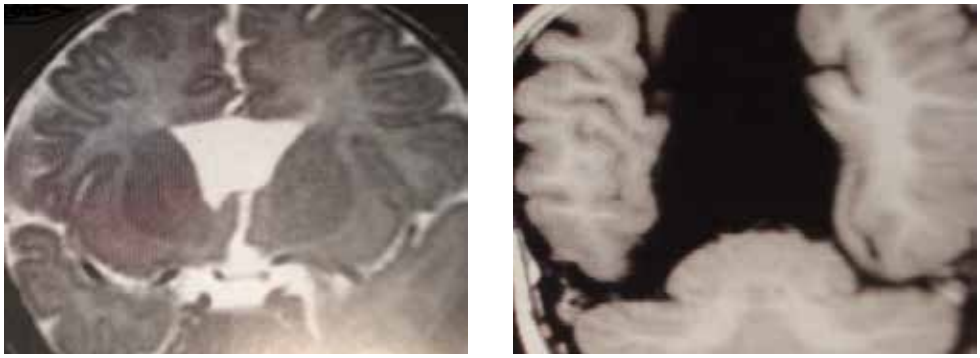


Figure 5 : Le syndrome de la post hypophyse ectopique peut s'accompagner d'autres malformations touchant diverses structures cérébrales médianes (Septum lucidum, prosencéphalie, corps calleux…) : C'est le syndrome de la ligne médiane ; D'autres anomalies malformatives extra crâniennes de la ligne médiane peuvent se voir : Division labio palatine, hernie ombilicale, micro pénis, anomalies des incisives …



Dans **les formes tardives et/ ou partielles**, le tableau clinique est moins caractéristique. Il se limite souvent au retard statural et osseux.
Le développement psychomoteur des enfants atteints de GHD est habituellement normal ; Lorsqu'il y a un retard mental, il est dû soit aux malformations endocrâniennes congénitales qui peuvent s'y associer, soit aux hypoglycémies méconnues itératives et /ou à l'hypothyroïdie congénitale centrale associée non traitées. La puberté est souvent différée dans les formes à début précoce et non traitées. Elle s'accompagne alors d'une poussée staturale insuffisante. Cependant son déroulement s'effectue normalement par la suite.

2. LES DONNEES PARACLINIQUES :

2.1. Exploration de l'axe GH/IGFs :

2.1.1. Les tests de stimulation pharmacologiques de la GH :

La sécrétion de GH est pulsatile et comporte des pics d'horaire imprévisibles séparés par des périodes durant lesquelles les taux sont bas voir indétectables. Il est donc impossible de se baser sur les dosages statiques pour différencier la fonction somatotrope normale de la fonction somatotrope déficitaire.
De ce fait de nombreux stimuli ont été utilisés comme agents permettant d'évaluer la sécrétion de GH. La plupart sont des stimuli **pharmacologiques**.
On a recours à deux tests de stimulation pharmacologique de la GH (un test simple et un test couplé utilisant deux agents pharmacologiques [6,7] ***(Tableau 1)***.

Tableau 1 : Principaux tests pharmacologiques de stumulation de la GH Protocole.

HYPOGLYCEMIE INSULINIQUE	IV	- 0 ,1 µ/kg rapide en bolus - Nadir glycémique < 0,45 g/l. - GH – glycémie 0, 15, 30, 45, 60, 90 minutes.
ORNITHINE	IV	- ORNITHINE HYDROCHLORIDE : 15 g/m2 en IV en 30 mn. - GH : - 60, 0, 60, 30, 60, 90, 120
CLONIDINE	Oral	- 0,15 mg/m2 orale. - GH = - 60, 0, 30, 60, 90, 120 minutes.
L DOPA	Oral	- 125 mg (poids < 15 kg). - 250 mg (15 – 30 kg). - 500 mg (> 30 kg). - GH = - 60, 30, 60, 90, 120, 180 minutes.
ARGININE INSULINE	IV	- Chlorhydrate d'arginine 0,5 g/kg en 30 minutes. - Insuline à 90 minutes. 0,1 u/kg - GH : - 60, 0, 30, 45, 60, 110, 120, 135, 150, 180 minutes. - Glycémie : 90, 110, 120, 135, 150, 180 minutes.
GLUCAGON + PROPRANOLOL BETAXOLOL	IM Oral	- Propranolol orale 0,75 mg/kg (Max 40 kg). - Ou Bétaxolol oral 0,25 mg/kg (max 20 kg) et glucagon 1 mg. - GH et glycémie = -60, 0, 30, 90, 120, 150, 180 minutes.
CLONIDINE + BETAXOLOL	Oral	- Clomidine 0,15 mg/m2. - Betaxolol : 0,25 mg/kg (max 20 kg) - GH : -60, 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 minutes.
GLUCAGON (IM)		- 1 mg (0,1/kg). - GH, Glycémie :-60,0,30,90,120,150,180.

En Algérie, les tests disponibles sont le test au glucagon-propanolol et le test à l'hypoglycémie insulinique.

Cependant, ces épreuves ne sont pas dénuées d'inconvénients comme leur mauvaise reproductibilité, et le problème de spécificité et de standardisation du dosage. De ce fait, il est recommandé :

- D'étalonner tous les dosages contre le standard de GH recombinante IS 98 /574 qui ne reconnaît que la GH 22 Kda active).
- De rendre impérativement les **résultats en mu/l** par dosage radio immun-métrique et non en ng/ml et ug/l.
- De faire des prélèvements sur tube sec et mesurer la GH sur sérum et non plus sur plasma.
- D'uniformiser les résultats et les valeurs limites ou seuil déterminant le déficit en GH à 10 mui/l.
- De conclure à :
  * L'absence de déficit en GH lorsque le pic de GH est supérieur à 20 mui/l après un seul test de stimulation
  * Au **déficit complet** en GH devant un pic de **GH inférieur à 10 mui/l.**
  * Au déficit partiel en GH lorsque le pic de GH est compris entre 10 et 20 mui/l.

Pour retenir le diagnostic de déficit somatotrope, il faut que deux tests successifs et différents soient négatifs.

Il est recommandé de commencer par le test le moins dangereux (Risque d'hypoglycémie) et le plus performant au terme d'intensité de réponse.

En Algérie, le test au glucagon est utilisé comme premier test du fait de la non disponibilité des acides aminés (préférés chez le jeune enfant en raison de leur innocuité) : Arginine, Ornithine…

Il est conseillé de le réaliser chez l'enfant ayant un poids de 10 kg au moins.

Une variabilité de la réponse somatotrope est observée fonction de l'âge, du stade pubertaire, du poids et de l'action des stéroïdes sexuels.

Les réponses GH aux tests provocateurs sont émoussées chez les enfants obèses ou en surpoids, et les valeurs maximales diminuent avec l'augmentation de l'IMC. Contrairement aux adultes, les modifications liées à l'obésité aux critères de diagnostic chez les enfants sont indéterminées.

Il est suggéré de sensibiliser les tests (priming) par les stéroïdes sexuels avant le test provocateur de GH chez les garçons prépubères de plus de 11 ans et chez les filles prépubères de plus de 10 ans. La sensibilisation du test se fait **chez les garçons et les filles avec 2 mg (1 mg pour un poids corporel <20 kg) de β-estradiol (pas d'éthinylestradiol) par voie orale chacun des 2 soirs précédant le test.** Alternativement, les garçons peuvent être imprégnés avec de la testostérone intramusculaire (50-100 mg d'une formulation retard administrée 1 semaine avant le test) [8].

En fait différentes techniques de dosage de GH sont utilisées. Ce sont toutes de nature imnométriques (sandwich), radiomarquées ou enzymatiques. Depuis 1955, différents standards internationaux ont été mis à disposition. Le dernier standard international est préparé par biologie moléculaire, il s'agit du 98/574 (GH recombinante). Le problème posé est que les résultats des opérations du contrôle de qualité montrent des coefficients de variation intertrousses très élevés quelques soit la concentration des échantillons. En outre, depuis de nombreuses années, il est reconnu que d'importantes variations peuvent être observées selon les trousses utilisées. Pour cette raison, plusieurs études européennes et internationales ont été menées et des recommandations ont été diffusées pour améliorer le diagnostic et le traitement du GHD. Parmi ces recommandations, l'étalonnage de tous les dosages contre le standard de GH recombinante IS 98/574 et la nécessité que le facteur de conversion mU/l-ng/ml soit correct (celui préconisé par l'OMS pour le 98/574, c'est-à-dire 1ng=3μU).

À Partir de là, la recommandation de rendre les résultats en mU/l ou en ng/ml n'est plus indispensable dans la mesure où le facteur de conversion est bien rappelé dans la notice et est le même quelques soit la technique utilisée.

2.1.2. Autres explorations hormonales :

- Cas particulier du nouveau-né :

A la période néonatale, les productions hormonales hypophysaires sont fortes et suivent une dynamique particulière en évoluant le plus souvent rapidement dans les premiers jours. La concentration médiane de GH chez les nouveau-nés de moins de 5 jours est de 16,4 μg / L avec un intervalle de confiance à 95% de 7 à 39,4 μg / L.

En pratique, des taux de GH de base inférieure à 5 ug/l avant 7 jours de vie sont en faveur d'un déficit en GH [9].

- Le dosage des IGFs et de leur protéine porteuse :

La combinaison des tests de stimulations avec la mesure de l'IGF1 et de l'IGFBP3 permet d'améliorer la spécificité diagnostique en tenant compte des données anamnestiques et cliniques [10] :

-L'IGFs :

L'IGF1 médiateur de la GH au niveau tissulaire est un bon marqueur de l'activité de la GH. Il a une valeur informative sur un prélèvement ponctuel. Cependant, les taux circulants sont très dépendants de l'âge et de l'état nutritionnel. Les valeurs sont plus basses chez les nouveau-nés hypotrophiques. A la période post natale, l'IGF1 s'abaisse de 25 % au cours des premiers jours de vie puis s'élève à nouveau entre une semaine et un mois. Les valeurs sont très basses chez les jeunes enfants avec un chevauchement entre la normalité et la pathologie. Les valeurs de l'IGF1 sont également abaissées en cas de malnutrition, de pathologie hépatique, d'hypothyroïdie, de diabète sucré et en cas d'insuffisance rénale. De plus, il existe des valeurs basses chez les enfants ayant une petite taille constitutionnelle ou familiale.

La technique de dosage recommandée est l'immuno-analyse, l'interprétation de ce dosage doit tenir compte des valeurs de références établies en fonction de l'âge et de l'ethnie [11,12].

- L'IGFBP3 :

L'IGFBP3 est la principale protéine porteuse de l'IGF1 dans le sang. C'est un meilleur marqueur du déficit somatotrope comparé à l'IGF1 surtout avant un an car il ne dépend pas de l'état nutritionnel. Les concentrations au niveau du cordon chez les nouveau-nés à terme sont de 1,5 +/- O,5 ng/l. Elles augmentent entre la naissance et 3 mois jusqu'à 2,3 +/- 0,4 mg/l et varie peu jusqu'à l'âge de 1 an.
Des concentrations d'IGFBP3 inférieures à 0,7 ng/l à la naissance et inférieur à 1 ng/l entre 3 mois et 2 ans correspondant approximativement à la limite de -2 DS sont évocateurs de déficit en GH [11,12].

- L'exploration neuroradiologique par résonance magnétique de la région hypothalamo-hypophysaire (IRM H-H) :

L'imagerie par résonance magnétique est un élément du diagnostic de GHD. Elle permet de détecter une anomalie organique de la région H-H qui permet de confirmer le diagnostic de déficit en GH lorsque les éléments cliniques et biologiques ne sont pas très en faveur. L'IRM permet d'objectiver des lesions de type tumoral, infiltratif (histiocytose, plus rarement hypophysite ou sarcoïdose) ou malformatif de la région H-H (hypoplasie hypophysaire et/ou interruption de la tige pituitaire et/ou ectopie de la post hypophyse [13] ***(figure 4, 5 et 6)***.

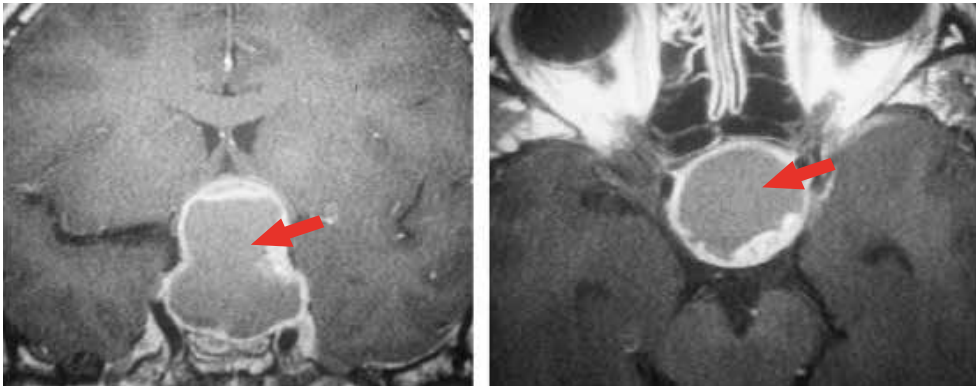
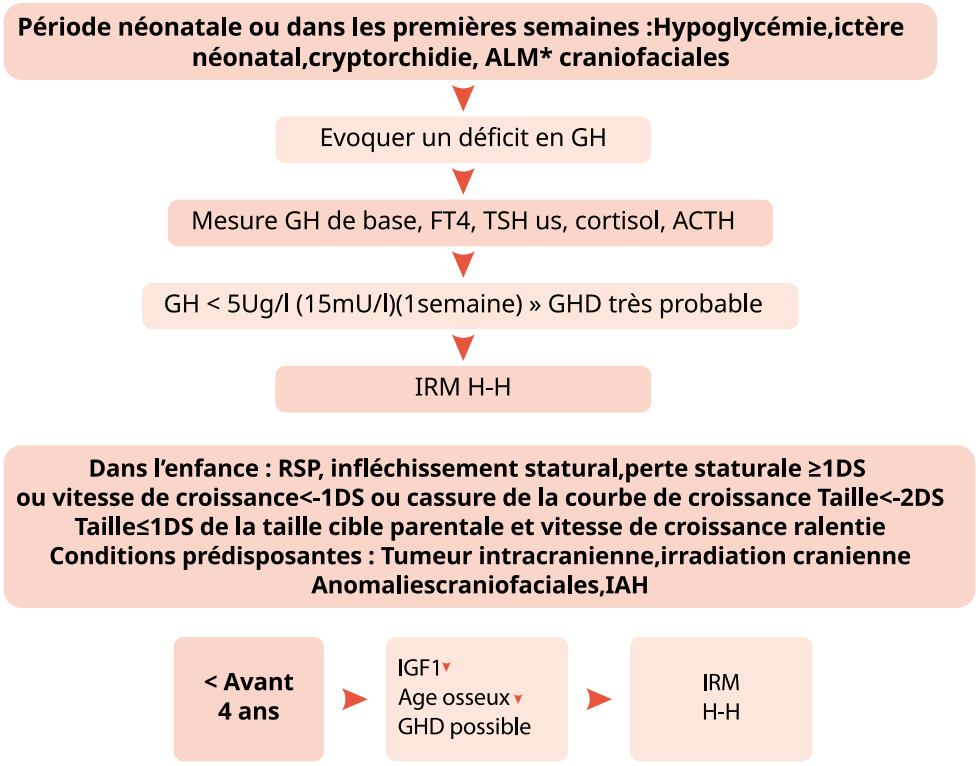


Figure 6 : Craniopharyngiome endo et supra sellaire.

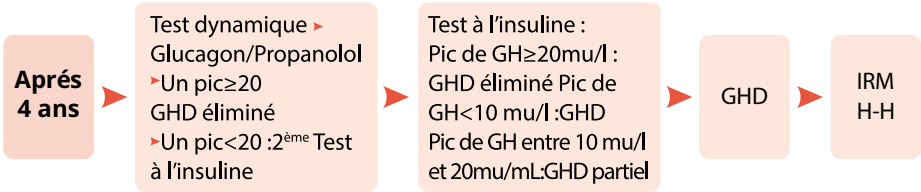
La démarche diagnostique proposée devant un retard de croissance chez l'enfant est la suivante ***(figure 7)*** :

Figure 7 : Arbre décisionnel dans le diagnostic de GHD chez l'enfant



REMARQUE :
Il est suggéré que le GHD dû à un hypopituitarisme congénital peut être diagnostiqué sans test provocateur formel de GH chez un nouveau-né souffrant d'hypoglycémie qui n'atteint pas une concentration sérique de GH supérieure à 5 µg / L(15Mu/l) et présente un déficit d'au moins une hormone hypophysaire supplémentaire et / ou de la triade d'imagerie classique de syndrome de la post hypophyse éctopique (hypoplasie hypophysaire , post hypophyse ectopique , tige anormale) [9].

Une faible concentration de GH au moment de l'hypoglycémie spontanée est à elle seule insuffisante pour diagnostiquer le GHD.



3. LE TRAITEMENT DU DEFICIT EN GH CHEZ L'ENFANT :

Le traitement par l'hormone de croissance biosynthétique doit être commencé dès que le diagnostic de déficit en hormone de croissance est posé et ce d'autant plus rapidement que le patient est jeune. Le traitement doit être débuté sans attendre les résultats de l'exploration diagnostique chez le nouveau-né et le nourrisson chez qui les signes métaboliques (hypoglycémie) sont au premier plan.
La dose habituellement utilisée chez l'enfant est de **0,025 à 0,035 mg/kg/j**. Elle correspond à la production endogène de l'hormone de croissance.
Chez le nouveau-né et le nourrisson, une posologie théorique de **0,17 à 0,24 mg/semaine** est conseillée ; Afin de prévenir les hypoglycémies, il est recommandé de ne pas descendre au-dessous de 0,17 - 0,2 mg/ 24h ou 0,33 mg/kg/j est administré.
La prédominance nocturne de la sécrétion endogène d'hormone de croissance explique que son administration par voie sous cutanée quotidiennement (7 jours sur 7) est recommandée en vespérale.
L'efficacité du traitement peut être évaluée à court terme sur la concentration d'IGF1 plasmatique et à moyen terme sur la vitesse de croissance.
La réponse immédiate de l'IGF1 (24h à 5 jours) est un bon indicateur de la réceptivité à l'hormone de croissance. L'effet de la dose est maximal aux doses faibles et moyennes (entre 0,025 et 0,035 mg/kg) et aux doses très élevées, il tend vers un plateau.
Au cours des six premiers mois de traitement, la vitesse de croissance s'accélère en général, supérieure au double de la vitesse pré thérapeutique et nettement supérieure à la vitesse de croissance physiologique pour l'âge (+ 2DS pour l'âge) ; C'est la phase de **rattrapage** statural qui va durer 2 à 3 ans et dont l'effet est d'amener le patient dans son couloir de taille cible (taille +/- 1,5 DS). La trajectoire de croissance est habituellement régulière sous un traitement bien conduit.
La recherche des facteurs prédictifs de l'effet thérapeutique de la GHr a permis de retrouver une corrélation positive entre la taille finale, la dose utilisée et la taille parentale. Lorsque le traitement substitutif par GHr est introduit tardivement, le rattrapage statural est faible et insuffisant.
Ces résultats soulignent la nécessité absolue d'un diagnostic et d'une prise en charge **précoce**.
L'effet de traitement par la GHr est plus important lorsque le déficit est sévère et à début précoce et en cas de déficits organiques, ou associés à une anomalie structurelle de la région antéhypophysaire [14,15].

- Surveillance et tolérance du traitement :

La tolérance pendant le traitement est globalement considérée comme favorable.
Il est néanmoins important, dans la démarche de prescription des traitements par l'hormone de croissance de détailler les effets secondaires possibles et la surveillance spécifique visant à les détecter [16,17,18,19].

-Diabète et intolérance au glucose :

Il est conseillé de surveiller de façon semestrielle puis annuelle la tolérance glucosée par la mesure de la glycémie ou de l'HBA1C chez les sujets à risque de développer un diabète sucré (syndrome de Turner, patients obèses, syndrome de Prader Willi ...)

-L'hypertension intracrânienne bénigne

Elle correspond à la rétention hydro sodée induite par la mise en route du traitement et s'observe environ 1/1000 enfants traités par l'hormone de croissance. Il semblerait qu'elle survienne surtout dans les déficits sévères en GH. Le tableau clinique comporte des céphalées et un œdème papillaire au fond d'œil, elle impose l'arrêt du traitement qui peut être repris à dose très progressivement croissante.

-Complications orthopédiques :

Un risque modérément accru d'épiphysiolyse des têtes fémorales ou d'aggravation de scoliose a été rapporté. Ceci est particulièrement observé chez les sujets à risque (syndrome de Turner, syndrome de Prader Willi). Une surveillance régulière des symptômes évocateurs tels que des douleurs à la hanche

et / ou au genou et des changements de démarche est conseillée et, si elle est positive, un examen physique attentif, une imagerie et une consultation orthopédique spécialisée sont recommandés.

-Récurrence tumorale :

Les suivis longitudinaux de grandes séries d'enfants ayant un déficit en Gh secondaire au traitement d'un cancer et mis sous Gh n'ont pas démontré d'augmentation du risque de récurrence tumorale. Il faut néanmoins préciser que le traitement ne doit pas être entrepris en cas de tumeur évolutive.
En cas de résection tumorale partielle (cas du craniopharyngiome par exemple), il est recommandé de s'assurer de la stabilité du reliquat pendant un an avant d'envisager le traitement.

- Dans les rares cas où un enfant atteint de GHD présente une affection associée avec un risque intrinsèque accru de malignité (par exemple, neurofibromatose-1, syndrome de Down, syndrome de Bloom, anémie de Fanconi, syndrome de Noonan et anémie de Diamond-Blackfan), il est recommandé de fournir des conseils concernant le manque de preuves concernant l'effet de la GH sur le risque de malignité dans ces groupes.[8bis]

-Il est recommandé de réévaluer les axes surrénalien et thyroïdien après le début du traitement par GH chez les patients dont la cause de GHD est associée à de possibles déficits hormonaux hypophysaires multiples ***(MPHD)*** [9].
Il faut aussi envisager d'augmenter les doses d'hydrocortisone et / ou de lévothyroxine chez les patients déficitaires en ces hormones.

4. CONCLUSION :

- Le déficit en hormone de croissance (GH) est une cause rare de retard de croissance qu'il faut savoir reconnaitre et traiter précocement. Il peut être isolé ou associé à un hypopituitarisme partiel ou généralisé.
- Les causes comprennent des troubles congénitaux (y compris génétiques) et un certain nombre d'anomalies hypothalamiques et/ou hypophysaires acquises principalement tumorales.
- Le déficit en GH provoque une petite taille ; de nombreuses autres manifestations peuvent être présentes en fonction de la cause.
- Le diagnostic se base sur une association de données cliniques, biologiques et radiologiques. Les tests de provocation de la libération de GH sont indispensables.
- Le traitement repose sur la GH recombinante.

5. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

1. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Turton JP, Cole TJ, Preece MA, Dattani MT: The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63:223-231.

2. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz AR: Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2219-2226.

3. Martin M, Wilkins L: Pituitary dwarfism: diagnosis and treatment. J Clin Endocrinol Metab 1958;18:679-693.

4. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM: Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4649-4654.

5. Deal C, Hasselmann C, Pfaffle RW, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Shavrikova EP, Cutler GB Jr, Blum WF: Associations between pituitary imaging abnormalities and clinical and biochemical phenotypes in children with congenital growth hormone deficiency: data from an international observational study. Horm Res Paediatr 2013;79:283-292.

6. Carel JC, Tresca JP, Letrait M, Chaussain JL, Lebouc Y, Job JC, Coste J: Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: a population register-based study. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2117-2121.

7. Clemmons DR: Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. Clin Chem 2011;57:555-559.

8. Martinez AS, Domene HM, Ropelato MG, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, Heinrich JJ: Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4168-4172

8bis. Bayle M, Chevenne D, Dousset B, Lahlou N, Le Bouc Y, Massart C, Noel M, Porquet D, Salles JP, Sault C, Souberbielle JC. Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance. Ann Biol Clin, vol. 62, n°2, mars-avril 2004

9-Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz AR: Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2219-2226.

10. Grimberg A. · DiVall S.A. · Polychronakos C. · Allen D.B. · Cohen L.E. · Quintos J.B. Rossi W.C. Feudtner C. Murad M.H. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency .Horm Res Paediatr 2016;86:361-397

11. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG: Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2089-2098

12. H Mitchell, M Dattani,V Nanduri, P Hindmarsh, M Preece, and C Brook Failure of IGF-I and IGFBP-3 to diagnose growth hormone insufficiency Arch Dis Child 80(5); 1999

13. M Maghnie , S Ghirardello, E GenoveseMagnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in childrensuspected of hypopituitarism: who, how and when toinvestigate .J Endocrinol Invest 2004 May;27(5):496-509

14. Cutfield W, Lindberg A, Albertsson Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P: Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. Acta Paediatr Suppl 1999;88:72-75.

15. Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, Bastie-Sigeac I, Chaussain JL, Coste J: Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. BMJ 2002;325:70.

16. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P: Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. Horm Res 2007;68(suppl 5):41-47.

17. Mostoufi-Moab S, Isaacoff EJ, Spiegel D, Gruccio D, Ginsberg JP, Hobbie W, Shults J, Leonard MB: Childhood cancer survivors exposed to total body irradiation are at significant risk for slipped capital femoral epiphysis during recombinant growth hormone therapy. Pediatr Blood Cancer 2013;60:1766-1771.

18. Vedi A, Neville K, Johnston K, Saravanja D, Cohn RJ: Slipped capital femoral epiphyses after total body irradiation. Pediatr Blood Cancer 2014;61:1140.

19. Kim JY, Rosenfeld SR, Keyak JH: Increased prevalence of scoliosis in Turner syndrome. J Pediatr Orthop 2001;21:765-766.

20. Raman S, Grimberg A, Waguespack SG, Miller BS, Sklar CA, Meacham LR, Patterson BC: Risk of neoplasia in pediatric patients receiving growth hormone therapy - a report from the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2192-2203.