



Traitement par hormone de croissance : phase de transition de l'enfance à l'âge adulte

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 426-31

S. Fatio
M. Dirlewanger
C. A. Meier
V. Schwitzgebel

Drs Valérie Schwitzgebel
et Mirjam Dirlewanger
Service d'endocrinologie et diabétologie
pédiatrique
Département de pédiatrie

Drs Sandra Fatio et Christoph A. Meier
Unité d'endocrinologie
Service de diabétologie, endocrinologie
et nutrition
Département de médecine interne
Hôpitaux universitaires de Genève
1211 Genève 14
Valerie.Schwitzgebel@hcuge.ch
Mirjam.Dirlewanger@hcuge.ch
Sandra.Fatio@hcuge.ch
Christoph.Meier@hcuge.ch

Growth hormone treatment : pediatric to adult clinic transition

The diagnosis of GH deficiency is difficult to establish: clinical, radiological and hormonal data are combined to suspect the disease. GH stimulation tests are an essential part of the evaluation, although the cut-off values are determined arbitrarily. There are different stimulation tests. Their use depends on the patient's age. Once the diagnosis is ascertained, the treatment is started and maintained until the end of statural growth. The persistence of GH deficiency needs to be confirmed during the transition phase. If required, GH treatment can be continued until the achievement of peak bone mass. Thereafter the benefit of continuing GH treatment are mainly related to the quality of life. The long term effects on cardiovascular morbidity/mortality are not demonstrated.

Le déficit en hormone de croissance (GH) est difficile à diagnostiquer. L'ensemble des données cliniques, radiologiques et hormonales le font suspecter. Les tests de stimulation de la GH font partie de l'évaluation, leurs valeurs seuils ont été établies arbitrairement. Il existe de nombreux tests, dont l'utilisation est différente en fonction de l'âge. Une fois le diagnostic établi par deux tests, le traitement est poursuivi jusqu'à la fin de la croissance. La phase de transition est caractérisée par la nécessité de réévaluer la persistance du déficit en GH. Dans ce cas, le traitement peut être poursuivi quelques années afin de permettre l'obtention du pic de masse osseuse. A l'âge adulte, d'autres bénéfices semblent exister. L'impact du traitement sur la morbidité/mortalité est inconnu.

INTRODUCTION (tableau 1)

La période de transition est définie comme la période survenant après l'accomplissement de la croissance linéaire, mais avant l'atteinte de la maturité somatique et psychologique complète.¹ Cette période est capitale dans le suivi d'un enfant/adolescent tout particulièrement en cas d'atteinte endocrinienne. Beaucoup de changements surviennent dans de multiples systèmes durant cette phase, tout particulièrement au niveau de l'axe somatotrope et de la reproduction.

L'hormone de croissance (GH) n'influence pas seulement la croissance, mais également la composition corporelle, la densité osseuse, le bien-être pour ne citer que les principaux. L'approche initiale de la substitution par GH ne s'intéressait qu'à la croissance et se terminait une fois la taille adulte atteinte. Mais le suivi des enfants avec déficit en GH (GHD) a

révélé la nécessité de définir les facteurs permettant de prédire la persistance d'un GHD à l'âge adulte et la nécessité de poursuivre le traitement.

Le but de cette revue est de revoir la physiologie de l'axe somatotrope, l'étiologie du déficit en GH chez l'enfant, son traitement avec ses bénéfices et complications à long terme. Nous discuterons également des bénéfices du traitement chez l'adolescent ou le jeune adulte présentant la persistance d'un déficit en GH.

PHYSIOLOGIE DE L'AXE SOMATOTROPE (figure 1)

L'hormone de croissance (GH) est sécrétée par l'antéhypophyse après stimulation par la GHRH (*GH releasing hormone*). Elle est inhibée par la somatostatine. Le site de production de la GHRH est le noyau arqué de l'hypothalamus, alors que les sites de synthèse de la somatostatine sont les noyaux paraventriculaires. La sécrétion de ces deux hormones hypothalamiques est régulée par un réseau neuronal complexe. Une grande variété de neurotransmetteurs (adrénergiques, dopaminergiques, sérotoninergiques et cholinergiques) interagit avec les récepteurs spécifiques, exerçant un effet agoniste ou antagoniste sur les sites de production de ces peptides hypothalamiques. La modification du niveau de sécrétion de



Tableau 1. Tableau synonymes et abréviations

GH STH	<i>Growth Hormone</i> <i>Somatotrope Hormone</i>	Hormone de croissance Hormone somatotrope
GHD	<i>Growth Hormone</i> <i>Deficiency</i>	Déficit en hormone de croissance
GHRH	<i>Growth Hormone-</i> <i>Releasing Hormone</i>	Somatolibérine
GHIRH SRIF	<i>Growth Hormone Release-</i> <i>Inhibiting Hormone</i> <i>Somatotropin Release-</i> <i>Inhibiting factor</i>	Somatostatine
IGF-1	<i>Insulin Like Growth</i> <i>Factor-1</i>	Somatomédine C
IGF-BP3	<i>IGF- Binding Protein 3</i>	Protéine de liaison de l'IGF
rhGH	<i>Recombinant Human</i> <i>Growth Hormone</i>	Hormone de croissance recombinante

GHRH et/ou somatostatine va entraîner une modification de la sécrétion pituitaire de GH. Certains facteurs, comme l'IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor-1*), la ghrelina (un peptide d'origine gastrique), ou les acides gras libres agissent directement sur la sécrétion de GH.² Par un rétrocontrôle négatif la GH va induire la sécrétion de la somatostatine.

La GH est une protéine d'environ 190 acides aminés, circulant sous une forme de 20 et 22 kD, qui peut stimuler la croissance de nombreux tissus en particulier le cartilage de croissance. Elle augmente la synthèse des protéines et diminue leur catabolisme, elle stimule la lipolyse et induit une résistance à l'insuline.³ Au niveau périphérique, sous l'effet de la GH, le foie produit une protéine, l'IGF-1 (anciennement appelée somatomédine C) qui, en se liant à des protéines de liaison, dont l'IGF-BP3 (*IGF-binding protein 3*) participe à la stimulation de la prolifération des chondrocytes et la croissance épiphysaire. L'IGF-BP3 est également sous l'influence de la GH.

DÉFINITION DU DÉFICIT EN GH ET ÉTIOLOGIES

Le diagnostic du déficit en GH (GHD) est fait par l'ensemble des données auxologiques, cliniques, génétiques, radiologiques, métaboliques et hormonales. Une évaluation fine est effectuée selon les paramètres de croissance (taille inférieure à -2DS, vitesse de croissance inférieure à -1DS, infléchissement du chenal de croissance), l'examen clinique (répartition du tissu adipeux, recherche d'anomalies neurologiques) et des données radiologiques (évaluation de la maturation osseuse par une radiographie du poignet et de la main gauche), et finalement par la détermination du taux d'IGF-1 et IGF-BP3 et des tests de stimulation de la GH. Les tests de stimulation ont entraîné la nécessité de définir des valeurs seuils définissant la réponse anormale. La réponse de la GH aux divers stimuli varie avec la méthode, le sexe, l'âge et le développement

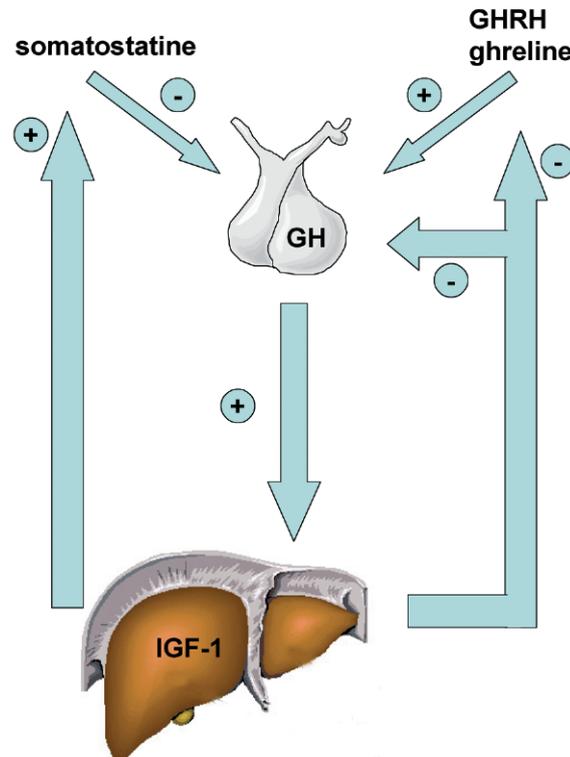


Figure 1. Schéma simplifié de l'axe somatotrope

La GH, sécrétée par l'hypophyse, est sous l'influence de nombreux paramètres :

- La GHRH et la ghrelina ont un rôle stimulant.
- La somatostatine est inhibitrice de la sécrétion de GH.

La GH agit sur le foie et augmente la synthèse de l'IGF-1 qui participe à la stimulation des chondrocytes et la croissance épiphysaire. Par un effet de rétro-contrôle négatif, l'IGF-1 va stimuler la sécrétion de somatostatine et freiner la sécrétion de GHRH afin de réguler la sécrétion de GH au niveau hypophysaire.

pubertaire, ainsi que la puissance du test. La valeur seuil reste donc arbitraire. La décision de traiter devrait donc toujours dépendre du contexte clinique et l'on devrait résister à la tentation de traiter simplement des variantes de la norme (la FDA par exemple accepte le traitement des petites tailles -2DS, sans aucune autre anomalie).

Le déficit en GH comprend toute anomalie impliquant une anomalie de synthèse ou de sécrétion de la GH ou un défaut de son action périphérique (tableau 2).

Dans les causes secondaires, il faut évoquer les pathologies tumorales avec ou sans radiothérapie, les lésions vasculaires, les traumatismes. D'autres pathologies peuvent induire une résistance à l'action de la GH (par exemple l'insuffisance rénale chronique).

La prévalence des GHD est de 1:4000 à 1:30000 selon les études.⁴ Les causes génétiques surviennent généralement de façon sporadique (mutation des gènes Pit-1, Prop-1, HESX 1, LHX 3, LHX 4), mais certaines atteintes sont transmises par un mode récessif ou dominant (mutation du gène codant pour la GH, ou codant pour la GHRH, ou codant pour le récepteur GHRH). Historiquement, le diagnostic de GHD a été établi empiriquement. On avait observé que l'amplitude de la sécrétion de GH suite à un stimulus connu et



Tableau 2. Etiologies GHD

GHD primaires – congénitales	GHD secondaires – acquises
1. Malformations <ul style="list-style-type: none">– Interruption tige pituitaire– Anomalie ligne médiane, dysplasie septo-optique	1. Organique <ul style="list-style-type: none">– Traumatisme– Infection– Vasculaire– Infiltration: histiocytose, tumorale (compression, résection, radiothérapie)
2. Génétiques <ul style="list-style-type: none">– Génétique-absence de GH, ou GHRH (mutation gène)– GH bio-inactive– Insuffisance pituitaire GH– Insuffisance hypothalamique GHRH– Déficit neurosécrétoire de GH– Anomalies en F-I récepteurs IGF-I– Résistance GH/anomalies récepteurs	2. Fonctionnel <ul style="list-style-type: none">– Malnutrition– Maladie chronique (IRC)– Stress– Péripubertaire– Hypercorticisme– Psychosocial
3. Idiopathique	

entraînant normalement une libération de GH dans la circulation était inappropriée chez certains enfants avec une petite taille par rapport à un enfant grandissant normalement. Les divers aspects méthodologiques en ont découlé.

LES MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic du déficit en GH reste complexe et controversé, incluant des données cliniques et de laboratoire. Les difficultés viennent de la variabilité des méthodes utilisables, de l'établissement de valeurs seuils des tests de stimulation de la GH, ainsi que de la mauvaise reproductibilité intra-individuelle. Les voies de stimulation utilisables

sont multiples, certaines n'étant utilisées qu'en pédiatrie et d'autres uniquement à l'âge adulte. Nous nous contenterons d'évoquer les plus utilisées, pour lesquelles il existe une large expérience sur le plan international.⁵⁻⁷ Ces différents tests, leurs indications, contre-indications, effets indésirables et leur mécanisme d'action sont résumés dans le **tableau 3**.

La plupart de ces tests peuvent se faire en combinaison (arginine-insuline, arginine-GHRH) ce qui permet d'agir souvent par deux mécanismes (stimulation de la GHRH et diminution de la somatostatine) et d'obtenir la meilleure élévation possible de la GH.

En raison de leur variabilité intra- et interindividuelle, deux tests de stimulation, effectués à quelques jours d'intervalle, sont nécessaires avant d'affirmer le diagnostic de déficit en GH, en particulier en cas de déficit isolé. En cas d'atteinte de plusieurs axes, en particulier dans le cadre de malformation de l'axe médian, après chirurgie ou radiothérapie, un seul test démontrant le déficit est le plus souvent suffisant.

L'interprétation des tests se fera en fonction de l'âge et des stades pubertaires. En général, on retient les taux < 10 ng/ml, < 5 ng/ml chez l'enfant (déficit partiel et complet) et < 3 ng/ml chez l'adulte, comme étant pathologiques.⁷ Le chevauchement des valeurs normales et pathologiques induit de nombreux résultats faux positifs ou faux négatifs, raison pour laquelle deux tests sont nécessaires.

LE TRAITEMENT ET SES COMPLICATIONS

La mise sur le marché de GH recombinante humaine (rhGH) en 1986 a nettement élargi l'utilisation du traitement par GH. Les indications reconnues et remboursées par l'assurance sont les déficits partiels ou complets en GH, le syndrome de Turner et l'insuffisance rénale chronique. L'indi-

Tableau 3. Les tests de stimulation de la GH

A noter que certains sont combinés: arginine-insuline, arginine-GHRH.

Test	Contre-indications	Effets indésirables	Mécanisme d'action
Insuline Tolerance Test (ITT) ou test d'hypoglycémie provoquée	Jeune enfant, épilepsie, maladies cardiovasculaires	Hypoglycémie	Activation d'un mécanisme central neuro-endocrine hypothalamique de réaction au stress avec augmentation de la GHRH, diminution de la somatostatine et augmentation des catécholamines par activation alpha-adrénergique. Permet également de mesurer la réponse de l'axe corticotrope
Test à l'arginine	–	Vomissements en cas de perfusion trop rapide ou de surdosage. Risque d'acidose	Agit au niveau hypothalamique en diminuant la sécrétion de la somatostatine (la somatostatine étant le modulateur négatif hypothalamique de la GH, sa diminution entraînera un pic de GH)
Test au glucagon	–	Vomissements	Mode d'action peu clair et indirect. Agit par l'intermédiaire de ses produits de dégradation et stimule également l'axe corticotrope
Test au GHRH	Suspicion d'atteinte supra-hypophysaire	Flush	La GHRH est la neuro-hormone hypothalamique stimulant la synthèse de GH par les cellules somatotropes de l'hypophyse par l'intermédiaire de récepteurs de la GHRH. Il s'agit de la stimulation la plus puissante (avec l'ITT), mais elle ne permet pas de diagnostiquer les déficits supra-hypophysaires
Test à la clonidine	–	Risque d'hypotension	La clonidine est un alpha-adrénergique qui va stimuler (faiblement) la GHRH et diminuer la somatostatine



cation et la prise en charge du traitement des retards de croissance intra-utérins sans croissance de rattrapage jusqu'à trois ans et le syndrome de Prader-Willi sont en cours d'évaluation. Le traitement consiste en une injection sous-cutanée six à sept jours sur sept. La rhGH peut entraîner comme effets indésirables, une intolérance glucidique-diabète (rare), des douleurs osseuses avec risque d'épiphysolyse, une hypertension intracrânienne bénigne, réversible à l'arrêt du traitement.⁸

Les enfants avec GHD atteignent donc une taille entrant dans la taille cible familiale, mais inférieure de 2-4%.^{9,10} La croissance de rattrapage s'effectue principalement durant la première année de traitement. Ce gain durant la première année est le plus prédictif du gain à long terme.¹¹

La GH améliore également la densité osseuse, la force musculaire et plus globalement la qualité de vie.

LES RISQUES DU TRAITEMENT EN GH

La crainte de développer un cancer (de novo, une récidive ou une seconde néoplasie après avoir survécu à un premier cancer) sous traitement de GH reste ancrée dans l'esprit de nombreux parents et praticiens. Ceci est lié à la connaissance épidémiologique du lien entre acromégalie (excès en hormone de croissance) et cancer colique, mais aussi aux effets mitogéniques de l'IGF-1 et des autres facteurs de croissance. Cependant, la comparaison avec les acromégalies n'est pas justifiée, le traitement substitutif en GH ne devant pas élever le taux d'IGF-1 au-delà de la norme pour l'âge. Les données existent en ce qui concerne les enfants survivants d'un cancer. La survenue d'une récidive

du cancer primaire n'est pas plus élevée chez les enfants survivants traités par GH que chez ceux non traités. Cependant, une augmentation du risque de seconde néoplasie est observée chez les enfants survivants d'une leucémie (RR 3.21) mais un biais important apparaît avec les traitements anticancéreux préalablement reçus (chimiothérapie, radiothérapie, transplantation et immuno-suppression).¹²⁻¹⁴

LES CRAINTES LIÉES AU TRAITEMENT EN GH DANS LA POPULATION GÉNÉRALE ET MÉDICALE

Le risque de maladie de Creutzfeld-Jakob a été une réalité lorsque le seul traitement disponible était l'hormone extraite d'hypophyse de cadavre. Depuis 1986, il existe sur le marché l'hormone de croissance fabriquée par génie génétique. La possibilité de transmission de la maladie de Creutzfeld-Jakob est donc nulle actuellement.

Le génie génétique est source de craintes dans le grand public. Il faut se rappeler que cette méthode est utilisée depuis plus de vingt ans pour produire de nombreux médicaments et vaccins, y compris l'insuline. En Suisse, une trentaine de médicaments issus du génie génétique sont disponibles, produits soit dans des bactéries, soit dans des cellules génétiquement modifiées. Ces médicaments présentent l'avantage d'une production illimitée au plan quantitatif, ce que les méthodes traditionnelles ne permettent souvent pas. Mais leur principale qualité réside dans leur pureté, éliminant ainsi le risque de transmission de maladies lié aux méthodes de préparation à partir de tissus humains (VIH en particulier).

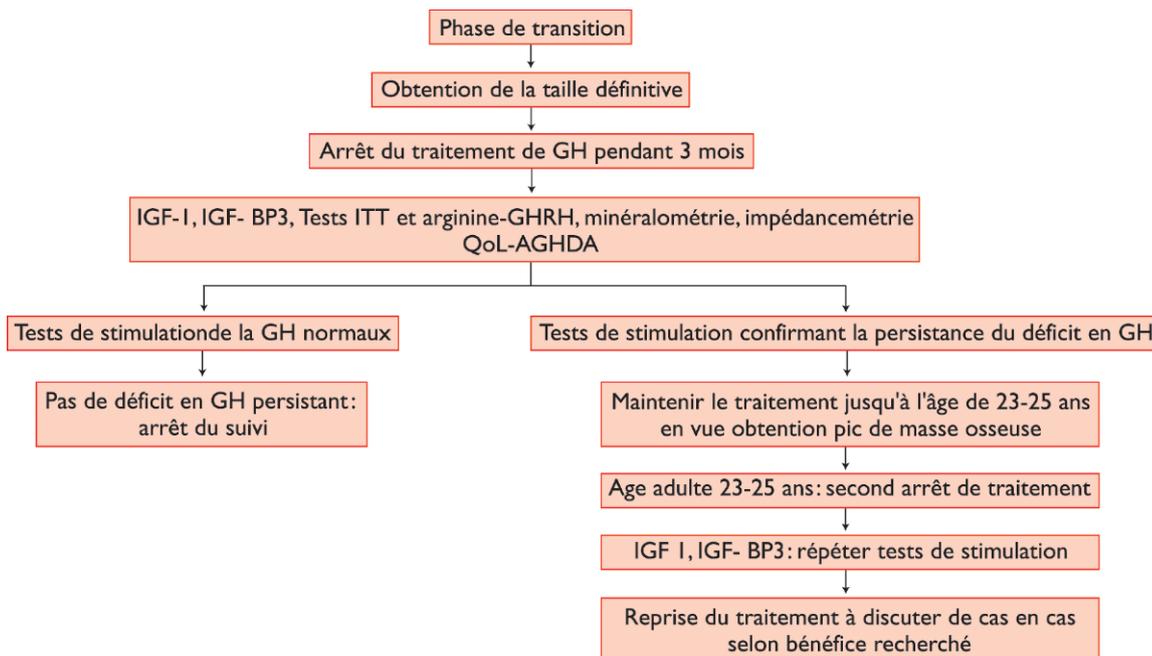


Figure 2. Schéma décisionnel

Cet arbre décisionnel permet de résumer le suivi des enfants avec déficit en hormone de croissance lors de la phase de transition entre l'adolescence et l'âge adulte, à la fin de la croissance staturale. QoL-AGHDA: *Quality of Life assessment of GH deficiency in adults*.



Tableau 4. La phase de transition

Période	Tests	Suivi sous traitement	Durée du traitement
Enfance: suspicion de déficit en GH	IGF-I, IGF-BP3, tests de stimulation (arginine-insuline et clonidine, éventuellement glucagon ou arginine-GHRH), IRM cérébrale	Croissance staturale, bilan glucidique et lipidique, etc., IGF-I, IGF-BP3	Jusqu'à la fin de la croissance, confirmée par la fermeture des épiphyses (âge osseux)
Adolescence, obtention de la taille définitive: arrêt du traitement de GH pendant quelques mois	IGF-I, IGF-BP3, tests de stimulation (ITT, arginine-GHRH), minéralométrie, impédancemétrie, QoL-AGHDA	Pas de traitement	–
Adolescence, obtention de la taille définitive: tests de stimulation de la GH normaux	Aucun, le patient n'a plus aucun déficit en GH	Aucun, suivi à long terme par un interniste	–
Adolescence, obtention de la taille définitive: confirmation de la persistance d'un déficit en GH	–	GF-I, IGF-BP3, minéralométrie, impédancemétrie, QoL-AGHDA, bilan glucidique et lipidique	Jusqu'à l'âge de 23-25 ans en vue de l'obtention du pic de masse osseuse
Age adulte, entre 23 et 25 ans. Arrêt du traitement	IGF-I, IGF-BP3, tests de stimulation (ITT, arginine-GHRH). QoL-AGHDA	–	Reprise du traitement à discuter de cas en cas, selon le bénéfice recherché

LA PHASE DE TRANSITION

La phase de transition entre l'adolescence et le jeune adulte est critique (tableau 4 et figure 2) : la fin de la croissance staturale impose de pratiquer une fenêtre thérapeutique afin de confirmer la persistance du déficit, en particulier en cas de déficit isolé. On retrouve dans la littérature des taux de normalisation de l'axe somatotrope jusqu'à 67% dans ce contexte, tandis que seuls 10% se normalisent lors de GHD associé à une atteinte organique ou une radiothérapie.¹⁵ Jusqu'à présent, le traitement était classiquement terminé lorsque la taille adulte était atteinte, soit une vitesse de croissance inférieure à 2 cm par an et une maturation osseuse de plus de 15 ans pour la fille ou de plus de 16 ans pour le garçon. De plus en plus, on discute la poursuite du traitement encore quelques années, si le déficit perdure à la fin de l'adolescence.¹⁶⁻¹⁸ Le pic de masse osseuse n'étant atteint que dans la troisième décennie, l'intérêt principal de la poursuite du traitement en GH jusqu'à 23-25 ans est de permettre à ces jeunes adultes d'atteindre ce pic de formation osseuse afin d'éviter le développement d'une ostéopénie/ostéoporose de façon prématurée, avec augmentation de deux à trois fois du risque de fracture. Un autre intérêt du traitement est l'effet sur la composition corporelle, le déficit en GH étant associé à une augmentation de la masse grasse et à une diminution de la masse maigre, musculaire en particulier. Cette constellation métabolique paraît associée chez l'adulte à une augmentation des facteurs de risque cardiovasculaires, mais leur correction avec la poursuite du traitement de GH à vie et surtout l'impact sur la mortalité globale n'est actuellement pas prouvée chez l'adulte. Le dernier point pouvant motiver la poursuite de la substitution en GH quelques années après la fin de la croissance serait l'impact de ce déficit sur la qualité de vie. Il existe peu d'outils utilisables pour quantifier la qualité de vie. Jusqu'à présent, chez l'adulte et dans le monde anglophone, il existe un seul questionnaire validé dans l'insuffisance somatotrope (*QoL-AGHDA*, *Quality of Life assessment of GH deficiency in adults*). Ce type

de questionnaire n'est pas un outil diagnostique, mais permet d'évaluer l'impact du traitement ou de l'arrêt de celui-ci sur la qualité de vie.

LES COÛTS

Les coûts des traitements par GH restent très élevés : de l'ordre de Fr. 40 000.–/an chez l'enfant (voire Fr. 80 000.– dans le syndrome de Turner qui nécessite des doses plus élevées), un peu moins à l'âge adulte car les doses sont moindres. Après l'obtention de la taille définitive et la confirmation de la persistance du déficit en GH, chaque cas doit être analysé individuellement en tenant compte des éventuels symptômes liés au déficit en GH. ■

Implications pratiques

- En cas de suspicion de déficit en hormone de croissance chez l'enfant, des tests de stimulation sont nécessaires en milieu spécialisé
- L'obtention d'une taille dans la taille-cible familiale n'est pas le seul objectif du traitement en GH
- A l'adolescence, une fenêtre thérapeutique doit être instaurée pour effectuer de nouveaux tests de stimulation, de nombreux patients n'étant plus déficitaires en GH en cas de déficit isolé
- Les enfants ayant subi une irradiation cérébrale ont un déficit en GH définitif et complet, ainsi qu'un pan-hypopituitarisme qui peut survenir jusqu'à une dizaine d'années après l'irradiation
- En cas de déficit persistant, le traitement en GH est souvent continué jusqu'à l'âge de 23-25 ans afin d'atteindre une masse osseuse adéquate
- Le traitement en GH est cher et l'indication à la poursuite du traitement à l'âge adulte (après l'âge de 25 ans) doit être posée par le spécialiste



Bibliographie

- 1 ESPE, Growth Hormone Deficiency During the Transition From Childhood to Adulthood. 10 Sept 2004, Basel.
- 2 Ranke MB, Haber P. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents. 2nd revised and expanded edition. Mannheim: Johann Ambrosius Barth Verlag, Edition J & J, 1996.
- 3 Sperling MA. Pediatric Endocrinology, second edition, Saunders, an imprint of Elsevier Science, Amsterdam, 2002.
- 4 Thomas M. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. Eur J Endocrinol 2004;151:67-72.
- 5 ** Aimaretti G, Bellone S, Baldelli R, et al. Growth Hormone Stimulation Tests in Pediatrics. Endocrinologist 2004;14:216-21.
- 6 * Geffner ME. Transition to the adult endocrine clinic: Testing pituitary function-what tests and when? Growth Horm IGF Res 2003;13:S117-S21.
- 7 ** Shalet SM. The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in children and adults. Endocrine Reviews 1998;19:203-23.
- 8 Blethen SL. Complications of growth hormone therapy in children. Curr Opin Pediatr 1995;7:466-71.
- 9 Attanasio AF. Continued Growth Hormone Treatment after Final Height is Necessary to Complete Somatic Development in Childhood – Onset GH-Deficiency Patients. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4857-62.
- 10 ** Hintz RL. The Role of Auxologic and Growth Factor Measurements in the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency. Pediatrics 1998;102:524-6.
- 11 Rappaport R. A 5-Year prospective Study of Growth Hormone (GH)-Deficient Children Treated with GH before the Age of 3 Years. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:452-6.
- 12 Mills JL. Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. J Pediatr 2004;144:430-6.
- 13 * Sklar CA. Risks of Disease Recurrence and Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer Treated with Growth Hormone: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3136-41.
- 14 ** Sklar C. Paying the Price for Cure – Treating Cancer Survivors with Growth Hormone. J Clin Endocrinol Metab 2000;12:4441-3.
- 15 Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, et al. Growth Hormone (GH) Retesting and Auxological Data in 131 GH-Deficient Patients after Completion of Treatment. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:352-6.
- 16 ** Lissett CA, Shalet SM. Childhood-onset growth hormone (GH) deficiency in adult life. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002;16:209-24.
- 17 * Drake WM, Howell SJ, Monson JP, et al. Optimizing GH Therapy in Adults and Children. Endocr Rev 2001;22:425-50.
- 18 Götherström G, Svensson J, Koranyi J, et al. A prospective Study of 5 Years of GH Replacement Therapy in GH-Deficient Adults: Sustained Effects on Body Composition, Bone Mass, and Metabolic Indices. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4657-65.