Petite et grande taille

Jurgen H. Bramswig

Hôpital universitaire d'enfants, Münster, Allemagne

Mots-clés

Grande taille · Petite taille · Anomalies de la taille · Troubles de la croissance · Problèmes psychosociaux

Résumé

Une petite taille ou une grande taille doit être considérée d'abord comme une variation normale de la taille. Elle appartient au continuum de la courbe de distribution gaussienne normale, qui définit les limites inférieure et supérieure de la normale comme étant les 3^{ème} et 97^{ème} percentiles. Dans ce contexte, il est très important de différencier des variations normales de la taille et de la croissance de situations pathologiques. Les variations staturales normales sont une petite ou une grande taille familiale ou idiopathique. Les variations normales de la croissance sont diagnostiquées comme accélération ou retard constitutionnel de la croissance et de la puberté et s'observent à tous les percentiles. Les patients dans une situation staturale pathologique présentent habituellement des troubles syndromiques, squelettiques ou chromosomiques, par exemple un syndrome de Russell-Silver ou de Marfan, une achondroplasie ou un syndrome d'Ullrich-Turner ou de Klinefelter. De nombreux cas de petite taille pathologique sont associés à un retard de croissance intra-utérin. La taille finale (moyenne) n'atteint pas nécessairement la taille cible, mais atteint une valeur inférieure ou supérieure au 3^{ème} ou au 97^{ème} percentile dans la population. La taille des patients atteints de troubles de la croissance peut être petite, normale ou grande. La vitesse de croissance est ralentie ou accélérée chez ces patients en raison de maladies viscérales ou psychosomatiques chroniques très diverses. À l'heure actuelle, un traitement par hormone de croissance (GH) est disponible pour les patients présentant un déficit en GH, un syndrome d'Ullrich-Turner, une insuffisance rénale chronique, un re-

tard de croissance intra-utérin et un syndrome de Prader-Willi. L'indication de la GH dans le traitement de la petite taille idiopathique est actuellement acceptée uniquement aux États-Unis. Des données indiquent que les patients présentant un déficit documenté en GH et traités par cette hormone atteignent une taille adulte voisine de leur taille cible. Une amélioration statistiquement significative de la taille adulte a été documentée dans toutes les autres indications. Le suivi à long terme de ces patients devrait démontrer une amélioration tant cliniquement que statistiquement significative de leur taille à l'âge adulte. En fonction des résultats, il pourrait être nécessaire de reconsidérer certaines des indications du traitement par GH.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introduction

Des données sur la taille normale sont nécessaires afin de définir une «petite» ou une «grande» taille. Les données staturales sont spécifiques d'une population donnée et varient largement, particulièrement avec le contexte ethnique. Elles sont recueillies par des mesures de la taille lors d'études transversales ou mixtes transversales et longitudinales ou, plus rarement, prospectives et longitudinales dans une population définie [1–5].

Une petite ou grande taille signifie une longueur (de la naissance à 2 ans) ou une hauteur (de 3 à 18 ans) inférieure ou supérieure au 3^{ème} ou au 97^{ème} percentile, ce qui correspond à –1,8 ou +1,8 écart type (ET) de la taille moyenne pour l'âge chronologique. Une taille inférieure ou supérieure à 2 ET (2,3^{ème} ou 97,7^{ème} percentile) est également utilisée afin de définir une petite ou une grande taille. Cette définition implique

Tableau 1. Taille adulte (moyenne/médiane) de garçons et de filles de divers pays

		Taille des hommes adultes, cm				Taille des femmes adultes, cm			
		moyenne/ médiane	ET	+2 ET	-2 ET	moyenne/ médiane	ET	+2 ET	-2 ET
Pays-Bas	1985	182,0	6,70	195,4	175,3	168,3	6,20	180,7	162,1
Allemagne	1992	179,9	6,40	192,7	173,5	167,0	5,10	177,2	161,9
Suède	1976	179,8	6,69	193,2	173,1	165,9	6,56	179,0	159,3
Belgique	1986	176,0	6,60	189,2	169,4	163,3	5,71	174,7	157,6
États-Unis	1977	176,8	6,60	190,0	170,2	163,7	5,93	175,6	157,8
Angleterre	1995	176,6	6,95	190,5	169,7	163,7	6,02	175,7	157,7
France	1979	174,5	6,00	186,5	168,5	163,2	5,60	174,4	157,6
Espagne	1988	175,6	6,04	187,7	169,6	161,3	5,72	172,7	155,6
Turquie	1978	173,5	6,30	186,1	167,2	160,0	5,93	171,9	154,1
Mexique	1975	172,8	7,19	187,2	169,5	160,6	7,39	175,4	153,2
Corée	1979	170,2	5,22	180,6	165,0	157,6	4,76	167,1	152,8
Japon	1990	170,4	5,60	181,6	164,8	157,9	5,00	167,9	152,9

qu'il y aura toujours un certain pourcentage de la population qui sera de petite ou de grande taille, mais pas qu'une petite ou une grande taille résulte nécessairement d'une maladie.

Une taille normale est le résultat d'un processus complexe de croissance. La gestation, des influences génétiques et ethniques, la nutrition, l'état hormonal, l'état général ainsi que le bien-être psychosocial interviennent dans le processus normal de croissance [6–8]. Le résultat de ce processus est une taille se situant du 3^{ème} au 97^{ème} percentile ou s'écartant légèrement de la normale comme dans le cas d'une grande ou d'une petite taille. Il est important de noter que, dans la plupart des cas, une taille normale et une petite ou grande taille sont le résultat d'une croissance normale.

Le tableau 1 présente les variations ethniques de la taille chez les sujets des deux sexes et démontre une importante variabilité entre les populations. La taille normale moyenne à l'âge adulte est de 168,3 cm chez les femmes et 182,0 cm chez les hommes aux Pays-Bas [9, 10] contre respectivement 157,9 et 170,0 cm au Japon. La différence entre ces deux populations est de 10,4 cm chez les femmes et 12,0 cm chez les hommes. La taille moyenne aux Pays-Bas est équivalente à une grande taille au Japon. Une petite taille aux Pays-Bas est juste inférieure à la taille normale moyenne au Japon.

Les données du tableau 1 démontrent la nécessité de la construction de courbes de croissance spécifiques de populations afin de définir une petite ou une grande taille. Dans une société dont les membres portent globalement un grand intérêt à la taille, les variations staturales sont d'une importance nationale et internationale quant à l'adaptation psychosociale. La réponse à la question: «A partir de quel point une personne est-elle trop grande ou trop petite?» dépend des données staturales obtenues dans chaque groupe ethnique. Des valeurs extrêmes de la taille ne peuvent être définies et acceptées que

si la variance normale de la taille dans une population de référence est connue. Pour la majorité des enfants, adolescents et adultes, une taille inférieure au 3^{ème} percentile ou supérieure au 97^{ème} doit être considérée comme appartenant au continuum d'une courbe de distribution gaussienne normale. Seuls très peu de sujets présentent une anomalie définie de la taille ou de la croissance.

Petite taille

Une petite taille est définie comme inférieure au 3^{ème} percentile, ce qui signifie que 3% des membres de la population considérée sont de petite taille. Une petite taille est qualifiée de familiale quand la taille d'un parent ou des deux est inférieure au 3^{ème} percentile. Les enfants et adolescents de petite taille idiopathique ont des parents dont la taille se situe dans la zone inférieure de la normale, mais sans être au-dessous du 3^{ème} percentile. Leur petite taille représente probablement la variation normale de la taille qui peut s'observer dans de nombreuses familles où certains enfants sont plus petits ou plus grands que les autres membres de leur fratrie.

La petite taille familiale ou idiopathique s'explique au mieux par l'estimation de la taille cible selon la méthode de Tanner [11]. La taille cible est la moyenne de la taille des deux parents plus 6,5 cm chez les garçons et moins 6,5 cm chez les filles. Son étendue est de $\pm 8,5$ cm, ce qui correspond à 2 ET. La taille adulte de 94% des sujets de petite taille familiale ou idiopathique doit se situer dans cette étendue. La taille finale de la majorité des sujets de petite taille familiale sera inférieure au 3^{ème} percentile en raison de la petite taille de leurs parents. Celle de la majorité de sujets de petite taille idiopathique sera supérieure au 3^{ème} percentile en raison de la taille nor-

male de leurs parents [12]. La puberté ne devrait pas être retardée, mais débuter dans limites normales d'âge connues pour ses différents stades [13, 14].

Une petite taille familiale ou idiopathique est diagnostiquée sur la base de mesures précédentes de la taille démontrant une croissance inférieure au 3^{ème} percentile mais parallèle à celui-ci. La taille des deux parents doit être mesurée et mentionnée sur la courbe de croissance de l'enfance avec la taille cible et ses écarts à la moy-enne. L'examen clinique et le développement pubertaire doivent être normaux et exclure des causes pathologiques de petite taille, par exemple un syndrome de Russell-Silver, un syndrome d'Ullrich-Turner, une hypochondroplasie ou une autre cause d'étiologie syndromique, chromosomique ou squelettique [11, 15]. Il est essentiel que des courbes de croissance normale dans la population soient disponibles (tableau 1). Chez la majorité des enfants, adolescents et adultes, une taille inférieure au 3^{ème} percentile doit être considérée comme une variation normale de la taille. Très peu d'enfants présentent une anomalie clinique définie.

Un des diagnostics différentiels majeurs de la petite taille dite familiale ou idiopathique est la variation de la croissance appelée retard constitutionnel de croissance et de puberté (RCCP). Ce retard fait également partie du continuum de la courbe de distribution gaussienne normale en termes d'âge au début de la puberté et de moment de la poussée pubertaire de croissance. Sa fréquence est de 3%. Un parent ou les deux ou des membres plus âgés de la fratrie peuvent avoir des antécédents de développement pubertaire tardif. Le diagnostic de RCCP demeure préliminaire tant que la puberté n'a pas débuté. Les antécédents familiaux susmentionnés de puberté tardive et un retard d'âge osseux de -2 ans ou plus peuvent orienter vers le diagnostic. Le diagnostic final de RCCP ne peut être posé qu'au moment où le début spontané de la puberté se situe en dehors de l'étendue de +2 ET de la population de référence, soit 13,3 ans pour le développement des seins au stade B2 de Tanner chez les filles et 13,6 ans pour une croissance spontanée des testicules >3 ml chez les garçons, par référence aux données de l'étude longitudinale de Zurich sur la croissance [13, 14]. Un retard de croissance et un développement pubertaire tardif sont les principaux motifs de consultation médicale des patients de petite taille. Les courbes de croissance de Tanner pour le début tardif de la puberté ainsi que les données de Buckler et Wild [16] et Rikken et Wit [17] démontrent clairement que les garçons et les filles présentant un RCCP ne suivent plus leurs percentiles antérieures pour la taille ou la croissance en raison du début retardé de leur poussée de croissance pubertaire. L'adolescent déjà de petite taille deviendra même «plus petit» au moment où la poussée de croissance pubertaire surviendra chez les filles et les garçons dont la puberté ne sera pas retardée. Une déviation par rapport à la courbe de croissance est normale chez ces patients. Il est nécessaire d'expliquer de façon détaillée au sujet et à ses parents ce phénomène normal se composant d'une taille transitoirement petite associée à une poussée tardive de croissance pubertaire. La taille

adulte se situera autour de la taille cible [12]. Un bilan diagnostique approfondi destiné à confirmer ou exclure un déficit en hormone de croissance (DHC) à l'origine de la variation de croissance n'est pas nécessaire et est habituellement perturbant pour les patients et leurs parents. Un «DHC transitoire» est diagnostiqué chez un grand nombre de patients [18-20], mais le diagnostic correct est très probablement un RCCP. Il faut souligner qu'un RCCP est le plus souvent diagnostiqué chez un patient de petite taille mais s'observe également chez des adolescents de taille normale ou grande, et que sa fréquence est de 3%, comme déjà mentionné.

L'une des difficultés majeures en endocrinologie pédiatrique consiste à différencier une variation normale de la taille (petite taille familiale ou idiopathique) ou de la croissance (RCCP) d'une petite taille ou d'une croissance anormale pour des raisons pathologiques. La petite taille pathologique inclut ainsi des anomalies de la taille et de la croissance.

Quand une petite taille est constitutionnelle, elle suit un profil de croissance défini et spécifique de la maladie en cause. Un exemple typique est celui d'une fille atteinte de syndrome d'Ullrich-Turner [21]. Sa croissance est manifestement anormale par rapport aux courbes de croissance de référence (fig. 1a), mais suit exactement le profil de croissance spécifique et donc normal des patientes atteintes de ce syndrome (fig. 1b). Il en est de même pour de nombreuses autres maladies, par exemple la trisomie 21 [22-25], le syndrome de Noonan [26], l'achondroplasie [22, 27, 28] et d'autres troubles squelettiques [29]. Des courbes de croissance spécifiques de maladies ont été créées pour ces affections et d'autres grâce aux efforts acharnés de médecins passionnés et impliqués. Les patients présentant une anomalie staturale constitutionnelle ont donc une petite taille pathologique, mais un profil de croissance spécifique normal pour la maladie. Ces courbes de croissance spécifiques de maladies permettent de prévoir la taille adulte quand un patient parvient à son canal individuel de croissance et le suit. Un écart de ces courbes spécifiques de maladies indique une maladie surajoutée et nécessite une évaluation, peut-être même un traitement.

Le profil de la croissance des patients présentant une petite taille pathologique en raison de troubles de la croissance est différent. La taille de ces patients suit initialement le couloir normal de croissance basé sur la population et indiqué par la taille des parents et les écarts à la moyenne de la taille cible. La figure 2 présente la taille et le profil de croissance de jumeaux ainsi que la taille cible et ses variations chez leurs parents. La taille et le profil de croissance de ces jumeaux ont été quasiment identiques au cours des quatre premières années. La croissance du jumeau B a alors dévié du couloir précédent, tandis que celle du jumeau A s'est poursuivie le long du 50^{ème} percentile. Aucune exploration diagnostique de ce profil pathologique de croissance n'a été malheureusement entreprise à ce moment, et le diagnostic final de craniopharyngiome a été retardé jusqu'à l'âge de 8 ans.

Fig. 1. a Courbe de croissance (●) d'une fille atteinte de syndrome d'Ullrich-Turner dont la taille dévie des percentiles de la population de référence. **b** Croissance normale de la même fille en utilisant des courbes de croissance spécifique du syndrome d'Ullrich-Turner.

Une croissance anormale peut être responsable d'une taille se situant du 3^{ème} au 97^{ème} percentile ou d'une petite ou grande taille. Une taille normale ne permet donc pas d'exclure un processus pathologique de la croissance. La croissance est la composante majeure de normalité et de pathologie dans la taille, qu'elle soit petite, normale ou grande.

Des maladies essentiellement chroniques très diverses modifient le profil de croissance. La taille dévie du canal de croissance normal quand la maladie chronique commence à affecter la croissance. La croissance staturale peut s'accélérer, comme dans le cas d'une puberté précoce ou d'une hyperplasie surrénalienne congénitale, ou se ralentir, comme dans celui d'une hypothyroïdie, d'un DHC, d'un craniopharyngiome ou d'autres maladies essentiellement chroniques de diverses étiologies [15, 30, 31].

Fig. 2. Courbes de croissance de deux jumeaux montrant une croissance parallèle jusqu'à l'âge de 4 ans. La courbe de croissance du jumeau B s'écarte ensuite de celle de son frère. Un diagnostic de craniopharyngiome a été posé à l'âge de 8 ans.

Le DHC est l'une des causes majeures de croissance pathologique avec ou sans petite taille. Son incidence varie de 1/4 000 [32] à 1/10 000 [30] et très peu d'études ont tenté de la déterminer dans la population générale [32]. La plupart des publications proviennent de centres d'endocrinologie pédiatrique, ce qui aboutit probablement à une surestimation de l'incidence réelle du DHC.

Le DHC d'origine viscérale a diverses causes, dont des tumeurs du territoire hypothalamo-hypophysaire, par exemple un craniopharyngiome ou un germinome. Il peut survenir à la suite d'une intervention chirurgicale sur l'hypophyse ou d'une radiothérapie d'une tumeur cérébrale sur des sites à distance de l'hypothalamus et de l'hypophyse comme dans le cas d'un médulloblastome ou d'un carcinome nasopharyngé. Le DHC devient habituellement évident au cours de l'enfance et de l'adolescence, mais dans certains cas beaucoup plus tard, à l'âge adulte, longtemps après la radiothérapie [33].

Nos connaissances de l'étiologie du DHC associé à d'autres déficits en hormones hypophysaires se sont fortement accrues ces dernières années. Plusieurs anomalies génétiques du développement de l'hypophyse et de l'axe hormone-libérant-la-GH (GHRH)-GH-facteur insulinaire de croissance de type 1 (IGF-1) ont été décrites [34, 35]. La plupart de ces anomalies sont associées à des déficits en plusieurs hormones hypophysaires, mais certaines affectent uniquement la sécrétion de GH. Un bas taux de GH et d'IGF-1 conduit au diagnostic de DHC qui pourrait être qualifié de «retard de croissance dépendant de la GH». Le traitement de choix serait l'administration substitutive de GH.

Une IRM du territoire hypothalamo-hypophysaire doit être effectuée avant l'instauration du traitement par GH. Elle doit exclure une tumeur, par exemple un craniopharyngiome ou un germinome, ou montrer des lésions structurelles telles une interruption de la tige pituitaire, une neurohypophyse ectopique et une hypoplasie ou une absence de l'adénohypophyse. La détection d'anomalies du territoire hypothalamo-hypophysaire par une IRM est importante pour l'explication et la confirmation d'un diagnostic de DHC [36-38].

Les résultats à long terme du traitement des patients présentant un DHC se sont nettement améliorés ces dernières années. La taille adulte dans le DHC confirmé est habituellement proche de la taille cible ou se situe dans ses variations [39, 40]. L'une des améliorations majeures du traitement par la GH a été l'introduction d'injections sous-cutanées quotidiennes au lieu d'injections intramusculaires trois fois par semaine par Kastrup et coll. [41].

Dans d'autres cas, le récepteur de la GH et le système de l'IGF-1 sont affectés [34, 35]. Le taux sérique de la GH est élevé tandis que celui de l'IGF-1 est bas. Cette forme de DHC serait un «retard de croissance dépendant de l'IGF-1». Les autres hormones hypophysaires sont habituellement normales. Le traitement de choix serait l'administration substitutive d'IGF-1, option qui n'est pas largement disponible à ce jour.

Le diagnostic de DHC authentique est devenu de plus en plus difficile ces dernières années. Ces difficultés sont devenues évidentes quand le diagnostic de DHC n'a pu être confirmé au cours du suivi à long terme de patients pédiatriques présentant un DHC isolé. Les tests de stimulation de la GH étaient normaux dans un pourcentage très élevé de patients qui avaient été retestés pour DHC à la fin d'un traitement par GH [42, 43]. La cause de cette modification de la sécrétion de GH demeure à ce jour inexpliquée. Un DHC transitoire [19] est une explication possible, un diagnostic erroné peut en être une autre. Ces patients sont encore prépubères à un âge chronologique de 11 à 13 ans quand le diagnostic de DHC est posé. Leur taux de croissance est très bas mais «normal», très similaire à celui des patients présentant un RCCP [16, 17]. Au cours de cette période, la sécrétion de GH est manifestement réduite en réponse à des tests de stimulation. Les patients présentent habituellement un DHC isolé et leur poussée de croissance pubertaire est tardive mais normale. Ils atteignent une taille adulte se situant à l'intérieur des variations de la taille cible. Les résultats de tests de stimulation de la GH réeffectués à la fin d'un traitement par cette hormone sont fréquemment normaux. De ce fait, afin d'éviter un diagnostic erroné de DHC dans ce groupe particulier de patients, il pourrait être nécessaire d'abaisser à <10 ng/ml la valeur seuil normale du taux sérique de GH après stimulation ou d'effectuer un amorçage par estrogène ou testostérone avant le test.

La valeur seuil du taux de GH à la suite d'un test de stimulation a changé depuis 1965. Un taux maximal de GH après stimulation <5 ng/ml avait été choisi quand seule une quantité limitée de GH hypophysaire était disponible. Cette valeur quelque peu arbitraire a été modifiée à <7 ng/ml en 1975 et à <10 ng/ml en 1985 [44]. Il n'existait aucune raison manifeste de cette modification, car un essai prospectif randomisé et contrôlé avait montré qu'un taux de GH de 5 à 10 ng/ml indiquait également un DHC.

De nos jours, un traitement par GH des patients de petite taille exempts d'un DHC est également possible. Le traitement par GH est agréé depuis 1991 pour les filles atteintes de syndrome d'Ullrich-Turner, depuis 2001 pour les patients atteints de syndrome de Prader-Willi, depuis 2003 pour les enfants ayant présenté un retard de croissance intra-utérin, et depuis 1995 pour les enfants insuffisants rénaux chroniques. La sécrétion de GH est habituellement normale, parfois même accrue, par exemple dans l'insuffisance rénale chronique, ce qui suggère qu'une insensibilité à cette hormone pourrait être la cause du retard de croissance. De plus, la réponse de la croissance à un traitement par GH est extrêmement variable et habituellement différente de celle observée chez les enfants présentant un DHC confirmé.

Le gain moyen de taille au-dessus de la taille prévue a varié de 3,6 à 16,9 cm lors de différentes études chez des filles atteintes de syndrome d'Ullrich-Turner [45-47]. Des gains de taille de plus de 10 cm ont été décrits lors d'études où la dose avait considérablement excédé la dose thérapeutique recommandée

de 0,035 mg/kg/jour. Certains auteurs ont indiqué qu'une dose plus élevée n'était pas justifiée car le gain additionnel de taille était faible [45, 48–51].

Les effets de la GH chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi s'exercent non seulement sur la taille, mais encore sur le poids [50, 51]. Les publications initiales ont été prometteuses, mais des données à long terme sont nécessaires afin d'évaluer les bénéfices du traitement par GH.

Les enfants ayant présenté un retard intra-utérin peuvent être traités par la GH à la suite de l'agrément de la Food and Drug Administration en 2001 et de celui de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) en 2003. Une récente analyse de traitements à long terme par la GH a suggéré un accroissement de la taille adulte d'une unité de score d'écart type (SDS) ou plus, soit environ 5 à 7 cm en fonction de la population de référence [52, 53]. Les enfants présentant les déficits de taille les plus importants après correction en fonction de la taille parentale et ceux traités à un plus jeune âge répondent mieux à la GH. Le gain de taille est d'environ de 0,4 SDS, soit près de 2,4 cm de plus, quand une dose plus élevée de GH est administrée. Ici, la même question se pose: considérant les coûts additionnels et l'éventuel accroissement des effets indésirables, une dose plus élevée de GH est-elle justifiée? La dose recommandée en Europe est de 0,035 mg/kg/jour.

Des enfants insuffisants rénaux chroniques ont bénéficié d'un traitement par GH au cours des premières années de celui-ci. Des données limitées provenant de descriptions de suivis à long terme indiquent un gain de taille d'environ 7 à 11 cm [54–56].

Après que ces données initiales et de certaines autres à long terme chez des enfants de petite taille pour une raison autre qu'un DHC ont été obtenues, il n'est pas surprenant que des études aient été menées afin de documenter la réponse de la croissance à la GH chez ces sujets de petite taille idiopathique [57–60]. Les résultats de ces études ont indiqué un gain de taille adulte d'environ 7 cm, et la Food and Drug Administration des États-Unis a considéré qu'ils étaient en faveur de l'efficacité de la GH dans le traitement des enfants de petite taille idiopathique. Les enfants dont la taille est de plus de 2,25 SDS (ou inférieure au 3^{ème} percentile) au-dessous de la moyenne pour l'âge et le sexe peuvent être traités par la GH après l'exclusion d'autres causes de petite taille et s'ils présentent une réponse normale à la GH lors d'un test de stimulation, des épiphyses ouvertes avec un âge osseux ne s'écartant pas de plus de 2 ET de l'âge chronologique et un taux de croissance indiquant qu'il sera improbable qu'ils atteignent une taille adulte se situant dans les limites de la normale. La limite inférieure de la taille normale à l'âge adulte a été définie comme de 160,0 cm chez les hommes et de 149,9 cm chez les femmes. La méthode à utiliser afin de prévoir cette taille adulte de façon fiable n'est pas précisée, particulièrement chez les enfants ayant des antécédents de RCCP.

Des données finales sur le traitement par GH de la petite taille idiopathique ont été publiées [59, 61, 62]. Le gain statural

moyen au-dessus de la taille prévue ou de celle des membres d'un groupe témoin a varié de 3,7 [59] à 5,4 ou 7,2 cm lors de traitement par la GH à une dose de 34 ou 53 µg/kg/jour [58, 61].

L'impact psychologique d'une petite taille a été évalué au cours de plusieurs études dont les résultats ont été divergents [63–68]. Certains auteurs ont décrit des troubles sociaux, scolaires et comportementaux et une faible estime de soi, particulièrement chez des patients adressés à des centres médicaux pour évaluation d'une petite taille [63–68]. D'autres ont indiqué qu'il n'existait aucun signe de troubles psychosociaux majeurs dans la population générale des enfants, adolescents et adultes de petite taille [63–68]. La question de savoir s'il faut proposer un traitement par GH ou un traitement psychosocial en raison d'une petite taille demeure donc ouverte pour des recherches supplémentaires. L'effet du traitement par GH sur la taille adulte, même s'il est statistiquement significatif, ne résout pas nécessairement les troubles psychologiques. Il serait donc approprié de concevoir et de conduire des études prospectives randomisées et contrôlées afin de comparer les effets d'un traitement médical ou psychosocial sur le fonctionnement psychosocial au cours d'un traitement par la GH et lors d'une période de suivi observationnel à l'âge adulte. En prévision des difficultés d'une étude de ce type, les investigateurs devront évaluer rétrospectivement le fonctionnement psychosocial de patients traités par la GH. Les résultats devront être comparés à un groupe témoin d'adolescents et d'adultes de petite taille sélectionnés avec soin. Il pourrait être sage de différer le traitement à grande échelle des patients de petite taille sans DHC jusqu'à ce que des résultats d'une étude de ce type soient disponibles.

Grande taille

Une grande taille est définie comme supérieure au 97^{ème} percentile, ce qui signifie que 3% des membres de la population considérée sont de grande taille. Une grande taille est qualifiée de familiale quand la taille d'un parent ou des deux est supérieure au 97^{ème} percentile. Les enfants et adolescents de grande taille idiopathique ont des parents dont la taille se situe dans la zone supérieure de la normale, mais inférieure au 97^{ème} percentile. Leur grande taille représente probablement soit la variation staturale normale dans une famille soit la tendance séculaire positive de la taille.

Une grande taille familiale ou idiopathique est généralement diagnostiquée sur la base de mesures antérieures de la taille démontrant une croissance supérieure au 97^{ème} percentile mais parallèle à celui-ci et avec un examen clinique normal. Pour ce diagnostic d'une variante normale de la taille, des courbes de croissance de référence de la population sont nécessaires (tableau 1).

Le diagnostic différentiel inclut des syndromes de croissance excessive comme le syndrome de Sotos ou des anomalies

des chromosomes sexuels comme le syndrome de Klinefelter [69, 70]. Dans de rares cas, une grande taille est due à un excès de sécrétion de GH secondaire à un adénome de l'hypophyse ou à une tumeur ectopique produisant de la GHRH. Une grande taille s'observe transitoirement chez des sujets dont la puberté est précoce ou pseudoprécoce. Sans traitement, la taille finale de ces patients est inférieure à leur taille cible, parfois même au-dessous du 3^{ème} percentile.

Les filles sont plus souvent adressées que les garçons pour évaluation d'une grande taille familiale ou idiopathique. Étant déjà de grande taille, ces sujets veulent savoir quelle taille ils atteindront à l'âge adulte. La prévision de la taille adulte joue donc un rôle important dans la prise en charge d'une grande taille. Quand la taille prévue excède une certaine limite, habituellement 3 ET au-dessus de la moyenne dans la population, un traitement pour grande taille pourrait être envisagé par les patients, les parents et les médecins.

Plusieurs méthodes de prévision de la taille sont disponibles. Elles reposent généralement sur l'évaluation de l'âge osseux et sur certaines variables ayant trait à la taille. L'âge osseux est le plus souvent évalué au moyen de l'atlas de Greulich-Pyle [71] et de la méthode de Tanner-Whitehouse [72]. Les tables de prévision de la taille de Bayley et Pinneau [73] et de Roche et Wettenhall [74] font référence à l'atlas de Greulich-Pyle, et les méthodes de Tanner-Whitehouse Mark I ou Mark II [72, 75] à celle de Tanner-Whitehouse. La taille cible déterminée par la méthode de Tanner [11] peut être utilisée en plus des prévisions de la taille sur la base de l'âge osseux. Il s'agit de la moyenne de la taille des deux parents plus 6,5 cm pour les garçons et moins 6,5 cm pour les filles, avec une étendue de $\pm 8,5$ cm.

La plupart des méthodes de prévision de la taille reposent sur des données staturales recueillies chez des enfants dont la croissance se déroulait du 3^{ème} au 97^{ème} percentile. Aucune tentative particulière d'inclusion d'enfants de petite ou grande taille n'a été entreprise. L'intérêt de chaque méthode de prévision doit donc être déterminé de façon critique lors de son application à un enfant non traité de grande taille. Différents auteurs ont évalué la précision des diverses méthodes de prévision chez des garçons et des filles non traités de grande taille [70, 76], et Drop et coll. ont résumé les résultats obtenus [69]. Il existe des différences majeures entre les trois méthodes. Certaines surestiment la taille finale et d'autres la sous-estiment. Pour certaines méthodes, il n'existe aucune tendance constante à une surestimation ou à une sous-estimation de la taille adulte. La méthode de Bayley-Pinneau tend à surestimer la taille adulte dans tous les groupes d'âge osseux chez les garçons de grande taille, mais celle de Tanner-Whitehouse Mark I la surestime à un âge osseux jeune et la sous-estime à un âge osseux plus âgé, donnant donc le meilleur résultat pour le groupe total [69, 70]. La méthode de Roche-Wainer-Thissen [74] sous-estime la taille adulte, sauf chez les garçons âgés de 13 ans. De façon générale et non surprenante, les méthodes de prévision de la taille deviennent plus précises avec l'âge croissant des su-

jets. L'erreur la plus importante de prévision de la taille s'observe avec la méthode de la taille cible. Les filles et les garçons de grande taille excèdent en moyenne leur taille cible de respectivement 9,36 et 13,37 cm [70].

Il n'existe aucun critère établi et généralement accepté pour le traitement d'un adolescent de grande taille. Au contraire, le traitement des sujets de grande taille demeure un sujet de controverse persistante [77]. Un traitement ne doit donc être instauré qu'après avoir donné des informations détaillées au patient et à ses parents sur la précision de la méthode de prévision de la taille et les résultats et effets indésirables du traitement.

Un biais lié au sexe et concernant le traitement existe aux États-Unis. Le traitement d'une grande taille est acceptable chez les filles mais rarement effectué chez les garçons. De plus, ce traitement est rarement effectué dans des populations de taille moyenne plus petite, bien que le phénomène de grande taille soit le même ainsi que le nombre des enfants dont la taille est supérieure au 97^{ème} percentile ou à 3 ET.

Le critère de grande taille, et donc l'indication du traitement, diffère en fonction des auteurs et s'est modifié au cours du temps. Les tailles adultes prévues publiées utilisées à titre d'indicateurs d'un traitement chez les filles varient de 175 cm en Suisse [78, 79] à 185 cm en Allemagne ou aux Pays-Bas [69, 70]. Chez les garçons, les tailles mentionnées vont d'une valeur basse (195 cm) [80] à élevée (205 cm). La plupart des publications proviennent d'Europe, d'Australie et des États-Unis.

Des doses élevées d'œstrogène ou de testostérone sont généralement administrées pour le traitement d'une grande taille. Le schéma de traitement des garçons ne varie que légèrement entre les différentes publications. L'énanthate de testostérone est administré à raison de 500 mg IM toutes les 2 semaines. Le traitement est poursuivi jusqu'à un âge osseux de 17 ans, moment où 99% de la taille adulte sont atteints selon le modèle prévisionnel de Bayley-Pinneau. L'éthinylestradiol et des œstrogènes conjugués sont à la base du traitement des filles de grande taille. La dose d'œstrogène conjugué est demeurée la même à 0,625 mg/jour, mais celle de l'éthinylestradiol a été réduite de 0,5 à 0,3 mg et aujourd'hui à 0,1 mg/jour [69, 70]. Les œstrogènes sont administrés de façon continue. Un progestatif est ajouté, par exemple l'acétate de noréthistérone à la dose de 10 mg/jour ou l'acétate de médroxyprogestérone à la dose de 5 mg/jour, du jour 19 au jour 28 de chaque cycle suivi d'une menstruation.

L'effet du traitement (différence entre les tailles prévue et adulte) varie en fonction de l'âge à son instauration et de la durée de son administration, de la méthode utilisée de prévision de la taille et de l'âge auquel la taille finale est mesurée. Un plus long suivi pendant deux ou trois ans après la fin du traitement est généralement recommandé jusqu'au moment où une taille finale «réelle» peut être mesurée.

La réduction moyenne de la taille va de 4,8 à 12,7 cm chez les garçons et de 3,6 à 5,3 cm chez les filles [69, 70]. Des données spécifiques de l'âge osseux ont démontré que la réduction de

la taille dépendait nettement de l'âge osseux au début du traitement. Cette réduction est nettement plus importante si le traitement débute à un plus jeune âge osseux. La réduction observée chez les garçons et les filles a été de respectivement 21,3 et 16,6 cm dans les groupes d'âges osseux les plus jeunes et de 2,8 et 2,9 cm dans les groupes d'âges osseux les plus âgés [70]. La taille de la plupart des patients a été mesurée à la fin du traitement, au moment où l'âge osseux était de 17 ans chez les garçons et de 15 ans chez les filles. Une certaine croissance supplémentaire devait être attendue et accroître probablement la taille adulte de 1–2 cm chez les filles et de 2–3 cm chez les garçons. La réduction de la taille adulte à la fin du traitement a été environ de 50 à 70% de la différence entre la taille avant le traitement et la taille adulte prévue au moyen de la méthode de Bayley-Pinneau [70]. Une certaine croissance supplémentaire étant prévisible, la réduction de la taille adulte représente environ 40 à 50% du gain de taille prévu sans traitement. Cette réduction de la taille en pourcentage du gain statural prévu est manifestement indépendante de l'âge osseux auquel le traitement est instauré. Elle peut être utilisée à titre de méthode empirique pour les patients et les parents pour prédire l'importance de la réduction de taille pouvant être obtenue pendant la durée du traitement. D'importantes variations individuelles persisteront comme indiqué.

Certains patients ont interrompu le traitement pour diverses raisons avant d'avoir atteint l'âge osseux recommandé de 17 ans chez les garçons. Lors d'un suivi à long terme, nous avons pu démontrer que la réduction de la taille adulte était similaire chez ces patients et ceux traités jusqu'à un âge osseux de 17 ans. Pour cette raison, nous avons mené une étude à court terme (6 mois) chez des garçons de grande taille avec un suivi à long terme et avons comparé les résultats au groupe rétrospectif de traitement à long terme [81]. Les garçons ont habituellement reçu un traitement par testostérone à dose élevée pendant une durée moyenne de 14 mois. Nous avons comparé l'évolution dans ce groupe aux résultats obtenus dans le groupe de l'étude de 6 mois. La réduction de taille a été semblable dans les deux groupes avec respectivement 7,5 et 7,555 cm. Il est important de savoir qu'une autre équipe n'a pas confirmé ces résultats dans un plus petit nombre de patients [82].

Des effets indésirables du traitement à court terme et certains à long terme ont été décrits chez des garçons et des filles. Les effets indésirables aigus sont suffisamment connus, mais les effets indésirables à long terme le sont moins chez les femmes et les hommes 30 à 40 ans après le traitement. Les œstrogènes et la testostérone à doses élevées inhibent l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, ce qui est bien connu chez les femmes prenant un contraceptif hormonal. Une récupération de cet axe a été démontrée par plusieurs investigateurs [83]. Des menstruations spontanées sont apparues trois à six mois après la fin du traitement chez la plupart des patientes. Chez les hommes, la concentration du sperme et d'autres paramètres de l'éjaculat se sont situés dans les limites de la normale ou

n'ont été que légèrement subnormaux comparativement à un groupe témoin de sujets non traités de grande taille [84] ou d'un groupe d'hommes de taille normale sélectionnés de façon aléatoire [85].

La grossesse et la paternité sont la preuve «définitive» de la disparition complète de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, ce qui a été documenté, mais moins souvent. Une récente publication australienne [86, 87] a indiqué que les taux de grossesse chez 371 femmes traitées et 409 non traitées avaient été respectivement de 77,4 et 76,5%, et les taux de naissance vivante de 66,9 et 65,3%. Des données supplémentaires ont été obtenues chez les participantes à l'étude, démontrant que les femmes traitées avaient tenté plus souvent de débuter sans succès une grossesse pendant 12 mois ou plus, avaient plus souvent consulté un médecin en raison de difficultés à débuter une grossesse et avaient reçu plus souvent un traitement pour infertilité. En raison des résultats de cette étude et du nombre limité d'autres publications, il est nécessaire d'obtenir des informations supplémentaires chez des femmes et des hommes précédemment traités. Les modifications des profils de la vie en couple, des mariages et de la procréation devront être prises en compte lors de l'interprétation des résultats à venir.

Certains patients présentent différents effets indésirables au cours du traitement. La plupart sont peu sévères et ne surviennent que chez un petit nombre de patients. Une acné chez les hommes et un gain de poids considérable chez les femmes sont parmi les effets indésirables les plus souvent documentés. Un œdème périphérique peut apparaître au début du traitement chez les filles et les garçons. Il disparaît habituellement si le traitement est suspendu puis réinstauré au bout de quelques semaines à une dose identique ou initialement plus basse et augmentée jusqu'à la dose recommandée après quelques semaines.

Le gain de poids chez les filles est de 5 à 10 kg ou même plus au cours des six premiers mois de traitement, ce qui est un problème, particulièrement chez les patientes qui présentent déjà une tendance au surpoids avant le traitement. Il faut savoir que le gain de poids est considérablement moindre au cours des mois suivants de traitement. Le gain total de poids n'excède probablement pas le gain pondéral normal au cours de la puberté, mais est concentré au début du traitement.

Les aspects psychosociaux d'une grande taille amènent les patients et les parents à demander des informations et un traitement. L'impact d'une grande taille chez les filles et les garçons est relativement bien documenté chez les patients qui demandent des informations ou un traitement [88]. Il existe quelques données dans un groupe de patients non sélectionnés, situation similaire à celle observée pour les patients de petite taille. L'acceptation de ce traitement est heureusement élevée même plusieurs années après celui-ci. Chez 91 hommes et 202 femmes, respectivement 91,2 et 89,6% ont accepté leur traitement quand ils étaient âgés de respectivement $21,2 \pm 2,2$ et $20,2 \pm 2,3$ ans. Les femmes et les hommes traités avaient une

taille de respectivement $180,6 \pm 4,1$ et $197,5 \pm 4,4$ cm. Nous leur avons demandé quelle taille ils souhaiteraient avoir, et la réponse a été $175,3 \pm 3,8$ cm chez les filles et $190,5 \pm 5,9$ cm chez les garçons, ce qui correspond environ au 75^{ème} percentile, indiquant que la taille de la plupart des patients traités était encore un peu trop élevée.

Conclusion

Le traitement de la grande taille est et demeurera controversé. L'indication du traitement, la précision des prévisions de la taille et les effets du traitement en terme de réduction de la taille adulte ou d'événements indésirables à long terme ne sont que certains des nombreux domaines à débattre. Des problèmes éthiques ayant trait à l'altération d'une croissance normale et d'une taille excessive peuvent être ajoutés à la liste des

controverse. Certains des problèmes tels que la fonction gonadique et la fertilité pourraient être résolus par l'obtention de données de suivi à long terme à l'âge adulte ultérieur. D'autres nécessitent probablement des études prospectives randomisées et contrôlées quand la question de la réduction de la taille entre des patients traités et non traités requiert une réponse définitive.

L'adolescente ou l'adolescent de grande taille et ses parents doivent donc recevoir des informations complètes. Le consentement éclairé écrit du patient et de ses parents doit être obtenu. Le traitement d'une grande taille est entrepris pour des raisons qui sont le plus souvent psychosociales et ne sont que rarement médicales. Les patients et leurs parents doivent donc savoir que le traitement d'une grande taille peut être interrompu à tout moment si le patient ne souhaite plus le recevoir ou présente des effets indésirables.

Références

- 1 Tanner JM, Whitehouse RH: Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:170-179.
- 2 Hesse V, Jaeger U, Kromeyer K, et al: What body height do our children have today? (The body height and body weight of 0- to 16-year-old children, the Jena studies) (in German). *Pädiatr Grenzgeb* 1990;29:125-127.
- 3 Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al: Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002; 109:45-60.
- 4 Reinken L, van Oost G: Longitudinal physical development of healthy children 0 to 18 years of age. Body length/height, body weight and growth velocity (in German). *Klin Pädiatr* 1992;204:129-133.
- 5 Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C: Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl* 1989;52:1-125.
- 6 Buckler JM: Growth at adolescence; in Kelnar CJ, Savage MO, Stirling HF, Saenger P (eds): *Growth Disorders. Pathophysiology and Treatment*. London, Chapman & Hall, 1998, pp 179-194.
- 7 Stirling HF, Kelnar CJ: Growth in infancy and childhood; in Kelnar CJ, Savage MO, Stirling HF, Saenger P (eds): *Growth Disorders. Pathophysiology and Treatment*. London, Chapman & Hall, 1998, pp 159-178.
- 8 Holmes R, Saenger P: Normal fetal growth; in Kelnar CJ, Savage MO, Stirling HF, Saenger P (eds): *Growth Disorders. Pathophysiology and Treatment*. London, Chapman & Hall, 1998, pp 143-158.
- 9 Roede MJ: The secular trend in The Netherlands. The third nation-wide growth study. *Arztl Jugendkd* 1990;81:330-336.
- 10 Roede MJ, van Wieringen JC: Growth diagrams 1980. Netherlands third nation-wide survey. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1985; 63(suppl):1-34.
- 11 Tanner JM: *Growth at Adolescence*, ed 2. Oxford, Blackwell, 1962.
- 12 Bramswig JH, Fasse M, Holthoff ML, et al: Adult height in boys and girls with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty: accuracy of five different methods of height prediction. *J Pediatr* 1990;117:886-891.
- 13 Largo RH, Prader A: Pubertal development in Swiss girls. *Helv Paediatr Acta* 1983;38: 229-243.
- 14 Largo RH, Prader A: Pubertal development in Swiss boys. *Helv Paediatr Acta* 1983;38: 211-228.
- 15 Kelnar CJ, Savage MO, Stirling HF, Saenger P: *Growth Disorders. Pathophysiology and Treatment*. London, Chapman & Hall, 1998.
- 16 Buckler JM, Wild J: Longitudinal study of height and weight at adolescence. *Arch Dis Child* 1987;62:1224-1232.
- 17 Rikken B, Wit JM: Prepubertal height velocity references over a wide age range. *Arch Dis Child* 1992;67:1277-1280.
- 18 Deal C: Is congenital growth hormone deficiency ever transient? *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;2(suppl 3):355-362.
- 19 Gourmelen M, Pham-Huu-Trung MT, Girard F: Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. *Pediatr Res* 1979;13:221-224.
- 20 Polychronakos C, Abu-Srair H, Guyda HJ: Transient growth deceleration in normal short children. A potential source of bias in growth studies. *Eur J Pediatr* 1988;147:582-583.
- 21 Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, et al: Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983;141:81-88.
- 22 Toledo C, Alembik Y, Aguirre Jaime A, Stoll C: Growth curves of children with Down syndrome. *Ann Genet* 1999;42:81-90.
- 23 Myreliid A, Gustafsson J, Ollars B, Anneren G: Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child* 2002; 87:97-103.
- 24 Arnell H, Gustafsson J, Ivarsson SA, Anneren G: Growth and pubertal development in Down syndrome. *Acta Paediatr* 1996;85: 1102-1106.
- 25 Cremers MJ, van der Tweel I, Boersma B, et al: Growth curves of Dutch children with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1996;40:412-420.
- 26 Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, et al: Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 1988;148:220-227.
- 27 Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, et al: Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr* 1978;93:435-438.
- 28 Shurov VA, Kudrin BI, Diakin VM, Vlasova SS: Growth characteristics of children and adolescents with achondroplasia (in Russian). *Pediatr* 1982;11:61-62.
- 29 Horton WA, Hall JG, Scott CI, et al: Growth curves for height for diastrophic dysplasia, spondyloepiphyseal dysplasia congenita, and pseudoachondroplasia. *Am J Dis Child* 1982;136:316-319.

- 30 Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, et al: Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part I: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2001;11: 137–165.
- 31 Clayton PE, Cohen P, Tanaka T, et al: Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. On behalf of the Growth Hormone Research Society. *Horm Res* 2000;53(suppl 3):30.
- 32 Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, et al: Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994;125:29–35.
- 33 Murray RD, Darzy KH, Gleeson HK, Shalet SM: GH-deficient survivors of childhood cancer: GH replacement during adult life. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:129–135.
- 34 Lopez-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG: Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:39–49.
- 35 Rosenfeld RG, Belgorosky A, Camacho-Hubner C, et al: Defects in growth hormone receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:134–141.
- 36 Arslanoglu I, Kutlu H, Isguven P, et al: Diagnostic value of pituitary MRI in differentiation of children with normal growth hormone secretion, isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14:517–523.
- 37 Maghnie M, Larizza D, Triulzi F, et al: Hypopituitarism and stalk agenesis: a congenital syndrome worsened by breech delivery? *Horm Res* 1991;35:104–108.
- 38 Ochi M, Morikawa M, Yoshimoto M, et al: Growth retardation due to idiopathic growth hormone deficiencies: MR findings in 24 patients. *Pediatr Radiol* 1992;22:477–480.
- 39 Bramswig JH, Schlosser H, Kiese K: Final height in children with growth hormone deficiency. *Horm Res* 1995;43:126–128.
- 40 Rikken B, Massa GG, Wit JM: Final height in a large cohort of Dutch patients with growth hormone deficiency treated with growth hormone. Dutch Growth Hormone Working Group. *Horm Res* 1995;43:135–137.
- 41 Kastrup KW, Christiansen JS, Andersen JK, Orskov H: Increased growth rate following transfer to daily sc administration from three weekly im injections of hGH in growth hormone deficient children. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;104:148–152.
- 42 Cacciari E, Tassoni P, Parisi G, et al: Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74: 1284–1289.
- 43 Clayton PE, Price DA, Shalet SM: Growth hormone state after completion of treatment with growth hormone. *Arch Dis Child* 1987; 62:222–226.
- 44 Hintz RL: The role of auxologic and growth factor measurements in the diagnosis of growth hormone deficiency. *Pediatrics* 1998; 102:524–526.
- 45 van Pareden YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al: Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1119–1125.
- 46 Ranke MB, Partsch CJ, Lindberg A, et al: Adult height after GH therapy in 188 Ullrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. *Eur J Endocrinol* 2002;147:625–633.
- 47 Stahnke N, Keller E, Landy H: Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15: 129–138.
- 48 Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, et al: Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 1462–1466.
- 49 Carel JC: Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after, what can we tell our patients? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3793–3794.
- 50 Eiholzer U, l'Allemand D: Growth hormone normalises height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. *Horm Res* 2000;53:185–192.
- 51 Eiholzer U, Nordmann Y, l'Allemand D, et al: Improving body composition and physical activity in Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr* 2003;142:73–78.
- 52 Van Pareden Y, Mulder P, Houdijk M, et al: 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;88:3584–3590.
- 53 Dahlgren J, Wikland KA: Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005;57:216–222.
- 54 Fine RN: Growth hormone treatment of children with chronic renal insufficiency, end-stage renal disease and following renal transplantation – update 1997. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:361–370.
- 55 Fine RN, Sullivan EK, Tejani A: The impact of recombinant human growth hormone treatment on final adult height. *Pediatr Nephrol* 2000;14:679–681.
- 56 Haffner D, Schaefer F: Does recombinant growth hormone improve adult height in children with chronic renal failure? *Semin Nephrol* 2001;21:490–497.
- 57 Zadik Z, Zung A: Final height after growth hormone therapy in short children: correlation with siblings' height. *Horm Res* 1997;48: 274–277.
- 58 Wit JM, Boersma B, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al: Long-term results of growth hormone therapy in children with short stature, subnormal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues. Dutch Growth Hormone Working Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:365–372.
- 59 Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, et al: Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3140–3148.
- 60 Quigley CA: Growth hormone treatment of non-growth hormone-deficient growth disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:131–186.
- 61 Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, et al: Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 2005; 146:45–53.
- 62 Crowe BJ, Rekers-Mombarg LT, Robling K, et al: Effect of growth hormone dose on bone maturation and puberty in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:169–175.
- 63 Busschbach JJ, Rikken B, Grobbee DE, et al: Quality of life in short adults. *Horm Res* 1998;49:32–38.
- 64 Erling A: Why do some children of short stature develop psychologically well while others have problems? *Eur J Endocrinol* 2004;151(suppl 1):S35–S39.
- 65 Kranzler JH, Rosenbloom AL, Proctor B, et al: Is short stature a handicap? A comparison of the psychosocial functioning of referred and nonreferred children with normal short stature and children with normal stature. *J Pediatr* 2000;136:96–102.
- 66 Noeker M, Haverkamp F: Adjustment in conditions with short stature: a conceptual framework. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1585–1594.
- 67 Sandberg DE, Voss LD: The psychosocial consequences of short stature: a review of the evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:449–463.
- 68 Voss LD: Short normal stature and psychosocial disadvantage: a critical review of the evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14:701–711.
- 69 Drop SL, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SM: Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev* 1998;19: 540–558.
- 70 Bramswig J: Diagnosis and treatment of tall stature. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2004; 152:509–516.

- 71 Greulich WW, Pyle SI: Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist, ed 2. Stanford, Stanford University Press, 1959.
- 72 Tanner JM, Landt KW, Cameron N, et al: Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children. *Arch Dis Child* 1983;58:767-776.
- 73 Bayley N, Pinneau SR: Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40:423-441.
- 74 Roche AF, Wettenhall HN: Stature prediction in short boys. *Aust Paediatr J* 1977;13:261-264.
- 75 Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Carter BS: Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 4 to 16 with allowance for mid-parent height. *Arch Dis Child* 1975;50:14-26.
- 76 Joss EE, Temperli R, Mullis PE: Adult height in constitutionally tall stature: accuracy of five different height prediction methods. *Arch Dis Child* 1992;67:1357-1362.
- 77 Bruinsma FJ, Venn AJ, Patton GC, et al: Concern about tall stature during adolescence and depression in later life. *J Affect Disord* 2006;91:145-152.
- 78 Zachmann M, Ferrandez A, Murset G, Prader A: Estrogen treatment of excessively tall girls. *Helv Paediatr Acta* 1975;30:11-30.
- 79 Zachmann M, Manella B, Eiholzer U, et al: Influence of oestrogen in high and low doses on plasma steroid concentrations in girls with tall stature and Turner syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984;106:368-373.
- 80 Binder G, Grauer ML, Wehner AV, et al: Outcome in tall stature. Final height and psychological aspects in 220 patients with and without treatment. *Eur J Pediatr* 1997;156:905-910.
- 81 Bramswig JH, von Lengerke HJ, Schmidt H, Schellong G: The results of short-term (6 months) high-dose testosterone treatment on bone age and adult height in boys of excessively tall stature. *Eur J Pediatr* 1988;148:104-106.
- 82 Bettendorf M, Heinrich UE, Schonberg DK, Grulich-Henn J: Short-term, high-dose testosterone treatment fails to reduce adult height in boys with constitutional tall stature. *Eur J Pediatr* 1997;156:911-915.
- 83 Haker JP, Schellong G, Schneider HP: The functional state of the hypothalamo-pituitary axis after high-dose oestrogen therapy in excessively tall girls. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979;91:19-29.
- 84 Lemcke B, Zentgraf J, Behre HM, et al: Long-term effects on testicular function of high-dose testosterone treatment for excessively tall stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:296-301.
- 85 de Waal WJ, Torn M, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al: Long term sequelae of sex steroid treatment in the management of constitutionally tall stature. *Arch Dis Child* 1995;73:311-315.
- 86 Pyett P, Rayner J, Venn A, et al: Using hormone treatment to reduce the adult height of tall girls: are women satisfied with the decision in later years? *Soc Sci Med* 2005;61:1629-1639.
- 87 Venn A, Bruinsma F, Werther G, et al: Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility. *Lancet* 2004;364:1513-1518.
- 88 Sandberg DE, Bukowski WM, Fung CM, Noll RB: Height and social adjustment: are extremes a cause for concern and action? *Pediatrics* 2004;114:744-750.