PRISE EN CHARGE DU DEFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE CHEZ L'ENFANT : *Mise au point*

BOULKADID S, MOUATS CE, KHENSAL S, NOURI N.

Service d'Endocrinologie-Diabétologie CHU de Constantine.

E-mail : Boulkadid S : soumaya.boulk@gmail.com ; Mouats C : cmouats@gmail.com ; Khensal S : skhensal51@yahoo.fr ; Nouri N : nassimnouri@gmail.com

RESUME :

Le déficit en hormone de croissance (GHD) chez l'enfant est une pathologie endocrinienne nécessitant une prise en charge optimale pour assurer une croissance staturale adéquate. Le traitement de référence est l'hormone de croissance humaine recombinante (rhGH) quotidienne dont les modalités d'administration et de surveillance sont bien établies pour en assurer l'efficacité. Malgré son efficacité prouvée, l'innocuité à long terme de la rhGH est un aspect fondamental qui est constamment évaluée pour garantir un profil de sécurité favorable. En parallèle, des alternatives thérapeutiques émergent, notamment les formulations de rhGH à longue durée d'action hebdomadaire, offrant de nouvelles perspectives sur l'évolution future de la prise en charge afin d'améliorer l'observance. Cet article fait le point sur les aspects essentiels de la prise en charge actuelle et future du GHD chez l'enfant.

Mots clés : Déficit en hormone de croissance, Hormone de croissance recombinante, Croissance staturale, Sécurité à long terme, Formulations à longue durée d'action.

ABSTRACT : ***MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN CHILDREN : An Update.***

Growth hormone (GH) deficiency in children is an endocrine pathology requiring optimal management to ensure adequate statural growth and development. The reference treatment is daily recombinant human growth hormone (rhGH) for which administration and monitoring modalities are well established to ensure efficacy. Despite its proven effectiveness, the long-term safety of rhGH is a fundamental aspect that is constantly evaluated by examining reported potential risks to guarantee a favorable safety profile. In parallel, therapeutic alternatives are emerging, notably long-acting rhGH formulations administered weekly, offering new perspectives on the future evolution of management in order to improve patient adherence and quality of life. This article provides an update on these essential aspects of current and future management of GH deficiency in children.

Key words : Growth hormone deficiency, Recombinant human growth hormone, Linear growth, Long-term safety, Long-acting formulations.

Tirés à part : BOULKADID S., Service d'Endocrinologie-Diabétologie CHU de Constantine.

INTRODUCTION

Le déficit en hormone de croissance (GHD) est une cause traitable du retard de croissance statural, dont le diagnostic nécessite une évaluation minutieuse et une interprétation appropriée des paramètres cliniques et biologiques de croissance.
Historiquement, le diagnostic et la prise en charge du DGH ont représenté un défi majeur pour l'endocrinologie pédiatrique, et bien que la thérapie de remplacement par rhGH soit établie depuis plusieurs décennies comme le traitement de référence, le domaine n'a cessé d'évoluer, tiré par les avancées scientifiques et technologiques.
L'introduction de nouvelles formulations de rhGH à action prolongée a révolutionné les schémas thérapeutiques, promettent non seulement d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles, mais aussi d'optimiser les résultats à long terme, en termes de croissance et de composition corporelle.
L'objectif de cet article est de fournir une synthèse concise des connaissances les plus récentes, afin d'éclairer les cliniciens et les chercheurs sur les perspectives d'amélioration des soins pour les enfants atteints de déficit en GH.

TRAITEMENT PAR rhGH CHEZ LES ENFANTS GHD, MODALITES

La prise en charge du déficit en hormone de croissance chez l'enfant est très largement basée sur des guidelines internationales [1,2] élaborées par des sociétés savantes d'endocrinologie pédiatrique et des groupes de recherche spécialisés, qui visent à harmoniser les pratiques, à optimiser les diagnostics et la prise en charge.

1. Dose initiale de rhGH

La dose de départ de la rhGH et les ajustements de doses sont principalement basés sur le poids ou la surface corporelle et la réponse de la croissance
Actuellement, la posologie de rhGH quotidienne recommandée basée sur le poids est de 0,022–0,035 mg/kg par jour avec une dose maximale qui ne doit pas dépasser 0,30 mg/kg par semaine, ou 0.70mg/m²/jour (5-7 mg/ m² /semaine) de surface corporelle.
Ces doses doivent être individualisées en fonction de la réactivité à la GH, en utilisant la dose minimale efficace (en termes de vitesse de croissance).
La dose pourrait être augmentée à la puberté, bien que ce changement ne soit pas recommandé en routine.
Les patients présentant un GHD plus sévère, doivent être traités initialement avec des doses plus faibles de rhGH.
Chez les nourrissons, adolescents, les patients obèses et ceux atteints du Syndrome de Prader Willi, le dosage de la rhGH peut être basé sur la surface corporelle plutôt que sur le poids [1,2].

1.1. Ajustement thérapeutique

Une approche qui est largement utilisée consiste à ajuster la dose de GH en fonction des concentrations de l'insuline-like growth factor 1 (IgF1).
Le dosage d'IGF-I peut fournir des informations supplémentaires sur l'efficacité, l'observance du traitement, et donc doit être envisagé chaque année, ou plus fréquemment (ex, après un ajustement de la dose).
Aucun consensus n'existe sur le niveau cible optimal d'IgF1, le niveau «idéal» d'IGF-I devrait, en général, être proche de 0 DS (Déviation Standards) dans le déficit en GH, mais des ajustements individuels sont généralement nécessaires [1,2].
Les GHD sévères peuvent très bien répondre aux doses de rhGH qui entraînent des niveaux d'IGF-I inférieurs à 0 DS, sachant qu'un ajustement de la dose de rhGH de 20 % entraîne généralement une modification de 1 DS du taux d'IGF-I chez les GHD.
Une fois la croissance de rattrapage atteinte, on peut envisager de réduire la dose de rhGH avec une surveillance étroite de la vitesse de croissanc. Une diminution de la posologie est recommandée si l'IGF1 a augmenté au-delà de la limite supérieure du laboratoire, tout en explorant d'autres raisons possibles (tel un diagnostic initial erroné) [1,2].

1.2. Facteurs prédictifs de la réponse au traitement

Parmi les prédicteurs les plus importants de réponse au traitement la première année, on retrouve :
- La sévérité du GHD : les GHD organiques étant plus susceptibles d'avoir une meilleure réponse en vitesse de croissance que les GHD idiopathiques partiels.
- Pics de GH lors des tests de stimulation.
- L'âge au début du traitement.
- La différence de taille par rapport à la taille cible parentale [2].

Bien que l'on puisse espérer qu'un ajustement de doses de rhGH qui tient compte de ces facteurs pourrait diminuer la variabilité de la réponse, des études ont remis en question la fiabilité et la précision de ces facteurs prédictifs.

1.3. Réponse sous optimale au traitement

Les algorithmes de prédiction suggèrent que, majoritairement, la réponse de la première année au traitement est l'une des variables prédictives les plus importantes pour la taille adulte, et qui permet d'évaluer la réponse au traitement : optimale ou non, la réponse sous optimale au traitement étant définie par les critères suivants :
- Vitesse de croissance inférieure à 2cm/an.
- Vitesse de croissance inférieure à 0 DS.
- Augmentation de taille: inférieure à 0,3 DS/an.

Pendant les 06-12 mois du traitement.
Des courbes de Vitesse de croissance ont été développés pour définir de manière satisfaisante des cibles de réactivité à la GH et d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un ajustement de la dose de GH, pour évaluer les problèmes d'observance ou pour revoir le diagnostic initial [1,2] (figure 1).

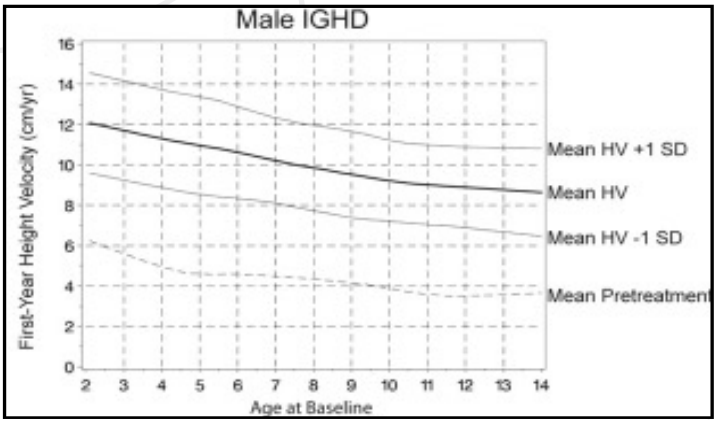


Figure 1. Un exemple de courbe de Réponse à la GH : exprimée en vitesse de croissance de la première année du traitement, à l'âge du début du traitement (axe des X) chez les garçons naïfs avec GHD idiopathique.

L'utilisation de courbes de référence spécifiques à l'âge et au sexe aidera les cliniciens à évaluer la réponse de croissance d'un patient au cours de la première année. Nous proposons qu'une vitesse de croissance en dessous de la moyenne −0 DS sur ces graphiques soit considérée comme une réponse sous optimale. Ces courbes peuvent être utilisées pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un ajustement de la dose de GH, pour évaluer les problèmes d'observance ou pour contester le diagnostic initial [1,3].

En cas de réponse sous optimale au traitement il faudra vérifier l'adhérence au traitement le taux d'IGF-I permet de mesurer l'adhérence et identifier les cas de résistance à la GH ou à l'IGF-I (Insulino-like Growth Factor).
La réévaluation d'autres étiologies de retard de croissance doit être effectuée même après un diagnostic de GHD, comme l'apparition de scoliose et de maladies chroniques (maladie cœliaque, les maladies inflammatoires de l'intestin), l'hypothyroïdie, une dénutrition, des médicaments qui altèrent la croissance, peuvent inhiber la réponse à la GH.
Des diagnostics supplémentaires tels que la dysplasie squelettique et d'autres causes génétiques doivent être envisagés. Rarement, la présence d'anticorps neutralisants anti-GH doit être évaluée [1,2].
Après élimination de toutes ces causes et si les niveaux d'IGF-I sont inférieurs à la plage cible, la dose de rhGH peut être augmentée pour déterminer si la vitesse de croissance et le niveau d'IGF-I augmentent.
La rhGH doit être interrompue si la réponse sous-optimale persiste : vitesse de croissance sous traitement inférieure à 2- 2,5 cm/an quel que soit l'âge, après la première année [1].

2. Innocuité du traitement par rhGH

2.1. Effets indésirables

Les effets secondaires causés par le traitement à la rhGH sont rares et il existe peu de données établissant un lien entre la dose de rhGH et les événements indésirables liés au traitement chez les enfants.
De plus, il n'y a pas de limite supérieure d'IGF-I qui a été associée à des problèmes de sécurité liés au traitement, bien que les données à long terme manquent actuellement. Certaines maladies génétiques, tels que le syndrome de Turner, le syndrome de Prader-Willi sont associées à un risque accru d'événements indésirables, comme indiqué dans le document de position de l'atelier sur la sécurité de l'hormone de croissance GRS (Growth Hormone Research Society) [4].
Il est recommandé de surveiller les patients traités par GH pour le développement potentiel d'une hypertension intracrânienne, ostéonécrose de la tête fémorale et de la progression de la scoliose en effectuant un interrogatoire pertinent et un examen physique minutieux lors de chaque consultation de suivi ; d'autres explorations doivent être effectuées si nécessaire [1].
A court terme, les effets indésirables les plus fréquents sont :
* L'hypertension intracrânienne : bénigne, elle doit être suspectée et conduire à un examen ophtalmologique. Si c'est confirmé, les patients doivent arrêter le traitement pour que la pression soit résolue (généralement environ un mois) et puis reprendre à une dose plus faible
* L'ostéonécrose de la tête fémorale est plus fréquente chez les survivants de néoplasies infantiles qui ont été précédemment exposés aux irradiations corps entier.
* L'aggravation d'une scoliose préexistante, pouvant nécessiter une intervention orthopédique [2].

2.2. rhGH et risque de mortalité

Les traitements par hormone de croissance synthétique ont été prescrits dans les années 85-90, puis de façon plus large dans les années 90.
On sait peu de choses sur la tolérance à long terme, c'est à dire 10 ans, 20 ans ou plus après l'arrêt du traitement par hormone de croissance.
L'étude SAGhE (Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments in Europe) a rassemblé des cohortes de patients traités dans l'enfance avec rhGH dans 8 pays européens depuis la première utilisation de ce traitement en 1984 et les a suivis pour leur cause de mortalité spécifique et incidence du cancer.
L'étude SAGhE a été mise à jour en 2020 avec des résultats qui n'ont montré aucune augmentation de la mortalité globale chez les patients à faible risque (IGHD ou petite taille idiopathique). Inversement, chez les patients à risque accru (déficits hypophysaires multiples et/ou comorbidités), l'étude a montré une augmentation de la mortalité, et ceci n'était pas associé à la dose moyenne quotidienne ou cumulée de rhGH [5].

2.3. rhGH et Risque de malignité

La cohorte SAGhE a examiné également les risques de développement de néoplasies liés au traitement par GH. Principaux critères de jugement : incidence du cancer et mortalité par cancer [6].

2.3.1. Patients déjà traités pour une néoplasie

- Les risques d'incidence et de mortalité dans la cohorte ont été augmentés pour plusieurs sites de néoplasies, en grande partie à cause des localisations secondaires.
- Le risque de mortalité par cancer augmentait significativement avec l'augmentation de la dose quotidienne de r-hGH.

2.3.2. Patients sans antécédents de néoplasie

Il n'y avait pas de risque accru clair chez les patients présentant un RCS (Retard de Croissance Standard) isolé, Seuls les néoplasies osseuses et de la vessie ont augmenté de manière significative.
- L'incidence du lymphome hodgkinien (LH) a augmenté de manière significative avec un suivi plus long.
Les guidelines de 2016 préconisent :
Pour l'initiation de la GH après la fin du traitement de la tumeur sans preuve de récidive en cours, une période d'attente standard de 12 mois pour établir le «succès du traitement» de la lésion primaire est raisonnable, mais peut également être modifiée au cas par cas [7].
Des données récentes suggèrent que le traitement par GH peut être instauré 6 mois après le dernier traitement des craniopharyngiomes infantiles sans risque accru de progression ou récidive par rapport à un début de traitement plus tardif [8].

3. Prise en charge d'un enfant GHD : alternatives thérapeutiques

3.1. GH à libération prolongée

Afin de réduire la fréquence d'administration et d'améliorer l'observance thérapeutique, diverses stratégies ont été explorées. L'une de ces stratégies est l'utilisation de formulations de GH à action prolongée (LAGH) avec des intervalles de dosage plus longs pour atténuer la non-observance associée à la prise quotidienne d'hormone de croissance (DGH).
Les trois formulations de LAGH approuvées à l'échelle mondiale pour le déficit en GH pédiatrique (Lonapegsomatropine, Somapacitan et Somatrogon) ont démontré leur non-infériorité par rapport à la GH quotidienne en termes d'efficacité et en termes de vitesse de croissance annualisée [9].

a. Lonapegsomatropine

Lonapegsomatropinea (hGHT rans Con (Skytrofa®), été approuvée par la FDA américaine et l'Europe pour le traitement du GHD pédiatrique.
L'essai hei GHt en 2021 a démontré sa non-infériorité ainsi que la supériorité de la Lonapegsomatropine par rapport à la somatropine quotidienne, en matière de vitesse de croissance annuelle avec une sécurité similaire, chez les enfants atteints de GHD naïfs [10].

C'est une prodrogue à action prolongée composée du médicament parent, la somatropine non modifiée; un support inerte; et un lieur propriétaire qui lie temporairement la somatropine et le support. Le support a un effet de protection qui minimise l'excrétion rénale et la clairance médiée par les récepteurs. Suite à l'autoclivage du lieur dans des conditions physiologiques, la Lonapegsomatropine libère de manière prévisible de la somatropine à des niveaux thérapeutiques sur une semaine [11].

b. Somapacitan

Somapacitan (Sogroya®), une LAGH à prise hebdomadaire, a été approuvé pour le traitement des adultes et des enfants en Europe et par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis , alors qu'il n'est approuvé que pour les adultes au Japon.
Le somapacitan présente une mutation ponctuelle dans le squelette de la GH (AA 101) avec une fraction de liaison à l'albumine non covalente attachée [9].

c. Somatrogon

Somatrogon (NGENLA®) est une rhGH à action prolongée actuellement approuvée aux États-Unis, au Canada, en Australie, au Japon, au Royaume-Uni et dans l'Union européenne sous forme d'injection sous-cutanée hebdomadaire pour le traitement du déficit en hormone de croissance (GH) chez l'enfant.
C'est une protéine de fusion de la GH avec 3 peptides carboxy-terminaux de la HCG [9].

d. Patients non inclus dans les essais cliniques publiés sur le LAGH à ce jour

Bien qu'il soit probable que le LAGH présente un bénéfice dans d'autres troubles de la croissance, outre le déficit en GH, des essais supplémentaires sont nécessaires pour démontrer l'efficacité, la sécurité et la posologie appropriée de ces troubles [9] :
- Survivants d'un cancer et de tumeurs intracrâniennes associés à un déficit en GH.
- Syndrome de Prader-Willi.
- Très jeunes patients : les traitements par LAGH sont indiqués chez les enfants âgés de plus de 1 à 3 ans (selon le pays et le produit).
- Affections pédiatriques non liées au déficit en GH, tels que les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (Small of Gestational Age), la petite taille idiopathique, le syndrome de Turner, le syndrome de Noonan, le déficit en SHOX (Short Satture Homeobox) et l'insuffisance rénale chronique.

À ce jour, le profil de sécurité de ces LAGH est comparable à celui de la GH quotidienne, sans aucun nouveau signal de sécurité identifié [9].
Compte tenu du profil pharmacocinétique/pharmacodynamique et du poids moléculaire uniques de chaque formulation, le calcul de la dose pondérale par milligramme diffère pour chaque molécule de LAGH et diffère également de celui de la GH quotidienne. Les comparaisons directes de doses en milligrammes des différentes molécules ne sont pas appropriées.
Pour le suivi de l'IGF-1, il est important de noter le jour et l'heure du prélèvement en laboratoire par rapport au jour et à l'heure de la dernière injection. Si le prélèvement d'IGF-1 a lieu au jour 4 (Somapacitanet Somatrogon) et au jour 4,5 (Lonapegsomatropine), il représente le taux moyen d'IGF-1 et aucun ajustement n'est nécessaire. Si le prélèvement d'IGF-1 a lieu en dehors de la fenêtre de 4 à 5 jours spécifiée, le taux d'IGF-1 peut être ajusté à l'aide de facteurs de correction spécifiques au produit.
Bien que le LAGH soit susceptible d'apporter un bénéfice dans d'autres troubles de la croissance au-delà du déficit en GH, des essais supplémentaires sont nécessaires pour démontrer l'efficacité, la sécurité et le dosage approprié du LAGH dans ces troubles. La prise de décision partagée entre le praticien traitant, les patients et leurs aidants est particulièrement importante dans ces populations [9].

3.2. Analogues de GnRH

La reconnaissance de l'importance des stéroïdes sexuels dans la détermination de la taille adulte a conduit à l'idée de manipuler la puberté afin d'influencer la taille d'enfants par ailleurs en bonne santé.
Une fois le bénéfice des analogues de GnRH dans l'amélioration de la taille finale chez les enfants atteints de PPC (Puberté Précoce Centrale) a été établi, la possibilité d'utiliser ces médicaments pour améliorer la taille en dehors de la PPC est devenue un domaine d'intérêt.
De nombreuses études ont exploré l'utilisation des analogues de GnRH chez les enfants RCS (Retard de Croissance Staturopondéral) non GHD dans le but d'augmenter la taille à l'âge adulte [12]. D'autres études ont examiné le traitement combiné avec la GH et analogues de GnRH chez les patients atteints de petite taille idiopathique SSI (Small Size Idiopathique) en se basant sur le raisonnement selon lequel le fait de retarder la maturation osseuse donnera plus de temps à la GH pour améliorer le potentiel de taille. Ils ont montré l'effet bénéfique d'une thérapie combinée sur la taille adulte chez les enfants SSI avec une puberté précoce/normale, et chez les adolescents qui sont en milieu de puberté au moment de l'initiation du traitement par GH [12].
La thérapie combinée a également été explorée dans le RSC chez les enfants nés SGA et le déficit en SHOX, et a donné des résultats prometteurs.
Selon le workshop de La Growth Hormone Research Society (GRS), l'utilisation d'analogues de la GnRH pour retarder la fermeture épiphysaire en tant qu'agent unique pour augmenter la taille des adultes n'est pas indiquée, mais l'ajout d'un analogue de la GnRH au traitement par la rhGH peut être envisagé pour les enfants atteints de GHD ou de SGA et/ou de Silver-Russell syndrome si la taille SDS (Standard Deviation Score) est faible au début de la puberté.
Ceci doit être discuté dans le cadre d'une approche personnalisée du traitement dans des centres de référence ou au cours d'un essai pharmaceutique car il s'agit d'un traitement hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marche) [1].

3.3. Inhibiteurs de l'aromatase (IA)

Leur rôle potentiel dans l'augmentation de la taille découle du principe selon lequel le blocage de la biosynthèse des œstrogènes atténue leur effet au niveau des cartilages de croissance. Les œstrogènes, et les œstrogènes seuls, sont responsables de la fusion épiphysaire à la fin de la puberté [12].
Malgré la suggestion d'une modeste augmentation de la taille chez certains garçons traités avec des IA, ces médicaments restent expérimentaux.
Il convient de noter que les IA sont considérés comme contre-indiqués chez les filles de petite taille en raison du risque de précipitation de kystes ovariens avec risque de torsion [12].
Chez les garçons, les inquiétudes concernent le nombre limité de patients traités, le degré modeste de bénéfice. Des questions concernant la sécurité à long terme en termes de fertilité, de morphologie vertébrale et d'autres résultats demeurent et des recherches supplémentaires sont nécessaires [12].
Les guidelines 2019 indiquent que les inhibiteurs d'aromatase chez les garçons pubères comme alternative visant à retarder la fusion épiphysaire pourrait être envisagée, mais elle reste controversée et hors AMM [2].

CONCLUSION

L'analyse de la littérature récente met en lumière des avancées

significatives dans la prise en charge du déficit en GH chez l'enfant, marquant une ère d'optimisation des stratégies thérapeutiques. Les progrès réalisés au cours des dernières années ont permis la pratique d'approches individualisées. L'utilisation de formulations de GH à action prolongée représente une évolution majeure, améliorant l'observance du traitement et la qualité de vie des jeunes patients.

Cependant, des défis persistent. La standardisation des protocoles de suivi et l'évaluation à long terme des effets de ces nouvelles thérapies sur des cohortes plus larges sont également impératives pour confirmer leur efficacité et leur sécurité sur le très long terme.

CONFLIT D'INTÉRÊTS :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Date de soumission : 05/01/2026.
Date d'acceptation : 26/03/2026.
Date de publication : 25/05/2026.

RÉFÉRENCES

1. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH. Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. 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(6): 361-397. doi:10.1159/000452150

2. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a Growth Hormone Research Society international perspective. Horm Res Paediatr. 2019; 92(1): 1-14. doi:10.1159/000502231.

3. Hage C, Gan HW, Ibba A, Patti G, Dattani M, Loche S, Maghnie M, Salvatori R. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. Nat Rev Endocrinol. 2021; 17(10): 608-624. doi:10.1038/s41574-021-00539-5.

4. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(2): 352-357. doi:10.1210/jc.2007-1688.

5. Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children. Rev Endocr Metab Disord. 2021; 22(4): 747-756. doi:10.1007/s11154-021-09668-5.

6. Sävendahl L, Juul A, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8(3): 198-206. doi:10.1016/S2213-8587(19)30480-1.

7. Swerdlow AJ, et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: the SAGhE European cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102(2): 694-702. doi:10.1210/jc.2016-2653.

8. Nguyen QON, Beccaria K, González Briceño L, Wong V, et al. Craniopharyngiome de l'enfance : quand initier un traitement de substitution par GH ? J Clin Endocrinol Metab. 2023; 108

9. Thornton PS, Maniatis A, et al. Weekly lonapegsomatropin in treatment-naïve children with growth hormone deficiency: the phase 3 heiGHt trial. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 106(9): e3331-e3342. doi:10.1210/clinem/dgab342.

10. Zhu J, Yuan K, Rana S, Jakki SL, Bhat AS, Liang L, Wang C. Long-acting growth hormone in the treatment of growth hormone deficiency in children: a systematic literature review and network meta-analysis. Sci Rep. 2024; 14: 841. doi:10.1038/s41598-023-43948-6.

11. Consensus Statement. Long-acting growth hormone therapy in pediatric growth hormone deficiency: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2025;110(4).

12. Saroufim R, Eugster EA. Non-GH agents and novel therapeutics in the management of short stature. Indian J Pediatr. 2021; 88(9): 809-819. doi:10.1007/s12098-021-03684-y.