

DÉFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE ET AUTRES INDICATIONS D'UN TRAITEMENT PAR UNE HORMONE DE CROISSANCE – CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

I. PATHOLOGIE

Déficit en hormone de croissance et autres indications d'un traitement par une hormone de croissance (chez l'enfant et l'adolescent)

II. DIAGNOSTIC

A. Antécédents médicaux

Le déficit en hormone de croissance (GH) est attribuable à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire pouvant être caractérisé par une atteinte de l'hypothalamus ou de l'hypophyse. On estime la prévalence du déficit en GH à 1 cas pour 4000 à 10 000 personnes. Ce trouble peut s'associer à une carence d'autres hormones hypophysaires (p. ex., un déficit hypophysaire multiple) ou être présent de façon isolée. Une petite taille, définie comme une taille de plus de 2 déviations standards (DS) sous la moyenne pour l'ensemble de la population peut être un signe évocateur de déficit en GH. Certaines particularités ou affections, comme un faible poids à la naissance, une hypothyroïdie, un retard constitutionnel de la puberté, la maladie cœliaque, une maladie inflammatoire de l'intestin, l'arthrite juvénile ou toute autre maladie générale chronique de même que les phénotypes dysmorphiques comme le syndrome de Turner et les maladies génétiques telles le syndrome de Noonan et le syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance doivent être pris en compte dans l'évaluation de dépistage d'un déficit en GH chez un enfant ou un adolescent. Une tumeur de l'hypophyse, une chirurgie ou une irradiation crânienne, un traumatisme crânien ou une infection du SNC sont d'autres causes possibles d'un déficit en GH.

Une petite taille est définie comme idiopathique lorsqu'elle correspond à un score inférieur à -2 DS sans la présence d'une maladie ou d'un trouble concomitant susceptible de provoquer un ralentissement de la croissance (la petite taille idiopathique constitue une indication acceptable de traitement par une hormone de croissance dans certains pays seulement). L'absence de traitement du déficit en GH chez l'enfant peut entraîner de graves conséquences sur les plans physique, psychologique et social. Comme tous les enfants touchés n'auront pas besoin d'un traitement continu jusqu'à l'âge adulte, la période de transition est cruciale. Cette période débute à la fin de la puberté, soit au moment où le jeune a presque atteint sa taille adulte, jusqu'à sa maturation complète (de 6 à 7 ans après la fin de la croissance). L'administration d'une hormone de croissance peut s'avérer nécessaire

durant cette période afin de permettre l'atteinte de la maturité somatique, d'un métabolisme intermédiaire normal et d'une qualité de vie harmonieuse. Il est toutefois impératif de réévaluer le patient durant cette période.

B. Critères diagnostiques

L'auxologie (étude comparative de la courbe de croissance de l'enfant en vue d'établir des normes propres au sexe et à l'origine ethnique) constitue le fondement clinique du diagnostic de déficit en GH chez l'enfant. Tout enfant qui présente un déficit statural sévère (< -3 DS), un grave ralentissement de la croissance (vitesse de croissance < -2 DS), un déficit statural modéré (< -2 DS) s'accompagnant d'un ralentissement modéré de la croissance (< -1 DS), des antécédents de tumeur cérébrale, d'infection du SNC ou d'irradiation crânienne, une autre anomalie hypophysaire d'origine organique ou des signes radiologiques d'une anomalie hypophysaire devrait subir une évaluation de dépistage d'un déficit en GH.

Le diagnostic de déficit en GH doit être posé suivant l'évaluation de l'axe GH-IGF-1/IGFBP et confirmé par des épreuves biochimiques. On envisagera une évaluation pour déficit en GH chez les patients qui présentent des signes de pathologie hypothalamo-hypophysaire, ceux qui ont subi une irradiation crânienne, ceux qui présentent un déficit d'autres hormones hypophysaires, de même que chez les personnes traitées au moyen d'une GH durant l'enfance.

L'évaluation d'un enfant chez qui l'on soupçonne un déficit en GH devrait comprendre les éléments suivants :

- a. Anamnèse et examen physique, recherchant spécifiquement la présence de maladies chroniques ou de troubles génétiques dysmorphiques;
- b. Mesure de la taille en comparaison avec les normes établies pour le sexe et l'origine ethnique;
- c. Calcul de la vitesse de croissance;
- d. Recherche de troubles génétiques, p. ex., PROP1, POU1F1 (Pit-1), LHX3, LHX4, s'il y a lieu
- e. Évaluation radiologique
 - a. Estimation de l'âge osseux à partir d'une radiographie du poignet et de la main gauches;
 - b. Examen par imagerie par résonance magnétique (IRM) de la région hypothalamo-hypophysaire
- f. Dosage des concentrations sériques de facteurs de croissance
 - a. Facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1)
 - b. Protéine de liaison du facteur de croissance 3 analogue à l'insuline (IGFBP-3)
 - c. Tests de stimulation de l'hormone de croissance
 - i. Test d'hypoglycémie insulinique (contre-indiqué chez les jeunes enfants)

- ii. Test couplé GHRH-arginine – avec ajustement à l'IMC chez les personnes obèses
- iii. Test de stimulation au glucagon

C. Période de transition (comme définie à la Section II A.)

1. Durant la période de transition, on devra obligatoirement réévaluer l'adolescent/le jeune adulte traité pour un déficit en GH durant l'enfance, car certaines formes sont réversibles. Chez les jeunes adultes ayant reçu un diagnostic de déficit en GH durant l'enfance ou l'adolescence, on mesurera le taux d'IGF-1 de 2 à 4 semaines suivant l'arrêt du traitement par une hormone de croissance humaine recombinante (rhGH). La réalisation d'un test de stimulation de l'hormone de croissance ne sera toutefois pas nécessaire si certains éléments cliniques ou génétiques permettent presque à coup sûr de confirmer la présence d'un déficit en GH. Il s'agira notamment des cas où le patient présente :
 - a. plus de trois autres déficits hypophysaires et un faible taux d'IGF-1 (solides arguments en faveur d'un hypopituitarisme);
 - b. une mutation d'un facteur de transcription reconnue pour compromettre le développement hypophysaire et entraîner un hypopituitarisme (p. ex., *POUIF1* (Pit-1), *PROP1*, *LHX3*, *LHX4*);
 - c. une mutation d'un gène reconnue pour induire un déficit isolé en GH (p. ex., *GH-1* ou *GHRH-R*).
2. La réévaluation doit être réalisée lorsque la croissance linéaire est terminée et comporter les épreuves suivantes :
 - a. Mesure des paramètres anthropométriques, comme la taille, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC);
 - b. Dosage de l'IGF-1 sérique;
 - c. Tests de stimulation de l'hormone de croissance (pour connaître les valeurs seuils définies, se reporter aux articles de Ho *et al.* Consensus Guidelines [...] ou de Cook *et al.* AACE Medical Guidelines [...], cités à la fin du présent document)
 - i. Épreuve d'hypoglycémie insulinique
 - ii. Test couplé GHRH-arginine – avec ajustement à l'IMC chez les personnes obèses
 - iii. Test de stimulation au glucagon

D. Information médicale pertinente

- a. Les résultats des dosages de GH et d'IGF-1 doivent être exprimés en unités de masse.
- b. Des valeurs d'IGF-1 inférieures à la normale ne permettent pas à elles seules de conclure à la présence d'un déficit en GH. On devra procéder à des tests de

stimulation en l'absence d'autres éléments témoignant d'un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire.

- c. Une autorisation d'usage des fins thérapeutiques (AUT) de la substance interdite ne devrait être accordée qu'aux sportifs qui présentent des signes probants de déficit en GH.
- d. On devra rechercher la présence d'autres déficits hypophysaires, combler ceux-ci et en assurer la surveillance.
 - a. Les marqueurs de risque cardiovasculaire doivent être évalués et faire l'objet d'une prise en charge appropriée.
 - b. La densité minérale osseuse des personnes présentant un déficit en GH peut être altérée et doit être surveillée.
 - c. Dans le cadre du traitement, on mesurera la qualité de vie au moyen de questionnaires d'évaluation spécifique du déficit en GH (p. ex., QoL-AGHDA).

III. TRAITEMENT

1. Nom de la substance interdite – hormone de croissance recombinante (p. ex., Genotropin, Humatrope, Norditropin, Nutropin, Omnitrope, Saizen, Valtropin, Tev-Tropin)
2. Voie d'administration
 - a. Injection sous-cutanée
3. Dose initiale
 - a. De 0,025 à 0,050 mg/kg/jour
4. Surveillance du traitement
 - a. On ajustera la dose du médicament en fonction de la réponse de croissance (variation de la taille exprimée en DS ou de la vitesse de croissance), de la présence d'effets indésirables et du maintien du taux sérique d'IGF-1 entre 0 et +1 (DS) sauf en présence d'antécédents d'affections malignes, auquel cas on recommande un taux d'IGF-1 < 0 DS.
5. Durée
 - a. Le déficit en GH acquis durant l'enfance doit être réévalué au cours de la période de transition.

IV. AUTRES TRAITEMENTS ALTERNATIFS NON INTERDITS

Aucune alternative thérapeutique ne peut se substituer à l'hormone de croissance humaine.

V. CONSÉQUENCES POUR LA SANTÉ EN CAS D'ABSENCE DE TRAITEMENT

Un déficit en GH non traité entraîne les conséquences suivantes sur la santé :

1. Persistance du retard de croissance
2. Diminution de la qualité de vie
3. Perte de densité minérale osseuse
4. Augmentation de la masse adipeuse

5. Augmentation du risque cardiovasculaire et incidence négative sur les facteurs liés à ce risque :
 - a. inflammation
 - b. dyslipidémie
 - c. résistance à l'insuline

VI. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Une surveillance du traitement est nécessaire et consistera à évaluer les paramètres suivants :

1. IMC
2. Taux sériques d'IGF-1
3. Glycémie et taux d'hémoglobine A_{1c}

VII. VALIDITÉ DE L'AUT ET PROCESSUS DE RÉVISION RECOMMANDÉ

1. Huit (8) ans si le déficit en GH est dû à une anomalie structurale génétique, congénitale ou hypothalamo-hypophysaire.
2. Quatre (4) ans si le déficit en GH est dû à un traumatisme cérébral, à une irradiation crânienne ou à un trouble idiopathique.

Les résultats de la surveillance régulière doivent être soumis à une évaluation annuelle.

VIII. PRÉCAUTIONS ADÉQUATES

Comme la prise d'hormone de croissance comporte un risque significatif d'abus pour améliorer les performances, les exigences stipulées doivent être respectées à la lettre. Le diagnostic de déficit en GH doit être confirmé par un endocrinologue. Les évaluations annuelles de l'AUT doivent être effectuées par un endocrinologue également.

La plupart des personnes atteintes d'un déficit en GH s'injectent elles-mêmes leur hormone de croissance. Bien que l'auto-administration puisse amener certaines difficultés sur le plan de la surveillance du traitement, le sportif doit tenir un journal de ses ordonnances et administrations d'hormone de croissance; ce journal pourrait faire l'objet d'un contrôle en tout temps, y compris au moment de l'évaluation annuelle.

Les quantités d'hormone de croissance fournies au sportif doivent être strictement contrôlées et limitées par ordonnance.

RÉFÉRENCES

1. GH Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of GH Research Society, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85 (11): 3990-3993. 2000.
2. Cohen, P *et al.* Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 93(11):4210-4217, 2008
3. Cook, DM *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Growth Hormone Use in Growth Hormone Deficient Adults and Transition Patients – 2009 Update: Executive Summary of Recommendations. *Endocrine Practice*, 15(6): 580-586. 2006
4. Cook, DM et Rose, SR. A Review of Guidelines for Use of Growth Hormone in Pediatric and Transition Patients, *Pituitary*, 15: 301-310. 2012
5. Ho, KKY et al. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with GH Deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society and Endocrine Society of Australia. *European Journal of Endocrinology*, 157: 695-700. 2007.
6. Inzaghi, E et Cianfarani, S. The Challenge of Growth Hormone Deficiency Diagnosis and Treatment during the Transition from Puberty into Adulthood, *Frontiers in Endocrinology*, 4 (34): 1-8. 2013.
7. Mauras, N. GH use in the transition of adolescence to adulthood, *Endocrine Development*, 18:109-25. 2010.
8. Richmond EJ et Rogol AD. Growth Hormone Deficiency in Children. *Pituitary* 11: 115-120. 2008.
9. Richmond EJ et Rogol AD, Current Indications for Growth Hormone Therapy for Children and Adolescents. *Current Indications for Growth Hormone Therapy*, Hindmarsh PC (ed) *Endocr Dev*, Basel Karger, Chapter 7, 18:92-108. 2010
10. Silvers, JB *et al.* A National Study of Physician Recommendations to Initiate and Discontinue Growth Hormone for Short Stature. *Pediatrics* 126:468-476, September, 2010
11. Stanley, T. Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes and Obesity*, 19 (1):47-52. February, 2012.