

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

1. Pathologie

Déficit en hormone de croissance et autres indications d'un traitement par une hormone de croissance chez l'adulte

2. 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. Chez les adultes qui présentent un déficit en GH, la pathologie peut remonter à l'enfance ou être apparue à l'âge adulte en raison d'une affection hypothalamo-hypophysaire. Un déficit en GH acquis à l'âge adulte est peu courant et se caractérise par des symptômes subtils, notamment la fatigue, une faible capacité à faire de l'exercice, l'obésité abdominale et l'altération des fonctions psychosociales. Il ne s'accompagne d'aucun signe pathognomonique⁴.

Dans les cas de déficit acquis durant l'enfance, la période de transition 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.

Lorsque le déficit en GH apparaît à l'âge adulte, les principales causes sont une affection hypothalamo-hypophysaire (p. ex., une tumeur de l'hypophyse), une hémorragie sous-arachnoïdienne, une chirurgie ou une irradiation dans ces régions du crâne ou un traumatisme cérébral. Ces personnes peuvent présenter un déficit d'une ou de plusieurs hormones hypophysaires. De façon générale, le diagnostic de déficit en GH doit être établi par un endocrinologue possédant une expertise dans les troubles de l'hypophyse.

B. Critères diagnostiques

Le diagnostic de déficit en GH doit être posé dans un contexte clinique approprié et plausible 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 (p. ex., une tumeur de l'hypophyse), ceux qui ont subi une irradiation crânienne ou un grave traumatisme cérébral, de même que chez certaines personnes traitées au moyen d'une GH durant l'enfance.

Le diagnostic de déficit en GH doit reposer sur les critères suivants :

- Signes de pathologie hypothalamo-hypophysaire;
 - Les taux sériques d'IGF-1 présentent une spécificité élevée, mais une faible sensibilité (de 30 % à 40 % des personnes atteintes d'un déficit en GH présentent un taux d'IGF-1 dans la fourchette normale pour leur âge);
 - Résultats anormaux au test de stimulation de l'hormone de croissance.
- 1) Durant la période de transition, on devra obligatoirement réévaluer l'adolescent/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.

La réalisation de tests de stimulation de la GH n'est pas nécessaire pour les patients qui présentent les troubles suivants :

- 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], *PROP-1*, *LHX-3*, *LHX-4*);
 - 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 croissance¹
 - i. Épreuve d'hypoglycémie insulinique (seuil < 5 ng/ml);
 - ii. Test de stimulation à la macimoreline (seuil < 2,7 ng/ml⁶)
 - iii. Test de stimulation au glucagon (seuil < 3 ng/ml)
- d) La réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau accordant une attention particulière à l'hypothalamus et à l'hypophyse doit être envisagée lors de l'évaluation d'un déficit en GH acquis à l'âge adulte avec de possibles anomalies structurales hypothalamo-hypophysaire.

Chez les individus ayant subi un traumatisme cérébral, **le moment de l'évaluation est crucial**. Il importe en effet qu'elle ait lieu au moins 12 mois après le traumatisme.

C. 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 de l'hormone de croissance, à moins de disposer d'autres éléments témoignant d'un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (p. ex., une lésion organique s'accompagnant d'un hypopituitarisme caractérisé par plus de trois autres déficits hypophysaires ou présence d'un des troubles génétiques mentionnés précédemment);
- 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 et combler ceux-ci, au besoin, avant de procéder à des analyses biochimiques visant à dépister un déficit en GH.

3. Pratique thérapeutique de référence

a) Nom de la substance interdite¹

Hormone de croissance recombinante (p. ex., Genotropin, Humatrope, Norditropin, Nutropin, Omnitrope, Saizen, Valtropin, Tev-Tropin)

b) Voie d'administration

Injection sous-cutanée

c) Posologie

- i. Chez la femme : 0,3 mg/jour (une dose plus élevée pourrait être nécessaire chez la femme qui prend des œstrogènes oraux);
- ii. Chez l'homme : 0,2 mg/jour.

Il s'agit de la dose initiale. On ajustera la dose du médicament en fonction de l'évaluation clinique, 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.

d) Durée recommandée du traitement

- i. Le déficit en GH acquis à l'âge adulte nécessite un traitement à vie (la décision de poursuivre le traitement chez la personne âgée revient à l'endocrinologue traitant);
- ii. Le déficit en GH acquis durant l'enfance doit être réévalué au cours de la période de transition.

4. Autres traitements alternatifs non interdits

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

5. Conséquences pour la santé en cas d'absence de traitement

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

- a) Diminution de la qualité de vie;
- b) Perte de densité minérale osseuse;
- c) Augmentation de la masse adipeuse;
- d) Augmentation des facteurs de risque cardiovasculaire.

6. Surveillance du traitement

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

- a) IMC;
- b) Taux sériques d'IGF-1;
- c) Glycémie et taux d'hémoglobine A1c;
- d) Marqueurs de risque cardiovasculaire;
- e) Densité minérale osseuse;
- f) Qualité de vie au moyen de questionnaires d'évaluation spécifique du déficit en GH (p. ex., le questionnaire QoLAGHDA).

7. Validité de l'AUT et processus de révision recommandé

- a) Huit (8) ans si le déficit en GH est dû à une anomalie structurale génétique, congénitale ou hypothalamo-hypophysaire (traitement à vie);
- b) Deux (2) ans si le déficit en GH est dû à un traumatisme cérébral ou à une irradiation crânienne.

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

8. 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 possédant une expertise dans les troubles hypothalamo-hypophysaires.

Compte tenu de la controverse potentielle associée à l'approbation d'une AUT de l'hormone de croissance, l'opinion d'un endocrinologue indépendant spécialisé dans les troubles hypothalamo-hypophysaires est fortement recommandée.

Les évaluateurs-experts chargés d'accorder ou de refuser les AUT au nom des organisations nationales antidopage (ONAD) et des fédérations internationales (FI) doivent également être des endocrinologues spécialisés dans ce type de trouble.

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

Lignes directrices sur les *AUT* à l'intention des médecins
Déficit en hormone de croissance et autres indications d'un traitement par une
hormone de croissance – chez l'adulte

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 administrées au sportif doivent être strictement contrôlées et limitées par ordonnance.

Références

- 1) Yuen KCJ *et al.* AACE 2019 Guidelines: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Endocrine Practice* Vol 25(11) : 1191-1232. Novembre 2019.
- 2) 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.
- 3) Molitch, ME *et al.* Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 96 (6): 1587-1609. 2011.
- 4) Glynn, N and Agha, A. Review Article: Diagnosing Growth Hormone Deficiency in Adults. *International Journal of Endocrinology*, Volume 2012 : 1-7. 2012.