

TRAITEMENT SUBSTITUTIF PAR L'HORMONE DE CROISSANCE CHEZ LE PATIENT ADULTE

par **Professeur Emanuel CHRIST, MD, PhD**
(Bern - Suisse)

- *Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est caractérisé par des modifications délétères de la composition corporelle telles qu'une augmentation de la masse grasse, une diminution de la masse maigre, un profil lipidique défavorable, une moins bonne forme physique et cardiovasculaire et une réduction de la qualité de vie. On ne dispose pas de biomarqueur spécifique du déficit en hormone de croissance et le diagnostic repose sur des tests de stimulation bien établis (hypoglycémie insulémique, test GHRH-arginine). La dose de substitution par GH chez l'adulte est inférieure à celle donnée chez l'enfant et tout le monde s'accorde à démarrer le traitement à une dose faible et à augmenter ensuite la dose de manière à obtenir une IGF-1 dans les valeurs normales d'une population de sujets sains appariés pour l'âge (titration). La plupart des effets secondaires sont très modérés et transitoires et atténués par l'augmentation progressive des doses. De nombreuses études ont montré que le traitement par GH était capable d'améliorer la composition corporelle, les facteurs de risque cardiovasculaire, la capacité physique et la qualité de vie. Les études portant sur les effets au-delà de 5 ans sont peu nombreuses et l'on a pas encore démontré d'effet bénéfique sur la mortalité, les événements cardiovasculaires et l'incidence des fractures. Des études utilisant des formulations à longue durée d'action sont en cours et les données actuellement disponibles semblent indiquer que les effets sont similaires sur les paramètres étudiés.*

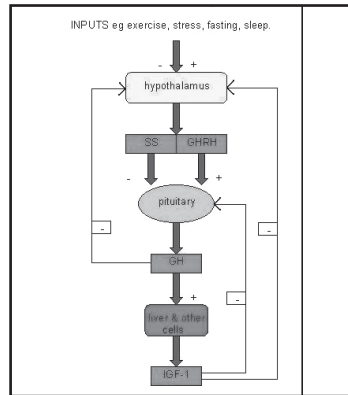
Mots-clé: *Hormone de croissance, traitement substitutif, patient adulte.*

1. PHYSIOLOGIE ET EFFET DE L'HORMONE DE CROISSANCE

Les organes endocrines importants qui règlent la sécrétion de l'hormone de croissance sont résumés dans la **Figure 1**.

La sécrétion d'hormone de croissance est sous un double contrôle hypothalamique: somatostatine (effet inhibiteur) et GHRH (growth hormone releasing hormone; stimulant) (1). De plus, la Ghreline, synthétisée par l'estomac, et connue depuis plusieurs années comme hormone orexigène, est aussi capable de stimuler la sécrétion de l'hormone de croissance (2). Enfin, divers facteurs métaboliques comme la glycémie, certains acides aminés et des influences neurogènes peuvent moduler la sécrétion de l'hormone de croissance (1). L'hormone de croissance agit soit via son récepteur spécifique, présent dans de nombreux organes périphériques soit par l'intermédiaire de l'IGF-1, hormone synthétisée surtout par le foie sous l'effet de l'hormone de croissance (3). Si la plupart de l'IGF-1 circulant est de source hépatique (env. 70 % de l'IGF-1 circulant), il peut aussi être produit localement et agir de manière auto/paracrine. Le feedback négatif de la sécré-

Figure 1.



GH = growth hormone = hormone de croissance, pituitary = hypophyse, SS = Somatostatin; GHRH = Growth hormone releasing hormone; IGF-1 = Insulin-like growth factor-1

tion d'hormone de croissance est sous la responsabilité de l'IGF-1 qui agit au niveau hypothalamique et hypophysaire (4).

Chez l'adulte en bonne santé, l'hormone de croissance est sécrétée d'une façon pulsatile, surtout pendant la nuit (chez l'enfant, "on grandit en dormant"), est stimulée par l'activité physique ou le jeûne (1). La courte demi-vie et la pulsatilité de la sécrétion de l'hormone de croissance limitent la validité de sa mesure isolée pour diagnostiquer un déficit en hormone de croissance. En revanche, l'IGF-1, du fait de sa liaison à plusieurs protéines (au moins 6 binding-protéines, IGFBP, dont l'IGFBP 3 est le plus important), a une demi-vie dans la circulation beaucoup plus longue et les concentrations de l'IGF-1 sont donc plus stables pendant la journée (5). Néanmoins, dans la mesure où l'IGF-1 est aussi influencé par l'état nutritionnel et la capacité sécrétoire du foie, l'utilisation de l'IGF-1 est délicate pour diagnostiquer un déficit en hormone de croissance (*voir plus bas*).

Le traitement par l'hormone de croissance est surtout utilisé en pédiatrie dans le contexte d'une croissance inadéquate. L'indication thérapeutique repose sur la courbe de croissance, donc sur un critère clinique, et sur un critère biochimique. La surveillance est aussi basée sur ces mêmes critères. Chez l'adulte, les symptômes et les signes cliniques ne sont pas spécifiques, raison pour laquelle le diagnostic repose essentiellement sur un test biochimique pathologique (6).

Sur le plan métabolique, la croissance n'est rien d'autre qu'un exemple d'état anabolique extrême. En effet, non seulement les os grandissent mais la masse musculaire doit aussi augmenter. A cette fin, l'énergie doit être fournie si possible par un substrat riche en énergie tel que les graisses. on sait qu'un gramme des lipides fournit deux fois plus d'énergie (9 kcal/g) que les hydrates de carbone ou les protéines (environ 4,5 kcal/g). L'action métabolique majeure de l'hormone de croissance est anabolique sur le plan du métabolisme protéique (augmentation de la masse musculaire) et catabolique (lipolytique) au niveau du métabolisme lipidique (7). Donc, un effet important de l'hormone de croissance est de mettre à disposition un substrat riche en énergie (lipides) afin de garantir la fonction anabolique au niveau du métabolisme protéique (augmentation de la masse musculaire). En plus, l'hormone de croissance est importante pour l'acquisition de la masse osseuse maximale (pic de masse osseuse), habituellement obtenue à l'âge de

23-25 ans (8). Sur le plan du métabolisme des hydrates de carbone, l'hormone de croissance agit comme un antagoniste de l'insuline et induit une certaine résistance à l'insuline, connue chez les patients acromégales qui souffrent souvent d'un diabète ou d'une intolérance au glucose (7).

Même si la sécrétion d'hormone de croissance diminue avec l'âge, elle garde son effet au niveau du métabolisme intermédiaire.

2. TRAITEMENT SUBSTITUTIF PAR HORMONE DE CROISSANCE CHEZ L'ADULTE

La disponibilité limitée d'hormone de croissance pendant une bonne partie du siècle passé a empêché l'utilisation large d'un traitement substitutif chez le patient adulte (extraction de l'hormone de croissance à partir des hypophyses avec risque de transmission des maladies telles que la maladie de Creutzfeldt-Jakob). Avec la synthèse de l'hormone de croissance par des méthodes de biologie moléculaire dans les années 1980, cette situation a fondamentalement changé, surtout parce que des observations cliniques ont suggéré qu'un traitement substitutif pourrait aussi être bénéfique chez les patients adultes. Une observation rapporte le cas d'une patiente de 35 ans avec insuffisance hypophysaire complète qui a profité d'une façon significative d'un traitement substitutif d'hormone de croissance, surtout sur le plan de la capacité physique et psychique (9). La meilleure disponibilité de l'hormone de croissance et ces observations cliniques ont conduit aux premières études prospectives contrôlées chez l'adulte.

Les résultats des deux premières études contrôlées dans le contexte d'un traitement substitutif ont été publiés en 1989 dans le *New England Journal of Medicine* [St. Thomas' Hospital Londres, dernier auteur Peter Sönksen, (9)] et le *Lancet* [dernier auteur: Jens S. Christiansen, Aarhus, Danemark, (10)]. Dans les deux études, une vingtaine de patients avec un déficit sévère en hormone de croissance (surtout après chirurgie hypophysaire à cause d'un adénome) ont été inclus. Ces deux études ont démontré les effets les plus importants d'un traitement substitutif chez l'adulte qui sont toujours valables aujourd'hui. C'est pour cette raison qu'il paraît judicieux de les résumer brièvement.

Le groupe de Peter Sönksen a observé - parmi les résultats les plus importants - une augmentation de la masse musculaire de 2-4 kg et, en parallèle, une diminution de la masse adipeuse d'environ 2-4 kg, raison pour laquelle le poids corporel est resté - en moyenne - stable (9). Sur le plan biochimique, ce groupe a documenté une diminution significative du LDL-cholestérol (9). Réduction de la masse musculaire, augmentation du tissu adipeux et augmentation de la concentration de LDL-cholestérol sont des caractéristiques du processus de vieillissement. Basé sur les observations de cette étude (et plusieurs études qui ont confirmé les résultats) et le fait que la sécrétion d'hormone de croissance diminue avec l'âge (« somatopause »), il n'est pas étonnant que le traitement par l'hormone de croissance soit devenu un pilier dans les établissements « anti-aging, better-aging, etc », alors même que les sujets traités dans ce contexte ne sont habituellement pas déficitaires.

Le groupe de Jens S. Christiansen a confirmé les résultats de la première étude sur le plan de la composition corporelle avec une méthodologie différente et, en plus, a démontré une augmentation significative de la capacité physique après le traitement substitutif, surtout au niveau cardiovasculaire (10). Ces résultats ont été confirmés par des études ultérieures. Basé sur ces résultats il n'est pas étonnant que l'hormone de croissance (en dehors du traitement substitutif) intéresse les sportifs dans le contexte du dopage.

A la fin du siècle passé, des données épidémiologique suggéraient que les patients présentant une insuffisance hypophysaire étaient exposés à un excès de risque cardio- et cérébrovasculaire (11). Il a ainsi été postulé que le déficit en hormone de croissance jouait un rôle important dans ce contexte. Néanmoins, il est évident qu'une multitude d'autres facteurs peuvent contribuer à l'augmentation du risque cardio- et cérébrovasculaire, notamment par exemple la radiothérapie hypophysaire (11), la substitution partiellement physiologique de l'insuffisance hypophysaire complète ou partielle (11). Il est important à noter que malgré des efforts multiples, il n'a pas pu être prouvé qu'un traitement substitutif par l'hormone de croissance diminue la mortalité cardio- et cérébrovasculaire chez le patient adulte (12).

Le résumé de toutes les études dans le contexte du traitement substitutif par l'hormone de croissance dépasserait le cadre de cet article, raison pour laquelle je me limiterai, dans les prochains paragraphes, aux aspects pratiques du traitement substitutif chez le patient adulte.

3. QUEL PATIENT DEVRAIT RECEVOIR LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF PAR L'HORMONE DE CROISSANCE ?

Le plus souvent, le patient adulte typique avec un déficit en hormone de croissance a été opéré et/ou irradié à cause d'un adénome bénin. La littérature fait la distinction entre un déficit survenu pendant la jeunesse (CO = *childhood-onset*) ou à l'âge adulte (AO = *adulthood-onset*). Les autres axes hypophysaires (axe gonadotrope, thyrotrope et corticotrope) sont – si nécessaire – déjà substitués d'une façon adéquate. Les symptômes et signes cliniques des patients adultes avec un déficit en hormone de croissance sont résumés dans le **tableau 1**. Ce qui frappe le plus souvent, ce sont la perturbation de la composition corporelle et une diminution de la capacité physique, ce qui contribue à la perturbation de la qualité de vie qui est très souvent au premier plan du tableau clinique (13).

Tableau 1. - **Données caractéristiques cliniques et biochimiques des patients adultes avec un déficit en hormone de croissance ; effet du traitement substitutif.**

Clinique	Conséquences du déficit	Effets du traitement substitutif
Symptômes	Masse musculaire diminuée	Augmentation de la masse musculaire 2-4 kg.
	Augmentation de la masse grasse, surtout au niveau du tissu adipeux viscéral	Diminution de la masse grasse de 2-4
	Diminution de la capacité physique, (« vitalité »)	Amélioration
	Labilité psychique, état dépressif, fatigue, perte d'énergie, perturbation du contact social	Stabilisation
Signes	Typiquement léger surpoids (IMC 25-30 kg/m ²)	Poids corporel reste stable
	Diminution de la capacité physique	Amélioration d'environ 5-10%
	Peau sèche, fine, fragile	Peau plus épaisse
	Rarement hypertension artérielle et diabète	Augmentation légère de la résistance à l'insuline, diabète franc possible, mais rare. Diminution de la pression artérielle
Biochimie	IGF-1 concentrations normale basse ou franchement basse. Tests standardisés pathologiques (hypoglycémie insulémique ou GHRH + Arginine)	Normalisation de la concentration d'IGF-1 (âge-dépendant) Glycémie augmentée, habituellement dans la limite de la normale
	Dyslipidémie avec surtout augmentation du LDL-cholestérol et du cholestérol total	Réduction du LDL-cholestérol d'environ 10-20 %
Densité minérale osseuse	Légère diminution de la densité minérale osseuse	Augmentation de la densité minérale osseuse

La sécrétion d'hormone de croissance est avant tout nocturne et pulsatile (1). Elle dépend de l'activité physique et de l'heure du temps de prélèvement (1); le dosage de l'hormone de croissance « à la volée » ne permettenbt pas de diagnostiquer un déficit. De plus, les valeurs d'IGF-1 se superposent avec des valeurs normales basses dans un pourcentage significatif de patients, surtout s'ils ont plus de 40 ans (14,15). C'est pourquoi le diagnostic biochimique d'un déficit doit reposer sur un test de stimulation (14). Il y a une littérature abondante sur des tests différents avec des protocoles variables; il est donc difficile de résumer toute la littérature dans ce contexte (16). C'est pourquoi, j'ai choisi de détailler les deux tests les mieux établis et que j'utilise régulièrement (**Tableau 2**).

1) L'hypoglycémie insulinique est un test qui stimule la sécrétion d'hormone de croissance de manière physiologique. Il a trois avantages: 1) l'axe somatotrope est testé dans son intégrité, c'est-à-dire l'hypothalamus et l'hypophyse sont stimulés d'une façon maximale; 2) en parallèle, il permet l'évaluation de l'axe corticotrope; 3) la validité de ce test est bien établie dans ce contexte et est considérée comme le test de référence. Le grand désavantage est certainement le risque associé et les contre-indications avérées que sont la maladie coronaire et l'épilepsie. C'est pour cela que ce test ne doit être effectué qu'en milieu hospitalier comportant l'expertise et l'infrastructure nécessaires (15).

2) Le test alternatif est la stimulation par la GHRH combinée à une perfusion d'arginine. L'arginine inhibe l'effet tonique de la somatostatine au niveau de l'hypothalamus et la GHRH stimule la sécrétion de l'hormone de croissance. Les concentrations d'hormone de croissance obtenues avec ce test sont plus élevées en comparaison de l'hypoglycémie insulinique (6) mais les pics sont moindres en cas de surpoids et d'obésité, ce qui doit être considéré dans l'interprétation du test (17). L'avantage de ce test est certainement l'absence de risque et de contre-indications comme celles de l'hypoglycémie insulinique. Il a cependant le désavantage que le déficit en hormone de croissance en cas d'atteinte hypothalamique par exemple dans le contexte d'un craniopharyngiome, (18) ne peut pas être diagnostiqué.

On peut renoncer à un test de stimulation si plus de trois axes hypophysaires sont déficitaires. Dans ce contexte, les valeurs d'IGF-1 sont habituellement abaissées, même chez les patients de plus de 40 ans (sensitivité et spécificité > 90%) (19). Récemment, nous avons pu démontrer qu'une activité physique standardisée associée à la mesure des concentrations d'hormone de croissance avait une sensibilité et une spécificité intéressantes pour faire le diagnostic de déficit en hormone de croissance. L'arrière-plan physiologique de cette observation est le fait que l'hormone de croissance est fortement stimulée par l'exercice physique (20,21).

En Suisse, les Caisses d'assurance Maladie ne remboursent le traitement substitutif que dans un contexte de déficit sévère confirmé par un endocrinologue. Personnellement, je ne traite que des patients présentant des signes et des symptômes et après un traitement substitutif optimal des autres axes hypophysaires. En plus, je définis une durée limitée du traitement substitutif, habituellement entre 6-12 mois. Les premiers trois mois sont destinés à trouver une dose adéquate pour un patient (titration), le reste du temps (au minimum 6 mois) est destiné à ce que le patient trouve ensuite un état d'équilibre. À la fin de cette période la décision de poursuite du traitement substitutif est prise avec le patient, basée sur les données objectives et subjectives de la période « test » (14).

Tableau 2. - Tests diagnostiques

Test	Protocole	Interprétation
Hypoglycémie insulinique	Insuline (0.1-0.15 U/kg poids corporel i.v. Surveillance avec ECG continu Surveillance des glycémies (jusqu'à 120 min) But : hypoglycémie ≤ 2 mmol/L (< 36 mg/dl) avec symptômes d'hypoglycémie. Prélèvement pour les mesures des concentrations d'hormone de croissance et de cortisol avant le test (2x), après 30, 45, 60, 90 and 120 minutes.	Hormone de croissance Hormone de croissance > 5 ng/mL axe intact $3-5$ ng/mL : insuffisance partielle < 3 ng/ml : insuffisance complète
GHRH + Arginine	GHRH Ferring® 50 μ g i.v.(30 secondes) 0.5g Arginine/poids corporel, max. 40g i.v. sur 30 minutes (infusion d'une solution 10% avec arginine et de l'eau distillée). Prélèvement pour les mesures des concentrations d'hormone de croissance avant le test (2x), après 45, 60 et 75 minutes.	Hormone de croissance IMC ≤ 25 kg/m 2 ≤ 9 ng/mL axe insuffisant IMC $25-30$ kg/m 2 ≤ 8 ng/mL axe insuffisant IMC ≥ 30 kg/m 2 ≤ 4.2 ng/mL axe insuffisant

4. QUEL EFFET/BÉNÉFICE POUVONS-NOUS ATTENDRE D'UN TRAITEMENT SUBSTITUTIF ?

Les effets les plus importants sont résumés dans le tableau 1. Sur le plan des symptômes, c'est l'amélioration de la capacité physique qui est le plus souvent observée, probablement liée à l'augmentation de la masse musculaire (22) et aux effets spécifiques de l'hormone de croissance sur le myocarde [inotrope, (23)], l'érythropoïèse [stimulation: (24)] et la fonction endothéliale (augmentation de la capacité dilatatrice des vaisseaux, médiée par NO ce qui conduit à une diminution de la post-charge) (25). En plus, la qualité de vie s'améliore (22), mais il est difficile de prouver que cet effet est vraiment indépendant des autres. Sur le plan de signes, une réduction du périmètre abdominal (et de la masse adipeuse) est souvent observée, mais le poids corporel diminue rarement (22,26). En plus la pression artérielle peut s'améliorer dans certains cas (26).

Sur le plan biochimique, les concentrations de cholestérol total et de LDL-cholestérol diminuent de 10-20% [effet comparable à celui d'une statine d'efficacité faible, (4,27)]. En revanche, la résistance à l'insuline (mesurée par une multitude de méthodes) augmente modérément, surtout à court terme (3-6 mois). Cependant, un diabète franc ne se développe que très rarement (4,27).

Sur le plan de l'os, une augmentation de la densité minérale osseuse peut être observée. Néanmoins, un effet direct du traitement substitutif sur le risque de fractures n'a pas pu être mis en évidence (28,29).

Les hommes semblent mieux répondre au traitement substitutif que les femmes (30), sans qu'on sache très bien pourquoi. Il est possible qu'en situation physiologique, les femmes sécrètent plus d'hormone de croissance que les hommes et c'est pourquoi la dose substitutive pour une femme doit être plus élevée ce qui n'est pas toujours respecté (1). Dans ce contexte, il est important de souligner une interaction bien connue entre les œstrogènes et l'axe somatotrope : un traitement substitutif de l'axe gonadotrope par des œstrogènes oraux diminue les concentrations d'IGF-1 par un effet hépatique direct (31). C'est pour cela que les doses substitutives d'hormone de croissance doivent être adaptées dans ces situations (14). Cet effet n'est pas documenté en cas de substitution par œstrogènes administrés par voie transdermique (14), raison pour laquelle j'évite une substitu-

tion gonadotrope par voie orale, si possible. Une autre interaction connue est liée au métabolisme des stéroïdes. L'hormone de croissance diminue l'activité de la 11- β -hydroxystéroïde-déshydrogénase-1, ce qui conduit à une diminution de la transformation hépatique de la cortisone en sa forme active, le cortisol (32). Ceci peut avoir des conséquences cliniques en cas d'insuffisance corticotrope partielle non-substituée lorsqu'un traitement substitutif par l'hormone de croissance est mis en place ou bien lorsque la substitution de l'axe corticotrope est faite par de la cortisone au lieu d'hydrocortisone (= cortisol). Comme la cortisone a été retirée du marché – au moins en Suisse – ce dernier risque ne se présente plus. De plus, comme les doses substitutives chez l'adulte sont nettement inférieures à celles utilisées chez les enfants et sont lentement augmentées en fonction de l'IGF-1 (titration), cette interaction est très rarement observée. Une dernière interaction a été documentée avec le métabolisme des hormones thyroïdiennes: l'hormone de croissance stimule la désiodation de la T4 en T3, ce qui peut conduire à une hyperthyroïdie à T3 et à une fibrillation auriculaire associée (33). Cet effet n'a été documenté qu'avec les doses « pédiatriques » utilisées dans les premières études et ne représente plus un problème important à l'heure actuelle. Cependant, on continue à observer une légère diminution des concentrations de T4L et une légère augmentation de la T3L quand on met en route le traitement par hormone de croissance. Si la T4L est déjà à la limite inférieure de la norme une adaptation de la dose de thyroxine est nécessaire: ainsi, dans le contexte d'une hypothyroïdie traitée, il faut augmenter la dose de T4 et réajuster le traitement substitutif par l'hormone de croissance. En résumé, le dosage hormonal des autres axes hypophysaires est important et une adaptation de la dose des autres traitements substitutifs peut devenir nécessaire.

Il faut mettre à part le traitement substitutif par hormone de croissance dans la période de « transition ». Cette période inclut la fin de la croissance [puberté, c'est à dire. 16-18 ans] jusqu'au début de l'âge d'adulte (18-23 ans; (34)]. Habituellement, les pédiatres arrêtent le traitement substitutif dès que la taille cible du patient a été atteinte. On suggère de réévaluer l'axe somatotrope à ce moment car, à l'exception des enfants avec une atteinte structurelle de la région hypothalamique-hypophysaire, une bonne partie de ces enfants peuvent normaliser l'axe somatotrope à l'âge de 18 ans et un traitement substitutif n'est plus nécessaire (34). Cependant, si un déficit persiste, il est judicieux de continuer le traitement substitutif jusqu'à l'âge de 23-35 ans afin de garantir une masse osseuse adéquate en ayant atteint son pic de masse osseuse, ce qui a été démontré dans des études contrôlées (35). A l'âge de 23-25 ans, on appliquera les mêmes principes que ceux des adultes pour le traitement substitutif.

Il est important de noter que c'est un traitement par voie parentérale (une injection sc/jour). Les outils (stylos) sont faciles à manipuler et l'éducation ne pose habituellement pas de problèmes.

5. QUELS SONT LES RISQUES D'UN TRAITEMENT SUBSTITUTIF ?

Globalement, le traitement substitutif par l'hormone de croissance est un traitement bien toléré. L'effet secondaire immédiat et fréquemment documenté est une rétention d'eau, médiée par un effet direct rénal de l'hormone de croissance (4,14). Si les doses sont augmentées de manière progressive, cette rétention est souvent transitoire et ne pose que rarement un problème clinique, à l'exception des patients qui souffrent déjà de rhumatismes dégénératifs. Dans cette situation, une rétention d'eau au niveau des articulations

peut conduire à des douleurs qui peuvent être aggravées par le traitement substitutif. En plus, au niveau des mains, des symptômes compatibles avec un syndrome du canal carpien ont été décrits (4). Ces problèmes sont aussi associés à une rétention d'eau. Très rarement, un diabète peut se développer. Similairement, d'autres effets secondaires comme une hypertension intracrânienne ou une gynécomastie avec galactorrhée sont extrêmement rares (4).

Cependant, comme l'hormone de croissance et l'IGF-1 ont une activité mitogène et anti-apoptique avérée, la question la plus importante concerne les effets tardifs du traitement substitutif: peut-il induire ou favoriser une néoplasie ? Ce sujet est devenu une question importante ces dernières années. Les études épidémiologiques se sont essentiellement concentrées sur le développement d'un nouveau cancer, sur la récurrence d'une tumeur connue ou bien sur le diagnostic d'une néoplasie secondaire chez des survivants d'un cancer traité préalablement.

Cette question est devenue encore plus importante quand certains épidémiologistes ont montré les résultats d'études associant les concentrations d'IGF-1 (dans la zone normale) chez le sujet en bonne santé et l'apparition de tumeurs solides telles que le cancer de la prostate, des poumons, du colon ou bien du sein chez la patiente pré-ménopausée (36). Néanmoins, cette association est très modérée (36).

Traitement à l'hormone de croissance et apparition d'une néoplasie de novo

Les récepteurs de l'hormone de croissance sont exprimés sur les leucocytes et des études *in vitro* suggèrent que l'hormone de croissance peut induire la transformation et la prolifération des leucocytes. Cependant, les études épidémiologique menées au Japon et aux Etats-Unis n'ont pas pu confirmer ce risque (37,38).

Sur le plan des tumeurs solides, surtout celles associées à un effet de l'IGF-1 sur le récepteur des IGF (de type 1), des données anglaises suggèrent que l'incidence et la mortalité du cancer du côlon et de la maladie de Hodgkin sont augmentées chez des enfants qui ont été traités avec l'hormone de croissance entre 1959 et 1985 (39). Cet effet n'a plus pu être mis en évidence après 1985, probablement à cause d'un ajustement de la dose aux concentrations d'IGF-1 après 1985 ce qui n'était pas le cas auparavant (40). Le carcinome rénal a aussi été repéré comme une potentielle tumeur solide apparaissant un peu plus souvent chez des patients traités par hormone de croissance, soit après transplantation rénale, soit sans maladie rénale; mais le nombre absolu des patients avec une telle affection était de moins de 5 cas (41, 42). Cependant les études à plus grande échelle (dont deux études de surveillance après mise sur le marché) n'ont pas pu mettre en évidence de risque augmenté d'apparition des tumeurs solides (43, 44).

Traitement à l'hormone de croissance et récurrence d'une néoplasie

Les survivants d'une leucémie traitée en pédiatrie souffrent fréquemment d'une insuffisance somatotrope, soit à cause d'une irradiation du système nerveux central, soit à cause de la chimiothérapie. Par conséquent, ces enfants sont souvent traités par hormone de croissance. Les données actuelles, basées sur plusieurs études sont rassurantes: le risque d'une récurrence leucémique ne semble pas augmenté avec le traitement (45, 46).

De même, les enfants qui ont été traités pour une tumeur du système nerveux central (par exemple médulloblastome, gliome) souffrent souvent d'une perturbation de l'axe

somatotrope, ce qui nécessite un traitement substitutif. Les données actuelles ne suggèrent pas d'augmentation du risque de récurrence (47,48). Il en est de même des patients avec un craniopharyngiome : le traitement substitutif par l'hormone de croissance ne conduit pas à un risque augmenté de récurrence (49).

Traitement à l'hormone de croissance et risque d'une néoplasie secondaire

Les survivants d'un cancer en pédiatrie pourraient avoir un risque augmenté d'une néoplasie secondaire. En effet, des données européennes suggèrent que le risque de néoplasie secondaire est augmenté parmi les survivants traités par hormone de croissance comparé à des enfants non traités (50,51). Néanmoins, les études de surveillance et une grande étude du registre amérícano-canadien (CCSS = *Childhood Cancer Survivor Study*) n'ont pas pu confirmer ces données (52-54).

En résumé, un petit nombre d'études suggèrent que le traitement substitutif est associé à un risque augmenté modeste, surtout d'une néoplasie secondaire. La plupart des études n'ont pas pu confirmer ces résultats. Mais le débat reste d'actualité. Quoi qu'il en soit, une néoplasie active est toujours une contre-indication à un traitement et un suivi régulier et soigneux au long cours est recommandé.

Quel régime thérapeutique devrait être adopté et quels paramètres contrôlés ? (Tableau 3)

Le traitement substitutif est simple et consiste en une injection sous-cutanée/jour, habituellement le soir. Chez un homme, je commence par 0,1 à 0,2 mg/jour, chez une femme entre 0.2 et 0.4 mg/jour. La dose est augmentée de manière progressive (+0,1 à +0,2 mg) selon la clinique et les valeurs d'IGF-1 qui sont dosées tous les quatre semaines (14). Parmi les paramètres clinique habituels le poids et le tour de taille sont indispensables à documenter. C'est surtout ce dernier paramètre qui peut changer de façon significative. Une méthode simple de mesure de la composition corporelle (par exemple par impédancemétrie) peut être utile, mais n'est pas indispensable. Sur le plan biochimique, avant le traitement substitutif, il est recommandé de mesurer la glycémie, l'HbA_{1c},

Tableau 3. - **Suivi des patients avec un traitement substitutif par hormone de croissance: Paramètres cliniques et biochimiques**

	Paramètres cliniques	Paramètres biochimiques
Avant le traitement	Poids, tour de taille, PA, pouls	Glycémie, HbA _{1c} Profil lipidique IGF-1 Axes hypophysaires
Titration (contrôle mensuel)	Poids, tour de taille, PA, pouls	Glycémie IGF-1
Après 3 mois	Poids, tour de taille, PA, pouls	Glycémie, HbA _{1c} Profil lipidique IGF-1 Axes hypophysaires
Dose adéquate et stable Contrôle 1-2/an	Poids, tour de taille, PA, pouls	Glycémie, HbA _{1c} Profil lipidique IGF-1 Axes hypophysaires

l'IGF-1 et le bilan lipidique complet (14). En plus, un bilan hormonal des autres axes hypophysaires devrait être effectué (cf. les interactions mentionnées ci-dessus). Par la suite, la glycémie et l'IGF-1 doivent être déterminés une fois par mois afin de pouvoir adapter la dose. Habituellement, après la détermination d'une dose adéquate au bout d'environ trois mois, un bilan complet est répété. Avec une dose stable, un contrôle clinique et biochimique tous les 1 à 2 ans suffit (14).

6. NOUVEAUX DÉVELOPPEMENTS

L'injection de l'hormone de croissance une fois/jour est un inconvénient pour certains patients. C'est pour cela que des formulations "retard" ont été mises au point, surtout pour les enfants afin d'améliorer l'adhérence (55). Les résultats des essais cliniques disponibles à l'heure actuelle sont encourageants et démontrent que l'effet sur les paramètres tels que la composition corporelle et les paramètres biochimiques est similaire à celui de l'application journalière (56). Quant aux effets secondaires, ce sont aussi les mêmes (56).

Je remercie le Prof. Albert Burger, le Prof. Jacques Orgiazzi et le Prof. Philippe Chanson pour la lecture critique du manuscrit et leurs suggestions.

**Division d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition
Clinique Hôpital Universitaire de Bern**

Adresse pour la correspondance: Division d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition Clinique -
Inselspital - CH-3010 Bern- Suisse

e-mail: emanuel.christ@insel.ch - **téléphone:** +41 31 632 40 70

GROWTH HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY

by **Professeur Emanuel CHRIST, MD, PhD**
(Bern - Suisse)

ABSTRACT

Deficiency of growth hormone in adults is characterized by adverse body composition including an increase in body fat and a decrease in lean body mass, unfavorable lipid profile, decreased cardiovascular and physical fitness and poor quality of life. No specific biomarker for growth hormone deficiency exists and the diagnosis should be made by established stimulation tests (insulin tolerance test, GHRH and Arginine). The dose of GH replacement therapy in adults is lower than in children and general agreement exists to initiate GH replacement therapy treatment with a low dose that is gradually increased aiming at obtaining an IGF-I level within the normal range for age matched healthy controls (titration). Most side effects are mild and transient and attenuated by gradual dose increments. Numerous studies have shown that GH treatment can improve body composition, cardiovascular risk factors, physical capacity and quality of life. Studies on effects beyond 5 years are scarce and a beneficial effects on mortality, cardiovascular events and fractures has still to be demonstrated. Studies with long acting GH formulations are ongoing and available data indicate similar effects on outcome measures.

Key-words: Growth hormone, growth hormone replacement therapy, adult patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998; **19**:717-797. - 2. Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J Nutr* 2005; **135**:1320-1325. - 3. Kopchick JJ, List EO, Kelder B, Gosney ES, Berryman DE. Evaluation of growth hormone (GH) action in mice: discovery of GH receptor antagonists and clinical indications. *Mol Cell Endocrinol* 2014; **386**:34-45. - 4. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sonksen PH, Tanaka T, Thorne M. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:382-395. - 5. Clemmons DR. Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; **2**:436-446. - 6. Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E, Shalet SM. The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**:95-102. - 7. Jorgensen JO, Moller L, Krag M, Billestrup N, Christiansen JS. Effects of growth hormone on glucose and fat metabolism in human subjects. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; **36**:75-87. - 8. Holmes SJ, Shalet SM. Adult growth hormone deficiency and bone mass. *Horm Res* 1996; **45** Suppl 1:69-71. - 9. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989; **321**:1797-1803. - 10. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, Jorgensen J, Ingemann-Hansen T, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989; **1**:1221-1225. - 11. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001; **357**:425-431. - 12. Hoybye C, Christiansen JS. Growth hormone replacement in adults - current standards and new perspectives. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; **29**:115-123. - 13. Carroll PV, Christ ER, Sonksen PH. Growth hormone replacement in adults with growth hormone deficiency: assessment of current knowledge. *Trends Endocrinol Metab* 2000; **11**:231-238. - 14. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, Stephens PA. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**:1621-1634. - 15. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998; **19**:203-223. - 16. Hazem A, Elamin MB, Malaga G, Bancos I, Prevost Y, Zeballos-Palacios C, Velasquez ER, Erwin PJ, Natt N, Montori VM, Murad MH. The accuracy of diagnostic tests for GH deficiency in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2011; **165**:841-849. - 17. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol* 2005; **153**:257-264. - 18. Lissett CA, Saleem S, Rahim A, Brennan BM, Shalet SM. The impact of irradiation on growth hormone responsiveness to provocative agents is stimulus dependent: results in 161 individuals with radiation damage to the somatotrophic axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**:663-668. - 19. Toogood AA, Beardwell CG, Shalet SM. The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; **41**:511-516. - 20. Zueger T, Alleman S, Christ ER, Stettler C. Exercise-induced GH secretion in the assessment of GH deficiency in adult individuals. *Eur J Endocrinol* 2011; **165**:723-728. - 21. Zueger T, Bucher J, Christ ER, Stettler C. Peak oxygen uptake test in the assessment of growth hormone deficiency. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; **39**:852-855. - 22. Hazem A, Elamin MB, Bancos I, Malaga G, Prutsky G, Domecq JP, Elraiyah TA, Abu Elnour NO, Prevost Y, Almandoz JP, Zeballos-Palacios C, Velasquez ER, Erwin PJ, Natt N, Montori VM, Murad MH. Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2012; **166**:13-20. - 23. Colao A. Cardiovascular effects of growth hormone treatment: potential risks and benefits. *Horm Res* 2004; **62** Suppl 3:42-50. - 24. Christ ER, Cummings MH, Westwood NB, Sawyer BM, Pearson TC, Sonksen PH, Russell-Jones DL. The importance of growth hormone in the regulation of erythropoiesis, red cell mass, and plasma volume in adults with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:2985-2990. - 25. Christ ER, Chowieńczyk PJ, Sonksen PH, Russell-Jones DL. Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency improves vascular reactivity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; **51**:21-25. - 26. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**:2192-2199. - 27. Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation* 2003; **108**:2648-2652. - 28. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**:852-860. - 29. Holmer H, Svensson J, Rylander L, Johannsson G, Rosen T, Bengtsson BA, Thoren M, Hoybye C, Degerblad M, Bram-

nert M, Hagg E, Engstrom BE, Ekman B, Thorngren KG, Hagmar L, Erfurth EM. Fracture incidence in GH-deficient patients on complete hormone replacement including GH. *J Bone Miner Res* 2007; **22**:1842-1850. - **30.** Johannsson G, Bengtsson BA. Influence of gender and gonadal steroids on responsiveness to growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 1998; **8** Suppl B:69-75. - **31.** Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Sjogren K, Watts CK, Low TH, Leong GM, Ross RJ, Ho KK. Estrogen inhibits GH signaling by suppressing GH-induced JAK2 phosphorylation, an effect mediated by SOCS-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; **100**:1016-1021. - **32.** Moore JS, Monson JP, Kaltsas G, Putignano P, Wood PJ, Sheppard MC, Besser GM, Taylor NF, Stewart PM. Modulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by growth hormone and insulin-like growth factor: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**:4172-4177. - **33.** Bengtsson BA, Eden S, Lonn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, Bosaeus I, Tolli J, Sjostrom L, Isaksson OG. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **76**:309-317. - **34.** Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005; **152**:165-170. - **35.** Holmes SJ, Shalet SM. Role of growth hormone and sex steroids in achieving and maintaining normal bone mass. *Horm Res* 1996; **45**:86-93. - **36.** Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; **363**:1346-1353. - **37.** Nishi Y, Tanaka T, Takano K, Fujieda K, Igarashi Y, Hanew K, Hirano T, Yokoya S, Tachibana K, Saito T, Watanabe S. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science, Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**:1961-1965. - **38.** Fradkin JE, Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Thomson R, Durako SJ, Robison LL. Risk of leukemia after treatment with pituitary growth hormone. *JAMA* 1993; **270**:2829-2832. - **39.** Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet* 2002; **360**:273-277. - **40.** Banerjee I, Clayton PE. Growth hormone treatment and cancer risk. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; **36**:247-263. - **41.** Mehls O, Wilton P, Lilien M, Berg U, Broyer M, Rizzoni G, Waldherr R, Opelz G. Does growth hormone treatment affect the risk of post-transplant renal cancer? *Pediatr Nephrol* 2002; **17**:984-989. - **42.** Tyden G, Wernersson A, Sandberg J, Berg U. Development of renal cell carcinoma in living donor kidney grafts. *Transplantation* 2000; **70**:1650-1656. - **43.** Wilton P, Mattsson AF, Darendeliler F. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Pediatr* 2010; **157**:265-270. - **44.** Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**:167-177. - **45.** Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, Yasui Y, Robison LL. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**:3136-3141. - **46.** Wyatt D. Lessons from the national cooperative growth study. *Eur J Endocrinol* 2004; **151** Suppl 1:S55-59. - **47.** Arslanian SA, Becker DJ, Lee PA, Drash AL, Foley TP, Jr. Growth hormone therapy and tumor recurrence. Findings in children with brain neoplasms and hypopituitarism. *Am J Dis Child* 1985; **139**:347-350. - **48.** Clayton PE, Shalet SM, Gattamaneni HR, Price DA. Does growth hormone cause relapse of brain tumours? *Lancet* 1987; **1**:711-713. - **49.** Price DA, Jonsson P. Effect of growth hormone treatment in children with craniopharyngioma with reference to the KIGS (Kabi International Growth Study) database. *Acta Paediatr Suppl* 1996; **417**:83-85. - **50.** Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, Yasui Y, Robison LL, Sklar CA. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**:3494-3498. - **51.** Carel JC, Butler G. Safety of recombinant human growth hormone. *Endocr Dev* 2010; **18**:40-54. - **52.** Patterson BC, Chen Y, Sklar CA, Neglia J, Yasui Y, Mertens A, Armstrong GT, Meadows A, Stovall M, Robison LL, Meacham LR. Growth hormone exposure as a risk factor for the development of subsequent neoplasms of the central nervous system: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**:2030-2037. - **53.** Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, Donaldson SS, Meadows AT, Robison LL. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001; **93**:618-629. - **54.** Pekic S, Popovic V. GH therapy and cancer risk in hypopituitarism: what we know from human studies. *Eur J Endocrinol* 2013; **169**:R89-97. - **55.** Peter F, Biddingmaier M, Savoy C, Ji HJ, Saenger PH. Three-year efficacy and safety of LB03002, a once-weekly sustained-release growth hormone (GH) preparation, in prepubertal children with GH deficiency (GHD). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**:400-407. - **56.** Yuen KC, Conway GS, Popovic V, Merriam GR, Bailey T, Hamrahian AH, Biller BM, Kipnes M, Moore JA, Humphriss E, Bright GM, Cleland JL. A long-acting human growth hormone with delayed clearance (VRS-317): results of a double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study in growth hormone-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**:2595-2603.