

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

### 1. Pathologie

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

### 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. 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).

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

## 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'enfant et l'adolescent

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 en cas de suspicion 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 :

1. Anamnèse et examen physique, recherchant spécifiquement la présence de maladies chroniques ou de troubles génétiques dysmorphiques;
2. Mesure de la taille en comparaison avec les normes établies pour le sexe et l'origine ethnique;
3. Calcul de la vitesse de croissance;
4. Recherche de troubles génétiques, p. ex., PROP1, POU1F1 (Pit-1), LHX3, LHX4, s'il y a lieu.
5. 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.
6. 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 (IGFBP3)
  - c. Tests de stimulation de l'hormone de croissance; la valeur limite doit être de 7 ng/ml pour au moins deux des tests suivants :
    - i. Test d'hypoglycémie insulinique

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'enfant et l'adolescent

- ii. Test couplé GHRH-arginine
- iii. Test de stimulation au glucagon
- iv. Test de stimulation à la clonidine

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
    - i. Épreuve d'hypoglycémie insulinique (< 5 ng/ml)
    - ii. Test de stimulation au glucagon (< 5 ng/ml)
    - iii. Test de stimulation à la macimoreline (< 2,8 ng/ml)

D. Information médicale pertinente

1. Les résultats des dosages de GH et d'IGF-1 doivent être exprimés en unités de masse.
2. 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 chez l'enfant et l'adolescent. On devra procéder à des tests de stimulation en l'absence d'autres éléments témoignant d'un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire.

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'enfant et l'adolescent

3. Une autorisation d'usage des fins thérapeutiques (AUT) de la substance interdite ne devrait être accordée qu'aux sportifs qui présentent un déficit en GH confirmé.
4. On devra rechercher la présence d'autres déficits hypophysaires, combler ceux-ci et en assurer la surveillance.
5. Les marqueurs de risque cardiovasculaire doivent être évalués et faire l'objet d'une prise en charge appropriée.
6. La densité minérale osseuse des personnes présentant un déficit en GH peut être inférieure à la normale et doit être surveillée.

### 3. Pratique thérapeutique de référence

1. Nom de la substance interdite
  - Hormone de croissance recombinante
2. Voie d'administration
  - Injection sous-cutanée
3. Dose initiale
  - De 0,025 à 0,050 mg/kg/jour
4. Ajustement de la dose
  - 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
  - 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 :

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

## 6. Surveillance du traitement

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

1. Croissance linéaire, s'il y a lieu
2. Taux sériques d'IGF-1
3. Âge osseux

## 7. 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, ou à une irradiation crânienne;
2. Quatre (4) ans si le déficit en GH est dû à un traumatisme cérébral ou à un trouble idiopathique.

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 en matière de diagnostic et de surveillance 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.

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'enfant et l'adolescent

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. 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. Grimberg A *et al.* Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1 Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency: a statement of the Pediatric Endocrine Society. *Hormone Research in Paediatrics*, 86: 361-397. 2016.
2. Cook, DM and Rose, SR. A Review of Guidelines for Use of Growth Hormone in Pediatric and Transition Patients, *Pituitary*, 15: 301-310. 2012.
3. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, *et al.* Growth hormone therapy in children; research and practice-a review. *Growth Hormone and IGF Research* 2019; 44:20-32.
4. Richmond, EJ and Rogol AD, Testing for Growth Hormone Deficiency in Children. *Growth Horm IGH Res.* 50: 57-60. 2019.
5. 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.
6. Garcia, JM *et al.* Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, Août 2018, 103 (8): 3083-3093.