

Déficit en hormone de croissance – Chez l'enfant et l'adolescent

Substance interdite : hormone de croissance humaine

1. Introduction

Le déficit en hormone de croissance (GH) chez l'enfant et l'adolescent peut se manifester de manière isolée ou faire partie d'un syndrome de déficits antéhypophysaires multiples. Il peut être congénital ou acquis. L'administration d'un traitement par l'hormone de croissance humaine (hGH) recombinante est appropriée tant que les épiphyses des os longs sont ouvertes.

2. Diagnostic

a. Antécédents médicaux

Le déficit en 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, c.-à-d. une taille de plus de 2 écarts-types (É-T) sous la moyenne pour l'ensemble de la population, ou une vitesse de croissance anormalement faible, peut également s'observer chez les personnes qui présentent d'un 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, le syndrome de Prader-Willi et le syndrome d'insensibilité à la GH peuvent également entraver la croissance et 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 système nerveux central (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 É-T (ou se situe sous le 2,3^e centile sur la courbe de taille) 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 approuvée de traitement par une hGH dans de nombreux pays. Se reporter aux [Lignes directrices sur les AUT à l'intention des médecins - Petite taille \(non imputable à un déficit en hormone de croissance\)](#), qui couvrent diverses affections non imputables à un déficit en GH.

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 l'atteinte de sa taille adulte). L'administration continue d'une hGH 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. Cela dit, il est parfois indiqué de reconfirmer le diagnostic de déficit en GH et de procéder par la suite à des réévaluations à intervalles réguliers.

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 ($< -3 \text{ É-T}$), un grave ralentissement de la croissance (vitesse de croissance $< -2 \text{ É-T}$), un déficit statural modéré ($< -2 \text{ É-T}$) s'accompagnant d'un ralentissement modéré de la croissance ($< -1 \text{ É-T}$), 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 enfants qui présentent des signes de maladie 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 pour un déficit en 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 à l'origine d'un déficit en GH ou d'un déficit hypophysaire multiple, et de mutations des PROP1, POU1F1 (Pit-1), LHX3, LHX4 et d'autres gènes récemment isolés par le panel de séquençage de nouvelle génération. Certaines maladies génétiques bien définies, telles que le syndrome de Prader-Willi, peuvent également provoquer un déficit en GH ou un déficit hypophysaire multiple.
5. Évaluation radiologique :
 - a. Estimation de la maturation osseuse 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 la GH; la valeur limite doit être de 7 ng/mL pour au moins deux des tests suivants :
 - i. Épreuve d'hypoglycémie insulinique
 - ii. Test de stimulation à l'arginine
 - iii. Test couplé GHRH-arginine
 - iv. Test de stimulation au glucagon
 - v. Test de stimulation à la clonidine
 - vi. Autres nouveaux tests de stimulation proposés pour le dépistage d'un déficit en GH, tels que celui à base de macimoreline ou d'autres sécrétagogues de la GH administrés par voie orale

Remarque : Si le diagnostic de déficit en GH a été posé sans administration préalable d'hormones sexuelles chez l'enfant prépubère (*priming*), il faudrait envisager de répéter les tests de stimulation de la GH au moment de la maturation pubertaire afin de valider la persistance du déficit en GH.

c. Période de transition (comme définie précédemment à la section 2 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 de ce trouble ne sont pas permanentes. 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 hGH. La réalisation d'un test de stimulation de la GH 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. POU1F1 [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 la GH, au besoin

- 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. Autres renseignements médicaux pertinents

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 -2 É-T pour l'âge/le stade de la puberté 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 de la GH en l'absence d'autres éléments témoignant d'un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire
3. On devra rechercher la présence d'autres déficits hypophysaires, corriger ceux-ci et en assurer la surveillance.
4. Les marqueurs de risque cardiovasculaire doivent être évalués et faire l'objet d'une prise en charge appropriée.
5. La densité minérale osseuse des personnes présentant un déficit en GH peut être inférieure à la normale et doit être surveillée.

3. Traitement

a. Nom de la substance interdite

Hormone de croissance humaine (hGH)

b. Voie d'administration

Injection sous-cutanée

c. Dose initiale

De 25 à 50 µg/kg/jour

d. Ajustement de la dose

On ajustera la dose de la substance en fonction de la réponse de croissance (variation de la taille exprimée en É-T ou de la vitesse de croissance), de la présence d'effets indésirables et du taux d'IGF-1.

e. Durée

Le déficit en GH acquis durant l'enfance doit être réévalué au cours de la période de transition.

4. Autres traitements non interdits

Aucun traitement ne peut remplacer l'hGH.

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. insulino-résistance

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 d'IGF-1
3. Maturation osseuse

7. Validité de l'AUT

1. Dix (10) ans si le déficit en GH est dû à une anomalie structurale génétique, congénitale ou hypothalamo-hypophysaire, ou à une irradiation;
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'hGH comporte un risque 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 pédiatre endocrinologue. Les évaluations annuelles de l'AUT doivent également être effectuées par un pédiatre endocrinologue.

La plupart des personnes atteintes d'un déficit en GH s'injectent elles-mêmes leur GH. 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'hGH; ce journal pourrait faire l'objet d'un contrôle en tout temps, y compris au moment de l'évaluation annuelle.

Les quantités d'hGH 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* 2016;86:361-397.
2. Cook DM and Rose SR. A Review of Guidelines for Use of Growth Hormone in Pediatric and Transition Patients, *Pituitary* 2012;15:301-310.
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* 2019;50:57-60.
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* August 2018;103(8):3083-3093.