

# Petite taille (non imputable à un déficit en hormone de croissance) – Chez l'adulte

Substance interdite : hormone de croissance humaine

## 1. Introduction

Déficit en hormone de croissance (GH) chez l'adulte

## 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. 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. Il 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 pathognomonique.

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 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.

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'autres 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 antécédents 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.

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 dans le cas de tout nouveau déficit en GH afin de dépister d'éventuelles anomalies structurales hypothalamo-hypophysaire chez les adultes et les patients en période de transition.

1. Le diagnostic de déficit en GH peut être confirmé par l'un ou l'autre des tests de stimulation de la GH validés suivants :
  - a. Épreuve d'hypoglycémie insulinique (< 3 à 5 ng/mL)
  - b. Test de stimulation à la macimoreline (< 2,8 ng/mL)
  - c. Test de stimulation au glucagon (< 3 ng/mL)

Les taux sériques de facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (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).

La réalisation d'un test 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. 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. Les personnes traitées pour un déficit en GH durant l'enfance doivent être réévaluées lorsqu'elles arrivent à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, car certaines formes de déficit en GH acquis durant l'enfance 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 (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 (voir ci-dessus). Comme mentionné précédemment, le seuil de diagnostic établi pour l'épreuve d'hypoglycémie insulinique correspond à une concentration maximale de GH < 3 à 5 ng/mL. Des études ont montré que chez l'adulte, le seuil de détection d'un déficit en GH à partir d'un test de stimulation au glucagon est ≤ 3 ng/mL (sauf si le patient souffre d'embonpoint

ou d'obésité [indice de masse corporelle > 25], auquel cas ce seuil serait  $\leq 1$  ng/mL); le seuil de détection à partir du test de stimulation à la macimoreline est  $\leq 2,8$  ng/mL.

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. Autres renseignements médicaux pertinents

3. Les résultats des dosages de GH et d'IGF-1 doivent être exprimés en unités de masse;
4. 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 la GH, 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);
5. Une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT) de la substance interdite ne devrait être accordée qu'aux sportifs adultes qui présentent des signes probants de déficit en GH;
6. 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. Traitement

### a. Nom de la substance interdite

Hormone de croissance humaine (hGH; p. ex. Genotropin, Humatrope, Norditropin, Nutropin, Omnitrope, Saizen, Valtropin, Tev-Tropin) et analogues de l'hGH à action prolongée (p. ex. somapacitan, lonapegsomatropine, somatogon, efpegsomatropine)

### b. Voie d'administration

Injection sous-cutanée

### c. Posologie

1. Chez la femme\* : 0,3 mg/jour (une dose plus élevée pourrait être nécessaire chez la femme qui prend des œstrogènes oraux)
2. 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 écart-type, sauf en présence d'antécédents d'affections malignes.

\* Remarque : Chez certains adultes âgés de moins de 30 ans, la dose d'hGH pourrait devoir être plus élevée, par exemple de 0,4 ou 0,5 mg/jour, en raison de la transition des soins pédiatriques aux soins pour adultes.

#### d. Durée recommandée du traitement

1. Le déficit en GH acquis à l'âge adulte nécessite un traitement à vie;
2. 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. Diminution de la qualité de vie
2. Diminution de la masse maigre
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 périodique du traitement est nécessaire et consistera à évaluer les paramètres suivants :

1. Taux d'IGF-1 (en s'assurant qu'ils se situent dans la fourchette normale pour leur âge)
2. Glycémie et taux d'hémoglobine A1c
3. Marqueurs de risque cardiovasculaire

4. Densité minérale osseuse
5. Qualité de vie au moyen de questionnaires d'évaluation spécifique du déficit en GH (p. ex. le questionnaire QoL-AGHDA)

## 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 (traitement à vie)
2. Deux (2) ans si le déficit en GH est dû à un traumatisme cérébral ou à une irradiation.

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

## 8. Précautions adéquates

Comme la prise d'hGH 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'hGH, 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 adultes atteints d'un déficit en GH s'injectent elles-mêmes leur hGH. 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 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* 2007;157:695-700.
3. Molitch, ME *et al.* Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2011;96(6):1587-1609.
4. Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, Popovic V, Luger A, Strasburger CJ, Chanson P, Medic-Stojanoska M, Schopohl J, Zakrzewska A, Pekic S, Bolanowski M, Swerdloff R, Wang C, Blevins T, Marcelli M, Ammer N, Sachse R, Yuen KCJ. Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 Aug 1;103(8):3083-3093. doi: 10.1210/jc.2018-00665. PMID: 29860473.
5. Tritos NA, Biller BMK. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Mar;22(1):109-116. doi: 10.1007/s11154-020-09594-1. Publié en ligne le 22 septembre 2020. PMID : 32959175 Review.
6. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *Eur J Endocrinol* 2005 Apr;152(4):589-96. doi: 10.1530/eje.1.01873. PMID : 15817915.
7. Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS, Bergada I, Rogol AD. Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. *Endocr Connect.* 2023;12(7):e220504. Publié le 12 juin 2023. doi:10.1530/EC-22-0504.