

Le traitement par hormone de croissance en pratique

Dr Cyril RUELLO
Endocrinologie & Diabétologie pédiatrique
CHU Grenoble Alpes



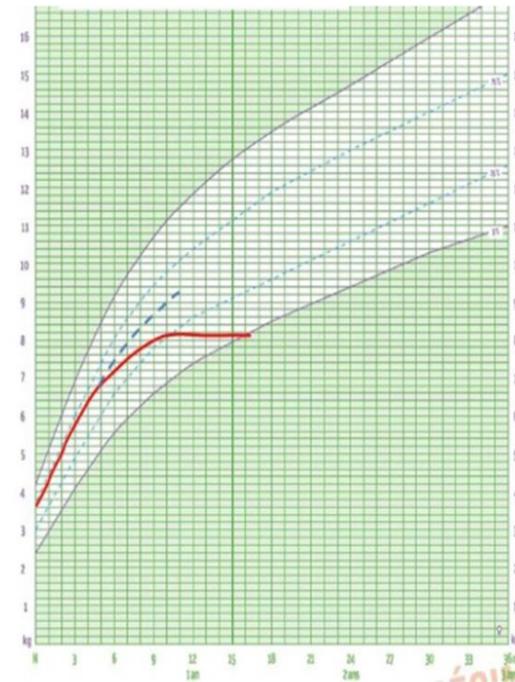
Au menu...

- Retard de croissance : Signes d'alerte
- Quelques mots d'explorations diagnostiques
- Indications du traitement par GH
- Les hormones de croissance
- Suivi en pratique
 - Effets indésirables
 - ETP
 - La « routine » du suivi
- Quelques courbes !?

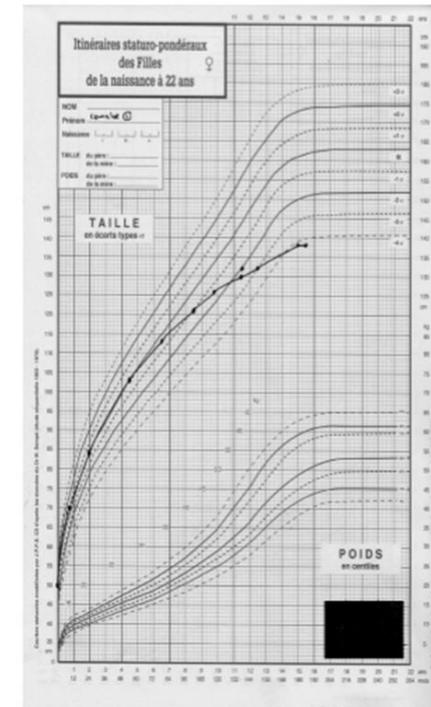
Retard de croissance : Signes d'alerte

- **Lecture de courbe de croissance**
 - TN / PN
 - Concordance entre la taille mesurée et la TCG ?
 - Concordance entre courbes staturale et pondérale ?
 - Infléchissement ? Cassure ?
- **Quand faire un bilan de retard de croissance ?**
 - Taille $< -2DS$ OU décalage $> 1,5 DS$ de TCG
 - $VC \leq -2DS$ mesurée sur 1 an ou $-1,5 DS$ sur 2 ans
 - Infléchissement / cassure
 - RCIU sans rattrapage à l'âge de 3-4 ans
 - Signes cliniques évocateurs d'une cause spécifique

Cassure pondérale

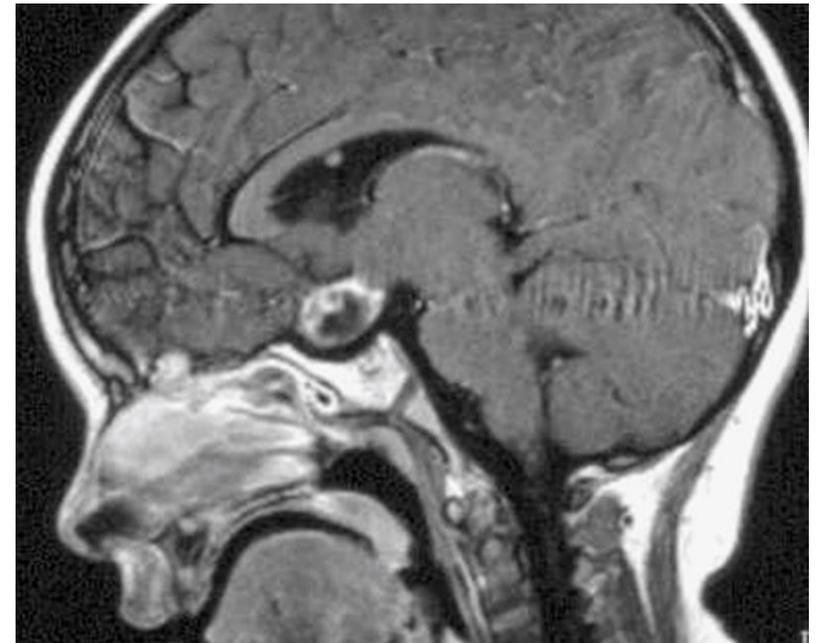


Infléchissement courbe de taille



Retard de croissance : Signes d'alerte

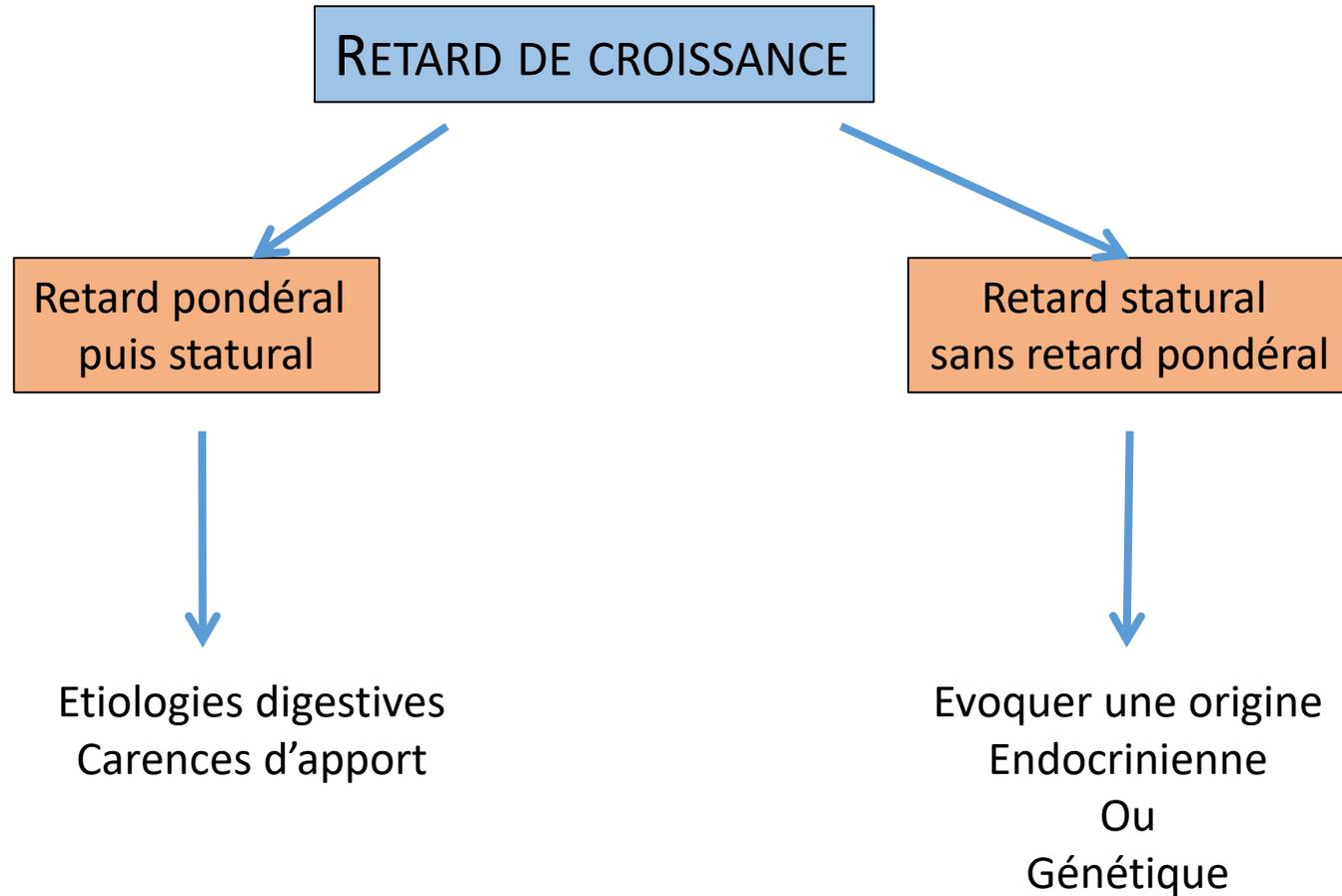
- Estimer le caractère d'urgence
 - Signes fonctionnels / cliniques
 - Asthénie
 - Goitre
 - Dénutrition
 - Puberté débutée
 - Signes d'HTIC / Visuels
 - Courbes
 - Cassure T (+/-P)
 - <-2DS et puberté débutée



Vitesse de croissance ?

- Ralentissement...cause acquise
- Régulière...cause génétique, constitutionnelle

Croissance staturale vs pondérale ?



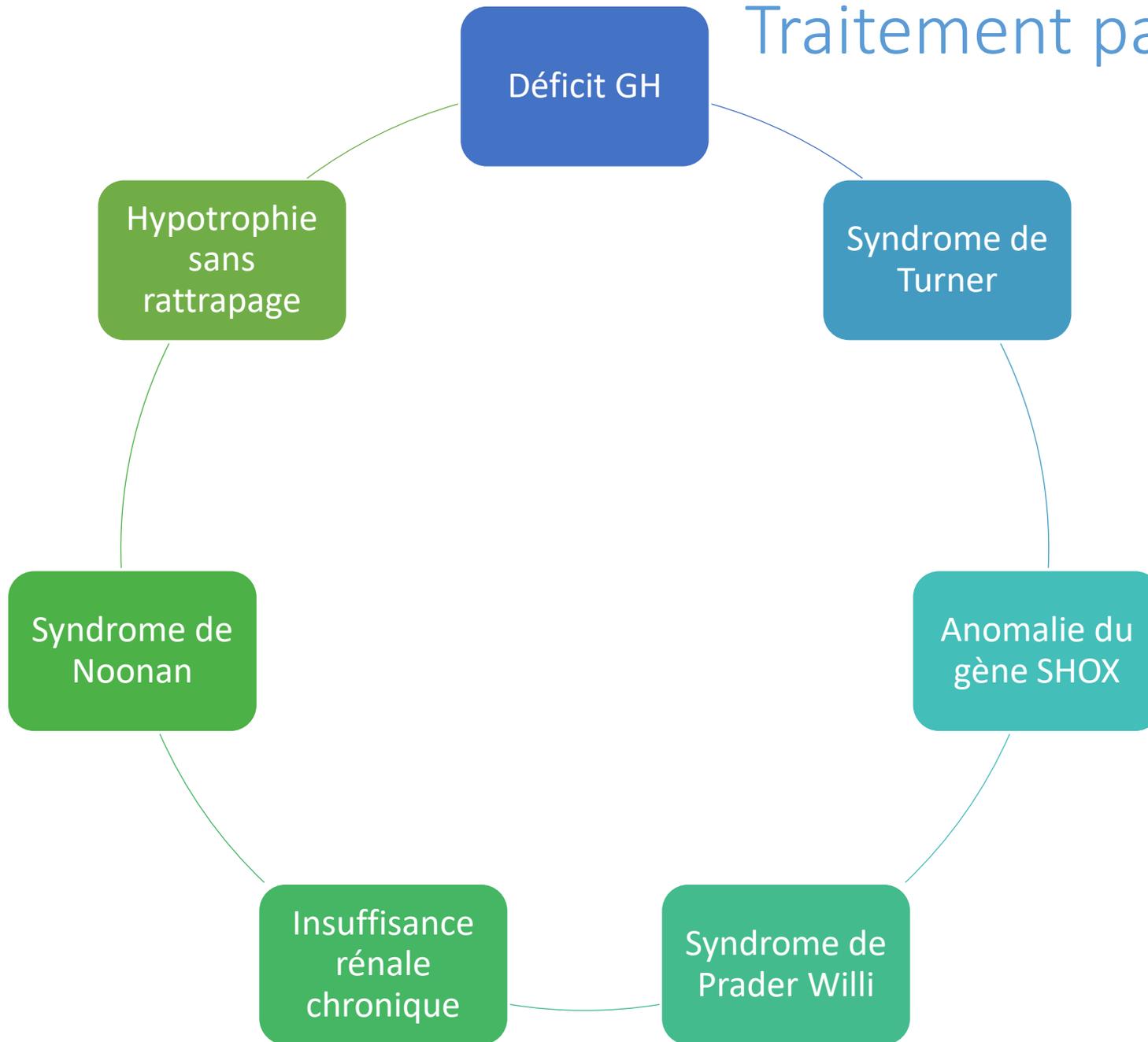
Quelques mots d'explorations diagnostiques

Les explorations diagnostiques peuvent être longues et laborieuses...

- 
- Bilan initial
 - Bio / Age osseux (+/- écho pelvienne, FSH/LH urinaires)
 - Accès à une consultation spécialisée
 - Tests de stimulation de l'hormone de croissance
 - 1 ou 2 tests
 - Délais pour l'accès ++
 - Tests utilisés : glucagon, insuline, clonidine-betaxolol
 - HDJ à jeun, ½ journée, KT/prélèvements/surveillance
 - IRM HH
 - Génétique
 - Radiographies osseuses...de l'enfant...des parents...
+/- Echo cœur, etc.

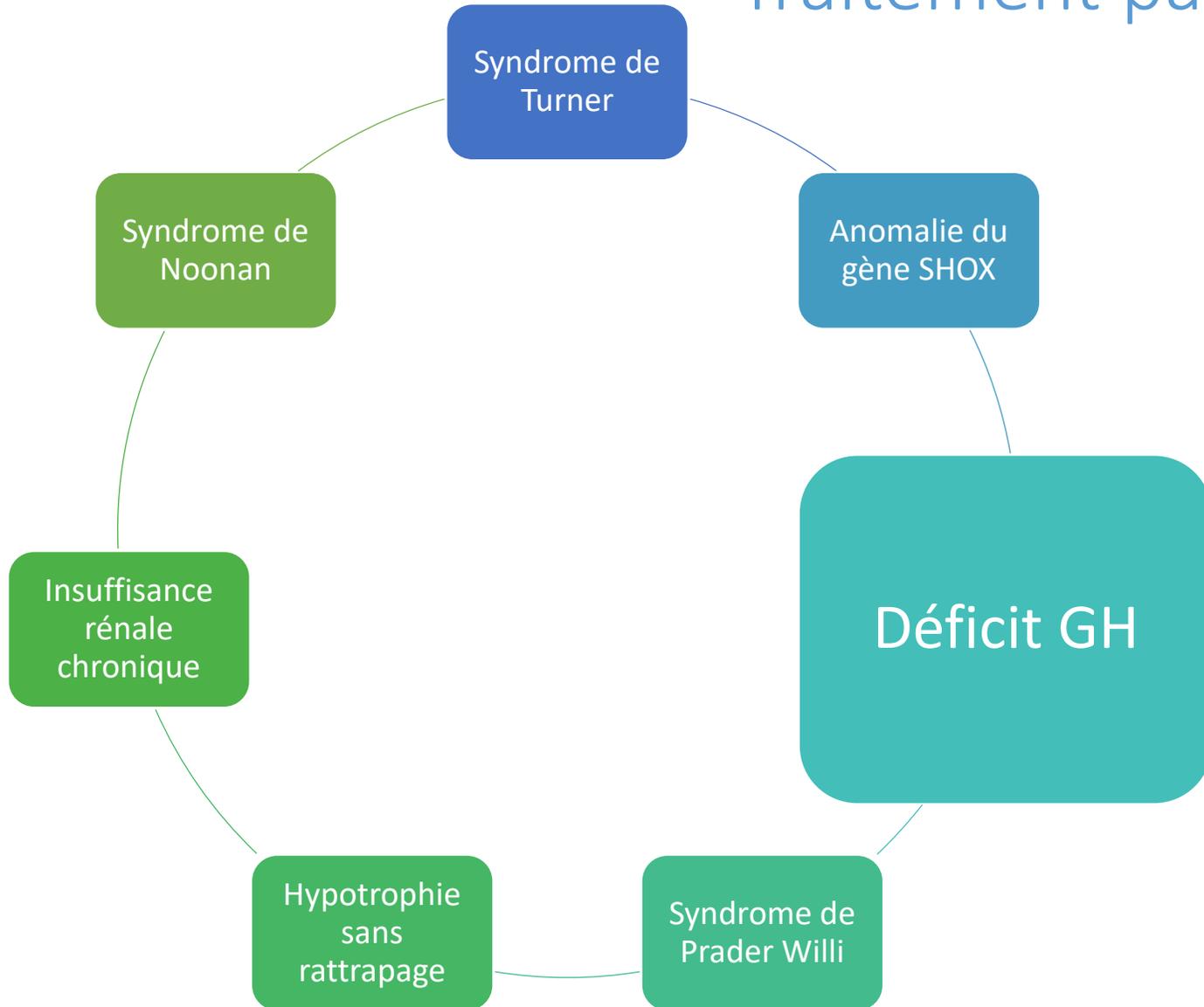
Traitement par hormone de croissance

Les indications



Traitement par hormone de croissance

Les indications



Critères cliniques

Taille ≤ -2 DS

VC < N pour l'âge (-1DS) ou < 4cm/an

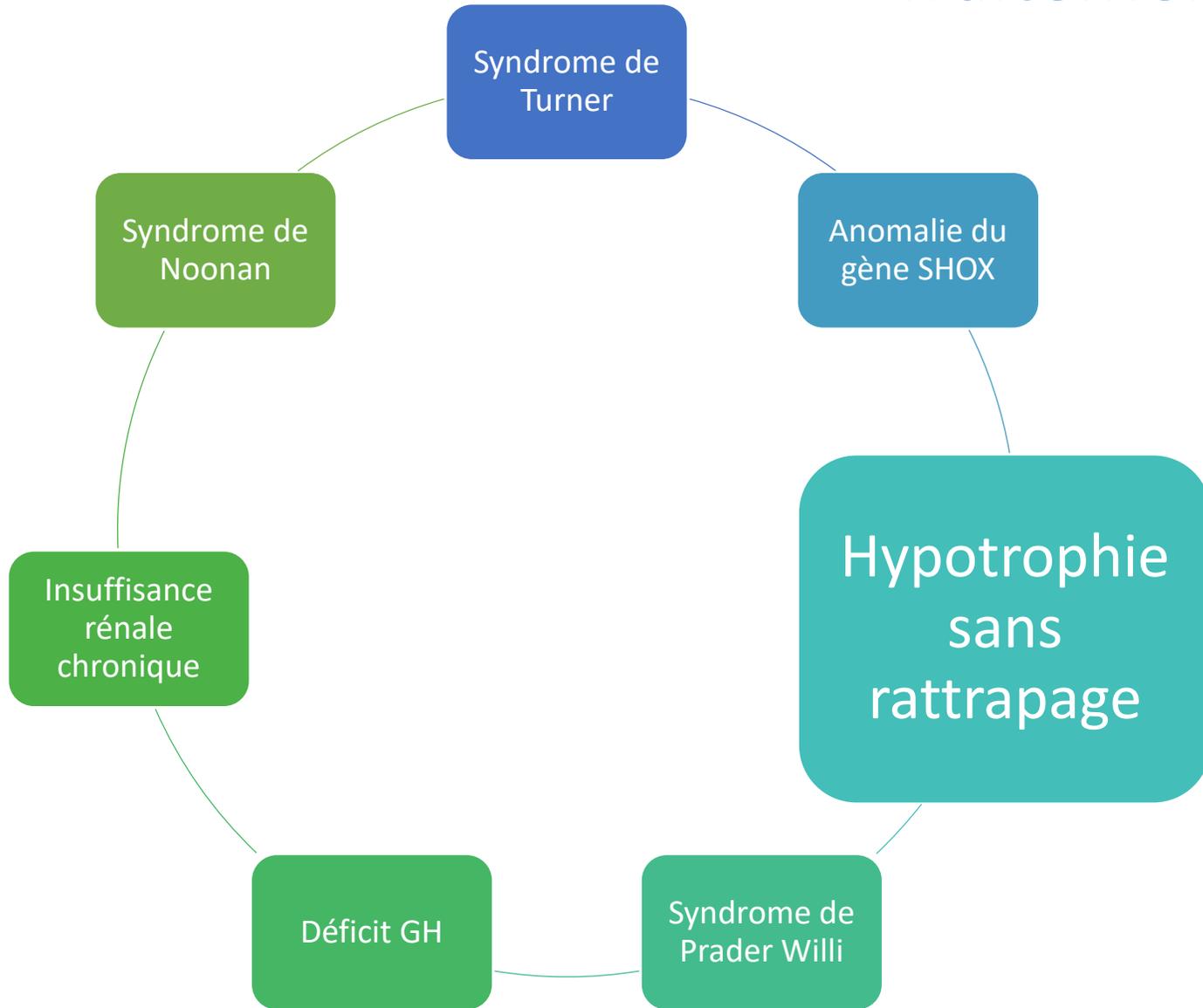
Critères biologiques

2 épreuves de stimulation axe somatotrope différentes

Déficit retenu si 2 pics maximum de GH < 20 μ UI/ml

Traitement par hormone de croissance

Les indications



SGA pour le poids OU la taille sans rattrapage

Critères **UNIQUEMENT** cliniques

TN ou PN $<$ ou $=$ à -2 DS

Taille après 4 ans $<$ -2.5 DS

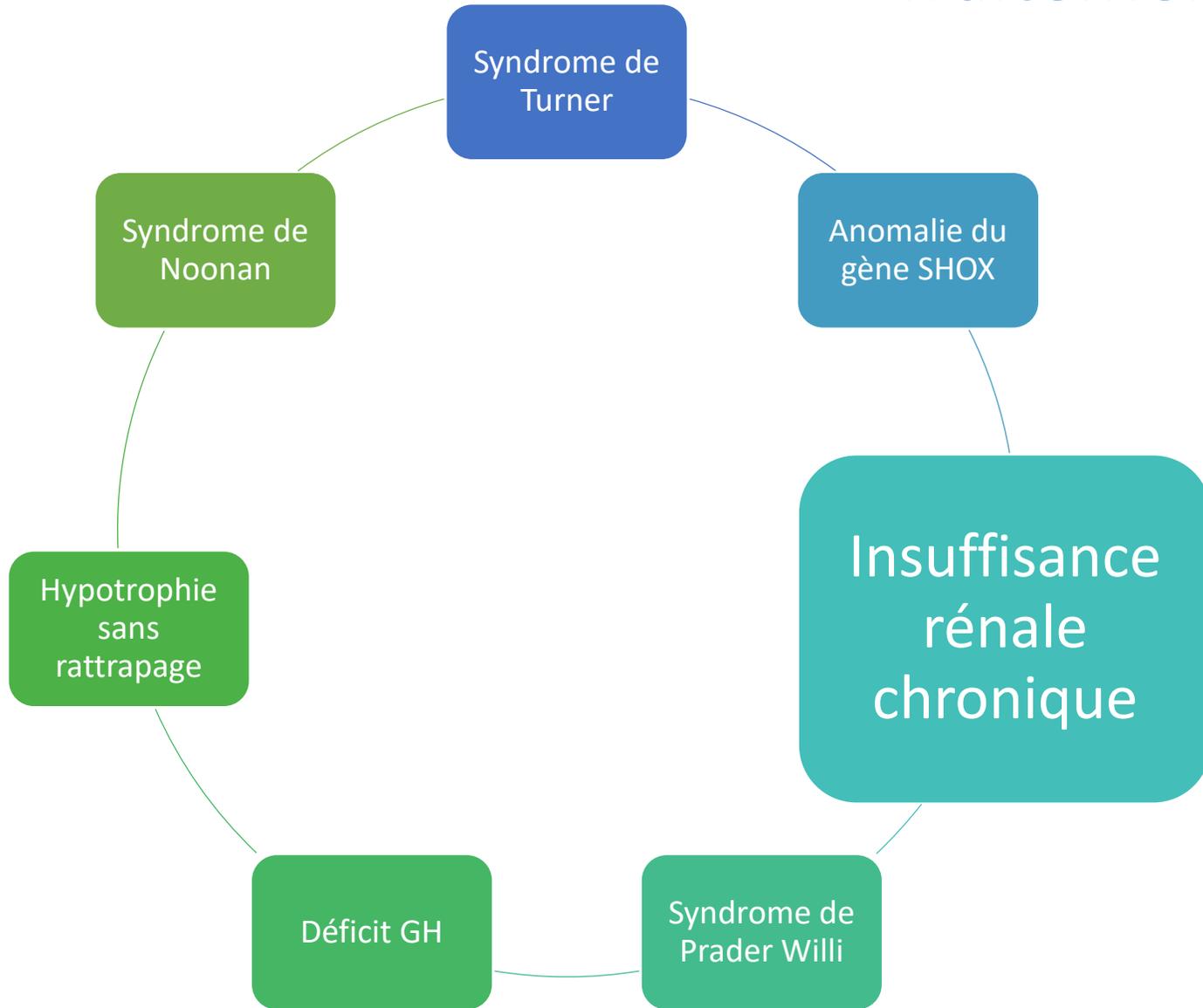
VC $<$ 0 DS la dernière année

Autres explorations de petite taille faites systématiquement même si indication traitement sur critères cliniques

Ne pas oublier recherche de causes syndromiques de SGA (*Silver-Russel, Turner...*)

Traitement par hormone de croissance

Les indications



Critères cliniques

Taille ≤ -2 DS

AC > 2 ans, Prépubère

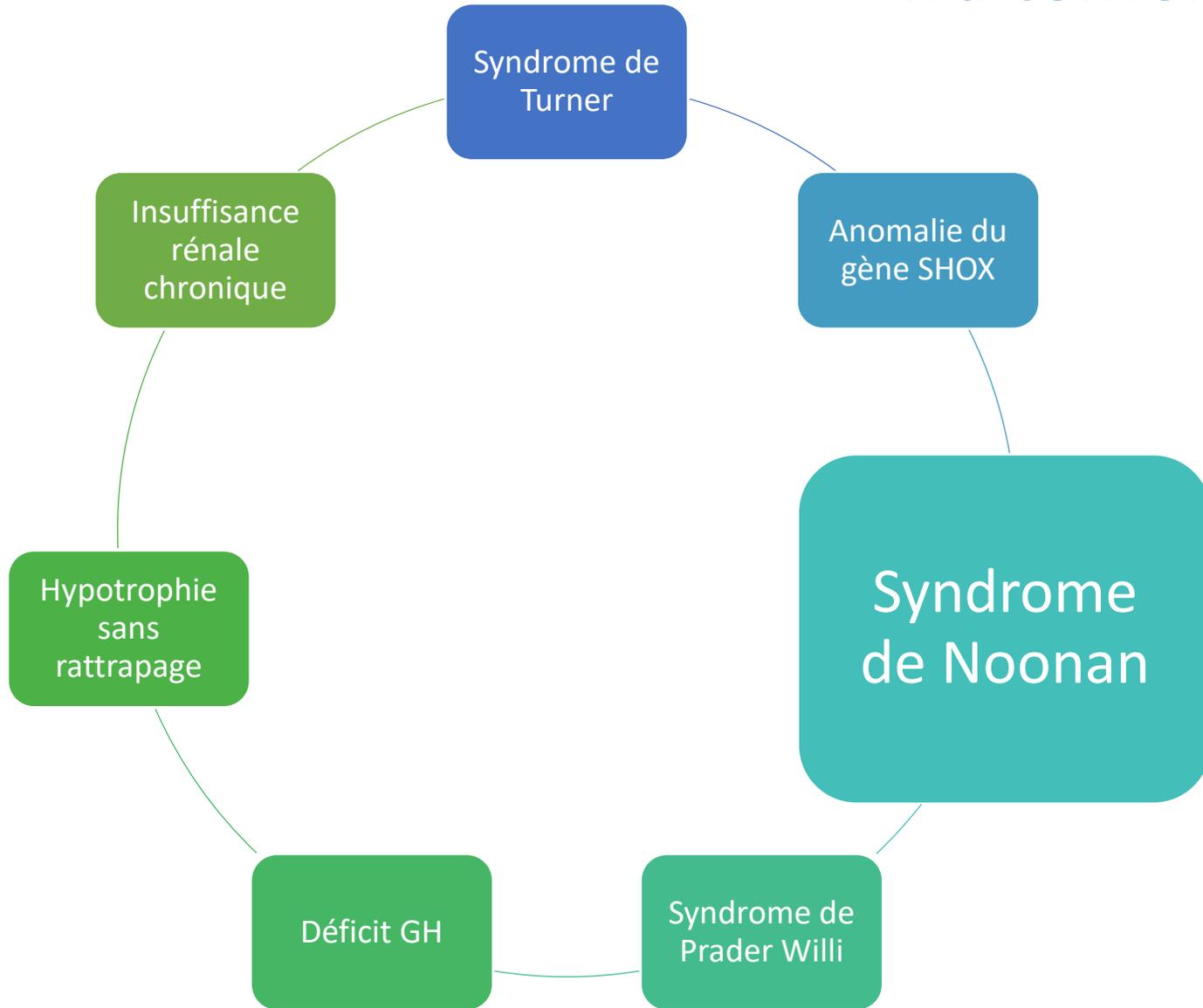
VC < -1 DS durant l'année précédente

Critères biologiques

Clairance de la créatinine
 < 60 ml/min/1.73m²

Traitement par hormone de croissance

Les indications



Nouvelle indication de traitement depuis 2021

Tout enfant Noonan avec taille <-2DS

Les hormones de croissance

Quotidienne

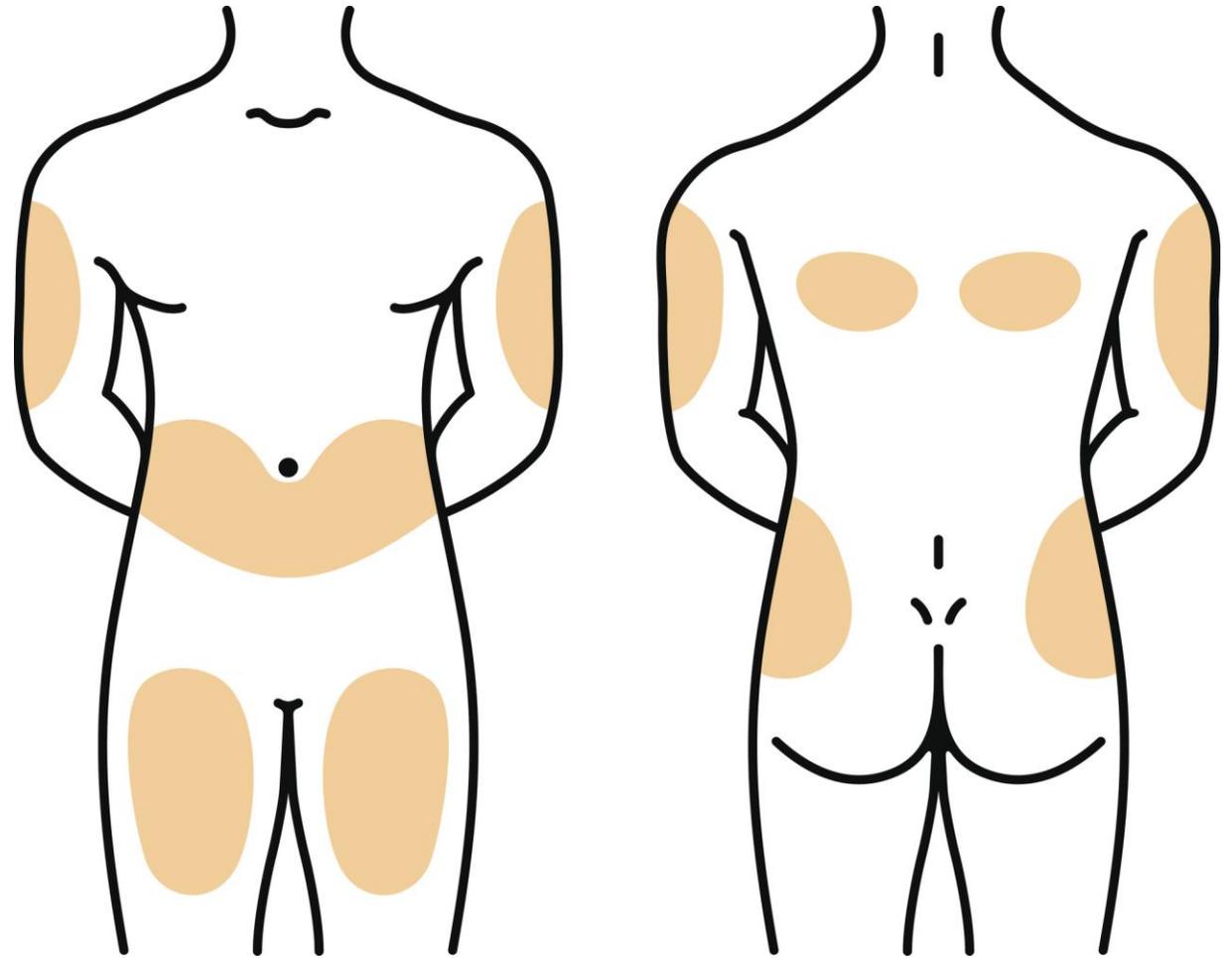
Somatropine

Ordonnance d'exception
Remboursement 100%
Ordo départ/annuelle hospitalière

Cache aiguille ?
Frigo ?
Ressemble à piqûre ?
Jetable/rechargeable ?
Biosimilaire / Coût ?



- Injection sous-cutanée
- Quotidienne 7/7
- Le soir
- Par le patient et/ou ses parents



Les hormones de croissance

Hebdomadaire

- **Somatrogon (Ngenla©)**
 - AMM/Remboursement uniquement dans le déficit somatotrope de l'enfant



- **Somapacitan (Sogroya©)**
 - En attente de remboursement...pas tout de suite...



Le suivi en pratique

Effets indésirables

- **Les EI sont TRES discutés avant le début de traitement**
 - Historique
 - Craintes des patients
 - Multiples études de cohorte ; Lettre d'information SFEDP
- **Effets indésirables**
 - HTIC bénigne
 - Complications site d'injection
 - Œdèmes des extrémités
 - Quelques douleurs articulaires quand croissance rapide
 - Insulinorésistance
 - Pancréatite, nécrose tête fémorale
- **EI discutés non prouvés**
 - Risque cancéreux



Hôpital Robert Debré
Service d'Endocrinologie
Diabétologie Pédiatrique

Centre de Référence
Maladies Endocriniennes
Rares de la Croissance



Traitement par hormone de croissance Information aux parents et aux enfants

Modalités :

Le traitement par hormone de croissance est quotidien et administré par voie sous-cutanée (de préférence le soir, en variant les sites d'injection) en principe au moins jusqu'à la fin de la croissance (système de stylo injecteur). Après reconstitution de l'hormone (cartouche dans le stylo), l'ensemble doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8° C. La dose sera modulée en fonction de l'évolution de la croissance, du poids, de l'âge de l'enfant et de la surveillance biologique. Le personnel du Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance est là pour répondre aux questions éventuelles des patients et de leurs familles (technique, perte produit, voyages, séjours scolaires ...) (tel : 01.40.03.40.72, fax : 01.40.03.24.29, mail : cmerc.contact@rdb.aphp.fr)

Efficacité :

Le traitement par hormone de croissance permet une amélioration de la croissance staturale qui sera évaluée tout au long du traitement. Ce traitement peut aussi entraîner des modifications de la composition corporelle. Chez le petit enfant ayant un déficit sévère en hormone de croissance, le traitement par hormone de croissance permet d'éviter ou de corriger les hypoglycémies.

Le traitement est habituellement arrêté à la fin de la croissance, qui est jugée sur la vitesse de la croissance et sur la radiographie de l'âge osseux.

En cas de déficit sévère et persistant, le traitement est indiqué chez l'adulte afin de corriger ou prévenir les effets généraux de l'insuffisance sévère en hormone de croissance.

Surveillance :

La surveillance du traitement est au minimum semestrielle (voire trimestrielle).

Elle comprend une évaluation clinique, l'étude de l'évolution des mensurations et la surveillance de la puberté. Elle comprend aussi une évaluation biologique (prise de sang) au moins annuelle avec mesure des facteurs de croissance (IGF-I) et éventuellement d'autres hormones hypophysaires.

Un âge osseux (radiographie de la main gauche de face) sera réalisé tous les 1 à 2 ans pour évaluer la progression de la maturation osseuse. Le traitement par hormone de croissance est compatible avec tous les autres types de traitement médicamenteux. Il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par hormone de croissance en cas de maladie intercurrente associée.

Effets indésirables du traitement par hormone de croissance :

Les effets secondaires liés au traitement sont rares, estimés globalement à 1/1000.

- l'hypertension intracrânienne bénigne peut survenir surtout lors des premières semaines de traitement et se manifeste par des maux de tête, nausées et vomissements. Elle sera mise en évidence par un œdème papillaire au fond d'œil (consultation ophtalmologique). Le traitement par hormone de croissance doit alors être momentanément arrêté puis repris à dose progressive.

- parmi les problèmes orthopédiques, l'épiphysiose fémorale survient plus volontiers chez les sujets ayant une surcharge pondérale et nécessite un traitement orthopédique approprié, en général sans arrêter le traitement par hormone de croissance. La survenue d'une scoliose doit être surveillée car sa fréquence est augmentée par la croissance rapide.

- encore plus rarement, survenue d'anomalies de l'action de l'insuline (insulino-résistance), d'une intolérance au glucose voire d'un diabète non insulino-dépendant, régressif à l'arrêt du traitement.

- dans le syndrome de Turner, il existe une augmentation modérée du risque d'otites.

- exceptionnellement, pancréatite aiguë, gynécomastie prépubertaire, augmentation du nombre de naevus pigmentaires cutanés (grains de beauté). Des arthralgies (douleurs articulaires), œdèmes, syndrome du canal carpien sont parfois observés chez l'adulte.

- des réactions cutanées sont possibles au niveau des sites d'injection (douleur, hématome) et la formation d'anticorps anti hormone de croissance ont des effets en général mineurs.

- chez les enfants traités auparavant pour une affection tumorale, le traitement par hormone de croissance n'entraîne pas en principe d'augmentation du risque de rechute, mais cela reste controversé dans les études épidémiologiques.

- chez les enfants qui n'ont pas de facteur de risque particulier, le traitement n'entraîne pas de risque accru de leucémie comme cela a pu être discuté dans le passé.

- l'acromégalie est une maladie où le corps est exposé pendant de nombreuses années à un large excès d'hormone de croissance. Dans cette maladie, le risque de tumeur bénigne ou maligne, en particulier colorectale est augmenté. Par analogie avec l'acromégalie, la surveillance des traitements par hormone de croissance porte particulièrement sur le dosage de l'IGF-I qui permet de vérifier que le corps n'est pas exposé à des doses excessives d'hormone de croissance (l'IGF-I est produite par le foie sous l'effet de l'hormone de croissance).

Chez les enfants traités par hormone de croissance, il n'y a pas d'augmentation démontrée du risque de tumeur du colon. Des antécédents familiaux de polypes du colon nombreux et précoces doivent faire l'objet d'une discussion avant le traitement par hormone de croissance.

- la tolérance à très long terme (plusieurs années après la fin du traitement) est peu connue.

Une faible augmentation de la mortalité a été observée sur le suivi dans les 30 ans après l'arrêt du traitement, de 7000 patients traités en France (étude SAQHE, Santé Adulte GH Enfant). Ces patients étaient traités soit pour un déficit en hormone de croissance isolé, en l'absence d'autre maladie des glandes endocrines ou de tumeur, soit pour leur petite taille. Les causes de décès étaient globalement similaires à celles observées dans la population française. Le nombre de décès par cancer n'était pas augmenté. L'augmentation de la mortalité était en partie liée à la survenue d'accidents vasculaires cérébraux au nombre de 4 cas et de tumeurs osseuses au nombre de 3 cas. Le risque semble plus net chez les patients ayant reçu de fortes doses d'hormone de croissance, dépassant les doses habituellement recommandées et utilisées. Ces données sont à réévaluer car d'autres facteurs familiaux ou associés à la petite taille, pourraient contribuer à l'augmentation du risque observée. A l'heure actuelle, les résultats préliminaires de l'étude ne permettent pas d'impliquer avec certitude le rôle du traitement par hormone de croissance. D'autres études sont en cours et vont permettre de compléter ces résultats. Des informations plus détaillées sont disponibles sur le site internet du centre de référence.

- le risque de maladie de Creutzfeldt-Jakob concerne exclusivement les patients ayant été traités par de l'hormone de croissance extractive d'origine humaine. Depuis plus de 25 ans en France, seule l'hormone de croissance biosynthétique est utilisée.

En conclusion, un traitement par hormone de croissance demande un suivi régulier et une attention de tous (parents, enfants, médecins) pour assurer un résultat optimal dans les meilleures conditions. La surveillance doit être poursuivie au moins jusqu'à la fin de la croissance. Les médecins et le personnel du service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique de l'hôpital Robert Debré pourront répondre aux questions que vous vous posez ou qui seront soulevées par ce document. N'hésitez pas à signaler tout élément qui vous paraîtrait pertinent à la prise en charge de votre enfant.



Société Française d'Endocrinologie
et Diabétologie Pédiatrique

Siège : 67 rue Saint Jacques
75005 Paris
Président : Pr Agnès Linglat
Secrétaire : Pr Rachel Reynaud
Tel : +331 40 48 80 84
Fax : +331 40 48 83 40
Secretariat.sfedp@gmail.com

INFORMATION MEDICALE AUX FAMILLES SUR LE TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE

Document rédigé par la Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique

Données disponibles en Juillet 2014

Le traitement par **hormone de croissance** comporte, comme tout traitement, un bénéfice clair et un minimum de risques qu'il faut connaître. Depuis presque 30 ans, le traitement utilise une hormone synthétique (dite « recombinante ») qui ne comporte aucun risque de maladie de Creutzfeldt-Jakob. L'hormone de croissance est prescrite aux enfants qui deviendront des adultes de très petite taille. Les indications du traitement en France incluent les enfants présentant un Déficit en Hormone de Croissance, les enfants Nés Petits pour l'Age Gestionnel, les filles présentant un syndrome de Turner, les enfants présentant un syndrome de Prader-Willi, une dyschondrostéose de Léri-Weill ou une Insuffisance rénale. Aux Etats-Unis, le traitement s'étend aussi au champ plus vaste des enfants avec petite taille idiopathique, c'est-à-dire sans cause retrouvée et aux enfants ayant un syndrome de Noonan.

L'utilisation de ce traitement s'étend sur plus de 25 années et a permis d'accumuler des données sur plus de 100 000 enfants traités (données des essais thérapeutiques, bases de données « K.I.G.S. », « N.C.G.S. », « Nordinet » & « Megha »*, et données sur le devenir à long terme après l'arrêt du traitement dont l'étude Européenne S.A.G.h.E.). Le rapport bénéfice/risque du traitement par hormone de croissance synthétique, réévalué par les scientifiques et les administrations de tutelle, a toujours été jugé favorable par les autorités de Santé des différents pays (Amérique de Nord, Union Européenne, Suisse, Japon, Corée du Sud). Périodiquement, la bonne tolérance de l'hormone de croissance est réévaluée. Après 30 ans d'emploi de l'hormone de croissance synthétique, aucune étude n'a identifié de risque vital lié au traitement à court, moyen et long terme. De rares publications ont évoqué un risque de surmortalité ou de cancer, cependant une analyse plus attentive de ces risques, dans des conditions statistiques rigoureuses, n'a pas confirmé ce risque.

* *Bases de données informatiques internationales des laboratoires pharmaceutiques sur les effets des traitements par hormone de croissance*

LES BENEFICES ATTENDUS

Bien prescrite et ajustée à chaque enfant, l'hormone de croissance accélère la vitesse de croissance pendant le traitement et augmente finalement la taille adulte. Le résultat dépend beaucoup de la réponse individuelle au traitement, dont la dose est ajustée à chaque enfant pour optimiser le résultat. Il appartient à chaque médecin de préciser à son patient les objectifs et les enjeux de ce traitement, et de tenir compte de son avis comme de celui des parents. Le traitement évite aussi les hypoglycémies des jeunes enfants ayant un déficit profond en hormone de croissance. Le traitement est arrêté lorsque le pronostic de taille

Le suivi en pratique *ETP à la mise en place*

- Traitement injectable SC fait en autonomie
- ETP à l'injection en amont -> parents/ enfants
- Puéricultrices du CHU / Programmes d'apprentissage laboratoire



Bienvenue sur la plateforme de suivi des patients inscrits au programme d'apprentissage OMNIPAPS

Un programme personnalisé pour renforcer la prise en charge de votre patient et améliorer le bon usage de la spécialité Omnitrope®

- Possibilité de mettre en place IDE libérale à domicile pour premières semaines de traitement.

Le suivi en pratique « *la routine* » du suivi

- **Consultations**

- 3 mois après la mise en place
- Puis semestrielles

- **Biologie**

- Avant chaque consultation
- IGF1 +++
+/- autres hormones hypophysaires, tolérance métabolique

- **Age osseux**

- 1 fois par an

Le suivi en pratique

La fin de traitement

- En cas d'inefficacité du traitement :
 - Vitesse de croissance sous traitement < 3 cm/an quel que soit l'âge, après la 1ère année
- En cas d'apparition/évolution d'un processus tumoral
- En fin de croissance
 - Critères : Age osseux / Vitesse de croissance
- Poursuite à l'âge adulte ?
 - ... PWS, Déficits GH complets

Quelques courbes ?

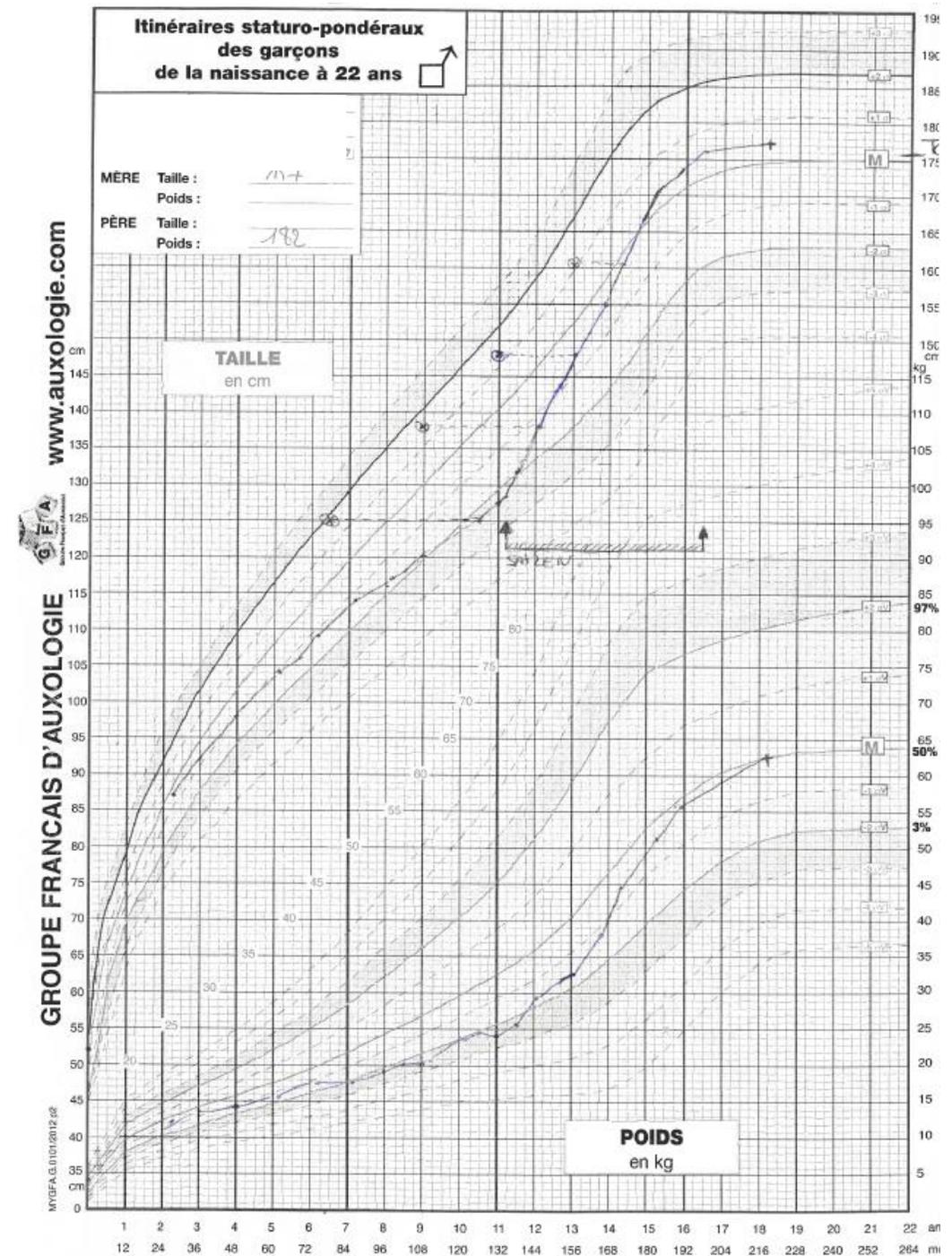


Quelques courbes ?

Quelques Courbes !

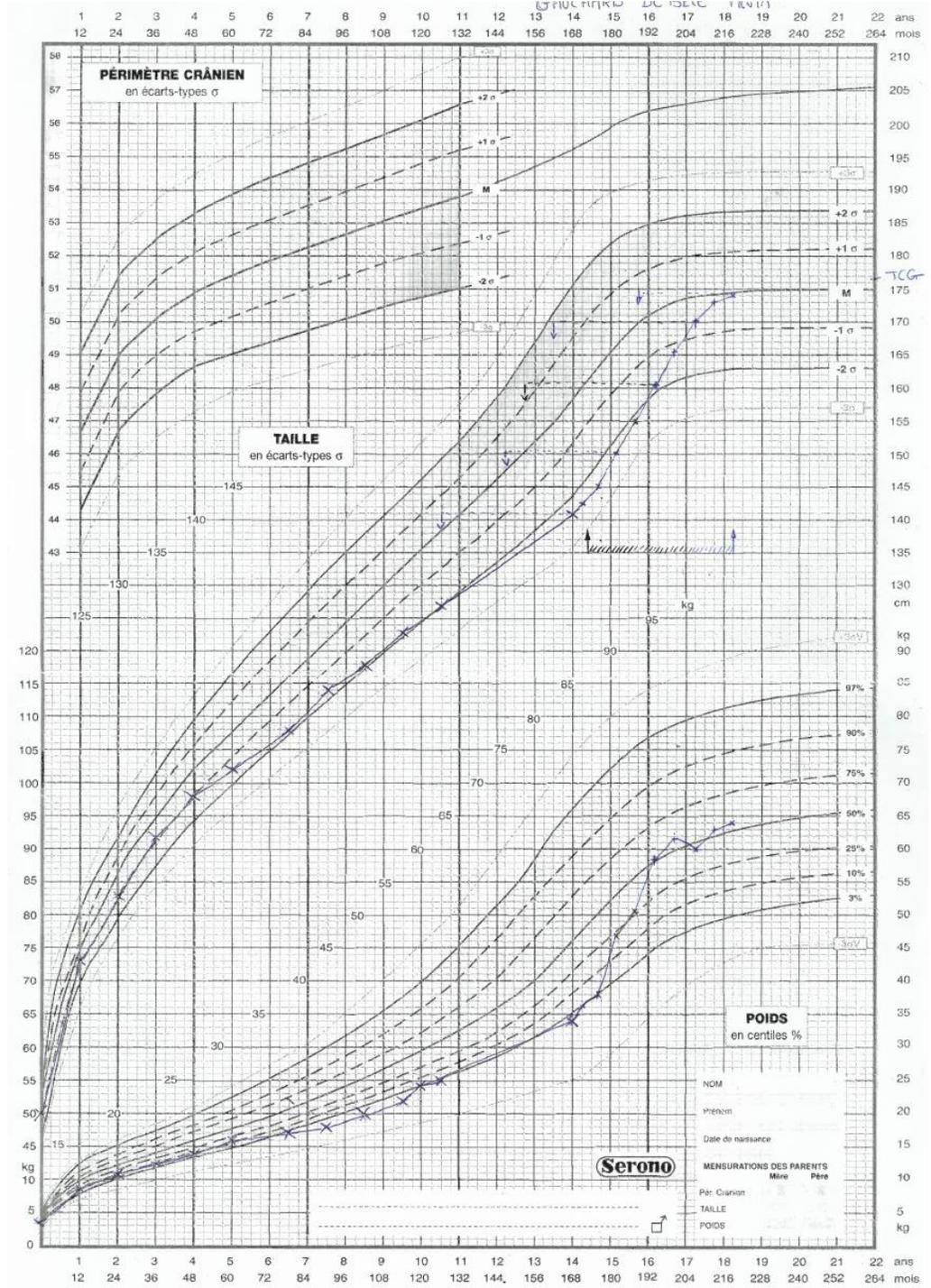
Enzo

- Déficit somatotrope isolé



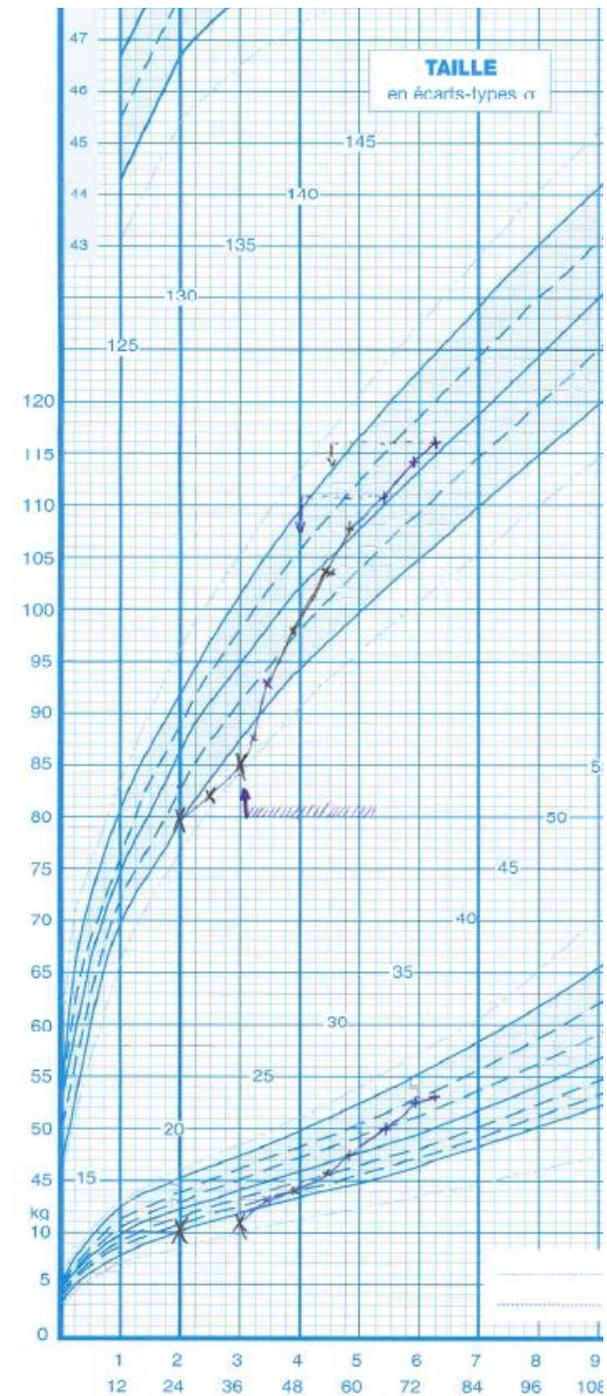
Marin

- Déficit somatotrope isolé



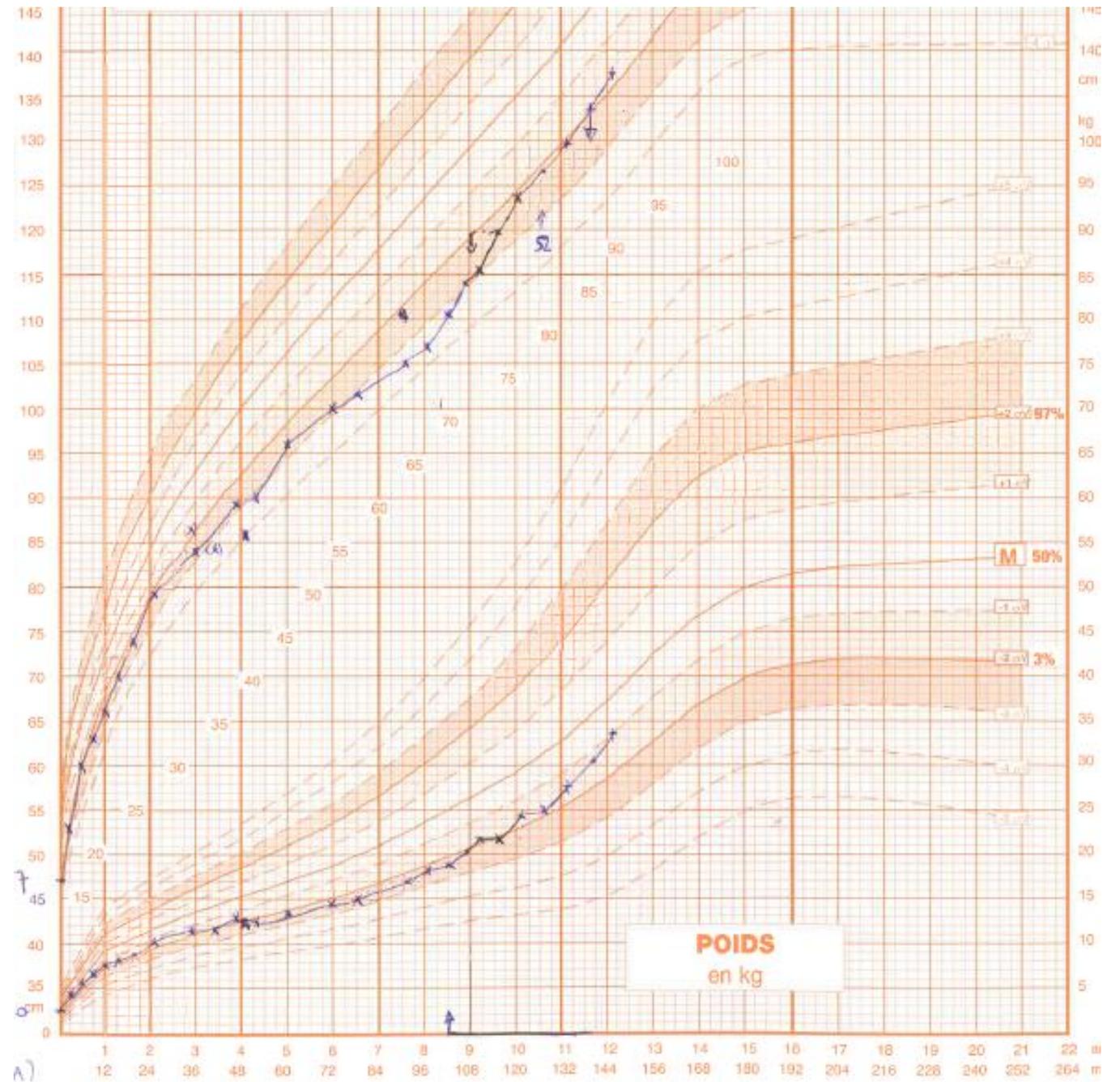
Tilyan

- Déficit somatotrope combiné (interruption de tige pituitaire)



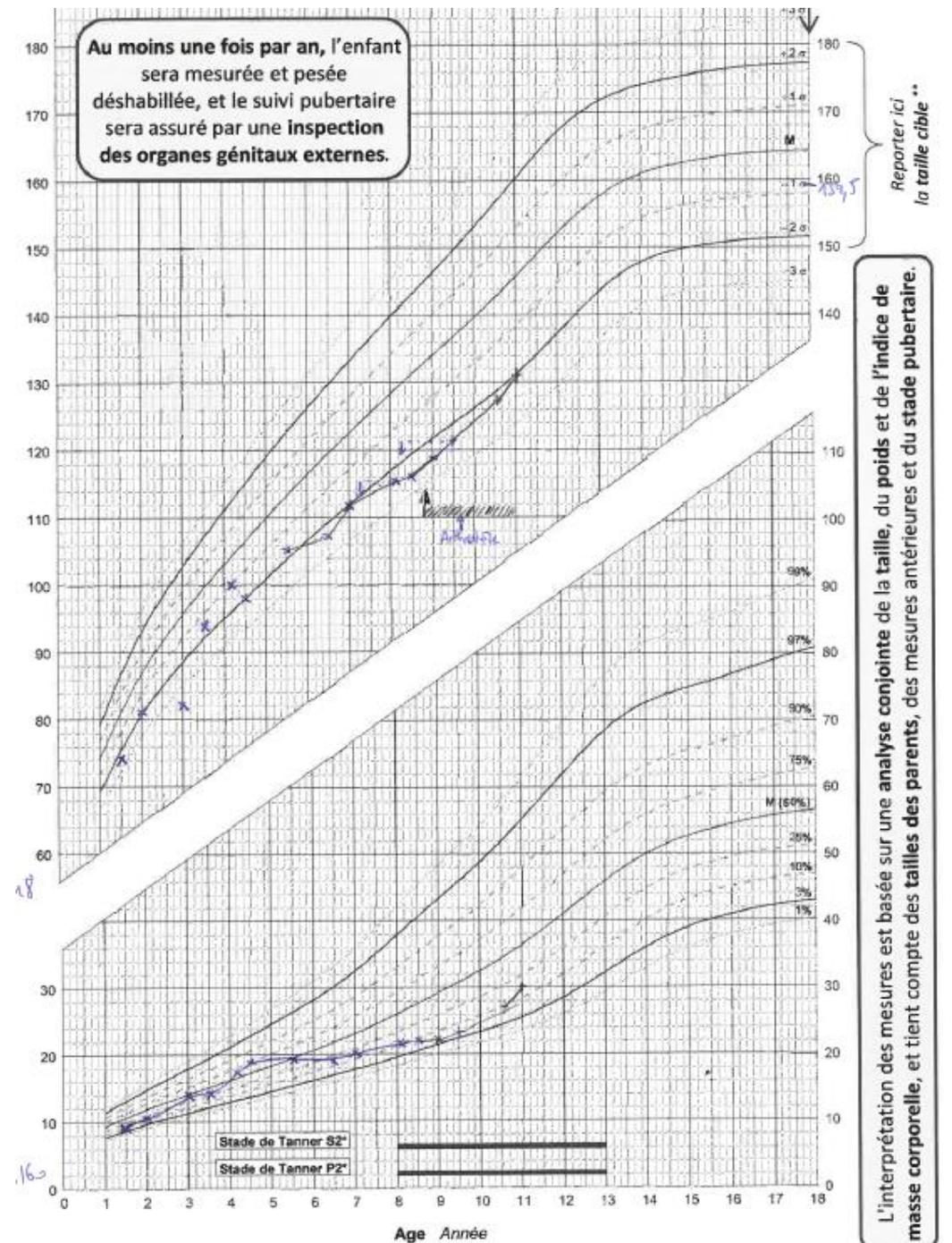
Océane

- SGA sans rattrapage



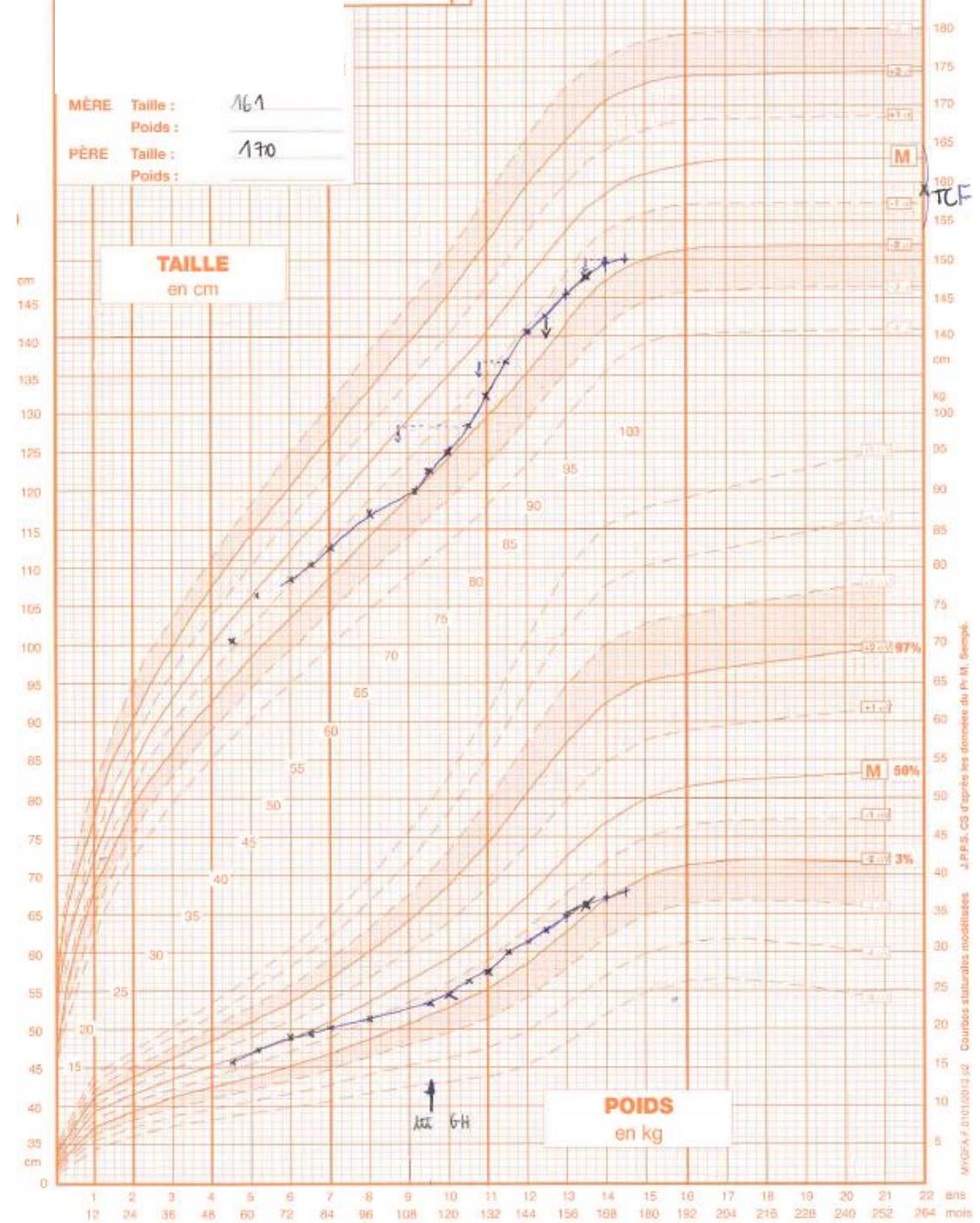
Cléo

- Déficit somatotrope isolé (NF1)
- Scoliose



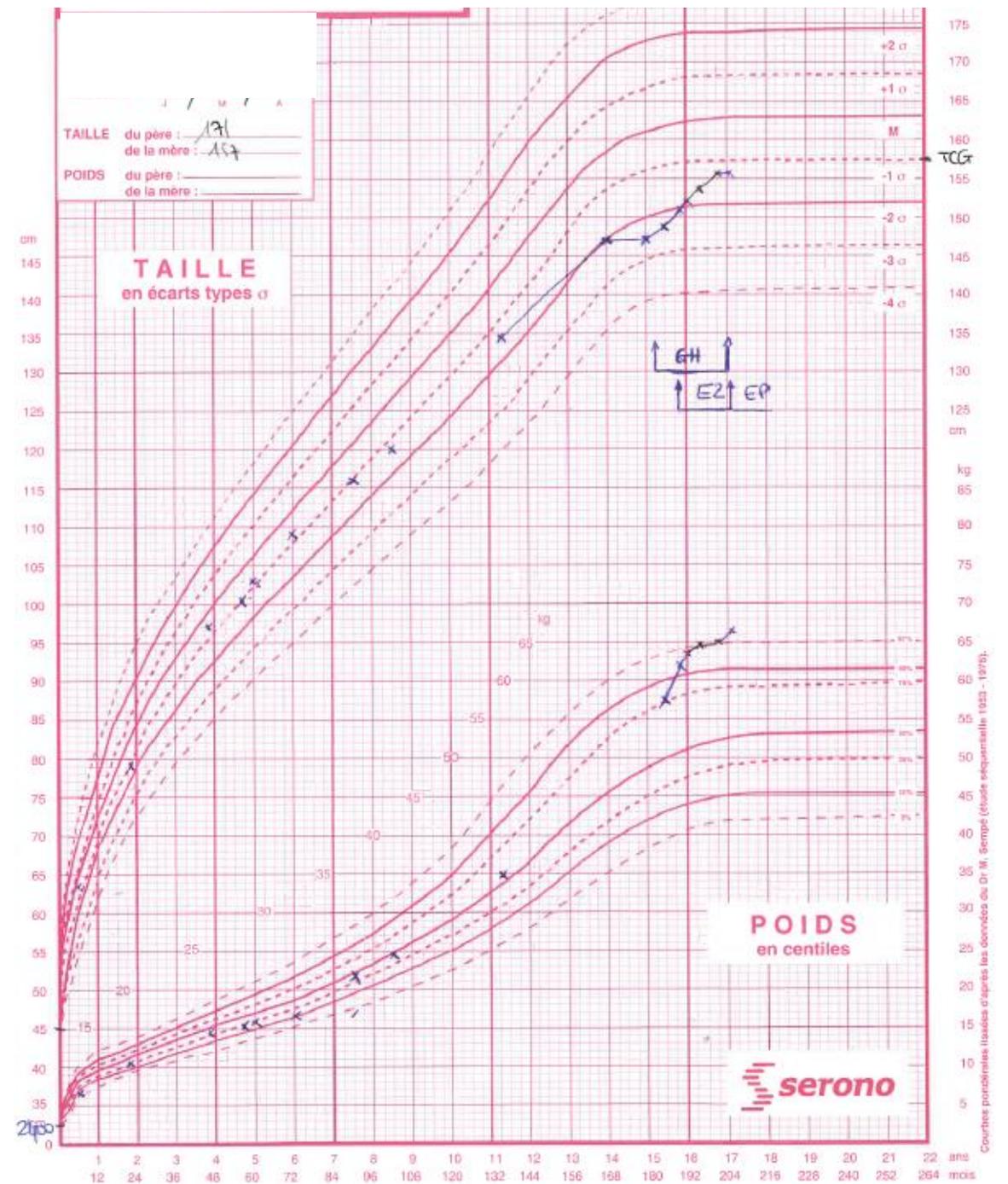
Maeline

- Déficit somatotrope isolé (LAL)



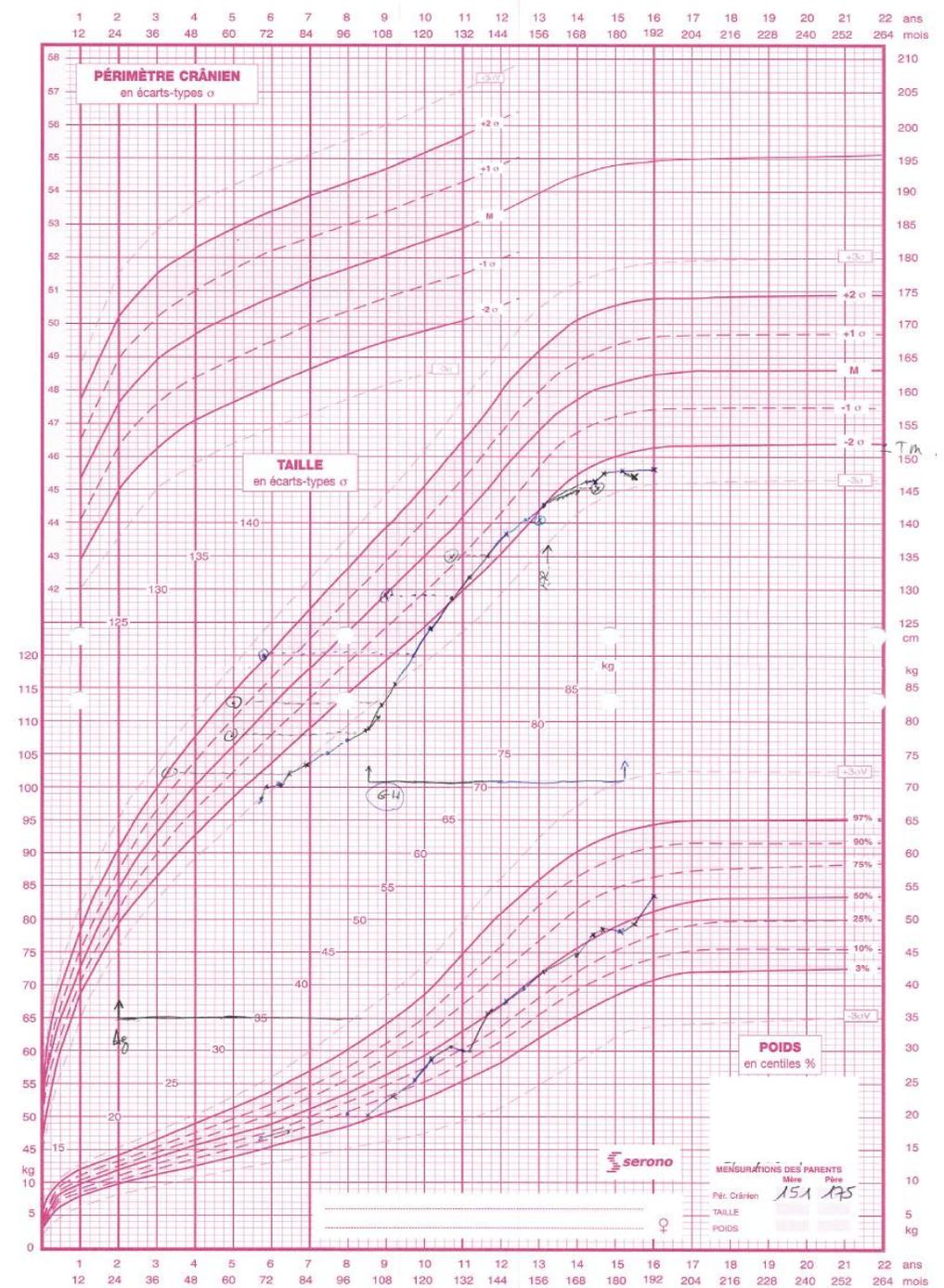
Chiara

- Syndrome de Turner



Sana

- Syndrome de Noonan familial



Merci !

cruello1@chu-grenoble.fr

Mais surtout... avisendocrinopediatrie@chu-grenoble.fr