

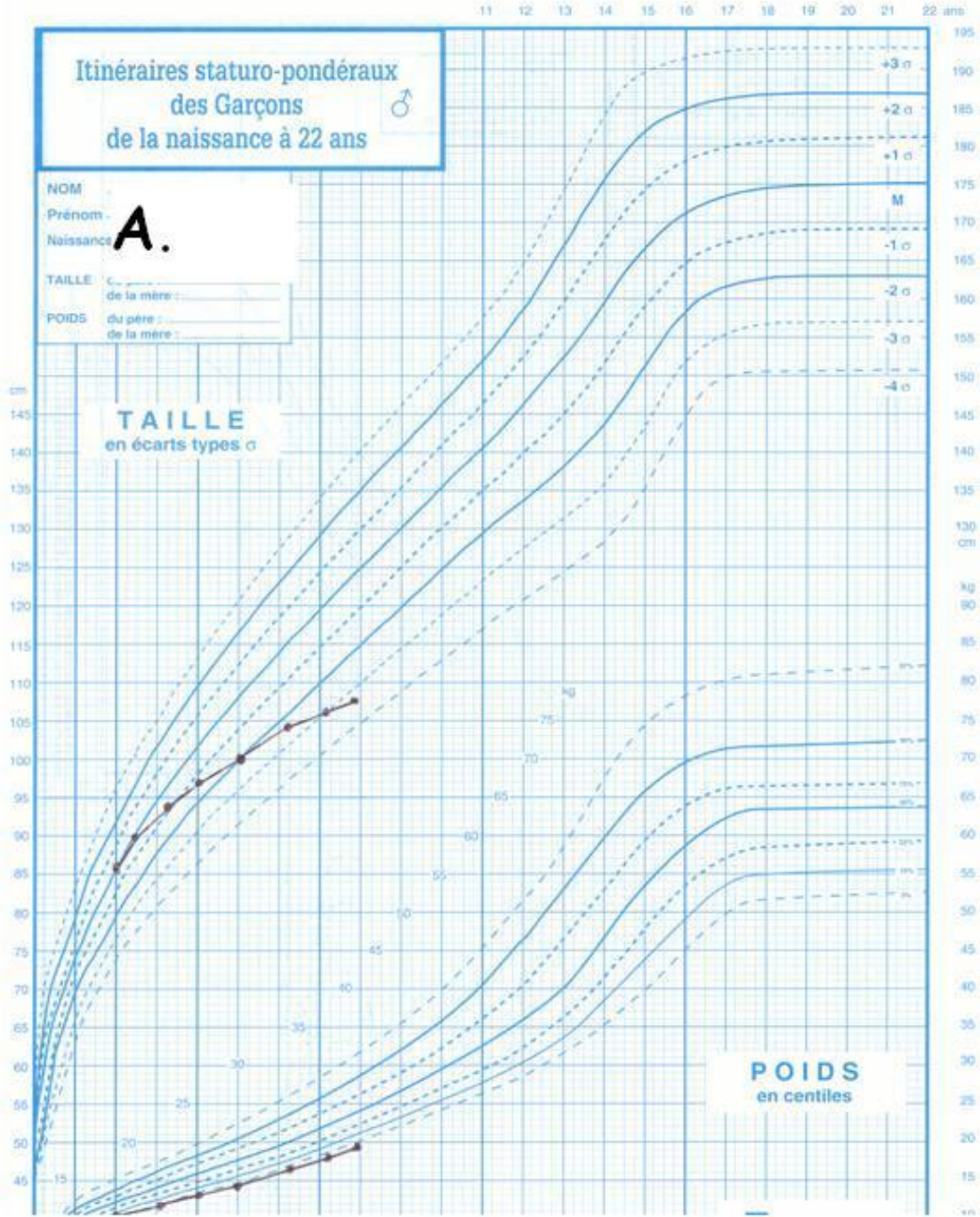
# Hormone de croissance

Une conquête médicale  
De la physiologie à la biologie moléculaire

Un « terrible médicament »

Raphaël Rappaport  
Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris

**GHD**



## ***GH une hormone « historique »***

- **Extraction hypophysaire: spécificité**
- GH circulante: son dosage par RIA: Diag
- **Resistance à la GH (Laron)**
- Croissance: pas d'effet direct sur le cartilage de croissance
- **Naissance de la Somatomédine / IGF1**
- Traitement par hGH et GH recombinante: une ère thérapeutique « infinie »
- **Aujourd'hui « des questions »**



**Preparation of growth hormone  
from pituitaries of man and  
monkey.**

**RABEN MS.Science. 1957 May**

**Treatment of a pituitary dwarf  
with human  
growth hormone**

**RABEN MS.**

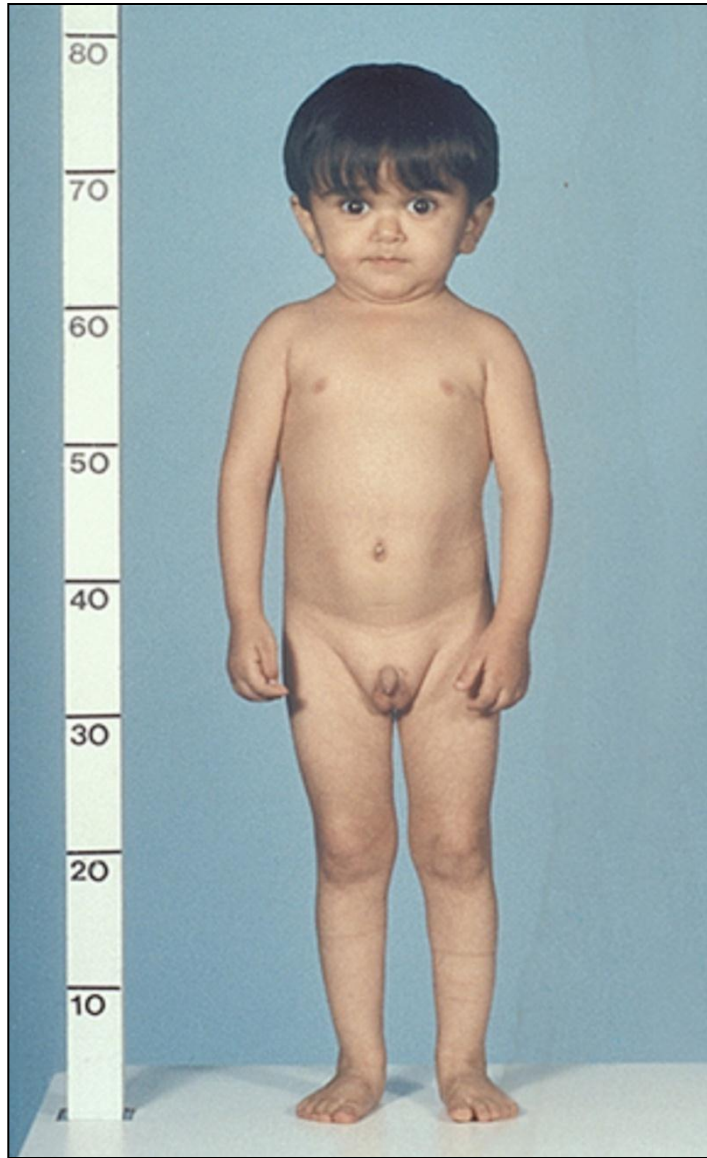
**J Clin Endocrinol Metab. 1958**

## ***GH une hormone « historique »***

- **Extraction hypophysaire: spécificité**
- **GH circulante: son dosage par RIA: Diag**
- **Resistance à la GH (Laron)**
- **Croissance: pas d'effet direct sur le cartilage de croissance**
- **Naissance de la Somatomédine / IGF1**
- **Traitement par hGH et GH recombinante: une ère thérapeutique « infinie »**
- **Aujourd'hui « des questions »**

## ***GH une hormone « historique »***

- **Extraction hypophysaire: spécificité**
- **GH circulante: son dosage par RIA: Diag**
- **Resistance à la GH (Laron)**
- Croissance: pas d'effet direct sur le cartilage de croissance
- Naissance de la Somatomédine / IGF1
- Traitement par hGH et GH recombinante: une ère thérapeutique « infinie »
- Aujourd'hui « des questions »



## ***GH une hormone « historique »***

- **Extraction hypophysaire: spécificité**
- **GH circulante: son dosage par RIA: Diag**
- **Resistance à la GH (Laron)**
- **Croissance: pas d'effet direct sur le cartilage de croissance**
- **Naissance de la Somatomédine / IGF1**
- **Traitement par hGH et GH recombinante: une ère thérapeutique « infinie »**
- **Aujourd'hui « des questions »**

## ***GH une hormone « historique »***

- **Extraction hypophysaire: spécificité**
- **GH circulante: son dosage par RIA: Diag**
- **Resistance à la GH (Laron)**
- **Croissance: pas d'effet direct sur le cartilage de croissance**
- **Naissance de la Somatomédine / IGF1**
- **Traitement par hGH recombinante: une ère thérapeutique « infinie »**
- **Aujourd'hui « des questions »**

## **Un formidable moteur de recherche ...**

- **Anticorps et efficacité**
- **Résistance à la GH**
- **Mode d'action de la GH : récepteur**
- **Somatomédine / IGF 1**

1956 **GH extractive** à partir d'hypophyses humaines

1960 hGH extractive en France

*1973 Création de France-Hypophyse: distribution nationale des GH extractives*

1973-1985 Traitement de l'insuffisance hypophysaire  
objectif: **croissance staturale** 1973-1985

1985 **Creutzfeldt – Jakob**: catastrophe thérapeutique

# de la GH extractive au Prion ...

- **Maladie de C-J encephalopathies spongiformes 1920**
- **Le KURU (1957) étudié par Gadjusek qui décrit sa transmissibilité et son lien avec MCJ**
- **Transmission par des greffes de cornée (1974)**
- **Prusiner (1982) :agent transmissible non conventionnel appelé Prion « proteinaceous infectious particle » Nobel**
- **Prusiner (1985) présence de prions dans le cerveau de patients CJD post hGH**

# Concept de maladie à prion (1)

La protéine normale est protéase sensible **PrP** (PrP<sup>c</sup>)

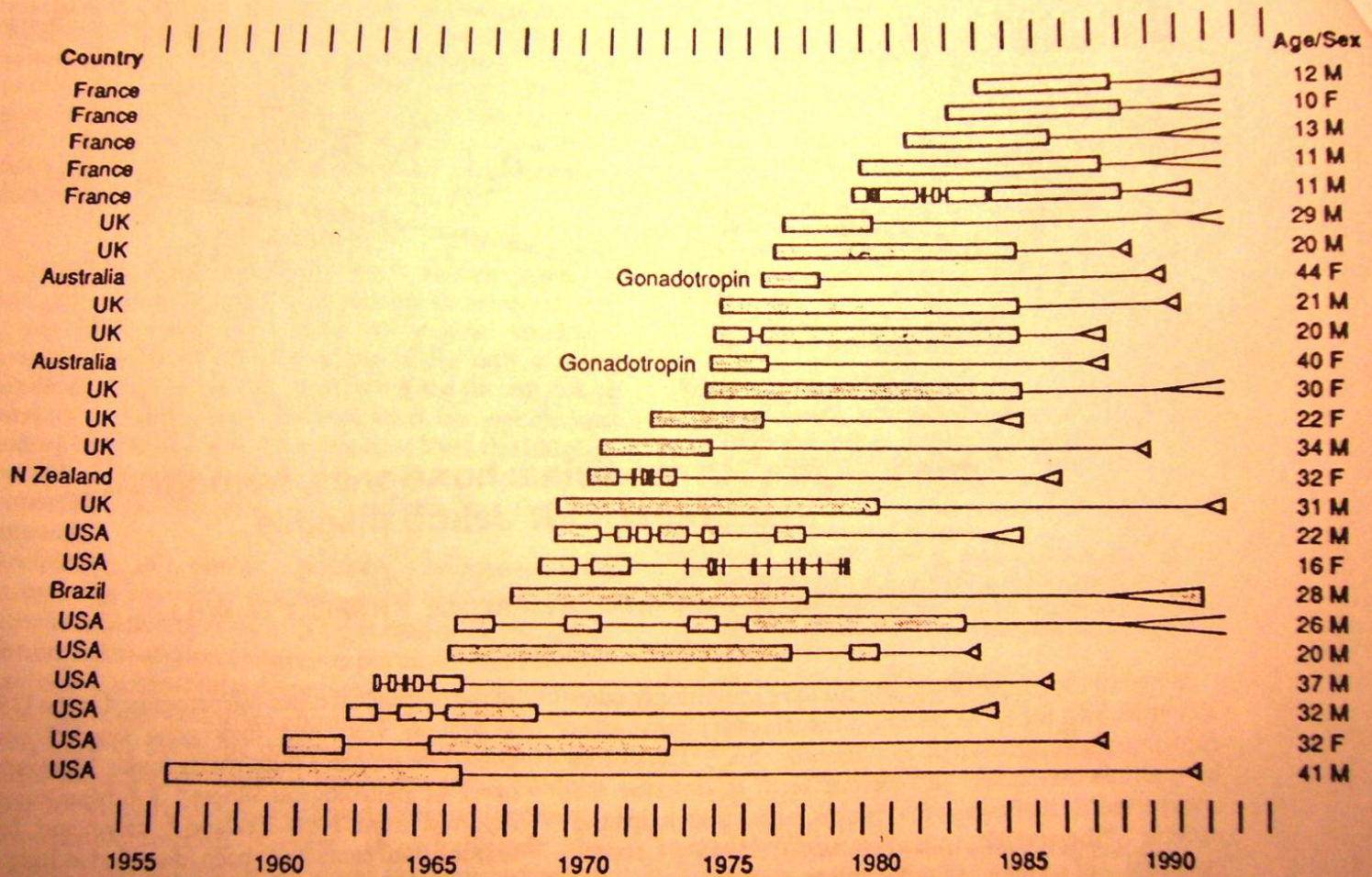
Le gène codant (chrom 20) **PRNP** :

- plus de 30 mutations ont été observées dans les formes héréditaires et sporadiques de CJD
- un polymorphisme du codon 129 (Met / Val) influence la susceptibilité à la maladie et l'expression clinique de celle-ci
- dans le CJD les patients homozygotes pour le codon 129 ont des formes plus sévères et plus rapides

## Concept de maladie à prion (2)

- **La forme infectieuse de cette protéine résulte d'un changement conformationnel qui la rend résistante aux protéases lysosomiales**

**Elle « induit » la transformation de la forme de prion normalement produit par le neurone (glycoprotéine à structure hélice alpha) en une structure en feuillet bêta qui détermine (?) le processus pathogène**



Schematic representation of the time course of hormone treatment and illness in patients with iatrogenic CJD due to the administration of contaminated pituitary hormones obtained from human cadavers.

Rectangles represent treatment periods and triangles represent the subsequent illness (1 patient died of an intercurrent illness before the onset of symptomatic CJD). Treatment was with human growth hormone unless otherwise noted.

# ***GH une hormone « historique »***

- Extraction hypophysaire: **spécificité**
  - GH circulante: son dosage par RIA: **Diag**
  - Résistance à la GH (**Laron**)
  - Croissance: **pas d'effet direct** sur le cartilage de croissance
  - Naissance de la Somatomédine / **IGF1**
- 
- **Traitement par hGH recombinante: une ère thérapeutique « infinie »**
  - **Mais aussi « des questions »**

# rhGH : la transition vers une indication élargie pour des objectifs nouveaux...

## *L'enfant*

**Extension des indications « croissance »**

**Doses physiologiques de remplacement ou supra-physiologiques en cas de faible sensibilité**

**Taille et qualité de vie**

**Accès au traitement et implications économiques**

# rhGH : des questions encore...

## *L'adolescent*

- **la puberté, dernière chance avant la disparition des cartilages de croissance**
- **La réévaluation du statut GH**
- **Les problèmes de compliance**
- **La discussion du futur**

## **A l'age adulte d'autres questions**

- **Quels déficits seront durables**
- **Quelles sont les nouvelles cibles du traitement**
- **Le déficit en GH restera-t-il isolé ?**
- **Comment assurer la compliance ?**

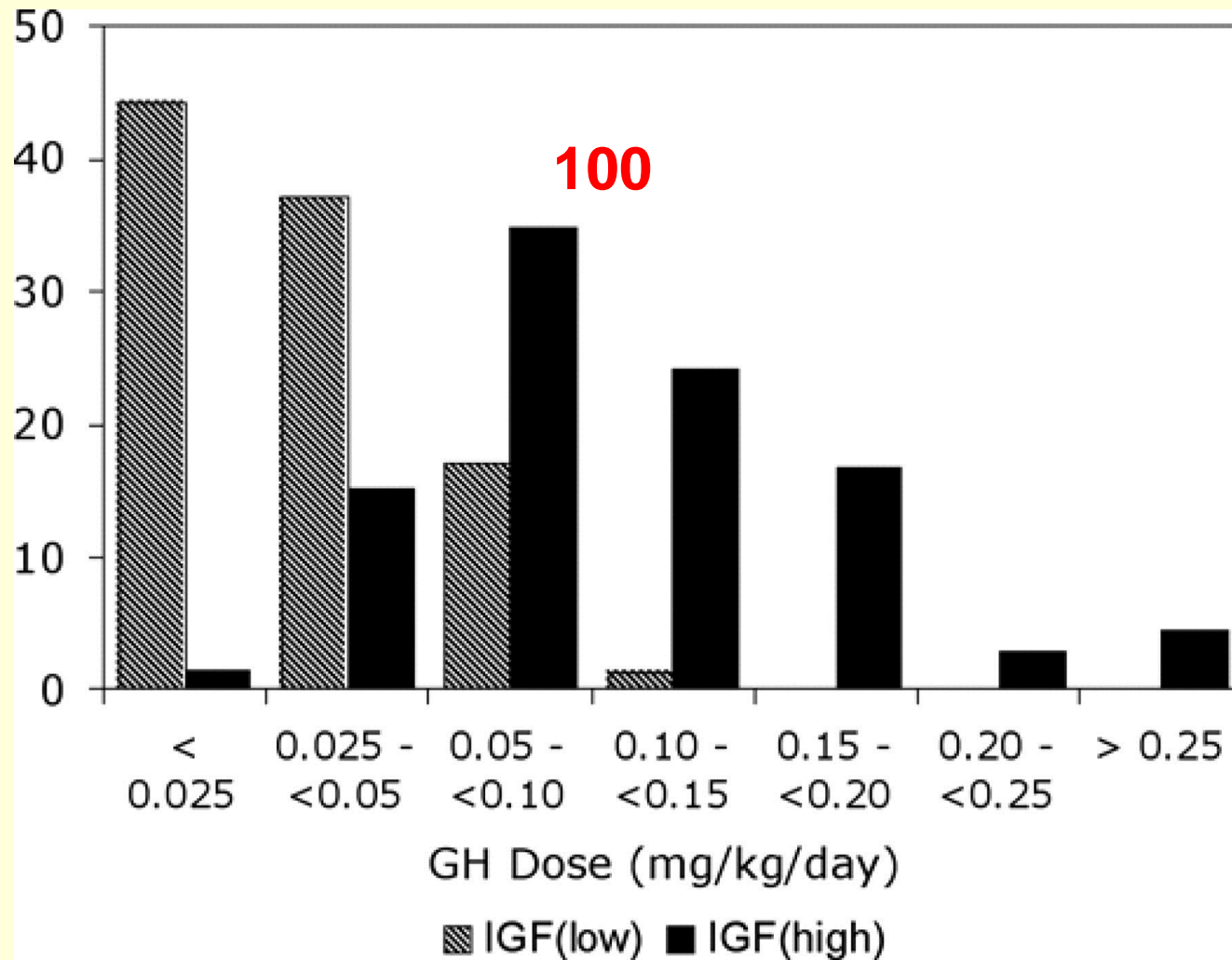
# Doses de rGH une comparaison des « AMM »

	<b>USA</b>	•	<b>FRANCE</b>
<b>GHD</b>	0,42	•	0,25 – 0,35
<b>TURNER</b>	0,53	•	0,45 – 0,50
<b>IUGR</b>	0,68	•	0,35
<b>ISS</b>	0,53 – 0,85		

# IGF1 based ....

- **Variable Degree of Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor (IGF) Sensitivity** in Children with Idiopathic Short Stature Compared with GH-Deficient Patients: Evidence from an IGF-Based Dosing Study of Short Children
- Pinchas Cohen, John Germak, Alan D. Rogol, Wayne Weng, Anne-Marie Kappelgaard, Ron G. Rosenfeld on behalf of the American Norditropin Study Group
- JCEM, Vol. 95, No. 5 2089-2098

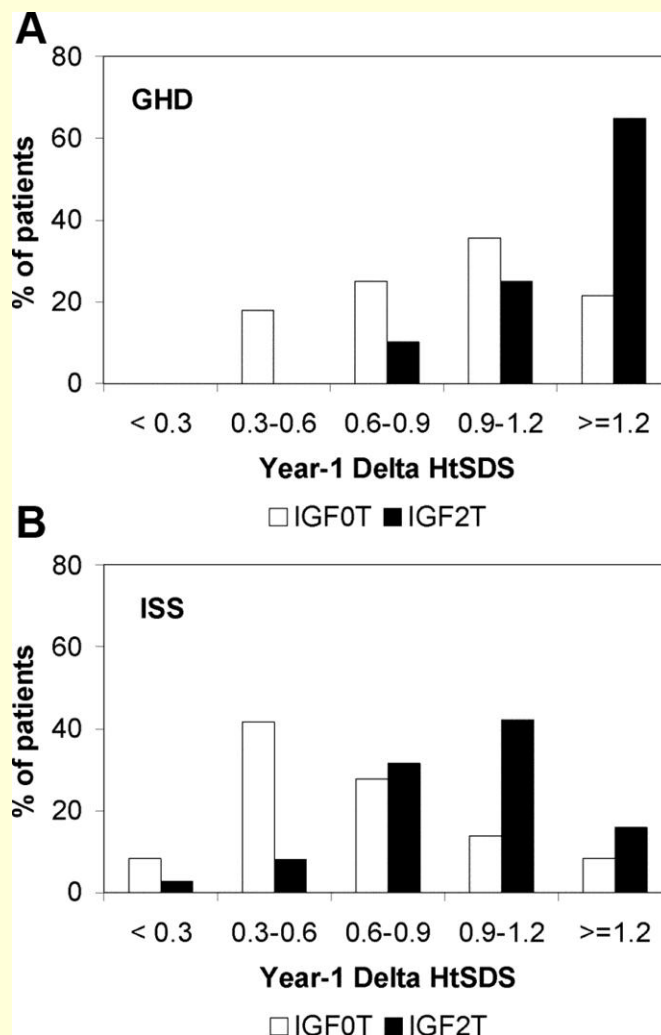
# Histogram of GH dose by treatment groups at the end of the study



Cohen, P. et al. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2480-2486

THE JOURNAL OF  
CLINICAL  
ENDOCRINOLOGY  
& METABOLISM

**FIG. 3. Effect of targeting IGF-I during GH treatment on yr 1 height gain in GHD and ISS populations**



**GHD**

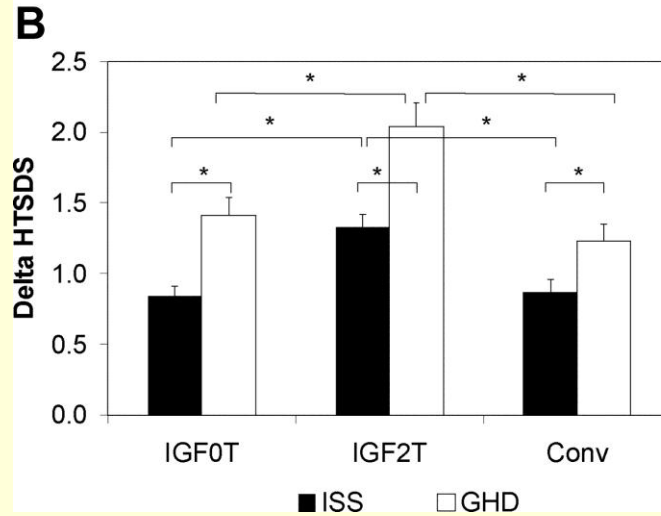
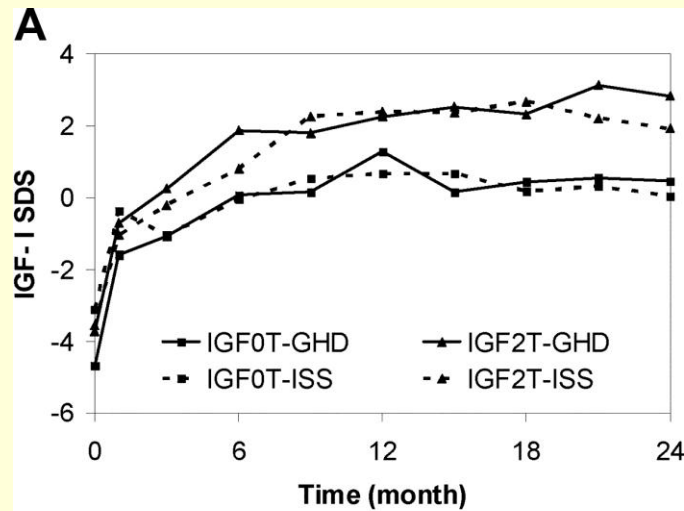
**ISS**

Cohen, P. et al.

J Clin Endocrinol Metab

THE JOURNAL OF  
**CLINICAL  
ENDOCRINOLOGY  
& METABOLISM**

# IGF-I SDS and $\Delta$ HTSDS by treatment groups and GHD and ISS subgroups



Cohen, P. et al.

J Clin Endocrinol Metab

THE JOURNAL OF  
**CLINICAL  
 ENDOCRINOLOGY  
 & METABOLISM**

# **Les effets secondaires**

## **Quelle pharmacovigilance ?**

**Genentech NCGS**

**Pharmacia KIGS**

**Autres ...**

**Etude Française SAGhE**

- **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 95, No. 1 52-55, 2010**
- **EDITORIAL Growth Hormone Post-Marketing Surveillance: Safety, Sales, and the Unfinished Task Ahead**

**David B. Allen**

***Department of Pediatrics, University of Wisconsin  
School of Medicine and Public Health, American  
Family Children's Hospital, Madison, Wisconsin  
53792-4108***

# SAGhE 2010 France

- Les résultats montrent un **excès de risque de mortalité** toutes causes confondues,
- 93 décès constatés dans la population de l'étude contre 70 attendus dans une population de référence en France. Ce risque est en particulier augmenté chez les **patients ayant reçu de fortes doses**, au-delà de celles recommandées dans les AMM actuelles.
- Les données ne montrent pas d'augmentation de la mortalité globale par cancer (tous cancers confondus).
- Elles suggèrent cependant une surmortalité liée à la survenue de **complications vasculaires cérébrales (telles que des hémorragies intra-cérébrales) et de tumeurs osseuses.**
- JCEM 2012

# « Hormone de croissance »

**Un médicament majeur**

**Des indications reconnues**

**Des posologies validées**

**Le champ confus des « petites tailles »**

**L'arbitraire du diagnostic**

**Le vague des stratégies thérapeutiques**

# Quels motifs de traitement

- un risque vital par déficit en GH
- Une croissance insuffisante établie avec GHD certain
- Une affection dont le retard statural établi est « sensible à la GH »
- Un retard statural isolé avec déficit en GH/IGF1 « dans les normes actuelles »

## **Retard statural « avec déficit partiel » en GH**

- **Le diagnostic : est-ce une maladie et comment formuler l'avenir**
- **Comment décrire les « problèmes » aujourd'hui et demain**
- **Que doit être le bénéfice statural ...**
- **Quelle en est la perception sur le long terme**
- **Peut-on parler de bénéfice risque**
- **Quel(s) risque(s)**
- **Et l'enfant ?**





## **Un formidable moteur de recherche ...**

- **Anticorps et efficacité**
- **Résistance à la GH**
- **Mode d'action de la GH**
- **Somatomédine / IGF 1**

## **Un formidable moteur de recherche ...**

- **Anticorps et efficacité**
- **Résistance à la GH**
- **Mode d'action de la GH**
- **Somatomédine / IGF 1**

## **Un formidable moteur de recherche ...**

- **Anticorps et efficacité**
- **Résistance à la GH**
- **Mode d'action de la GH**
- **Somatomédine / IGF 1**

# L'arrivée de la GH: quelques dates

- 1945 GH Bovine, essais chez l'homme
- 1950 GH Humaine extraite par acide acétique
- 1957 Premier **traitement par hGH extractive** Raben
- **1960 hGH extractive en France**
- ***1973 Création de France-Hypophyse: distribution nationale des GH extractives***

# **GH recombinante**

- **1979 Début des recherches de recombinaison génétique pour la GH**
- **1981 rhGH à 191 acides aminés**
- **1985 rhGH 192 « humaine » de Genentech / Kabi**
- **1985 1<sup>er</sup> cas annoncé de CJD post traitement par hGH**
- **1985 premier traitement par GH Recombinante**

1956 **GH extractive** à partir d'hypophyses humaines

1973-1985 Traitement de l'insuffisance hypophysaire  
objectif: **croissance staturale** 1973-1985

1984-5 **Creutzfeldt – Jakob**: catastrophe thérapeutique

1985 **GH recombinante** :

**essais thérapeutiques**

**Tolérance et efficacité sur la croissance**

# **GH recombinante**

- **1979 Début des recherches de recombinaison génétique pour la GH**
- **1981 rhGH à 191 acides aminés**
- **1985 rhGH 192 « humaine » de Genentech / Kabi**
- **1985 1<sup>er</sup> cas annoncé de CJD post traitement par hGH**
- **1985 premier traitement par GH Recombinante**

1956 **GH extractive** à partir d'hypophyses humaines

1973-1985 Traitement de l'insuffisance hypophysaire  
objectif: **croissance staturale** 1973-1985

1984-5 **Creutzfeldt – Jakob**: catastrophe thérapeutique

1985 **GH recombinante** : essais thérapeutiques  
Tolérance et efficacité sur la croissance

**Expansion des indications au retard statural non  
déficitaire en GH**

**-objectif primaire croissance et taille définitive**

**-objectif secondaire densité osseuse,  
composition corporelle et métabolisme**

# **GH recombinante**

- **1979 Début des recherches de recombinaison génétique pour la GH**
- **1981 rhGH à 191 acides aminés**
- **1985 rhGH 192 « humaine » de Genentech / Kabi**
- **1985 1<sup>er</sup> cas annoncé de CJD post traitement par hGH**
- **1985 premier traitement par GH Recombinante**

1956 **GH extractive** à partir d'hypophyses humaines

1973-1985 Traitement de l'insuffisance hypophysaire  
objectif: **croissance staturale** 1973-1985

1984-5 **Creutzfeldt – Jakob**: catastrophe thérapeutique

1985 **GH recombinante** : essais thérapeutiques  
Tolérance et efficacité sur la croissance

**Expansion des indications au retard statural non  
déficitaire en GH**

**-objectif primaire croissance et taille définitive**

**-objectif secondaire densité osseuse,  
composition corporelle et métabolisme**

1956 **GH extractive** à partir d'hypophyses humaines

1973-1985 Traitement de l'insuffisance hypophysaire  
objectif: **croissance staturale** 1973-1985

1984-5 **Creutzfeldt – Jakob**: catastrophe thérapeutique

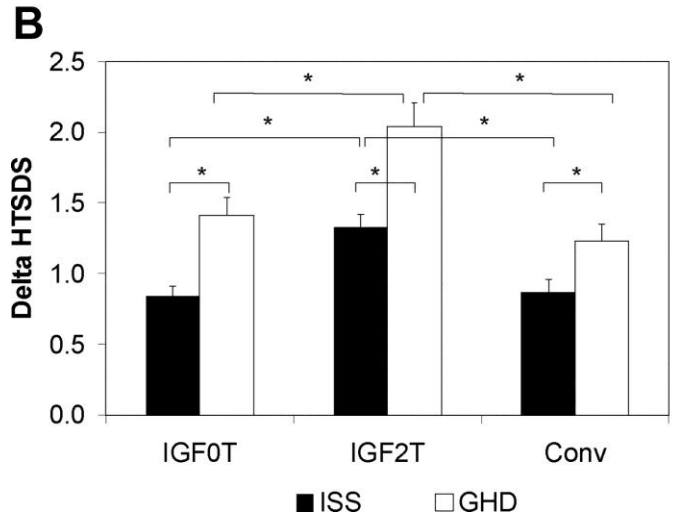
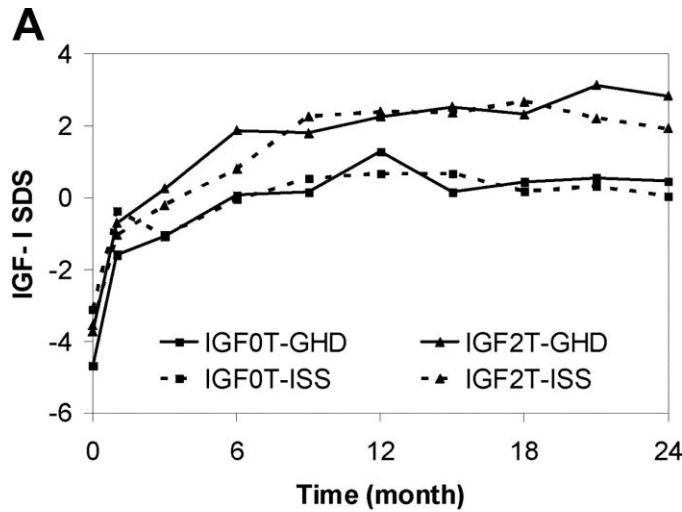
1985 **GH recombinante** : essais thérapeutiques  
Tolérance et efficacité sur la croissance

**Expansion des indications au retard statural non  
déficitaire en GH**

**-objectif primaire croissance et taille définitive**

**-objectif secondaire densité osseuse,  
composition corporelle et métabolisme**

# IGF-I SDS and $\Delta$ HTSDS by treatment groups and GHD and ISS subgroups



Cohen, P. et al.

J Clin Endocrinol Metab

THE JOURNAL OF  
**CLINICAL  
 ENDOCRINOLOGY  
 & METABOLISM**

**rhGH treatment for short stature**

**panacea or Pandora's box ?**

**DB Allen, 2010**