

Traitement par hormone de croissance suivi à long terme



Pr Michel Polak Pr Philippe Touraine
Hôpitaux Necker Enfants Malades et Pitié Salpêtrière
Endocrinologie pédiatrique et d'adultes,
INSERM U845
Paris, France

COMPLICATION DU TRAITEMENT PAR L'HORMONE DE CROISSANCE

- Sources d'information
- Type de GH utilisée
 - Hormone de croissance extractive
 - Hormone de croissance biosynthétique

Introduction

- 1985 : GH biosynthétique
- Traitement par GH : indications élargies en pédiatrie avec posologies variables
- Evaluation du rapport bénéfice/risque

Traitement par GH : effets indésirables

- **Patients :**

- n = 33 161 patients (64 % garçons ; 36 % filles)
- Base de données du National Cooperative Growth Study (1985-1999)

- **Résultats globaux :**

- Effets indésirables sous GH : 7,20 % patients
- Effets indésirables graves sous GH (1/3 cas) : 2,40 % patients
- Décès : 0,47 % patients
 - Récidive de tumeur cérébrale (25 % décès)
 - Défaillance respiratoire (10 % décès)

**KIGS is a pharmacoepidemiological
survey including GH treated children and
adolescents with the objectives
to study long-term efficacy and safety**

Actual presentation

63,716

patients

204,970

GH treatment years

Top ten list of AE

- 1 Upper respiratory tract infection
- 2 Headache
- 3 Ear infection
- 4 Fever
- 5 Gastroenteritis
- 6 Scoliosis
- 7 Fracture
- 8 Arthralgia
- 9 Convulsions / epilepsy
- 10 Abdominal pain

Idiopathic intracranial hypertension /papilledema

1 in 900 patients

Boys	39
Girls	32
Age, years	0.5 –17.2
Dose of GH, mg/kg/week	0.08 – 0.48

Benign intracranial hypertension/papilledema

$n = 71$

Months of GH	<i>n</i>
<3	30
3 - 6	10
6.1 - 12	7
13 - 36	15
36+	9

Benign intracranial hypertension

	<i>n</i>	<i>frequency</i>
Chronic renal failure	9	1 / 200
Craniopharyngioma	5	1 / 245
Turner syndrome	20	1 / 325
Prader-Willi	4	1 / 390
Congenital GHD	5	1 / 570
Tumors/Leukemia	4	1 / 790
SGA	2	1 / 2100
Idiopathic GHD	14	1 / 2300
Idiopathic short stature	2	1 / 2600

Benign intracranial hypertension

	Incidence/10 ⁵
	mean
Adult general population	0.9
Obese females 20 – 40 years	10.3
KIGS all cases	35
- IGHD	14
- ISS	14
- Turner	80
- Prader-Willi	89
- Chronic renal failure	182

Conclusions

**Benign intracranial hypertension is a rare
adverse reaction to GH treatment**

Slipped capital femoral epiphysis

1 in 900 patients

Boys	33
Girls	37
Age, years	2.3 –20.3
In puberty	77 %
Dose of GH, mg/kg/week	0.10 – 0.42
BMI above 2 SD	37 %

Slipped capital femoral epiphysis

$n = 70$

Months of GH	n
<3	8
3 - 6	10
6.1 - 12	10
13 - 36	24
36+	18

Slipped capital femoral epiphysis

	<i>n</i>	<i>frequence</i>
Craniopharyngioma	5	1 / 250
Turner syndrome	19	1 / 340
Cranial tumors / Leukemia	7	1 / 450
Chronic renal failure	3	1 / 640
Congenital GHD	3	1 / 950
Idiopathic GHD	23	1 / 1400
SGA	3	1 / 1400
Idiopathic short stature	3	1 / 1750

Slipped capital femoral epiphysis

	<i>n</i>	Incidence/ 10^5 yrs
Turner syndrome	19	130
Craniopharyngioma	5	107
Cranial tumors / Leukemia	7	65
Chronic renal failure	3	61
SGA	3	32
Congenital GHD	3	26
Idiopathic GHD	23	22
Idiopathic short stature	3	21
Total	70	34

Slipped capital femoral epiphysis

KIGS

Incidence/10⁵

mean 95 % CI

Idiopathic GHD

22 (12-34)

Idiopathic short stature

21 (4-64)

Normal population, 7-17 yrs of age

Sweden (Henriksson, 1969)

10

US (Kelsey et al, 1970)

13

Sweden (All cases 1987-1994, unpubl) 546 cases

Boys peak age 13-14 yrs

17

Girls peak age 13-14 yrs

12

Conclusions

Slipped capital femoral epiphysis occurs not more often during GH treatment in IGHD or ISS than in the general population

Traitement par GH : risque de diabète ou intolérance glucidique

- **Patients et méthode :**

- n = 23 333 enfants et adolescents
- Base de données rétrospective (1987 à 1997)
- Exclusion des cas de diabète préexistant et des patients traités par glucocorticoïdes
- Critères diagnostiques de l'American Diabetes Association (1997) avec distinction entre
 - Diabète de type 1
 - Diabète de type 2
 - Intolérance glucidique

Cutfield and al. *Lancet* 2000 ; 355 : 610-3

Jeffcoate and al. *Lancet* 2000 ; 355 : 589-90

Traitement par GH : risque de diabète ou intolérance glucidique

- **Résultats (n = 23 333)**

Diabète de type 1	n = 11	(26 %)
Diabète de type 2	n = 18	(42 %)
Intolérance glucidique	n = 14	(33 %)

Total **n = 43**

Comparaison avec incidence dans population générale :

- Diabète type 1 : incidence et âge au diagnostic comparables
- Diabète type 2 : incidence multipliée par 6 sous traitement par GH

Cutfield and al. Lancet 2000 ; 355 : 610-3

Jeffcoate and al. Lancet 2000 ; 355 : 589-90

Recommandations des auteurs pour la surveillance du risque de diabète

- Réaliser dosages HbA1c, glycémie à jeun, insulinémie traitement par GH
- Suivi régulier des patients traités par GH et à risque de diabète de type 2
 - Obésité
 - ATCD de diabète
 - Turner
 - Syndrome de Prader-Willi
 - RCIU

Cutfield and al. Lancet 2000 ; 355 : 610-3

Jeffcoate and al. Lancet 2000 ; 355 : 589-90

Sécurité d 'emploi : hormone de croissance et « RCIU »: métabolisme glucidique

- Le traitement induit une augmentation de la glycémie et de l 'insulinémie à jeun et lors d 'un hyperglycémie provoquée par voie orale
- Pas de diabète au cours du traitement
- Retour à la normale des glycémies et des insulinémies après arrêt du traitement
- Pas de différence entre 0.033 mg/kg/j et 0.066 mg/kg/j en terme de sécurité d 'emploi

Sécurité d 'emploi: hormone de croissance et « RCIU » : taux d 'IGF1

- Dans le groupe traité à la plus forte dose, plus d 'enfants ont des taux d 'IGF1 $> + 2DS$ / moyenne que dans le groupe traité avec la dose la moins élevée
- Les variations individuelles rendent la prédiction du taux d 'IGF1 en fonction de la dose de GH administrée impraticable

Sas T et coll. J Clin Endocrinol Metab 1999, 84:3064

Traitement par GH : risque de récurrence de tumeur cérébrale

- **Introduction :**

- GH : rôle mitogène *in vitro* et chez l'animal
- Association acromégalie et cancer colique de l'adulte
- Corrélation significative entre taux IGF1 et pathologies malignes de l'adulte

- **Objectif des études**

Risque de tumeur de novo: Swerdlow Lancet 2002, 360:273

Existence ou non d'un risque accru de récurrence de tumeur cérébrale sous traitement par GH ?

Risque accru d'émergence d'une seconde tumeur ?

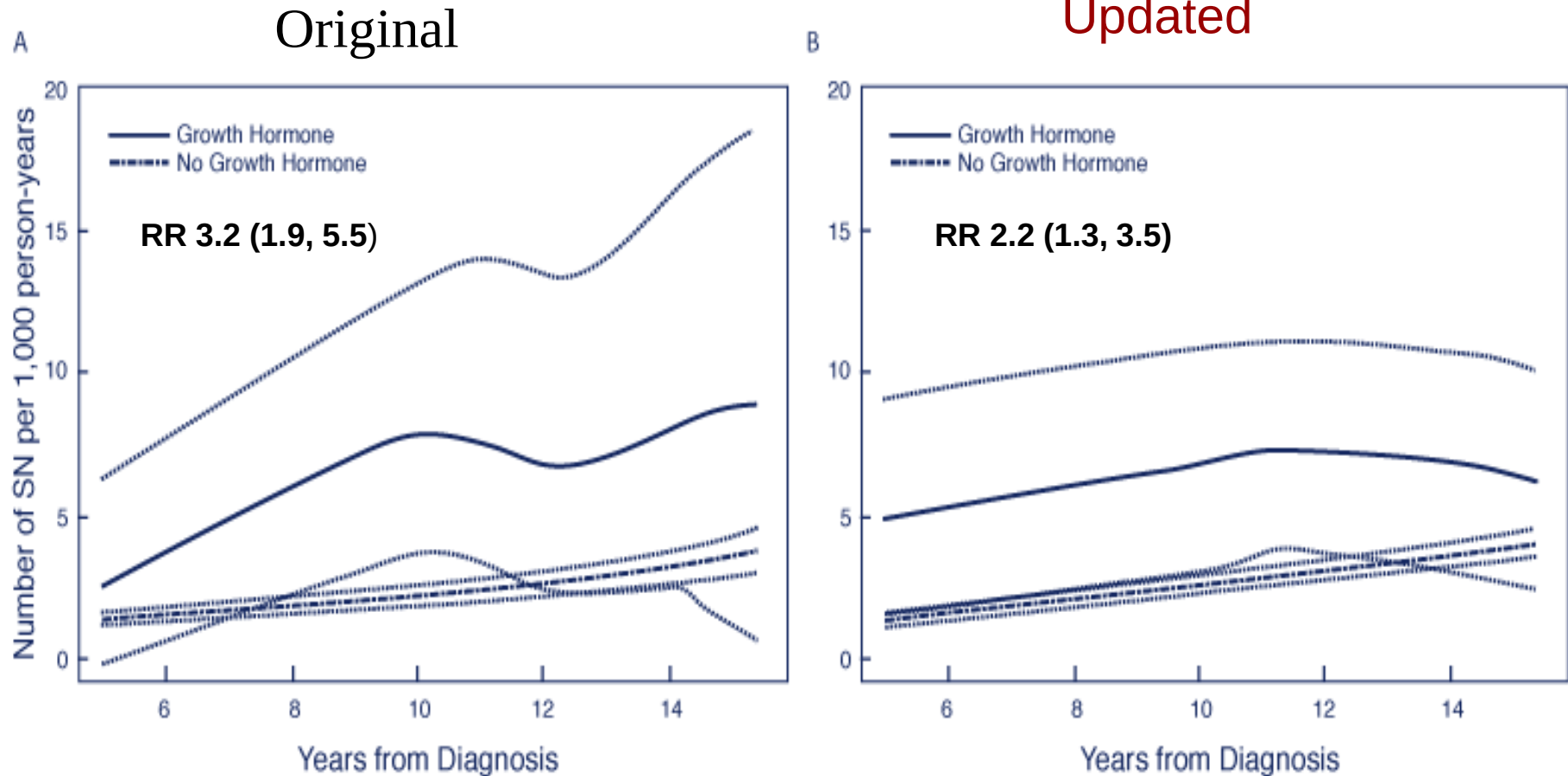
GH Therapy and Tumor Recurrence

Published Series

<u>Study</u>	<u>n</u>	<u>Outcome</u>
Swerdlow (2000)	180 Brain Tumors	(RR 0.6)
Packer (2001)	170 Medulloblastomas	(RR 0.7)
Sklar (2002)	172 Brain Tumors	(RR 0.3)
	122 Acute Leukemia	(RR 0.8)
	39 Rhabdos	(RR 0.0)
	17 Neuroblastoma	(RR 0.0)
Leung (2002)	47 Acute Leukemia	(not ↑)
Frajese (2001)*	100 Pituitary AO	(not ↑)
Chung (2005)*	50 Non-pit AO	(not ↑)

*Lack contemporaneous controls

GH Therapy and Number of second neoplasms (95%CI)



Ergun-Longmire et al, JCEM 2006

GH Therapy, type of second neoplasms in relation to primary diagnosis

Diagnosis	SN	Original	Updated
Acute leukemia	Osteogenic sarcoma	3	3
	Astroglial CNS tumor	2	2
	Meningioma	1	1
CNS tumor	Meningioma	5	8
	Carcinomas (parotid, colon, thyroid)	2	3
Rhabdomyosarcoma	Sarcomas (spindle cell, tongue)	2	2
Neuroblastoma	Astroglial CNS tumor	0	1
Total		15	20

Second neoplasms in GH treated survivors summary in the CCSS

- 20 second neoplasms observed
- 12 occurred after GH treatment, 7 during GH treatment,
1 GH treatment status unknown
- 12/20 were neoplasms of CNS
 - ◆ 9/12 were meningiomas
 - ◆ 12/12 occurred in survivors treated with CNS irradiation

COMPLICATIONS DU TRAITEMENT PAR L'HORMONE DE CROISSANCE

CONCLUSIONS

- GH a très peu d'effets secondaires
- Nécessité d'une pharmacovigilance continue
- Effets à long terme (SAGHE)
- Effets éventuels dans les nouvelles indications

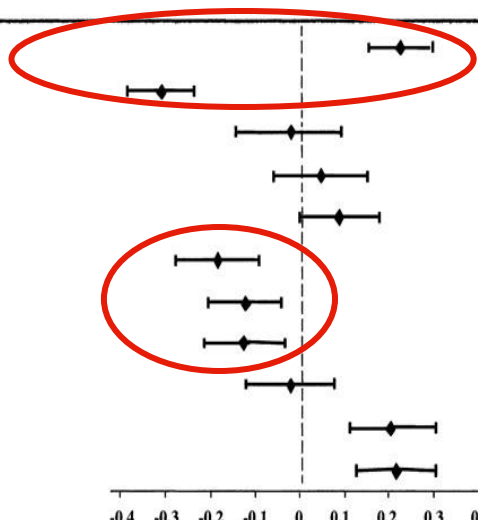
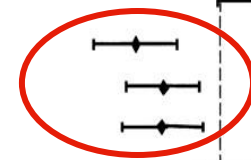
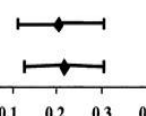
TRAITEMENT PAR GH

ELEMENTS DE SURVEILLANCE

- Pharmacovigilance
- Analyse auxologique
 - Taille – Taille cible
 - Vitesse de croissance
 - Maturation osseuse
- Contrôles biologiques
 - Liés à la maladie sous jacente
 - Liés au traitement, peu: taux d'IGF1, glycémie, insulinémie, HbA1C et autres axes hypophysaires si besoin

*1^{ère} question:
La GH améliore-t-elle les paramètres
métaboliques et le risque CV?*

Méta-analyse des effets de la GH sur les facteurs de risque CV

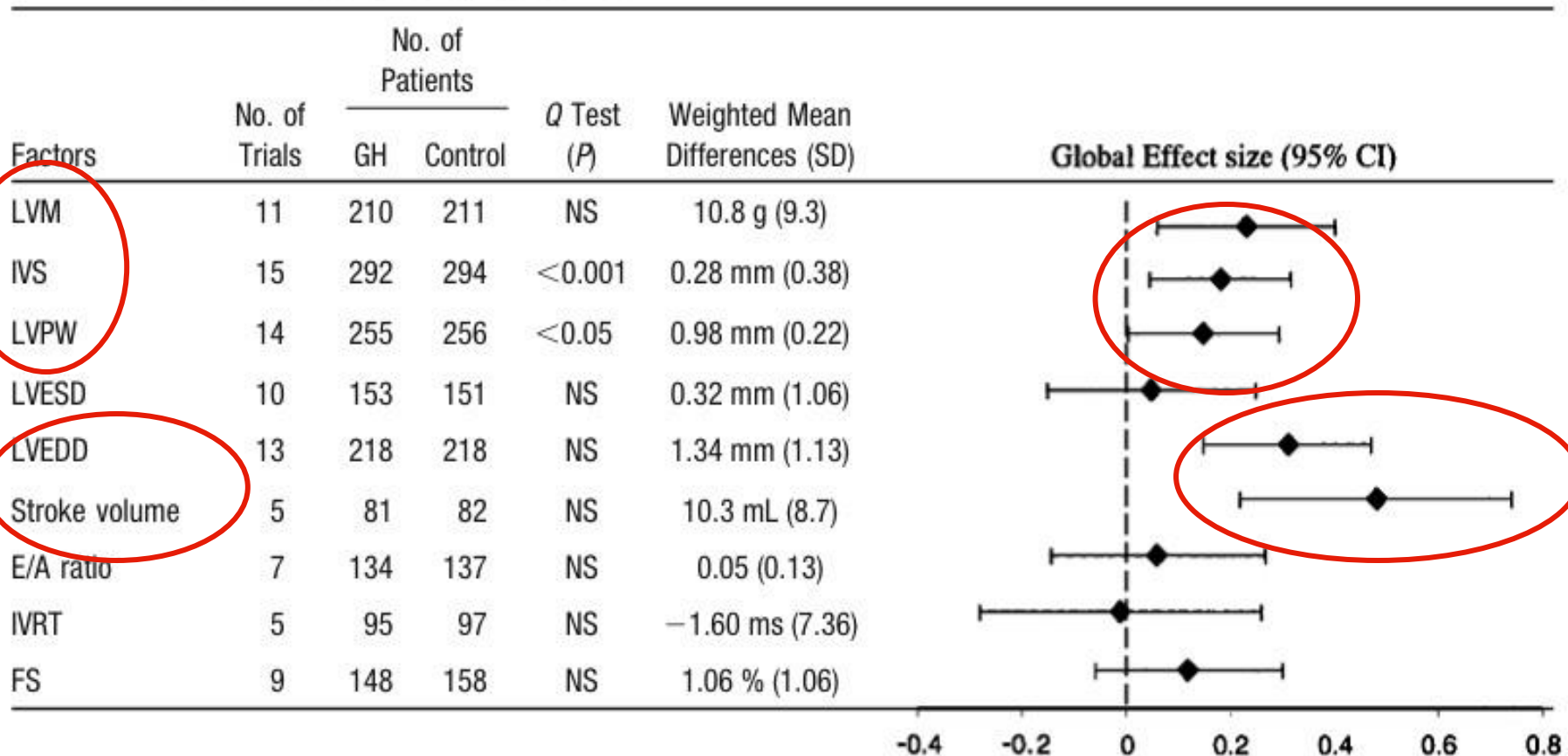
Factors	No. of trials	Treatment		Q test	Weighted mean (SD) change (GH-placebo)	Global effect size (95% CI)
		GH	Placebo			
Lean B mass	19	473	474	ns	2.82 kg (2.68)	
Fat mass	13	352	345	ns	-3.05 kg (3.29)	
BMI	8	134	134	ns	-0.12 kg/m ² (1.40)	
TG	11	202	203	ns	0.07 mmol/liter (0.36)	
HDL Chol.	13	267	261	ns	0.06 mmol/liter (0.09)	
LDL Chol.	13	255	248	ns	-0.53 mmol/liter (0.29)	
Total Chol.	15	310	306	ns	-0.34 mmol/liter (0.31)	
D.B.P.	10	200	201	ns	-1.80 mm Hg (3.77)	
S.B.P.	9	190	191	ns	2.06 mm Hg (5.34)	
Insulin	11	192	194	ns	8.66 pmol/liter (6.98)	
Glucose	13	254	257	ns	0.22 mmol/liter (0.14)	

Maison et al. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2192

Sur 5 ans (cf statines) : une réduction de 0,53 mmol/ = une réduction de 12% des accidents coronaires...

Méta-analyse des effets de la GH sur le cœur en écho

TABLE 2. Global Effect Sizes by Outcomes



Sans doute MAIS....

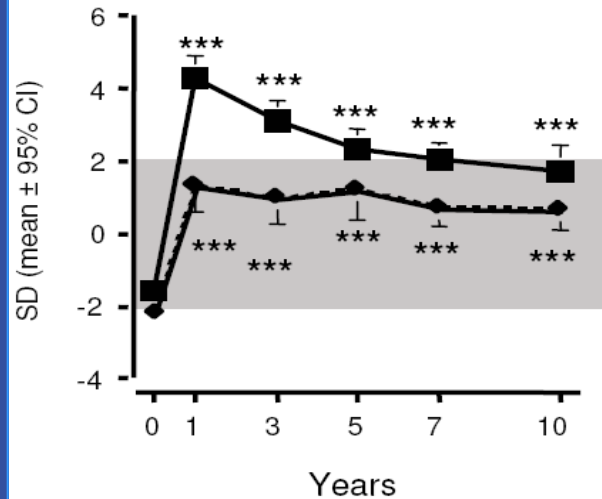
- Résultats obtenus quasiment toujours avec doses de 1 mg/j
- Effet observé plus à 6 - 18 mois
- Augmentation Lp(a), marqueur risque cardio-vasculaire
- Souvent lien à l'augmentation due aux d'IGF1
- Pas de prise en compte sur du long terme des facteurs modulateurs
- Suivi à long terme en étude ouverte avec adaptation des doses au cas par cas

Effet limité sur la masse grasse

Gotherstrom, JCEM, 2007

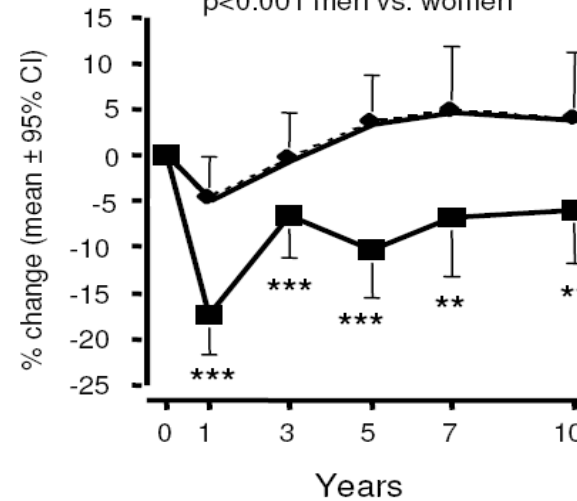
A) IGF-I SD score

$p < 0.001$ men vs. women



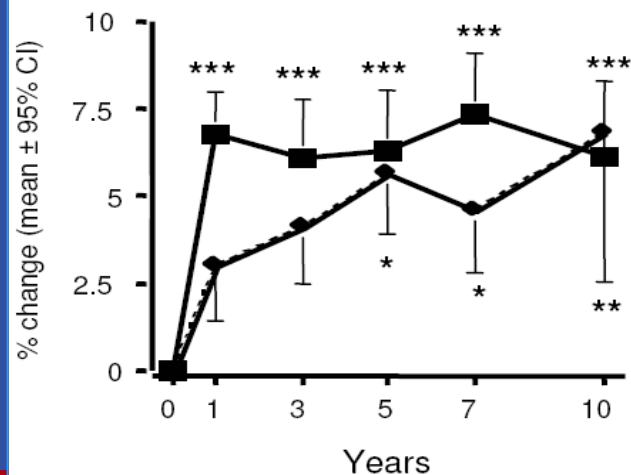
B) Total body fat

$p < 0.001$ men vs. women



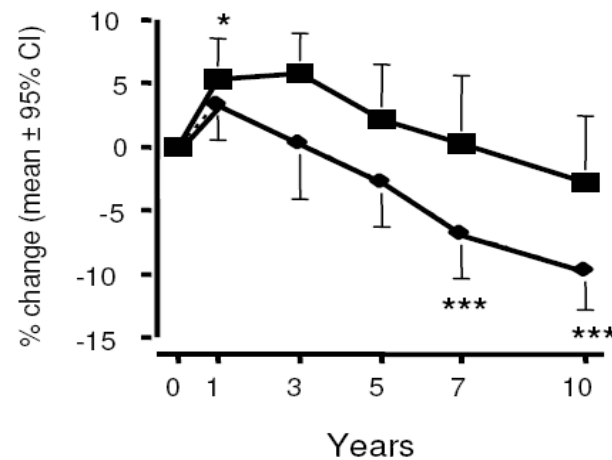
C) Lean body mass

$p < 0.001$ men vs. women



D) Blood HbA1c

$p < 0.05$ men vs. women



*2^{ème} question:
Le traitement par GH améliore-t-il la
qualité de vie ?*

GH et qualité de vie – Suivi sur 10 ans

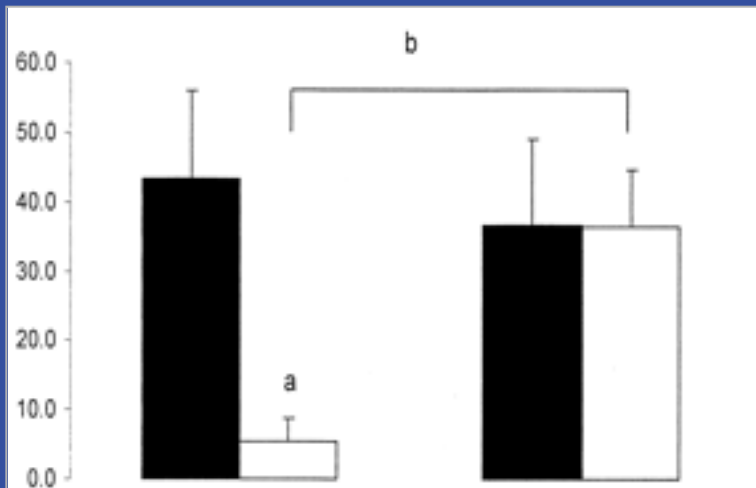
10 patients

D'après le Nottingham Health Profile

38 items

Appliqué à une population suédoise

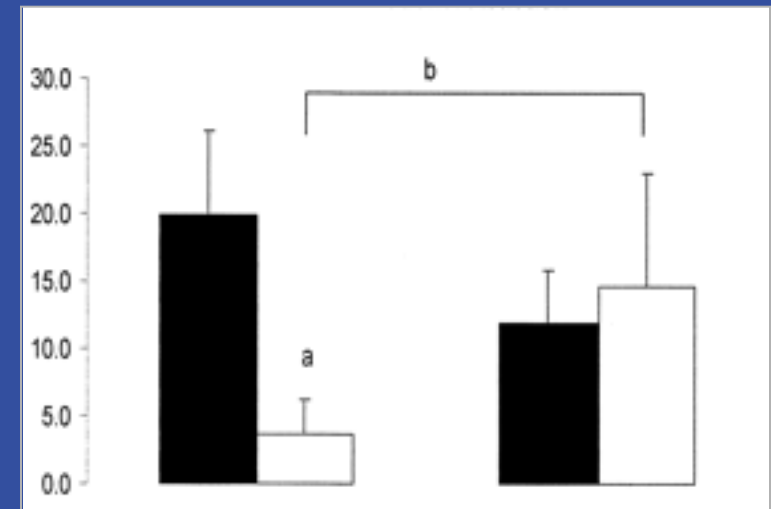
Energie



Traités

Non Traités

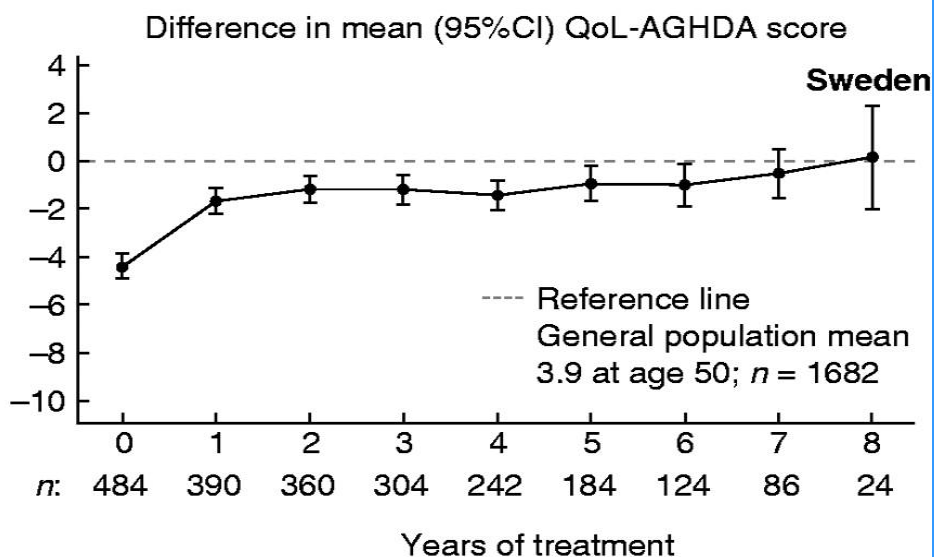
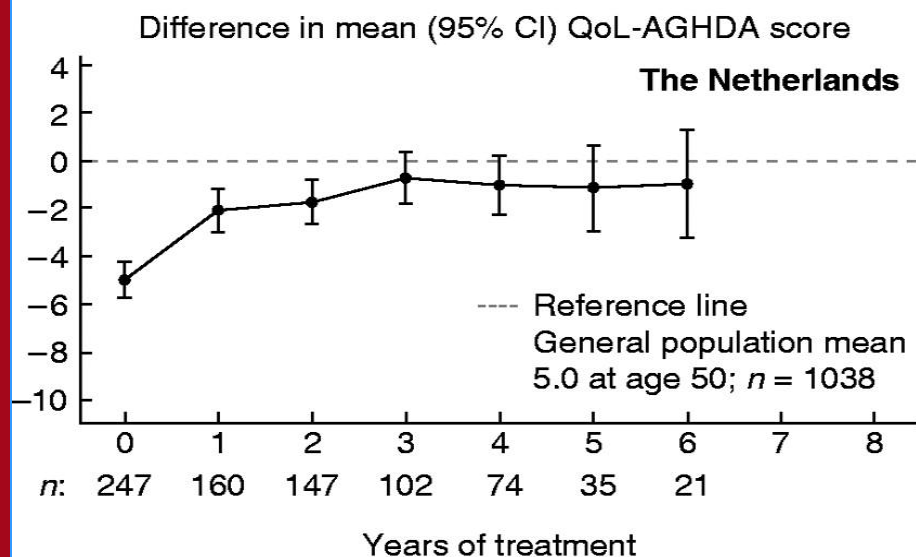
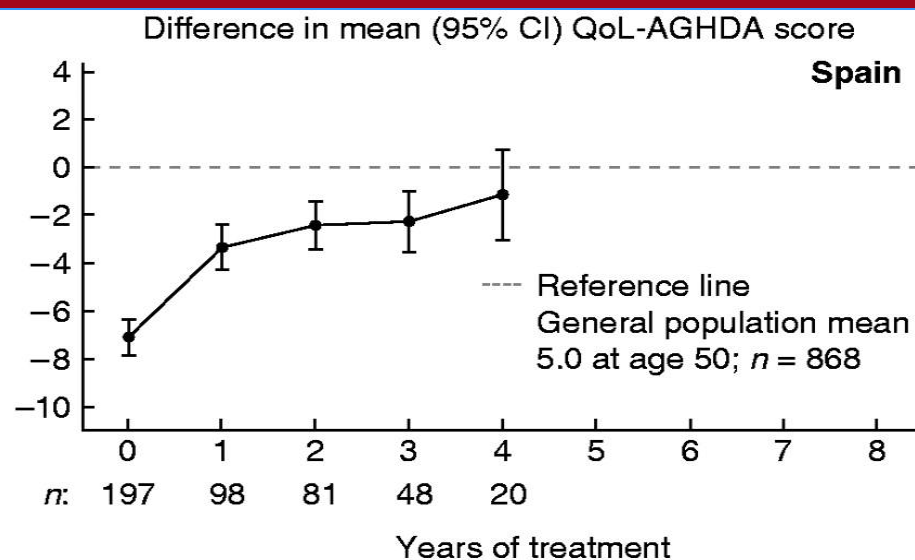
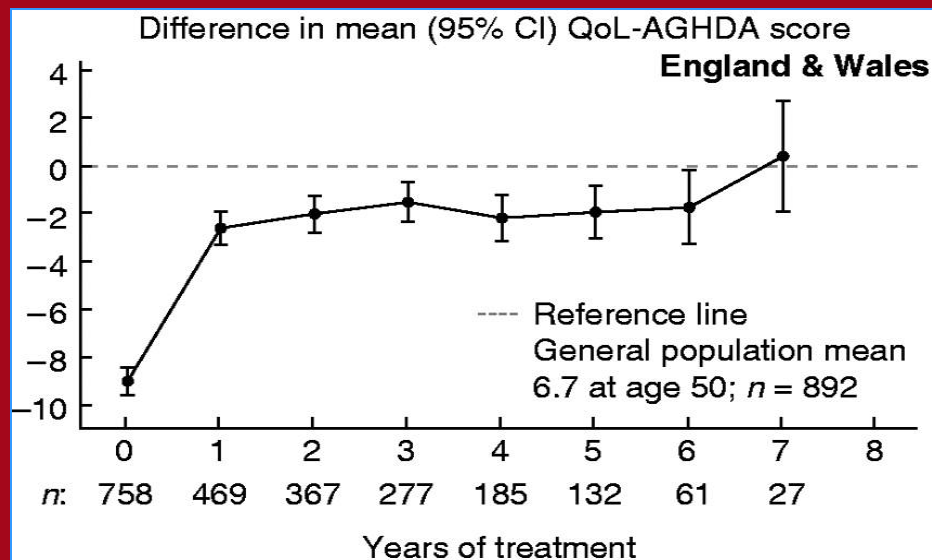
Réaction émotionnelle



Traités

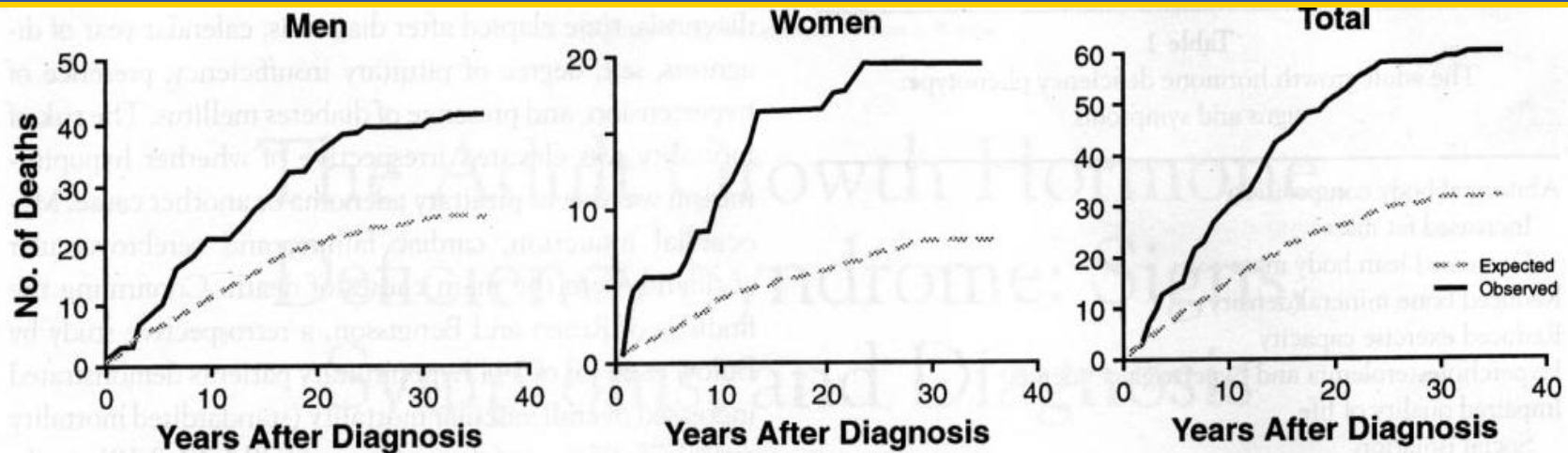
Non Traités

Gibney et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84:2596



*3^{ème} question:
Le déficit en GH est il associé à un
risque de surmortalité?*

Le panhypopituitarisme est associé à une augmentation de la mortalité



- 333 patients avec panhypo, substitués « de manière adéquate » pour toutes les hormones hypophysaires sauf la GH
- 104 décès observés vs 57.4 attendus dans la population générale suédoise (décès CV : 60 vs 30.8)
- Rôle du GHD ?

Le panhypopituitarisme est associé à une augmentation de la mortalité

Author (year)	N	All causes mortality			Cardiac and vascular causes mortality			Cerebro vascular causes mortality			Cancer mortality Total
		Total	H	F	Total	H	F	Total	H	F	
Rosen	333	1.81 *	1.46	2.82	1.94 *	1.70	2.70				0.49 *

S'il existe une surmortalité chez les patients ayant un panhypo par rapport à la population normale alors qu'ils sont substitués pour toutes les hormones sauf la GH... c'est à cause du déficit en GH!

Bates (1999)	348	1.2 (0.95-1.55) ns	1.2	1.3	0.7 (0.5-1.1)*	0.9 (0.5-1.14) ns	0.5 (0.2-1.0)*				
Nilsson (2000)	2279	2.02 (1.88-2.16)*	1.88 (1.72-2.05)*	2.28 (2.04-2.54)*	1.56 (1.40-1.73)*	1.44 (1.26-1.65)*	1.79 (1.50-2.13)*	2.38 (1.93-2.90)*	2.48 (1.88-3.20)*	2.24 (1.59-3.06)*	1.46 (1.23-1.72)*
Tomlinson (2001)	1014	1.87 (1.62-2.16)*	1.57 (1.28-2.93)*	2.29 (1.86-2.82)*	1.82 (1.30-2.54)*			2.44 (1.58-4.18)*			0.93 ns

Déficit en GH et augmentation de la mortalité

- Pas de donnée directe allant dans ce sens
- Etude de Tomlinson, prospective, sur une large cohorte retrouve plutôt une association avec déficit gonadotrope
- Contexte de radiothérapie
- Contexte d'équilibration hormonale des autres axes à mieux définir (surdosage en HC ou LT4)
- Obésité, insulino-résistance, hyperlipidémie = FDR CV mais même chez patients non déficitaires en GH

Déficit en GH et augmentation de la mortalité

Effet du traitement par GH sur la mortalité : données préliminaires (HypoCCS) : taux de mortalité identiques à ceux de la population générale

Bref.. Pour moi, la GH est un des éléments (même s'il est vrai que ce n'est pas le seul!) intervenant dans la surmortalité des panhypopituitarisme...
ce serait « criminel » de ne pas faire bénéficier ces patients du traitement par GH !