

10 décembre 2010

## Questions / Réponses

### **Hormone de Croissance recombinante (somatotropine recombinante) : Premiers résultats de l'étude épidémiologique sur la tolérance à long terme (SAGhE)**

N° vert (à partir du 11 décembre 2010) : **0800 007 120**

#### **1. Qu'est-ce que l'hormone de croissance ?**

La somatotrophine ou hormone de croissance (GH pour growth hormone) est une hormone naturellement synthétisée, stockée et sécrétée par l'hypophyse. L'action principale de la GH est une stimulation de la croissance du squelette et de l'ensemble des cellules de l'organisme. Au delà de la période de croissance, la GH conserve un rôle métabolique majeur.

Depuis 1985, les hormones de croissance recombinantes (synthétiques) sont exclusivement utilisées pour traiter ce type de patients en France. Pour la plupart des spécialités, les Autorisations de Mise de Marché sont européennes. Les hormones recombinantes ont remplacé les hormones de croissance extractives, qui étaient en cause dans la survenue de la maladie de Creutzfeldt-Jacob.

#### **2. Quelles sont les indications chez l'enfant ?**

Les traitements par hormone de croissance sont utilisés dans 2 types de situations :

- les patients ayant un déficit en hormone de croissance, lié à un défaut de développement de l'hypophyse, à une lésion de l'hypophyse par une tumeur ou un traitement, ou sans cause connue.
- les sujets de petite taille avec une sécrétion normale d'hormone de croissance mais chez lesquels des études ont démontré l'effet du traitement par hormone de croissance et ont abouti à une reconnaissance par les autorités de santé (par exemple syndrome de Turner ou enfants ayant présenté un retard de croissance intra-utérin).

Le traitement se fait par injections sous-cutanées journalières. Les doses prescrites sont déterminées par les médecins en charge du suivi et dépendent en particulier de la pathologie traitée et de la taille. Le traitement nécessite un suivi régulier, effectué par un pédiatre endocrinologue en partenariat avec le pédiatre ou le médecin de famille, pour surveiller la réponse au traitement, avec la mesure de la taille et de la vitesse de croissance, et une évaluation de la tolérance.

#### **3. En France, combien y-a-t-il d'enfants traités par hormone de croissance recombinante ?**

Le nombre d'enfants et d'adolescents de moins de 18 ans actuellement traités par hormone de croissance recombinante est actuellement estimé à 10 000, d'après les données de remboursement de l'Assurance-maladie.

#### **4. Quels sont les principaux effets indésirables des traitements ?**

Un grand nombre d'études se sont intéressées à la tolérance à court et moyen terme de l'hormone de croissance.

Les principaux effets indésirables, tels que des œdèmes, des douleurs articulaires et musculaires, fourmillements, sont en général modérés, peu fréquents chez l'enfant, et disparaissent spontanément ou après diminution des doses. Des réactions cutanées sont également possibles au niveau des sites d'injection (douleur, hématome)

Très rarement, il a été rapporté :

- un diabète de type II, lié à la survenue d'anomalies de l'action de l'insuline (insulino-résistance). Les patients présentant un diabète ou une intolérance au glucose doivent être surveillés lors de l'introduction et au cours du traitement par hormone de croissance ;
- une hypertension intracrânienne bénigne, pouvant survenir surtout lors des premières semaines de traitement et se manifestant par des maux de têtes sévères ou récurrents, des nausées et des vomissements ;
- la formation d'anticorps anti-hormone de croissance, qui ne s'accompagne généralement pas de manifestations cliniques.

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.

#### **5. Qu'est-ce que l'étude SAGhE ?**

L'étude SAGhE « Santé Adulte Gh Enfant » est une étude de surveillance des hormones de croissance recombinantes à long terme, qui a été mise en place en 2007, sur proposition du Professeur Jean-Claude Carel, avec le soutien de l'Afssaps, en partenariat avec la Direction générale de la santé (DGS) et l'Institut national du cancer (INCa).

Elle a pour objectif d'évaluer l'état de santé des jeunes adultes qui ont reçu un traitement par hormone de croissance recombinante dans leur enfance.

Grâce à l'exploitation du registre de l'Association France Hypophyse, qui a répertorié tous les patients traités par hormone de croissance jusqu'en 1997, environ 10 000 jeunes adultes ayant initié un traitement par hormone de croissance recombinante entre 1985 et 1996 ont été identifiés.

Dans un premier temps, les investigateurs ont recherché, sur la base de données de l'Insee, si les sujets étaient ou non décédés. La cause de ces décès a également été recherchée en collaboration avec le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès.

Dans un second temps, les sujets ont été invités à compléter un questionnaire afin de donner des indications sur leur état de santé. Ces questionnaires n'ont pas encore été retournés et les données n'ont pas encore été toutes exploitées.

#### **6. Pourquoi avoir réalisé l'étude SAGhE ?**

On sait peu de choses sur la tolérance à long terme, c'est à dire 10 ans, 20 ans ou plus après l'arrêt du traitement par hormone de croissance.

Les traitements par hormone de croissance synthétique ont été prescrits dans les années 85-90, puis de façon plus large dans les années 90. Ces personnes ont maintenant entre 30 et 40 ans, et ce n'est que ces dernières années qu'une étude épidémiologique large a pu être organisée.

#### **7. Quels sont les résultats de l'étude SAGhE ?**

Les analyses effectuées à ce jour concernent une partie de la population de patients considérée comme la plus comparable à la population générale (70% des patients, soit 7000).

Ce sont les patients qui étaient traités pendant leur enfance pour :

- un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance isolé,
- une petite taille (de cause inconnue et enfants nés petits pour l'âge gestationnel).

Les résultats montrent un excès de risque de mortalité toutes causes confondues, par rapport à la population française de même âge et de même sexe. Dans la population française, pour 7000 personnes on observe habituellement 70 décès. Chez les 7000 personnes traitées par l'hormone de croissance, 93 décès ont été observés, soit 23 de plus que le nombre attendu.

Les causes de décès sont globalement similaires à celles que l'on observe dans la population française. L'augmentation de la mortalité serait en partie liée à la survenue de complications vasculaires cérébrales (telles que des hémorragies intra-cérébrales) et de tumeurs osseuses. En revanche, les données ne montrent pas d'augmentation de la mortalité globale par cancer (tous cancers confondus).

La surmortalité est surtout augmentée chez les patients ayant reçu de fortes doses, au-delà de celles recommandées dans les AMM actuelles.

Les données concernant les autres patients du registre, qui ont été traités pour un déficit en hormone de croissance consécutif à un cancer ou pour un retard de croissance lié à une insuffisance rénale, à une pathologie endocrinienne multiple et complexe ou à une pathologie pédiatrique syndromique comme un syndrome de Turner, n'ont pas été analysées. En effet, ces patients, plus à risques compte-tenu de la pathologie traitée, ne sont pas comparables à la population générale.

## **8. Comment interpréter les résultats de l'étude SAGhE ?**

Le caractère observationnel de ces résultats ne permet pas d'établir avec certitude une relation de causalité avec le traitement par hormone de croissance, en écartant l'influence possible d'autres facteurs susceptibles d'avoir une incidence sur la surmortalité observée dans la population de l'étude.

Ces données nécessitent ainsi d'être complétées par l'analyse de la morbidité (ensemble des facteurs influençant l'état de santé) des patients du registre, ainsi que par les résultats d'études épidémiologiques menées dans des populations similaires.

A la suite de la mise en place de l'étude SAGhE, d'autres pays ont souhaité s'associer à la démarche française. Des études similaires, coordonnées par la France, ont ainsi été lancées en Italie, Allemagne, Suède, Royaume-Uni, Suisse, Belgique et Pays-Bas. Leur mise en place est très récente et les résultats ne sont pas disponibles.

## **9. Quelles actions ont été mises en place ?**

L'Afssaps a communiqué les résultats de l'étude SAGhE à l'Agence européenne dans la mesure où les autorisations de mise sur le marché (AMM) des hormones de croissance recombinantes (synthétiques) sont évaluées au niveau européen, pour l'ensemble des Etats membres de l'Union Européenne.

Dans l'attente du résultat de l'évaluation européenne, l'Afssaps recommande aux prescripteurs, par mesure de précaution de réserver le traitement par hormone de croissance synthétique aux situations cliniques pour lesquelles le bénéfice escompté est grand, tel que le déficit avéré en hormone de croissance.

## **10. Que devez-vous faire si votre enfant est traité actuellement ?**

Si votre enfant est traité actuellement, prenez contact sans urgence avec le médecin qui a prescrit le traitement. Il déterminera avec vous si le traitement et en particulier la dose restent adaptés à la situation de votre enfant. Votre enfant continuera à bénéficier de la surveillance habituelle prévue pour ce type de traitement, en particulier le suivi des paramètres cliniques et métaboliques.

## **11. Que faire en cas de traitement antérieur ?**

Les patients antérieurement traités, sont invités à consulter sans urgence leur médecin traitant, dans le cadre d'une prochaine consultation pour un bilan général, notamment à la recherche d'une hypertension artérielle.