

Etude SAGhE

Investigateur Principal

Pr Jean Claude Carel, service d'endocrinologie pédiatrique. Centre de Référence des Maladies Endocriniennes de la Croissance et du Développement. Hôpital Robert Debré. Paris.

• Objectifs

Elle a pour objectifs :

- d'évaluer la santé à long terme des patients ayant été traité par hormone de croissance dans l'enfance.
- d'évaluer les résultats à long terme des traitements par hormone de croissance sur la taille adulte et la qualité de vie, ainsi que leur possible impact sur la santé, mesurée par la morbidité et la mortalité.

• Méthodologie

Mise en place en France en 2007 et dans 7 autres pays Européens en 2009

• Conclusion

Des premiers résultats sur la mortalité ont été publiés en 2012 ([Carel JC et al, JCEM 2012](#)) et ont identifié une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire et plus spécifiquement cérébrovasculaire dans un groupe d'environ 7000 jeunes adultes traités par l'hormone de croissance pour un déficit isolé et idiopathique en hormone de croissance, une petite taille idiopathique ou liée à une croissance insuffisante à la naissance.

Les données descriptives de 3 autres pays participant à l'étude européenne n'ont pas montré les mêmes causes de décès ([Sävendahl L et al, JCEM 2012](#)) publiée de manière concomitante.

Un nouveau travail a été mené à partir de la même cohorte française et a cherché à identifier les épisodes cérébro-vasculaires ischémiques ou hémorragiques non létaux. Ces épisodes ont été repérés à partir de la réponse à un questionnaire adressé aux patients et par la base de données SNIIRAM, base de donnée de l'assurance maladie qui permet de repérer les hospitalisations (PMSI) et les mises en ALD avec leur cause. La fréquence des accidents vasculaires cérébraux a été comparée à celle des registres de populations d'Oxford et de Dijon qui permettent un ajustement sur l'âge et le sexe ainsi que sur la période où les événements sont survenus. Les résultats montrent une augmentation des accidents vasculaires cérébraux, en particulier hémorragiques, avec incidences relatives variables selon les méthodes de calcul ou le registre de comparaison utilisé. Cette observation demande d'une part à être confirmée par d'autres données similaires, en France ou à l'étranger et d'autre part, si elle est confirmée à être analysée sur le plan du mécanisme. Il est clair que l'augmentation observée ne signifie pas que le traitement par l'hormone de croissance a joué un rôle causal dans l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique. En effet les patients ayant un déficit sévère en GH ou avec croissance insuffisante à la naissance ont des risques accrus de pathologie vasculaire dont la nature exacte et l'âge de survenue demande à être comparée aux observations de la publication. Cette publication a donné lieu à de vifs débats qui portent sur l'interprétation des résultats, les limites et biais (discutés dans l'article et dans différentes réponses de sociétés internationales d'endocrinologie et de pédiatrie, voir référence ci-dessous). Sur le fond, l'âpreté des débats souligne l'importance d'aller plus avant dans la problématique de la tolérance à long terme des traitements par hormone de croissance de l'enfant. Nos jeunes patients deviennent adultes et sont sujets à des pathologies de gravités diverses les amenant à soulever le lien avec le traitement par l'hormone de croissance. Les difficultés méthodologiques et pratiques (difficulté à suivre de façon exhaustive une cohorte importante, nature de la population contrôle utilisée pour la comparaison, changements de pratiques,

...) doivent être prises en compte et rendre prudents sur les conclusions, mais ne doivent pas empêcher la réalisation d'études visant à aborder ces questions délicates. ([Poidvin A et al, Neurology 2014](#))

([Swerdlow AJ et al, Horm Res Paediatr 2015](#)) : Cette publication résume les différentes cohortes Européennes constitutives de l'étude SAGhE de patients ayant été traités par l'hormone de croissance synthétique pendant l'enfance (Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments in Europe). Cette étude permet de décrire le rationnel de l'étude, la méthodologie de constitution des différentes cohortes au sein des 8 pays Européens qui ont été réunis ainsi que les limites et les forces de l'étude. La cohorte comprend 24 232 patients. L'objectif est d'analyser sur le long terme les risques éventuels de survenue de cancer et la mortalité des patients. Elle constitue à ce jour la cohorte la plus importante sur l'étude du suivi à long terme de cette population

Deux autres études ont été publiées au cours de cette année sur l'absence de risque de diabète et de cancer chez les patients ayant été traités par hormone de croissance ([Swerdlow AJ et al, JCEM 2017](#) et [Poidvin A et al, JCEM 2017](#)).