

Salle de Presse Un site utilisant Réseau AP-HP

Communiqué "Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood" (Neurology, 13 août 2014) – Prs Jean-Claude Carel, Joël Coste, Emmanuel Touzé

18/08/2014

Contexte

Les traitements par l'hormone de croissance sont utilisés dans l'enfance et l'adolescence pour traiter les déficits de production de cette hormone par l'hypophyse. Ils sont également utilisés pour accélérer la croissance et augmenter la taille d'enfants dont la petite taille est due à certaines anomalies chromosomiques ou génétiques (syndrome de Turner ou de Prader-Willi, anomalie du gène SHOX), à une insuffisance rénale chronique, ou consécutive à une taille ou un poids de naissance inférieurs à la norme. Chez les enfants ayant simplement une petite taille, ces traitements sont de plus en plus fréquemment utilisés bien qu'ils ne soient pas approuvés officiellement dans cette situation en Europe. Ces traitements sont administrés par injections quotidiennes pendant une durée moyenne de 4 ou 5 ans. Il existe de grandes variations de la durée de ces traitements qui sont parfois indispensables de la période néonatale à l'adolescence ou l'âge adulte chez les sujets présentant un déficit sévère de production, mais ils sont le plus souvent utilisés pendant quelques années autour de l'adolescence.

Du fait de son utilisation au long cours chez l'enfant et de l'impact potentiel de l'hormone de croissance et de son effecteur, l'IGF-1, sur l'ensemble des systèmes de l'organisme, la question des effets à long terme de ces traitements sur la santé est cruciale. Bien que des données sur la sécurité de ces traitements pendant la période de leur administration soient disponibles, on manque encore d'information sur l'état de santé à long terme des personnes traitées, dix-vingt années après la fin du traitement voire plus. Il existe toutefois deux difficultés importantes pour répondre à la question des effets à long terme de l'hormone de croissance. D'une part, la plupart des problèmes de santé qui peuvent survenir plusieurs années après un traitement par hormone de croissance ne sont pas uniquement imputables à l'hormone de croissance. D'autre part, l'état de santé des personnes ayant été traitées doit être comparé avec celui de la population générale car des populations non traitées mais semblables par ailleurs aux sujets traités (pour les pathologies à l'origine du traitement, la petite taille, etc.) ne sont habituellement pas étudiables. Ainsi, si une différence de risque est observée, il est difficile de faire la part de ce qui revient au traitement par hormone de croissance et de ce qui revient à la pathologie ou à la petite taille qui a conduit au traitement.

En 2012, l'analyse de la cohorte française des enfants traités par hormone de croissance pour une petite taille ou un déficit idiopathique en hormone de croissance (étude française SAGhE), a montré une augmentation de la mortalité par accident vasculaire cérébral (AVC), notamment par hémorragie cérébrale ou méningée (JC Carel et al, Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 416-25). Ce résultat justifiait une étude plus approfondie, en particulier de la fréquence des AVC non mortels dans cette population.

L'étude publiée dans Neurology : méthodes et les principaux résultats

L'étude a concerné la même population que celle de l'étude de mortalité française SAGhE, c'est-à-dire des sujets nés avant 1990 et traités entre 1985 et 1996 en France pour une petite taille ou un déficit idiopathique en hormone de croissance. Il s'agit d'une population dont le risque de morbidité et de mortalité à long terme peut être comparé à celui de la population générale, contrairement à celle des sujets traités par hormone de croissance à la suite d'un cancer, pour une insuffisance rénale, pour une maladie génétique ou pour un déficit hypophysaire multiple (qui n'ont pas été inclus dans cette étude).

Les données de morbidité et de mortalité par AVC des 6874 sujets inclus ont été recueillies jusqu'en 2010 grâce à des questionnaires (renvoyés par 45% des sujets) et des requêtes dans les bases de données nationales de décès (CepiDC, INSERM) et de morbidité (SNIIRAM, incluant les hospitalisations et les affections de longue durée pour les années 2008-10). La durée moyenne de suivi des sujets dépasse 17 ans. Les cas identifiés ont été validés avec les comptes-rendus et les examens d'imagerie obtenus des sujets ou de leurs médecins. Afin de tenir compte des sujets pour lesquels aucune information sur de possibles AVC non mortels n'a pu être obtenue, une méthode statistique adaptée, dite « capture-recapture », a été utilisée.

Onze cas d'AVC, survenus à un âge moyen de 24 ans (extrêmes 16-32 ans), ont été observés, dont quatre ont été mortels. Les taux d'incidence (nombre de cas d'AVC rapportés à la population à risque) ont ensuite été comparés à des taux de référence pour l'âge et le sexe, obtenus à partir de registres d'AVC en population générale en France (Dijon) et au Royaume Uni (Oxford). Une augmentation significative du risque d'AVC a été observée avec une multiplication du risque comprise entre 1,5 et 5,3 (soit un sur-risque par rapport à la population générale de +50% à +430%) selon le taux de référence (Dijon ou Oxford) et selon la prise en compte ou non des sujets perdus de vue.

L'augmentation concerne principalement les AVC hémorragiques (multiplication du risque par 3,5 à 7) et notamment les hémorragies méningées en rapport avec la rupture d'un anévrisme intracrânien (multiplication du risque par 5,7 à 9,3). Pour les AVC hémorragiques, le nombre de cas en excès par rapport à la population générale varie selon les modalités de calcul de 5,7 à 11,1 pour les 6874 sujets suivis dans la cohorte. Il n'a pas été possible de tester s'il existait une relation entre risque d'AVC et certaines caractéristiques des sujets telles que taille, taille de naissance ou dose d'hormone de croissance. L'analyse conduite sans les sujets traités à la suite d'une taille ou un poids de naissance inférieurs à la norme a fourni des résultats similaires à celle conduite sur l'ensemble des sujets étudiés.

L'interprétation des résultats

Les questions essentielles et encore incertaines sont celle du mécanisme de l'augmentation du risque d'AVC observée et celle de savoir si c'est le traitement par l'hormone de croissance ou d'autres caractéristiques des personnes traitées qui sont la cause de l'augmentation de ce risque. En faveur de la responsabilité du traitement plaident des données chez l'animal et l'élévation déjà observée de la fréquence des anévrysmes cérébraux et de la mortalité cérébro-vasculaire dans l'acromégalie, une maladie où l'hormone de croissance est produite en excès par l'hypophyse. D'autre part, une augmentation modérée du risque d'AVC a été observée chez les sujets de petite taille mais cette augmentation ne concerne pas sa forme hémorragique. Néanmoins, les principaux facteurs de risque des hémorragies cérébrales ou méningées (l'existence d'antécédents familiaux, le tabagisme, l'hypertension artérielle et une consommation d'alcool excessive) n'ont pas pu être pris en compte dans la population étudiée. Enfin, il existe des syndromes rares associant petite taille et dysplasie vasculaire et l'inclusion d'un certain nombre de sujets souffrant de ces pathologies dont le diagnostic aurait été confondu avec celui d'un déficit en hormone de croissance ne peut être totalement exclu. Pour toutes ces raisons, on ne conclure avec certitude à un rôle causal direct du traitement par l'hormone de croissance sur le risque d'AVC à partir de l'étude.

Quelles sont les conséquences pour les personnes traitées ou ayant eu un traitement par l'hormone de croissance ?

En France, en 2014, environ 13 000 enfants et adolescents sont traités par l'hormone de croissance synthétique et près de 100 000 personnes ont reçu un tel traitement dans l'enfance et l'adolescence. Ces personnes doivent être informées des symptômes de l'AVC et de l'importance d'un traitement rapide de celui-ci. Chez ces personnes, il faut aussi recommander une prise en charge optimale des facteurs de risque de maladie vasculaire cérébrale tels que le tabagisme, l'alcoolisme et l'hypertension artérielle. Comme dans la population générale, il est conseillé que les sujets dont plusieurs membres de la famille ont déjà présenté un anévrisme cérébral consultent un neurologue. En dehors de ce contexte, il n'est pas recommandé de réaliser des examens de dépistage d'éventuelles anomalies vasculaires cérébrales. Il faut rappeler qu'il n'est pas aujourd'hui recommandé de dépister les anévrysmes chez les sujets ayant des facteurs de risque vasculaires comme l'hypertension artérielle ou le tabagisme.

Chez les enfants et adolescents actuellement traités par hormone de croissance, il est recommandé de ne pas arrêter le traitement et de consulter le médecin qui a prescrit ce traitement. Ce médecin saura remettre le traitement en perspective de son bénéfice attendu et le mettre en balance avec l'augmentation du risque, en tenant compte d'autres facteurs, tels qu'un ou plusieurs antécédents familiaux d'hémorragie méningée par rupture d'anévrisme. Cette précaution s'applique également aux enfants et adolescents chez qui un tel traitement est envisagé.

Il est à noter que l'étude a concerné les sujets traités pour un déficit idiopathique en hormone de croissance ou une petite taille et que ses résultats ne s'appliquent pas nécessairement aux autres situations où l'hormone de croissance est utilisée (syndrome de Turner, insuffisance rénale, etc.).

Comment faire progresser les connaissances après cette étude ?

Plusieurs pistes peuvent être envisagées pour confirmer ou infirmer les résultats de cette étude et avancer dans la compréhension du mécanisme impliqué.

D'une part, d'autres études du même type peuvent être organisées afin d'évaluer l'association entre risque d'AVC hémorragique et traitement par hormone de croissance dans d'autres populations que celle de l'étude française. L'étude européenne SAGhE qui évalue la mortalité après traitement par hormone de croissance devrait donner des résultats très prochainement. Cette étude, qui inclut environ 25 000 sujets pourrait être complétée par une analyse de la morbidité dans les pays où cela est techniquement possible. De même, plus de 90 000 autres sujets ont été traités par hormone de croissance synthétique en France et l'analyse d'autres bases de données comme celles du SNIIRAM pourrait permettre de préciser les risques de développer des pathologies à long terme. D'autres études exploitant des données du même type pourraient être également réalisés dans d'autres pays.

D'autre part, des études expérimentales chez l'animal peuvent être réalisées pour tester un effet de l'axe hormone de croissance/ IGF-1 sur le risque de développement et de rupture de l'anévrisme cérébral.

En conclusion

Il est important que ces résultats n'induisent pas de mouvement de panique chez les personnes ayant été traitées ni d'arrêt intempestifs de traitements parfois indispensables, en particulier chez les jeunes enfants. Le médecin qui a prescrit l'hormone de croissance (pour les traitements en cours ou arrêtés depuis peu) ou le médecin traitant (pour les traitements terminés depuis longtemps) doit être l'interlocuteur qui saura informer et conseiller les sujets. Les résultats de cette étude illustrent l'importance des études pharmaco-épidémiologiques pour évaluer les effets à long terme des thérapeutiques ainsi que la puissance des méthodes épidémiologiques et l'intérêt des bases de données de santé disponibles en France et dans de nombreux pays.

L'étude a fait l'objet d'un financement spécifique de la Direction Générale de la Santé, faisant suite à des financements de l'étude SAGhE par l'INCA, l'ANSM et la Commission Européenne.

Professeurs

Jean-Claude Carel, Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, Université Paris Diderot, Hôpital Universitaire Robert-Debré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, INSERM – jean-claude.carel@inserm.fr

Joël Coste, Unité de Biostatistique et d'Epidémiologie, Hôtel Dieu, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Descartes – joel.coste@htd.aphp.fr

Emmanuel Touzé, Université de Caen Basse Normandie, INSERM

Catégories : Communiqués de presse, Communiqués et dossiers de presse

Mots clés : AP-HP ; Robert Debré