

Malheureusement, il n'existe aucune donnée dans les écrits scientifiques indiquant que tous ces paramètres s'améliorent avec le traitement et il n'a pas été démontré que la rhGH permet de prévenir les événements cardiaques. Par exemple, bien que des études sur le traitement substitutif d'une durée de 6 mois à 10 ans démontrent une amélioration persistante de la masse maigre corporelle, une réduction de la masse grasse corporelle et une diminution de la circonférence de la taille, on n'a pas systématiquement démontré une amélioration de la tension artérielle ou de la fonction cardiaque systolique et diastolique. On estime que ce changement modéré dans la masse adipeuse centrale pourrait entraîner une réduction de 3 à 4 % des événements cardio-vasculaires³⁴, mais cela n'a pas encore été prouvé.

Bien que les observations ci-dessus aient été reproduites, les données sur l'homéostasie du glucose et les profils lipidiques dans le déficit en GH de l'adulte sont plus contrastées. On craint que le déficit en GH et le traitement substitutif entraînent une résistance accrue à l'insuline, une altération de la glycémie à jeun et un diabète. En réponse à ces craintes, plusieurs longues études sur le traitement de substitution de la rhGH (3 à 10 ans) n'ont pas démontré une incidence accrue de diabète après un traitement de substitution avec la rhGH. Ces essais ont plutôt démontré que le taux d'insuline à jeun demeure élevé chez les patients présentant un déficit en GH non traité³⁴, ce qui implique que la résistance à l'insuline s'améliore avec l'administration de rhGH.

Plusieurs études ont révélé que les patients ayant un déficit en GH présentent une légère augmentation du cholestérol total (CT), des lipoprotéines de basse densité (LDL) et des triglycérides ainsi qu'une réduction des lipoprotéines de haute densité (HDL)^{37,38}. La substitution hormonale pendant une courte période (6 mois) améliore apparemment les taux de CT et de LDL, mais ces effets ne se maintiennent pas chez les patients suivis pendant 36 mois à 10 ans³⁴⁻³⁶.

Malgré les effets variables du déficit en GH sur les facteurs de risque cardiaque traditionnels, il est clair qu'il est associé à une dysfonction endothéliale qui peut à elle seule contribuer à une mauvaise santé cardio-vasculaire. Plus précisément, chez les patients ayant un déficit en GH, on note une épaisseur accrue de l'intima et de la média de la carotide³⁹ et une réactivité vasculaire anormale⁴⁰. Le mécanisme responsable de la dysfonction endothéliale n'a pas été complètement élucidé, mais il ne semble pas qu'il soit causé par un stress oxydatif accru³⁰. Le traitement de substitution est apparemment extrêmement efficace pour rétablir une réactivité vasculaire normale⁴⁰ et réduire les facteurs de risque cardiaque non traditionnels tels que les peptides C-réactifs et l'épaisseur de l'intima et de la média de l'artère carotide³⁹. Cependant, il reste à déterminer si ces changements se traduisent par une réduction des événements cardio-vasculaires chez les patients présentant un déficit en GH de l'adulte recevant un traitement.

Métabolisme osseux

Les recherches sur le métabolisme osseux exclusivement dans des populations présentant un déficit en GH de l'adulte sont limitées. La vaste majorité des études sur la densité minérale osseuse (DMO) chez les adultes ayant un déficit en GH ont inclus des sujets dont la maladie s'est déclarée pendant l'enfance, une distinction importante car on pense

que l'ostéopénie observée chez les adultes présentant un déficit en GH qui a débuté pendant l'enfance reflète les anomalies dans la formation de la masse osseuse pendant l'enfance⁴¹. Dans des études examinant le déficit en GH de l'adulte, il existe de nombreuses données indiquant que ces sujets ont une DMO réduite qui s'améliore après 12 mois de traitement substitutif⁴². Ces changements sont accompagnés d'un nombre accru de marqueurs du remodelage osseux et de signes histomorphométriques d'un épaississement de la corticale⁴². Parmi les trois articles publiés sur les taux de fracture chez les patients présentant un déficit en GH de l'adulte, 2 n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer cette question, bien qu'une augmentation des fractures vertébrales d'un facteur de trois ait été indiquée^{43,44}. La troisième étude examinait les données provenant de 264 patients choisis dans une enquête pharmaco-épidémiologique effectuée auprès de patients présentant un déficit en GH. Elle démontre une augmentation d'un facteur de 2,7 du taux de fractures. Le traitement de substitution dans cette étude a réduit le risque de fracture chez les sujets âgés de plus de 50 ans et chez les hommes âgés de moins de 30 ans⁴⁵. Ces résultats positifs n'ont pas encore été confirmés dans des études randomisées et contrôlées.

Qualité de vie

La qualité de vie est un paramètre difficile à évaluer en raison de sa nature subjective et de sa sensibilité à de nombreux facteurs. En général, les patients ayant un déficit en GH ne semblent pas présenter une diminution du sentiment de bien-être⁴², mais cette question fait encore l'objet de débats⁴⁶. La plupart des critiques proviennent de la reconnaissance que la qualité de vie du patient ayant un déficit en GH peut être affectée par d'autres facteurs comprenant d'autres déséquilibres hormonaux, l'irradiation des lobes frontaux et les approches chirurgicales transcраниennes. Les essais sur le traitement de substitution ont démontré une amélioration dans de nombreux domaines du bien-être y compris un recours moindre aux soins de santé^{35,47}. Bien que le mécanisme à la base de cette amélioration ne soit pas clair, il peut comprendre une meilleure performance à l'effort et une amélioration de la fonction cardiaque²³.

Évaluation du traitement substitutif

Contrairement à la population pédiatrique chez qui l'on peut surveiller la croissance, chez les patients ayant un déficit en GH de l'adulte, les marqueurs objectifs de l'efficacité sont limités. Il n'est pas recommandé d'utiliser le taux d'IGF-1 comme marqueur du succès du traitement, étant donné qu'il n'est pas toujours réduit avant de commencer le traitement⁶ et qu'il n'est pas corrélé avec les changements dans la composition de la masse corporelle ou le métabolisme^{49,50}. Malgré tout, on devrait évaluer les taux d'IGF-1 d'un point de vue de l'innocuité, afin de maintenir ces taux dans la gamme de référence appropriée en fonction de l'âge et du sexe pour éviter une substitution excessive. Il est également important de vérifier les effets du traitement sur la circonférence de la taille, les taux lipidiques, la DMO et le bien-être, étant donné que la décision de continuer le traitement doit être prise en fonction de ces paramètres. Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement de substitution comprennent l'œdème, les arthralgies et les céphalées. Tous ces effets peuvent être minimisés en effectuant des ajustements progressifs de la dose, en particulier

chez les personnes âgées, les femmes et chez ceux dont l'IMC est plus élevé, toutes ces personnes étant apparemment davantage sujettes à ces effets⁵¹⁻⁵³.

Recommandations

Des schémas de substitution lents et progressifs doivent être établis, afin de minimiser les effets indésirables. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à ce que le taux d'IGF-1 se situe dans la gamme de référence appropriée (processus d'environ 6 mois). Après un an, il est raisonnable de réévaluer l'avantage de poursuivre le traitement substitutif, étant donné que la plupart des études démontrent une amélioration après ce laps de temps. Une réévaluation peut être effectuée en examinant les paramètres biochimiques (lipides, glucose), la composition de la masse corporelle (circonférence de la taille, masse maigre corporelle, DMO) et le bien-être (endurance à l'effort, questionnaires psychologiques).

Posologie

Les schémas posologiques doivent être ajustés, afin de maximiser les avantages et réduire le plus possible les effets indésirables. Étant donné qu'il existe des différences manifestes en fonction de l'âge et du sexe, les lignes directrices consensuelles actuelles recommandent à juste titre une faible dose de rhGH au départ [0,15-0,3 mg/j ou 0,45-0,9 UI/j] qui n'est pas ajustée en fonction du poids¹. Il est intéressant de noter que deux études récentes ont démontré que d'autres doses peuvent être appropriées. Dans la première étude, Amato et coll. ont démontré que des injections administrées trois fois par semaine peuvent réduire les effets indésirables à raison d'avantages légèrement moindres en ce qui concerne les taux lipidiques, la composition de la masse corporelle et la densité minérale osseuse⁵⁴. Kehely et coll. ont ultérieurement signalé qu'une faible dose quotidienne (3 µg/kg par jour) peut être un moyen particulièrement efficace d'amorcer le traitement chez les patients sujets aux effets indésirables (femmes et patients présentant un déficit en GH de l'adulte), afin de réduire le plus possible les effets indésirables, tout en parvenant à une certaine amélioration de la composition de la masse corporelle⁵⁵.

Recommandations

La posologie quotidienne (0,15 à 0,3 mg/j ou 0,45 à 0,9 UI/j) de la rhGH est le schéma actuellement recommandé pour le traitement de substitution. On peut utiliser une faible dose initiale de 0,15 mg/j ou de 3 µg/kg par jour pour minimiser les effets secondaires indésirables, en particulier chez les sujets présentant un risque plus élevé (p. ex. les femmes, les personnes âgées et celles ayant un IMC accru).

Innocuité

Les préoccupations en ce qui concerne l'innocuité du traitement à base de rhGH comprennent :

- Les effets indésirables courants (myalgies, arthralgies, œdème) que l'on pense être dus à une rétention liquidienne accrue

- L'intolérance possible au glucose
- L'altération de l'homéostasie de l'hormone thyroïdienne/du cortisol
- Le risque accru de cancer

Les deux premières préoccupations ont déjà été examinées. Les médecins doivent savoir que les effets indésirables courants dus à la rétention liquidienne sont limités principalement aux six premiers mois de traitement. Ils sont tous liés à la dose et disparaissent habituellement. Si ces effets indésirables se manifestent, les doses thérapeutiques peuvent être réduites et ultérieurement augmentées progressivement, à moins que les symptômes soient graves ou menacent le pronostic vital (p. ex. dans le cas d'insuffisance cardiaque congestive décompensée). En ce qui concerne l'intolérance au glucose, on notera que le diabète en lui-même n'est pas considéré actuellement comme une contre-indication au traitement, étant donné qu'il existe peu de données démontrant une aggravation importante de l'homéostasie du glucose¹. Il est prudent de rechercher chez les patients diabétiques une rétinopathie pré-évolutive/évolutive, car ce serait une indication pour ne pas entreprendre ou pour arrêter le traitement à base de rhGH, conformément aux lignes directrices consensuelles actuelles^{1,56}.

Il faut savoir que le traitement à base de GH modifie d'autres systèmes hormonaux, car la plupart des patients reçoivent un traitement de substitution de la thyroïde ou des glucocorticoïdes. La GH augmente la conversion extra-thyroïdienne de T4 en T3, et réduit possiblement le taux de cortisol total en diminuant les protéines de liaison au cortisol⁴⁶. Ces systèmes doivent donc être surveillés périodiquement et le médecin traitant doit savoir que le traitement à base de GH peut théoriquement dévoiler une insuffisance surrenalienne chez les patients dont la fonction surrenalienne est limitée.

La crainte d'un risque accru de cancer repose sur plusieurs facteurs. Tout d'abord, on reconnaît qu'il existe une association entre la néoplasie du côlon et un taux excessif de GH dans la population de patients atteints d'acromégalie. Dans la population générale, on a également démontré que le risque de cancer de la prostate⁵⁷ et du sein⁵⁸ est proportionnel aux taux d'IGF-1, bien que l'on n'ait jamais démontré de lien de cause à effet et, comme nous l'avons mentionné précédemment, plusieurs autres facteurs confusionnels importants (p. ex. l'état nutritionnel) peuvent influencer sur les taux d'IGF-1¹. En outre, étant donné que de nombreux patients présentant un déficit en GH de l'adulte ont des antécédents d'adénome hypophysaire ou de craniopharyngiome, l'administration d'un facteur de croissance suscite des préoccupations.

Par conséquent, les données indiquant que le traitement de substitution n'est pas associé à un risque de cancer dans les populations adultes sont limitées et difficiles à interpréter. Dans son évaluation du traitement à base de rhGH en 2001, la Growth Hormone Research Society⁵⁶ considérait ce traitement comme étant sûr, mais indiquait qu'un examen d'imagerie de l'hypophyse était nécessaire ainsi qu'une surveillance constante afin d'identifier toute tumeur nouvelle ou récidivante. Cette

