

LA DÉFICIENCE EN HORMONE DE CROISSANCE CHEZ L'ADULTE (AGHD) : QUI, COMMENT ET POURQUOI TRAITER ?

par **Dominique MAITER** et **Orsalia ALEXOPOULOU** (Bruxelles, Belgique)

La déficience en hormone de croissance de l'adulte (AGHD) est unanimement reconnue aujourd'hui comme un syndrome clinique à part entière et son traitement est devenu une pratique courante. Avec le recul et la réflexion objective, certaines questions se posent néanmoins : faut-il traiter tous les patients déficients ? À quelle dose et pendant combien de temps ? Quels sont les réels bénéfices à long terme, en particulier sur l'espérance de vie ?

Si le diagnostic de GHD sévère est clairement établi et en l'absence de contre-indication évidente (cancer actif, diabète déséquilibré...), un essai thérapeutique paraît justifié dans la plupart des cas. Le traitement par GH permet de corriger les anomalies de la composition corporelle secondaires à l'AGHD, améliorer divers paramètres et facteurs de risque cardio-vasculaires, augmenter la force musculaire et la densité minérale osseuse et, de manière variable, améliorer la qualité de vie et le sentiment de bien-être du patient. Le traitement sera commencé à faibles doses pour éviter les effets secondaires liés à une rétention hydro-saline, puis progressivement adapté en quelques mois en fonction des valeurs d'IGF-I, de la réponse clinique et de la tolérance individuelle. Il n'existe malheureusement pas de facteur prédictif évident de la réponse thérapeutique globale chez un individu donné et la décision de poursuivre ou non la thérapeutique dépendra du rapport bénéfices/[coût + risques] et, surtout, de la motivation du sujet traité.

Mots-clé : déficit en hormone de croissance, insuffisance hypophysaire, traitement hormonal

INTRODUCTION

C'est en 1957, soit il y a plus de 50 ans, que Raben a publié l'extraction et la caractérisation de l'hormone de croissance chez l'homme (1). Quelques années plus tard, l'existence d'une insuffisance sécrétoire en GH était décrite chez des enfants avec retard de croissance et les premiers traitements par hormone de croissance cadavérique furent logiquement initiés, avec l'efficacité que l'on connaît sur la vélocité de croissance staturale. Après le retrait définitif de cette hormone extraite en 1985, suite à l'apparition de plusieurs cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob (encéphalite dégénérative liée à une infection par prion) (2), la réintroduction de la GH humaine recombinante en 1987 permit un élargissement progressif des indications thérapeutiques. Dès 1989, plusieurs équipes européennes rapportèrent l'existence d'un syndrome spécifique lié à la déficience en GH chez l'adulte (AGHD pour « *adult growth hormone deficiency* »), qu'elle soit présente dès la naissance ou acquise à l'âge adulte, et elles démontrèrent les bénéfices possibles d'un traitement hormonal substitutif par GH chez ces mêmes patients (3-5).

Paris, 21-22 novembre 2008

Ces études suscitèrent un énorme engouement scientifique, par ailleurs largement encouragé par diverses compagnies pharmaceutiques, et un grand nombre de publications sur l'AGHD suivirent au cours des années '90. Le traitement par GH chez l'adulte fut ainsi progressivement enregistré et remboursé dans la plupart des pays européens et approuvé par la FDA américaine en 1996. Aujourd'hui, la déficience en hormone de croissance de l'adulte (AGHD) est unanimement reconnue comme un syndrome clinique à part entière et son traitement est devenu une pratique courante (6).

Avec le recul, l'acquisition de nombreuses données scientifiques sur le sujet et la réflexion objective, certaines questions se posent néanmoins. Faut-il traiter tous les patients déficients avec cette hormone dont le coût sociétal paraît important ? À quelle dose et pendant combien de temps ? Quels sont les réels bénéfices à long terme, en particulier sur l'espérance de vie ?... C'est avec ces interrogations en tête que nous reverrons ici les principaux aspects du syndrome AGHD et de son traitement.

LES PRINCIPALES CAUSES DE L'INSUFFISANCE EN GH DE L'ADULTE

Elles sont résumées dans le tableau 1. Toutes les causes d'insuffisance antéhypophysaire peuvent résulter en un déficit en GH et c'est même souvent le premier axe hormonal à être affecté. Plus de 90 % des patients GHD ont une affection hypothalamo-hypophysaire évidente, le plus souvent une tumeur hypophysaire ou de la région sellaire, traitée ou non par chirurgie et/ou radiothérapie (7). L'insuffisance congénitale en GH (5 à 10 % des cas) peut être isolée ou associée à d'autres déficits hormonaux. Dans la majorité des cas, aucune cause ne peut être identifiée et on parle de GHD « idiopathique » (8). Chez certains patients, un déficit génétique peut être identifié, concernant le gène codant pour le récepteur de la GHRH, le gène GH1 ou un des gènes codant pour certains facteurs de transcription hypophysaires (POU1, PROP1, Lhx3, Hesx1...) (9, 10). D'autres causes ont été identifiées plus récemment. Ainsi, une insuffisance en hormone de croissance peut survenir après traumatisme crânien ou cervical sévère (11) ou après hémorragie sous-arachnoïdienne. Elle reste souvent méconnue si un bilan hormonal détaillé n'est pas réalisé dans les mois suivant l'accident. Un déficit en GH peut aussi apparaître plusieurs années après traitement d'un cancer infantile comme une leucémie lymphoblastique aiguë ou un lymphome non hodgkinien, en particulier si le traitement a comporté une irradiation crânienne ou une greffe de moëlle osseuse avec irradiation corporelle totale (12).

Tableau 1. – Principales causes de déficience en GH chez l'adulte (AGHD)

Étiologie	%
<i>Adénomes hypophysaires + leur traitement par chirurgie et/ou radiothérapie</i>	75
<i>Autres tumeurs de la région sellaire (craniopharyngiome, méningiome, chordome,...) + leur traitement</i>	10
<i>Insuffisance congénitale en GH ('idiopathique', génétique, GHD isolée ou insuffisances hormonales multiples)</i>	5-10
<i>Pathologies hypophysaires inflammatoires, infectieuses ou vasculaires</i>	2-3
<i>Traumatisme crânien ou cervical (TBI), hémorragie sous-arachnoïdienne</i>	1-2
<i>Antécédents d'irradiation cérébrale pour cancer (hémopathie maligne, tumeur cérébrale)</i>	1-2
<i>Cause indéterminée</i>	2-3

La déficience en hormone de croissance chez l'adulte (AGHD) : qui, comment et pourquoi traiter ? 101

DIAGNOSTIC D'UNE DÉFICIENCE EN GH CHEZ L'ADULTE

A) QUI FAUT-IL TESTER ?

En dehors du contexte d'études cliniques, le diagnostic d'AGHD ne doit être recherché que chez des patients pour lesquels il existe une suspicion clinique et pour autant qu'un traitement substitutif soit réellement envisagé par le médecin et accepté par le patient.

Ainsi, les groupes de patients suivants doivent être considérés pour évaluation (6) :

- les patients avec une pathologie hypothalamo-hypophysaire organique connue ; il s'agira le plus souvent d'une tumeur de la région hypophysaire, après traitement chirurgical éventuel ;
- les patients avec antécédents d'irradiation cérébrale englobant la région hypophysaire ; même une irradiation corporelle totale à faible dose (10 à 12 Gy) peut entraîner après plusieurs années une GHD (12) ;
- les patients avec antécédents de traumatisme crânien ou cervical, ou d'hémorragie sous-arachnoïdienne ;
- les patients avec antécédents de GHD durant l'enfance, traitée ou non, et qui doivent être obligatoirement retestés après la période de croissance, à l'exception des patients avec une anomalie génétique identifiée ou ceux avec insuffisance hypophysaire multiple et taux bas en IGF-I (6). Le traitement par GH étant bénéfique pendant la période de transition adolescence-âge adulte pour l'obtention d'une masse osseuse normale (13), le moment du test de confirmation doit avoir lieu aussitôt que possible après obtention de la taille finale.

B) TESTS DIAGNOSTIQUES

1) Les tests de stimulation

Le diagnostic de déficit en hormone de croissance doit être attesté par une insuffisance de réponse à un ou plusieurs tests dynamiques de provocation. Le test d'hypoglycémie insulinique (ITT) reste actuellement le test de référence (sensibilité 100 %, spécificité 97 %), mais un consensus récent reconnaît également la validité du test au glucagon et du test combiné GHRH + arginine (6). Pour chacun de ces tests, une valeur seuil appropriée doit être utilisée. Pour les tests à l'insuline et au glucagon, la valeur seuil définissant un déficit sévère en GH est de 3 µg/l, alors qu'un déficit partiel est défini par un pic situé entre 3,01 et 5 µg/l. Pour le test GHRH + arginine, le seuil est dépendant du poids : si l'index de masse corporelle (IMC) est normal < 25 kg/m², le déficit en GH est défini par un seuil inférieur à 11 µg/l ; pour un IMC entre 25 et 30, le seuil est de 8 µg/l, et pour un IMC supérieur à 30 kg/m², le pic de GH doit être inférieur à 4 µg/l. Toutes ces valeurs seuils ont été définies en utilisant des dosages de GH calibrés contre l'ancien standard OMS. Il est actuellement recommandé d'utiliser le nouveau standard OMS/IS 98/574 correspondant à de la GH recombinante pure. Un ajustement des valeurs seuils sera donc nécessaire, le facteur de conversion étant voisin de 0,6 (un seuil actuel de 3 µg/l deviendrait donc en principe 1,8 µg/l) (14).

2) Le dosage de l'IGF-I

Chez le sujet avec un déficit en GH acquis à l'âge adulte, le seul dosage d'IGF-I ne suffit pas pour départager les patients GHD et les sujets normaux. Cette valeur d'IGF-I reste en effet normale dans un très grand nombre de cas (15,16). Ceci reste vrai pour la détermination de l'IGF-I libre. Par contre, chez le sujet dont le déficit est congé-

nital ou a débuté durant l'enfance, la valeur d'IGF-I est généralement très basse et peut, dès lors, être considérée comme un bon critère diagnostique (16). Ainsi, l'association d'une valeur très basse d'IGF-I (< - 3 DS) et d'au moins 3 déficits hormonaux hypophysaires indique la présence d'une GHD sévère avec une probabilité de 99 % ! (16). La mesure des concentrations en IGFBP-3, la protéine porteuse principale de l'IGF-I, également dépendante des concentrations en GH, n'apporte pas d'aide supplémentaire au diagnostic d'AGHD (17, 18).

LE SYNDROME CLINIQUE AGHD

Les principales manifestations du syndrome de déficit en hormone de croissance de l'adulte sont résumées dans le tableau 2 et largement détaillées dans diverses études et revues consacrées à ce sujet (19-23). Notons que l'importance des symptômes et signes cliniques varient en fonction de l'âge, du sexe et de la sévérité de l'atteinte hypophysaire.

Tableau 2. – Principaux symptômes et caractéristiques de la déficience en GH de l'adulte (AGHD)

Symptômes	Signes cliniques et paracliniques	Biologie
Fatigue chronique	↑ Masse grasse	IGF-I normal ou ↓
Manque d'énergie et de résistance à l'effort	↓ Masse maigre et ↓ Masse musculaire	↓ sensibilité à l'insuline
Diminution de la transpiration	↓ Capacité à l'effort (VO2 max)	Profil lipidique athérogène
Intolérance au froid	Peau fine et sèche	↑ cholestérol total
Problèmes psycho-sociaux	↓ Masse osseuse (- 1 DS)	↑ cholestérol LDL
- anxiété et dépression	↓ Masse ventriculaire gauche	↓ cholestérol HDL
- labilité émotionnelle		↑ triglycérides
- manque de confiance en soi		↑ fibrinogène, hCRP
- isolement social - troubles du sommeil		et PAI-1

Sur le plan subjectif, les patients se plaignent souvent de fatigue chronique et surtout d'une fatigabilité accrue à l'effort physique ou intellectuel prolongé. Les troubles de la mémoire et/ou de la capacité de concentration sont fréquents, bien que leur étiologie puisse être plus complexe. Le patient GHD ressent une diminution de sa qualité de vie, de son « bien-être » psychologique et est généralement plus émotif, anxieux, voir dépressif. Un manque de confiance en soi, des difficultés relationnelles et un isolement social ont aussi été mis en relation avec le déficit en GH (24). Un questionnaire spécifique a été développé et validé, permettant d'évaluer le retentissement du déficit hormonal sur la qualité de vie du patient : le questionnaire « AGHDA-QOL » dont l'échelle va de 0 à 25, un score élevé traduisant une qualité de vie diminuée (25-26). Au Royaume-Uni, le remboursement d'un traitement par GH est actuellement conditionné non seulement par la démonstration univoque d'un déficit sévère en GH, mais aussi par l'établissement d'un mauvais score AGHDA-QOL initial et par la démonstration d'une amélioration significative après 6 mois de traitement (26).

Les principaux signes cliniques, biologiques et paracliniques concernent :

a) Des modifications de la composition corporelle (27-30) : diminution de la masse maigre d'environ 7-8 % en moyenne (- 4 kg) et de la masse musculaire en particulier ; augmentation de la masse grasse de 7-10 %, en moyenne plus importante chez les femmes (+ 3,5 kg) que chez les hommes (+ 2,5 kg), et concernant tant le tissu adipeux sous-

La déficience en hormone de croissance chez l'adulte (AGHD) : qui, comment et pourquoi traiter ? 103

cutané que viscéral ; diminution de la quantité d'eau extra-cellulaire et du volume plasmatique, en rapport avec une diminution des effets anti-natriurétiques de la GH. Ces effets sont observés quelle que soit la méthodologie utilisée (17) et s'accompagnent d'une diminution objective de la force musculaire et de la capacité maximale à l'effort (réduction de la VO₂ max de 18 à 28 % par rapport à la moyenne) (23, 31, 32).

b) La masse minérale osseuse (BMC) et la densité minérale osseuse (BMD) sont également diminuées en cas de GHD, d'environ une déviation standard (- 1 DS), et ce, à tous les sites habituellement examinés (colonne lombaire, hanche, radius distal) (33-35). L'atteinte osseuse est d'autant plus sévère que le début de la GHD a été précoce (36). Elle est corrélée au degré de déficit en GH (37) mais paraît similaire que le déficit en GH soit isolé ou accompagné d'autres déficits hypophysaires traités (35). Tant les marqueurs d'ostéoformation (ostéocalcine) que de résorption (pyridinolines) sont diminués chez le patient GHD et rapidement stimulés en cas de traitement par GH, en rapport avec des effets à la fois directs et indirects (*via* la production paracrine d'IGF-I) de la GH sur les chondrocytes, les ostéoblastes et les ostéoclastes (38). Le déficit sévère en GH est également associé à un risque fracturaire augmenté de 2 fois dans les deux sexes (39-40).

c) Le système cardio-vasculaire : le retentissement d'une déficience en GH sur ce système a été revu en détails précédemment et est également lié à la précocité et à l'importance du déficit hormonal (20, 41-42). Les études chez les patients AGHD objectivent le plus souvent (mais pas systématiquement !) une diminution de la masse ventriculaire gauche et de l'épaisseur du septum interventriculaire, ainsi qu'une diminution de la fraction d'éjection (fonction systolique), principalement à l'effort.

d) Divers paramètres de risque cardio-vasculaires peuvent également être affectés en cas d'AGHD (20, 23, 43-45) : le profil lipidique est en moyenne modérément athérogène avec une augmentation du cholestérol total et LDL, une diminution du cholestérol-HDL, et une augmentation des triglycérides, y compris au sein des particules LDL petites et denses (43) ; on peut noter aussi une légère augmentation du fibrinogène, de la CRP ultrasensible et de l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène ou PAI-1, ainsi qu'une insulino-résistance, paradoxale puisque l'hormone de croissance exerce elle-même des effets anti-insuliniques. Cette insulino-résistance a cependant été bien objectivée, y compris par des études de clamp insulinique, et est probablement liée à l'augmentation de l'adiposité viscérale (46, 47). Les données concernant la pression artérielle sont contradictoires (44, 48), mais l'épaisseur intima-media au niveau des carotides (un marqueur précoce d'athérosclérose) est généralement augmentée (48). Ces anomalies ne sont pas sans évoquer les caractéristiques d'un syndrome métabolique et il n'est pas exclu que certains mécanismes soient communs aux deux pathologies.

En rapport avec ces diverses complications, surtout métaboliques et cardio-vasculaires, le risque de mortalité paraît augmenté chez les sujets adultes avec déficit prolongé et non traité en hormone de croissance. Cette mortalité accrue, principalement d'ordre cardio- et cérébro-vasculaire, a d'abord été mise en évidence dans une étude épidémiologique suédoise réalisée chez des patients souffrant d'hypopituitarisme traité pour les autres déficits hormonaux (49). Plusieurs autres études ont confirmé ces résultats (50-51), mais il faut signaler que d'autres facteurs tels la pathologie sous-jacente (crâniopharyngiome,...), l'utilisation antérieure d'une radiothérapie crânienne, ou l'inadéquation des autres traitements hormonaux substitutifs jouent certainement aussi un rôle important sur l'excès de mortalité objectif chez ces patients (52, 53). Néanmoins, l'espérance de vie paraît significativement diminuée même en cas de déficit congénital

isolé (et non traité) en hormone de croissance (54). De plus, des données préliminaires toutes récentes, obtenues chez un grand nombre de patients traités par GH durant plusieurs années, montrent que le risque de mortalité est normal dans cette population, pour autant que l'IGF-I soit normalisé (55).

LES BÉNÉFICES DU TRAITEMENT PAR GH CHEZ L'ADULTE

Au cours des deux dernières décades, de très nombreuses études cliniques (plus de 500 recensées dans la base de données Pubmed®) – dont certaines considérées comme « à long terme » (10 ans) – ont été consacrées aux effets d'un traitement substitutif par hormone de croissance chez les patients avec syndrome AGHD. Les premières études ont utilisé des doses relativement importantes de GH, basées sur celles utilisées chez l'enfant (20 à 25 µg/kg/jour) (3-5). Si elles ont démontré rapidement des effets bénéfiques indiscutables, elles ont également conduit à de nombreux effets secondaires. Les études ultérieures ont dès lors utilisé des doses nettement moindres (de l'ordre de 5 à 15 µg/kg/jour) permettant de traiter les patients de manière prolongée en tenant compte de la sensibilité variable des individus à l'hormone, dépendante de l'âge, du sexe, et diverses caractéristiques à l'état basal (56). Ces études permettent aujourd'hui une vision clarifiée des rapports bénéfiques / [coût + risques] du traitement par GH chez l'adulte. Les principaux effets objectivés sont résumés ci-après et en général corrigent les anomalies observées dans le syndrome AGHD (cf. supra).

A) EFFETS SUR LA COMPOSITION CORPORELLE

L'hormone de croissance a des actions anabolisantes, lipolytiques et anti-natriurétiques. Toutes les études montrent de manière consistante sous traitement par GH une augmentation de la masse maigre et musculaire (au total + 3 à 5 kg), une diminution de la masse grasse sous-cutanée et plus encore viscérale (au total - 4 à 6 kg), et une augmentation du contenu hydrique de l'organisme (3-5, 20-23, 30, 57). Ces effets sont rapides, survenant en général pendant les trois premiers mois du traitement et ils se maintiennent à long terme, même si le traitement ne peut prévenir complètement les modifications de composition corporelle habituellement liées au vieillissement du sujet, notamment la prise de poids et le gain absolu de masse grasse (58-61). Le périmètre abdominal et le rapport taille/hanche diminuent sous traitement, et la force musculaire augmente parallèlement au gain de masse maigre, surtout en cas de début infantile de la GHD (36). Certaines études ont montré que ces modifications sont plus marquées chez l'homme que chez la femme (62-63) mais tout récemment Beauregard et al ont montré des effets très significatifs de la GH même à faible dose sur le tissu adipeux viscéral chez la femme (64).

B) EFFETS DE LA GH SUR LA MASSE OSSEUSE

Les effets positifs du traitement par GH sur la masse osseuse et la densité minérale osseuse (DMO) des patients AGHD sont indéniables mais ne sont généralement objectivés qu'après 18 à 24 mois de traitement (63, 65-67). Durant la première année sous GH, on observe même d'abord une diminution de la masse osseuse à six mois, en rapport avec une augmentation d'environ 2 % de l'espace de remodelage osseux, avant d'observer une augmentation progressive du contenu minéral osseux, qui devient habituellement significative après deux ans de traitement (63). À nouveau, les effets observés sur la DMO sont plus marqués chez les patients avec GHD à début infantile (36) et sont plus importants chez l'homme que chez la femme (63, 66, 68). Les études observationnelles à long terme montrent que ces effets bénéfiques de la GH sur la masse

La déficience en hormone de croissance chez l'adulte (AGHD) : qui, comment et pourquoi traiter ? 105

osseuse et la DMO se maintiennent au cours du temps, avec un effet maximum observé après 7 à 10 ans de traitement (61, 66).

Malgré ces effets bénéfiques sur la minéralisation osseuse, il est malheureusement beaucoup moins évident actuellement que le traitement substitutif prolongé de l'AGHD permet de réduire *in fine* le risque de fracture (40, 69) et de futures études sur ce paramètre socio-économiquement important sont attendues avec impatience.

C) EFFETS DE LA GH SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

De manière générale, le traitement prolongé par GH permet d'améliorer plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire, notamment le profil lipidique avec une réduction consistante des cholestérol total et LDL, et une augmentation plus inconstante du cholestérol HDL (70). Ces effets persistent et même s'accroissent au cours des dix premières années du traitement, et la réponse du cholestérol HDL semble à nouveau être meilleure chez l'homme que chez la femme (60, 61). Le traitement hormonal peut également corriger les altérations observées pour d'autres paramètres de risque cardio-vasculaire (hCRP, IL-6, PAI-1...) et diminuer l'épaisseur intima-media des artères carotides chez les sujets avec AGHD (71, 72).

Les effets sur le métabolisme glucidique sont plus complexes. À court terme, un traitement par hormone de croissance, surtout à fortes doses, peut aggraver l'insulino-résistance du sujet traité et éventuellement provoquer ou décompenser un diabète de type 2 latent (70). Ainsi, une augmentation de la fréquence de diabète de type 2 a été observée chez des enfants traités par GH à fortes doses, notamment pour syndrome de Turner (73). Ce risque semble toutefois beaucoup plus faible chez les sujets adultes traités à plus faibles doses, sauf s'il existe des facteurs prédisposants, comme une obésité ou une intolérance glucidique au départ (56, 74). De plus, après quelques années de traitement, l'insulino-résistance s'améliore paradoxalement, probablement suite aux modifications favorables de la composition corporelle (56), et les concentrations en HbA1c diminuent significativement (60). À long terme, les modifications du métabolisme glucidique sont donc plutôt favorables.

Les effets de la GH sur la structure et la fonction cardiaque ont été revus par Maison et Chanson (75). Les effets varient selon les études en fonction de la population étudiée (début infantile ou tardif, âge, sexe...), de la dose et de la durée du traitement. Les effets les plus consistants sont une augmentation de la masse ventriculaire gauche et de l'épaisseur du septum interventriculaire, du diamètre télédiastolique du VG et du volume de sang éjecté à chaque systole. Il en résulte une amélioration du fonctionnement cardiaque qui peut contribuer à l'augmentation des performances physiques du sujet traité (76). Quelques cas exceptionnels d'amélioration spectaculaire d'insuffisance cardiaque sous GH ont aussi été rapportés (77).

D) EFFETS DE LA GH SUR LA QUALITÉ DE VIE

Une amélioration significative de la sensation de bien-être et de la qualité de vie en général est observée sous traitement par GH dans la plupart des études, surtout celles utilisant un questionnaire spécifiquement désigné pour analyser les anomalies rencontrées dans l'AGHD (20, 21, 30, 78-80). Cette amélioration subjective est cependant très variable d'un individu à l'autre et est probablement le facteur de motivation le plus important pour poursuivre ou non le traitement par GH à long terme. L'amélioration sera d'autant plus importante que la qualité de vie est altérée au départ (81), ce qui quelque part justifie les critères de traitement au Royaume-Uni (avoir au départ

un score AGHDA-QoL élevé et démontrer une amélioration de ce score après six mois de traitement). Les effets de la GH sur la qualité de vie sont également dépendants du sexe (plus marqués chez la femme que chez l'homme) et du type de GHD (plus marqués dans les formes à début adulte qu'infantile).

Il faut cependant veiller à bien différencier les effets du traitement par la GH sur la qualité de vie (évaluation subjective par le sujet de sa vie actuelle basée sur sa fonction psychologique), sur la sensation de bien-être (fonction également mentale) et sur l'état de santé global (dépendant plus du fonctionnement physique). Une méta-analyse publiée en 2005 a montré que les effets de la GH sont modestes sur la qualité de vie et l'état de santé, et plus marqués sur le bien-être de l'individu (82). D'autre part, une étude belge multicentrique (83) a démontré que le traitement par GH est associé à une réduction significative des périodes d'arrêt de travail (de 25 à 7 jours par an en moyenne après deux ans), ainsi qu'à une diminution de moitié du taux d'hospitalisation annuel (de 15 à 7 %). Ceci démontre indirectement une amélioration de l'état de santé global des sujets AGHD traités et est important à considérer en terme de coût socio-économique.

LES PROBLÈMES POTENTIELS LIÉS AU TRAITEMENT PAR GH CHEZ L'ADULTE

Si le traitement par hormone de croissance de l'adulte a d'incontestables effets bénéfiques, il peut aussi poser divers problèmes à court ou long terme qui peuvent amener le médecin ou le patient à interrompre le traitement (voir à ne jamais le commencer !).

A) EFFETS SECONDAIRES

La plupart des effets secondaires s'observent dès le début du traitement par GH, sont liés à la dose utilisée en regard de la sensibilité du sujet traité, et résultent des effets anti-natriurétiques de l'hormone : œdèmes des membres inférieurs, prise de poids par rétention hydro-saline, arthralgies ou myalgies, paresthésies des extrémités, syndrome du canal carpien (22, 56). Ils s'observent chez 5 à 20 % des patients, sont plus fréquents chez les femmes, les sujets âgés, les patients obèses ou anciennement acromégaliques, et chez ceux avec début tardif de la GHD (84). Ils sont réversibles après arrêt du traitement ou diminution de la dose utilisée. On peut aussi observer parfois l'apparition d'une gynécomastie sous traitement.

Pour éviter ces effets secondaires, il est recommandé actuellement de débiter un traitement chez l'adulte avec des doses très faibles de GH (0,2 à 0,3 mg par jour, voir même 0,1 mg/jour chez les personnes âgées) et d'ajuster ensuite progressivement la dose en fonction de la réponse subjective de l'individu et de ses concentrations en IGF-I (6, 56, 85).

B) RISQUES ET CONTRE-INDICATIONS DU TRAITEMENT

Un grand nombre des patients souffrant d'AGHD ont des antécédents de macroadénome hypophysaire, de tumeur de la région sellaire (crâniopharyngiome par exemple) ou de pathologie maligne, soit un cancer du système nerveux central, soit une hémopathie maligne. Il est donc pertinent de redouter qu'un traitement par hormone de croissance chez ces patients puisse favoriser une récurrence de l'affection initiale, voir un autre cancer, vu les effets mitogéniques connus de la GH et de l'IGF-I. Cependant, les études de surveillance disponibles à ce jour chez les patients adultes (comme celles effectuées à partir des bases de données KIMS ou HYPOCCS regroupant plus de 10 000 patients traités) ne montrent pas d'augmentation d'incidence de

La déficience en hormone de croissance chez l'adulte (AGHD) : qui, comment et pourquoi traiter ? 107

nouveau cancer (à l'exception peut-être du carcinome basocellulaire de la peau chez les individus prédisposés), ni de récurrence accrue de la tumeur pré-existante (56, 86, 87). Toutefois, par mesure de prudence, la présence d'une affection maligne active ou d'une tumeur hypophysaire en croissance constituent de principe une contre-indication à l'instauration du traitement par GH, au moins tant que la situation n'est pas contrôlée. Dans le même esprit, il faut veiller à ne pas sur-traiter les patients et maintenir les valeurs d'IGF-I en dessous de la limite supérieure des valeurs normales pour l'âge (56).

Le risque de développer ou aggraver un diabète de type 2 a déjà été discuté et est surtout présent en cas de facteur de risque pré-existant. Une surveillance glycémique est de mise sous traitement par GH, surtout si le patient est obèse et/ou a un syndrome métabolique au départ (6, 56). Un diabète déséquilibré constitue une contre-indication temporaire à débiter le traitement par GH, le temps qu'un meilleur contrôle glycémique soit obtenu.

C) LES INTERACTIONS HORMONALES

L'instauration d'un traitement par hormone de croissance chez un patient insuffisant hypophysaire a des répercussions sur les autres traitements hormonaux substitutifs. Ainsi, la GH favorise la déiodination de T_4 en T_3 et entraîne dès lors une diminution des concentrations de T_4 libre, ce qui peut soit démasquer une hypothyroïdie centrale non traitée, soit nécessiter une majoration de la dose quotidienne de thyroxine pour rendre le patient parfaitement euthyroïdien (88-90).

De même, la GH influence le métabolisme du cortisol en réduisant l'activité de la 11-hydroxystéroïde-déshydrogénase (HSD) de type 1, qui transforme la cortisone inactive en cortisol actif. Cet effet pourrait amener à une augmentation des besoins en hydrocortisone (56, 91).

Enfin, un traitement oral par estrogènes induit une résistance accrue aux effets de la GH et augmente donc la dose efficace de l'hormone (92). Un traitement estrogénique percutané n'a pas ces effets et doit donc être favorisé chez ces patientes, ne serait-ce que pour des motifs économiques.

D) LE PROBLÈME DE LA COMPLIANCE

Le traitement par hormone de croissance est en principe un traitement chronique de très longue durée, nécessitant une auto-injection sous-cutanée quotidienne de l'hormone par le patient. Même si les modalités du traitement se sont aujourd'hui fortement simplifiées, grâce notamment à la mise à disposition d'une hormone déjà solubilisée et de stylos faciles d'emploi, la compliance au traitement à long terme reste un problème, surtout si le patient ne ressent pas d'effet bénéfique évident. En pratique courante, on peut estimer qu'environ 20 à 30 % des patients traités vont à un moment donné arrêter leur traitement, définitivement ou de manière prolongée, rendant difficile l'évaluation objective des effets réels de la thérapeutique. Il a été démontré, en effet, que les effets bénéfiques du traitement, notamment sur la composition corporelle, disparaissent assez rapidement après interruption du traitement (93).

CONCLUSIONS

La réalité d'un syndrome de déficience en hormone de croissance chez l'adulte est aujourd'hui bien établie et ses conséquences méritent que le clinicien endocrinologue s'y intéresse et se pose la question : « mon patient pourrait-il bénéficier d'un traitement par hormone de croissance ? ». Si le diagnostic de GHD sévère est clairement établi, s'il existe

bien des anomalies potentiellement réversibles sous traitement par GH, et en l'absence de contre-indication évidente, un essai thérapeutique paraît justifié dans la plupart des cas.

Le traitement sera commencé à faibles doses et progressivement adapté en quelques mois, en fonction de l'efficacité et de la tolérance qui est individuelle. L'objectif est d'obtenir une concentration en IGF-I située dans la moitié supérieure de l'intervalle normal pour l'âge et le sexe, idéalement comprise entre la médiane et + 1 DS. Le patient sera ensuite suivi régulièrement, pour objectiver les effets bénéfiques attendus, exclure d'éventuels effets secondaires, et l'encourager à poursuivre son traitement chronique tout en adaptant si nécessaire les doses de GH et des autres traitements hormonaux.

Il n'existe malheureusement pas de facteur prédictif évident de la réponse thérapeutique globale chez un individu donné. En l'absence d'effet clinique évident, ou si le rapport bénéfices / [coût + risques] ne paraît pas avantageux, il est légitime d'interrompre le traitement après quelques mois, tout en sachant que de futures études analysant les effets du traitement par GH à long terme sur le risque de fracture, la morbidité cardio-vasculaire et la mortalité en général pourraient encore « changer la donne » au cours des prochaines années.

**Service d'Endocrinologie et Nutrition
Cliniques Universitaires Saint Luc
Université Catholique de Louvain
1200 Bruxelles**

Adresse pour la correspondance : Pr. Dominique Maiter, Service d'endocrinologie et nutrition Cliniques Universitaires Saint Luc, Avenue Hippocrate 54, B 1200 Bruxelles, Belgique

Tél. : + 32-2-764.54.75. **Fax :** + 32-2-764.54.18. **e-mail :** dominique.maiter@uclouvain.be

**ADULT GROWTH HORMONE DEFICIENCY (AGHD):
WHOM, WHY AND HOW TO TREAT ?**

by **Dominique MAITER** and **Orsalia ALEXOPOULOU** (Bruxels, Belgium)

Service d'Endocrinologie et Nutrition. Cliniques Universitaires Saint Luc.
Université Catholique de Louvain. 1200 Bruxelles

ABSTRACT

Adult growth hormone deficiency is nowadays a recognized clinical condition and GH replacement therapy for adults with hypopituitarism has become an established modality in western countries. Based on the experience gained over the last two decades, new questions now arise : should all GH-deficient adults be treated ? What are the optimal GH dose and duration of treatment ? What are the long-term benefits, specially on cardio-vascular morbidity and mortality ? If the diagnosis of severe GHD is clearly established and in the absence of a known contra-indication (active cancer, uncontrolled diabetes...), a therapeutic trial is legitimate in the majority of the patients. GH replacement therapy will have several favourable effects on body composition, muscle strength, the cardiovascular system, bone mass, quality of life and psychological well-being, the latter effects being more variable. Treatment should be started at low doses to avoid possible side-effects related to fluid retention, and progressively titrated over 3-6 months against serum IGF-I concentration, clinical response and individual sensitivity. There is unfortunately no well-validated predictor of the individual therapeutic response and decision to continue GH therapy over years will depend on the benefit/[cost + risk] ratio and, above all, on the patient's motivation.

Key words : growth hormone deficiency, hypopituitarism, hormonal treatment.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Raben M.S.** : Preparation of growth hormone from pituitaries of man and monkey. *Science* 1957, **125** : 883-884. – **2. Raiti S.** : Human growth hormone and Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Intern Med* 1985, **103** : 288-289. – **3. Jorgensen J.O., S.A. Pedersen, L. Thuesen et al** : Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989, **1** : 1221-1225. – **4. Salomon F., R.C. Cuneo, R. Hesp et al** : The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989, **321** : 1797-1803. – **5. Edén S., B.A. Bengtsson, J. Oscarsson** : Effects of growth hormone on body composition and metabolism. *Acta Paediatr Scand* 1990, (suppl) **367** : 14-9. – **6. Ho K.K.** : 2007 GH deficiency Consensus Workshop Participants : Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II : a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007, **157** : 695-700. – **7. Vance M.L., N. Mauras** : Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 1999, **341** : 1206-1216. – **8. Hernandez L.M., P.D. Lee, C. Camacho-Hubner** : Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary* 2007, **10** : 351-357. – **9. Pfaffle R., O. Blanckenstein, S. Wuller et al** : Idiopathic growth hormone deficiency : a vanishing diagnosis? *Horm Res* 2000, **53** (suppl 3) : 1-8. – **10. Quentien M.H., A. Barlier, J.L. Franc et al** : Pituitary transcription factors : from congenital deficiencies to gene therapy. *J Neuroendocrinol* 2006, **18** : 633-642. – **11. Agha A., C.J. Thompson** : Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, **64** : 481-488. – **12. Steffens M., V. Beauloye, B. Brichard et al** : Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 Apr, 21. [Epub ahead of print]. – **13. Radovick S, S. DiVall** : Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 1195-1200. – **14. T. Toshiaki, T. Katsuhiko, S. Akira et al** : A nationwide attempt to standardize growth hormone assays. *Horm Res* 2005, **64** (suppl 2) : 6-11. – **15. Aimaretti G., G. Corneli, R. Baldelli et al** : Diagnostic reliability of a single IGF-I measurement in 237 adults with total anterior hypopituitarism and severe GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003, **59** : 56-61. – **16. Kwan A.Y., M.L. Hartman** : IGF-I measurements in the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Pituitary* 2007, **10** : 151-157. – **17. Ghigo E., G. Aimaretti, G. Corneli** : Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2008, **18** : 1-16. – **18. Marzullo P., C. Di Somma, K.L. Pratt et al** : Usefulness of different biochemical markers of the insulin-like growth factor (IGF) family in diagnosing growth hormone excess and deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 3001-3008. – **19. de Boer H., G.J. Blok, E.A. Van der Veen** : Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995, **16** : 63-86. – **20. Carroll P.V., E.R. Christ, B.A. Bengtsson et al** : Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement : a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 382-395. – **21. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency** : Summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 379-381. – **22. Molitch M.E., D.R. Clemmons, S. Malozowski et al** : Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 1621-1634. – **23. Chanson P.** : Déficit en hormone de croissance chez l'adulte. Traitement, pp 898-906. In : Chanson P, J. Young (Eds). *Traité d'Endocrinologie. Médecine-Sciences Flammarion*, Paris, 2007. – **24. Rosen T., L. Wiren, L. Wilhelmssen et al** : Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994, **40** : 111-116. – **25. Wirén L., D. Whalley, S. McKenna et al** : Application of a disease-specific, quality-of-life measure (QoL-AGHDA) in growth hormone-deficient adults and a random population sample in Sweden : validation of the measure by rasch analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, **52** : 143-152. – **26. Koltowska-Hägström M., S. Hebbest, A.F. Mattsson et al** : Quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA) : comparison of normative reference data for the general population of England and Wales with results for adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Horm Res* 2005, **64** : 46-54. – **27. de Boer H., G.J. Blok, H.J. Voerman HJ et al** : Body composition in adult growth hormone-deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **75** : 833-837. – **28. Rosen T., I. Bosaeus, J. Tolli et al** : Increased body fat mass and decreased extracellular fluid volume in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993, **38** : 63-71. – **29. Binnerts A., P. Deurenberg, G.R. Swart et al** : Body composition in growth hormone-deficient adults. *Am J Clin Nutr* 1992, **55** : 918-923. – **30. Bengtsson B.A., S. Edén, L. Lonn et al** : Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **76** : 309-317. – **31. Cuneo R.C., F. Salomon, C.M. Wiles et al** : Skeletal muscle performance in adults with growth hormone deficiency. *Horm Res* 1990, **33** (suppl 4) : 55-60. – **32. Jorgensen J.O., S.A. Pedersen, L. Thuesen et al** : Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989, **1** : 1221-1225. – **33. Holmes S.J., G. Economou, R.W. Whitehouse et al** : Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **8** : 669-674. – **34. Johansson A.G., P. Burman, K. Westermark et al** : The bone mineral density in acquired growth hormone deficiency correlates with circulating levels of insulin-like growth factor I. *J Intern Med* 1992, **232** : 447-452. – **35. Kaufman J.M., P. Taelman, A. Vermeulen et al** : Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **74** : 118-123. – **36. Koranyi J., J. Svensson, G. Gotherstrom et al** : Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in

adults with GH deficiency of childhood or adulthood onset : a comparative, prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 4693-4699. – **37. Colao A., C. Di Somma, R. Pivonello et al** : Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 1919-1924. – **38. Ohlsson C., B.A. Bengtsson, O.G. Isaksson et al** : Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 1998, **19** : 55-79. – **39. Rosen T., L. Wilhelmsen, K. Landin-Wilhelmsen et al** : Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997, **137** : 240-245. – **40. Wuster C., R. Abs, B.A. Bengtsson et al** : The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2001, **16** : 398-405. – **41. Colao A., P. Marzullo, C. Di Somma et al** : Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001, **54** : 137-154. – **42. Colao A., C. Di Somma, A. Cuocolo et al** : The severity of growth hormone deficiency correlates with the severity of cardiac impairment in 100 adult patients with hypopituitarism : an observational, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 5998-6004. – **43. Christ E.R., M.H. Cummings, M. Stolinski et al** : Low-density lipoprotein apolipoprotein B100 turnover in hypopituitary patients with GH deficiency : a stable isotope study. *Eur J Endocrinol* 2006, **154** : 459-466. – **44. Rosen T., S. Eden, G. Larson et al** : Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993, **129** : 195-200. – **45. Johansson J.O., K. Landin, L. Tengborn et al** : High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arterioscler Thromb* 1994, **14** : 434-437. – **46. Hew F.L., M. Koschmann, M. Christopher et al** : Insulin resistance in growth hormone-deficient adults : defects in glucose utilization and glycogen synthase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 555-564. – **47. Johansson J.O., J. Fowelin, K. Landin et al** : Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism* 1995, **44** : 1126-1129. – **48. Markussis V., S.A. Beshyah, C. Fisher et al** : Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet* 1992, **340** : 1188-1192. – **49. Rosen T., B.A. Bengtsson** : Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990, **336** : 285-288. – **50. Bates A.S., W. Van't Hoff, P.J. Jones et al** : The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 1169-1172. – **51. Bulow B., L. Hagmar, Z. Mikoczy et al** : Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997, **46** : 75-81. – **52. Isley W.L.** : Growth hormone therapy for adults : not ready for prime time? *Ann Intern Med* 2002, **137** : 190-196. – **53. Tomlinson J.W., N. Holden, R.K. Hills et al** : Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands prospective hypopituitary study group. *Lancet* 2001, **357** : 425-431. – **54. Besson A., S. Salemi, S. Gallati et al** : Reduced longevity in untreated patients with isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88** : 3664-3667. – **55. Gaillard R.C., A.F. Mattsson, M. Koltowska-Hagstrom et al** : IGF-I during GH replacement therapy is an independent factor associated with reduced mortality in adult GH deficient patients : results from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *90th Annual Meeting of the Endocrine Society (San Francisco)* 2008, OR41-2. – **56. Nilsson A.G., J. Svensson, G. Johansson** : Management of growth hormone deficiency in adults. *Growth Horm IGF Res* 2007, **17** : 441-462. – **57. Hoffman A.R., J.E. Kuntze, J. Baptista et al** : Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency : effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 2048-2056. – **58. Chrisoulidou A., S.A. Beshyah, O. Rutherford et al** : Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 3762-3769. – **59. Gotherstrom G., J. Svensson, J. Koranyi et al** : A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults : sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 4657-4665. – **60. Gotherstrom G., B.A. Bengtsson, I. Bosaeus et al** : A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 1442-1445. – **61. Arwert L.I., J.C. Roos, P. Lips et al** : Effects of 10 years of growth hormone (GH) replacement therapy in adult GH-deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, **63** : 310-316. – **62. Burman P., A.G. Johansson, A. Siegbahn et al** : Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 550-555. – **63. Bex M., R. Abs, D. Maiter et al** : The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency : a 2-year open randomized controlled multicenter trial. *J Bone Miner Res* 2002, **17** : 1081-1094. – **64. Beau-regard C., A.L. Utz, A.E. Schaub et al** : Growth hormone decreases visceral fat and improves cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism : a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 2063-2071. – **65. Cuneo R.C., S. Judd, J.D. Wallace et al** : The Australian Multicenter Trial of Growth Hormone (GH) Treatment in GH-Deficient Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 107-116. – **66. Gotherstrom G., B.A. Bengtsson, I. Bosaeus et al** : Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2007, **156** : 55-64. – **67. Johansson A.G., E. Lindh, W.F. Blum et al** : Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 44-48. – **68. Johansson A.G., B.E. Engstrom, S. Ljunghall et al** : Gender differences in the effects of long term growth hormone (GH) treatment on bone in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 2002-2007. – **69. Mazziotti G., A. Bianchi, S. Bonadonna et al** : Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with GH deficiency : influence of GH replacement therapy. *J Bone Miner Res* 2006, **21** : 520-528. – **70. Maison P., S. Griffin, M. Nicoue-Beglah et al** : Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults : a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 2192-2199. – **71. Sessimo G., B.M. Biller, J. Llevadot et al** : Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovas-

La déficience en hormone de croissance chez l'adulte (AGHD) : qui, comment et pourquoi traiter ? 111

cular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2000, **133** : 111-122. – **72. Borson-Chazot F., A. Serusclat, Y. Kalfallah et al** : Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 1329-1333. – **73. Curfield W.S., P. Wilton, H. Benmarker et al** : Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000, **355** : 610-613. – **74. Monson J.P., B.A. Bengtsson, R. Abs et al** : Can growth hormone therapy cause diabetes? KIMS Strategic Committee. *Lancet* 2000, **355** : 1728-1729. – **75. Maison P., P. Chanson** : Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency : a meta-analysis. *Circulation* 2003, **108** : 2648-2652. – **76. Colao A., C. Di Somma, A. Cuocolo et al** : Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 1874-1881. – **77. Tritos N.A., P.G. Danias** : Growth hormone therapy in congestive heart failure due to left ventricular systolic dysfunction : a meta-analysis. *Endocr Pract* 2008, **14** : 40-49. – **78. Burman P., J.E. Broman, J. Hetta et al** : Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency : response to treatment with recombinant human GH in a placebo- controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80** : 3585-3590. – **79. Attanasio A.F., S.W. Lamberts, A.M. Matranga et al** : Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 82-88. – **80. Koltowska-Haggstrom M., A.F. Mattsson, J.P. Monson et al** : Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol* 2006, **155** : 109-119. – **81. Murray R.D., S.M. Shalet** : Adult growth hormone replacement : lessons learned and future direction. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87** : 4427-4428. – **82. Deijen J.B., L.I. Arwert, J. Witlox et al** : Differential effects sizes of growth hormone deficient patients : a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2005, **3** : 63-68. – **83. Verhelst J., R. Abs, M. Vandeweghe et al** : Two years of replacement therapy in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997, **47** : 485-494. – **84. Holmes S.J., S.M. Shalet** : Which adults develop side-effects of growth hormone replacement? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995, **43** : 143-149. – **85. Drake W.M., D. Coyte, C. Camacho-Hubner et al** : Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 3913-3919. – **86. Chung T.T., J. Evanson, D. Walker et al** : Safety of GH replacement in hypopituitary patients with nonirradiated pituitary and peripituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, **68** : 965-969. – **87. Monson J.P.** : Long-term experience with GH replacement therapy : efficacy and safety. *Eur J Endocrinol* 2003, **148** (suppl 2) : S9-14. – **88. Porretti S., C. Giavoli, C. Ronchi et al** : Recombinant human GH replacement therapy and thyroid function in a large group of adult GH-deficient patients : when does L-T(4) therapy become mandatory? *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87** : 2042-2045. – **89. Jorgensen J.O.L., S.A. Pedersen, P. Laurberg et al** : Effects of growth hormone therapy on thyroid function of growth hormone-deficient adults with and without concomitant thyroxine-substituted central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, **69** : 1127-1132. – **90. Maiter D., O. Alexopoulou** : Insuffisance thyroïdienne. Diagnostic et traitement, pp 913-917. In : Chanson P., J. Young (Eds). *Traité d'Endocrinologie. Médecine-Sciences Flammarion*, Paris, 2007. – **91. Giavoli C., R. Libe, S. Corbetta et al** : Effect of recombinant human growth hormone (GH) replacement on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 5397-5401. – **92. Cook D.M., W.H. Ludlam, M.B. Cook** : Route of estrogen administration helps to determine growth hormone (GH) replacement dose in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 3956-3960. – **93. Biller B.M., G. Sesmilo, H.B. Baum et al** : Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration : differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 970-976.