

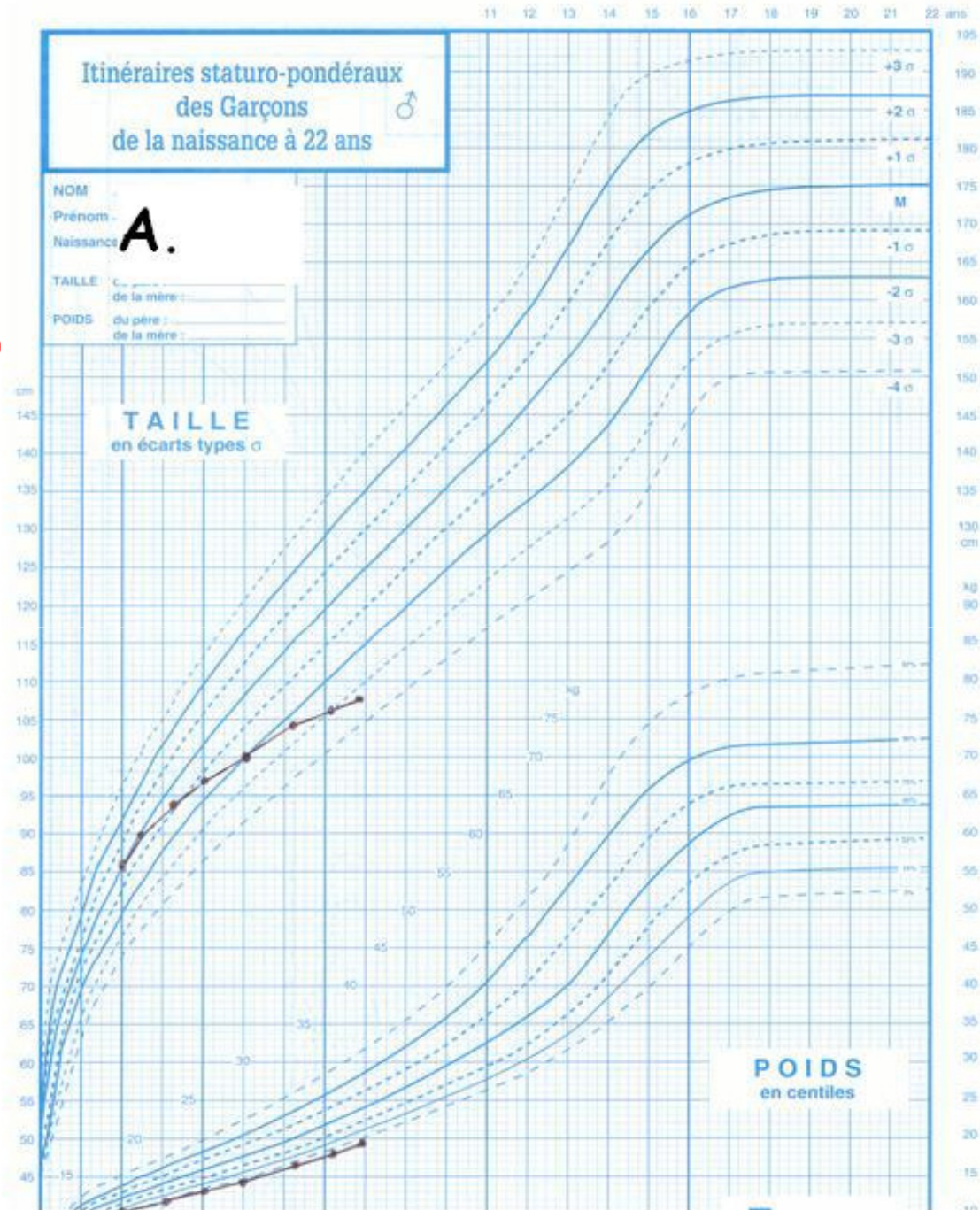
Hormone de croissance

Une conquête médicale
De la physiologie à la biologie moléculaire

Un « terrible médicament »

Raphaël Rappaport
Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris

GHD



GH une hormone « historique »

- **Extraction hypophysaire: spécificité**
- GH circulante: son dosage par RIA: Diag
- **Resistance à la GH (Laron)**
- Croissance: pas d'effet direct sur le cartilage de croissance
- **Naissance de la Somatomédine / IGF1**
- Traitement par hGH et GH recombinante: une ère thérapeutique « infinie »
- **Aujourd'hui « des questions »**



1957

Preparation of growth hormone
from pituitaries of man and
monkey.

RABEN MS.Science. 1957 May

Treatment of a pituitary dwarf
with human
growth hormone

RABEN MS.

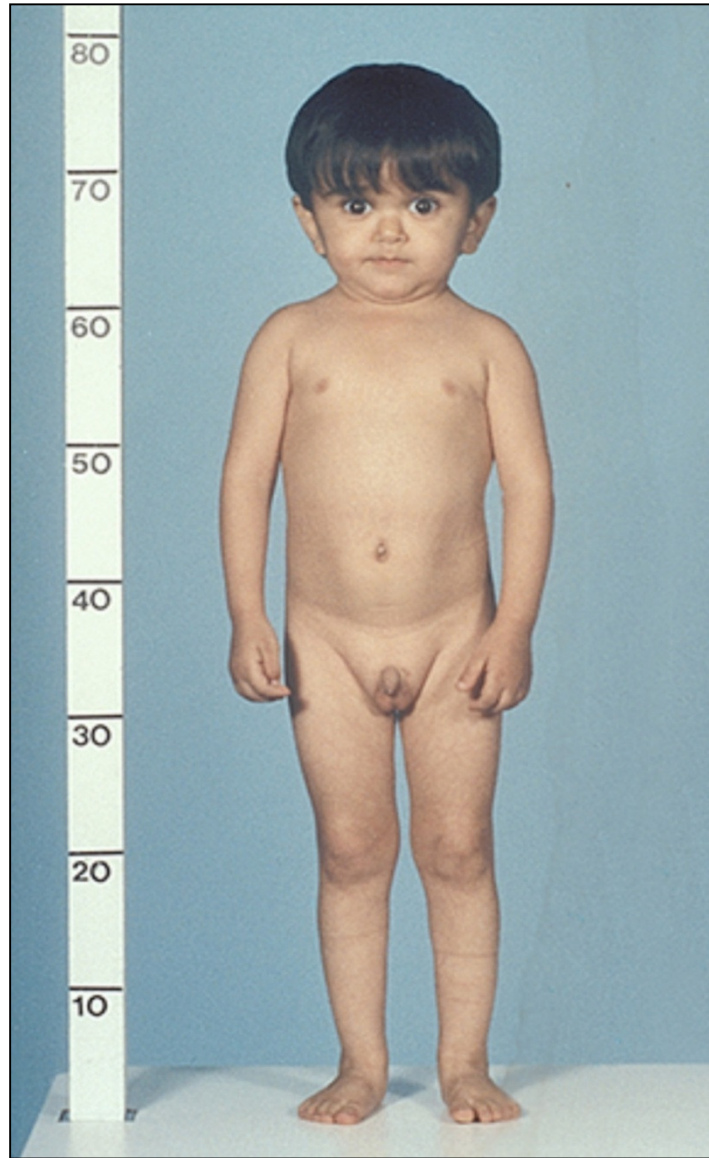
J Clin Endocrinol Metab. 1958

GH une hormone « historique »

- **Extraction hypophysaire: spécificité**
- **GH circulante: son dosage par RIA: Diag**
- **Resistance à la GH (Laron)**
- **Croissance: pas d'effet direct sur le cartilage de croissance**
- **Naissance de la Somatomédine / IGF1**
- **Traitement par hGH et GH recombinante: une ère thérapeutique « infinie »**
- **Aujourd'hui « des questions »**

GH une hormone « historique »

- **Extraction hypophysaire: spécificité**
- **GH circulante: son dosage par RIA: Diag**
- **Resistance à la GH (Laron)**
- Croissance: pas d'effet direct sur le cartilage de croissance
- **Naissance de la Somatomédine / IGF1**
- Traitement par hGH et GH recombinante: une ère thérapeutique « infinie »
- **Aujourd'hui « des questions »**



GH une hormone « historique »

- **Extraction hypophysaire: spécificité**
- GH circulante: son dosage par RIA: **Diag**
- **Resistance à la GH (Laron)**
- **Croissance: pas d'effet direct sur le cartilage de croissance**
- Naissance de la Somatomédine / IGF1
- Traitement par hGH et GH recombinante: une ère thérapeutique « infinie »
- Aujourd'hui « des questions »

GH une hormone « historique »

- **Extraction hypophysaire: spécificité**
- **GH circulante: son dosage par RIA: Diag**
- **Resistance à la GH (Laron)**
- **Croissance: pas d'effet direct sur le cartilage de croissance**
- **Naissance de la Somatomédine / IGF1**
- **Traitement par hGH recombinante: une ère thérapeutique « infinie »**
- **Aujourd'hui « des questions »**

Un formidable moteur de recherche ...

- **Anticorps et efficacité**
- **Résistance à la GH**
- **Mode d'action de la GH : récepteur**
- **Somatomédine / IGF 1**

1956 **GH extractive** à partir d'hypophyses humaines

1960 hGH extractive en France

1973 Création de France-Hypophyse: distribution nationale des GH extractives

1973-1985 Traitement de l'insuffisance hypophysaire
objectif: **croissance staturale** 1973-1985

1985 **Creutzfeldt – Jakob**: catastrophe thérapeutique

de la GH extractive au Prion ...

- **Maladie de C-J encephalopathies spongiformes 1920**
- **Le KURU (1957) étudié par Gadjusek qui décrit sa transmissibilité et son lien avec MCJ**
- **Transmission par des greffes de cornée (1974)**
- **Prusiner (1982) :agent transmissible non conventionnel appelé Prion « proteinaceous infectious particle » Nobel**
- **Prusiner (1985) présence de prions dans le cerveau de patients CJD post hGH**

Concept de maladie à prion (1)

La protéine normale est protéase sensible **PrP** (PrP^c)

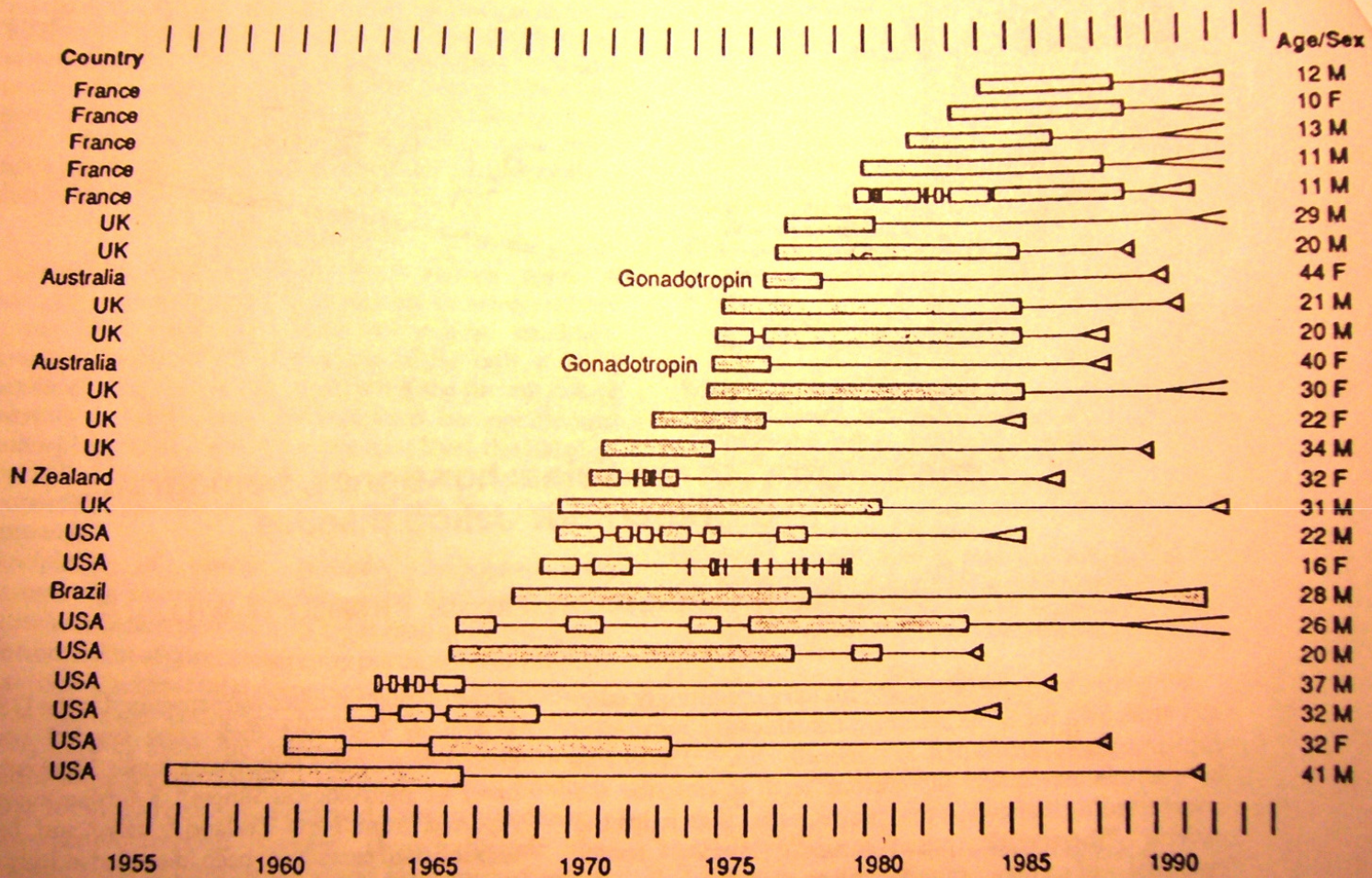
Le gène codant (chrom 20) **PRNP** :

- plus de 30 mutations ont été observées dans les formes héréditaires et sporadiques de CJD
- un polymorphisme du codon 129 (Met / Val) influence la susceptibilité à la maladie et l'expression clinique de celle-ci
- dans le CJD les patients homozygotes pour le codon 129 ont des formes plus sévères et plus rapides

Concept de maladie à prion (2)

- **La forme infectieuse de cette protéine résulte d'un changement conformationnel qui la rend résistante aux protéases lysosomiales**

Elle « induit » la transformation de la forme de prion normalement produit par le neurone (glycoprotéine à structure hélice alpha) en une structure en feuillet bêta qui détermine (?) le processus pathogène



Schematic representation of the time course of hormone treatment and illness in patients with iatrogenic CJD due to the administration of contaminated pituitary hormones obtained from human cadavers.

Rectangles represent treatment periods and triangles represent the subsequent illness (1 patient died of an intercurrent illness before the onset of symptomatic CJD). Treatment was with human growth hormone unless otherwise noted.

GH une hormone « historique »

- Extraction hypophysaire: **spécificité**
 - GH circulante: son dosage par RIA: **Diag**
 - Résistance à la GH (**Laron**)
 - Croissance: **pas d'effet direct** sur le cartilage de croissance
 - Naissance de la Somatomédine / **IGF1**
-
- **Traitement par hGH recombinante: une ère thérapeutique « infinie »**
 - **Mais aussi « des questions »**

rhGH : la transition vers une indication élargie pour des objectifs nouveaux...

L'enfant

Extension des indications « croissance »

Doses physiologiques de remplacement ou supra-physiologiques en cas de faible sensibilité

Taille et qualité de vie

Accès au traitement et implications économiques

rhGH : des questions encore...

L'adolescent

- **la puberté, dernière chance avant la disparition des cartilages de croissance**
- **La réévaluation du statut GH**
- **Les problèmes de compliance**
- **La discussion du futur**

A l'âge adulte d'autres questions

- **Quels déficits seront durables**
- **Quelles sont les nouvelles cibles du traitement**
- **Le déficit en GH restera-t-il isolé ?**
- **Comment assurer la compliance ?**

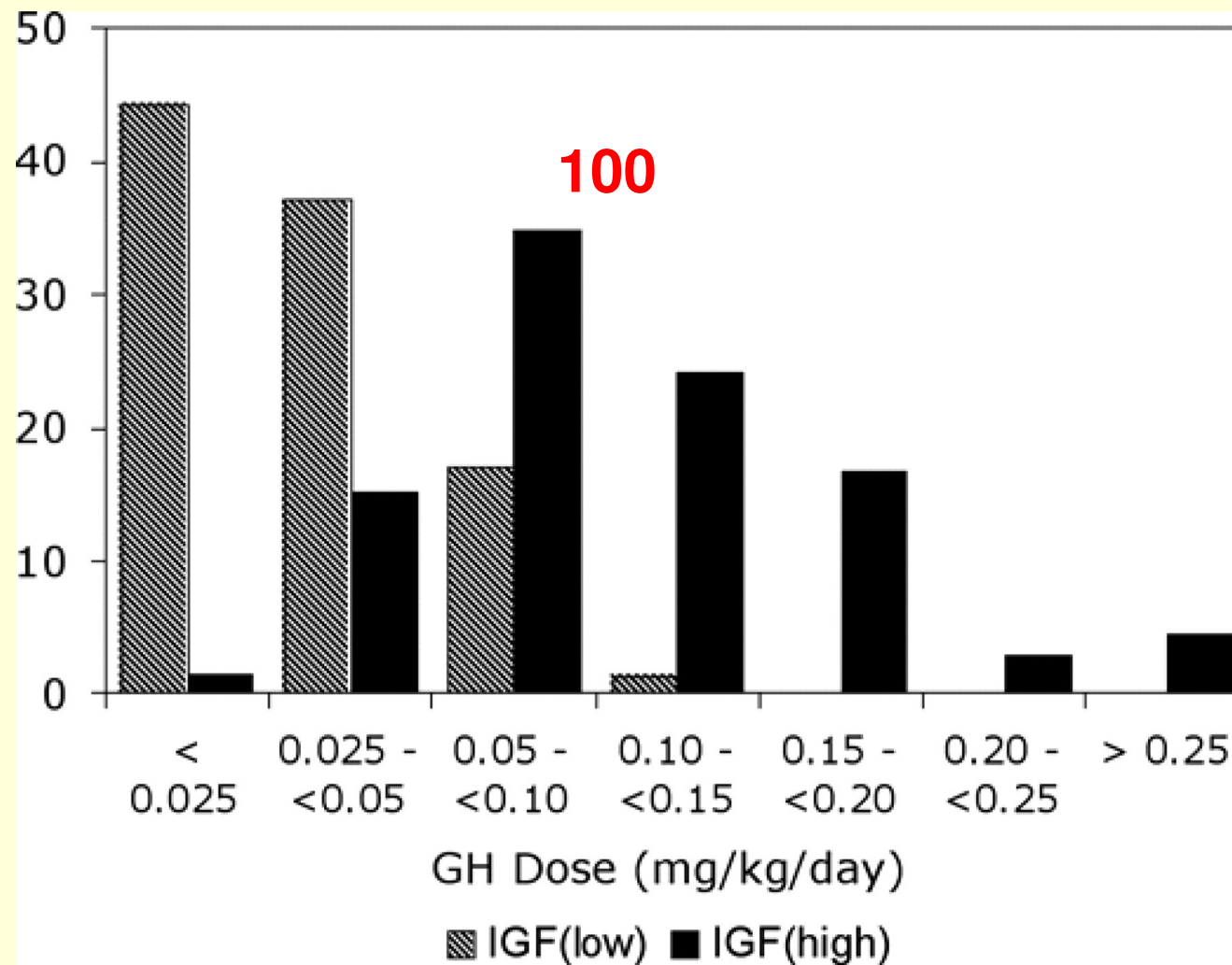
Doses de rGH une comparaison des « AMM »

	USA	•	FRANCE
GHD	0,42	•	0,25 – 0,35
TURNER	0,53	•	0,45 – 0,50
IUGR	0,68	•	0,35
ISS	0,53 – 0,85		

IGF1 based

- **Variable Degree of Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor (IGF) Sensitivity** in Children with Idiopathic Short Stature Compared with GH-Deficient Patients: Evidence from an IGF-Based Dosing Study of Short Children
- Pinchas Cohen, John Germak, Alan D. Rogol, Wayne Weng, Anne-Marie Kappelgaard, Ron G. Rosenfeld on behalf of the American Norditropin Study Group
- JCEM, Vol. 95, No. 5 2089-2098

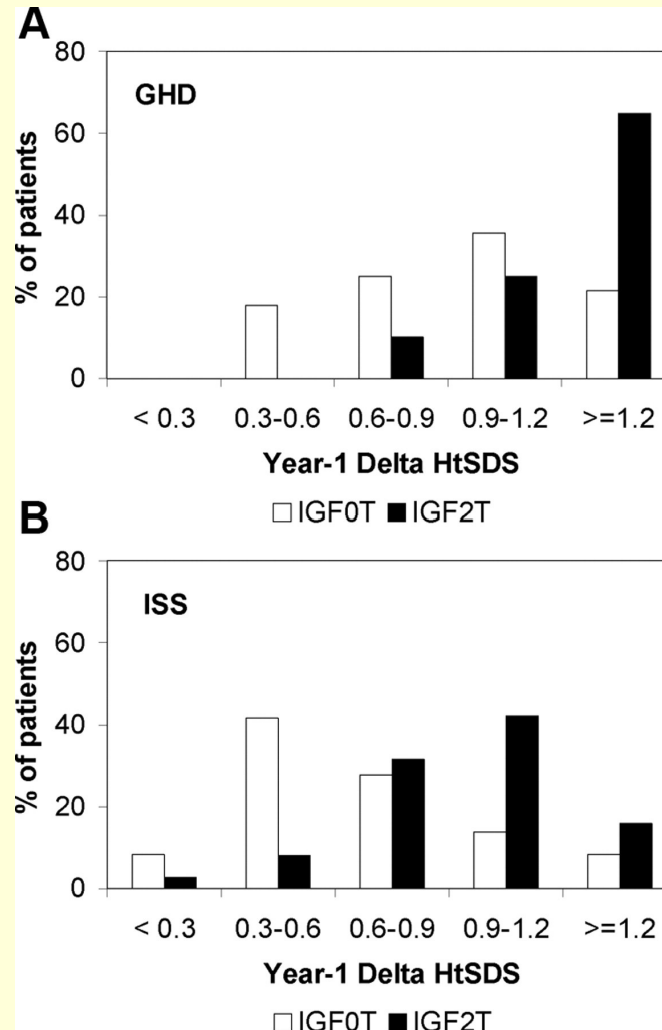
Histogram of **GH dose** by treatment groups at the end of the study



Cohen, P. et al. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2480-2486

THE JOURNAL OF
CLINICAL
ENDOCRINOLOGY
& METABOLISM

FIG. 3. Effect of targeting IGF-I during GH treatment on yr 1 height gain in GHD and ISS populations



GHD

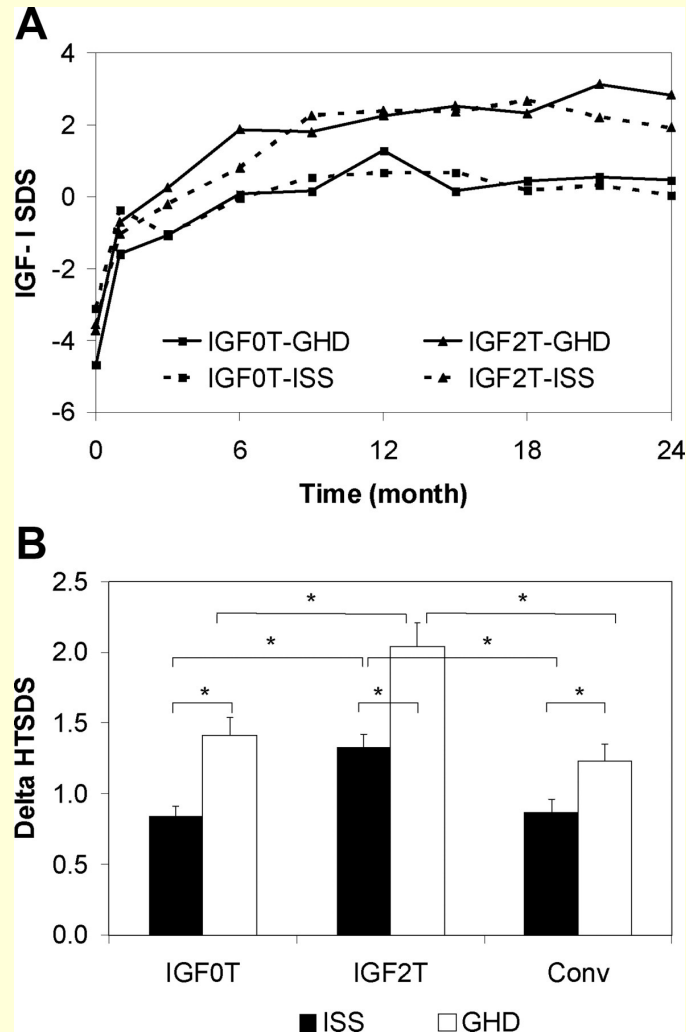
ISS

Cohen, P. et al.

J Clin Endocrinol Metab

THE JOURNAL OF
**CLINICAL
 ENDOCRINOLOGY
 & METABOLISM**

IGF-I SDS and Δ HTSDS by treatment groups and GHD and ISS subgroups



Cohen, P. et al.

J Clin Endocrinol Metab

2010;95:2089-2098

THE JOURNAL OF
**CLINICAL
 ENDOCRINOLOGY
 & METABOLISM**

Les effets secondaires

Quelle pharmacovigilance ?

Genentech NCGS

Pharmacia KIGS

Autres ...

Etude Française SAGhE

- The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 95, No. 1 52-55, 2010
- **EDITORIAL Growth Hormone Post-Marketing Surveillance: Safety, Sales, and the Unfinished Task Ahead**
David B. Allen

*Department of Pediatrics, University of Wisconsin
School of Medicine and Public Health, American
Family Children's Hospital, Madison, Wisconsin
53792-4108*

SAGhE 2010 France

- Les résultats montrent un **excès de risque de mortalité** toutes causes confondues,
- 93 décès constatés dans la population de l'étude contre 70 attendus dans une population de référence en France. Ce risque est en particulier augmenté chez les **patients ayant reçu de fortes doses**, au-delà de celles recommandées dans les AMM actuelles.
- Les données ne montrent pas d'augmentation de la mortalité globale par cancer (tous cancers confondus).
- Elles suggèrent cependant une surmortalité liée à la survenue de **complications vasculaires cérébrales (telles que des hémorragies intra-cérébrales) et de tumeurs osseuses**.
- JCEM 2012

« Hormone de croissance »

Un médicament majeur

Des indications reconnues

Des posologies validées

Le champ confus des « petites tailles »

L'arbitraire du diagnostic

Le vague des stratégies thérapeutiques

Quels motifs de traitement

- **un risque vital par déficit en GH**
- **Une croissance insuffisante établie avec GHD certain**
- **Une affection dont le retard statural établi est « sensible à la GH »**
- **Un retard statural isolé avec déficit en GH/IGF1 « dans les normes actuelles »**

Retard statural « avec déficit partiel » en GH

- **Le diagnostic : est-ce une maladie et comment formuler l'avenir**
- **Comment décrire les « problèmes » aujourd'hui et demain**
- **Que doit être le bénéfice statural ...**
- **Quelle en est la perception sur le long terme**
- **Peut-on parler de bénéfice risque**
- **Quel(s) risque(s)**
- **Et l'enfant ?**

