

Données de vie réelle du registre français des patients adultes déficitaires en GH (GHDA) : taux d'IGF-1 et adaptation de la dose de GH

Françoise Borson-Chazot¹
Véronique Pascal-Vigneron²
Sylvie Salenave³
Evguenia Hacques⁴
Béatrice Villette⁴

¹Hôpital Louis Pradel, Bron, Lyon, France ;
²Hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre, France ;
³CHRU, Nancy, France ;
⁴Novo Nordisk France.

Objectif

Evaluer l'impact des valeurs extrêmes d'IGF-1 (<-2SDS ; >+2SDS) sur la dose de GH chez des patients adultes déficitaires en GH traités par Norditropine® en France, en conditions réelles d'utilisation.

Introduction

- Les recommandations de la pratique clinique préconisent une personnalisation des schémas posologiques de la GH : commencer avec les doses de GH les plus faibles et adapter la dose selon la réponse clinique, la tolérance et le taux d'IGF-1¹.
- Cependant chez les patients adultes déficitaires traités, le taux d'IGF-1 est le marqueur probablement le plus pertinent pour l'adaptation de la dose de GH. Il devrait être mesuré au moins une fois par an et maintenu en dessous de la limite supérieure de la normale (+2DS) pour le sexe et pour l'âge^{2,3}.

Méthode

- Registre national.
- Etude observationnelle réalisée chez des patients adultes traités par Norditropine® pour déficit en hormone de croissance (GHDA).
- Patients « naïfs » ou déjà traités avant l'inclusion.
- Les patients « naïfs » n'étaient pas traités par GH pendant les 6 mois précédant l'inclusion.
- La période de recrutement était de 3 ans.
- La période de suivi était de 5 ans maximum avec la possibilité de 4 visites la 1ère année puis 1 visite annuelle.
- L'analyse statistique descriptive a été réalisée.

Déclaration de conflits d'intérêt

FBC est membre du Comité Scientifique et investigateur du Registre AGHD. VPV et SS sont investigateurs du Registre AGHD. EH et BVI sont employés de Novo Nordisk.

Remerciements

Nous tenons à remercier tous les médecins français ayant participé au Registre GHDA ainsi que Benoît Huret, coordinateur du projet (employé de Novo Nordisk).

Présenté au 34ème Congrès de la Société Française d'Endocrinologie, Poitiers, France. N°POP-005
L'étude a été sponsorisée par Novo Nordisk et enregistrée sur ClinicalTrials.gov NCT01580605

Résultats

- 328 patients dont 129 naïfs ont été inclus ; âge moyen : 49,2 ans ± 14,3.
- 97% des patients inclus ont eu un dosage d'IGF-1, en moyenne 1,8 ± 4,8 mois après l'inclusion. Chez 89% des patients, les valeurs d'IGF-1 ont pu être transformées en SDS, le taux médian était de -0,9 SDS ; 108 patients avaient des valeurs extrêmes d'IGF-1 : 92 patients avec un taux < -2DS et 16 > +2DS (Tables 1 et 2).
- Patients non naïfs à l'inclusion : évolution de la dose à la visite N+1 en fonction du taux d'IGF-1 (Table 3) :
 - 26 patients non naïfs (13,5%) avaient un taux <-2DS pour une dose médiane de GH de 0,3mg/j ; 11 patients (42,3%) ont eu un ajustement de leur dose à la visite N+ 1 :
 - 9 augmentations de dose
 - 2 réductions de dose
 - 15 patients non naïfs (8,7%) avaient un taux >+2DS pour une dose médiane de GH de 0,3mg/j ; 5 patients ont eu un ajustement de leur dose à la visite N+ 1 :
 - 3 augmentations de dose
 - 2 réductions de dose
 - 24 patients non naïfs avec une valeur extrême d'IGF-1 n'ont pas eu d'ajustement de dose
- Patients non naïfs et naïfs pendant la période de suivi : évolution de la dose à la visite N+1 en fonction du taux d'IGF-1 :
 - mesure annuelle chez environ 80% des patients
 - 142 patients avaient 181 valeurs extrêmes d'IGF-1 :
 - 86 taux d'IGF-1 <-2DS ont été observés chez 70 patients (24%) avec un ajustement de dose à la visite + 1 pour 38 dosages (44,2%) chez 31 patients (Table 4) :
 - 35 augmentations de dose
 - 3 réductions de dose
 - 95 taux d'IGF-1 >+2DS ont été observés chez 72 patients (24,6%) avec un ajustement de dose à la visite + 1 pour 34 dosages (44,2%) chez 32 patients (Table 5) :
 - 7 augmentations de dose
 - 27 réductions de dose
 - 109 valeurs extrêmes d'IGF-1 chez 87 patients n'ont pas entraîné un ajustement de dose

Table 1 IGF-1 à l'inclusion (N=328)

Paramètre	Statistique	Total (N=328)
Patient avec mesure d'IGF-1		
Non	n(%)	10 (3.0 %)
Oui	n(%)	318 (97.0 %)
	Complété n (%)	328 (100.0 %)
Si oui		
Temps entre la mesure d'IGF-1 et l'inclusion (jours)	Moyen ± DS	56.1 ± 145.4
	Médian	0.0
	[Min ; Max]	[-389.0 ; 1229.0]
	Complète n (%)	311 (97.80 %)

Table 2 Valeurs d'IGF-1 (SDS) à l'inclusion et selon le statut naïf/non-naïf (N=292)

	NON NAÏFS (N=192)	NAÏFS (N=129)	Total (N=292)
IGF-1 en SDS			
Moyen ± DS	-0.1 ± 1.8	-2.2 ± 1.6	-1.0 ± 2.0
Médian	0.0	-2.2	-0.9
Q1-Q3	[-1.3 ; 1.1]	[-3.2 ; -1.3]	[-3.0 ; -1.2]
[Min ; Max]	[-6.6 ; 3.9]	[-7.2 ; 2.6]	[-7.2 ; 3.9]
Complété n (%)	172 (89.58 %)	114 (88.37 %)	292 (89.02 %)
IGF-1 en classes			
<-2SDS	n(%) 26 (15.1 %)	62 (54.4 %)	92 (31.5 %)
[-2 ; 2]	n(%) 131 (76.2 %)	51 (44.7 %)	184 (63.0 %)
>+2SDS	n(%) 15 (8.7 %)	1 (0.9 %)	16 (5.5 %)
Complété n (%)	172 (89.6 %)	114 (88.4 %)	292 (89.0 %)

Table 3 Patients non-naïfs avec des valeurs extrêmes d'IGF-1 à l'inclusion et modifications de doses à la visite N+1

	Dose à l'inclusion (mg/j)	Dose prescrite à la visite N+1 (mg/j)
Patients avec IGF-1 <-2SDS		
1	0.2	0.25
2	0.3	0.08
3	0.15	0.3
4	0.4	0.5
5	0.5	0.7
6	1	1.1
7	0.1	0.4
8	0.3	0.4
9	0.6	0.7
10	0.2	0.4
11	0.3	0.1
Patients avec IGF-1 >+2SDS		
1	0.2	0.4
2	0.4	0.2
3	0.15	0.3
4	0.4	0.3
5	0.2	0.3

Références

- Molitch M, et al. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin Endocrinol Metab 2011; 96(6): 1587-1609.
- Ho K, on behalf of the 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. European Journal of Endocrinology 2007; 157: 695-700.
- Fleseriu M, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin Endocrinol Metab 2016; 101(11): 3888-3921.

Table 4 Ajustement de dose chez les patients naïfs et non naïfs (N=31) avec des valeurs d'IGF-1 <-2DS (n=38)

	Dose médiane (mg/j) à la V N [Q1 ; Q3]	Dose médiane (mg/g) à la V N+1 [Q1 ; Q3]
Augmentation de dose		
Non naïfs (N=12)	0,45 [0,30 ; 0,60]	0,60 [0,50 ; 0,80]
Naïfs (N=16)	0,30 [0,30 ; 0,55]	0,55 [0,40 ; 0,85]
Réduction de dose		
Non naïfs (N=2)	0,53 [0,45 ; 0,60]	0,20 [0,00 ; 0,40]
Naïfs (N=1)	0,80 [0,80 ; 0,80]	0,40 [0,40 ; 0,40]

Table 5 Ajustement de dose chez les patients naïfs et non naïfs (N=32) avec des valeurs d'IGF-1 >+2DS (n=34)

	Dose médiane (mg/j) à la V N [Q1 ; Q3]	Dose médiane (mg/g) à la V N+1 [Q1 ; Q3]
Augmentation de dose		
Non naïfs (N=5)	0,30 [0,20 ; 0,80]	0,50 [0,40 ; 1,00]
Naïfs (N=2)	0,25 [0,20 ; 0,30]	0,32 [0,23 ; 0,40]
Réduction de dose		
Non naïfs (N=16)	0,45 [0,30 ; 0,70]	0,25 [0,05 ; 0,40]
Naïfs (N=9)	0,40 [0,20 ; 0,40]	0,30 [0,10 ; 0,35]

Conclusions

- L'IGF-1 est régulièrement mesuré, comme cela est recommandé, chez la majorité des patients GHDA traités.
- Les valeurs extrêmes d'IGF-1 (<-2SDS ; >+2SDS) n'entraînent pas systématiquement un ajustement de la dose de GH et lorsqu'il y a un ajustement, celui-ci n'est pas toujours concordant avec les recommandations.
- L'IGF-1 ne semble pas être le seul critère considéré pour l'adaptation de dose de GH chez les patients GHDA. Cependant cette analyse ne prend pas en compte la réponse clinique et la tolérance à la GH des patients, ce qui introduit probablement un biais dans les conclusions.
- L'adaptation de la dose en pratique clinique est certainement liée à un algorithme complexe associant réponse clinique, tolérance et taux d'IGF-1.