

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
Préparée à l'Université PARIS DESCARTES

ÉCOLE DOCTORALE N°420
Santé Publique
Spécialité de doctorat : Recherche Clinique
Par
Amélie Poidvin

**La morbidité à long terme des enfants
traités par hormone de croissance
synthétique**

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 14 juin 2017:

Composition du Jury :

Mme S. Christin-Maitre, Professeur, Université Pierre et Marie Curie, Rapporteur

M. A. Pariente, Professeur, Université Victor Segalen, Bordeaux , Rapporteur

Mme Sonia Alamowitch, Professeur, Université Sorbonne Paris Cité

M. J. Michon, Docteur, Institut Curie, Paris

M. M. Zureik, Directeur de recherche INSERM, ANSM

M. J. Coste, Professeur, Université Paris Saclay, Directeur de thèse

M. JC. Carel, Professeur, Université Sorbonne Paris Cité, Co-Directeur de thèse

Remerciements

A Monsieur le Docteur Mahmoud Zureick, Président,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Votre expertise dans le domaine de la santé publique et du médicament ajoutera indéniablement des éléments de réflexion à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Professeur Sophie Christin-Maitre, Rapporteur,

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être rapporteur de ce travail. Votre large expérience fournira assurément des éléments de discussion à ce sujet sensible dans le domaine de l'endocrinologie. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Antoine Pariente, Rapporteur,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. Votre expertise dans le domaine de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie est indispensable à l'évaluation de ce travail.

A Monsieur le Docteur Jean Michon, Juge,

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté d'évaluer ce travail, avec toute votre disponibilité. Je souhaiterais vous témoigner mon très grand respect.

A Madame le Professeur Sonia Alamowitch, Juge,

Je suis honorée que vous ayez accepté de juger ce travail. Votre expertise sera précieuse pour le volet neurovasculaire de ce volet.

A Monsieur le Professeur Joël Coste, Directeur,

Merci d'avoir dirigé ce travail et de m'avoir donné envie de poursuivre après le Master 2. J'ai énormément appris à vos côtés et vos riches enseignements ont largement contribué à l'amélioration méthodologique, l'aboutissement et la publication des principaux projets liés à ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean-Claude Carel, Co-directeur,

Merci pour la confiance accordée depuis de nombreuses années maintenant. Ce travail abouti, il faut désormais trouver de nouvelles bonnes raisons d'apprendre à vos côtés, de plus ou moins loin. Merci de m'avoir toujours préservée lors des débats houleux au sein de notre communauté d'endocrino-pédiatres.

Merci à mes parents pour leur soutien précieux et leur affection.

A Mathieu, merci pour ton amour, ta patience et ton soutien au quotidien. Cette année est enfin celle de l'aboutissement de nos projets professionnels respectifs initiés il y a plusieurs années.

A Titouan et Juliette, mes deux merveilles, merci pour le rayon de soleil que vous apportez à chacun de mes jours depuis votre naissance.

Titre : La morbidité à long terme des enfants traités par hormone de croissance synthétique

Résumé :

Les données de la littérature concernant la tolérance à long terme du traitement par hormone de croissance (GH) recombinante sont très réduites. L'objectif du travail rapporté dans cette thèse porte sur l'analyse de la morbidité chez 6874 patients de l'étude SAGhE traités en France dans le cadre d'un déficit idiopathique en GH ou d'une petite taille constitutionnelle, avec les 3 axes de travail suivants :

- 1) Risque neurovasculaire : Utilisant des données de référence issues de 2 registres de population, nous avons montré une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (SIR à 3.5 ou 4.4 selon le registre considéré), et plus particulièrement d'hémorragies sous-arachnoïdiennes (SIR 5.7 ou 6.3).
- 2) Risque de diabète : Utilisant les prescriptions d'antidiabétiques fournies par le SNIIRAM au sein de notre cohorte, nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation de la prévalence du diabète traité (SPR 1.0).
- 3) Risque de cancer : En comparaison au registre de référence du réseau FRANCIM, il n'y a pas de différence significative dans le risque de survenue d'un cancer (SIR 0.7). En revanche, le risque de développer une tumeur osseuse est 3.5 fois plus élevé chez les sujets exposés à l'hormone de croissance dans l'enfance.

Les évènements ont été identifiés à partir de trois sources : a) RNIPP et CépiDC pour la connaissance du statut vital et les causes de décès si le sujet est décédé, b) Questionnaire de santé envoyé aux sujets non décédés, c) Données SNIIRAM à partir d'une extraction spécifique basée sur les identifiants des sujets de notre cohorte, permettant d'obtenir les codes CIM-10 des déclarations d'Affection Longue Durée, les codages PMSI entre 2008 et 2010 correspondant aux hospitalisations, et les prescriptions d'antidiabétiques.

Mots-Clés : Hormone de croissance recombinante, pédiatrie, cohorte, effet à long terme, accident vasculaire cérébral, diabète, cancer, tumeur osseuse.

Title : Long term morbidity of children treated with synthetic growth hormone

Abstract :

The literature is scarce regarding the long term effect of synthetic growth hormone (GH) treatment. The objective of this thesis was to analyse the morbidity of 6874 patients from the French SAGhE study treated by GH for short stature, focusing on three themes:

- 1) Neurovascular risk: Using two population-based registries, we showed an increase in the risk of stroke (SIR 3.5 to 4.4 according the registry used), more specifically for the subarachnoid hemorrhage (SIR 5.7 or 6.3).
- 2) Risk of diabetes: Using the antidiabetic drugs deliveries obtained from the French national health insurance database, no difference in the risk of treated diabetes was found (SPR 1.0).
- 3) Risk of cancer: Compared with the French population-based registries of cancer, no significant difference in the risk of cancer was found (SIR 0.7), but the excess risk for bone tumor is 3.5 .

Events were identified from three sources : a) Information on vital status collected from the Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques and cause of death as indicated on death certificate, b) Health questionnaire sent to all living patients, c) Data extracted from the French national health insurance information, including the French hospital discharge database, also called Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information from 2008 to December 2010, long-lasting affection statements, and antidiabetics drugs deliveries.

Key words : Synthetic growth hormone, pediatrics, cohort, long term effect, stroke, diabetes, cancer, bone tumor.

Sommaire

Liste des abréviations	8
I. Introduction.....	9
1) Rappels physiologiques sur la croissance et l'hormone de croissance :	9
2) Croissance normale et croissance pathologique.....	11
3) Le traitement par hormone de croissance (GH) :	14
a) Historique et indications	14
b) Conditions et modalités d'administrations	16
c) Efficacité	17
d) Taille et qualité de vie	19
e) L'émergence de l'Endo-cosmétologie ou Endocrinologie cosmétique	20
4) Tolérance des traitements par hormone de croissance :.....	20
5) L'étude SAGhE :	22
II. Traitement par hormone de croissance dans l'enfance et risque d'accident vasculaire cérébral à l'âge adulte	25
1) Introduction.....	26
2) Patients et Méthodes	26
Patients.....	26
3) Résultats	33
4) Discussion	39
III. Traitement par hormone de croissance dans l'enfance et risque de diabète à l'âge adulte....	43
1) Introduction.....	44
2) Patients et Méthodes	45
3) Résultats	49
4) Discussion	55
IV. Traitement par hormone de croissance dans l'enfance et risque de tumeurs osseuses à l'âge adulte	59
1. Introduction.....	59
2. Patients et Méthodes	60
3. Résultats	64
4. Discussion	70
V. Discussion générale.....	74
1. Résumé des principaux résultats.....	74

2. Simple association ou lien de causalité : les critères de Bradford Hill :	76
3. Impact des résultats publiés dans le domaine de l'endocrinologie pédiatrique :	78
4. Pharmaco-vigilance et pharmaco-épidémiologie :	79
5. Evaluation à long terme des traitements par hormone de croissance et perspectives :	81
6. Conclusion	83
Liste des tableaux	85
Liste des figures	86
Liste des annexes	87
Bibliographie	88
Annexes	97

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxiribonucléique

ALD : Affections Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVCI : Accident vasculaire cérébral ischémique

CépiDC : Centre d'épidémiologie des causes médicales de décès

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} version

CCSS : Childhood Cancer Survivor Study

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CTE : Chimiothérapie

DS : Déviation Standard

IGF : Insulin-Like Growth Factor

FDA : Food and Drug Administration

FRANCIM : France Cancer Incidence et Mortalité, Réseau français des registres de cancer

GH : Growth hormone, Hormone de croissance

GHD : déficit en hormone de croissance

GHDI : Déficit en hormone de croissance idiopathique

GHRH : Growth Hormone Releasing Hormone

HIC : Hémorragie Intra-cérébrale

HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne

IRM : Imagerie par résonance magnétique

KIGS : Pfizer International Growth database

NCGS : National Cooperative Growth Study

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RNIPP : Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques

RTE : Radiothérapie

SAGhE : Safety and Appropriateness of Growth hormone treatment in Europe

SIR : Standardized Incidence Ratio

SMR : Standardized Mortalised Ratio

SNIIRAM : Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

SPR : Standardized Prevalence Ratio

SDS : Standard Deviation Score

SGA : Small for gestational age

SHOX : Short Stature Homeobox containing gene

TRH : Thyrotropine-releasing hormone

I. Introduction

1) Rappels physiologiques sur la croissance et l'hormone de croissance :

La croissance humaine se déroule par phases dont les caractéristiques sont distinctes en termes d'influences dominantes de facteurs et profils génétiques, environnementaux ou nutritionnels. Alors que la croissance prénatale est principalement sous l'influence de facteur de croissance de type insulinique (insulin-like growth factor; IGF) et de l'insuline, la croissance post natale est dépendante des effets physiologiques de l'hormone de croissance ou GH («Growth Hormone») qui se traduisent au niveau cellulaire par une augmentation de la prolifération, de la différenciation et du métabolisme. La libération pulsatile de GH hypophysaire est déterminée de façon physiologique par le sommeil, la prise alimentaire, la composition corporelle, le sexe, l'âge. Elle est régulée de façon directe par la somatolibérine ou growth hormone releasing hormone (GHRH), et la somatostatine, hormone hypothalamique qui inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance, mais aussi par la ghréline et la thyrolibérine (TRH) à un moindre effet. D'autres peptides (galanine, neuropeptide Y), plusieurs neuromodulateurs (acétylcholine, catécholamines) et modulateurs hormonaux (leptine, glucocorticoïdes, stéroïdes sexuels, hormones thyroïdiennes, glucagon) jouent un rôle important dans la régulation de la sécrétion de la GH de façon indirecte. Ces diverses influences sont importantes pour l'évaluation de la sécrétion de la GH, et la mesure d'une concentration sérique instantanée de GH a peu de valeur sémiologique (1).

Figure 1 : Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion de l'hormone de croissance. (GH = Growth hormone ou hormone de croissance, GHRH = Growth hormone releasing hormone ou somatolibérine, TRH = Thyrotropin releasing hormone ou thyrolibérine, SST = Somatostatine, NPY = Neuropeptide Y.)

En respect du droit d'auteur et de la propriété intellectuelle, ce contenu a été retiré de cette version.

La liaison de la GH à son récepteur induit une cascade de phosphorylation de protéines cellulaires par la voie de transduction de cytokines et activateur de transcription JAK et STAT, résultant en partie par la transcription du facteur de croissance I de type insulinique, *Insulin-Like growth factor* (IGF-I) par le foie. L'IGF-I peut alors exercer sa fonction de stimulation de la prolifération chondrocytaire, complété par la sécrétion autocrine et paracrine de ce même facteur. La GH contribue également directement à la croissance linéaire, en induisant la différenciation de cellules précurseurs du cartilage de croissance en chondrocytes, et en stimulant l'action de l'IGF-I.

Figure 2 : L'axe GH-IGF-I et son rôle dans la croissance linéaire

En respect du droit d'auteur et de la propriété intellectuelle, ce contenu a été retiré de cette version.

2) Croissance normale et croissance pathologique

L'évaluation de la croissance staturo-pondérale doit être régulièrement reportée par le praticien sur une courbe de croissance, le but étant principalement de détecter des pathologies dont le traitement précoce en modifie l'histoire naturelle.

Les recommandations actuelles en France seraient d'utiliser les courbes standards établies par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), valables entre 0 et 5 ans, établies à partir de la croissance d'enfants entre 1997 et 2003 dans l'un des 6 pays suivants : Brésil, Ghana, Inde, Norvège, Oman et Etats-Unis, bénéficiant d'un allaitement exclusif ou quasi-exclusif jusqu'à 4 mois de vie, dont les mères sont non-fumeuses (2). Des extensions de ces courbes jusqu'à l'âge de 19 ans ont été proposées à partir de données de croissance d'enfants Nord-américains nés entre 1960 et 1970 (3). Cependant, la majorité des praticiens utilisent encore les courbes construites d'après les données de Sempé, qui sont présentes dans les carnets de santé, basées sur le suivi de la croissance d'environ 500 enfants français entre 1953 et 1975 (4).

Par définition usuelle, le retard statural désigne un enfant dont la taille est inférieure à -2 Déviations Standard (DS) (ou <2.5^opercentile). Toutefois le ralentissement de la vitesse de croissance (sur une période d'au moins 6 mois), ayant pour conséquence un changement de couloir, doit attirer l'attention. La taille cible génétique (Moyenne de la taille des parents +/- 6.5 cm selon qu'il s'agit d'un garçon ou d'une fille) est également à prendre en considération, et on considère comme anormale une croissance inférieure à -1.5DS de la taille cible génétique. Mais une revue récente de la littérature pointe la question de la définition d'une croissance anormale (5), et des conséquences qui en découlent : pathologies dont le dépistage est à cibler, courbes de croissance à utiliser, utilité et risques de la mise en place d'algorithmes de dépistage, ...

Figure 3. Courbe de croissance fille, d'après les données de Sempé

En respect du droit d'auteur et de la propriété intellectuelle, ce contenu a été retiré de cette version.



Figure 4. Courbe de croissance garçon, d'après les données de Sempé

En respect du droit d'auteur et de la propriété intellectuelle, ce contenu a été retiré de cette version.

3) Le traitement par hormone de croissance (GH) :

a) Historique et indications

Le traitement par hormone de croissance synthétique, ou recombinante, a succédé au milieu des années 1980 à l'hormone de croissance extractive issue de l'hypophyse de cadavres humains, qui fut interdite en 1988 suite aux encéphalopathies de type « Creutzfeld-Jacob » (6).

Avant les années 1980, alors que seule l'hormone de croissance extractive était disponible, le traitement était réservée aux patients dont le déficit en hormone de croissance (GHD) était organique et sévère, lié à une atteinte avérée de l'axe hypothalamo-hypophysaire (anomalie de la ligne médiane, tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire). Avec l'élaboration de la GH synthétique, l'indication a été étendue en 1988 aux déficits « idiopathiques », en l'absence de pathologie associée ou d'anomalie à l'IRM.

L'autorisation de mise sur le marché a par la suite été donnée pour des patients non déficitaires :

- Syndrome de Turner à partir de 1996, dont le pronostic statural est amélioré par le traitement par hormone de croissance (7)
- Insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère à partir de 1996 et chez l'enfant pubère à partir de 2001
- Enfants nés petits pour l'âge gestationnel n'ayant pas rattrapé à l'âge de 4 ans, à partir de 1997, pour lesquels l'effet sur la taille finale est discuté (8)
- Syndrome de Prader Willi à partir de 2001 (9)
- Déficit du gène SHOX confirmé par un test ADN depuis 2008 (10)

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration a également délivré en 2003 l'autorisation pour les petites tailles idiopathiques, sans déficit en hormone de croissance (11,12).

La table 1 présentée ci-dessous est une synthèse des différentes causes de retard de croissance, avec les profils de sécrétion de GH et l'indication ou non aux traitements par GH.

	Etiologies		Sécrétion GH	Indication du Traitement par GH
I. Causes endocriniennes	Déficit GH	- <u>Idiopathique</u> (sans lésion anatomique ou anomalie génétique) - <u>Organique</u> : congénital (génétique ou malformatif) ou acquis (tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire ou radiothérapie cérébrale)	Le plus souvent abaissée et réversible avec le temps Abaissée ou absente	Discutable Oui si congénital, à discuter si acquis
	Hypothyroïdie Hypercorticisme		Normale Normale	Non Non
II. Causes génétiques	Maladies osseuses constitutionnelles Syndrome de Turner	SHOX 45, X0	Normale Normale	Oui Oui
III. Pathologies organiques non endocriniennes	Cardiopathie, maladie respiratoire chronique, pathologie digestive, maladie hématologiques, insuffisance rénale chronique		Normale ou modérément abaissée, surtout dans les contextes de dénutrition	Prise en charge de la maladie chronique en premier lieu
IV. Retard simple de croissance		Souvent associé à retard pubertaire simple	Normale	Non indiqué
V. Petite taille constitutionnelle		Petite taille familiale, taille moyenne à la naissance, croissance souvent insuffisante dans les 2-3 premières années de vie, puis vitesse de croissance normale	Normale	Non indiqué
VI. Retard de croissance intra-utérin (RCIU) = Small for gestational age (SGA)	Définition : taille ou poids de naissance < - 2DS pour l'âge gestationnel	Absence de rattrapage à l'âge de 4 ans	Normales ou limites basses	Oui

Tableau 1. Etiologies des retards de croissance, sécrétion d'hormone de croissance et indications du traitement par hormone de croissance

b) Conditions et modalités d'administrations

En France, le diagnostic de déficit en GH est basé sur des critères biologiques, après la réalisation de tests dynamiques de stimulation de l'hormone de croissance. Ces derniers consistent en des dosages répétés de la GH après administration de substances censées stimuler la sécrétion de GH soit de façon directe, soit de façon indirecte, comme par exemple la provocation d'une hypoglycémie insulinique, un test au Glucagon éventuellement couplé au bétaxolol afin d'optimiser la réponse de la GH, une charge en acides aminés (Arginine ou Ornithine), ... Ces tests sont dits positifs quand le pic de sécrétion de GH est supérieur à 10 µg/L. Cependant, leur mauvaise fiabilité et reproductibilité (13) impose la confrontation avec des critères cliniques et d'imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire, laissant toutefois une part d'interprétation sur l'étiologie du retard de croissance et la réalité du déficit en hormone de croissance, avec des seuils de positivité qui ne sont pas « evidence-based-medicine ».

Les déficits en GH idiopathiques, qui représentent la majorité des prescriptions en France et aux Etats-Unis, peuvent être transitoires et réversibles : trois quarts des individus traités pendant l'enfance avec un diagnostic de GHD ont des réponses normales quand ils sont de nouveau testés après l'adolescence (14) , voire 100% dans une autre étude, s'ils avaient une antéhypophyse de taille normale ou de petite taille sans autre anomalie (15).

La difficulté à poser le diagnostic de déficit en hormone de croissance en l'absence d'une étiologie organique évidente réside dans les 3 causes suivantes conduisant à une surestimation des diagnostics de GHD :

- Critères cliniques posés de façon imprécise
- Utilisation inadéquate des tests de stimulation de l'hormone de croissance
- Interprétation inappropriée des résultats biologiques

L'administration de stéroïdes sexuels avant la réalisation du test de stimulation chez les enfants pré-pubères ou en début de puberté, appelé priming, devrait désormais être une pratique incontournable, afin d'éviter de sur-diagnostiquer les patients dont la sécrétion en hormone de croissance est physiologiquement abaissée à cette période de la vie (16–18).

Malheureusement, cette pratique est encore très insuffisamment appliquée, concernant seulement 30 à 50 % des patients qui devraient en bénéficier selon le sexe et les pays (19).

Actuellement en France, la prescription initiale doit se faire en milieu hospitalier par un pédiatre ou un endocrinologue sur une ordonnance hospitalière de médicaments d'exception. Elle doit être renouvelée en milieu hospitalier au moins une fois par an. Sa délivrance est prise en charge à 100% par la sécurité sociale après obtention de l'accord suite à la déclaration de l'étiologie du retard statural comme une affection longue durée hors liste par le médecin prescripteur.

C'est un traitement administré en une injection sous-cutanée quotidienne, lourd et coûteux : 5000 à 12000 euros par année de traitement en fonction du poids et de l'indication conditionnant la dose (30 à 50 µg/kg/jour).

La fin de l'encadrement de la prescription (en France en 1997), la pression de l'industrie pharmaceutique et l'absence de consensus international sur les critères diagnostiques des « vrais » déficits en hormone de croissance ont contribué à une augmentation importante du nombre d'enfants traités par GH. Alors que dans les années 1990 à 1995, le nombre de traitement par GH initiés en France chez les enfants était entre 1300 et 1500 par an (données France Hypophyse), il est évalué entre 1800 et 2000 par an depuis la fin des années 2000 (données SNIIRAM), amenant le nombre total d'enfants en cours de traitement à plus de 12000 en 2014 en France (données SNIIRAM).

Aux Etats-Unis, avec l'extension de l'indication aux enfants ayant une petite taille idiopathique, sans déficit en hormone de croissance, ce sont désormais plus de 100000 enfants par an qui pourraient être mis sous traitement par hormone de croissance (20).

c) Efficacité

L'efficacité à court terme du traitement par GH est évaluée par le praticien par le calcul de la vitesse de croissance (sur les 6 ou 12 mois précédents), ainsi que par le gain de taille évalué en SDS. L'efficacité à long terme est quant à elle évaluée sur la taille adulte, en SDS par rapport à la population générale ou gain de taille en SDS (taille finale en SDS – taille initiale

en SDS). Chez l'adulte, une déviation standard sur la taille représente 5,6 cm (sexe féminin) et 6 cm (sexe masculin).

De façon objective, l'indication du traitement par GH est incontestable dans le cadre d'atteintes organiques (congénitales ou acquises) où la sécrétion de GH est inexistante ou très faible (21,22). Le traitement substitutif précoce et prolongé des GHD permet un rattrapage auxologique très important avec un gain statural de plus de 2 DS et des tailles finales comparables aux tailles cibles génétiques.

Cependant, en dehors des pathologies organiques, l'efficacité de ce traitement est discutée chez les enfants ayant un GHD idiopathique qui représentent selon les pays 2/3 à 4/5 des prescriptions (23). Le gain de taille reste modéré dans ce cadre : Carel et al. ont rapporté un gain de 0.2 DS (1.3cm) par année de traitement sur une cohorte de plus de 2000 patients ayant un GHD idiopathique, soit un gain à l'âge adulte de 1.1 déviation standard (24), variable selon le déficit initial et l'initiation du traitement par rapport au démarrage de la puberté. Une méta-analyse publiée en 2011 incluant 3 essais contrôlés randomisés a montré un gain de taille à l'âge adulte variant entre 0.5 et 0.7 DS (environ 4 cm) en faveur du groupe traité en fin de traitement (25).

Chez les patientes traitées dans le cadre d'un Syndrome de Turner, le gain de taille à l'âge adulte est estimé à 1.15 DS dans la seule étude randomisée existante (26), les autres études comparant aux tailles finales des cohortes historiques avant les traitement par GH faisant état d'un gain de taille de 5 à 7 cm. Chez les patients traités dans le cadre d'un SGA sans rattrapage, le gain de taille est estimé à 0.6 DS soit moins de 4 cm dans l'étude randomisée française publiée en 2003 (27). Il n'y a pas de donnée disponible sur l'effet du traitement GH sur la taille adulte dans le Syndrome de Prader Willi, l'insuffisance rénale chronique ou le déficit du gène SHOX.

Aucune étude n'a utilisé un critère d'efficacité basé sur l'amélioration du bien-être individuel ou la qualité de vie, et aucune étude n'a comparé l'hormone de croissance à des prises en charge non médicamenteuses, en particulier psychologiques, en vue d'aider à l'intégration d'un schéma corporel avec une petite taille.

d) Taille et qualité de vie

La notion de qualité de vie est particulièrement pertinente dans le contexte de la petite taille, du traitement par GH et de son évaluation.

Les études concernant la taille adulte et le retentissement sur la qualité de vie chez l'adulte sont rares. Dans l'étude publiée par Coste et al portant sur près de 14 000 individus français âgés entre 18 et 50 ans en 2003, il s'est avéré que la taille était un très faible prédicteur de qualité de vie, avec une diminution significative de la dimension physique (mesurée par le questionnaire SF-36) à partir d'une taille inférieure à 136cm pour les femmes et 149.2 cm pour les hommes, et sans effet sur les dimensions mentales et sociales (28). A l'inverse, Christensen et al. avait mis en évidence une diminution de la qualité de vie pour les sujets dont la taille était inférieure à -2 DS, à partir de résultats du questionnaire Euro-QoL à 5 dimensions réalisé auprès de près de 15 000 sujets anglais (29). Toutefois cette étude sponsorisée par l'industrie pharmaceutique portait sur des sujets âgés en moyenne de 50 ans, facteur de confusion connu, la petite taille étant associée à certaines pathologies au-delà d'un certain âge.

En ce qui concerne la relation entre la taille et la qualité de vie chez les enfants et les adolescents dans la population générale, les données sont encore plus rares, portant principalement sur le fonctionnement social (30). Dans une étude récente concernant près de 7000 enfants et adolescents allemands âgés entre 11 et 17 ans, la taille n'apparaissait pas comme étant un déterminant de la qualité de vie (31).

Chez les adultes traités par GH dans le cadre d'un déficit en GH avéré, le traitement permet une amélioration de la qualité de vie dans la plupart des études (32). Chez l'enfant peu d'études ont été réalisées, donnant des résultats discordants et difficiles à comparer du fait du design différent de ces études (moment de l'évaluation, utilisation d'échelles de qualité de vie différentes, taille d'échantillon des patients, utilisation de groupes contrôles,...) (20). La question de la composition du groupe contrôle non traité approprié n'est d'ailleurs pas résolue : population générale, population d'enfants de petite taille, fratries, évaluations longitudinales au cours du traitement,... Très peu d'études portent sur l'évaluation de la qualité de vie à distance de l'arrêt du traitement par hormone de croissance (33–35). La conclusion d'une revue récente de la littérature est que le risque majeur de biais, principalement par l'absence de population contrôle non traitée en aveugle, mais aussi par

l'implication des industries pharmaceutiques dans plus de 80% des études , affaiblit considérablement la confiance que l'on peut apporter aux résultats publiés (36).

e) L'émergence de l'Endo-cosmétologie ou Endocrinologie cosmétique

Les modalités actuelles d'utilisation des traitements par hormone de croissance amènent à repenser la question de l'objectif de ce traitement. Lorsqu'il est administré à un patient déficitaire, l'objectif est clairement de remplacer une sécrétion hormonale insuffisante. Chez des patients non déficitaires il s'agit plutôt d'une prise en charge pharmacologique d'une différence perçue comme un handicap présent ou à venir. Et cette considération peut également s'appliquer aux patients dont le déficit est dit idiopathique, la définition même de ce dernier amenant probablement à une importante surestimation des réels cas de GHD, comme discuté précédemment.

La petite taille n'est clairement pas une maladie, même si elle a communément été associée à un inconvénient social et psychologique, véhiculé à travers des représentations sociétales et basées sur de vieilles études aux designs discutables sponsorisées par l'industrie pharmaceutique. Alors que les recommandations pratiques aux Etats-Unis statuent sur le fait que le démarrage et la poursuite du traitement par GH doit être individualisé, il convient aux endocrino-pédiatres de se poser la question de l'évaluation de la qualité de vie de ces enfants médicalisés, dans le but de répondre à des standards sociétaux, dans le cadre de ce que certains ont appelé « endo-cosmétologie » (37). Par ailleurs, la façon dont le médecin présente les choses à la famille a clairement un impact sur la décision qui sera prise (38,39).

4) Tolérance des traitements par hormone de croissance :

Après le scandale de l'épidémie de Maladie de Creutzfeld-Jacob due à la contamination de l'hormone de croissance extractive, et l'association rapportée par les Japonais entre traitement GH et leucémie dès 1993 (40), l'hormone de croissance synthétique a été l'un des premiers médicaments à faire l'objet d'une étude post-marketing, puis d'un consensus publié

début 2001 par un groupe de travail de la Growth Hormone Research Society, 15 ans après le début de la commercialisation.

Celui-ci présentait les conclusions suivantes, basées alors sur l'analyse de bases de données internationales concernant près de 100 000 enfants principalement en cours de traitement (41) :

- Risque de cancer : pas de risque de récurrence chez les patients traités après guérison d'un premier cancer. Il faut considérer que tout patient qui a déjà eu un premier cancer est à risque d'en développer un second, et il ne semble pas que la GH augmente ce risque sur les données disponibles. Il n'y a pas non plus de preuve pour conclure que le traitement par GH augmente le risque de cancer de novo ou de leucémie. Toutefois les patients à risque élevé de développer des tumeurs (Neurofibromatose de Recklinghausen, Trisomie 21, Anémie de Fanconi), doivent être particulièrement surveillés en cas de traitement par GH.
- Une hypertension intracrânienne bénigne est rapportée chez environ 1/1000 des patients en cours de traitement (42). Elle est plus fréquente en début de traitement, doit être évoquée en cas de céphalées, et disparaît en général après diminution de la dose administrée.
- Métabolisme glucidique : la diminution de la sensibilité à l'insuline est un effet physiologique connu de la GH, mais il n'est pas démontré d'augmentation de l'incidence du diabète de type 1 ou de type 2 avec le traitement par GH. Il y a cependant certains sous-groupes de patients (Syndrome de Turner, Prader Willi et retard de croissance intra-utérin) qui sont plus à risque de développer un diabète, et qui doivent donc être particulièrement surveillés (43).
- Désordres squelettiques : il n'y a pas de preuve que la GH augmente le risque d'épiphysiolyse fémorale ou de scoliose, mais la scoliose peut être aggravée quand la croissance est accélérée.
- Interaction avec les autres hormones : il n'y a pas de preuve que le traitement par hormone de croissance ait un effet sur le développement pubertaire ou la fonction gonadique. L'hormone de croissance peut cependant affecter le métabolisme des hormones thyroïdiennes (augmentation de la conversion périphérique de T4 en T3) et du cortisol (diminution des concentrations sériques de cortisol par diminution de la protéine porteuse circulante).

Les auteurs du consensus soulignaient toutefois la difficulté à suivre les patients après l'arrêt du traitement GH et donc l'impossibilité à mettre en évidence d'éventuels effets à long terme, les conclusions de leur travail portant principalement sur les études post-marketing menées par l'industrie pharmaceutique avec les données de suivi en cours et peu de temps après l'arrêt du traitement GH. .

Le risque potentiel à long terme le plus inquiétant est tumoral, par l'effet physiologique bien connu de la GH et de l'IGF-I sur le développement tumoral, avec toutefois des données de la littérature qui sont peu concluantes (44). S'il a été répété en 2010 que le risque à long terme de développer une tumeur de novo ne semblait pas accru (45), le risque de récurrence tumorale ou second cancer a paru plus élevé chez les enfants traités par hormone de croissance dans les suites d'un cancer (46).

La difficulté à mettre en place une surveillance à long terme des patients traités pour une petite taille dans l'enfance tient entre autre au fait qu'ils n'ont plus de raison d'avoir un suivi médical puisque la plupart n'avait pas une pathologie sous-jacente.

5) L'étude SAGhE :

L'étude européenne SAGhE, *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatment in Europe*, initiée et coordonnée par la France, a permis de constituer une cohorte de patients adultes traités par hormone de croissance recombinante dans l'enfance (47).

L'étude a eu pour objectifs d'évaluer :

- les résultats du traitement par GH sur la taille adulte et la qualité de vie
- la tolérance à long terme par l'analyse de la morbidité et de la mortalité chez les patients traités, en comparant les causes spécifiques à celles de la population générale. Un intérêt particulier a été porté sur l'analyse de l'incidence du cancer et des facteurs associés chez les patients traités.

Elle porte sur 26000 patients adultes (âgés de plus de 18ans en décembre 2007), traités par hormone de croissance recombinante dans l'un des 8 pays européens participants (France, Suède, Royaume-Uni, Belgique, Suisse, Allemagne, Italie, Hollande).

Une première analyse portant sur le risque de mortalité a été menée en France avec l'objectif de mettre en évidence d'éventuels signaux chez les patients traités dans le cadre d'un GHD idiopathique ou d'une petite taille constitutionnelle en France (6874 patients). Publiée en 2012 par Carel et al. (48), elle mettait en évidence une augmentation par rapport à la population générale française de :

- la mortalité toutes causes (SMR = 1.3, IC 95%: 1.1 –1.6)
- la mortalité par maladies cardio-vasculaires (SMR = 3.1 , IC 95% : 1.4 –5.8), en particulier de la mortalité par hémorragie cérébrale (SMR= 6.7 , IC95% : 1.8 –17.1)
- la mortalité par tumeurs osseuses (SMR = 5, IC 95%: 1.0–14.6).

Elle ne mettait pas en évidence d'augmentation de la mortalité pour tous types de cancer.

Un mois plus tard étaient publiés les résultats de l'étude SAGhE dans 3 autres pays : Belgique, Pays-Bas et Suède (49), qui portaient sur 2543 patients traités pour les mêmes indications que le report préliminaire en France. Sans pouvoir calculer de SMR par manque de puissance, 21 patients décédaient, dont plus de la moitié par accident, et ils ne rapportaient aucun décès par cancer ou maladie cardio-vasculaire.

Suite à ces résultats, une analyse de morbidité portant spécifiquement sur les signaux mis en évidence par l'étude de mortalité et sur ceux décrits en cours de traitement s'avérait indispensable.

C'est donc l'objectif du travail rapporté dans cette thèse, basé sur les patients de l'étude SAGhE traités en France dans le cadre d'un déficit en hormone de croissance idiopathique, d'une petite taille idiopathique ou d'un retard de croissance intra-utérin, avec les 3 volets suivants :

- accidents vasculaires cérébraux
- diabète
- cancers et en particulier tumeurs osseuses

Chacun des volets sera présenté et en conclusion nous discuterons les différents résultats, le retentissement qu'ils ont eu dans le domaine de l'endocrinologie pédiatrique, et les questionnements qu'ils amènent sur l'intérêt et les limites des études pharmaco-épidémiologiques en population.

Cette étude a été approuvée par le *Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé* et par la *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*. L'utilisation du *Registre National Inter-Régimes de l'Assurance Maladie* a été approuvée par un décret spécifique.

II. Traitement par hormone de croissance dans l'enfance et risque d'accident vasculaire cérébral à l'âge adulte

Cette partie a donné lieu à la publication suivante :

Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood.

Poidvin A, Touzé E, Ecosse E, Landier F, Béjot Y, Giroud M, Rothwell PM, Carel JC, Coste J.

Neurology. 2014 Aug 26;83(9):780-6.

ANNEXE 1

1) Introduction

Comme cela a été mentionné précédemment, peu d'informations sont disponibles concernant le devenir à long terme des patients traités par hormone de croissance dans l'enfance (41,50). En raison des propriétés mitogéniques et prolifératives de l'hormone de croissance, une grande attention a été portée sur le risque de cancer après les traitements par hormone de croissance (44,51). Les résultats préliminaires portant sur la cohorte française de l'étude SAGhE ont montré une augmentation de la mortalité cardio- et plus spécifiquement cérébro-vasculaire après traitement par hormone de croissance (48). Plusieurs études ont également démontré que les patients acromégales avaient un excès de risque de mortalité en lien avec les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaire, indépendamment des autres facteurs de risque (52,53). Il est également décrit une augmentation de la prévalence des anévrysmes intra-crâniens chez les patients acromégales, en association avec l'excès de GH dans le sérum au diagnostic de l'acromégalie (54). Ces observations et les effets clairement démontrés de l'axe GH-IGF-I sur les vaisseaux sanguins (55,56) nous a amené à étudier la relation entre l'exposition au traitement par hormone de croissance dans l'enfance et le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) à l'âge adulte, sur une population alors âgée de moins de 40 ans.

Les données de morbidité de la cohorte française de l'étude SAGhE ont permis d'étudier l'incidence des accidents vasculaires cérébraux, ainsi que les différents sous-types d'AVC (hémorragie sous-arachnoïdiennes – HSA, hémorragies intra-cérébrales – HIC, et AVC ischémiques – AVCI) chez les sujets ayant été exposés à la GH et de les comparer avec les taux observés en population générale.

2) Patients et Méthodes

Patients

Le registre France-Hypophyse recensant tous les patients traités par GH en France jusqu'en 1996 (Association France-Hypophyse) nous a permis de sélectionner les patients traités exclusivement par GH recombinante (et non par GH extractive), nés avant le 1^{er} janvier 1990. Les patients étaient assignés à 1 des 3 catégories de risque concernant la morbidité et la

mortalité à long terme selon la condition clinique initiale qui avait mené à l'instauration du traitement par hormone de croissance (Fig. 5).

La catégorie à « haut risque de morbidité et mortalité » concerne les patients traités dans les suites d'un cancer ou pris en charge pour une insuffisance rénale chronique. La catégorie « risque intermédiaire de morbidité et mortalité » concerne les patients traités pour un déficit hormonal hypophysaire multiple ou atteint d'un syndrome pédiatrique défini (tel que Syndrome de Turner, Syndrome de Noonan, Neurofibromatose de type 1, Syndrome de Prader-Willi ou Anémie de Fanconi), ces derniers étant connus pour être associés à une augmentation du risque de mortalité par rapport à la population générale. Elle comprend également les patients atteints d'une tumeur hypophysaire bénigne, ceux présentant des malformations cranio-faciales ou une maladie chronique sévère. La catégorie à « bas risque de morbidité et mortalité » est définie par un traitement par hormone de croissance dans le cadre d'un déficit GH idiopathique, d'une petite taille idiopathique, d'un antécédent de retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou d'une dysfonction neurosécrétoire dans le cadre d'une malformation cranio-faciale mineure.

Seuls les patients appartenant au groupe à bas risque ont été inclus dans cette étude, car le risque *de base* de survenue d'accident vasculaire cérébral est considéré comme étant comparable à la population générale, soit 6874 patients inclus dans les analyses.

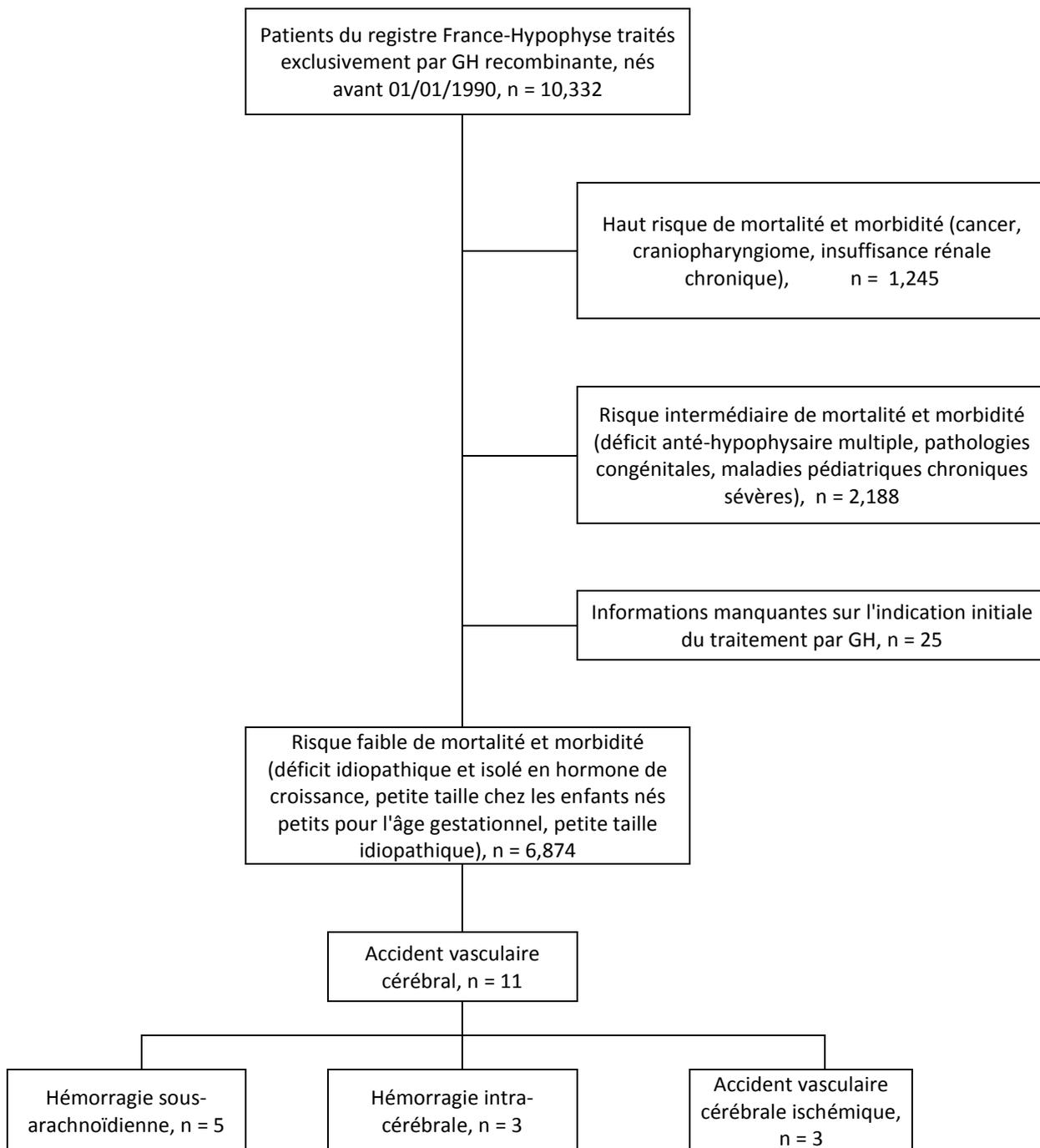


Figure 5. Flow chart de l'étude SAGhE en France, avec les groupes de risque de morbidité et mortalité, les accidents vasculaires cérébraux et leurs différents sous-types

Recueil des données :

Données pédiatriques : Les informations cliniques concernant les caractéristiques des patients à l'instauration et pendant le traitement étaient collectées de façon obligatoire par les endocrinologues pédiatres dans le cadre du registre France-Hypophyse, jusqu'en 1996, date à laquelle l'association a été dissolue. Des données additionnelles sur le traitement par GH ont pu être collectées directement auprès des différents centres cliniques entre 2008 et 2010 dans le cadre de l'étude.

Les poids et taille de naissance sont exprimés en déviations standards (DS) selon les tables de Usher et McLean (57), et les poids et taille adultes en déviations standards par rapport à la population générale française. Les doses moyennes de traitement par hormone de croissance sont calculées en microgrammes/kg/jour ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jr}$).

Données de suivi : Les informations concernant le statut vital étaient collectées auprès du *Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques* (<http://www.insee.fr/fr/methodes>) et du *Répertoire National Inter-régimes de l'Assurance Maladie*. La cause du décès, telle qu'indiquée sur le certificat de décès, était obtenu par le CépiDC, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, appartenant à l'*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* et codée selon la dixième révision de la *Classification internationale des maladies* (CIM-10).

Les données de morbidité étaient collectées à partir d'un questionnaire envoyé à tous les patients vivants, mais malgré plusieurs relances, le taux de réponse à ce questionnaire n'a atteint que 45.5%. Les données ont été complétées par une extraction individuelle utilisant les identifiants des patients à partir du SNIIRAM, *Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie* (58,59), incluant :

- le PMSI : *Programme de médicalisation des systèmes d'information correspondant aux hospitalisations des patients de notre cohorte entre le 01/01/2008 et le 31/12/2010.*
- les codes CIM-10 des causes de déclaration d'Affection Longue Durée (ALD) pour les patients concernés, ainsi que la date de mise en ALD.

La date de point de notre étude était fixée au 31 décembre 2010.

Validation des évènements : Les évènements cérébro-vasculaires identifiés ont été validés par un neurologue spécialisé dans les accidents vasculaires cérébraux, à partir de tous les comptes-rendus médicaux et d'imagerie à notre disposition, fournis par les patients et leurs médecins. Ils étaient ensuite classés selon les définitions standards d'AVC ischémique, hémorragie intra-cérébrale ou sous- arachnoïdienne (60).

Analyses statistiques

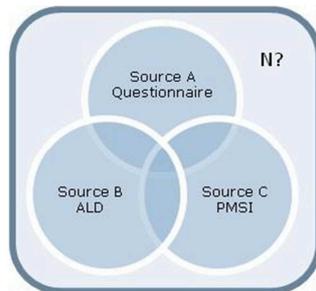
Le risque d'accident vasculaire cérébral a été évalué par le calcul de l'incidence puis sa comparaison à celle de la population générale, afin d'obtenir un SIR, Standardized Incidence Ratio, ajusté sur l'âge et le sexe, utilisant les taux de référence d'incidence globale d'AVC, incluant les incidences des différents sous-types d'AVC (AVCI, HSA, HIC) de deux registres de population générale :

- le registre des AVC de Dijon, France, entre 2000 et 2010 (61)
- Le registre des AVC d'Oxford, Royaume-Uni, entre 2002 et 2012 (OXVASC Study) (62).

Le nombre de personnes-années à risque a été calculé pour les sujets traités par GH, par sexe et par classes d'âge de 5 ans et pour chaque période d'un an, à partir du début du traitement par GH jusqu'à la date de survenue de l'AVC, la date de décès, la date de dernière nouvelle ou la date de point de notre étude (31 décembre 2010). Le nombre de cas attendus a ensuite été calculé en multipliant le nombre de personnes-années à risque par les incidences spécifiques de référence par classe d'âge et par sexe. Le SIR a été obtenu en divisant le nombre de cas observés par le nombre de cas attendus. Les tests de signification statistiques et les intervalles de confiance à 95% des SIR ont été calculés à partir de l'approximation de Byar sur la loi de Poisson exacte.

Partant du constat qu'aucune des sources utilisées pour identifier les évènements n'étaient exhaustive, la méthode capture-recapture (63,64) permet l'estimation du nombre de cas qui n'aurait été capturé par aucune des sources grâce à la construction de modèles log-linéaires prenant en compte la non-indépendance possible des sources de données.

Elle a été mise en œuvre avec 3 sources de données : les informations recueillies par le questionnaire, les déclarations d'ALD et les codages PMSI. Le CépiDC est une source différente des autres, ne fournissant des informations que pour les patients décédés.



Avec 3 sources, nous avons 8 modèles log-linéaires selon que l'on prend en compte ou non l'indépendance des sources :

Hypothèse	Modèle	Nombre de paramètre
Indépendance	(A), (B), (C)	4
1 Dépendance de sources 2 à 2	(A,B) (A,C) (B,C)	5
2 Dépendance de sources 2 à 2	(A,B ; A,C) (A,B ; B,C) (A,C ; A,B)	6
3 Dépendances de sources 2 à 2	(A,B ; A,C ; B,C)	7

Pour chacun de ces 8 modèles, comme il est habituellement recommandé (64) le Critère d'Akaike ou AIC (Akaike Information Criterion) a été calculé à partir de la formule suivante :

$$AIC = 2k - 2 \text{ Log Vraisemblance du modèle}$$

Où k est le nombre de paramètre pris en compte dans le modèle.

Ce critère nous permet donc de pénaliser les modèles plus complexes en fonction du nombre de dépendance des sources prises en compte, et de ne pas tenir compte de la seule vraisemblance du modèle. Le modèle sélectionné comme étant le meilleur modèle est celui qui a le plus petit AIC.

Nous disposons de petits effectifs d'évènements, et nous nous sommes parfois retrouvés dans la situation d'une « entrée nulle » dans une ou plusieurs des cellules, ce qui pouvait

conduire à une estimation nulle ou tendant vers l'infini. Dans cette situation, nous avons procédé à l'ajustement d'Evans et Bonett (65) comme recommandé par les auteurs Hook et Regal, qui consiste à ajouter 0.25 à chacune des cellules quand nous disposons de 3 sources.

2 analyses sont présentées pour le risque d'AVC : une avec les événements observés, donnant les SIR « bruts », l'autre incluant les événements estimés à partir de la méthode capture-recapture, donnant les SIR « corrigés ».

3) Résultats

Le groupe considéré à bas risque de morbidité et mortalité était principalement composé de patients traités pour l'indication de déficit GH isolé, basé sur le test de stimulation de la GH (pic de GH inférieur à 10 µg/L, n = 4,600, 67%). Les sujets qui avaient un pic supérieur à 10 µg/L et qui n'étaient pas diagnostiqués comme ayant une dysfonction neuro-sécrétoire basée sur les profils nocturnes de GH étaient classés en tant que petite taille idiopathique (n = 868, 13%), bien que ce ne soit pas une indication reconnue en France.

Dans ce groupe, il y avait plus de 111000 personnes-années à risque, et la durée moyenne de suivi de ces patients entre le début du traitement par GH et la date de dernière visite, survenue d'évènements ou le décès était de 17.4 ans.

La durée moyenne de traitement était de 3.9 ans (+/- 2.6 ans), avec des doses moyennes reçues légèrement en dessous de celles recommandées dans le cadre de déficit GH isolé. (Tableau 2)

Dix-huit évènements ont été identifiés dans ce groupe à partir des différentes sources, parmi lesquels onze ont finalement été validés comme des cas incidents d'accidents vasculaire cérébral. Il y avait cinq cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne, trois cas d'hémorragie intracérébrale et trois accidents vasculaires ischémiques.

Trois des sujets étaient nés petits pour l'âge gestationnel, et aucun n'avait de déficit sévère en hormone de croissance (24).

L'âge moyen de survenue de l'AVC (\pm DS) était de 24.2 ans (\pm 7 ans).

Quatre patients sont décédés, dont trois d'hémorragie sous-arachnoïdienne. (Tableau 3)

Tableau 2. Principales caractéristiques des patients et du traitement GH pour le groupe étudié, n = 6874

Nombre de patient de sexe masculin (%)	4510 (66%)
Indication du traitement GH, nombre (%)	
Déficit GH isolé	
<i>Pic maximum GH <3 µg/litre</i>	295 (4%)
<i>Pic maximum GH ≥ 3 µg/litre et <7 µg/litre</i>	1557 (23%)
<i>Pic maximum GH ≥ 7 µg/litre et <10 µg/litre</i>	2748 (40%)
<i>Valeur manquante pic maximum GH</i>	516 (8%)
<i>Pic maximum GH ≥10 µg/litre</i>	
<i>Dysfonction neurosécrétoire</i>	547 (8%)
<i>Petite taille idiopathique</i>	868 (13%)
<i>RCIU</i>	343 (5%)
Année du début de traitement, nombre (%)	
1985-1987	506 (7.4%)
1988-1990	2470 (36%)
1991-1993	2362 (34%)
1994-1996	1536 (22.6%)
Taille de naissance (<i>DS pour l'âge gestationnel</i>)	-1.2 ± 1.2 (n = 4875)
Poids de naissance (<i>DS pour l'âge gestationnel</i>)	-0.6 ± 1.2 (n = 5130)
Enfants nés petits pour l'âge gestationnel (poids ou taille de naissance ≤-2 DS pour l'âge gestationnel)	
<i>oui</i>	1298 (19%)
<i>non</i>	3864 (56%)
<i>Données manquantes</i>	1712 (25%)
Age chronologique au début du traitement (années)	11.0 ± 3.4 (n = 6874)
Taille au début du traitement (<i>DS</i>)	-2.7 ± 0.8 (n = 6285)
Poids au début du traitement (<i>SDS</i>)	-1.6 ± 0.9 (n = 6242)
Dose moyenne (<i>µg/kg/jour</i>)	24.5 ± 12.3 (n = 6212)
Durée de traitement (<i>années</i>)	3.9 ± 2.6 (n = 6380)
Age chronologique à la fin du traitement (années)	15.1 ± 2.7 (n = 6380)
Personnes-année observées (<i>n</i>)	111 875
Age chronologique au moment de la censure, de l'évènement ou du décès (années)	28.4 ± 6.2
Durée de suivi du début de traitement au moment de la censure, de l'évènement ou du décès (années)	17.4 ± 5.3 (n = 6616)

Moyenne ± DS ou n (pourcentage) sont présentés

Tableau 3. Caractéristiques cliniques et liées au traitement GH pour les 11 cas incidents d'accident vasculaire cérébral

Sources	Sexe	Taille naissance (cm)	Poids naissance (g)	Taille naissance DS	Poids naissance SDS	RCIU	Pic GH max (µg/L)	Age au début du traitement GH (années)	Age à la fin du traitement GH (années)	Durée de traitement (années)	Dose moyenne (µg/kg/jour)	Age de la survenue de l'AVC (année)	Type d'AVC, topographie et mécanisme	
1*	CépiDC	M	52	3730	1.2	1.5	Non	10,0	5.7	17.0	11.3	23.5	19.9	HSA
2*	CépiDC	M	-	2460	-	-	?	3.7	15.7	16.4	0.8	18.1	29.7	HSA due à une rupture d'anévrisme cérébral
3*	CépiDC	M	49	3700	0.2	2.2	Non	10,0	5.1	8.9	3.7	17.8	21.4	HSA due à une rupture d'anévrisme cérébral
4	Questionnaire	F	-	2480	-	-	?	8.1	13.5	15.3	1.7	21.4	13.9	HSA due à une rupture de malformation artério-veineuse
5	Questionnaire	M	44	-	-3.8	-	Oui	6.9	12.2	18.2	6.0	27.0	20.4	HSA due à une rupture d'anévrisme cérébral
6*	CépiDC	M	-	2850	-	-0.7	Non	9,0	15.0	17.5	2.5	10.4	32.8	HIC: hématome temporo-frontal
7	ALD	F	45	3040	-3.5	-1.1	Oui	3.9	5.3	10.8	5.4	19.6	16.1	HIC
8	Questionnaire	F	50	3320	-0.4	-0.1	Non	7.6	11.2	-	-	-	24.5	HIC: hématome frontal intra-parenchymateux
9	ALD, PMSI, Questionnaire	F	49	3260	-1.2	-0.5	Non	9.9	12.9	16.1	3.3	15.0	34.5	AVCI: dissection carotidienne
10	Questionnaire	F	47	2300	-2.0	-2.5	Oui	8.2	10.0	14.6	4.5	18.0	28.9	AVCI
11	Questionnaire	F	50	-	-0.6	-	?	5.8	13.4	15.9	2.5	15.9	-	AVCI

* Décédé, ALD : Affection longue durée, PMSI : *Programme de médicalisation des systèmes d'information*, F: femme, M: Homme, HIC : hémorragie intra-cérébrale, HSA : hémorragie sous-arachnoïdienne, AVCI : AVC ischémique
 RCIU : Retard de croissance intra-utérin : Oui, Non, ? : indéterminé car données manquantes

Les résultats de l'analyse Capture-recapture sont présentés dans la table suivante.

Tableau 4. Huit modèles log-linéaires pour l'analyse capture-recapture des AVC avec 3 sources, Critère d'Akaike et nombre de cas manquants estimés

Modèle	Critère d'Akaike	Cas manquants (IC 95%)
<i>Indépendant</i>	24.3	2.7 (0.4-20.7)
<i>Questionnaire-ALD</i>	25.8	0.7 (0.01-68.0)
ALD-PMSI*	23.3	5.3 (0.6-50.4)
<i>PMSI-Questionnaire</i>	26.0	4.1 (0.4-47.0)
<i>Questionnaire-ALD ; ALD-PMSI</i>	25.3	5.3 (0.02-1436.5)
<i>Questionnaire-ALD; PMSI-Questionnaire</i>	27.8	1.2 (0.01-419.9)
<i>ALD-PMSI; PMSI-Questionnaire</i>	24.1	25.3 (0.33-2100.6)
<i>ALD-PMSI; PMSI-Questionnaire; Questionnaire-ALD</i>	25.9	131.6 (0.03-508896.5)

ALD : Affection longue durée, PMSI
:Programme de médicalisation des systèmes
d'information

* Modèle retenu. - : dépendance de source. 95% IC : Intervalle de confiance à 95%

Le plus petit critère d'Akaike a été obtenu pour le modèle prenant en compte l'interaction entre la déclaration en Affection Longue Durée et le PMSI, et le nombre de cas manqués estimé était de 5.3 cas (IC 95% 0.6-50.4).

En conséquence, le nombre total estimé de cas d'AVC est 16.3 (11 cas identifiés validés et 5.3 cas estimés manquants).

De façon similaire, le nombre estimé de cas manquants pour les hémorragies était 4.9, donnant un nombre total estimé d'AVC hémorragique de 12.9.

Tableau 5. Huit modèles log-linéaires pour l'analyse capture-recapture des AVC hémorragiques avec 3 sources, Critère d'Akaike et nombre de cas manquants estimés

Modèle	Critère d'Akaike	Cas manquants (IC 95%)
Indépendant*	19.2	4.9 (0.4-60.3)
Questionnaire-ALD	20.8	1.6 (0.01-159.2)
ALD-PMSI	20.6	7.6 (0.4-140.8)
PMSI-Questionnaire	21.1	6.2 (0.3-130.3)
Questionnaire-ALD ; ALD-PMSI	22.4	3.2 (0.01-925.2)
Questionnaire-ALD ; PMSI-Questionnaire	22.8	1.3 (0.01-419.9)
ALD-PMSI ; PMSI-Questionnaire	22.2	16.3 (0.2-1366.5)
ALD-PMSI ; PMSI-Questionnaire ; Questionnaire-ALD	24.2	16.3 (0.01-131926.5)

LLA : long-lasting affection, PMSI :
Programme de médicalisation des systèmes
d'information,

* the model retained. - : source dependence. 95% CI : 95% Confidence intervals

Etant donné le faible nombre d'évènement pour chaque sous-type d'AVC hémorragique, le ratio « nombre de cas estimés/nombre de cas observés » du groupe AVC hémorragique (4.9/4) a été utilisé pour estimer le nombre de cas de chaque sous-type d'AVC hémorragique.

Les SIR « bruts » et « corrigés » sont reportés dans le tableau 6.

Tableau 6. SIR bruts et corrigés pour AVC tous types confondus et pour les différents sous-types (sans et avec les patients estimés par la méthode capture-recapture respectivement) avec les registres de Dijon et d'Oxford

		Brut			Corrigé		
		Nombre observé	Nombre attendu	SIR (IC 95%)	Nombre observé	Nombre attendu	SIR (IC 95%)
Registre de Dijon	<i>AVC tous types</i>	11	7.4	1.5 (0.7-2.7)	16.3	7.4	2.2 (1.3-3.6)
	<i>AVC hémorragique</i>	8	2.3	3.5 (1.5-6.9)	12.9	2.3	5.7 (3.9-7)
	<i>Hémorragie sous-arachnoïdienne</i>	5	0.9	5.7 (1.9-13.4)	7.5	0.9	8.6 (3.6-17.3)
	<i>Hémorragie intra-cérébrale</i>	3	1.4	2.1 (0.4-6.3)	5.5	1.4	3.9(1.3-8.8)
	<i>AVC ischémique</i>	3	5.2	0.6 (0.1-1.7)	6.7	5.2	1.3 (0.5-2.7)
Registre d'Oxford	<i>AVC tous types</i>	11	3.1	3.6 (1.8-6.4)	16.3	3.1	5.3 (3.0-8.5)
	<i>AVC hémorragique</i>	8	1.8	4.4 (1.9-8.6)	12.9	1.8	7.0 (3.7-12.0)
	<i>Hémorragie sous-arachnoïdienne</i>	5	0.8	6.3(2.0-14.6)	7.5	0.8	9.3 (3.9-18.8)
	<i>Hémorragie intra-cérébrale</i>	3	1.0	2.9 (0.6-8.5)	5.5	1.0	5.3 (1.8-11.9)
	<i>AVC ischémique</i>	3	1.25	2.4 (0.5-7.0)	6.7	1.25	5.3 (2.1-11.2)

Avec les registres de référence de Dijon et d'Oxford, le risque d'AVC est significativement augmenté chez les patients traités par GH. Si l'on prend en considération les différents sous-types, l'excès de risque est principalement attribuable à une augmentation de risque significative d'AVC hémorragique, et particulièrement d'hémorragies sous-arachnoïdiennes (SIR brut de 5.7 et 6.3 avec le registre de référence de Dijon et d'oxford respectivement).

Les résultats sont stables quel que soit le registre de référence utilisé.

La proportion d'AVC hémorragique dans notre cohorte était de 73% (8/11), ce qui est élevé comparé aux 29.5% attendu à partir du registre de Dijon ou 30.1% avec le registre d'Oxford (test de signification exact pour comparaison d'une proportion à une valeur de référence, $p = 0.008$).

Après exclusion des sujets nés petits pour l'âge gestationnel, pour lesquels une augmentation du risque métabolique est attendu, l'excès de risque persiste et reste significatif pour les AVC hémorragiques (SIR brut = 2.6, IC 95% 1.0-5.8) et pour les hémorragies sous-arachnoïdiennes (SIR brut 4.6, IC 95% 1.2-11.8)

4) Discussion

Utilisant le plus grand registre de patients traités par GH durant l'enfance, avec des données de référence issues de 2 registres de population générale, nous avons montré une augmentation du risque de survenue à long terme d'accident vasculaire cérébral, et plus particulièrement d'hémorragies sous-arachnoïdiennes, chez les patients traités par GH dans le cadre de déficit GH idiopathique, petite taille idiopathique ou retard statural chez les patients nés petits pour l'âge gestationnel.

Les résultats sont similaires avec les 2 registres de population générale utilisés pour référence, et se renforcent quand les cas estimés par la méthode capture-recapture sont pris en compte dans les calculs de SIR.

L'analyse publiée en 2010 portant sur le même registre de données français de patients traités par GH avait suggéré une augmentation de risque d'AVC hémorragique fatal, cependant les diagnostics n'étaient pas validés de façon indépendante (48). Dans cette étude, nous avons étendu nos observations précédentes permettant de renforcer le

message selon lequel il existe un risque anormalement élevé d'hémorragie cérébrale dans cette population, avec une proportion d'hémorragie cérébrale par rapport aux accidents ischémiques bien plus élevée qu'attendue. Cela soulève la question des mécanismes impliqués, des potentiels facteurs de confusion et de la causalité du traitement par GH.

Il est plausible que le traitement par GH à long terme affecte la structure des vaisseaux et leur fonction (55,56). Dans les études animales, il est démontré un excès de mortalité par hémorragie digestive chez les cochons traités par GH pour augmenter leur masse protéique (66,67). Chez les patients acromégales, l'augmentation des taux de GH et d'IGF-I affectent la prolifération des cellules musculaires lisses et la fonction endothéliale, prédisposant les patients à des changements athérosclérotiques, même en l'absence d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension ou le diabète (52,53). De façon plus remarquable, plusieurs études ont démontré que les patients acromégales sont plus à risque de développer des anévrismes intracrâniens (68–71): une étude rapporte une prévalence d'anévrismes intracrâniens de 17% (7), avec un patient ayant plusieurs anévrismes, ceci avec une corrélation entre la présence d'anévrismes et les taux de GH au diagnostic initial de l'acromégalie (54). Ainsi, ces études conforteraient nos résultats, et permettraient de supposer qu'une exposition chronique à l'hormone de croissance fragiliserait les vaisseaux, et pourrait conduire à la formation d'anévrismes intracrâniens, avec un risque de rupture vasculaire plus important.

Le risque d'accident vasculaire cérébral a été associé à la petite taille dans la population générale, possiblement par l'augmentation du risque métabolique chez les individus de petite taille. Plusieurs études (72–76) ont mis en évidence une augmentation de l'incidence et de la mortalité par accident vasculaire cérébral en lien avec la petite taille, avec des hazards ratios ou des risques relatifs variant de 0.8 à 0.9 par déviation standard de taille. Si le risque relatif est arrondi à 0.85 par DS de taille, notre population avec une taille moyenne de -2.7 DS devrait avoir un risque d'AVC autour de 1.55 en comparaison à la population générale. Cependant, ces études concernent des patients plus âgés, avec des moyennes d'âge de 50 ans, et se rapportent principalement à un risque d'accident vasculaire cérébral ischémique. L'augmentation de risque estimée dans notre étude était bien plus élevée, particulièrement pour les hémorragies cérébrales pour lesquelles il n'a pas été mis en évidence de lien avec la petite taille dans la population générale jusqu'à présent.

Un autre facteur de confusion possible est l'inclusion de patients avec des pathologies spécifiquement associées à une petite taille, et un excès de risque d'accident vasculaire cérébral. En effet, certaines pathologies sévères telles que le Syndrome de Majewski (77), le Syndrome Moyamoya (78) ou le Syndrome MELAS (myopathie mitochondriale, encéphalopathie, acidose lactique, pseudo-épisodes vasculaires cérébraux, OMIM #540000) associent un retard statural parfois sévère et des épisodes d'AVC ou pseudo-épisodes d'AVC. Toutefois, ces pathologies extrêmement rares sont suffisamment sévères pour ne pas être sous-diagnostiquées et étiquetées comme des déficits idiopathiques en hormone de croissance. Cependant nous ne pouvons pas exclure que des phénotypes a minima puissent donner un retard statural isolé et que le diagnostic de déficit idiopathique en GH ait été utilisé pour permettre la mise sous GH.

Notre étude a d'autres limites potentielles. Tout d'abord, la non-exhaustivité des sources menant à l'identification des cas d'accident vasculaire cérébral est une limite pour l'analyse de l'incidence. Nous avons essayé de palier à cette limite en utilisant la méthode capture-recapture, avec cependant des résultats bruts qui étaient déjà hautement significatifs malgré la sous-estimation. La construction de modèles log-linéaires permettait de prendre en compte la non-indépendance possible des différentes sources de données. Mais nos résultats avec un large excès d'hémorragies cérébrales ne sont certainement pas expliqués par un quelconque *biais d'information (les erreurs non-différentielles sont conservatrices de l'hypothèse nulle)*. La seconde limite est le faible nombre d'évènements (à la fois dans notre cohorte et dans les registres de référence), qui conduit à des intervalles de confiance très larges. Les modèles log-linéaires ne pouvaient pas être construits pour l'analyse des sous-types d'hémorragies cérébrales en raison de ces petits effectifs, c'est pourquoi le ratio « patients estimés par la méthode capture-recapture/patients validés » a été appliqué aux cas observés. Il était ainsi possible de déterminer un ordre de grandeur des SIR comme si tous les cas avaient été identifiés.

Le nombre d'évènements était également trop faible permettre de tester une relation entre les doses de traitement par GH reçues et l'incidence des AVC.

Une dernière limite est que des sujets nés petits pour l'âge gestationnel étaient inclus dans l'analyse. A l'âge adulte, ces sujets sont connus pour présenter une augmentation de risque

de désordres métaboliques, incluant le syndrome métabolique, l'insulino-résistance et le diabète (79). Cependant, à ce jour, aucune étude n'a rapporté une augmentation de risque d'accident vasculaire cérébrale hémorragique chez ces patients, et ces désordres métaboliques sont plutôt reliés aux accidents vasculaires cérébraux ischémiques qu'aux hémorragies cérébrales (intracérébrales ou sous-arachnoïdiennes). De plus, après exclusion de sujets nés petits pour l'âge gestationnel de nos calculs, l'excès de risque pour les hémorragies cérébrales persiste et reste significative.

En conclusion, cette étude suggère une relation solide entre le risque d'hémorragie cérébrale et le traitement par hormone de croissance dans l'enfance pour des déficits isolés en hormone de croissance ou une petite taille dans l'enfance. Bien que le lien de cause à effet soit biologiquement plausible, celui-ci reste à étayer par d'autres études. De plus, des études complémentaires portant sur l'histoire naturelle des anomalies cérébro-vasculaires dans cette population sont nécessaires afin d'établir s'il existe un excès de risque d'anévrismes et/ou de rupture qui pourrait expliquer nos résultats. Le manque de consensus sur le dépistage et le suivi de ces potentiels anévrismes risque de compliquer la réalisation de telles études. Cependant, étant donné la force de nos résultats, avec des SIR élevés (rejoignant l'augmentation de risque de mortalité précédemment analysé par les SMR) et une consistance quels que soit le taux de référence utilisé, il semble indispensable que les dizaines de milliers de patients traités par GH à travers le monde soient informés de ce risque d'hémorragie cérébrale.

III. Traitement par hormone de croissance dans l'enfance et risque de diabète à l'âge adulte

Cette partie a donné lieu à la publication suivante :

Risk of treated diabetes in early adulthood after growth hormone treatment of short stature in childhood

Poidvin A, Weill A, Ecosse E, Coste J, Carel JC

J Clin Endocrinol Metab, March 2017, 102 (3):1-8

ANNEXE 2

1) Introduction

L'existence d'un effet de l'hormone de croissance sur le métabolisme glucidique est maintenant connue depuis longtemps, mais la complexité des mécanismes physiologiques a révélé au cours du temps différentes voies d'action (80). En effet, l'hormone de croissance induit une insulino-résistance directe sur le muscle et la graisse, avec en même temps un effet métabolique sur le tissu adipeux, le foie, le muscle squelettique et le métabolisme protéique, probablement médié par une compétition de substrats entre les intermédiaires du glucose et les acides gras. De plus, l'effet de l'IGF-I, simulant une action insulinique, est capable d'antagoniser l'action de l'insuline, augmentant l'effet diabétogénique (81–83).

Chez les patients acromégales, l'excès de GH est responsable d'une augmentation d'intolérance au glucose et de diabète, avec une prévalence allant de 15 à 37% selon les séries (84,85).

Concernant le risque de diabète au cours des traitements par hormone de croissance dans l'enfance, les informations disponibles sont rares et discordantes : la Growth Hormone Research Society avait conclu en 2001 qu'il n'y avait pas d'augmentation de l'incidence du diabète, que ce soit type 1 ou type 2, mais que certains sous-groupes qui avaient un risque inhérent à développer un diabète, devaient être suivis de façon attentive (Syndromes de Turner et de Prader-Willi, et enfants nés petits pour l'âge gestationnel) (41), et un travail de groupe récent autour de la sécurité de l'utilisation de la GH n'était pas plus inquiétant (86).

En 2010, les données publiées à partir de la cohorte NCGS avaient reporté un taux d'incidence autour de 14 pour 100,000 patients-années traités, sans pouvoir calculer un indice de ratio standardisé du fait du manque de données de référence dans la population pédiatrique (45). Cutffiel et al. ont quant à eux montré un risque 6 fois plus élevé de diabète de type 2 chez les patients traités par GH en comparaison à l'incidence attendue dans une population d'enfants du même âge dans 2 études (43). Dans un petit groupe de jeunes adultes nés petits pour l'âge gestationnel, évalués 6.5 ans après l'arrêt du traitement par GH, l'insulino-résistance était réversible et il n'y avait pas d'augmentation de risque de diabète identifié (87). Les informations dans les études dans le cadre des traitements GH chez l'adulte concernant le risque de diabète sont également discordantes, certaines trouvant une augmentation de risque et d'autres non (88).

La cohorte française de l'étude SAGhE, avec les données extensives de morbidité utilisant le SNIIRAM nous a permis d'étudier la prévalence du diabète dans une population de patients traités par GH pour petite taille pendant l'enfance, et de la comparer aux données de prévalence dans la population générale en France à la même période.

2) Patients et Méthodes

Patients

Comme dans l'étude précédente du risque neuro-vasculaire, seul le groupe considéré comme à bas risque de morbidité et de mortalité de la cohorte française SAGhE a été étudié, considérant que leur risque de survenue de complications majeures était comparable à la population générale, excepté pour les patients nés petits pour l'âge gestationnel. Il y avait donc 6874 éligibles, comme précédemment (89).

Le choix de réaliser une étude de prévalence pour ce volet, contrairement au volet précédent pour lequel il s'agissait d'une étude d'incidence, s'est fait pour plusieurs raisons. La prescription des antidiabétiques obtenues à partir des données du SNIIRAM, couvrant environ 90% de la population générale française, s'est avérée être une source exhaustive, permettant l'identification de 100% des cas au cours d'une année définie entre 2008 et 2010. Par ailleurs, les données de population générale fournies par le SNIIRAM étaient des données de prévalence, disponibles pour les années étudiées, offrant ainsi un comparateur identique, avec une définition des cas identiques dans notre population à celle qui avait été utilisée pour les données de population générale.

Ainsi, comme indiqué dans le flow chart, les patients qui n'ont pas été identifiés par le SNIIRAM ont été exclus. Les patients qui n'étaient pas trouvés dans le SNIIRAM sont ceux couverts par la Mutualité Sociale Agricole, par le Régime Social des Indépendants, ou par d'autres systèmes mineurs non affiliés à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

Cette étude est une étude de prévalence, c'est pour cela que les patients décédés avant le 31/12/2010 (n=90) ont également été exclus, il y avait donc au total 5100 patients analysés.

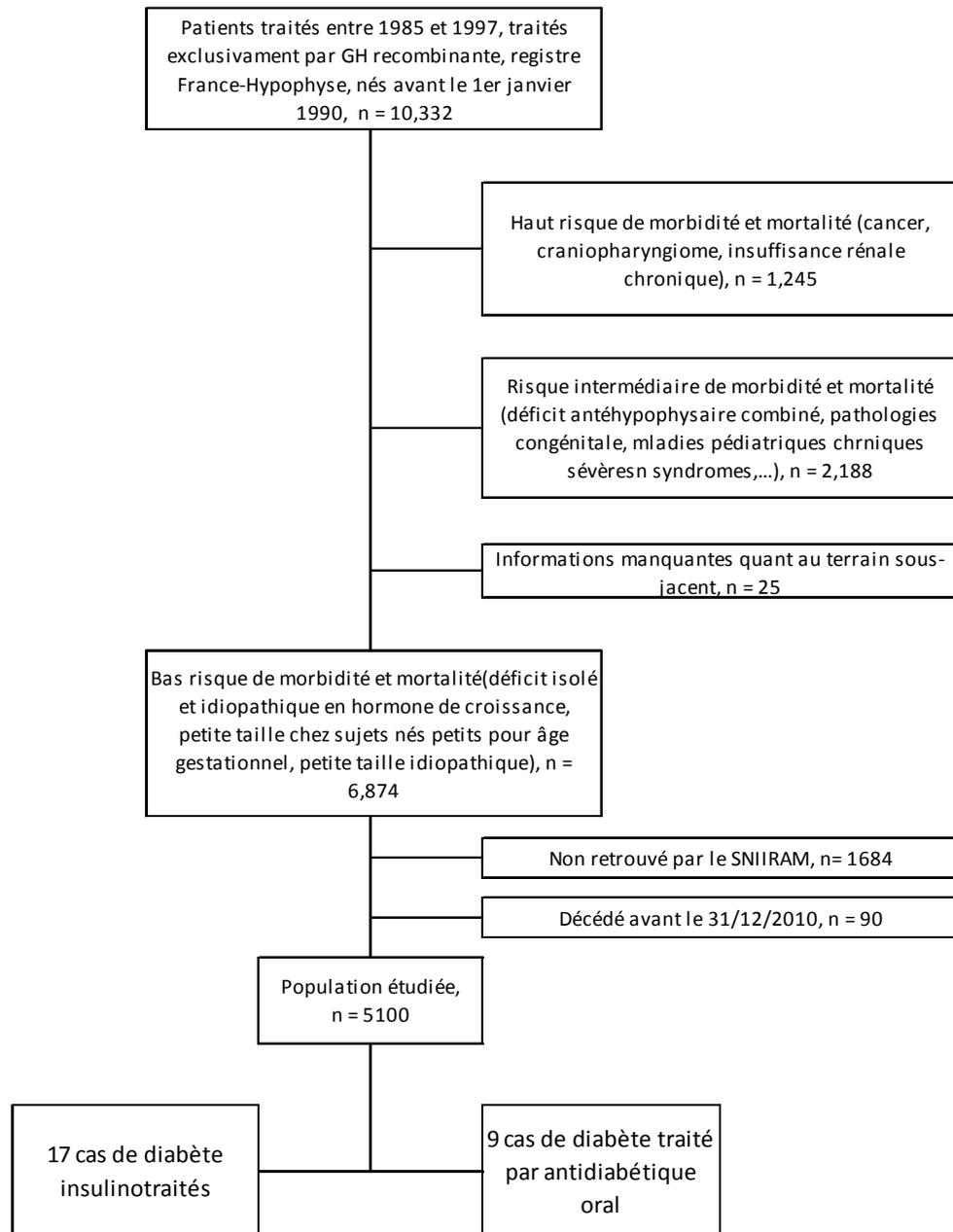


Figure 4. Flow chart de l'étude SAGHe en France et population étudiée dans le cadre du risque de diabète

Recueil des données :

Données pédiatriques : Les informations cliniques et thérapeutiques concernant les caractéristiques des patients à l'instauration et pendant le traitement par GH étaient collectées de façon obligatoire par les endocrinologues pédiatres dans le cadre du registre France-Hypophyse, jusqu'en 1996, date à laquelle l'association a été dissoute. Des données

additionnelles sur le traitement par GH ont pu être collectées directement auprès des différents centres cliniques entre 2008 et 2010 dans le cadre de l'étude.

Les poids et taille de naissance sont exprimés en déviations standards (DS) selon les tables de Usher et McLean (57), et les poids et taille adultes en déviations standards par rapport à la population générale française. Les doses moyennes de traitement par hormone de croissance sont calculées en microgrammes/kg/jour ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jr}$).

Données de suivi : Les informations concernant le statut vital étaient collectées auprès du *Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques* (<http://www.insee.fr/fr/methodes>) et du *Répertoire National Inter-régimes de l'Assurance Maladie*.

Les données du SNIIRAM enregistrant toutes les délivrances médicamenteuses en pharmacie libérale ont permis d'identifier les cas prévalents de diabète, définis par les patients ayant reçu au minimum 3 délivrances d'un médicament antidiabétique (oral ou insuline) au cours de l'année 2010 (58,59).

La liste des médicaments recensés est la suivante :

- Antidiabétiques oraux : Acarbose, Glibencamide, Glicazide, Glimeripide, Metformine, Pioglitazone, Repaglinide, Rosiglitazone.
- Insulines : Aspart, Detemir, Glargine, Insuline Humaine, Lispro.

Les patients ayant reçu au moins une délivrance d'insuline étaient considérés comme insulino-traités, sans tenir compte de l'association ou non à des antidiabétiques oraux. Il était donc impossible de différencier les patients diabétiques de type 1 des patients diabétiques de type 2 à partir des données disponibles.

Une étude ancillaire concernant le risque de diabète gestationnel a pu être réalisée. Toutes les grossesses ayant abouti par un accouchement entre janvier 2008 et décembre 2010 ont été identifiées dans la cohorte SAGhE, à partir des codes CIM-10 correspondant aux accouchements (060 à 084). Les diabètes gestationnels traités par insuline ont été identifiés par la délivrance d'insuline (seulement une ou deux fois dans l'année précédente, après vérification que l'accouchement survenait dans les 3 mois après la dernière délivrance d'insuline.)

Analyses statistiques

Le risque de diabète a été évalué par le calcul de SPR, ou ratio de prévalence standardisé, avec un ajustement pour l'âge et le sexe, en utilisant les taux de prévalence des patients traités pour un diabète en France en 2010 fournies par le SNIIRAM, incluant des informations sur les différents sous-types : diabètes traités par insuline ou seulement par antidiabétiques oraux. Ces données de référence provenaient de la même source d'information que celle ayant permis l'identification des cas, et utilisait la même définition des patients traités pour diabète (au moins 3 délivrances au cours de l'année).

Le nombre de personnes à risque chez les patients traités était calculé par tranche d'âge de 5 ans, séparément pour les hommes et les femmes. Le même calcul a été fait pour l'année 2009 (cas prévalents observés et taux de référence).

Le nombre attendu de cas prévalents chez les patients traités par GH était alors obtenu en multipliant les taux de prévalence par âge et par sexe par le nombre de personnes à risque. Les SPR, ratios de prévalence standardisés, étaient alors estimés en divisant le nombre de cas prévalents observés par le nombre de cas prévalents attendus dans notre population. Les tests de signification statistiques et les intervalles de confiance à 95% des SPR ont été calculés à partir de l'approximation de Byar sur la loi de Poisson exacte.

La proportion attendue de diabète gestationnel traité par insuline a été calculé en utilisant les taux de référence du diabète gestationnel traité par insuline dans la population générale française en 2011, à partir du SNIIRAM, nous permettant de comparer à la proportion de diabète gestationnel insulino-traité observé dans notre cohorte.

3) Résultats

Parmi les 6874 patients appartenant au groupe de bas risqué de morbidité et mortalité de l'étude SAGhE en France, 5100 ont pu être retrouvés dans la base de données du SNIIRAM.

Il n'y avait pas de différence entre ces patients et les 1774 qui n'ont pas été identifiés par le SNIIRAM ou décédés avant le 31/12/2010.

Le groupe était principalement composé de patients dont l'indication initiale du traitement par GH était un déficit en GH idiopathique, défini par un pic de GH en réponse au test de simulation de la GH <10 ng/mL (n =3440, 67 %). Parmi les patients ayant un pic > 10 ng/mL, certains étaient étiquetés comme ayant une dysfonction neurosécrétoire basée sur les profils nocturnes de GH, tandis que les autres étaient classés comme traités dans le cadre d'une petite taille chez des sujets nés petits pour l'âge gestationnel (n=250, 3%), ou pour une petite taille idiopathique (n=643, 13%), même si ce n'est pas une indication ayant l'autorisation de mise sur le marché en France.

La durée moyenne de suivi de ces patients entre le début du traitement GH et le 31/12/2010 était 19.2 ans, et l'âge chronologique des patients au 31/12/2010 était 30.1 ans.

La durée moyenne de traitement était de 4 ans, avec des doses légèrement en dessous de celles recommandées dans les déficits GH isolés.

Tableau 7. Principales caractéristiques des patients et du traitement par GH

	Echantillon analysé, N=5100	Patients exclus , N=1774
Nombre de patient de sexe masculin (%)	3293 (65)	1217 (69)
Indication du traitement GH, nombre (%)		
Déficit GH isolé		
<i>Pic maximum GH <3 µg/litre</i>	221 (4)	74 (4)
<i>Pic maximum GH ≥ 3 µg/litre et <7 µg/litre</i>	1175 (23)	382 (22)
<i>Pic maximum GH ≥ 7 µg/litre et <10 µg/litre</i>	2044 (40)	704 (40)
<i>Valeur manquante pic maximum GH</i>	370 (7)	146 (8)
<i>Pic maximum GH ≥10 µg/litre</i>		
<i>Dysfonction neurosécrétoire</i>	397 (8)	150 (8)
<i>Petite taille idiopathique</i>	643 (13)	225 (13)
<i>RCIU</i>	250 (3)	93 (5)
Année du début de traitement, nombre (%)		
1985-1987	347 (6)	159 (9)
1988-1990	1780 (35)	690 (38)
1991-1993	1761 (35)	601 (34)
1994-1996	1212 (24)	324 (18)
Taille de naissance (<i>DS pour l'âge gestationnel</i>)	-1,2 ± 1,2 (n = 3689)	-1,2 ± 1,3 (n = 1186)
Poids de naissance (<i>DS pour l'âge gestationnel</i>)	-0,6 ± 1,2 (n = 3865)	-0,6 ± 1,2 (n = 1205)
Poids de naissance (g)	3047 (n= 4301)	3033 (n= 1459)
Enfants nés petits pour l'âge gestationnel (poids ou taille de naissance ≤-2 DS pour l'âge gestationnel)		
<i>oui</i>	969 (20)	329 (18)
<i>non</i>	2925 (57)	939 (53)
<i>Données manquantes</i>	1206 (23)	506 (29)
Enfants nés avec un poids <2500g, nombre (%)	527 (10)	198 (11)
Age chronologique au début du traitement (années)	10,9 ± 3,4 (n = 5100)	11,3 ± 3,3 (n = 1774)
Taille au début du traitement (<i>SDS</i>)	-2,7 ± 0,8 (n = 4678)	-2,7 ± 0,8 (n = 1607)
Poids au début du traitement (<i>SDS</i>)	-1,6 ± 0,9 (n = 4656)	-1,6 ± 0,9 (n = 1586)
Dose moyenne (<i>µg/kg/jour</i>)	24,7 ± 12,2 (n = 4627)	23,8 ± 12,6 (n = 1585)
Durée de traitement (<i>années</i>)	4,0 ± 2,7 (n = 4712)	3,6 ± 2,4 (n = 1665)
Age chronologique à la fin du traitement (années)	15,1 ± 2,7 (n = 4712)	15,1 ± 2,7 (n = 1665)
Age chronologique au 31/12/2010 (années)	30,1 ± 4,3	
Durée de suivi du début du traitement GH au 31/12/2010 (<i>années</i>)	19,2 ± 2,7 (n = 5100)	

Moyenne (+/- écart type)

Vingt-six cas de diabète traités ont été identifiés pour l'année 2010 : 17 patients insulino-traités et 9 patients traités uniquement par des antiabétiques oraux. 4 patients étaient nés petits pour l'âge gestationnel, les données concernant les mensurations de naissance étaient incomplètes pour 5 d'entre eux.

La dose moyenne de traitement GH reçue (+/- écart-type) était 27.9 µg/kg/jour (\pm 17.7), et 2 patients avaient des doses moyennes supérieures à 50 µg/kg/jour. L'indice de masse corporel (IMC) après le début de traitement par GH était disponible pour 23 patients, parmi lesquels 12 étaient calculés à l'âge adulte. 6 d'entre eux avaient un IMC supérieur à +2DS.

Tableau 8. Caractéristiques cliniques et du traitement par GH des 26 cas de diabète

	Sexe	Taille Naiss (cm)	Poids Naiss (g)	Taille naissance SDS Usher	Poids naissance SDS Usher	Né petit pour l'âge gestationnel	Pic GH (µg/L)	Age au début Du TTT GH (années)	Durée de TTT (années)	Dose Moyenne (µg/kg/jr)	Dose maximum (µg/kg/jr)	IMC SDS (âge adulte ou dernière visite)	Type de diabète	Age au diagnostic du diabète
1	F	49,0	2500	-1,2	-2,1	Oui	2,8	17,0	0,8	18,1	24.5	+3.6	Insulino-traité	Non connu
2	M	51,5	3500	0,2	0,0	Non	7,5	8,7	8,2	27,8	32.5	+1.3	Insulino-traité	21.4
3	F	48,0	3600	0,3	2,9	Non	9,6	13,4	1,9	27,5	32.4	+1.4	Insulino-traité	4.2*
4	F	51,0	3370	-0,1	-0,2	Non	5,1	15,4	1,4	19,8	21.7	+1.5	Insulino-traité	12.6*
5	M	Incomplet	.	15,1	1,3	.	.	.	Insulino-traité	13.9*
6	F	49,0	3000	-1,2	-1,0	Non	11,1	12,4	0,0	31,8	33.1	+1	Insulino-traité	23.3
7	M	47,0	2620	-1,5	-1,3	Non	3,6	12,8	0,0	24,2	26	-1.2	Insulino-traité	25.5
8	F	Incomplet	.	13,9	1,0	.	.	.	Insulino-traité	20.7
9	M	50,0	3630	-0,6	0,3	Non	21,7	6,4	5,5	23,1	27	+0.8	Insulino-traité	19.4
10	F	51,0	3500	-0,4	-0,1	Non	10,7	12,5	3,0	23,1	28.2	-2.2	Insulino-traité	30.4
11	F	48,0	3650	-1,5	0,7	Non	5,1	6,5	3,8	21,5	20.4	+3	Insulino-traité	17,0
12	M	48,5	3500	-1,7	-0,1	Non	9,8	9,3	2,6	21,7	23.2	+0.3	Insulino-traité	25.6
13	M	50,0	3500	-0,9	-0,1	Non	14,0	6,1	6,8	20,5	24.2	-0.1	Insulino-traité	23.4
14	M	47,0	2450	-2,0	-2,1	Oui	8,4	13,8	1,0	24,6	24.6	-1.8	Insulino-traité	5.6*
15	M	47,5	3300	-1,9	-0,4	Non	4,0	10,7	7,3	30,8	36.1	-0.3	Insulino-traité	11.8
16	M	48,0	3260	-1,9	-0,6	Non	4,2	8,8	3,8	22,2	23	-0.7	Insulino-traité	25.4
17	F	42,0	2200	-3,0	-1,1	Oui	6,2	8,7	0,0	33,8	44.3	+1.5	Insulino-traité	22.7
18	M	Incomplet	.	6,6	2,9	63,6	72.5	-0.2	Antidiabétique oral	Non connu
19	M	Incomplet	.	14,9	3,0	95,2	95.2	+3.3	Antidiabétique oral	Non connu
20	M	47,0	3050	-1,5	-0,2	Non	8,1	13,5	1,8	17,3	18	+3.5	Antidiabétique oral	Non connu
21	F	Incomplet	.	6,7	5,0	.	.	.	Antidiabétique oral	Non connu
22	M	56,0	3080	2,5	-0,9	Non	3,6	11,7	5,5	27,4	33.3	-0.3	Antidiabétique oral	Non connu
23	F	47,0	2500	-1,5	-1,6	Non	2,8	8,5	2,1	21,9	23.8	+2.3	Antidiabétique oral	Non connu
24	F	50,0	3250	-0,4	-0,3	Non	2,1	12,6	2,1	13,6	13.2	+3.7	Antidiabétique oral	Non connu
25	M	47,0	3530	-2,2	0,1	Oui	4,3	11,4	2,7	20,0	21.2	-0.5	Antidiabétique oral	Non connu
26	F	50,0	3850	-0,9	0,6	Non	2,3	1,5	0,2	12,7	13.1	-0.2	Antidiabétique oral	Non connu

Les SPR sont reportés dans la table suivante, utilisant les valeurs de référence fournies par le SNIIRAM pour la même année.

Tableau 9. SPR pour le diabète pour l'année 2010, utilisant les taux de référence de la même année

	Antidiabétique oral			Insuline			Tous types de diabète		
	Nombre de cas		Ratio de prévalence standardisé (IC 95%)	Nombre de cas		Ratio de prévalence standardisé (IC 95%)	Nombre de cas		Ratio de prévalence standardisé (IC 95%)
	Observé	Attendu		Observé	Attendu		Observé	Attendu	
Tous patients	9	9,5	1,0 (0,4-1,8)	17	16,1	1,1 (0,6-1,7)	26	25,6	1,0 (0,7-1,5)
Sexe									
<i>Hommes</i>	5	6	0,8 (0,3-1,9)	9	10,8	0,8 (0,4-1,6)	14	16,9	0,8 (0,5-1,4)
<i>Femmes</i>	4	3,4	1,2 (0,3-3,0)	8	5,3	1,5 (0,7-3,0)	12	8,7	1,4 (0,7-2,4)
Classe d'âge (années)									
20-24, n = 720	2	0,3	7,2 (0,8-25,9)	1	1,8	0,6 (0,01-3,1)	3	2,1	1,4 (0,3-4,2)
25-29, n = 1701	1	1,7	0,6 (0,01-3,4)	11	4,9	2,3 (1,1-4,0)*	12	6,6	1,8 (0,9-3,2)
30-34, n = 1944	5	4,0	1,2 (0,4-2,9)	2	6,4	0,3 (0,04-1,1)	7	10,4	0,7 (0,3-1,4)
35-39, n = 721	1	3,3	0,3 (0-1,7)	3	2,9	1,0 (0,2-3,0)	4	6,2	0,6 (0,2-1,6)
40-44, n = 14	0	0,2	0,0	0	0,1	0,00	0	0,2	0,00

Nous n'avons pas mis en évidence d'excès de risque de diabète chez les patients traités par GH dans l'enfance dans le cadre d'un déficit GH idiopathique, d'une petite taille idiopathique, d'un antécédent de RCIU, en comparaison à la population générale française (SPR 1.0, IC 95% 0.7-1.5), et les résultats ne sont pas différents si l'on sépare les patients traités par insuline des patients traités par antidiabétiques oraux.

L'analyse de l'influence du sexe et de l'âge met en évidence une augmentation significative des cas de diabète insulino-traités chez les patients âgés entre 25 et 29 ans (SPR 2.3, IC 95% 1.1-4.0).

Comme il s'agit d'une étude de prévalence, les patients traités par un antidiabétique avant le début du traitement par GH n'ont pas été exclus de l'analyse. Or il s'avère que 4 patients recevaient de l'insuline avant le début du traitement par GH (aucun patient ne recevait

d'antidiabétique oral), et l'excès de risque dans cette classe d'âge disparaît alors quand nous excluons ces 4 patients des analyses (SPR 1.8, IC 95% 0.8-3.5).

Les mêmes analyses ont été conduites en utilisant les cas identifiés en 2009, et en les comparant aux données de référence en population générale en 2009, amenant aux mêmes conclusions.

Tableau 10. SPR pour le diabète pour l'année 2009, utilisant les taux de référence du SNIIRAM de la même année

	Antidiabétique oral			Insuline			Tous types de diabète		
	Nombre de cas		Ratio de prévalence standardisé (IC 95%)	Nombre de cas		Ratio de prévalence standardisé (IC 95%)	Nombre de cas		Ratio de prévalence standardisé (IC 95%)
	Observé	Attendu		Observé	Attendu		Observé	Attendu	
Tous patients	7	8,2	0,86 (0,3-1,8)	17	15,5	1,1 (0,6-1,8)	24	23,6	1,0 (0,7-1,5)
Sexe									
<i>Hommes</i>	4	5,2	0,8 (0,2-2,0)	8	10,4	0,8 (0,3-1,5)	12	15,6	0,8 (0,4-1,4)
<i>Femmes</i>	3	3	1,0 (0,2-3,0)	9	5,1	1,8 (0,8-3,3)	12	8,1	1,5 (0,8-2,6)
Classe d'âge (années)									
20-24, n = 720	4	0,2	17,5 (4,7-44,9)	1	1,8	0,6 (0,01-3,1)	5	2,0	2,5 (0,8-5,8)
25-29, n = 1701	1	1,4	0,7 (0,01-4,0)	11	4,7	2,3 (1,2-4,2)*	12	6,1	2,0 (1,01-3,4)*
30-34, n = 1944	2	3,5	0,6 (0,1-2,1)	3	6,1	0,5 (0,1-1,4)	5	9,6	0,5 (0,2-1,2)
35-39, n = 721	0	2,9	0,3 (0-1,9)	2	2,8	0,7 (0,1-2,6)	2	5,7	0,3 (0,04-1,3)
40-44, n = 14	0	0,1	0,0	0	0,1	0,00	0	0,2	0,00

Diabète gestationnel :

Nous avons également comparé le nombre de cas de diabètes gestationnel insulino-traité observés avec le nombre de cas attendus au sein de notre population.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les femmes traités par GH pendant l'enfance et la population générale (4 cas sur 256 grossesses dans notre cohorte, versus 3.47 attendus à partir des données de référence du diabète gestationnel dans la population générale à partir des données de référence fournies par le SNIIRAM, NS)

4) Discussion

Utilisant le plus grand registre de population de patients traités par GH pendant l'enfance couplé à des données extraites du SNIIRAM, nous n'avons pas mis en évidence de différence à long terme dans la prévalence du diabète traité (oral ou insuline) chez les sujets traités par GH pour un déficit GH idiopathique, une petite taille idiopathique, ou nés petits pour l'âge gestationnel, quel que soit le sexe. Une légère augmentation de prévalence des diabètes insulino-traités a été détectée chez les sujets âgés de 25 à 29 ans inclus, avec une reproductibilité en 2009 et 2010. Il n'y a pas de différence significative pour le diabète gestationnel insulino-traité entre les femmes traitées par GH pendant l'enfance et la population générale française. Ces résultats sont plutôt rassurants concernant le risque de diabète chez les patients traités par GH, et appellent à la discussion de leur validité.

Nous avons montré une légère augmentation de risque de diabète insulino-traité chez les 25-29 ans en 2010, non reproductible chez les sujets plus jeunes ou plus âgés. Ce résultat est probablement induit par la prise en compte de 4 patients traités par insuline avant le début du traitement par GH (étude de prévalence). En effet, les sujets avec un diabète de type 1 mal contrôlé ont fréquemment un retard de croissance et un retard pubertaire, habituellement avec des taux de GH élevés et des taux d'IGF1 bas (90,91). Il est probable que ces enfants, même si nous n'avons pas d'information quant au contrôle du diabète, aient été traités par GH dans ce contexte, résultant en une apparente augmentation de la prévalence dans notre population d'étude. Les analyses après exclusion de ces 4 patients ont d'ailleurs montré une disparition de l'excès de risque, soulignant le fait qu'il ne s'agit probablement pas d'un effet de l'hormone de croissance.

En dehors de cette classe d'âge, nous n'avons pas trouvé d'augmentation de risque de diabète, malgré les potentiels facteurs de risque affectant une partie de notre population. En effet, le risque de diabète est connu pour être augmenté chez les sujets nés petits pour l'âge gestationnel (92,93), soit au moins 20% de nos patients.. Le poids de naissance est associé avec le risque de diabète (94–96), avec une diminution de risque d'environ 25% pour chaque kilogramme supplémentaire à la naissance, et une augmentation de risque de 30 à 60% selon les études pour les individus nés avec un poids de naissance inférieur à 2500g. Notre

population, avec un poids de naissance moyen à 3050g, soit environ 500g en dessous du poids de naissance moyen en France, et avec au moins 10% d'individus nés avec un poids inférieur à 2500g, devrait donc avoir un excès de risque de diabète par rapport à la population générale française. Cependant, l'âge moyen de notre population est de 30.1 années, et le patient le plus âgé a seulement 43 ans, tandis que la plupart des études mentionnent un excès de risque de diabète chez des patients plus âgés. Dans l'étude américaine « Nurses Health study », basée sur 81732 femmes avec une moyenne d'âge de 35 ans, un excès de risque était identifié, avec un risque relatif à 1.67 pour les femmes dont le poids de naissance était inférieur à 2500g, et à 1.27 si le poids de naissance était entre 2500 et 3150g (96). En France, les taux de prévalence de diabète augmentent de façon importante après l'âge de 45 ans (97). Enfin, dans une étude portant chez des sujets nés petits pour l'âge gestationnel alors âgés en moyenne de 29.5 ans, il n'avait pas été mis en évidence d'excès de risque de diabète, renforçant l'argument que le risque apparaît plus tard dans la vie (98). La taille et l'âge moyen de notre cohorte sont possiblement responsables de l'absence de mise en évidence d'excès de risque qui devrait apparaître à cause des caractéristiques de naissance de notre population, mais nos résultats suggèrent au moins que le traitement par hormone de croissance n'a pas amplifié le risque à cet âge.

L'effet de l'hormone de croissance sur la sensibilité à l'insuline et le risque de diabète est bien établi (80). Le risque de diabète est particulièrement marqué chez les patients acromégales, avec une prévalence de 15 à 37% selon les séries (84,85), indépendamment des taux de GH ou d'IGF-I, mais avec un effet de l'âge et de la durée de la maladie. Les études sur les modèles murins transgéniques pour l'acromégalie ont montré que les jeunes adultes ont un hyper-insulinisme et sont intolérants au glucose, mais qu'ils deviennent diabétiques avec l'âge (99). La rémission de l'acromégalie permet une amélioration de la sensibilité à l'insuline (100). Les effets métaboliques de la GH ont aussi été largement étudiés chez les individus nés petits pour l'âge gestationnel, mettant en évidence une augmentation de l'insulino-sécrétion et une diminution de l'insulino-sensibilité au cours du traitement par hormone de croissance (93). Peu de données concernant les patients ayant arrêté le traitement par GH sont disponibles, mais elles semblent conforter une normalisation de l'insulino-sensibilité et de l'insulino-sécrétion aussi bien 6 mois que 6 ans après l'arrêt du traitement (101,102). Ces observations suggèrent aussi que si l'excès de GH

conduit à la révélation d'un diabète, une rémission du diabète ne peut être observée que dans quelques cas. Dans les cas où le traitement par GH altère seulement le métabolisme glucidique avec une insulino-résistance sans diabète, ces effets sont la plupart du temps réversibles, ce qui rejoint alors les résultats de notre étude, dans laquelle il n'y a pas d'augmentation de risque de diabète après l'arrêt du traitement.

Notre analyse portant sur le diabète gestationnel suggère que même lors d'une situation diabéto-génique telle que la grossesse, notre population ayant été exposée à l'hormone de croissance n'a pas plus de risque de diabète que la population générale. Cependant, des précautions sont à prendre concernant l'interprétation de ces résultats, cette analyse ayant clairement une puissance insuffisante pour mettre en évidence un effet s'il y en a un.

Des études portant sur les larges bases de données sponsorisées par l'industrie pharmaceutiques se sont intéressées au risque de diabète durant le traitement par GH, mais ont été limitées par la durée de suivi après l'arrêt du traitement par GH et par l'absence de groupe contrôle approprié. Cutfield avait rapporté un risque de diabète de type 2 multiplié par 6 dans la base de données du KIGS, en comparaison à une population de patients très précise et non complètement comparable (43). Cependant ces résultats étaient limités par la grande hétérogénéité de la population traitée, et l'étude n'excluait pas les syndromes connus pour être associés à un risque plus élevé de diabète tels que le syndrome de Turner ou le syndrome de Prader Willi. Dans la cohorte NCGS, des cas de diabètes étaient rapportés, mais n'avaient pas pu être comparés à un nombre attendu de cas de diabète de type 2 (45). Notre étude est ainsi la première à comparer la prévalence du diabète avec celle de la population générale dans un groupe relativement large et homogène de patients traités par hormone de croissance, avec un suivi de longue durée.

Notre étude a cependant plusieurs limites. Premièrement, la délivrance de médicaments antidiabétiques, telle qu'enregistrées dans la base de données du SNIIRAM, a été utilisée pour identifier les cas de diabète. Les cas de diabète « latents », ou diagnostiqués mais juste pris en charge par des règles hygiéno-diététiques, ne sont donc pas inclus. Chez les individus âgés de 30 à 54 ans vivant sur le territoire français en 2006, la prévalence du diabète non-diagnostiqué était estimée à 30% du nombre total de cas de diabète (103).

Ainsi, nous ne pouvons pas exclure que le diabète “latent” ou que d’autres désordres métaboliques pré-cliniques soit plus fréquents chez nos patients que dans la population générale. Par ailleurs, la couverture de la base de données du SNIIRAM n’est pas exhaustive sur la population générale française, et nous sommes dans l’impossibilité d’étudier le statut d’une certaine proportion de notre population (1774/6874, 26%) (97). Cependant, les caractéristiques des patients exclus étaient identiques à celles des patients inclus. De plus, l’utilisation des données du SNIIRAM comme comparateur nous permet d’éliminer de potentiels biais de confusion qui auraient reflété des différences par l’affiliation ou non à l’Assurance Maladie. Enfin, l’algorithme utilisé pour identifier les cas de diabète basé sur les délivrances médicamenteuses a été validé par différentes études réalisées par le SNIIRAM (104,105).

En conclusion, nous n’avons pas mis en évidence d’excès de risque de diabète traité chez les sujets ayant reçu un traitement par GH pendant l’enfance, avec une durée moyenne de suivi de 19 ans, malgré l’inclusion de sujets nés petits pour l’âge gestationnel dans la cohorte étudiée. D’autres études sont nécessaires, portant sur les groupes à plus haut risque de diabète ou ayant un recul plus important. Cette étude démontre également l’utilité de bases de données médico-administratives telles que celle du SNIIRAM pour l’étude du suivi à long terme de patients sélectionnés dans un contexte précis.

IV. Traitement par hormone de croissance dans l'enfance et risque de tumeurs osseuses à l'âge adulte

1. Introduction

Aujourd'hui, la question de l'excès de risque de cancer après traitement par hormone de croissance pendant l'enfance reste sans réponse satisfaisante. Les études expérimentales ont démontré de façon certaine les propriétés mitogéniques et de prolifération de l'hormone de croissance et des facteurs de croissance insuliniques tels que l'IGF-I (44,106,107). Les études épidémiologiques et les modèles in vivo mettent en évidence un lien entre les niveaux d'IGF-I circulants et l'augmentation de risque de plusieurs cancers (108,109). De même, une relation positive entre la taille et le risque de cancers a été mise en évidence (refs).

L'hormone de croissance a elle aussi un rôle propre dans la carcinogénèse, par le biais des récepteurs GH, avec une possible transformation de cellules normales même à des concentrations pharmacologiques (110–112).

A l'inverse, les patients ayant un déficit en IGF-I (dû à une mutation du récepteur de la GH par exemple) ont une diminution significative du risque de cancer (113,114). D'autre part, l'incidence d'un certain nombre de cancers est inversement proportionnelle à la taille adulte suggérant une relation inverse entre activité de l'axe GH-IGF-1 et le risque de cancer (115–122).

Les résultats des rares études épidémiologiques concernant le risque de cancer après les traitements par GH dans l'enfance sont discordants, la plupart d'entre elles étant réalisées sur des petits effectifs, ou avec un recul de courte durée.

Le premier article rapportant un excès de risque de leucémie était publié en 1988 (123), suivi en 2002 d'un article de Swerdow et al. rapportant un excès de risque significatif de décès par cancer chez les patients traités par hormone de croissance extractive (124). En 2010, les données de la cohorte NCGS ont été publiées par Bell et al., faisant état de l'absence de risque de cancer de novo et en particulier de leucémies (45). Par ailleurs, la tolérance des

traitements par hormone de croissance a aussi été discutée chez les patients traités dans le cadre des séquelles de cancer, tant en terme de risque de rechute/récidive qu'en termes de risque de second cancer. Une augmentation significative du risque de second cancer a été retrouvés au sein de la cohorte CCSS, Childhood Cancer survivor study, même si cet effet semble s'atténuer avec plus de recul (46,125).

L'étude européenne SAGhE a ainsi pour objectif d'évaluer la morbidité et la mortalité à long terme avec un intérêt ciblé sur la morbidité par cancer chez les patients traités par GH dans l'enfance. Le rapport préliminaire publié par Carel et al n'avait pas montré d'augmentation de risque de mortalité par cancer toutes causes comparé à la population générale (SMR 1.02, IC 95% 0.41–2.09), mais un excès de risque de mortalité par tumeurs osseuses (SMR 5.00, IC 95% 1.01–14.63) (48). Nous avons donc pour ce travail examiné la morbidité par cancer dans la cohorte Française, dans le groupe considéré comme à bas risque de morbidité et de mortalité en comparaison à la population générale, avec une attention particulière sur le risque de tumeurs osseuses.

2. Patients et Méthodes

Patients

Comme dans les deux études précédentes, nous avons utilisé le registre France-Hypophyse en sélectionnant les patients traités seulement par GH recombinante, nés avant le 1^{er} janvier 1990. Les patients étaient assignés à l'une des 3 catégories de risque de mortalité et de morbidité en fonction de l'indication initiale du traitement par GH (Figure 9). Les patients appartenaient au groupe considéré comme à « bas risque de morbidité et de mortalité » s'ils recevaient un traitement par hormone de croissance dans le cadre d'un déficit GH idiopathique, d'une petite taille idiopathique, d'un antécédent de retard de croissance intra-utérin (RCIU), d'une dysfonction neurosécrétoire, ou dans le cadre d'une malformation cranio-faciale mineure. Leur risque « de base » de développer un cancer est considéré comme étant similaire à celui de la population générale, sinon plus faible en raison de leur taille plus faible. 6874 patients étaient inclus dans les analyses. Le groupe à « haut risque de mortalité et morbidité » (ayant un antécédent de cancer ou d'insuffisance rénale chronique) ainsi que ceux du groupe de risque intermédiaire (traité pour des déficits antéhypophysaires

multiples ou des syndromes génétiques tels que le syndrome de Turner, de Prader Willi ou la maladie de Fanconi) n'étaient pas inclus dans notre étude.

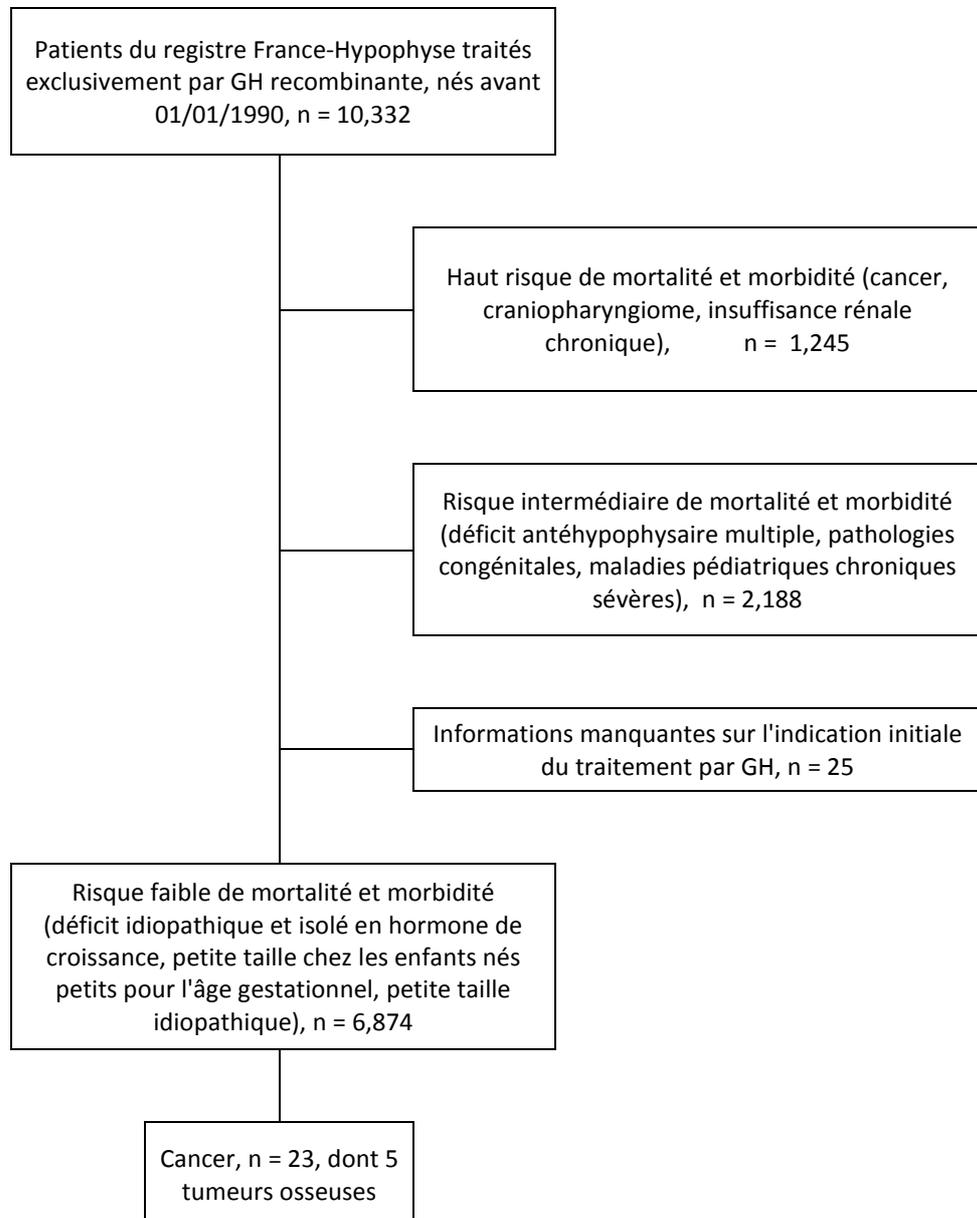


Figure 5. Flow chart de l'étude SAGhE en France, avec les groupes de risque de morbidité et mortalité, les cancers dont tumeurs osseuses

Recueil des données :

Données pédiatriques : Les informations cliniques concernant les caractéristiques des patients à l'instauration et pendant le traitement étaient collectées de façon obligatoire par les endocrinologues pédiatres dans le cadre du registre France-Hypophyse, jusqu'en 1996, date à laquelle l'association a été dissoute. Des données additionnelles sur le traitement par GH ont pu être collectées directement auprès des différents centres cliniques entre 2008 et 2010 dans le cadre de l'étude.

Les poids et taille de naissance sont exprimés en déviations standards (DS) selon les tables de Usher et McLean (57), et les poids et taille adultes en déviations standards par rapport à la population générale française. Les doses moyennes de traitement par hormone de croissance sont calculées en microgrammes/kg/jour ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jr}$).

Données de suivi : Les informations concernant le statut vital étaient collectées auprès du *Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques* (<http://www.insee.fr/fr/methodes>) et du *Répertoire National Inter-régimes de l'Assurance Maladie*. La cause du décès, telle qu'indiquée sur le certificat de décès, était obtenu par le CépiDC, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, appartenant à l'*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* et codée selon la dixième révision de la *Classification internationale des maladies* (CIM-10).

Les données de morbidité étaient collectées à partir d'un questionnaire envoyé à tous les patients vivants, mais malgré plusieurs relances, le taux de réponse à ce questionnaire n'a atteint que 45.5%. Les données ont été complétées par une extraction individuelle utilisant les identifiants des patients à partir du SNIIRAM, *Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie* (58,59), incluant :

- le PMSI : *Programme de médicalisation des systèmes d'information correspondant aux hospitalisations des patients de notre cohorte entre le 01/01/2008 et le 31/12/2010.*
- les codes CIM-10 des causes de déclaration d'Affection Longue Durée (ALD) pour les patients concernés, ainsi que la date de mise en ALD.

La date de point de notre étude était fixée au 31 décembre 2010.

Validation des évènements : Les cas de cancers identifiés ont été validés avec l'utilisation des comptes-rendus médicaux et anatomopathologiques obtenus auprès des patients ou de leurs médecins. Les données concernant les tumeurs osseuses ont été spécifiquement revues par des oncologues spécialisés dans le domaine.

Analyses statistiques

Le risque de cancer a été évalué par le calcul de l'incidence puis sa comparaison à celle de la population générale, afin d'obtenir un SIR, Standardized Incidence Ratio, ajusté sur l'âge et le sexe, utilisant les taux de référence d'incidence globale de cancer issu du registre de population générale centralisé par le réseau FRANCIM (*FRANce-Cancer-Incidence et Mortalité*), entre 1985 et 2010 (126). L'analyse du risque de tumeurs osseuse a été possible grâce à des données spécifiques fournies par le réseau FRANCIM provenant de 6 registres généraux d'incidence de tumeurs osseuses en France.

Le nombre de personnes-années à risque a été calculé pour les sujets traités par GH, par sexe et par classes d'âge de 5 ans et pour chaque période d'un an, à partir du début du traitement par GH jusqu'à la date du cancer, la date de décès, la date de dernière nouvelle ou la date de point de notre étude (31 décembre 2010).

Le nombre de cas attendus a ensuite été calculé en multipliant le nombre de personnes-années à risque par les incidences spécifiques de référence par classe d'âge et par sexe. Le SIR a été obtenu en divisant le nombre de cas observés par le nombre de cas attendus. Les tests de signification statistiques et les intervalles de confiance à 95% des SIR ont été calculés à partir de l'approximation de Byar sur la loi de Poisson exacte.

Devant la non-exhaustivité des sources utilisées pour identifier les cas, nous avons comme décrit pour les accidents vasculaires cérébraux, utilisé la méthode capture-recapture afin d'estimer le nombre de cas de cancer qui n'auraient été capturé par aucune des 3 sources (pour mémoire : déclaration ALD, Codages PMSI et questionnaires). Nous présentons 2 types de résultats : les « SIR bruts » ne prenant en compte que les évènements observés, et les « SIR corrigés », prenant en compte en plus les évènements estimés par cette méthode.

Dans le cas des tumeurs osseuses, le faible nombre d'évènements nous a amené à projeter un ratio « estimé/observé » chez les sujets vivants du groupe tous cancers confondus, afin d'estimer le nombre de cas de tumeurs osseuses.

3. Résultats

Le groupe considéré comme à faible risque de morbidité et mortalité (n = 6874) était principalement composé de patients traités avec l'indication de déficit GH idiopathique, basé sur la réponse de sécrétion de GH au test de stimulation (pic GH inférieur à 10 ng/mL) (n = 4600, 67%).

Ce groupe représentait 1110000 personnes-années à risque, et la durée moyenne de suivi entre le début du traitement GH et la date de point, de survenue de l'évènement ou du décès était de 17,4 ans.

La durée moyenne de traitement était de 3.9 ans (± 2.6), avec des doses moyennes reçues légèrement en dessous de recommandations actuelles pour les déficits GH isolés.

La description de la population analysée est synthétisée dans le tableau 11.

23 cas de cancer ont été identifiés dans ce groupe à partir des différentes sources, décrits dans le tableau 12. Les tumeurs osseuses étaient le cancer le plus fréquent (n= 5), puis les lymphomes (n = 4) et les leucémies aigües (n = 3). Seul un patient avait reçu de fortes doses de GH (60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$), la dose médiane de traitement étant de 23.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$. L'âge moyen de survenue du cancer ou du décès était 21.4 ans (± 7.1). Huit patients sont décédés, dont 3 patients dans les suites d'un ostéosarcome.

Les caractéristiques des tumeurs osseuses sont détaillées dans le tableau 13. Il y avait 3 patients atteints d'ostéosarcomes, dont 2 sont décédés, un de sarcome d'Ewing (patient décédé), et un de chondrosarcome.

Tableau 11. Principales caractéristiques des patients et du traitement GH pour le groupe étudié, n = 6874

Nombre de patient de sexe masculin (%)	4510 (66%)
Indication du traitement GH, nombre (%)	
Déficit GH isolé	
<i>Pic maximum GH <3 µg/litre</i>	295 (4%)
<i>Pic maximum GH ≥ 3 µg/litre et <7 µg/litre</i>	1557 (23%)
<i>Pic maximum GH ≥ 7 µg/litre et <10 µg/litre</i>	2748 (40%)
<i>Valeur manquante pic maximum GH</i>	516 (8%)
<i>Pic maximum GH ≥10 µg/litre</i>	
<i>Dysfonction neurosécrétoire</i>	547 (8%)
<i>Petite taille idiopathique</i>	868 (13%)
<i>RCIU</i>	343 (5%)
Année du début de traitement, nombre (%)	
1985-1987	506 (7.4%)
1988-1990	2470 (36%)
1991-1993	2362 (34%)
1994-1996	1536 (22.6%)
Taille de naissance (<i>DS pour l'âge gestationnel</i>)	-1.2 ± 1.2 (n = 4875)
Poids de naissance (<i>DS pour l'âge gestationnel</i>)	-0.6 ± 1.2 (n = 5130)
Enfants nés petits pour l'âge gestationnel (poids ou taille de naissance ≤-2 DS pour l'âge gestationnel)	
<i>oui</i>	1298 (19%)
<i>non</i>	3864 (56%)
<i>Données manquantes</i>	1712 (25%)
Age chronologique au début du traitement (années)	11.0 ± 3.4 (n = 6874)
Taille au début du traitement (<i>DS</i>)	-2.7 ± 0.8 (n = 6285)
Poids au début du traitement (<i>SDS</i>)	-1.6 ± 0.9 (n = 6242)
Dose moyenne (<i>µg/kg/jour</i>)	24.5 ± 12.3 (n = 6212)
Durée de traitement (<i>années</i>)	3.9 ± 2.6 (n = 6380)
Age chronologique à la fin du traitement (années)	15.1 ± 2.7 (n = 6380)
Personnes-année observées (n)	111 875
Age chronologique au moment de la censure, de l'évènement ou du décès (années)	28.4 ± 6.2
Durée de suivi du début de traitement au moment de la censure, de l'évènement ou du décès (années)	17.4 ± 5.3 (n = 6616)
Moyenne ± DS ou n (pourcentage) sont présentés	

Tableau 12 . Caractéristiques cliniques et du traitement par GH pour les 23 cas incidents de cancer

	Sources	Sexe	Age au début du traitement GH	Age à la fin du traitement GH	Durée de traitement GH	Dose moyenne (µg/kg/jour)	Age de survenue du cancer ou du décès	Type de cancer
1*	CépiDC	F	11.1	12.5	1.4	.	12.9	<i>Leucémie aigüe</i>
2*	CépiDC	M	12.7	13.5	0.8	23.49	14.8	<i>Leucémie aigüe</i>
3*	CépiDC	F	9.2	11.1	1.9	.	16.5	<i>Leucémie aigüe</i>
4	Questionnaire	F	12.0	15.3	3.3	19.18	29.0	<i>Lymphome</i>
5	Questionnaire	M	7.0	10.7	3.7	17.08	11.5	<i>Lymphome</i>
6	ALD, Questionnaire	M	9.9	15.4	5.6	23.43	24.4	<i>Lymphome</i>
7	ALD, PMSI	M	8.6	12.6	4.0	21.08	22.4	<i>Lymphome</i>
9*	CépiDC	M	10.3	15.4	5.1	24.44	17.3	<i>Sarcome d'Ewing</i>
8*	CépiDC	M	8.5	11.4	3.0	60.03	14.4	<i>Ostéosarcome</i>
10*	CépiDC	F	4.5	12.7	8.2	26.62	20.2	<i>Ostéosarcome</i>
11	ALD, Questionnaire	M	6.1	7.1	1.1	24.10	7.4	<i>Ostéosarcome</i>
12	Questionnaire	M	15.8	17.1	1.2	26.12	21.8	<i>Chondrosarcome</i>
13	ALD	M	2.4	11.5	9.0	.	18.2	<i>Tumeur cérébrale maligne</i>
14*	CépiDC	M	11.1	17.1	6.1	17.31	28.1	<i>Mélanome</i>
15	Questionnaire	F	15.1	17.1	1.9	.	31.5	<i>Mélanome</i>
16*	CépiDC	M	11.2	12.6	1.4	.	19.3	<i>Carcinome du nasopharynx</i>
17	ALD, PMSI	M	8.5	15.6	7.1	21.46	26.4	<i>Tumeur maligne de la bouche</i>
18	ALD, PMSI, Questionnaire	F	9.6	12.0	2.4	.	29.5	<i>Tumeur maligne rein</i>
19	ALD, PMSI, Questionnaire	M	12.2	14.2	2.0	15.83	31.6	<i>Tumeur maligne testicule</i>
20	Questionnaire	M	12.7	16.1	3.5	27.93	15.0	<i>Tumeur maligne testicule</i>
21	Questionnaire	F	13.9	16.4	2.5	28.04	32.6	<i>Carcinome glande sudorale</i>
22	PMSI, Questionnaire	M	8.0	11.7	3.7	17.15	26.9	<i>Tumeur carcinoïde tronc pulmonaire</i>
23	ALD, PMSI, Questionnaire	M	8.2	14.7	6.6	16.66	19.4	<i>Tumeur pancréas maligne</i>

* décédé, F: Féminin, M: masculin, âge et durée de traitement en années

Tableau 13. Description détaillée des 5 cas de tumeur osseuse

	Diagnostic	Localisation	Age diag	Délai GH - Tumeur osseuse	Durée TTT	Dose moyenne (µg/kg/jour)	Premiers signes cliniques	Métastases	Principes TTT	RC	Rechute	TTT rechute	Décès	Compte rendus
1	Sarcome d'Ewing	Sacrum	15,9	6,6	5,1	24,4	Dysurie, constipation, douleur	O (os + moelle)	CTE, Chir et RTE	O	O	Chimiothérapie orale (VP16)	O	O
2	Ostéosarcome	Ext. Inf tibia G	11,5	2,9	3	60	Douleur	N	CTE, Chir et RTE	O	O	CHD	O	O
3	Ostéosarcome	Aile iliaque	19,5	15	8,2	26,6	Douleur	N	CTE et RTE (pas de Chir à cause d'un thrombus)	N			O	O
4	Ostéosarcome	Ext. Inf. fémur D	7,4	1,1	1,1	24,1	?	?	?	?			N	N
5	Chondrosarcome	Inter-tibio-fibulaire	21,8	6	1,2	26,1	?	N	Chir	O	N		N	O

TTT : Traitement ; RC : Rémission complète

Ext : extrémité ; G : gauche ; D : Droit ; ? : Inconnu, O : Oui, N : Non ; CTE : chimiothérapie ; RTE : Radiothérapie ; Chir : Chirurgie

L'analyse du critère d'Akaike a permis de choisir le modèle prenant en compte l'absence d'indépendance entre la déclaration ALD et le PMSI, soit un nombre estimé d'évènement non capturé par une des 3 sources à 3.5 (IC 95% 0.8-15.3).

Tableau 14. Huit modèles log-linéaires pour l'analyse capture-recapture des cancers avec 3 sources, Critère d'Akaike et nombre de cas manquants estimés

Modèle	Critère d'Akaike	Cas manquants (IC 95%)
<i>Indépendant</i>	30,6	1,8 (0.4-7,0)
<i>Questionnaire-ALD</i>	31,2	0.4 (0.01-20,5)
ALD-PMSI*	27,9	3,5 (0,8-15,3)
<i>PMSI-Questionnaire</i>	32,3	1,2 (0.2-9,4)
<i>Questionnaire-ALD ; ALD-PMSI</i>	29,6	1,2 (0.02-98,5)
<i>Questionnaire-ALD; PMSI-Questionnaire</i>	32,2	0,1 (0.01-12,3)
<i>ALD-PMSI; PMSI-Questionnaire</i>	29,9	3,5 (0,3-35,5)
<i>ALD-PMSI; PMSI-Questionnaire; Questionnaire-ALD</i>	31,5	1,0 (0.01-175,9)

ALD : Affection longue durée , PMSI : *Programme de médicalisation des systèmes d'information*,

* Modèle choisi. - : dépendance entre les sources. IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

En conséquence, le nombre total de cancer estimé est 26.5 (15 cas identifiés par l'ALD, le PMSI et/ ou les questionnaires, 8 patients décédés détectés par le CépiDC, et 3.5 cas estimés recapturés).

Les SIR bruts et corrigés sont présentés dans le tableau 15. En comparaison au registre de référence du réseau FRANCIM, que l'on prenne en compte les SIR bruts ou corrigés, il n'y a pas de différence significative dans le risque de survenue d'un cancer entre les patients traités par hormone de croissance et la population générale (SIR brut 0.7, IC 95% 0.5-1.1; SIR corrigé 0.8, IC 95% 0.5-1.2).

En revanche, le risque de développer une tumeur osseuse est 3.8 fois ou 3.5 fois plus élevé chez les patients traités par GH dans l'enfance selon que l'on prend ou non en compte les cas estimés par la méthode Capture-recapture(SIR brut 3.5, IC 95% 1.1-8.1; SIR corrigé 3.8, IC 95% 1.3-8.6).

Tableau 15. SIR bruts et corrigés pour Cancers tous types confondus (en comparaison avec le réseau Francim) et pour les tumeurs osseuses (sans et avec les patients estimés par la méthode capture-recapture respectivement)

	Brut			Corrigé		
	Nombre observé	Nombre attendu	SIR (IC 95%)	Nombre observé	Nombre attendu	SIR (IC 95%)
<i>Tous cancers</i>	23	32,3	0,7 (0,5-1,1)	26,5	32,3	0,8 (0,5-1,2)
<i>Tumeurs osseuses</i>	5	1,4	3,5(1,1-8,1)	5,5	1,4	3,8 (1,3-8,6)

3 des 5 patients ayant développé une tumeur osseuse sont décédés dans les 3 ans après le diagnostic. Les 2 autres patients étaient vivants au moment de la date de point, soit 16 ans après le diagnostic pour l'un et 8 ans pour l'autre. Ce pourcentage de survie ne semble pas différent de ce qui est décrit dans la littérature, avec une survie à 5 ans pour les tumeurs osseuses diagnostiquées dans les années 2000 chez les 15-25 ans en Europe autour de 65% (127,128).

4. Discussion

Utilisant le plus large registre de patients traités par hormone de croissance pendant l'enfance, cette étude de morbidité met en évidence un risque de 3.5 à 3.8 fois plus élevé de développer une tumeur osseuse chez les patients traités dans le cadre d'un déficit GH idiopathique, d'une petite taille idiopathique, ou d'un antécédent de retard de croissance intra-utérin, en comparaison à la population générale.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de mortalité de la cohorte française SAGhE, qui montrait un SMR de 5.0 pour ces tumeurs et renforcent le message selon lequel il existe un risque augmenté de tumeur osseuse chez ces patients, soulevant la question des mécanismes impliqués, les possibles biais et la causalité du traitement par GH.

Les propriétés mitogéniques et de prolifération de l'axe GH/IGF-I sont désormais bien connues, pouvant clairement jouer un rôle dans la carcinogénèse, soit par le biais de l'IGF-I circulante, soit par l'action directe de la GH sur son récepteur (44,106–112). Les résultats des études épidémiologiques précédentes étaient discordants, mais portaient sur de petits effectifs ou ayant un recul insuffisant, et une grande cohorte comme la cohorte française SAGhE était certainement indispensable pour mettre en évidence un excès de risque.

En ce qui concerne le rôle particulier de l'axe GH/IGF-I sur le squelette, plusieurs études in vitro et in vivo ont déjà démontré l'effet de la GH et de l'IGF-I sur le chondrocyte et le chondroblaste (129–131), avec une action spécifique de la GH sur l'ostéoblaste par le biais d'une haute affinité à son récepteur sur ces cellules.

L'arthropathie décrite chez les patients acromégales est une complication bien connue dans cette pathologie, secondaire à l'effet de la GH sur les chondrocytes (84), et l'on peut supposer un effet similaire sur le risque d'ostéosarcome secondaire à l'action de la GH sur les ostéoblastes.

Plusieurs études ont déjà établi une corrélation entre la croissance rapide des os pendant la puberté et le risque d'ostéosarcome. Par ailleurs, les ostéosarcomes se développent préférentiellement dans les zones de croissance rapides (132,133).

Il existe également une association entre ostéosarcomes et grande taille, particulièrement si cette grande taille se remarque dès l'adolescence (et pas seulement sur la taille finale) (134).

Cette observation conduit d'ailleurs certainement à une sous-estimation des SIR pour les tumeurs osseuses dans notre étude, car elle utilise une comparaison à la population générale et non pas à une population de petite taille, qui si le raisonnement inverse tient, devrait être pour ainsi dire « partiellement protégée » des tumeurs osseuses.

Enfin, l'association entre traitement par GH et risque d'ostéosarcome chez les patients survivants d'un premier cancer est décrite (125), et les ostéosarcomes représentent 15% des seconds cancers dans plusieurs études (45,46). Les patients qui ont un antécédent de cancer et/ou de radiothérapie sont exclus de notre analyse. Certaines anomalies chromosomiques ou syndromes génétiques (tels que le syndrome de Bloom, le syndrome de Rothmund-Thompson, le syndrome de Werner, ou les rétinoblastomes héréditaires) (133) sont connus pour être un facteur de risque à la survenue d'ostéosarcomes, mais de tels syndromes s'associent à un phénotype clinique sévère et ne devraient a priori pas être apparentés à des déficits en hormone de croissance idiopathique. Seuls les syndromes de Li-Fraumeni, prédisposant aux cancers par la mutation du gène codant pour la protéine P53, pourraient passer inaperçus dans un contexte de retard statural, et la question concernant les antécédents familiaux de cancer chez des sujets jeunes devrait être posée avant tout démarrage de traitement par GH.

Ainsi, malgré le faible nombre de tumeurs osseuses dans notre étude (5), un tel effet biologique du traitement par GH sur le tissu osseux en pleine croissance est tout à fait plausible.

Pour le risque de cancer en général, nous n'avons pas mis en évidence d'excès de risque significatif chez les patients traités par GH, avec un SIR à 0.7 ou 0.8 en comparaison à la population générale. Cependant, plusieurs études ont mis en évidence un risque de cancer diminué chez les patients de petite taille, avec des hazard ratios exprimé en DS de taille, qui, projetés sur notre cohorte, seraient équivalents à 0.8 à 0.9 selon les études (115,117,135).

Chez les patients acromégales, avec des taux de GH et d'IGF-I circulant élevés, la mortalité en lien avec les cancers ou les taux d'incidence de cancer varient de façon importante dans les différentes études, qu'elles soient prospectives ou rétrospectives, rendant difficile la conclusion définitive d'un excès de risque de cancer (136). A l'inverse, les patients souffrant d'un syndrome de Laron, secondaire à une mutation du récepteur de la GH, ont une diminution significative du risque de cancer (113,114), et le déficit en récepteur de la GH,

maladie autosomique rare, est un modèle parfait pour comprendre le lien entre IGF-I, insuline et cancer (137). De plus, une étude récente sur des modèles murins suggère que le niveau d'expression du récepteur de la GH pourrait influencer l'efficacité de l'hormone de croissance recombinante sur l'activation des facteurs d'angiogenèse tumorale, via la voie Jak-2–STAT3(138).

Notre étude a cependant certaines limites. Tout d'abord, le fait que les sources d'identification des cas de cancer soient incomplètes est une limite pour l'analyse de l'incidence des cancers. Nous avons essayé de palier à cette limite par l'utilisation de la méthode capture-recapture, avec des résultats bruts qui étaient déjà hautement significatifs malgré la possible sous-estimation du risque réel de tumeur osseuse. La construction de modèles log-linéaires prenant en compte l'interaction entre une ou plusieurs des sources permet l'estimation du nombre de patient non capturé par l'une des sources. Cependant, il est à noter que la valeur prédictive positive de l'identification des cas de cancer est bien meilleure que celle calculée pour les accidents vasculaires cérébraux, avec des valeurs entre 0.75 et 0.93 selon la source (valeurs entre 0.5 et 0.86 pour les AVC), ce qui souligne une meilleure validité des données du SNIIRAM pour identifier les cas de cancer au sein d'une population, avec moins de cas invalidés après revue des différents compte-rendu médicaux. Une autre limite est le faible nombre d'évènements (à la fois dans la cohorte étudiée et dans le registre de référence) conduisant à de larges intervalles de confiance. Les modèles log-linéaires ne peuvent être construits pour l'analyse des tumeurs osseuses, les effectifs étant trop faibles, nous amenant à appliquer le ratio « patients estimés/patients validés » obtenu dans les cancers toutes causes, et ainsi déterminer l'ordre de grandeur du SIR si tous les cas avaient été identifiés.

Le nombre d'évènements était également trop faible pour pouvoir tester un effet-dose sur l'incidence des cancers et plus particulièrement des tumeurs osseuses, argument qui aurait permis de renforcer la causalité du traitement par GH dans le risque de survenue de ces tumeurs osseuses.

Une dernière limite est l'utilisation d'un seul registre de comparaison, avec des taux de référence pour les tumeurs osseuses basé sur les données de 6 registres régionaux. Malheureusement, l'absence de disponibilité d'autres registres même à l'étranger

concernant l'incidence des tumeurs osseuses ne nous a pas permis de tester la validité externe de notre étude.

En conclusion, bien que cette étude ne mette pas en évidence un excès de risque de cancer à l'âge adulte associé au traitement par GH dans l'enfance pour un déficit GH idiopathique ou une petite taille idiopathique par rapport à la population générale (quelle que soit la taille), elle renforce le lien avec la survenue de tumeurs osseuses qui avait été mise en évidence dans l'étude de mortalité de la même cohorte. La causalité biologique semblant plausible, les médecins et les familles doivent être alertés de l'existence de ce risque, pour une surveillance clinique appropriée, avec la nécessité de toujours peser les bénéfices et les risques des traitements dans le cadre de l'indication du traitement.

V. Discussion générale

1. Résumé des principaux résultats

Le registre France-Hypophyse, qui a inclus tous les patients dont un traitement par hormone de croissance a été initié en France entre 1985 et 1997, a permis la constitution de la plus grande cohorte européenne de patients traités par hormone de croissance synthétique dans l'enfance (la cohorte française de l'étude européenne SAGhE, ayant à la date de point de notre étude le plus important recul sur le devenir à long terme de ces patients, avec un âge moyen approchant des 30 ans). La disponibilité de données de morbidité au sein de la cohorte française, complétées par des données issues du CépiDC et du SNIIRAM telles que les déclarations en Affections longue durée, les codages PMSI correspondant aux hospitalisations et les délivrances médicamenteuses sur les années 2008 à 2010, ont permis une analyse du risque de survenue d'évènements spécifiques à long terme dans cette cohorte.

Le travail présenté dans cette thèse portait exclusivement sur les patients traités dans l'enfance avec l'indication de déficit isolé et idiopathique en hormone de croissance, petite taille idiopathique, antécédent de retard de croissance intra-utérin sans rattrapage statural, que l'on peut considérer comme n'ayant pas d'augmentation de risque de mortalité ou morbidité par rapport à la population générale, contrairement aux patients traités dans le cadre de déficits hypophysaires multiples, dans des contextes syndromiques, ou dans les suites d'une tumeur ou d'une insuffisance rénale chronique.

Les analyses de ce travail de thèse ont été ciblées sur les différents signaux mis en évidence auparavant, soit par une augmentation de risque connue en cours de traitement tel que le diabète, soit par la description d'une augmentation de la mortalité chez ces patients par rapport à la population générale, tels que les tumeurs osseuses (et au sens plus large les cancers) ou les accidents vasculaires cérébraux, tout en ayant une plausibilité biologique de par les effets de l'hormone de croissance sur l'os et les vaisseaux.

L'utilisation de la méthode capture-recapture dans les analyses d'incidence des accidents vasculaires cérébraux et des cancers a eu pour objectif d'estimer le nombre de patients qui

n'auraient pas été capturées par l'une des différentes sources d'évènements à notre disposition. Les limites décrites de l'utilisation de cette méthode nous ont conduit à rester prudents sur les résultats présentés, avec la description des résultats bruts ainsi que ceux prenant en compte les patients estimés par cette méthode.

Nous avons ainsi pu mettre en évidence un excès de risque de survenue d'accidents vasculaire cérébral à long terme dans notre population, et plus particulièrement d'accident vasculaire hémorragique, avec des SIR significatifs allant de 3.5 à 7 selon le registre de référence pris en considération, et la prise en compte ou non des évènements estimés par la méthode capture-recapture. Cet excès de risque porte encore plus particulièrement sur les hémorragies sous-arachnoïdiennes avec des SIR pour ce type d'accident vasculaire cérébral hémorragique allant de 5.7 à 9.3. Les résultats sont constants avec les 2 registres de population générale utilisés pour référence.

Pour le risque tumoral, nous n'avons pas mis en évidence d'excès de risque de survenue de cancer toutes causes, avec un SIR non significatif à 0.7 ou 0.8. Il faut toutefois remettre ce résultat dans le contexte connu du facteur petite taille, étant associé à une diminution de risque de survenue des cancers avec des SIR variant de 0.8 à 0.9 chez les patients de petite taille en population générale.

En revanche le signal pointant l'augmentation du risque de mortalité par tumeur osseuse a été confirmé par cette étude de morbidité, avec 3.5 fois plus de risque de survenue de tumeur osseuse (risque multiplié par 3.8 si l'on prend en compte les cas estimés par la méthode capture-recapture).

Enfin, le volet du travail portant sur la prévalence du diabète (traité) en comparaison avec la population générale française, réalisé à partir de la délivrance d'antidiabétiques (oraux ou insuline) enregistrées dans les bases de données du SNIIRAM, n'a pas mis en évidence d'excès de risque à distance de l'arrêt du traitement sur l'année 2010, quel que soit le sexe. Il semblerait donc que l'insulino-résistance survenant en cours de traitement régresse à long terme, mais il faut toutefois prudent sur une « ré-augmentation » de risque qui pourrait survenir plus tardivement, la moyenne d'âge de nos patients étant aux alentours de 30 ans.

Les résultats de l'étude ancillaire portant sur le risque de diabète gestationnel traité par insuline comparant les femmes traités par GH pendant l'enfance et la population générale n'étaient pas significatifs (4 cas sur 256 grossesses dans notre cohorte, versus 3.47 attendus à partir des données de référence du diabète gestationnel dans la population générale à partir des données de référence fournies par le SNIIRAM), avec un probable manque de puissance lié au faible nombre de grossesse sur la période étudiée.

2. Simple association ou lien de causalité : les critères de Bradford Hill :

L'analyse de ces résultats doit être accompagnée d'une réflexion autour du possible lien de causalité entre le traitement par hormone de croissance et les risques mis en évidence. On aura recours pour cela aux « critères » de Bradford-Hill proposés en 1965 (139) :

1. *Force de l'association (risque relatif ou Odds ratio)* : les résultats sont présentés avec leur caractère significatif ou non, et peuvent varier en fonction de l'utilisation des données « brutes » ou de celles obtenues par la méthode capture-recapture. Les intervalles de confiance sont souvent larges, en raison de la rareté des événements dans des populations de faible effectif.
2. *Cohérence (répétition des observations dans différentes populations)* : nous avons dans la mesure du possible essayé d'utiliser différents registres de comparaison afin de s'assurer que les résultats trouvés allaient bien dans le même sens. Ainsi, pour les accidents vasculaires cérébraux, les données ont été analysées en comparaison à celle des registres de Dijon et d'Oxford. Malheureusement pour l'analyse des cancers, nous n'avons pas pu accéder à des registres d'autres pays afin de confirmer nos résultats.
3. *Spécificité (une cause produit un effet)* : Bien que ce critère ne soit plus utilisé en tant que tel (il est n'est guère approprié qu'aux maladies infectieuses), la « spécificité » de la relation entre l'exposition à la GH et la rupture d'anévrisme (non retrouvée avec les autres AVC) et avec les tumeurs osseuses (non retrouvée avec les autres tumeurs) plaident pour la causalité.

4. *Relation temporelle (temporalité)* : Nous avons pour cela procédé à des analyses d'incidence, après nous être assurés de l'absence d'évènement avant le début du traitement par GH. Cependant, le délai nécessaire pour considérer comme plausible le lien entre l'exposition à l'hormone de croissance et la survenue de l'évènement n'est pas connu.
5. *Relation dose-effet* : les effectifs étant faibles et les évènements rares, nous n'avons malheureusement pas pu mener d'analyse à la recherche d'une éventuelle relation dose-effet.
6. *Plausibilité (plausibilité biologique)* : dans les différents volets de ce travail, nous avons cherché à analyser la plausibilité biologique de chacun des effets mis en évidence, et nous l'avons soulignée quand elle existait. Concernant les AVC hémorragiques, l'exposition chronique à l'hormone de croissance pourrait fragiliser les vaisseaux de par son action directe sur l'endothélium vasculaire, et l'augmentation de risque d'anévrismes intracrâniens chez les patients acromégales renforce cette plausibilité biologique. Concernant les tumeurs osseuses, l'action directe de l'hormone de croissance ainsi que celle indirecte de l'IGF-I sur l'os rendent plausibles ces résultats.
7. *Preuve expérimentale* : les données expérimentales chez l'animal concernant le risque de tumeur ont été mobilisées dans le volet concerné, les propriétés mitogéniques et de prolifération de l'hormone de croissance et des facteurs de croissance tels que l'IGF-I étant connus depuis longtemps. En ce qui concerne le risque d'hémorragie cérébrale, ce signal étant récent (suite à la première publication sur le risque de mortalité en 2012), des études expérimentales chez l'animal n'ont pas encore pu être menées à ce jour.
8. *Analogie (possibilité d'explications alternatives)* : dans chacun des volets nous avons discuté les limites de notre étude, notamment en terme d'hétérogénéité de notre cohorte (par exemple avec des patients ayant pour antécédent un retard de croissance intra-utérin), mais aussi à cause du groupe contrôle (population contrôle idéale : population de petite taille non traitée non disponible).

3. Impact des résultats publiés dans le domaine de l'endocrinologie pédiatrique :

La communication des premiers résultats sur les données concernant la mortalité au sein de la cohorte française SAGhE, avec la mise en évidence d'un excès de risque de mortalité toutes causes, pour des doses supérieures à 50 µg/kg/jour, avec des signaux spécifiques sur le risque de mortalité par tumeurs osseuses et par hémorragies cérébrales, avait en décembre 2010 fait l'objet d'une lettre d'information et de recommandation auprès des professionnels de santé par l'Afssaps, *l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé* (Annexe 3). Elle rappelle aux prescripteurs la nécessité de respecter strictement les indications et les conditions de prescription des hormones de croissance, en particulier les posologies recommandées dans les AMM des spécialités concernées, et de réserver le traitement par hormone de croissance recombinante aux situations cliniques pour lesquelles le bénéfice escompté est grand, tel qu'un déficit avéré en hormone de croissance (140). Une alerte de la FDA, *Food and Drug Administration*, aux Etats-Unis, est également parue à la même période. S'en est suivi une procédure européenne de réévaluation du risque des spécialités contenant de l'hormone de croissance recombinante par la Commission Européenne et l'Agence Européenne du Médicament (EMA). En mai 2011, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a finalisé la première étape de cette procédure et a confirmé que la balance bénéfice-risque de ces médicaments restait positive dans les indications et les doses approuvées dans les autorisations de mise sur le marché, dans une lettre aux prescripteurs publiée en juillet 2011 (141).

En août 2011, la FDA, *Food and Drug Administration*, a également conclu à l'absence d'évidence pour limiter l'usage des traitements par hormone de croissance à cause de certaines limites de l'étude qui amenaient à être prudents sur l'interprétation des résultats (142).

La publication des résultats scientifiques par Carel et al en janvier 2012 dans le *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (48) a fait l'objet de nombreuses réactions par les endocrinologues pédiatres du monde entier, basées notamment sur les limites de l'étude qui avaient été discutées dans les résultats publiés, avec particulièrement l'absence d'un groupe contrôle non traité comme population de référence, remettant en cause leur validité (143–146). La question de l'information des familles concernant ces risques potentiels et la

difficulté d'évaluer la balance bénéfices-risques dans ce contexte est également soulevée (147). La publication des résultats concernant les données de mortalité de l'étude SAGhE en Belgique, Pays-Bas et Suède a suivi immédiatement après (49), sans calcul de SMR à cause du manque de puissance. Recensant le nombre et la cause des décès parmi les 2500 patients inclus dans ces 3 pays, elle ne mettait pas en évidence de décès par cancer ou par maladie cardio-vasculaire, la majorité des décès étant imputables à des accidents ou des suicides d'après les certificats de décès.

La publication de l'article sur le risque d'accident vasculaire cérébral à l'âge adulte dans le journal *Neurology* en août 2014 a été précédé d'intimidations et de manœuvres destinées à bloquer la publication de l'article (Annexe 4). L'article a été accompagné d'un éditorial rédigé par Rebecca Ichord (Annexe 5). Sa publication a été suivie de nombreuses réactions par les sociétés savantes d'endocrinologie française, européennes et américaines (Annexe 6), nous reprochant d'inquiéter à tort les familles des enfants traités, ou les patients qui ont été traités dans l'enfance.

Toutefois, les limites de notre étude soulevées au cours de cette discussion ont bien été abordées tout au long de mon travail, et amènent la problématique de l'évaluation du risque lié au médicament, aussi bien à travers la pharmaco-vigilance que la pharmaco-épidémiologie.

4. Pharmaco-vigilance et pharmaco-épidémiologie :

L'évaluation du risque lié à l'usage des médicaments passe par les différentes étapes d'évaluation pré-clinique, avec l'évaluation in vitro des effets, des tests sur les animaux puis les évaluations cliniques chez l'homme dans des conditions expérimentales et contrôlées, et enfin les essais contrôlés randomisés, avec des patients homogènes, des comorbidités limitées, des associations thérapeutiques limitées, un médicament utilisé avec des doses contrôlées, pour une durée contrôlée avec une observance contrôlée, c'est-à-dire tout le contraire de la « vraie vie ». Après l'AMM (*Autorisation de mise sur le marché*), deux approches sont utilisables : la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie.

La pharmacovigilance repose sur la notification spontanée d'évènements pouvant être en lien avec un médicament dans des cas particuliers. Le jugement de causalité se fait cas par cas, avec de l'aide de critères complexes, non-exclusifs les uns des autres et favorisant souvent d'autres explications que le médicament en question. L'absence de groupe contrôle, la difficulté de contrôler les facteurs de confusion, l'impossibilité de quantifier les fréquences et les associations, et en pratique une sous-notification considérable (et/ou une notification suivant les modes) en font une approche critiquée, dans tous les cas associée à faible niveau de preuve.

La pharmaco-épidémiologie est une branche de l'épidémiologie (étude quantitative de l'état de santé des populations et de ses déterminants), considérant le médicament comme un déterminant de l'état de santé d'une population au même titre que des expositions biologiques (génétiques, métaboliques, immunologiques), environnementales (pollution atmosphérique, radioactivité), comportementales (tabagisme, alimentation, travail), ou que les facteurs de transmission ou de virulence des agents infectieux pour les maladies transmissibles.

Elle repose sur les deux hypothèses suivantes :

- l'utilisation du médicament vise à améliorer l'état de santé d'une population en modifiant les conditions de survenue ou d'évolution des maladies, en améliorant les symptômes et le pronostic qui leur sont associés. Cette amélioration de l'état de santé par une efficacité thérapeutique du médicament (validée par les études cliniques pré-AMM) doit être validée par des études en population et en conditions réelles.
- cette utilisation comporte toujours des risques sanitaires, qui doivent être quantifiés.

De ce fait, la constitution de la population d'étude conditionne la représentativité et donc la recevabilité des résultats. La définition de la population de référence (population au sein de laquelle on cherche à obtenir les renseignements), de la population source (c'est-à-dire la population accessible), au sein de laquelle on constitue l'échantillon à étudier, à partir duquel on va estimer les paramètres de la population cible et donc de la population de référence, sont autant de choix à faire de façon la plus appropriée possible afin d'obtenir

une estimation du résultat sur la population de référence qui soit le plus juste reflet de la réalité.

Si la théorie recommande une sélection aléatoire sur l'ensemble de la population cible, la réalité des pratiques consiste souvent à constituer un échantillon à partir d'un accès partiel à la population cible, du fait d'un volontariat limité, d'un taux de réponders relativement faible et d'une qualité hétérogène des réponses. Dans le cas des études pour lesquelles les patients sont recrutés par des médecins, si l'on envisage à terme un échantillon de patients représentatifs, il faut aussi et en premier lieu évoquer la représentativité de l'échantillon de médecins (148).

Se pose également la difficulté de l'évaluation du risque d'un médicament à long terme. La constitution de cohortes suivies à long terme pour les études de pharmaco-épidémiologie pose le problème des modalités de suivi, le risque de perdus de vue étant bien sûr considérable (149).

5. Evaluation à long terme des traitements par hormone de croissance et perspectives :

Ainsi, qu'en est-il de la réflexion portant sur la survenue d'évènements rares chez des patients de petite taille traités par l'hormone de croissance? Comment obtenir une population contrôle de patients de petite taille ne recevant pas le traitement par hormone de croissance? Comment identifier suffisamment de sujets, avec un recul suffisant, permettant de mettre en évidence un sur-risque de survenue d'évènements aussi rares? Comment prendre en compte une éventuelle hétérogénéité au sein de ces patients de petite taille, certains d'entre eux pouvant avoir une histoire naturelle mal connue, qui les rendraient plus susceptibles de développer à long terme des nouveaux symptômes, que ce soit en lien avec une pathologie sous-jacente passée inaperçue ou avec le traitement par hormone de croissance lui-même? Des patients de petite taille peuvent ne jamais être amenés à consulter un médecin, et donc ne jamais être traités? Comment assurer le suivi à long terme de ces sujets qui ne sont pas malades mais juste petits, et qui disparaîtront le plus souvent de tout suivi médical une fois leur taille adulte atteinte? Quant aux médecins

prescripteurs des traitements par hormone de croissance, il existe actuellement en France et dans le monde une telle hétérogénéité en termes de pratiques médicales : comment prendre en compte ces pratiques ?

L'étude européenne SAGhE, étude observationnelle de grande ampleur non sponsorisée par l'industrie pharmaceutique, avait été mise en place non pas pour répondre définitivement à la question, mais pour générer des hypothèses qui nécessiteraient d'être explorées par des études complémentaires. Il convient désormais à la communauté de l'endocrinologie pédiatrique de réfléchir à cette problématique et de ne pas nier la possibilité de l'existence réelle de ces signaux. Au niveau européen, l'étude SAGhE a été menée afin d'évaluer le risque de mortalité des patients des patients traités par GH, et en ce qui concerne la morbidité, seul le risque de cancer a été étudié, faisant l'objet d'une publication récente (150). L'analyse initialement prévue sur les 8 pays participants avec plus de 23000 patients traités par GH (Belgique, France, Pays-Bas, Suède, Royaume-Uni, Suisse, Allemagne et Italie), n'a finalement pas pris en compte les cas de cancer de 3 de ces pays (France, Allemagne et Italie), ces derniers ne disposant pas de registres nationaux de cancer, réduisant ainsi le nombre de patients étudiés de plus de 50% (10406 patients). Chez les patients traités en dehors d'un antécédent de cancer, il n'y a pas d'excès de risque de cancer chez les patients traités dans un contexte de GHDI, petite taille idiopathique ou RCIU, avec un nombre faible de cas. Il en ressort cependant un excès de risque de tumeurs osseuses et de tumeurs de la vessie chez les patients traités en dehors d'un retard de croissance isolé et de cancer (SIR respectifs à 4.1 et 27.8). Ces résultats confirment donc la difficulté d'analyse des risques de morbidité, avec les problèmes d'identification des cas et de population de comparaison, qui nécessitent donc d'être approfondies par d'autres études.

Ainsi, les bases de données de l'Assurance Maladie collectées par le Système national d'information inter-régimes de l'Assurance-Maladie (SNIIR-AM), contenant les données démographiques, les données de remboursement des prestations ambulatoires, les données médicales de l'Assurance maladie, et les données hospitalières issues du Programme de médicalisation des systèmes d'informations (PMSI), (bientôt rejointes par les causes de décès dans le cadre du SNDS) offriraient des potentialités pour la recherche en pharmaco-épidémiologie.

Avec la disponibilité des données sur 10 ans et ponctuellement 20 ans de suivi, ces bases de données deviennent des éléments clés dans les études post-AMM concernant la sécurité à long terme de l'utilisation des médicaments, afin de déterminer la survenue d'évènements particulièrement rares.

Le projet d'étudier le devenir à long terme des patients traités par hormone de croissance en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) est en cours de réflexion. Il associerait endocrino-pédiatres, épidémiologistes, médecins et statisticiens de la CNAMTS.

L'objectif serait dans un premier temps d'identifier les enfants pour lesquels un traitement par hormone de croissance a été instauré, et grâce à des algorithmes, de déterminer la probable indication ayant mené au traitement par hormone de croissance (par exemple, antécédent de cancer, d'insuffisance rénale chronique, co-traitement pouvant évoquer un déficit anté-hypophysaire combiné, ou absence de comorbidités retrouvées au travers des ALD et PMSI orientant vers un déficit isolé en hormone de croissance...). Une telle cohorte de patients traités permettrait de décrire les modalités actuelles des traitements par GH, de suivre l'évolutions des pratiques au cours du temps, et d'identifier la survenue d'évènements indésirables chez les patients, dans les limites autorisées par les données du SNIIR-AM (58). Toutefois, la comparaison du risque de survenue de ces évènements se fera toujours avec la population générale indifférenciée, la taille n'étant malheureusement pas présente dans cette base de données.

6. Conclusion

L'évaluation du risque lié au traitement par hormone de croissance s'inscrit dans une problématique plus globale d'évaluation des effets secondaires des médicaments dans une société de plus en plus consommatrice, et où les problèmes (et en France les scandales) liés aux médicaments se succèdent : Benfluorex, pilules de 3^{ème} génération, Valproate de sodium,... Aujourd'hui aucune des deux approches que sont la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie n'ont permis de conclure à un lien de causalité entre l'hormone de croissance et les différents effets étudiés dans ce travail. Mais si l'attention autour du

possible effet d'un médicament retombe dès lors que la causalité de ce médicament n'est pas formellement établie, nous risquons de passer de nouveau à côté de mesures permettant de protéger la population (151,152).

Liste des tableaux

Tableau 1. Etiologies des retards de croissance, sécrétion d'hormone de croissance et indications du traitement par hormone de croissance	15
Tableau 2. Principales caractéristiques des patients et du traitement GH pour le groupe étudié, n = 6874.....	34
Tableau 3. Caractéristiques cliniques et liées au traitement GH pour les 11 cas incidents d'accident vasculaire cérébral	35
Tableau 4. Huit modèles log-linéaires pour l'analyse capture-recapture des AVC avec 3 sources, Critère d'Akaike et nombre de cas manquants estimés	36
Tableau 5. Huit modèles log-linéaires pour l'analyse capture-recapture des AVC hémorragiques avec 3 sources, Critère d'Akaike et nombre de cas manquants estimés	37
Tableau 6. SIR bruts et corrigés pour AVC tous types confondus et pour les différents sous-types (sans et avec les patients estimés par la méthode capture-recapture respectivement) avec les registres de Dijon et d'Oxford.....	38
Tableau 7. Principales caractéristiques des patients et du traitement par GH	50
Tableau 8. Caractéristiques cliniques et du traitement par GH des 26 cas de diabète	52
Tableau 9. SPR pour le diabète pour l'année 2010, utilisant les taux de référence de la même année	53
Tableau 10. SPR pour le diabète pour l'année 2009, utilisant les taux de référence du SNIIRAM de la même année.....	54
Tableau 11. Principales caractéristiques des patients et du traitement GH pour le groupe étudié, n = 6874.....	65
Tableau 12 . Caractéristiques cliniques et du traitement par GH pour les 23 cas incidents de cancer	66
Tableau 13. Description détaillée des 5 cas de tumeur osseuse	67
Tableau 14. Huit modèles log-linéaires pour l'analyse capture-recapture des cancers avec 3 sources, Critère d'Akaike et nombre de cas manquants estimés	68
Tableau 15. SIR bruts et corrigés pour Cancers tous types confondus (en comparaison avec le réseau Francim) et pour les tumeurs osseuses (sans et avec les patients estimés par la méthode capture-recapture respectivement).....	69

Liste des figures

Figure 1. Systèmes régulateurs de la sécrétion de l'hormone de croissance.....	10
Figure 2. L'axe GH-IGFI et son rôle dans la croissance linéaire	11
Figure 3. Courbe de croissance fille, d'après les données de Sempé.....	12
Figure 4. Courbe de croissance garçon, d'après les données de Sempé	13
Figure 5. Flow chart de l'étude SAGhE en France, avec les groupes de risque de morbidité et mortalité, les accidents vasculaires cérébraux et leurs différents sous-types.....	28
Figure 6. Flow chart de l'étude SAGhE en France et population étudiée dans le cadre du risque de diabète.....	46
Figure 7. Flow chart de l'étude SAGhE en France, avec les groupes de risque de morbidité et mortalité, les cancers dont tumeurs osseuses	61

Liste des annexes

Annexe 1. Article sur Traitement GH et risque d'AVC à l'âge adulte publié dans le journal Neurology

Annexe 2. Article sur Traitement GH et risque de diabète traité à l'âge adulte publié dans le JCEM

Annexe 3. Lettre aux Professionnels de Santé de l'Afssaps, Décembre 2010

Annexe 4. Echanges précédant la publication de l'article sur le risque d'AVC dans le journal Neurology

Annexe 5. Editorial du l'article sur le risque d'AVC

Annexe 6. Echanges faisant suite à la publication de l'article sur le risque d'AVC

Bibliographie

1. **Lahlou N, Roger M.** Physiologie de la sécrétion de l'hormone de croissance. *Médecine Thérapeutique Endocrinol.* 2002;4(1):4–14.
2. **WHO Multicentre Growth Reference Study Group.** WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992 Suppl.* 2006;450:76–85.
3. **de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J.** Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull. World Health Organ.* 2007;85(9):660–667.
4. **Sempé M, Pédrón G, Roy-Pernot MP.** Croissance totale ou l'impératif de la taille. *Auxol. Méthodes Séquences Paris Théraplix* 1979:25–36.
5. **Scherdel P, Dunkel L, van Dommelen P, Goulet O, Salaün J-F, Brauner R, Heude B, Chalumeau M.** Growth monitoring as an early detection tool: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(5):447–456.
6. **Blizzard RM.** History of growth hormone therapy. *Indian J. Pediatr.* 2012;79(1):87–91.
7. **Davenport ML.** Growth hormone therapy in Turner syndrome. *Pediatr. Endocrinol. Rev. PER* 2012;9 Suppl 2:723–724.
8. **Labarta JI, Ruiz JA, Molina I, De Arriba A, Mayayo E, Longás AF.** Growth and growth hormone treatment in short stature children born small for gestational age. *Pediatr. Endocrinol. Rev. PER* 2009;6 Suppl 3:350–357.
9. **Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants.** GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(6):E1072-1087.
10. **Cicognani A, Pirazzoli P, Nicoletti A, Baronio F, Conti V, Bonetti S.** The SHOX gene: a new indication for GH treatment. *J. Endocrinol. Invest.* 2010;33(6 Suppl):15–18.
11. **Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L.** Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002;156(3):230–240.
12. **Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R.** Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007;(3):CD004440.
13. **Carel J-C, Tresca J-P, Letrait M, Chaussain J-L, Lebouc Y, Job J-C, Coste J.** Growth Hormone Testing for the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Childhood: A Population Register-Based Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82(7):2117–2121.

14. **Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P.** Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82(2):352–356.
15. **Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, Severi F.** Growth Hormone (GH) Deficiency (GHD) of Childhood Onset: Reassessment of GH Status and Evaluation of the Predictive Criteria for Permanent GHD in Young Adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(4):1324–1328.
16. **Marin G, Domené HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB.** The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;79(2):537–541.
17. **Rosenbloom AL.** Sex Hormone Priming for Growth Hormone Stimulation Testing in Pre- and Early Adolescent Children Is Evidence Based. *Horm. Res. Paediatr.* 2011;75(1):78–80.
18. **Martínez AS, Domené HM, Ropelato MG, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, Heinrich JJ.** Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(11):4168–4172.
19. **Lazar L, Phillip M.** Is Sex Hormone Priming in Peripubertal Children prior to Growth Hormone Stimulation Tests Still Appropriate? *Horm. Res. Paediatr.* 2010;73(4):299–302.
20. **Bullinger M, Kołtowska-Häggström M, Sandberg D, Chaplin J, Wollmann H, Noeker M, Brütt AL.** Health-related quality of life of children and adolescents with growth hormone deficiency or idiopathic short stature - part 2: available results and future directions. *Horm. Res.* 2009;72(2):74–81.
21. **Wit JM, Kamp GA, Rikken B.** Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr. Res.* 1996;39(2):295–302.
22. **Bensignor C, De Monléon J-V, Polak M M, Carel J-C, Huet F.** Taille finale des déficits somatotropes traités précocement : un modèle thérapeutique. *Arch. Pédiatrie* 2009;16(6):548–550.
23. **HAS.** GH chez l'enfant non déficitaire, document long. 2011. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_velong_valide_college_vudoc_mise_en_ligne.pdf.
24. **Carel J-C, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, Bastié-Sigeac I, Chaussain J-L, Coste J.** Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ* 2002;325(7355):70.
25. **Deodati A, Cianfarani S.** Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ* 2011;342:c7157.
26. **Stephure DK, Canadian Growth Hormone Advisory Committee.** Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(6):3360–3366.

27. **Carel J-C, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain J-L.** Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(4):1587–1593.
28. **Coste J, Pouchot J, Carel J-C.** Height and health-related quality of life: a nationwide population study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(9):3231–3239.
29. **Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS.** An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2007;67(3):407–412.
30. **Lee JM, Appugliese D, Coleman SM, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Sandberg DE, Lumeng JC.** Short stature in a population-based cohort: social, emotional, and behavioral functioning. *Pediatrics* 2009;124(3):903–910.
31. **Sommer R, Daubmann A, Quitmann J, Ravens-Sieberer U, Bullinger M.** Understanding the impact of statural height on health-related quality of life in German adolescents: a population-based analysis. *Eur. J. Pediatr.* 2015;174(7):875–882.
32. **Hazem A, Elamin MB, Bancos I, Malaga G, Prutsky G, Domecq JP, Elraiyah TA, Abu Elnour NO, Prevost Y, Almandoz JP, Zeballos-Palacios C, Velasquez ER, Erwin PJ, Natt N, Montori VM, Murad MH.** Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 2012;166(1):13–20.
33. **Lagrou K, Xhrouet-Heinrichs D, Massa G, Vandeweghe M, Bourguignon JP, De Schepper J, de Zegher F, Ernould C, Heinrichs C, Malvaux P, Craen M.** Quality of life and retrospective perception of the effect of growth hormone treatment in adult patients with childhood growth hormone deficiency. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. JPEM* 2001;14 Suppl 5:1249-1260; discussion 1261-1262.
34. **Visser-van Balen H, Geenen R, Looij J, Huisman J, Wit JM, Sinnema G.** The views of young adults and their parents on hormone treatment for short stature in adolescence. *Horm. Res.* 2008;69(3):172–179.
35. **Wirén L, Johannsson G, Bengtsson BA.** A prospective investigation of quality of life and psychological well-being after the discontinuation of GH treatment in adolescent patients who had GH deficiency during childhood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(8):3494–3498.
36. **Gardner M, Boshart ML, Yeguez CE, Desai KM, Sandberg DE.** Coming Up Short: Risks of Bias in Assessing Psychological Outcomes in Growth Hormone Therapy for Short Stature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;101(1):23–30.
37. **Rosenbloom AL.** Pediatric Endo-Cosmetology and the Evolution of Growth Diagnosis and Treatment. *J. Pediatr.* 2011;158(2):187–193.
38. **Sandberg DE.** Topics in Review: Should short children who are not deficient in growth hormone be treated? *West. J. Med.* 2000;172(3):186.
39. **Sandberg DE, Colsman M.** Growth hormone treatment of short stature: status of the quality of life rationale. *Horm. Res.* 2005;63(6):275–283.

40. **Watanabe S, Mizuno S, Oshima LH, Tsunematsu Y, Fujimoto J, Komiyama A.** Leukemia and other malignancies among GH users. *J. Pediatr. Endocrinol.* 1993;6(1):99–108.
41. **Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration: Statement from the Growth Hormone Research Society.** *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(5):1868–1870.
42. **Malozowski S, Tanner LA, Wysowski DK, Fleming GA, Stadel BV.** Benign intracranial hypertension in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone. *J. Pediatr.* 1995;126(6):996–999.
43. **Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Price DA.** Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *The Lancet* 2000;355(9204):610–613.
44. **Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM.** Does growth hormone cause cancer? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2006;64(2):115–121.
45. **Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B.** Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(1):167–177.
46. **Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, Yasui Y, Robison LL, Sklar CA.** Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(9):3494–3498.
47. **Swerdlow AJ, Cooke R, Albertsson-Wikland K, Borgström B, Butler G, Cianfarani S, Clayton P, Coste J, Deodati A, Ecosse E, Gausche R, Giacomozzi C, Kiess W, Hokken-Koelega AC., Kuehni CE, Landier F, Maes M, Mullis P-E, Pfaffle R, Sävendahl L, Sommer G, Thomas M, Tollerfield S, Zandwijken GR., Carel J-C.** Description of the SAGhE Cohort: A Large European Study of Mortality and Cancer Incidence Risks after Childhood Treatment with Recombinant Growth Hormone. *Horm. Res. Pædiatrics* 2015;84(3):172–183.
48. **Carel J-C, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, Coste J.** 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(2):416–425.
49. **Sävendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgström B, Carel J-C, Henrard S, Speybroeck N, Thomas M, Zandwijken G, Hokken-Koelega A.** Long-Term Mortality and Causes of Death in Isolated GHD, ISS, and SGA Patients Treated with Recombinant Growth Hormone during Childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: Preliminary Report of 3 Countries Participating in the EU SAGhE Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(2):E213–E217.
50. **Allen DB.** Growth Hormone Post-Marketing Surveillance: Safety, Sales, and the Unfinished Task Ahead. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(1):52–55.
51. **Chhabra Y, Waters MJ, Brooks AJ.** Role of the growth hormone–IGF-1 axis in cancer. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2011;6(1):71–84.
52. **Rizzoni D, Porteri E, Giustina A, De Ciuceis C, Sleiman I, Boari GEM, Castellano M, Muiesan ML, Bonadonna S, Burattin A, Cerudelli B, Agabiti-Rosei E.** Acromegalic patients show the

- presence of hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries. *Hypertension* 2004;43(3):561–565.
53. **Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, Somma C di, Lombardi G, Colao A.** Early Vascular Alterations in Acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(7):3174–3179.
 54. **Manara R, Maffei P, Citton V, Rizzati S, Bommarito G, Ermani M, Albano I, Puppa AD, Carollo C, Pavesi G, Scanarini M, Ceccato F, Sicolo N, Mantero F, Scaroni C, Martini C.** Increased Rate of Intracranial Saccular Aneurysms in Acromegaly: An MR Angiography Study and Review of the Literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(5):1292–1300.
 55. **Delafontaine P, Song Y-H, Li Y.** Expression, Regulation, and Function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 Binding Proteins in Blood Vessels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24(3):435–444.
 56. **Li G, Rincon J-P del, Jahn LA, Wu Y, Gaylann B, Thorner MO, Liu Z.** Growth Hormone Exerts Acute Vascular Effects Independent of Systemic or Muscle Insulin-like Growth Factor I. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(4):1379–1385.
 57. **Usher R, McLean F.** Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J. Pediatr.* 1969;74(6):901–910.
 58. **Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailer L.** French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev. Médecine Interne* 2015;36(6):411–417.
 59. **Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y.** French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique* 2010;58(4):286–290.
 60. **Sudlow CLM, Warlow CP.** Comparable Studies of the Incidence of Stroke and its Pathological Types Results From an International Collaboration. *Stroke* 1997;28(3):491–499.
 61. **Lemesle M, Milan C, Faivre J, Moreau T, Giroud M, Dumas R.** Incidence Trends of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attacks in a Well-Defined French Population From 1985 Through 1994. *Stroke* 1999;30(2):371–377.
 62. **Rothwell P, Coull A, Giles M, Howard S, Silver L, Bull L, Gutnikov S, Edwards P, Mant D, Sackley C, Farmer A, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Bamford J, Anslow P.** Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *The Lancet* 2004;363(9425):1925–1933.
 63. **Hook EB, Regal RR.** Recommendations for presentation and evaluation of capture-recapture estimates in epidemiology. *J. Clin. Epidemiol.* 1999;52(10):917-926; discussion 929-933.
 64. **Hook EB, Regal RR.** Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol. Rev.* 1995;17(2):243–264.
 65. **Evans MA, Bonett DG.** Bias reduction for multiple-recapture estimators of closed population size. *Biometrics* 1994;50(2):388–395.
 66. **Machlin LJ.** Effect of porcine growth hormone on growth and carcass composition of the pig. *J. Anim. Sci.* 1972;35(4):794–800.

67. **Smith VG, Leman AD, Seaman WJ, VanRavenswaay F.** Pig weaning weight and changes in hematology and blood chemistry of sows injected with recombinant porcine somatotropin during lactation. *J. Anim. Sci.* 1991;69(9):3501–3510.
68. **Jakubowski J, Kendall B.** Coincidental aneurysms with tumours of pituitary origin. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1978;41(11):972–979.
69. **Wakai S, Fukushima T, Furihata T, Sano K.** Association of cerebral aneurysm with pituitary adenoma. *Surg. Neurol.* 1979;12(6):503–507.
70. **Acqui M, Ferrante L, Fraioli B, Cosentino F, Fortuna A, Mastronardi L.** Association between intracranial aneurysms and pituitary adenomas. Aetiopathogenetic hypotheses. *Neurochirurgia (Stuttg.)* 1987;30(6):177–181.
71. **Weir B.** Pituitary tumors and aneurysms: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1992;30(4):585–591.
72. **Shimizu Y, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Ishikawa Y, Shimamoto T, Yamagishi K, Tanigawa T, Iso H, CIRCS Investigators.** Adult Height and Body Mass Index in Relation to Risk of Total Stroke and its Subtypes: The Circulatory Risk in Communities Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 2013. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.009.
73. **Emerging Risk Factors Collaboration.** Adult height and the risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million people: individual participant meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2012;41(5):1419–1433.
74. **Honjo K, Iso H, Inoue M, Tsugane S.** Adult height and the risk of cardiovascular disease among middle aged men and women in Japan. *Eur. J. Epidemiol.* 2011;26(1):13–21.
75. **Song Y-M, Smith GD, Sung J.** Adult height and cause-specific mortality: a large prospective study of South Korean men. *Am. J. Epidemiol.* 2003;158(5):479–485.
76. **Lee CMY, Barzi F, Woodward M, Batty GD, Giles GG, Wong JW, Jamrozik K, Lam TH, Ueshima H, Kim HC, Gu DF, Schooling M, Huxley RR, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration.** Adult height and the risks of cardiovascular disease and major causes of death in the Asia-Pacific region: 21,000 deaths in 510,000 men and women. *Int. J. Epidemiol.* 2009;38(4):1060–1071.
77. **Brancati F, Castori M, Mingarelli R, Dallapiccola B.** Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) complicated by stroke: clinical report and review of cerebral vascular anomalies. *Am. J. Med. Genet. A.* 2005;139(3):212–215.
78. **Miskinyte S, Butler MG, Hervé D, Sarret C, Nicolino M, Petralia JD, Bergametti F, Arnould M, Pham VN, Gore AV, Spengos K, Gazal S, Woimant F, Steinberg GK, Weinstein BM, Tournier-Lasserre E.** Loss of BRCC3 deubiquitinating enzyme leads to abnormal angiogenesis and is associated with syndromic moyamoya. *Am. J. Hum. Genet.* 2011;88(6):718–728.
79. **Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS.** Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341(8850):938–941.
80. **Møller N, Jørgensen JOL.** Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr. Rev.* 2009;30(2):152–177.

81. **Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D.** Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Horm. IGF Res. Off. J. Growth Horm. Res. Soc. Int. IGF Res. Soc.* 2010;20(1):1–7.
82. **Sperling MA.** Traditional and novel aspects of the metabolic actions of growth hormone. *Growth Horm. IGF Res. Off. J. Growth Horm. Res. Soc. Int. IGF Res. Soc.* 2015. doi:10.1016/j.ghir.2015.06.005.
83. **Nellemann B, Vendelbo MH, Nielsen TS, Bak AM, Høgild M, Pedersen SB, Biensø RS, Pilegaard H, Møller N, Jessen N, Jørgensen JOL.** Growth hormone-induced insulin resistance in human subjects involves reduced pyruvate dehydrogenase activity. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* 2014;210(2):392–402.
84. **Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G.** Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev.* 2004;25(1):102–152.
85. **Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, Borson-Chazot F, Brue T, Delemer B, French Acromegaly Registry.** Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 2011;164(6):877–884.
86. **Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Burman P, Butler G, Chihara K, Christiansen J, Cianfarani S, Clayton P, Clemmons D, Cohen P, Darendeliler F, Deal C, Dunger D, Erfurth EM, Fuqua JS, Grimberg A, Haymond M, Higham C, Ho K, Hoffman AR, Hokken-Koelega A, Johannsson G, Juul A, Kopchick J, Lee P, Pollak M, Radovick S, Robison L, Rosenfeld R, Ross RJ, Savendahl L, Saenger P, Sorensen HT, Stochholm K, Strasburger C, Swerdlow A, Thorner M.** GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2016;174(2):P1–P9.
87. **van Dijk M, Bannink EMN, van Pareren YK, Mulder PGH, Hokken-Koelega ACS.** Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (sga) and untreated short SGA controls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(1):160–165.
88. **Stochholm K, Johannsson G.** Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Horm. IGF Res. Off. J. Growth Horm. Res. Soc. Int. IGF Res. Soc.* 2015;25(4):149–157.
89. **Poidvin A, Touze E, Ecosse E, Landier F, Bejot Y, Giroud M, Rothwell PM, Carel J-C, Coste J.** Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology* 2014;83(9):780–786.
90. **Giannini C, Mohn A, Chiarelli F.** Growth abnormalities in children with type 1 diabetes, juvenile chronic arthritis, and asthma. *Int. J. Endocrinol.* 2014;2014:265954.
91. **Bonfig W, Kapellen T, Dost A, Fritsch M, Rohrer T, Wolf J, Holl RW, Diabetes Patienten Verlaufsdokumentationssystem Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology and the German Bundesministerium für Bildung und Forschung Competence Net for Diabetes Mellitus.** Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J. Pediatr.* 2012;160(6):900–903.e2.
92. **Lévy-Marchal C, Czernichow P.** Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm. Res.* 2006;65 Suppl 3:123–130.

93. **Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO.** Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr. Rev.* 2007;28(2):219–251.
94. **Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, Barrett-Connor E, Bhargava SK, Birgisdottir BE, Carlsson S, de Rooij SR, Dyck RF, Eriksson JG, Falkner B, Fall C, Forsén T, Grill V, Gudnason V, Hulman S, Hyppönen E, Jeffreys M, Lawlor DA, Leon DA, Minami J, Mishra G, Osmond C, Power C, Rich-Edwards JW, Roseboom TJ, Sachdev HS, Syddall H, Thorsdottir I, Vanhala M, Wadsworth M, Yarbrough DE.** Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008;300(24):2886–2897.
95. **Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A.** Birth Weight and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2007;165(8):849–857.
96. **Li Y, Ley SH, Tobias DK, Chiuve SE, VanderWeele TJ, Rich-Edwards JW, Curhan GC, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Qi L.** Birth weight and later life adherence to unhealthy lifestyles in predicting type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2015;351:h3672.
97. **Ricci P, Blotière P-O, Weill A.** Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? 2010. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/2010/42_43/BEH_42_43.pdf.
98. **Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Carreira E, Armoogum P, Chevenne D, Lévy-Marchal C.** Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia* 2010;53(5):907–913.
99. **Dal J, List EO, Jørgensen JOL, Berryman DE.** Glucose and Fat Metabolism in Acromegaly: From Mice Models to Patient Care. *Neuroendocrinology* 2016;103(1):96–105.
100. **Ronchi CL, Varca V, Beck-Peccoz P, Orsi E, Donadio F, Baccarelli A, Giavoli C, Ferrante E, Lania A, Spada A, Arosio M.** Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(1):121–128.
101. **Willemsen RH, Willemsen SP, Hokken-Koelega ACS.** Longitudinal changes in insulin sensitivity and body composition of small-for-gestational-age adolescents after cessation of growth hormone treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(9):3449–3454.
102. **de Kort SWK, Willemsen RH, van der Kaay DCM, Hokken-Koelega ACS.** The effect of growth hormone treatment on metabolic and cardiovascular risk factors is similar in preterm and term short, small for gestational age children. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2009;71(1):65–73.
103. **Bonaldi C, Vernay M, Roudier C, Salanave B, Oleko A, Malon A, Castetbon K, Fagot-Campagna A.** A first national prevalence estimate of diagnosed and undiagnosed diabetes in France in 18- to 74-year-old individuals: the French Nutrition and Health Survey 2006/2007. *Diabet. Med.* 2011;28(5):583–589.
104. **Mandereau-Bruno.** Prevalence of people pharmacologically treated for diabetes and territorial variations in France in 2012. *BEH* 2014;30–31. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/pdf/2014_30-31_1.pdf.
105. **Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin M-L, Dartigues J-F, Tzourio C, Moore N, Fourier-Réglat A.** Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2009;18(4):310–319.

106. **Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P.** The Role of the IGF System in Cancer Growth and Metastasis: Overview and Recent Insights. *Endocr. Rev.* 2007;28(1):20–47.
107. **Seccareccia E, Brodt P.** The role of the insulin-like growth factor-I receptor in malignancy: An update. *Growth Horm. IGF Res.* 2012;22(6):193–199.
108. **Rehman AG, Zwahlen M, Minder C, O’Dwyer ST, Shalet SM, Egger M.** Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet* 2004;363(9418):1346–1353.
109. **Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE.** Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat. Rev. Cancer* 2004;4(7):505–518.
110. **Perry JK, Emerald BS, Mertani HC, Lobie PE.** The oncogenic potential of growth hormone. *Growth Horm. IGF Res.* 2006;16(5–6):277–289.
111. **Perry JK, Liu D-X, Wu Z-S, Zhu T, Lobie PE.** Growth hormone and cancer: an update on progress. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2013;20(4):307–313.
112. **Lea RW, Dawson T, Martinez-Moreno CG, El-Abry N, Harvey S.** Growth hormone and cancer: GH production and action in glioma? *Gen. Comp. Endocrinol.* 2015;220:119–123.
113. **Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, Wei M, Madia F, Cheng C-W, Hwang D, Martin-Montalvo A, Saavedra J, Ingles S, de Cabo R, Cohen P, Longo VD.** Growth Hormone Receptor Deficiency is Associated With a Major Reduction in Pro-aging Signaling, Cancer and Diabetes in Humans. *Sci. Transl. Med.* 2011;3(70):70ra13.
114. **Shevah O, Laron Z.** Patients with congenital deficiency of IGF-I seem protected from the development of malignancies: A preliminary report. *Growth Horm. IGF Res.* 2007;17(1):54–57.
115. **Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V.** Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):785–794.
116. **Sung J, Song Y-M, Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S.** Height and site-specific cancer risk: A cohort study of a Korean adult population. *Am. J. Epidemiol.* 2009;170(1):53–64.
117. **Gunnell D, May M, Ben-Shlomo Y, Yarnell J, Smith GD.** Height, leg length, and cancer: the Caerphilly Study. *Nutr. Cancer* 2003;47(1):34–39.
118. **Batty GD, Barzi F, Woodward M, Jamrozik K, Woo J, Kim HC, Ueshima H, Huxley RR, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration.** Adult height and cancer mortality in Asia: the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2010;21(3):646–654.
119. **Batty GD, Shipley MJ, Langenberg C, Marmot MG, Smith GD.** Adult height in relation to mortality from 14 cancer sites in men in London (UK): evidence from the original Whitehall study. *Ann. Oncol.* 2006;17(1):157–166.
120. **Collaboration* TERF.** Adult height and the risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million people: individual participant meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2012:dys086.

121. **Kabat GC, Heo M, Kamensky V, Miller AB, Rohan TE.** Adult height in relation to risk of cancer in a cohort of Canadian women. *Int. J. Cancer* 2013;132(5):1125–1132.
122. **Walter RB, Brasky TM, Buckley SA, Potter JD, White E.** Height as an Explanatory Factor for Sex Differences in Human Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013;105(12):860–868.
123. **Leukaemia in patients treated with growth hormone.** *Lancet Lond. Engl.* 1988;1(8595):1159–1160.
124. **Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA.** Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet Lond. Engl.* 2002;360(9329):273–277.
125. **Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, Yasui Y, Robison LL.** Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(7):3136–3141.
126. **InVS > Cancers > Surveillance épidémiologique des cancers en France > Principaux acteurs et partenaires institutionnels.** Available at: <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/acteurs.htm#3>. Accessed December 7, 2015.
127. **Kaatsch P, Strothotte J, Becker C, Bielack S, Dirksen U, Blettner M.** Pediatric bone tumors in Germany from 1987 to 2011: incidence rates, time trends and survival. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* 2016;55(9–10):1145–1151.
128. **Gatta G, Capocaccia R, De Angelis R, Stiller C, Coebergh JW, EURO CARE Working Group.** Cancer survival in European adolescents and young adults. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 2003;39(18):2600–2610.
129. **Slootweg MC, van Buul-Offers SC, Herrmann-Erlee MP, van der Meer JM, Duursma SA.** Growth hormone is mitogenic for fetal mouse osteoblasts but not for undifferentiated bone cells. *J. Endocrinol.* 1988;116(3):R11-13.
130. **Lindahl A, Nilsson A, Isaksson OG.** Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I on colony formation of rabbit epiphyseal chondrocytes at different stages of maturation. *J. Endocrinol.* 1987;115(2):263–271.
131. **Giustina A, Mazziotti G, Canalis E.** Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton. *Endocr. Rev.* 2008;29(5):535–559.
132. **Gelberg KH, Fitzgerald EF, Hwang S, Dubrow R.** Growth and development and other risk factors for osteosarcoma in children and young adults. *Int. J. Epidemiol.* 1997;26(2):272–278.
133. **Broadhead ML, Clark JCM, Myers DE, Dass CR, Choong PFM.** The Molecular Pathogenesis of Osteosarcoma: A Review. *Sarcoma* 2011;2011. doi:10.1155/2011/959248.
134. **Longhi A, Pasini A, Cicognani A, Baronio F, Pellacani A, Baldini N, Bacci G.** Height as a risk factor for osteosarcoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005;27(6):314–318.
135. **Okasha M, Gunnell D, Holly J, Davey Smith G.** Childhood growth and adult cancer. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;16(2):225–241.

136. **Pekic S, Popovic V.** MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: GH therapy and cancer risk in hypopituitarism: what we know from human studies. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;169(5):R89–R97.
137. **Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL.** Obesity, diabetes and cancer: insight into the relationship from a cohort with growth hormone receptor deficiency. *Diabetologia* 2015;58(1):37–42.
138. **Lin Y, Li S, Cao P, Cheng L, Quan M, Jiang S.** The effects of recombinant human GH on promoting tumor growth depend on the expression of GH receptor in vivo. *J. Endocrinol.* 2011;211(3):249–256.
139. **Hill AB.** The environment and disease: association or causation? 1965. *J. R. Soc. Med.* 2015;108(1):32–37.
140. **Hormone de Croissance recombinante (somatotropine recombinante) : Premiers résultats de l'étude épidémiologique sur la tolérance à long terme - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Available at: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Hormone-de-Croissance-recombinante-somatropine-recombinante-Premiers-resultats-de-l-etude-epidemiologique-sur-la-tolerance-a-long-terme-Lettre-aux-professionnels-de-sante>. Accessed March 11, 2016.
141. **European Medicines Agency - News and Events - European Medicines Agency to review the safety of somatotropin-containing medicines.** Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/12/news_detail_001160.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed March 11, 2016.
142. **Research C for DE and.** Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Safety review update of Recombinant Human Growth Hormone (somatotropin) and possible increased risk of death. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm265865.htm>. Accessed March 11, 2016.
143. **Rosenfeld RG, Cohen P, Robison LL, Bercu BB, Clayton P, Hoffman AR, Radovick S, Saenger P, Savage MO, Wit JM.** Long-term surveillance of growth hormone therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(1):68–72.
144. **Rosenfeld RG.** Pharmacological interventions for short stature: pros and cons. *Nestlé Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2013;71:207–217.
145. **Sperling MA.** Long-term therapy with growth hormone: bringing sagacity to SAGHE. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(1):81–83.
146. **Malozowski S.** Reports of Increased Mortality and GH: Will This Affect Current Clinical Practice? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(2):380–383.
147. **Laventhal NT, Shuchman M, Sandberg DE.** Warning about warnings: weighing risk and benefit when information is in a state of flux. *Horm. Res. Paediatrics* 2013;79(1):4–8.
148. **Études observationnelles en pharmaco-épidémiologie : retour...** Available at: <http://www.edimark.fr/lettre-pharmacologue/etudes-observationnelles-pharmaco-epidemiologie-retour-experiences-propositions-approche-pragmatique-conception-conduite-analyse-etudes>. Accessed March 14, 2016.
149. **Strom BL.** *Pharmacoepidemiology.* John Wiley & Sons; 2006.

150. **Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel J-C, Cianfarani S, Clayton P, Coste J, Deodati A, Ecosse E, Gausche R, Giacomozzi C, Hokken-Koelega ACS, Khan AJ, Kiess W, Kuehni CE, Mullis P-E, Pfaffle R, Sävendahl L, Sommer G, Thomas M, Tidblad A, Tollerfield S, Van Eycken L, Zandwijken GRJ.** Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102(5):1661–1672.
151. **Kundi M.** Causality and the interpretation of epidemiologic evidence. *Environ. Health Perspect.* 2006;114(7):969–974.
152. **Coste J.** Diverging approaches of pharmacovigilance and pharmacoepidemiology to assessing drug safety: epistemological and ethical implications. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2017. doi:10.1002/pds.4190.

Neurology®

Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood

Amélie Poidvin, Emmanuel Touzé, Emmanuel Ecosse, et al.

Neurology published online August 13, 2014

DOI 10.1212/WNL.0000000000000737

This information is current as of August 13, 2014

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://www.neurology.org/content/early/2014/08/13/WNL.0000000000000737.full.html>

Neurology® is the official journal of the American Academy of Neurology. Published continuously since 1951, it is now a weekly with 48 issues per year. Copyright © 2014 American Academy of Neurology. All rights reserved. Print ISSN: 0028-3878. Online ISSN: 1526-632X.



Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood



Amélie Poidvin, MD,
MSc
Emmanuel Touzé, MD,
PhD
Emmanuel Ecosse, MSc
Fabienne Landier, MD
Yannick Béjot, MD, PhD
Maurice Giroud, MD,
PhD
Peter M. Rothwell,
FMedSci
Jean-Claude Carel, MD
Joël Coste, MD, PhD

Correspondence to
Prof. Coste:
joel.coste@htd.aphp.fr

ABSTRACT

Objectives: We investigated the incidence of stroke and stroke subtypes in a population-based cohort of patients in France treated with growth hormone (GH) for short stature in childhood.

Methods: Adult morbidity data were obtained in 2008–2010 for 6,874 children with idiopathic isolated GH deficiency or short stature who started GH treatment between 1985 and 1996. Cerebrovascular events were validated using medical reports and imaging data and classified according to standard definitions of subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage, and ischemic stroke. Case ascertainment completeness was estimated with capture-recapture methods. The incidence of stroke and of stroke subtypes was calculated and compared with population values extracted from registries in Dijon and Oxford, between 2000 and 2012.

Results: Using both Dijon and Oxford population-based registries as references, there was a significantly higher risk of stroke among patients treated with GH in childhood. The excess risk of stroke was mainly attributable to a very substantially and significantly higher risk of hemorrhagic stroke (standardized incidence ratio from 3.5 to 7.0 according to the registry rates considered, and accounting or not accounting for missed cases), and particularly subarachnoid hemorrhage (standardized incidence ratio from 5.7 to 9.3).

Conclusions: We report a strong relationship between hemorrhagic stroke and GH treatment in childhood for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature. Patients treated with GH worldwide should be advised about this association and further studies should evaluate the potentially causal role of GH treatment in these findings. *Neurology*® 2014;83:1–7

GLOSSARY

CI = confidence interval; **GH** = growth hormone; **ICD-10** = *International Classification of Diseases, tenth revision*; **ICH** = intracerebral hemorrhage; **IS** = ischemic stroke; **SAGhE** = Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe; **SAH** = subarachnoid hemorrhage; **SIR** = standardized incidence ratio.

Little information is available about the long-term outcome after growth hormone (GH) treatment, particularly in individuals who received treatment in childhood.¹ Because of the mitogenic and proliferative properties of GH, most attention has focused on the risk of cancer after GH treatment.^{2,3} The Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe (SAGhE) project is a multinational European study that aims to evaluate long-term mortality and cancer morbidity in subjects who were treated with GH in childhood. A preliminary report describing the French cohort of the SAGhE study showed increased cardiac and cerebrovascular mortality, raising the issue of cerebrovascular morbidity after GH treatment.⁴ Several studies have shown that patients with acromegaly have higher than normal mortality rates associated with cardiovascular and cerebrovascular diseases, independently of other risk factors.^{5,6} There is also an increased prevalence of intracranial aneurysm in patients with acromegaly and this is associated with excess GH in serum at the onset of the disease.⁷ These observations and the

Editorial, page 776

Supplemental data
at [Neurology.org](#)

From the Biostatistics and Epidemiology Unit (A.P., E.E., J.C.), and APEMAC Equipe d'Accueil 4360, Hôtel Dieu, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université de Lorraine and University Paris Descartes, Paris; University Paris Diderot (A.P., F.L., J.-C.C.), Sorbonne Paris Cité; Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique et Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance (A.P., F.L., J.-C.C.), Hôpital Robert Debré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris; Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité CIE-5 (A.P., F.L., J.-C.C.), Paris; Université Caen Basse Normandie (E.T.), Inserm U919, CHU Côte de Nacre, Caen; Dijon Stroke Registry (Y.B., M.G.), EA4184, University Hospital, Medical School of Dijon, University of Burgundy, Dijon, France; and Stroke Prevention Research Unit (P.M.R.), Nuffield Department of Clinical Neuroscience, University of Oxford, UK.

Go to [Neurology.org](#) for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

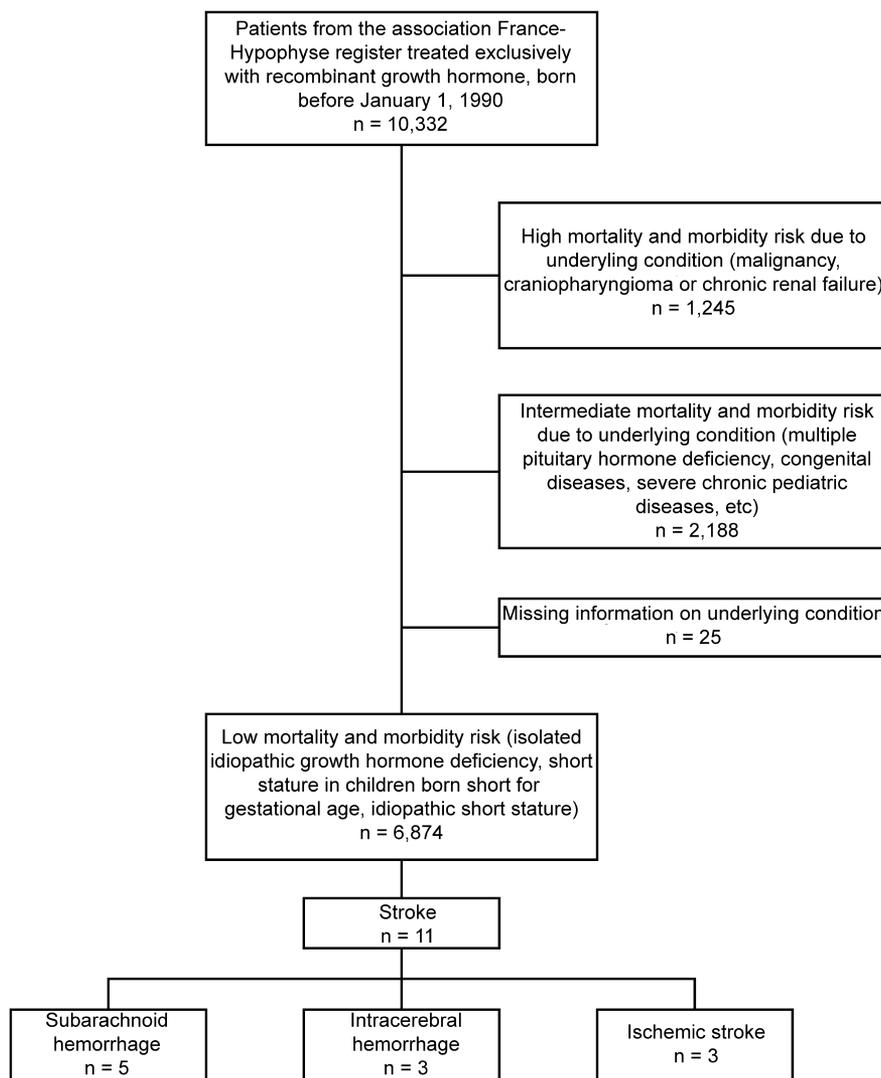
clearly demonstrated effects of GH–insulinlike growth factor-I axis on blood vessels^{8,9} prompted us to examine the relationship between exposure to GH treatment during childhood and the risk of stroke in early adulthood.

We used the French SAGhE study, which has collected extensive morbidity data, to examine cerebrovascular morbidity in a population-based cohort of patients treated with GH for short stature in childhood. We specifically studied the incidence of stroke and of various stroke subtypes (subarachnoid hemorrhage [SAH], intracerebral hemorrhage [ICH], and ischemic stroke [IS]).

METHODS Patients. As described previously,⁴ we used the mandatory register of all patients treated with GH in France until 1996 (Association France-Hypophyse) and selected those who

had been treated exclusively with recombinant GH, and not with pituitary-derived GH, and who were born before January 1, 1990. Patients were assigned to 3 risk categories for long-term morbidity and mortality, based on the clinical condition leading to the initiation of GH treatment (figure). Patients were classified in the high-risk group if they had been treated for severe conditions such as cancer or chronic renal failure, and in the intermediate-risk group if they had been treated for multiple pituitary hormone deficiency or pediatric syndromes such as the Turner, Prader-Willi, or Fanconi syndrome. The low-risk group included those treated for idiopathic isolated GH deficiency, idiopathic short stature, short stature in children born short for gestational age, or isolated GH deficiency associated with a minor craniofacial malformation, such as cleft lip; low-risk patients were included in this study because their baseline risk of stroke is believed to be similar to that of the general population. After collection of further data relevant to background conditions leading to GH treatment in childhood, we reclassified 102 patients (1.5%) as compared with our previous report⁴: 62 patients were moved from the low to higher risk groups and 44 added to the low-risk group such that there were 6,874 patients included in the analysis.

Figure Flowchart of the study, with mortality and morbidity risk groups, showing the total and subtype stroke groups



Data collected. Childhood data. Data on patient characteristics, treatment, and growth progression were routinely collected at baseline and at regular follow-up visits, and were obtained from pediatric endocrinologists until 1996 when the national compulsory France-Hypophyse register was disbanded. Additional follow-up data on GH treatment were collected from clinical centers in 2008–2010. Birth weight and birth length are expressed as SD according to the Usher and McLean charts,¹⁰ and height and weight as SD scores. Mean doses of GH treatment were calculated in microgram/kg/day.

Follow-up data. Information on vital status was collected from the Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (<http://www.insee.fr/fr/methodes>) and the Répertoire National Inter-régimes de l'Assurance Maladie. The cause of death, as indicated on death certificates, was obtained from the French Center for Epidemiology on Medical Causes of Death (CépiDC, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) and coded according to *ICD-10*.

Morbidity data were collected through a health questionnaire sent to all live patients (despite several repeats, the response rate was 45.5%). Data were also extracted using patient identifiers from the French national health insurance information system (Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie), which includes the French hospital discharge database, also called *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*, from January 1, 2008 to December 31, 2010, and long-lasting affection statements, which identify conditions with 100% reimbursement coverage. We set a census date of December 31, 2010.

Validation of events. Cerebrovascular events were validated by a stroke neurologist (E.T.) using all medical reports and imaging data obtained from patients and physicians. They were then classified according to standard definitions of IS, ICH, and SAH.¹¹

Statistical analyses. The risk of stroke was evaluated by calculating standardized incidence ratios (SIRs), with adjustment for age and sex, using reference rates of the overall incidence of stroke, including separate subtypes (IS, ICH, SAH), from 2 population-based registries: the stroke registry of Dijon, France, between 2000 and 2010,¹² and the stroke registry of Oxford, UK, between 2002 and 2012 (OXVASC Study).¹³ The number of person-years at risk was calculated for GH-treated subjects, for each 5-year age class and separately for men and women, from the date of first administration of GH to the date of stroke, death, loss to follow-up, or December 31, 2010.

The expected number of events was then calculated for GH-treated subjects by multiplying the age- and sex-specific incidence rates by the number of person-years at risk. SIRs were estimated by dividing the number of observed events by the number of expected events. Significance tests and 95% confidence intervals (CIs) for the SIR were calculated with Byar approximation to the exact Poisson test and the exact Poisson limits.

The various sources used to identify fatal and nonfatal events were not exhaustive. We therefore used capture-recapture methods^{14,15} and log-linear modeling to estimate the number of cases missed. Source dependence was modeled by including the corresponding interaction term into the model. The significance of the interaction was assessed using likelihood ratio statistics. A CI for the estimated number of cases missed was computed by the profile likelihood method. The Akaike information criterion was used for selection of the model.

Two analyses were performed for the risk of stroke: one with observed events, giving the crude SIR, the other including estimated events using the capture-recapture method, giving the corrected SIR.

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents. This study was approved by the Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (the national data protection agency). The use of the Registre National Inter-Régimes de l'Assurance Maladie was approved by a specific statute.

RESULTS The low-risk mortality and morbidity group ($n = 6,874$) was mainly composed of patients treated for the indication of isolated GH deficiency, as determined by GH stimulation tests (peak <10 ng/mL; $n = 4,600$, 67%) (table 1). Subjects who had a peak GH >10 μ g/L and who were not diagnosed as having neurosecretory dysfunction based on nocturnal GH profiles were classified as idiopathic short stature ($n = 868$, 13%), although this is not an approved indication in France. In this group, there were more than 111,000 person-years at risk and the mean follow-up between the beginning of GH treatment and the date of last follow-up, event, or death was 17.4 years. The mean (\pm SD) treatment duration was 3.9 (\pm 2.6) years, with mean doses slightly below the recommendations for isolated GH deficiency.

Eighteen events were identified in this group through the different sources, of which 11 were finally validated as incident cases of stroke (table 2): there were 5 SAH, 3 ICH, and 3 IS. Three of the subjects had been small for gestational age, and none had had severe GH deficiency.¹⁶ The mean (\pm SD) age at the time of the stroke was 24.2 (\pm 7) years. Four patients died, including 3 of SAH.

The results of the capture-recapture analysis are presented in table e-1 on the *Neurology*[®] Web site at Neurology.org. The smallest Akaike criterion was obtained for the model taking the interaction between the long-lasting affection statements and the French hospital discharge database into account, and the estimated number of missed cases was 5.3 (95% CI 0.6–50.4). Consequently, the estimated total number of incident strokes was 16.3 (11 cases detected and an estimated 5.3 cases missed). Similarly, the estimated number of missed hemorrhagic strokes was 4.9, giving an estimated total of 12.9 incident hemorrhagic strokes (table e-2). Because of the small number of events for each subtype of hemorrhagic stroke, the ratio of estimated/observed events for the whole hemorrhagic stroke group (4.9/4) was used to estimate the number of cases for each subtype.

Crude and corrected SIRs are reported in table 3. With reference to both the Dijon and the Oxford population-based registries, the risk of stroke was significantly higher among patients treated with GH. Considering stroke subtypes, the excess risk of stroke was largely attributable to a significantly much higher risk of hemorrhagic stroke, and particularly SAH

Table 1 Main characteristics of patients and GH treatments for the sample studied (N = 6,874)

No. of male patients (%)	4,510 (66)
Indication for GH treatment, n (%)	
Isolated GH deficiency	
Maximum peak GH <3 µg/L	295 (4)
Maximum peak GH ≥3 and <7 µg/L	1,557 (23)
Maximum peak GH ≥7 and <10 µg/L	2,748 (40)
Missing value for maximum peak GH	516 (8)
Maximum peak GH ≥10 µg/L	
Neurosecretory dysfunction	547 (8)
Idiopathic short stature	868 (13)
Small for gestational age	343 (5)
Year of treatment start, n (%)	
1985–1987	506 (7.4)
1988–1990	2,470 (36)
1991–1993	2,362 (34)
1994–1996	1,536 (22.6)
Birth length (SDS for gestational age)	−1.2 ± 1.2 (n = 4,875)
Birth weight (SDS for gestational age)	−0.6 ± 1.2 (n = 5,130)
Children born small for gestational age (birth weight or length ≤ −2 SDS for gestational age), n (%)	
Yes	1,298 (19)
No	3,864 (56)
Missing data	1,712 (25)
Chronological age at start of treatment, y	11.0 ± 3.4 (n = 6,874)
Height at start of treatment, SDS	−2.7 ± 0.8 (n = 6,285)
Weight at start of treatment, SDS	−1.6 ± 0.9 (n = 6,242)
Mean dose, µg/kg/d	24.5 ± 12.3 (n = 6,212)
Treatment duration, y	3.9 ± 2.6 (n = 6,380)
Chronological age at end of treatment, y	15.1 ± 2.7 (n = 6,380)
Person-years of observation, n	111,875
Chronological age at the time of census, event, or death, y	28.4 ± 6.2
Duration of follow-up from start of GH treatment to time of census, event, or death, y	17.4 ± 5.3 (n = 6,616)

Abbreviations: GH = growth hormone; SDS = SD score. Mean ± SD or n (%) is shown.

(crude SIR 5.7 and 6.3 with reference to the Dijon and Oxford data, respectively). All findings were highly consistent between the 2 reference populations.

The proportion of hemorrhagic stroke cases in our cohort was 73% (8/11), which is high compared with the 29.5% in the Dijon stroke registry, and the 30.1% in the Oxford stroke registry (exact significance test for comparing a proportion to a reference value, $p = 0.008$).

After exclusion of subjects born small for gestational age, for which an increase in metabolic risk is expected, the excess risk persisted and remained statistically significant for hemorrhagic stroke (crude

SIR = 2.6, 95% CI 1.0–5.8) and for SAH (crude SIR = 4.6, 95% CI 1.2–11.8).

DISCUSSION Using the largest register available of patients treated with GH during childhood and also data from 2 population-based studies, we show that there is an increased long-term risk of stroke and more specifically of SAH among subjects treated with GH for idiopathic isolated GH deficiency, idiopathic short stature, or short stature in children born short for gestational age. The results obtained with the 2 population-based studies used for reference were consistent, and were strengthened when potentially missed cases were estimated using a capture-recapture approach and taken into account. Our previous analysis of the same French registry data suggested an increased risk of fatal hemorrhagic stroke, although the diagnoses were not independently validated.⁴ Here, we extend our previous observations and reinforce the message of an abnormally high risk of hemorrhagic stroke in this patient population; in particular, the proportion of hemorrhagic strokes is much higher than expected. This raises the issues of the mechanisms involved, possible confounders, and causality of GH treatment.

It is conceivable that long-term GH treatment affects arterial structure and function.^{8,9} Pigs treated with GH to promote increases in their protein mass display excess mortality due to gastric hemorrhage.^{17,18} In acromegalic patients, increased abundance of GH and insulinlike growth factor-I affect the proliferation of smooth muscle cells and endothelial function, predisposing the patients to atherosclerotic changes, even in the absence of other risk factors such as hypertension or diabetes.^{5,6} More importantly, several studies have suggested that patients with acromegaly are more likely to develop intracranial aneurysms^{19–22}; one study reports a prevalence of 17% with most patients having multiple aneurysms and that there was a correlation between intracranial aneurysms and GH serum values at disease onset.⁷ Thus, previous reports and our findings are consistent with chronic exposure to GH weakening vessel walls leading to intracranial aneurysm formation and vessel rupture.

The risk of stroke has been linked to short stature in the general population, possibly through increased metabolic risk in short individuals. Several studies^{23–27} provide evidence that the incidence of and mortality from stroke increase with short stature with hazard ratios or relative risks consistently found to be between 0.8 and 0.9 per SD of height. If the relative risk is 0.85 per SD of height, our population with a mean height of −2.7 SD should have a risk of stroke of approximately 1.55 relative to that of the general population (mean height of 0 SD). However, these

Table 2 Clinical characteristics and GH treatment for the 11 cases of incident stroke

Case	Sources	Sex	Birth length, cm	Birth weight, g	Birth length, SDS	Birth weight, SDS	SGA	GH peak max, µg/L	Age at start of GH treatment, y	Age at end of GH treatment, y	Treatment duration, y	Mean dose, µg/kg/d	Age of occurrence of stroke, y	Type of stroke, topography, and mechanism
1 ^a	CépiDC	M	52	3,730	1.2	1.5	No	10.0	5.7	17.0	11.3	23.5	19.9	SAH
2 ^a	CépiDC	M	—	2,460	—	—	NA	3.7	15.7	16.4	0.8	18.1	29.7	SAH due to cerebral aneurysm rupture
3 ^a	CépiDC	M	49	3,700	0.2	2.2	No	10.0	5.1	8.9	3.7	17.8	21.4	SAH due to cerebral aneurysm rupture
4	Questionnaire	F	—	2,480	—	—	NA	8.1	13.5	15.3	1.7	21.4	13.9	SAH due to arteriovenous malformation break
5	Questionnaire	M	44	—	-3.8	—	Yes	6.9	12.2	18.2	6.0	27.0	20.4	SAH due to cerebral aneurysm rupture
6 ^a	CépiDC	M	—	2,850	—	-0.7	No	9.0	15.0	17.5	2.5	10.4	32.8	ICH: temporo-frontal hematoma
7	LLA	F	45	3,040	-3.5	-1.1	Yes	3.9	5.3	10.8	5.4	19.6	16.1	ICH
8	Questionnaire	F	50	3,320	-0.4	-0.1	No	7.6	11.2	—	—	—	24.5	ICH: frontal intraparenchymal hematoma
9	LLA, FHDD, questionnaire	F	49	3,260	-1.2	-0.5	No	9.9	12.9	16.1	3.3	15.0	34.5	IS: carotid dissection
10	Questionnaire	F	47	2,300	-2.0	-2.5	Yes	8.2	10.0	14.6	4.5	18.0	28.9	IS
11	Questionnaire	F	50	—	-0.6	—	NA	5.8	13.4	15.9	2.5	15.9	—	IS

Abbreviations: CépiDC = French Center for Epidemiology on Medical Causes of Death; FHDD = French hospital discharge database; GH = growth hormone; ICH = intracerebral hemorrhage; IS = ischemic stroke; LLA = long-lasting affection; max = maximum; NA = not ascertained; SAH = subarachnoid hemorrhage; SDS = SD score; SGA = small for gestational age.
^a Died.

studies addressed older populations, with mean ages over 50 years, and refer mainly to risk of ischemic stroke. The estimated risks obtained in our study were higher in every case, and often much higher, especially for hemorrhagic strokes, which have not previously been found to be associated with short stature in populations.

Another possible confounder is the inclusion of patients with diseases specifically associated with both short stature and increased risk of stroke. Indeed, several severe conditions such as Majewski osteodysplastic primordial dwarfism syndrome²⁸ and syndromic moyamoya²⁹ or MELAS syndrome (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, OMIM #540000) are associated with short stature and stroke or stroke-like episodes. However, most of these conditions would not commonly be misdiagnosed as idiopathic isolated GH deficiency. However, we cannot rule out that less severe forms of these or similar conditions have been overlooked or that the diagnosis of idiopathic isolated GH has been used to allow the patient to qualify for GH treatment.

Our study has other potential limitations. First, noncompleteness of the sources of ascertainment of stroke was a limitation for the analysis of the incidence of stroke; we addressed this limitation by using the capture-recapture method, and our crude results were already highly significant despite the underestimation of the true risk of stroke. The construction of log-linear models fitting one or more sources of interaction allowed the number of patients not captured to be estimated by taking into account the independence of the sources. Moreover, our finding of a large relative excess of hemorrhagic vs ischemic stroke in the GH-treated population is unlikely to be explained by any ascertainment bias. The second limitation is that the small number of events (both in the study cohort and in the reference registries) led to wide CIs. Log-linear models could not be constructed for the analysis of hemorrhagic stroke subtypes because of the small numbers, so we applied the “patients estimated by the capture-recapture method/patients validated” ratio to the number of actual observed cases; it was thus possible to determine the order of magnitude of the SIR as if all cases had been identified. The number of events was too small to allow testing for a relationship between the dose of GH treatment and the incidence of stroke. A third limitation is that subjects born small for gestational age were included in the cohort; during adulthood, these subjects present an increased risk of various metabolic disorders, including metabolic syndrome, insulin resistance, and diabetes.³⁰ However, to date, no study has reported a higher than normal risk of cerebral hemorrhage in these individuals, and these

Table 3 Crude and corrected SIRs for all strokes and the different subtypes of stroke (without and with patients estimated by the capture-recapture method, respectively) with the Dijon and Oxford registries

	Crude			Corrected		
	Observed no.	Expected no.	SIR (95% CI)	Estimated no.	Expected no.	SIR (95% CI)
Dijon registry						
All strokes	11	7.4	1.5 (0.7-2.7)	16.3	7.4	2.2 (1.3-3.6)
Hemorrhagic stroke	8	2.3	3.5 (1.5-6.9)	12.9	2.3	5.7 (3-9.7)
Subarachnoid hemorrhage	5	0.9	5.7 (1.9-13.4)	7.5	0.9	8.6 (3.6-17.3)
Intracerebral hemorrhage	3	1.4	2.1 (0.4-6.3)	5.5	1.4	3.9 (1.3-8.8)
Ischemic stroke	3	5.2	0.6 (0.1-1.7)	6.7	5.2	1.3 (0.5-2.7)
Oxford registry						
All strokes	11	3.1	3.6 (1.8-6.4)	16.3	3.1	5.3 (3.0-8.5)
Hemorrhagic stroke	8	1.8	4.4 (1.9-8.6)	12.9	1.8	7.0 (3.7-12.0)
Subarachnoid hemorrhage	5	0.8	6.3 (2.0-14.6)	7.5	0.8	9.3 (3.9-18.8)
Intracerebral hemorrhage	3	1.0	2.9 (0.6-8.5)	5.5	1.0	5.3 (1.8-11.9)
Ischemic stroke	3	1.25	2.4 (0.5-7.0)	6.7	1.25	5.3 (2.1-11.2)

Abbreviations: CI = confidence interval; SIR = standardized incidence ratio.

metabolic disorders are more related to IS than to SAH or ICH. In addition, after exclusion from our analysis subjects who had been small for gestational age, the excess of risk of hemorrhagic stroke persisted and remained statistically significant. Finally, the methodology of the study did not allow an assessment of cardiovascular risk factors in adulthood, such as hypertension, diabetes, or dyslipidemia, which are risk factors for stroke. However, it seems very unlikely that these factors could have confounded the strong association we found between GH treatment in childhood and SAH.

This study therefore suggests a strong relationship between hemorrhagic stroke and GH treatment in childhood for isolated GH deficiency or childhood short stature. Although a causal relationship is biologically plausible, further work remains to be done before this is demonstrated. In addition, the natural history of cerebrovascular anomalies in this patient population needs to be studied in more detail to establish whether our findings can be explained by an increased risk of aneurysm and/or rupture. The lack of consensus on screening and management of unruptured aneurysm will complicate any such studies. However, given the strength of our results, with very high SIRs and their consistency across outcomes (increases of SIR and standardized mortality ratio associated with cerebrovascular diseases), we believe that the tens of thousands of patients treated with GH worldwide should be informed of the risk of hemorrhagic stroke. This information should also be made available to those who misuse GH for improving athletic performances, body building, and other questionable reasons.³¹

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Joël Coste, Emmanuel Touzé, and Jean-Claude Carel designed the study. Fabienne Landier, Emmanuel Ecosse, Yannick Béjot, Maurice Giroud, and Peter M. Rothwell oversaw the data collection. Amélie Poidvin and Emmanuel Ecosse performed the statistical analysis. All authors contributed to data interpretation and to writing the article.

ACKNOWLEDGMENT

The authors are indebted to Alain Weill and Philippe Ricordeau for help with the data from the French national health insurance information system (Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie; SNIIRAM), and Grégoire Rey for help with the data from the French Center for Epidemiology on Medical Causes of Death (CépiDC, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). They also acknowledge the use of the facilities of the Acute Vascular Imaging Centre, Oxford.

STUDY FUNDING

Supported by AFSSAPS (the French drug safety agency), Direction Générale de la Santé (French Ministry of Health), Institut National du Cancer, and a Commission of European Communities Grant HEALTH-F2-2009-223497. Amélie Poidvin was supported by a master grant of the French Endocrine Society (Société Française d'Endocrinologie) funded by Lilly. The Dijon Stroke Registry is supported by the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) and Inserm. The Oxford Vascular Study is funded by the Wellcome Trust, Wolfson Foundation, UK Stroke Association, British Heart Foundation, Dunhill Medical Trust, National Institute for Health Research (NIHR), Medical Research Council, and the NIHR Oxford Biomedical Research Centre. The funding sources had no role in the study design, data collection, data interpretation, data analysis, or writing of the report.

DISCLOSURE

A. Poidvin received a master grant from the French Endocrine Society (Société Française d'Endocrinologie) funded by Lilly. E. Touzé, E. Ecosse, F. Landier, Y. Béjot, M. Giroud, and P. Rothwell report no disclosures relevant to the manuscript. J. Carel has the following conflicts of interest to declare, all outside the scope of this work: investigator in clinical trials using GH sponsored by Pfizer and Lilly and in postmarketing studies using several brands of GH, and support for travel to international meetings from several GH manufacturers. J. Coste reports no disclosures relevant to the manuscript. Go to Neurology.org for full disclosures.

Received January 17, 2014. Accepted in final form April 16, 2014.

REFERENCES

1. Allen DB. Growth hormone post-marketing surveillance: safety, sales, and the unfinished task ahead. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:52–55.
2. Chhabra Y, Waters MJ, Brooks AJ. Role of the growth hormone-IGF-1 axis in cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011;6:71–84.
3. Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol* 2006;64:115–121.
4. Carel JC, Ecosse E, Landier F, 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;97:416–425.
5. Rizzoni D, Porteri E, Giustina A, et al. Acromegalic patients show the presence of hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries. *Hypertension* 2004;43:561–565.
6. Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, et al. Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3174–3179.
7. Manara R, Maffei P, Citton V, et al. Increased rate of intracranial saccular aneurysms in acromegaly: an MR angiography study and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1292–1300.
8. Delafontaine P, Song YH, Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:435–444.
9. Li G, Del Rincon JP, Jahn LA, et al. Growth hormone exerts acute vascular effects independent of systemic or muscle insulin-like growth factor I. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1379–1385.
10. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969;74:901–910.
11. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types results from an international collaboration. *Stroke* 1997;28:491–499.
12. Lemesle M, Milan C, Faivre J, Moreau T, Giroud M, Dumas R. Incidence trends of ischemic stroke and transient ischemic attacks in a well-defined French population from 1985 through 1994. *Stroke* 1999;30:371–377.
13. Rothwell P, Coull AJ, Giles M, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925–1933.
14. Hook EB, Regal RR. Recommendations for presentation and evaluation of capture-recapture estimates in epidemiology. *J Clin Epidemiol* 1999;52:917–926.
15. Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev* 1995;17:243–264.
16. Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ* 2002;325:70.
17. Machlin LJ. Effect of porcine growth hormone on growth and carcass composition of the pig. *J Anim Sci* 1972;35:794–800.
18. Smith VG, Leman AD, Seaman WJ, VanRavenswaay F. Pig weaning weight and changes in hematology and blood chemistry of sows injected with recombinant porcine somatotropin during lactation. *J Anim Sci* 1991;69:3501–3510.
19. Jakubowski J, Kendall B. Coincidental aneurysms with tumours of pituitary origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:972–979.
20. Wakai S, Fukushima T, Furihata T, Sano K. Association of cerebral aneurysm with pituitary adenoma. *Surg Neurol* 1979;12:503–507.
21. Acqui M, Ferrante L, Fraioli B, Cosentino F, Fortuna A, Mastronardi L. Association between intracranial aneurysms and pituitary adenomas: aetiopathogenetic hypotheses. *Neurochirurgia* 1987;30:177–181.
22. Weir B. Pituitary tumors and aneurysms: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1992;30:585–591.
23. Shimizu Y, Imano H, Ohira T, et al. Adult height and body mass index in relation to risk of total stroke and its subtypes: the Circulatory Risk in Communities Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:667–674.
24. Emerging Risk Factors Collaboration. Adult height and the risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million people: individual participant meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2012;41:1419–1433.
25. Honjo K, Iso H, Inoue M, Tsugane S. Adult height and the risk of cardiovascular disease among middle aged men and women in Japan. *Eur J Epidemiol* 2011;26:13–21.
26. Song YM, Smith GD, Sung J. Adult height and cause-specific mortality: a large prospective study of South Korean men. *Am J Epidemiol* 2003;158:479–485.
27. Lee CM, Barzi F, Woodward M, et al. Adult height and the risks of cardiovascular disease and major causes of death in the Asia-Pacific region: 21,000 deaths in 510,000 men and women. *Int J Epidemiol* 2009;38:1060–1071.
28. Brancati F, Castori M, Mingarelli R, Dallapiccola B. Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) complicated by stroke: clinical report and review of cerebral vascular anomalies. *Am J Med Genet A* 2005;139:212–215.
29. Miskinyte S, Butler MG, Hervé D, et al. Loss of BRCC3 deubiquitinating enzyme leads to abnormal angiogenesis and is associated with syndromic moyamoya. *Am J Hum Genet* 2011;88:718–728.
30. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938–941.
31. Olshansky SJ, Perls TT. New developments in the illegal provision of growth hormone for “anti-aging” and bodybuilding. *JAMA* 2008;299:2792–2794.

Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood

Amélie Poidvin, Emmanuel Touzé, Emmanuel Ecosse, et al.
Neurology published online August 13, 2014
DOI 10.1212/WNL.0000000000000737

This information is current as of August 13, 2014

Updated Information & Services	including high resolution figures, can be found at: http://www.neurology.org/content/early/2014/08/13/WNL.0000000000000737.full.html
Supplementary Material	Supplementary material can be found at: http://www.neurology.org/content/suppl/2014/08/13/WNL.0000000000000737.DC1.html http://www.neurology.org/content/suppl/2014/08/13/WNL.0000000000000737.DC2.html
Subspecialty Collections	This article, along with others on similar topics, appears in the following collection(s): All Cerebrovascular disease/Stroke http://www.neurology.org/cgi/collection/all_cerebrovascular_disease_stroke Cohort studies http://www.neurology.org/cgi/collection/cohort_studies Patient safety http://www.neurology.org/cgi/collection/patient_safety Stroke in young adults http://www.neurology.org/cgi/collection/stroke_in_young_adults
Permissions & Licensing	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: http://www.neurology.org/misc/about.xhtml#permissions
Reprints	Information about ordering reprints can be found online: http://www.neurology.org/misc/addir.xhtml#reprintsus



Risk of Diabetes Treated in Early Adulthood After Growth Hormone Treatment of Short Stature in Childhood

Amélie Poidvin,^{1,2,3,4} Alain Weill,⁵ Emmanuel Ecosse,⁴ Joel Coste,⁴ and Jean-Claude Carel^{1,2,3}

¹Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris 75019, France; ²Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Universitaire Robert-Debré, Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, and Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, Paris 75019, France; ³Neuroprotection du cerveau en développement, INSERM, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris 75019, France; ⁴Hôtel Dieu, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Biostatistics and Epidemiology Unit, and APEMAC Equipe d'Accueil 4360, Paris 75004, France; ⁵Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance, Paris 75986, France

Context: Growth hormone (GH) is known to be diabetogenic, but the risk of diabetes in individuals treated with GH in childhood has been little evaluated, and conflicting results have been obtained.

Objective: To investigate the prevalence of diabetes and gestational diabetes in a population-based cohort of patients treated with GH for short stature in childhood in France.

Design, Setting, and Participants: Participants were a population-based cohort of 5100 children with idiopathic isolated GH deficiency, idiopathic short stature, or short stature in children born short for gestational age who started GH treatment between 1985 and 1996. Data on the delivery of diabetes drugs in 2009 and 2010 were obtained from the French national health insurance database. Cases in patients and controls were identified from diabetes drugs deliveries.

Main Outcome Measure: The prevalence of diabetes was calculated and compared with that in the general population, determined on the basis of data from the same source, with the same definition.

Results: At a mean age of 30 years, no difference in the prevalence of treated diabetes (oral drugs or insulin) was found between subjects treated with GH and the general population in France, regardless of sex. Similarly, the risk of insulin-treated gestational diabetes was similar in patients and in the reference population.

Conclusions: No difference in the risk of diabetes was found between GH-treated patients and the reference population. These results are reassuring, but further studies with a longer follow-up are required to evaluate the risk of diabetes with age in these patients. (*J Clin Endocrinol Metab* 102: 1291–1298, 2017)

The effects of growth hormone (GH) on carbohydrate metabolism have been known for almost a century, but the underlying physiological mechanisms are complex and involve a number of different pathways (1). Indeed, GH directly induces insulin resistance in muscle

and fat, while exerting a metabolic effect on the adipose tissue, liver, skeletal muscle, and protein metabolism that is probably mediated by substrate competition between intermediates of glucose and fatty acids. Moreover, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), which has insulin-like

ISSN Print 0021-972X ISSN Online 1945-7197

Printed in USA

Copyright © 2017 Endocrine Society

Received 31 August 2016. Accepted 5 January 2017.

First Published Online 12 January 2017

Abbreviations: CI, confidence interval; GH, growth hormone; IGF-1, insulin-like growth factor 1; SAGhE, Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments in Europe; SGA, small for gestational age; SNIIRAM, Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie (French national health insurance information database); SPR, standardized prevalence ratio.

activity, can act as an insulin antagonist, increasing this diabetogenic effect (2–4). In patients with acromegaly, an increase in GH levels increases the risk of impaired glucose tolerance and overt diabetes mellitus, with reported prevalence values of 15 to 37%, depending on the series considered (5, 6).

Little is known about the risk of diabetes during or after GH treatment in childhood, and the available data are conflicting. In 2001, the Growth Hormone Research Society concluded that GH treatment resulted in no increase in the incidence of type 1 or type 2 diabetes but that some subgroups of patients with a higher inherent risk of developing diabetes [Turner and Prader–Willi syndromes and children born small for gestational age (SGA)] should be monitored carefully (7). The findings of a recent workshop on GH safety were also reassuring (8). In 2010, the incidence of diabetes in the National Cooperative Growth Study cohort was reported to be about 14 per 100,000 GH treatment-years, but no standardized incidence ratio was assigned to these events due to the absence of reference data for the pediatric population (9). By contrast, Cutfield *et al.* (10) showed that the risk of type 2 diabetes in children treated with GH was six times higher than expected from data for age-matched children from two studies. In a small group of young adults who had been born SGA and were evaluated 6.5 years after the cessation of GH treatment, insulin resistance was shown to be reversible, and no detectable increase in the risk of diabetes was identified (11). Findings concerning the incidence of diabetes after GH replacement treatment in adults are also discordant, with some studies indicating an increase in diabetes prevalence and others indicating no effect (12).

The Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments in Europe (SAGhE) project is a multinational European study aiming to evaluate long-term mortality and cancer morbidity in subjects treated with GH in childhood. We used the French SAGhE study database, which includes extensive morbidity data obtained with patient identifiers from the French national health insurance information database to evaluate the prevalence of diabetes including gestational diabetes in a population-based cohort of patients treated with GH for short stature during childhood and to compare this prevalence with that for the general population in France over the same period.

Methods

Patients

As previously described (13, 14), we used the mandatory register of all patients treated with GH in France until 1996 (Association France-Hypophyse); we selected those patients

treated only with recombinant GH, and not with pituitary-derived GH, who were born before 1 January 1990. Patients were assigned to three risk categories for long-term morbidity and mortality on the basis of the clinical condition leading to the initiation of GH treatment (Fig. 1). Patients were considered to be at high risk if they had been treated for serious conditions, such as cancer or chronic renal failure. Patients were assigned to the intermediate-risk group if they had been treated for multiple pituitary hormone deficiency or pediatric syndromes, such as the Turner, Prader–Willi, or Fanconi syndromes. The low-risk group included patients treated for idiopathic isolated GH deficiency, idiopathic short stature, short stature in children born short for gestational age, or isolated GH deficiency associated with a minor craniofacial malformation, such as cleft lip. We included only the low-risk patients in this study, because their baseline risk of the principal morbid conditions is thought to be similar to that of the general population, with the exception of the higher frequency of metabolic syndrome in children born SGA. There were 6874 eligible patients, as in our previous study (14).

As described in the flowchart, patients not identified by the French national health insurance information database [Système National d’Information Interrégimes de l’Assurance Maladie (SNIIRAM)] were excluded to facilitate comparison between our findings and reference rates for the same population (comparison with reference values from SNIIRAM data, covering about 90% of the general population in France). As this was a prevalence study, we also excluded patients who died

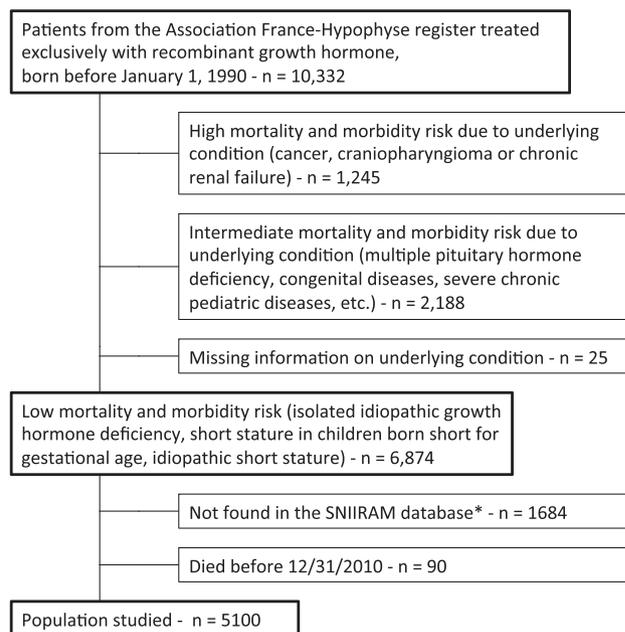


Figure 1. Flowchart of the SAGhE study in France, with risk group for mortality and morbidity, and population studied. *Patients not found in the SNIIRAM database are those covered by the National Health Insurance Fund for Agricultural Workers and Farmers (Mutualité Sociale Agricole), the National Health Insurance Fund for the Self-used (Régime Social des Indépendants), or others minor additional insurances not affiliated to national Health Insurance Fund for Salaried Workers (Caisse Nationale d’Assurance Maladie des Travailleurs Salariés). In addition, some patients might have been missed by the matching scheme used to identify patients from the France-Hypophyse cohort in the SNIIRAM database.

before 31 December 2010 ($n = 90$), as described before (13). The final analysis therefore included 5100 patients.

Data collected

Childhood data

Data for patient characteristics, GH and associated treatments, and growth progression were routinely collected at baseline and at regular follow-up visits and were obtained from pediatric endocrinologists until 1996, when the national compulsory France-Hypophyse register was abolished. Additional follow-up data for GH treatment were collected from clinical centers in 2008 to 2010. Birth weight and birth length are expressed as z scores for gestational age according to the Usher and McLean charts (15), and height and weight are expressed as z scores for age. The mean and maximum dose of GH was calculated in micrograms per kilogram per day. Body mass index was calculated from the latest height and weight known (close to or at the end of treatment, or at adult age as available) and expressed in standard deviation score for age (16).

Follow-up data

We used data from the SNIIRAM (17, 18), which records all drugs delivered to outpatients nationwide, to identify prevalent cases of diabetes in patients who had received at least three deliveries of an antidiabetic drug (oral or insulin) within the year 2010 (see the Supplemental Appendix for the list of drugs used). Patients who had received at least one delivery of insulin were considered to have been treated with insulin, regardless of whether they also received oral antidiabetic agents. It was not possible to differentiate between type 1 and type 2 diabetes on the basis of the available data, and no data on family history of diabetes was available.

An ancillary study on gestational diabetes was also carried out. All pregnancies leading to deliveries between January 2008 and December 2010 were identified in the French SAGhE cohort on the basis of the International Classification of Diseases–10 codes corresponding to delivery (060 to 084). Cases of gestational diabetes treated with insulin were identified by cross-referencing with insulin delivery data (insulin delivered only once or twice in the course of a year or during a period straddling 2 years, with the birth occurring less than 3 months after the last insulin delivery).

Statistical analyses

We evaluated the risk of diabetes by calculating standardized prevalence ratios (SPRs), with adjustment for age and sex, using reference rates of the prevalence of diabetes treatment in French patients in 2010 from SNIIRAM, including separate subtypes (diabetes treated with insulin and diabetes treated exclusively with oral antidiabetic drugs). These reference rates were derived from the same source of information (SNIIRAM) and were based on the same definitions applied to the general population during 2010 in France. The number of GH-treated subjects at risk was calculated for each 5-year age class, separately for men and women, after excluding those who had died before the end of 2010. A similar calculation was also performed for 2009 (observed prevalent cases and reference rates). We then calculated the expected number of prevalent cases for GH-treated subjects, by multiplying the age- and sex-specific prevalence

rates by the number of people at risk. SPRs were estimated by dividing the number of observed prevalent cases by the number of expected prevalent cases. Significance tests were performed and 95% confidence intervals (CIs) for the SPR were calculated with Byar's approximation to the exact Poisson test and exact Poisson limits.

The expected proportion of subjects presenting insulin-treated gestational diabetes was calculated from the reference rates for the French general population in 2011, by 5-year age class, with SNIIRAM. This made it possible to compare the proportion of subjects displaying insulin-treated gestational diabetes in our cohort with the proportion expected on the basis of reference rates.

Standard protocol approvals, registrations, and patient consent

This study was approved by the Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (the national data protection agency). The use of the Registre National Interrégimes de l'Assurance Maladie was approved by a specific statute.

Results

There were 6874 patients in the group of patients at low risk of mortality and morbidity, 5100 of whom could be traced via the SNIIRAM database. The data for these 5100 patients were analyzed (Table 1). These patients did not differ significantly from the 1774 not identified in the SNIIRAM database or who died before the end of 2010. Most of the patients had isolated GH deficiency, as determined by GH stimulation tests (peak <10 ng/mL; $n = 3440$, 67%). Some of the subjects with a peak GH >10 ng/mL were considered to have neurosecretory dysfunction on the basis of nocturnal GH profiles, whereas the others were considered to be treated for short stature associated with being short for gestational age ($n = 250$, 3%) or for idiopathic short stature ($n = 643$, 13%), although this is not an approved indication in France. The mean interval between the beginning of GH treatment and the follow-up evaluation was 19.2 years, and the mean chronological age of the patients on 31 December 2010 was 30.1 years. The mean duration of treatment was four years, with mean doses slightly below the current recommendations for isolated GH deficiency.

We identified 26 cases of diabetes during the year 2010 (Table 2): 17 of these patients were treated with insulin, and the other nine were treated with oral drugs only. Four of the subjects were born SGA, and data for birth characteristics were missing for five patients. The mean (\pm SD) dose of GH for these patients was 27.9 (17.7) μ g/kg/d, with two patients having mean doses above 50 μ g/kg/d. The body mass index after the start of GH treatment was available for 23 patients, 12 of whom were at adult age, and six of whom were above +2 SD.

Table 1. Main Characteristics of Patients and GH Treatment in the Low-Risk Group

	Studied Sample, N = 5100	Excluded Patients, N = 1774
Male patients, n (%)	3293 (65)	1217 (69)
Indication for GH treatment, n (%)		
Isolated GH deficiency		
Maximum peak GH <3 μg/L	221 (4)	74 (4)
Maximum peak GH ≥3 μg/L and <7 μg/L	1175 (23)	382 (22)
Maximum peak GH ≥7 μg/L and <10 μg/L	2044 (40)	704 (40)
Missing value for maximum peak GH	370 (7)	146 (8)
Maximum peak GH ≥10 μg/L		
Neurosecretory dysfunction	397 (8)	150 (8)
Idiopathic short stature	643 (13)	225 (13)
SGA	250 (3)	93 (5)
Year of treatment initiation, n (%)		
1985 to 1987	347 (6)	159 (9)
1988 to 1990	1780 (35)	690 (38)
1991 to 1993	1761 (35)	601 (34)
1994 to 1997	1212 (24)	324 (18)
Birth length (SDS for gestational age)	-1.2 ± 1.2 (n = 3689)	-1.2 ± 1.3 (n = 1186)
Birth weight (SDS for gestational age)	-0.6 ± 1.2 (n = 3865)	-0.6 ± 1.2 (n = 1205)
Birth weight (g)	3047 (n = 4301)	3033 (n = 1459)
Children born SGA, n (%)		
(birth weight or length ≤-2 SDS for gestational age)		
Yes	969 (20)	329 (18)
No	2925 (57)	939 (53)
Missing data	1206 (23)	506 (29)
Children with a birth weight under 2500 g (%)	527 (10)	198 (11)
Chronological age at treatment initiation (y)	10.9 ± 3.4 (n = 5100)	11.3 ± 3.3 (n = 1774)
Height at start of treatment (SDS)	-2.7 ± 0.8 (n = 4678)	-2.7 ± 0.8 (n = 1607)
Weight at start of treatment (SDS)	-1.6 ± 0.9 (n = 4656)	-1.6 ± 0.9 (n = 1586)
Mean dose (μg/kg/d)	24.7 ± 12.2 (n = 4627)	23.8 ± 12.6 (n = 1585)
Treatment duration (y)	4.0 ± 2.7 (n = 4712)	3.6 ± 2.4 (n = 1665)
Chronological age at end of treatment (y)	15.1 ± 2.7 (n = 4712)	15.1 ± 2.7 (n = 1665)
Chronological age at 12/31/2010 (y)	30.1 ± 4.3	
Duration of follow-up from start of GH treatment to 12/31/2010 (y)	19.2 ± 2.7 (n = 5100)	

Values are expressed as the mean ± SD or n (%).

Abbreviation: SDS, standard deviation score.

SPRs, calculated with the national reference values derived from the SNIIRAM database for the same year, are reported in Table 3. We observed no overall difference in the risk of diabetes between the GH-treated and general population (SPR = 1.0, 95% CI, 0.7 to 1.5). We also found no difference between these two populations in analyses considering insulin-treated patients and patients treated exclusively with oral drugs separately. The prevalence of insulin-treated cases of diabetes was significantly higher in patients aged between 25 and 29 years than in the other age groups considered (SPR = 2.3, 95% CI, 1.1 to 4.0). We did not exclude patients treated with antidiabetic drugs before GH treatment from this prevalence study, but we did evaluate the possible influence of including these patients on our results. When we excluded the four patients concerned (all treated with insulin, none with oral antidiabetic drugs), the excess of risk of insulin-treated diabetes in this age-class disappeared (SPR = 1.8, 95% CI, 0.8 to 3.5). A similar analysis on the data extracted for 2009 yielded similar results (Supplemental Table 1).

We also compared the number of observed cases of insulin-treated gestational diabetes with the number of cases expected for this population. We found no significant difference between women treated with GH during childhood and the general population (four cases for the 256 deliveries in our cohort, vs the 3.47 expected on the basis of the prevalence of gestational diabetes in deliveries in the general population, not significant).

Discussion

Using a large register of patients treated with GH during childhood and data extracted from SNIIRAM we found no difference in the long-term risk of prevalent treated diabetes (oral drugs or insulin) in subjects treated with GH for idiopathic isolated GH deficiency, idiopathic short stature, or short stature in children born short for gestational age, regardless of sex. The prevalence of insulin-treated diabetes was slightly higher in subjects aged 25 to 29 years inclusive, in both 2009 and 2010. There was no significant difference in the frequency of

Table 2. Clinical Characteristics and Characteristics of GH Treatment of the 26 Cases of Diabetes

	Sex	Birth Length (cm)	Birth Weight (g)	Birth Length - SDS Usher	Birth Weight - SDS Usher	SGA	GH Peak Maximum ($\mu\text{g/L}$)	Age at Start of GH Treatment (y)	Treatment Duration (y)	Mean Dose ($\mu\text{g/kg/d}$)	Dose Maximum ($\mu\text{g/kg/d}$)	BMI SDS (Adult Age or Latest Visit)	Type of Diabetes Treatment	Age at Diabetes Diagnosis
1	F	49.0	2500	-1.2	-2.1	Yes	2.8	17.0	0.8	18.1	24.5	+3.6	Insulin	U
2	M	51.5	3500	0.2	0.0	No	7.5	8.7	8.2	27.8	32.5	+1.3	Insulin	21.4
3	F	48.0	3600	0.3	2.9	No	9.6	13.4	1.9	27.5	32.4	+1.4	Insulin	4.2 ^a
4	F	51.0	3370	-0.1	-0.2	No	5.1	15.4	1.4	19.8	21.7	+1.5	Insulin	12.6 ^a
5	M	—	—	—	—	U	—	15.1	1.3	—	—	—	Insulin	13.9 ^a
6	F	49.0	3000	-1.2	-1.0	No	11.1	12.4	—	31.8	33.1	+1	Insulin	23.3
7	M	47.0	2620	-1.5	-1.3	No	3.6	12.8	—	24.2	26	-1.2	Insulin	25.5
8	F	—	—	—	—	U	—	13.9	1.0	—	—	—	Insulin	20.7
9	M	50.0	3630	-0.6	0.3	No	21.7	6.4	5.5	23.1	27	+0.8	Insulin	19.4
10	F	51.0	3500	-0.4	-0.1	No	10.7	12.5	3.0	23.1	28.2	-2.2	Insulin	30.4
11	F	48.0	3650	-1.5	0.7	No	5.1	6.5	3.8	21.5	20.4	+3	Insulin	17.0
12	M	48.5	3500	-1.7	-0.1	No	9.8	9.3	2.6	21.7	23.2	+0.3	Insulin	25.6
13	M	50.0	3500	-0.9	-0.1	No	14.0	6.1	6.8	20.5	24.2	-0.1	Insulin	23.4
14	M	47.0	2450	-2.0	-2.1	Yes	8.4	13.8	1.0	24.6	24.6	-1.8	Insulin	5.6 ^a
15	M	47.5	3300	-1.9	-0.4	No	4.0	10.7	7.3	30.8	36.1	-0.3	Insulin	11.8
16	M	48.0	3260	-1.9	-0.6	No	4.2	8.8	3.8	22.2	23	-0.7	Insulin	25.4
17	F	42.0	2200	-3.0	-1.1	Yes	6.2	8.7	—	33.8	44.3	+1.5	Insulin	22.7
18	M	—	—	—	—	U	—	6.6	2.9	63.6	72.5	-0.2	Oral antidiabetic	U
19	M	—	—	—	—	U	—	14.9	3.0	95.2	95.2	+3.3	Oral antidiabetic	U
20	M	47.0	3050	-1.5	-0.2	No	8.1	13.5	1.8	17.3	18	+3.5	Oral antidiabetic	U
21	F	—	—	—	—	U	—	6.7	5.0	—	—	—	Oral antidiabetic	U
22	M	56.0	3080	2.5	-0.9	No	3.6	11.7	5.5	27.4	33.3	-0.3	Oral antidiabetic	U
23	F	47.0	2500	-1.5	-1.6	No	2.8	8.5	2.1	21.9	23.8	+2.3	Oral antidiabetic	U
24	F	50.0	3250	-0.4	-0.3	No	2.1	12.6	2.1	13.6	13.2	+3.7	Oral antidiabetic	U
25	M	47.0	3530	-2.2	0.1	Yes	4.3	11.4	2.7	20.0	21.2	-0.5	Oral antidiabetic	U
26	F	50.0	3850	-0.9	0.6	No	2.3	1.5	0.2	12.7	13.1	-0.2	Oral antidiabetic	U

Abbreviations: —, not available in the database; BMI, body mass index; F, female; M, male; SDS, standard deviation score; U, unknown.

^aPatients who were already on insulin before the start of GH treatment.

insulin-treated gestational diabetes between women treated with GH during childhood and the general population. These results are reassuring as they suggest that GH treatment does not increase the risk of diabetes, but further studies are required to confirm their validity.

We found a slightly higher risk of insulin-treated diabetes in patients aged 25 to 29 years in 2010 than in the other age groups. This small, apparently random effect is unlikely to be real. It resulted mostly from the inclusion of four patients already on insulin treatment before the initiation of GH treatment. Indeed, adolescents with poorly controlled type 1 diabetes frequently display growth retardation and delayed puberty, typically with high GH and low IGF-1 levels (19, 20). We have no information about diabetes control in our cohort of patients, but it seems likely that these diabetic children were treated with GH in this context, accounting for the apparently higher prevalence in our study population. No excess risk was found in an analysis excluding these four patients, demonstrating that this effect was not due to GH treatment.

Otherwise, we detected no increase in the risk of diabetes with GH treatment, despite the presence of several potential risk factors in our population. Indeed, diabetes risk is higher in individuals born SGA (21, 22), which was the case for at least 20% of our patients. Moreover, excess GH is known to increase the risk of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in patients with acromegaly. Birth weight is associated with the risk of diabetes (23–25), with an approximate 25% decrease in

risk for each additional kilogram at birth, and a 30% to 60% increase in risk for individuals with birth weights below 2500 g. Our population, with a mean birth weight of 3050 g—about 500 g below the mean for the French population, in which at least 10% of individuals had a birth weight below 2500 g—would be expected to have a higher risk of diabetes than the general population. However, our study population had a mean age of 30.1 years and the oldest patient was under the age of 43 years, whereas most of the studies identifying an increase in diabetes risk reported this increase in much older patients. In the US Nurses' Health Study 2, on 81,732 women with a mean age of 35 years, an increase in risk was identified, with relative risks of 1.67 for birth weights below 2500 g and 1.27 for birth weights between 2500 and 3150 g (25). In France, the prevalence rates of diabetes show a sharp increase after the age of 45 years (26). Furthermore, no excess risk of type 2 diabetes was detected in a study of individuals with a mean age of 29.5 years who had been born SGA, confirming that this risk occurs later in life (27). The size and low mean age of our cohort may account for the lack of detection of an increase in the risk of diabetes due to birth characteristics in this population, but our results suggest, at least, that GH treatment has not amplified the risk at this age.

The effect of GH on insulin sensitivity and diabetes risk is well established (1). The risk of diabetes is markedly increased in patients with acromegaly, with a prevalence of 15% to 37% (5, 6), independently of GH or IGF-1 levels, but with an effect of age and disease

Table 3. SPR for Diabetes for the Year 2010, Calculated With Reference Rates From the SNIIRAM Database for the Same Year

	Oral Antidiabetic				Insulin				All			
	Cases Observed, n	Prevalence Rates SNIIRAM (%)	Cases Expected, n	SPR (95% CI)	Cases Observed, n	Prevalence Rates SNIIRAM (%)	Cases Expected, n	SPR (95% CI)	Cases Observed, n	Prevalence Rates SNIIRAM (%)	Cases Expected, n	SPR (95% CI)
All patients	9		9.5	1.0 (0.4 to 1.8)	17		16.1	1.1 (0.6 to 1.7)	26		25.6	1.0 (0.7 to 1.5)
Sex												
Male	5		6	0.8 (0.3 to 1.9)	9		10.8	0.8 (0.4 to 1.6)	14		16.9	0.8 (0.5 to 1.4)
Female	4		3.4	1.2 (0.3 to 3.0)	8		5.3	1.5 (0.7 to 3.0)	12		8.7	1.4 (0.7 to 2.4)
Age class (y)												
20 to 24, n = 720	2	0.09	0.3	7.2 (0.8 to 25.9)	1	0.50	1.8	0.6 (0.01 to 3.1)	3	0.58	2.1	1.4 (0.3 to 4.2)
25 to 29, n = 1701	1	0.21	1.7	0.6 (0.01 to 3.4)	11	0.57	4.9	2.3 (1.1 to 4.0) ^a	12	0.78	6.6	1.8 (0.9 to 3.2)
30 to 34, n = 1944	5	0.43	4.0	1.2 (0.4 to 2.9)	2	0.66	6.4	0.3 (0.04 to 1.1)	7	1.09	10.4	0.7 (0.3 to 1.4)
35 to 39, n = 721	1	0.91	3.3	0.3 (0 to 1.7)	3	0.78	2.9	1.0 (0.2 to 3.0)	4	1.70	6.2	0.6 (0.2 to 1.6)
40 to 44, n = 14	0	2.06	0.2	0.0	0	1.00	0.1	0.00	0	3.06	0.2	0.00

^aSignificant difference with $P < 0.05$.

duration. The remission of acromegaly leads to an improvement in insulin sensitivity (28). The metabolic effects of GH treatment have mostly been evaluated in children born SGA, who display an increase in insulin secretion and a decrease in insulin sensitivity during treatment (22). Fewer data are available for patients after the completion of GH treatment, but there seems to be a trend toward the normalization of insulin sensitivity and insulin secretion, at both 6 months and 6 years after the cessation of treatment (29, 30). These observations suggest that, in cases in which GH excess leads to diabetes, a remission of diabetes is observed in only a few cases. By contrast, if GH treatment alters only insulin and glucose metabolism parameters, these effects are mostly reversible, consistent with our findings for this study, in which no increase in the risk of diabetes was observed. Our analysis of gestational diabetes suggests that, even in the diabetogenic situation of pregnancy, our population was at no higher risk than the general population. However, caution is required in the interpretation of our results, because this analysis was clearly underpowered.

Studies on large pharmaceutical company-sponsored databases have addressed the risk of diabetes during GH treatment in children, but have been limited by the duration of follow-up and the lack of an appropriate control group. Cutfield *et al.* (10) reported a six times higher risk of type 2 diabetes in the Kabi International Growth Study database than in published data for highly selected patient populations. However, these findings were limited by the highly heterogeneous nature of the population, and the study did not exclude syndromes associated with a higher risk of diabetes, such as the Turner and Prader–Willi syndromes. In the National Cooperative

Growth Study cohort, diabetes cases were recorded, but no comparison with the expected number of type 2 diabetes cases was performed (9). Our study is, thus, the first to compare the prevalence of diabetes in the general population with that in a large and relatively homogeneous group of GH-treated patients with long-term follow-up.

Our study has several limitations. Firstly, the delivery of diabetes drugs, as recorded in the SNIIRAM database, was used to identify cases. Latent cases and cases managed by lifestyle changes were, therefore, not included. In individuals between the ages of 30 and 54 years living in mainland France in 2006, the prevalence of undiagnosed cases was estimated at 30% of the total number of cases of diabetes (31). We, therefore, cannot rule out the possibility that latent diabetes or other preclinical metabolic alterations are more prevalent in our patients than in the general population. Secondly, due to the population coverage of the SNIIRAM database, we were unable to ascertain cases in a substantial proportion (1774/6874, 26%) of our population (26). However, the characteristics of the excluded patients were very similar to those of the patients included. Moreover, we used the SNIIRAM database as a comparator, to eliminate any confounders reflecting differences in insurance affiliation coverage. In addition, the algorithm used to identify cases of diabetes on the basis of drug delivery has been validated by various studies of the SNIIRAM database (32, 33).

In conclusion, we found no increase in the risk of treated diabetes in subjects receiving GH treatment during childhood, with a mean follow-up of 19 years, despite the inclusion of subjects born SGA in the cohort.

Further studies are required, on groups at higher risk of diabetes and groups with a longer follow-up. This study demonstrates the value of the long-term follow-up of selected groups of patients through epidemiological studies on medical administrative databases.

Acknowledgments

We thank Fabienne Landier for data collection and organization of the study, Philippe Ricordeau for assistance with the data from the French national health insurance information database [Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)], and Cécile Billionnet for the reference data for gestational diabetes.

Address all correspondence and requests for reprints to: Jean-Claude Carel, MD, Hôpital Robert Debré, Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique et Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, Paris 75019, France. E-mail: jean-claude.carel@inserm.fr.

This study was supported by Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (the French drug safety agency), Direction Générale de la Santé (French Ministry of Health), Institut National du Cancer, and a Commission of European Communities Grant (HEALTH-F2-2009-223497). The funding sources had no role in study design, data collection, data interpretation, data analysis, or the writing of the report.

Author contributions: J.C., A.W., and J.-C.C. designed the study. E.E. and A.W. oversaw data collection. A.P. and E.E. performed the statistical analysis. A.P. wrote the manuscript. All authors contributed to data interpretation and reviewed the article.

Disclosure Summary: A.P. received a grant for her master's degree from the French Endocrine Society (Société Française d'Endocrinologie), funded by Lilly, and support for travel to an international meeting from Pfizer, outside the scope of this work. A.W., E.E., and J.C. have no conflicts of interest relevant to this manuscript to disclose. J.-C.C. has the following conflicts of interest to declare, all outside the scope of this work: investigator in clinical trials using GH sponsored by Pfizer and Lilly and in postmarketing studies with several brands of GH, as well as support for travel to international meetings from several GH manufacturers.

References

- Møller N, Jørgensen JOL. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30(2):152–177.
- Vijayakumar A, Novosyadly R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Horm IGF Res*. 2010;20(1):1–7.
- Nellemann B, Vendelbo MH, Nielsen TS, Bak AM, Høgild M, Pedersen SB, Biersø RS, Pilegaard H, Møller N, Jessen N, Jørgensen JOL. Growth hormone-induced insulin resistance in human subjects involves reduced pyruvate dehydrogenase activity. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;210(2):392–402.
- Sperling MA. Traditional and novel aspects of the metabolic actions of growth hormone. *Growth Horm IGF Res*. 2015;28:69–75.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25(1):102–152.
- Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, Borson-Chazot F, Brue T, Delemer B; French Acromegaly Registry. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):877–884.
- Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1868–1870.
- Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Burman P, Butler G, Chihara K, Christiansen J, Cianfarani S, Clayton P, Clemmons D, Cohen P, Darendeliler F, Deal C, Dunger D, Erfurth EM, Fuqua JS, Grimberg A, Haymond M, Higham C, Ho K, Hoffman AR, Hokken-Koelega A, Johannsson G, Juul A, Kopchick J, Lee P, Pollak M, Radovick S, Robison L, Rosenfeld R, Ross RJ, Savendahl L, Saenger P, Toft Sorensen H, Stochholm K, Strasburger C, Swerdlow A, Thorner M. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):1–9.
- Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):167–177.
- Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Price DA. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet*. 2000;355(9204):610–613.
- van Dijk M, Bannink EMN, van Pieren YK, Mulder PGH, Hokken-Koelega ACS. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (SGA) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):160–165.
- Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(4):149–157.
- Carel J-C, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, Coste J. 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(2):416–425.
- Poidvin A, Touzé E, Ecosse E, Landier F, Béjot Y, Giroud M, Rothwell PM, Carel J-C, Coste J. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology*. 2014;83(9):780–786.
- Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr*. 1969;74(6):901–910.
- Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr*. 1991;45(1):13–21.
- Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: what interest for medical research? *Rev Med Interne*. 2015;36(6):411–417.
- Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010;58(4):286–290.
- Giannini C, Mohn A, Chiarelli F. Growth abnormalities in children with type 1 diabetes, juvenile chronic arthritis, and asthma. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:265954.
- Bonfig W, Kapellen T, Dost A, Fritsch M, Rohrer T, Wolf J, Holl RW; Diabetes Patienten Verlaufsdocumentationssystem Initiative

- of the German Working Group for Pediatric Diabetology and the German Bundesministerium für Bildung und Forschung Competence Net for Diabetes Mellitus. Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2012;160(6):900-3.e2.
21. Lévy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res*. 2006;65(Suppl 3):123–130.
 22. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev*. 2007;28(2):219–251.
 23. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, Barrett-Connor E, Bhargava SK, Birgisdottir BE, Carlsson S, de Rooij SR, Dyck RF, Eriksson JG, Falkner B, Fall C, Forsén T, Grill V, Gudnason V, Hulman S, Hyppönen E, Jeffreys M, Lawlor DA, Leon DA, Minami J, Mishra G, Osmond C, Power C, Rich-Edwards JW, Roseboom TJ, Sachdev HS, Syddall H, Thorsdottir I, Vanhala M, Wadsworth M, Yarbrough DE. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*. 2008;300(24):2886–2897.
 24. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2007;165(8):849–857.
 25. Li Y, Ley SH, Tobias DK, Chiuve SE, VanderWeele TJ, Rich-Edwards JW, Curhan GC, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Qi L. Birth weight and later life adherence to unhealthy lifestyles in predicting type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2015;351:h3672.
 26. Ricci P, Blotière P-O, Weill A. Diabète traité: quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France? 2010. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/2010/42_43/BEH_42_43.pdf. Accessed 27 January 2017.
 27. Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Carreira E, Armoogum P, Chevenne D, Lévy-Marchal C. Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia*. 2010;53(5):907–913.
 28. Ronchi CL, Varca V, Beck-Peccoz P, Orsi E, Donadio F, Baccarelli A, Giavoli C, Ferrante E, Lania A, Spada A, Arosio M. Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):121–128.
 29. Willemsen RH, Willemsen SP, Hokken-Koelega ACS. Longitudinal changes in insulin sensitivity and body composition of small-for-gestational-age adolescents after cessation of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3449–3454.
 30. de Kort SWK, Willemsen RH, van der Kaay DCM, Hokken-Koelega ACS. The effect of growth hormone treatment on metabolic and cardiovascular risk factors is similar in preterm and term short, small for gestational age children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(1):65–73.
 31. Bonaldi C, Vernay M, Roudier C, Salanave B, Oleko A, Malon A, Castetbon K, Fagot-Campagna A. A first national prevalence estimate of diagnosed and undiagnosed diabetes in France in 18- to 74-year-old individuals: the French Nutrition and Health Survey 2006/2007. *Diabet Med*. 2011;28(5):583–589.
 32. Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Prevalence of people pharmacologically treated for diabetes and territorial variations in France in 2012. *BEH*. 2014;2014(30–31):493–499.
 33. Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin M-L, Dartigues J-F, Tzourio C, Moore N, Fourrier-Réglat A. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(4):310–319.

ANNEXE 3

Lettre aux Professionnels de Santé de l'Afssaps, Décembre 2010

En respect du droit d'auteur et de la propriété intellectuelle, ce contenu a été retiré de cette version.

ANNEXE 4

En respect du droit d'auteur et de la propriété intellectuelle, ce contenu a été retiré de cette version.

ANNEXE 5

En respect du droit d'auteur et de la propriété intellectuelle, ce contenu a été retiré de cette version.

ANNEXE 6 :

Correspondances du journal *Neurology* après publication de l'article

En respect du droit d'auteur et de la propriété intellectuelle, ce contenu a été retiré de cette version.