

Imane Benabbad¹, Christopher J Child², Jean-Claude Carel³, Myriam Rosilio¹

¹Département Médical Lilly Diabète, Neuilly-sur-Seine, France; ²Lilly Research Laboratories, Windlesham, UK; ³Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique & INSERM U1141, Hôpital Universitaire Robert-Debré, Paris cedex 19, France

INTRODUCTION

- Les patients porteurs de mutations ou de délétions des régions codantes ou activatrices du gène SHOX (Short-Stature-Homeobox) ont un large spectre de caractéristiques phénotypiques, et présentent des degrés variables de troubles de la croissance. Ils peuvent également présenter des anomalies du squelette tels qu'une dysplasie mésomélique squelettique comprenant des signes dysmorphiques, des avant-bras et jambes courts, des avant-bras et tibia arqués.
- Le traitement par HC a montré une augmentation de la croissance des patients présentant un déficit du gène SHOX, et une étude clinique internationale a montré que l'HC augmente la croissance et la taille finale.¹
- Cette analyse décrit des patients présentant un déficit du gène SHOX, traités par HC jusqu'à la taille finale, à la fois dans une étude observationnelle (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study; GeNeSIS), et dans une étude clinique randomisée (B9R-MC-GDFN). L'étude clinique menée de manière réglementaire et contrôlée avait pour but de montrer des résultats pouvant représenter les pratiques optimales d'administration, tandis que l'étude observationnelle était peut-être plus représentative de la pratique clinique quotidienne.

OBJECTIF

L'objectif de la présente analyse est de décrire les résultats de taille finale obtenus dans une étude observationnelle et une étude clinique contrôlée, après traitement par HC de patients présentant un déficit du gène SHOX.

PATIENTS ET MÉTHODES

- GeNeSIS est une étude prospective, multinationale, observationnelle, conçue afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme du traitement par HC; elle inclut des enfants présentant un déficit du gène SHOX traités par HC.
- L'étude GDFN est une étude clinique randomisée dans laquelle les patients, présentant un déficit du gène SHOX et une petite taille, ont été traités – ou non – par HC durant les 2 premières années après leur inclusion dans l'étude, puis qui ont tous reçu par la suite ensuite un traitement par HC.
- GDFN a inclus des patients prépubères en début de traitement par HC, tandis que l'étude GeNeSIS a inclus des patients à tout stade de leur développement pubère.
- Les deux études ont inclus des patients suivis jusqu'à l'atteinte de leur taille finale (TF).
- La taille a été évaluée à partir du « score de déviation standard » (SDS) calculé selon les données d'une population européenne de référence.² Le SDS de l'index de masse corporelle (IMC) a été déterminé à partir de tableaux de référence européens.³ La taille finale est exprimée en SDS de taille pour l'âge au moment de la mesure.
- Les populations analysées présentaient tous les critères suivants :
 - Patients diagnostiqués avec un déficit du gène SHOX
 - Petite taille traitée par HC durant l'étude
 - Taille finale atteinte durant le suivi
- La dernière taille observée était considérée comme taille finale si l'un des critères suivants étaient remplis :
 - Epiphyses fermées
 - Vitesse de croissance < 2 cm/an
 - Dernier âge osseux >14 ans pour les filles / >16 ans pour les garçons
- Le nombre de patients avec un déficit du gène SHOX ayant atteint une taille finale et inclus dans cette analyse :
 - 85 dans l'étude GeNeSIS
 - 28 dans l'étude GDFN

STATISTIQUES

L'analyse statistique descriptive est présentée avec la moyenne ± écart type (SD), et l'Intervalle de Confiance (IC) de 95%.

RÉSULTATS

- Au début du traitement par HC :
 - Les patients de l'étude clinique GDFN avaient un âge moyen moins élevé que celui des patients de l'étude observationnelle GeNeSIS (Tableau 1).
 - Le retard de l'âge osseux moyen (âge osseux – âge chronologique) était similaire dans les deux études.
- L'âge moyen atteint à la taille finale et la dose d'HC étaient similaires dans les deux études.
- La durée moyenne de traitement par HC était plus longue pour les patients de l'étude clinique, par rapport aux patients de l'étude observationnelle.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et du traitement par HC

Variable	GeNeSIS (N=85)	GDFN (N=28)
Sexe, Femme (%)	61 (71,8)	15 (53,6)
Age au début du traitement par HC (ans)	11,1 ± 2,3 (10,6 – 11,6)	9,2 ± 2,4 (8,3 – 10,2)
Age à la taille finale (ans)	15,5 ± 1,5 (15,2 – 15,9)	15,5 ± 1,3 (15,0 – 16,0)
Retard de l'âge osseux au début du traitement (ans)	-0,7 ± 1,5 (-1,1 – -0,3)	-0,9 ± 0,7 (-1,2 – -0,6)
Dose d'HC au début du traitement (mg/kg/semaine)	0,32 ± 0,11 (0,30 – 0,35)	0,36 ± 0,02 (0,35 – 0,37)
Dernière dose d'HC rapportée (mg/kg/semaine)	0,33 ± 0,10 (0,30 – 0,35)	0,38 ± 0,02 (0,37 – 0,38)
Durée du traitement par HC (ans)	4,18 ± 2,27 (3,68 – 4,68)	6,02 ± 2,01 (5,24 – 6,79)
Durée dans l'étude (ans)	4,43 ± 2,33 (3,93 – 4,94)	7,10 ± 1,58 (6,49 – 7,71)

Valeurs exprimées en moyenne ± SD (IC95%)

RÉFÉRENCES

¹Blum WF *et al.* 2013. J Clin Endocrinol Metab 98:E1383-E1392, ²Flügel B *et al.* 1986. Anthropologischer Atlas: Grundlagen und Daten: Alters- und Geschlechtsvariabilität des Menschen, ³Cole T.J. 2002. Eur J Clin Nutr 56:1194-1199

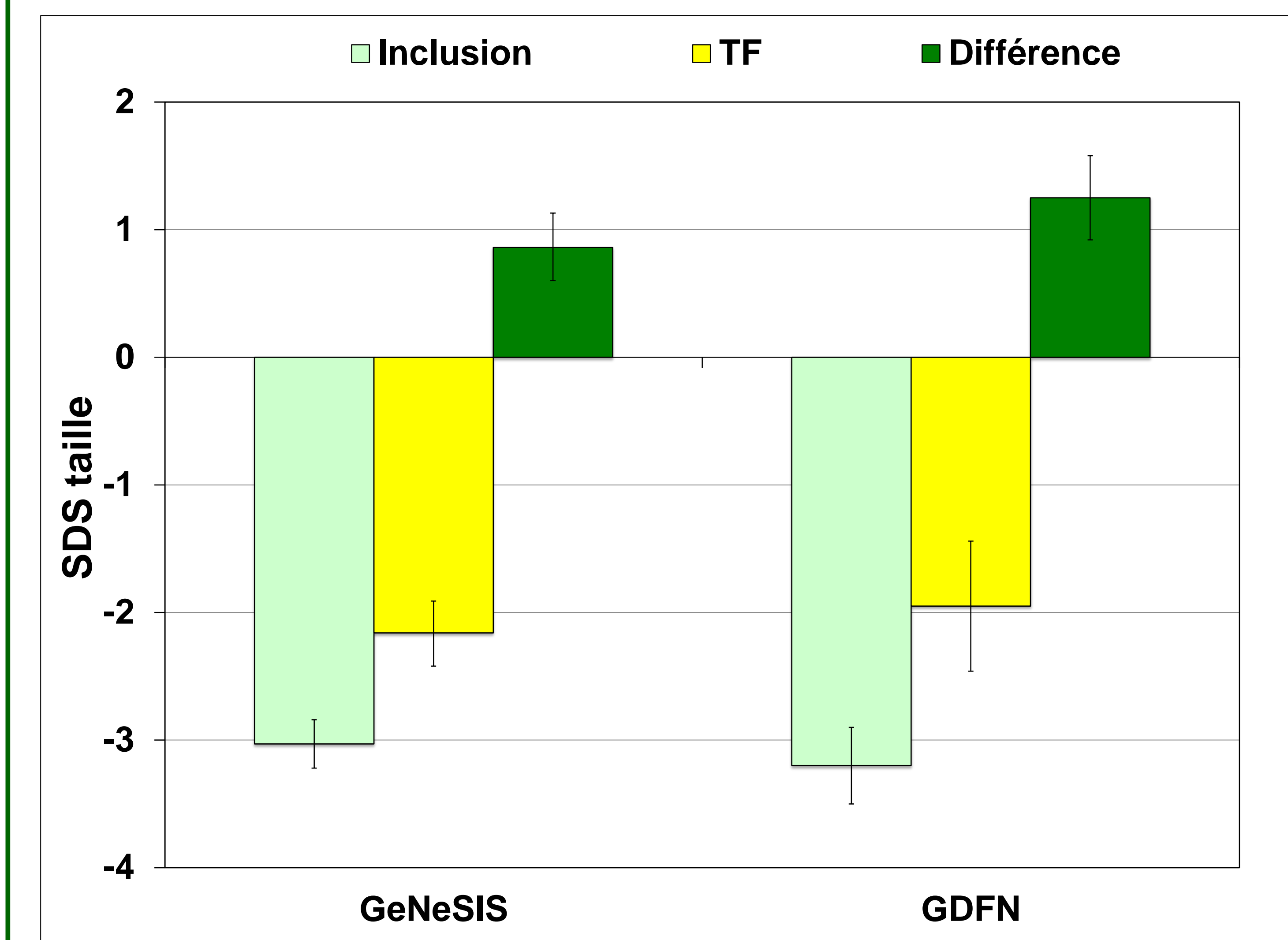
CONCLUSIONS

Le traitement par HC est corrélé à un gain de taille en SDS à la taille finale, à la fois dans l'étude clinique et dans l'étude observationnelle de "vraie vie".

Dans l'étude observationnelle, le traitement par HC a débuté à une moyenne d'âge plus élevée et a été administré durant une durée plus courte.

- Le score de déviation standard (SDS) de la taille entre l'inclusion et la mesure de la taille finale a augmenté d'une façon similaire entre l'étude GDFN et l'étude observationnelle GeNeSIS (Figure 1).
- Dans l'étude observationnelle GeNeSIS, une TF normale (càd supérieure à -2 SDS) a été obtenue chez 49% des patients.
- Dans l'étude clinique GDFN, 57% des patients ont présenté une TF normale (càd supérieure à -2 SDS).

Figure 1. SDS de la taille à l'inclusion, SDS de la TF et différence observée entre l'inclusion et la TF pour chaque étude



- Les patients de l'étude GDFN présentaient un SDS de l'IMC identique à celui des patients de l'étude GeNeSIS au début du traitement par HC et à la TF. L'augmentation à la TF était similaire dans les deux études (Tableau 2).

Tableau 2. Score de déviation standard de l'index de masse corporelle (IMC SDS) au début du traitement par HC et à la TF

Variable	GeNeSIS (N=85)	GDFN (N=28)
IMC en SDS au début du traitement par HC	-0,13 ± 1,88 (-0,54 – 0,28)	0,53 ± 1,06 (0,12 – 0,95)
IMC en SDS à la taille finale	0,62 ± 1,52 (0,28 – 0,96)	1,24 ± 1,37 (0,71 – 1,77)
Différence en IMC SDS	0,77 ± 1,37 (0,46 – 1,07)	0,71 ± 0,78 (0,41 – 1,01)

Valeurs exprimées en moyenne ± SD (IC95%)

RÉSUMÉ

- 28 enfants présentant un déficit du gène SHOX ont été inclus dans l'étude clinique ainsi que 85 enfants présentant également un déficit du gène SHOX, dans l'étude observationnelle. Tous ont été traités pour leur petite taille par HC et ont été suivis jusqu'à leur TF.
- Les patients inclus dans l'étude clinique ont commencé le traitement par HC à un âge moyen plus jeune, et ont été traités pendant une durée moyenne plus longue que les patients de l'étude observationnelle.
- L'augmentation moyenne du SDS de la taille depuis le début de traitement par HC jusqu'à la TF était similaire entre l'étude observationnelle (0,86 ; IC95% 0,60 – 1,13) et l'étude clinique (1,25 ; IC95% 0,92 – 1,58).

Remerciements

- Les auteurs remercient Werner F Blum pour son avis précieux et les discussions concernant ce poster. Les auteurs remercient Peter C Bates (Cambridge Medical Writing Services, UK) et Rx Communications (Mold, UK) pour l'assistance dans la rédaction de ce poster, financé par Eli Lilly and Company. Ce poster a été présenté en anglais au 53^e congrès de ESPE à Dublin, Irlande du 18 au 20 septembre 2014.