

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
People's Democratic Republic of Algeria  
The Minister of Higher Education and Scientific Research  
ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY  
TLEMCEM



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان

FACULTY OF MEDICINE- Dr. B.  
BENZERDJEB

كلية الطب - د. ب. بن زرجب

PHARMACY DEPARTMENT

قسم الصيدلة

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Evaluation de l'efficacité du traitement par hormone de croissance  
chez les patientes Turnériennes

Présenté par :

MESLI Sarra

SEBBANE Zeyneb

Soutenu le

Mardi 28 juin 2022

Jury

**Président :**

Dr SENOUCI Djawida

Maitre-assistante en pédiatrie

**Membres :**

Dr BOUKLI HACENE Nassim

Maitre-assistant en pharmacie clinique

Dr BERRICHI Moustafa

Maitre-assistant en pharmacie clinique

**Encadrant :**

Dr MAZARI Wafaa

Maitre-assistante en pédiatrie

Année universitaire : 2021-2022

# REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire, nous remercions ALLAH qui nous a aidé et nous a donné la patience et le courage durant toutes ces années d'étude.

Nos sincères gratitude s'adressent à notre encadrante Dr MAZARI pour ses précieux conseils durant l'élaboration de ce travail.

Chers membres du jury nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous tenons aussi à remercier l'ensemble de nos enseignants qui nous ont transmis leurs savoirs et leurs expériences durant tout notre cursus universitaire et nous ont permis ainsi d'atteindre le niveau scientifique nécessaire pour réaliser ce travail.

Nous remercions aussi toute l'équipe du Pr BENDEDDOUCHE au service de pédiatrie B du CHU Tlemcen pour leurs conseils durant la réalisation de notre thèse.

Enfin, nous tenons également à remercier nos familles et toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

# DEDICACE

Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut .....

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le Respect et la reconnaissance.

Aussi je dédie cette thèse à....

Allah

Le tout puissant qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

C'est avec le grand honneur que je dédie ce travail aux êtres les plus chers de ma vie.

A ma merveilleuse mère aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

A toi maman, je dédie ce travail qui sans ton soutien, ta générosité et ton amour, n'aurait pu voir le jour. Puisse Dieu être le témoin de ma profonde reconnaissance et t'accorder santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon cher papa qui m'a donné la vie et m'a appris le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

A mon mari,

L'homme qui m'a épaulé, soutenu et écouté pour que je sois la meilleure, je puisse continuer mes études, acquérir un bon savoir-faire et réaliser le rêve tant attendu.

A mes filles Yasmine Lina et Rima,

Vous être ma raison de vivre et ma source d'énergie.

A chaque fois que je pose le regard sur vous, je sais pourquoi j'existe.  
Que Dieu vous apporte le bonheur, les aides à réaliser tous vos vœux et vous  
offre un avenir plein de succès

A mon binôme et amie Sarra Mesli,

Travailler avec toi été un plaisir, on a partagé des moments difficiles, agréables  
et inoubliable durant ce mémoire.

Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre

Amitié et d'exaucer tous nos rêves.

A mes amies Yasmine Benhabib et Sarra Benkalfat,

Pour tous les bons moments que l'on a passés ensemble. Vous avez rendu ces  
six années d'études tellement plus agréables. Je suis heureuse d'avoir fait  
d'aussi belles rencontres.

A mes frères, belles sœurs et belle famille

Sans vous je ne serai pas arrivée jusqu'ici. Vous avez eu confiance en moi et  
vous m'avez soutenu, encouragé tout au long de ces études. Vous m'avez offert  
les meilleures conditions possibles pour que je puisse réussir. Les mots ne  
suffisent pas pour vous remercier et j'ai conscience de la chance que j'ai d'être  
aussi bien entourée. Merci pour le bonheur que vous m'apportez au quotidien. Je  
vous aime plus que tout.

En fin, à toute ma famille et à toute personne ayant contribué à l'élaboration de  
ce travail, par un conseil, ou même un sourire.

*Zineb*

Je dédie cette thèse à .....

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A mes chers parents

Aucun mot ne pourrait être assez fort pour exprimer toute la gratitude que je vous porte.

Vous m'avez toujours entouré de votre affection et encouragé à donner le meilleur de moi-même, je vous en remercie et je vous aime très fort.

A vous qui m'avez élevé dans l'honneur, la droiture et la dignité. Rien au monde ne pourrait compenser vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et mon bien-être. Ce modeste travail, qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration de vos grands efforts et vos immenses sacrifices.

Puisse Dieu tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

A ma sœur ASMA

Ma sœur, mon amie et ma complice, merci pour ta présence à tous les moments de ma vie, pour ton amour, ton humour, tes conseils, nos nuits de fou rires, et nos histoires et aventures interminables.

Tu es non seulement été ma source de motivation mais aussi le moteur de mes ambitions.

Je te dédie ce travail, et je te souhaite de tout mon cœur une vie pleine de succès et de bonheur, que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent

A mes frères NASSIM et HADI

J'ai toujours cru et je continuerai à croire que vous êtes ce qui est de plus beau dans la vie. Vous m'avez continuellement chéri et envoûté de votre tendresse. Vous ne cessiez de m'apporter le soutien nécessaire, et de me faire ressentir l'affection fraternelle.

Vous m'avez toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends,

Vous m'avez transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.

Vous êtes non seulement été ma source de motivation mais aussi le moteur de mes ambitions.

Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon affection et de ma gratitude pour l'épaule inconditionnelle que vous représentez pour moi.

A mes neveux ALI et DJALIL

Mes rayons de soleil qui savent toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille

A mon fiancé

Qui m'as aidé et supporté dans les moments difficiles

Pour son soutien moral et ces précieux conseils.

Que Dieu te protège et te comble de bonheur, de santé et de succès.

A beau frère et belle sœur

Pour le soutien et les conseils que vous ne cessez de m'apporter

A ma chère cousine RANIA

Ton aide et tes encouragements m'ont été d'un grand soutien.

Que Dieu te protège, te comble de bonheur, de santé.

A mon binôme ZEYNEB

Plus qu'une amie une sœur que dieu ma donner.

Je ne saurais je remercier pour les bons moments passés ensemble durant ces années pour tes encouragements, ton soutien, ta patience et ta compréhension tout au long de la réalisation de ce travail

Tous mes vœux de bonheur et de santé.

A mes amies YASMINE et SARRA

Je vous remercie pour tous ces moments que nous avons partagés ensemble. Ce fut très agréable et irremplaçable d'apprendre à être Pharmacienne à vos côtés

Je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur

A la mémoire de notre collègue ADIL SEDDIKI Allah yerhmou

Partie trop tôt pour un monde meilleur que dieu t'accueille dans son vaste paradis

A ma grande famille,

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, le respect que je porte à votre égard et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur et de santé.

À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.

À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de mon profond respect, ma reconnaissance et mon estime pour l'encouragement et l'aide qu'ils m'ont accordée.

*Sarra*

# Table des matières

## Table des matières

REMERCIEMENTS.....	I
DEDICACE .....	II
LISTE DES FIGURES.....	XI
LISTE DES TABLEAUX.....	XIII
LISTE DES ANNEXES .....	XIV
LISTE D'ABREVIATION.....	XV
INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE 1 : SYNDROME DE TURNER .....	3
1.    DEFINITION DU SYNDROME DE TURNER.....	4
1.1.    Historique du syndrome de Turner (d'après Pienkowki and Tauber ).....	4
1.2.    Définition .....	4
1.3.    Epidémiologie .....	5
2.    DESCRIPTION CYTOGENETIQUE.....	6
2.1.    Formule caryotypique .....	6
2.2.    Empreinte parentale .....	9
3.    LA DESCRIPTION CLINIQUE : .....	9
3.1.    Retard de croissance .....	9
3.2.    L'insuffisance ovarienne : .....	12
3.3.    Les anomalies ostéo-articulaires.....	14
3.3.1.    L'ostéoporose : .....	14
3.3.2.    Cervico-faciales .....	15
3.3.3.    Membres supérieure et inférieur .....	18
3.3.4.    Du tronc .....	19
3.4.    Les atteintes des organes : .....	20
3.4.1.    Atteinte cardiaque : .....	20
3.4.2.    Atteinte néphrologique : .....	21
3.4.3.    Atteinte hépatique : .....	21
3.4.4.    Atteintes ophtalmiques : .....	22
3.4.5.    Atteintes otologiques : .....	23
3.5.    Anomalies cutanées : .....	24
3.6.    Les atteintes du système digestif : .....	24
3.7.    Les maladies endocriniennes .....	25
3.7.1.    Dysthyroïdie : .....	25
3.7.2.    Diabète sucré : .....	26
3.8.    Le profil neuropsychologique .....	27



## Table des matières

4.	DIAGNOSTIC :.....	27
4.1.	<i>La réalisation du caryotype :.....</i>	27
4.2.	<i>Les signes d’alerte amenant au diagnostic :.....</i>	29
4.3.	<i>L’âge et les circonstances du diagnostic :.....</i>	30
4.4.	<i>Les examens complémentaires :.....</i>	30
4.5.	<i>Diagnostic différentiel :.....</i>	30
5.	TRAITEMENT .....	31
5.1.	<i>Traitement substitutif hormonale.....</i>	31
5.2.	<i>Prise en charge des anomalies courantes chez les patientes turnériennes .....</i>	32
5.2.1.	<i>Dysthyroïdie :(29, 49).....</i>	32
5.2.2.	<i>Maladies cœliaque (29, 50).....</i>	32
5.2.3.	<i>Otitis(12) .....</i>	33
5.2.4.	<i>Diabète(29, 51, 52).....</i>	33
5.2.5.	<i>Atteintes cardiaque :.....</i>	33
5.3.	<i>La prise en charge psychologique :.....</i>	34
	<b>CHAPITRE 2 : L’HORMONE DE CROISSANCE .....</b>	<b>35</b>
1.	RAPPEL .....	36
2.	DU GENE A L’HORMONE :.....	36
2.1.	<i>Le gène de la GH :.....</i>	36
2.2.	<i>La structure de la GH :.....</i>	37
3.	REGULATION DE LA SECRETION DE GH .....	38
3.1.	<i>Les déterminants physiologiques de la sécrétion :.....</i>	39
3.2.	<i>Contrôle hypothalamique de la sécrétion de «growth hormone » :.....</i>	39
3.3.	<i>Régulation centrale de la pulsativité de la « growth hormone » :.....</i>	41
3.4.	<i>Régulation centrale de la « Growth hormone-releasing hormone » et de la somatostatine : 41</i>	
4.	LES PROTEINES DE TRANSPORT DE LA GH :.....	42
4.1.	<i>LES RECEPTEURS DE LA GH .....</i>	42
4.1.1.	<i>Nature et localisation des récepteurs de GH :.....</i>	42
4.1.2.	<i>Régulation des récepteurs :.....</i>	42
5.	LES SOMATOMEDINES (LES INSULIN-LIKEGROWTHFACTORS IGF-I ET IGF-II) : .....	43
5.1.	<i>Structure et fonctions, rôle dans la croissance .....</i>	43
5.1.1.	<i>Rôle dans la croissance staturale .....</i>	43
5.1.2.	<i>Rôle dans la croissance chez l’enfant .....</i>	44
5.1.3.	<i>Rôle dans la croissance pubertaire.....</i>	44
6.	LES EFFETS METABOLIQUES :.....	44
7.	TRAITEMENT PAR L’HORMONE DE CROISSANCE :.....	45
7.1.	<i>Des hypophysés à l’hormone de croissance biosynthétique:.....</i>	45

## Table des matières

7.2.	<i>Influence de l'hormone biosynthétique sur le traitement :</i>	46
7.3.	<i>Conditions d'usage des hormones de croissance :</i>	47
7.4.	<i>Posologie en fonction des indications et résultats du traitement dans le Syndrome de Turner :</i>	47
7.5.	<i>Les facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique :</i>	47
8.	ROLE DU PHARMACIEN ET DU MEDECIN AINSI QUE LES INFIRMIERS DANS L'EDUCATION DES PATIENTS SOUS LE TRAITEMENT PAR L'HORMONE DE CROISSANCE.	48
8.1.	<i>Les modalités du traitement :</i>	48
8.1.1.	Les voies d'administration :	48
8.1.2.	Les règles d'or de l'injection (65, 80, 83, 84):	48
8.2.	<i>Les effets indésirables (65) (59) (83):</i>	53
8.3.	<i>Quelques effets indésirables susceptibles de survenir :</i>	54
8.4.	<i>Tolérance à très long terme :</i>	55
8.5.	<i>Les interactions médicamenteuses :</i>	55
8.6.	<i>Contre-indications :</i>	56
8.7.	<i>Une surveillance stricte du traitement :</i>	56
8.8.	<i>Hormone de croissance et risque tumoral :</i>	58
	<b>PARTIE PRATIQUE</b>	<b>59</b>
1.	PROBLEMATIQUE :	60
2.	OBJECTIFS :	60
3.	MATERIELS ET METHODES	60
3.1.	<i>Type d'étude :</i>	60
3.2.	<i>Lieu et période d'étude :</i>	60
3.3.	<i>Population de l'étude :</i>	60
3.4.	<i>Recueil des données :</i>	61
3.5.	<i>Considération d'éthique :</i>	62
3.6.	<i>Limites de l'étude :</i>	62
4.	RESULTATS	63
4.1.	<i>Résultats de l'anamnèse :</i>	63
4.1.1.	Origine des patientes :	63
4.1.2.	Taille et poids des patientes a la première consultation :	64
4.1.3.	Le syndrome dysmorphique :	68
4.1.4.	Retard de croissance intra-utérin :	69
4.1.5.	Atteintes associées :	69
4.1.6.	Rendement scolaire :	71
4.1.7.	Signe pubertaire à la première consultation :	71
4.1.8.	Examen cytogénique :	72
4.1.9.	Test de stimulation de l'hormone de croissance par l'insuline :	72
4.1.10.	Age osseux au début du traitement :	73

## Table des matières

4.1.11. Dose du début du traitement : .....	74
4.1.12. La personne répondant au téléphone : .....	74
<b>4.2. Recensement des mésusages.....</b>	<b>75</b>
4.2.1. Lieu du suivi : .....	75
4.2.2. Conservation du stylo : .....	76
4.2.3. Transport : .....	76
4.2.4. Manipulation avant injection : .....	77
4.2.5. Lors de l'injection : .....	79
4.2.6. Respect de l'heure quotidienne de l'injection : .....	83
4.2.7. Effets secondaires du traitement: .....	84
4.2.8. Rôle du pharmacien dans le suivi des patientes Turnérienne : .....	85
<b>4.3. Profil évolutif des patientes : .....</b>	<b>86</b>
<b>5. DISCUSSION .....</b>	<b>88</b>
5.1. Retard staturo-pondérale : .....	88
5.2. Retard de croissance intra-utérin : .....	88
5.3. Syndrome dysmorphique : .....	89
5.4. Puberté : .....	89
5.5. Atteintes associées : .....	90
5.6. Formule du caryotype : .....	90
5.7. Test de stimulation : .....	91
5.8. Dose initiale du traitement par somatropine : .....	91
5.9. Rendement scolaire : .....	91
5.10. Conservation quotidienne et au cours des longs trajets : .....	92
5.11. Manipulation et bon usage : .....	92
5.12. Effets indésirables : .....	93
5.13. Rôle du pharmacien d'officine et son impact chez les patientes turnériennes : .....	94
5.14. Support psychologique et prise en charge : .....	94
5.15. Profil évolutif des patientes turnériennes : .....	95
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>96</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>100</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>105</b>

# LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : CARYOTYPE TYPIQUE DU SYNDROME DE TURNER CAS DE MONOSOMIE X0(9) .....	6
FIGURE 2: SCHEMA DU GENE EN CAUSE DU GONADOBLASTOME (12).....	7
FIGURE 3 :CHROMOSOME X ET CES REGIONS PSEUDO-AUTOSOMALES(12).....	8
FIGURE 4 : TABLEAU DE L'ENSEMBLE DES TESTS DE STIMULATION DE LA GH(15) .....	11
FIGURE 5: LE SYNDROME DYSMORPHIQUE CHEZ UNE PATIENTE TURNERIENNE(10) .....	16
FIGURE 6: LES SIGNES DYSMORPHIQUES CHEZ LES PATIENTES TURNERIENNES.....	17
FIGURE 7: LES DYSMORPHIES CHEZ LES TURNERIENNES.....	19
FIGURE 8: RESULTAT D'ETUDE DES DYSTHYROIDIE EN TUNISIE.....	26
FIGURE 9 :LE GENE DE L'HORMONE DE CROISSANCE(61).....	37
FIGURE 10 : STRUCTURE MOLECULAIRE DE L'HORMONE DE CROISSANCE (65) .....	38
FIGURE 11: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA SECRETION DE LA GH ET DE SA REGULATION(67) .....	40
FIGURE 12 : QUALITE DU PLI.....	51
FIGURE 13 : TECHNIQUES D'INJECTION .....	52
FIGURE 14 : MANIPULATION POST-INJECTION .....	52
FIGURE 15 : ELIMINATION DE L'AIGUILLE .....	53
FIGURE 16 : CAMEMBERT REPRESENTANT LES DIFFERENTES ORIGINES DES PATIENTES. ....	63
FIGURE 17 : HISTOGRAMME PRESENTANT LA FREQUENCE DES TAILLES DS CHEZ LES PATIENTES DE NOTRE SERIE A LA PREMIERE CONSULTATION. ....	65
FIGURE 18 : HISTOGRAMME DES FREQUENCES DES POIDS EN DS DES PATIENTES A LA PREMIERE CONSULTATION. ....	67
FIGURE 19 : HISTOGRAMME PRESENTANT LA REPARTITION DES PATIENTES DE LA SERIE SELON LES SIGNES DYSMORPHIQUES.....	68
FIGURE 20 : REPRESENTATION DE LA FREQUENCE DU RCIU CHEZ LES TURNERIENNES.....	69
FIGURE 21 : REPRESENTATION DES ATTEINTES ASSOCIEES AU SYNDROME DE TURNER.....	70
FIGURE 22 : REPRESENTATION DES FREQUENCES DU RENDEMENT SCOLAIRE CHEZ LES PATIENTES.....	71
FIGURE 23 : HISTOGRAMME DES PROPORTIONS DE LA PUBERTE DES PATIENTES LORS DE LA 1ERE CONSULTATION. ....	71
FIGURE 24 : REPRESENTATION DE L'EXAMEN CYTOGENIQUE DES PATIENTES. ....	72
FIGURE 25 : REPRESENTATION DES RESULTATS DU TEST DE STIMULATION DE LA GH.....	72
FIGURE 26 : REPRESENTATION DES DOSES INITIALES DU TRAITEMENT.....	74
FIGURE 27 : REPRESENTATION DE PERSONNES CONTACTEES.....	74
FIGURE 28 : REPRESENTATION DES LIEUX DU SUIVI.....	75
FIGURE 29 : REPRESENTATION DE LA METHODE DE CONSERVATION DU STYLO.....	76
FIGURE 30 : REPRESENTATION DE LA METHODE DE TRANSPORT DU STYLO.....	76
FIGURE 31 : REPRESENTATION DU TEMPS DE REPOS AVANT INJECTION. ....	77
FIGURE 32: REPRESENTATION DE L'ASEPSIE. ....	77
FIGURE 33 : REPRESENTATION DE LA VERIFICATION DE L'ASPECT. ....	78
FIGURE 34 : REPRESENTATION DES PATIENTES SELON LE MODE D'INJECTION .....	79

## LISTE DES FIGURES

---

FIGURE 35 : REPRESENTATION DE LA VARIATION DES SITES D'INJECTION .....	79
FIGURE 36 : REPRESENTATION DES DIFFERENTS SITES D'INJECTION .....	80
FIGURE 37 : REPRESENTATION DES MOTIFS DE PREFERENCES DES SITES D'INJECTION .....	80
FIGURE 38 : REPRESENTATION DE LA FREQUENCE DES VARIATIONS DES SITES.....	81
FIGURE 39 : REPRESENTATION DE LA FREQUENCE DE CHANGEMENT D'AIGUILLE .....	81
FIGURE 40 : REPARATION DES PATIENTES SELON LE DIAMETRE DE L'AIGUILLE UTILISEE.....	82
FIGURE 41 : REPRESENTATIONS DE LA QUALITE DU PLI EFFECTUE.....	82
FIGURE 42 : REPARTITION DES PATIENTES SELON LA MISE EN PLACE DU STYLO.....	83
FIGURE 43 : REPARATION DES PATIENTES SELON LE RESPECT DE L'HEURE D'INJECTION.....	83
FIGURE 44 : REPARTITION DE LA CONDUITE A TENIR EN CAS D'OUBLI.....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
FIGURE 45 : HISTOGRAMME RECAPITULATIF DES EFFETS SECONDAIRE DUT AU TRAITEMENT PAR GH. ....	84
FIGURE 46 : REPRESENTATION DES PRATICIENS ACCOMPAGNANT LES TURNERIENNE AU COURS DU TRAITEMENT. ....	85
FIGURE 47 : REPRESENTATION DE LA DISPONIBILITE DU MEDICAMENT EN OFFICINE.....	85

---

# LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : LES DIFFERENTES ATTEINTES OPHTALMIQUES.....	22
TABLEAU II: LES SIGNES ALARMANT AU DIAGNOSTIC DU ST(6, 10, 12) .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
TABLEAU III: TABLEAU DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DYSTHYROIDIE. ....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
TABLEAU IV: TABLEAU DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE CŒLIAQUE .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
TABLEAU V: TABLEAU DE PRISE EN CHARGE DU DIABETE .....	33
TABLEAU VI : TABLEAU DES TAILLES (EN DS) ET LEURS FREQUENCES DES PATIENTES A LA PREMIERE CONSULTATION... <b>NON DEFINI.</b>	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
TABLEAU VII : TABLEAU DES TAILLES EN CM DES PATIENTES A LA PREMIERE CONSULTATION. ....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
TABLEAU VIII: TABLEAU DES POIDS DES PATIENTES EN KG A LA PREMIERE CONSULTATION .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
TABLEAU IX: TABLEAU DES POIDS DES PATIENTES EN DS A LA PREMIERE CONSULTATION .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
TABLEAU X : REPARTITION DES PATIENTES TURNERIENNES SELON LES SIGNES DYSMORPHIQUES. ....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
TABLEAU XI : TABLEAU DES ATTEINTES ASSOCIEES AU SYNDROME DE TURNER.....	70
TABLEAU XII : DES AGES OSSEUX AU DEBUT DU TRAITEMENT .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
TABLEAU 13 : TABLEAU REPRESENTATIF DU GAIN MOYEN EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT. ....	86
TABLEAU 14 : TABLEAU RECAPITULATIF DES GAINS ANNUELS DE CHAQUE PATIENTE. ....	86

---

# LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I : COURBE DE CROISSANCE DES ENFANTS DE 2 A 22 ANS AYANT UN SYNDROME DE TURNER, COMPAREE AUX ENFANTS DE LA POPULATION GENERALE. ....	106
ANNEXE II : TRAITEMENT GESTRO-PROGESTATIF SUBSTITUTIF .....	107
ANNEXE III : ANOMALIES RADIOLOGIQUE DANS LE SYNDROME DE TURNER : RADIO DE LA MAIN MONTRANT LA BRIEVETE DE LA 4EME METACARPIENNE .....	107
ANNEXE IV : ALGORITHME DU TRAITEMENT DU DIABETE TYPE II .....	108
ANNEXE V : VALEURS DIAGNOSTIC DU DIABETE TYPE II .....	109
ANNEXE VI : ANTIBIOTHERAPIE D'UNE CYSTITITE A RISQUE DE COMPLICATION .....	109
ANNEXE VII : DIFFERENTS SITES D'INJECTIONS .....	110
ANNEXE VIII : SPECIALITE DISPONIBLE A BASE DE SOMATROPINE RECOMBINANT .....	110
ANNEXE IX : SPECIALITE DISPONIBLE A BASE DE SOMATROPINE RECOMBINAN .....	111
ANNEXE IX : FICHE D'EXPLOITATION DES DOSSIERS .....	113
ANNEXE X : QUESTIONNAIRE DES PATIENTES .....	116
ANNEXE XI : PROFIL EVOLUTIF DE LA PATIENTE N°2 .....	117
ANNEXE XII : PROFIL EVOLUTIF DE LA PATIENTE N°3 .....	118
ANNEXE XIII : PROFIL EVOLUTIF DE LA PATIENTES N°4.....	119
ANNEXE XIV : PROFIL EVOLUTIF DE LA PATIENTE N°5 .....	120
ANNEXE XV : PROFIL EVOLUTIF DE LA PATIENTES N°7 .....	121
ANNEXE XVI : PROFIL EVOLUTIF DE LA PATIENTE N°8.....	122
ANNEXE XVII : PROFIL EVOLUTIF DE LA PATIENTE N°16 .....	123
ANNEXE XVIII : PROFIL EVOLUTIF DE LA PATIENTE N°17.....	124
ANNEXE XIX : PROFIL EVOLUTIF DE LA PATIENTE N°21 .....	125
ANNEXE XX : PROFIL EVOLUTIF DE LA PATIENTES N°25 .....	126
ANNEXE XXI : NOTICE DE NORDILET®.....	130

# LISTE D'ABREVIATION

**ST:** Syndrome de Turner

**GH:** Hormone de croissance (Growth Hormone)

**IGF:** Insulin growth factor

**DS:** Deviation standard

**GHD:** Growth Hormone Deficiency

**RCIU:** Retard de Croissance Intra-Utérin

**FSH:** Folliculing Stimulating Hormone

**LH:** Lutening Hormone

**ACTH:** Hormone adrenocorticotropique (Adreno Cortico Tropic Hormone)

**ADN:** Acide Désoxiribonucléique

**SHOX:** Short Stature Homeobox containing gene

**IMC:** Indice de Masse Corporelle ( $\frac{\text{Poids(kg)}}{\text{Taille}^2 (m)}$ )

**AMM:** Autorisation de Mise sur le Marché

**THS:** Traitement Hormonal Substitutif

**TSH:** Thyroid Stimulating Hormone

**TPO:** Thyroperoxydase

**T4:**Thyroxine

**HTA :** Hypertension Artérielle

**ECG:** Electrocardiogramme

**HbA1c:** Hémoglobine glyquée

**HGPO:** HyperGlycémie Orale Provoquée



## LISTE DES ABREVIATIONS

---

**AC** : Age chronologique

**AO** : Age osseux

**ORL** : oto-rhino-laryngologie

**IRC**: Insuffisance rénale chronique

**ICC**: **Inhibiteurs** des canaux calciques

**IEC**: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**SRIH** : Somatostatine

**GHRH**: Growth Hormone Relashing Hormone

**GnRH**: Gonadotrophine (Gonadotrophin Releasing Hormone)

**GHBP**: Growth Hormone Binding Protein

**GMC-SF**: facteurs de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages

**AA**: Acide Aminé

**STH**: Somatotrophic hormone

**DASRI**: déchets d'activités de soins à risque infectieux

**Cm** : Centimètre

**Kg**: Kilogramme

**Mg**: Milligramme

**KDa**: Kilodalto

**HIC** : hypertension intracrânienne

# **INTRODUCTION**

## Introduction

---

Le syndrome de Turner (ST) est l'anomalie génétique la plus fréquente touchant uniquement les personnes de sexe féminin ; on compte une naissance féminine sur 2500. En effet, il a été estimé que le syndrome représentait 10% de l'ensemble des avortements spontanés, et que seul 2% des fœtus atteints arrivaient au terme de la grossesse.(1)

Il concerne les chromosomes X qui vont subir différentes mutations. Cette anomalie sera présente soit dans toutes les cellules dans ce cas elle sera qualifiée d'homogène (45, X0), soit dans certaines cellules dans ce cas on parlera de mosaïsme ou de forme mosaïque.(2)

Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1938 par le docteur Henry Turner et lui attribua son nom(3), Les anomalies chromosomiques caractéristiques du ST donnent lieu à un éventail de manifestations cliniques, dont les plus fréquentes sont un retard de croissance (une petite taille), une insuffisance ovarienne, un retard pubertaire, une infertilité et un lymphœdème congénital des extrémités, signe présent à la naissance qui régresse généralement avant l'âge de 2 ans. Les autres pathologies (anomalies osseuses, surdité, anomalies cardiovasculaire, thyroïdienne et digestive) sont moins fréquentes. La plupart des sujets ayant un ST ont une intelligence normale mais environ 10 % présentent un retard de développement.(4)

Le retard de croissance dans le ST ne serait pas dû à une insuffisance en hormone de croissance (GH) mais aux anomalies du tissu osseux associé à une sensibilité cellulaire diminuée à la GH. Cependant, la GH a un effet bénéfique sur la taille finale des patientes turnériennes, mais avec tout de même une réponse au traitement variable d'un individu à l'autre.

Jusqu'en 1985 l'hormone de croissance (GH) a été extraite à partir des glandes pituitaires(5), hormone à coût très élevé, son utilisation thérapeutique était réservée uniquement aux enfants qui souffraient d'un déficit grave. Mais grâce à la nouvelle technologie d'ADN recombiné, le traitement par GH est devenu de plus en plus large, il est utilisé pour des indications autres que le déficit comme le syndrome de Turner et le retard de croissance intra-utérin permettant d'améliorer la croissance et la taille finale ou le développement psychosocial des patients.

Cette étude rétrospective, a été réalisée au cours de notre stage de mémoire. Nous nous sommes intéressées à une population de 25 patientes présentant le syndrome de Turner, au

## **Introduction**

---

niveau du service pédiatrie B CHU- Tlemcen. Les dossiers des malades disponibles dans le service, ont été exploités, pour étudier leur profil évolutif sous somatropine.

# **CHAPITRE 1 : SYNDROME DE TURNER**

## 1. Définition du syndrome de Turner

### 1.1. Historique du syndrome de Turner (d'après Pienkowiak and Tauber )

« En 1938, Henry Hubert Turner de l'Université d'Oklahoma, rapporte une série de sept sujets féminins avec impubérisme, aménorrhée primaire, et petite taille associée à des malformations multiples dont certaines sont spécifiques (ptérygium colli et cubitus valgus) ». Cette description du « cou palmé » était proche de celle de Otto Ulrich, pédiatre de Munich, qui avait déjà décrit 8 ans plus tôt, le ptérygium colli associé à la naissance à des œdèmes lymphatiques des membres. Il le rapprochait des malformations observées par Bonnevie, d'où la désignation initiale de syndrome de Bonnevie-Ullrich.

En 1942, Varney et al insistent sur « la constance du retard statural dans ce syndrome » ils mettent en évidence des taux élevés de gonadotrophines hypophysaires dans les urines, écartant l'hypothèse initialement suspectée par Turner d'une insuffisance hypophysaire ; concluant qu'il s'agissait d'une insuffisance ovarienne primitive. La découverte du caryotype humain en 1956 permet de montrer en 1959, que la plupart des sujets atteints n'ont que 45 chromosomes (2). « Par la suite, l'analyse systématique du caryotype mettra en évidence chez une des patientes suivies par Ullrich la même monosomie X mais également des mosaïques variées comportant même parfois un chromosome Y ». (6)

### 1.2. Définition

Le syndrome de Turner est une anomalie des chromosomes sexuels caractérisé par une monosomie partielle ou totale au niveau du chromosome X donnant un phénotype féminin variable selon les individus et selon les formules chromosomiques en cause.

Cette anomalie sera présente soit dans la totalité des cellules, dans ce cas le caryotype est dit 45X il est dit syndrome de Turner pure ; ce dernier représente 50% des cas. Dans l'autre moitié des caryotypes on retrouve à la fois des cellules 45X et de cellules 46XX, il s'agit cette fois-ci d'un syndrome de Turner mosaïque ; à côté d'autres formules chromosomiques hétérogènes qui seront détaillées par la suite.

Sur le plan clinique ; il s'agit d'un syndrome dysmorphique avec un tableau malformatif associé à une petite taille et un impubérisme. (7, 8)

### 1.3.Epidémiologie

L'épidémiologie du syndrome de Turner est mal connue au jour d'aujourd'hui

La prévalence globale donnée pour le syndrome de Turner est de 1/2500 à 1/4000 naissances de filles vivantes. La prévalence de cette anomalie caryotypique serait bien plus importante au stade embryonnaire puisque 99 % des fœtus 45 X ne survivraient pas au-delà de 28 semaines d'aménorrhées. Une étude de cohorte danoise reprenant tous les cas de Turner enregistrés entre 1970 et 2001, en utilisant le registre national danois de cytogénétique, a établi que la prévalence avait augmenté régulièrement, selon les auteurs dus à une meilleure vigilance diagnostique, de l'amélioration du registre et d'une légère diminution de la mortalité, sans qu'il n'y ait d'augmentation de l'incidence annuelle. Dans cette cohorte, 15 % des diagnostics ont été faits avant 1 an, 33 % durant l'adolescence et 38.5 % à l'âge adulte, avec un âge médian au diagnostic de 15,1 ans .Le rapport de l'Agence de la Biomédecine en France de l'année 2010, compte 55568 caryotypes prénataux réalisés, parmi lesquels 4584 anomalies détectées, soit 8,2 % des caryotypes .Sur ces 4584 anomalies, 358 étaient des formules turnériennes soit 7.8 %. Sur ces 358 fœtus, 27 sont morts in utero (7.5%), 225 ont fait l'objet d'une interruption médicale de grossesse (62.8%) et 64 sont nés vivants (17.8%). L'issue des grossesses restantes n'est pas connue.(6)

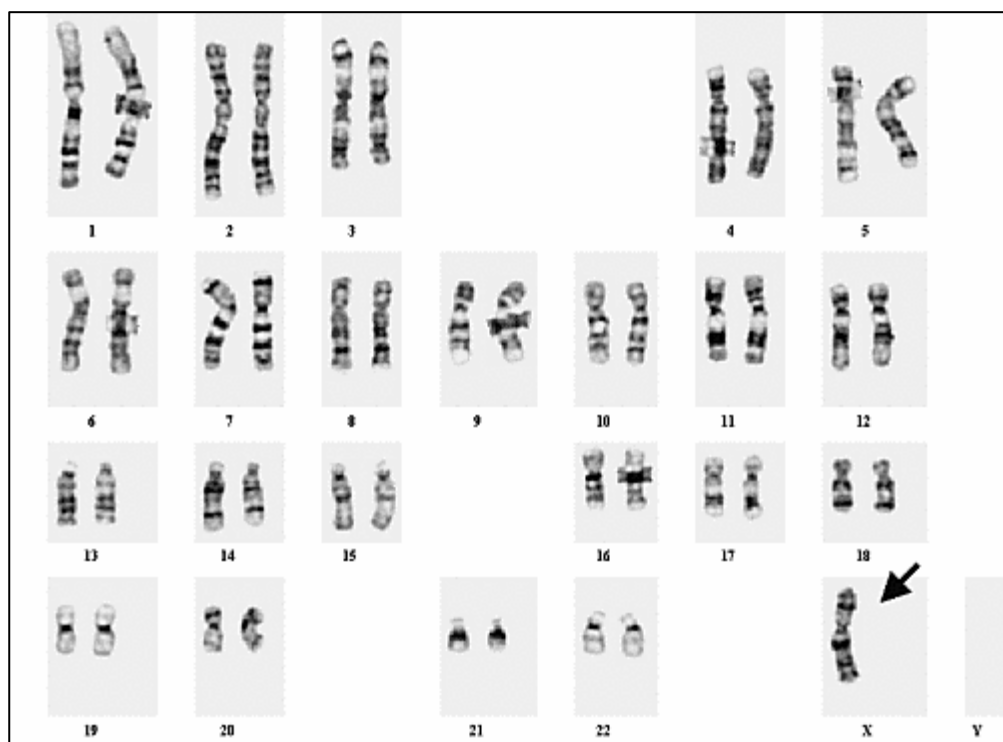
Les études concernant l'âge maternel sont controversées, pour certains auteurs l'âge maternel avancé est un facteur de risque, pour d'autres le plus jeune âge est plus incriminé dans la conception des turnériennes .Cependant, il n'y a aucune mention concernant l'influence de l'âge paternel, bien que certaines études aient montré que la qualité du sperme serait un facteur de risque surtout pour les sujets âgés.(9)

Le diagnostic prénatal n'est pas toujours fiable surtout pour les cas mosaïque et c'est encore plus compliqué dans le cas des jumeaux.(10)

## 2. Description Cytogénétique

### 2.1. Formule caryotypique

Le diagnostic de ST est établi devant la présence de plus de 10 % de cellules 45, X lors du caryotype. Il est cependant nécessaire de prendre en considération l'âge de la femme, car un contingent monosomique peut exister, allant de moins de 1% avant 25 ans à 7,3 % après 65 ans. La monosomie X représente 50 % des cas de ST ; les autres caryotypes fréquents sont les mosaïques 45, X/46, XX, les isochromosomes formes de 2 bras longs du chromosome X, l'X en anneau.



**Figure 1 : caryotype typique du syndrome de Turner cas de monosomie X0(9)**

Le risque de gonadoblastome, à évoquer en cas de mosaïsme avec contingent Y, a été révisé à la baisse à 8 % et n'est pas significatif à moins de 5 % de contingent Y. La corrélation entre génotype et phénotype est imparfaite, probablement parce que le taux de mosaïsme varie d'un tissu à l'autre. Le phénotype des patientes atteintes de ST s'explique, à l'heure actuelle, par un phénomène d'haplo-insuffisance de gènes pseudo-autosomaux échappant à l'inactivation du chromosome X.

En effet, pour la majorité des gènes, il existe une inactivation d'un X et une seule copie est nécessaire pour que le sujet soit normal. Cependant 25 % des 1 098 gènes du chromosome



X échappent à cette inactivation et sont dits pseudo-autosomaux, car les 2 allèles parentaux doivent normalement être exprimés. Parmi eux, une vingtaine de gènes candidats sont présents dans le ST, mais leur fonction n'est connue que pour quelques-uns d'entre eux. Le mieux connu est le gène SHOX, critique pour le développement des membres : une copie supplémentaire est associée à la grande taille du syndrome de Klinefelter, alors que la perte d'une copie du gène entraîne une taille réduite de 20 cm.

Par ailleurs, la région Xp serait critique pour les malformations cardiaques. Le génotypage des patientes par microarrays devrait permettre de mieux prédire leur phénotype.

(11)

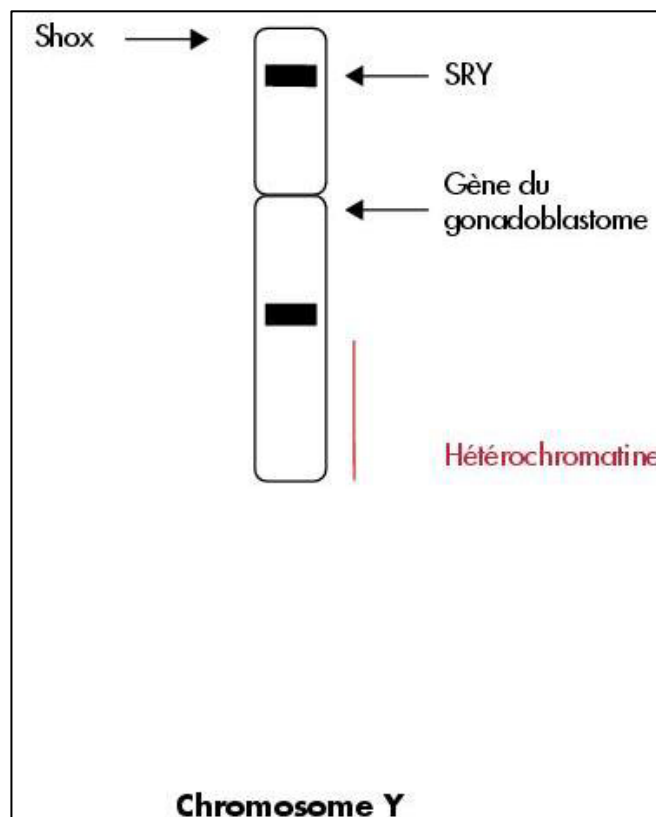
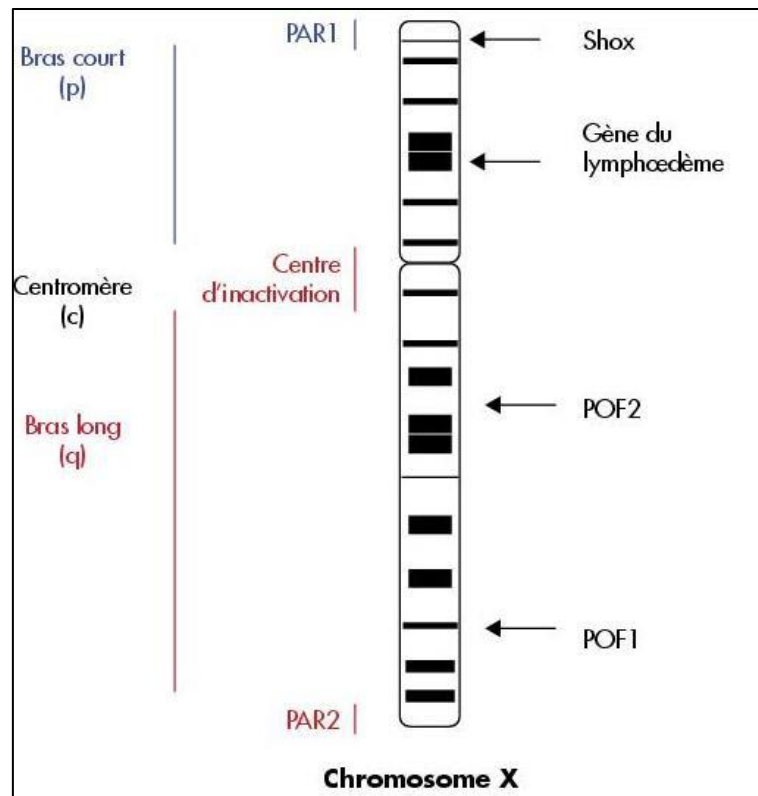


Figure 2: schéma du gène en cause du gonadoblastome (12)



**Figure 3 :Chromosome X et ces régions pseudo-autosomales(12)**

Ainsi, nous pouvons rencontrer différents type de caryotype dans le ST:

- ❖ La monosomie (45, X0) : 50%
- ❖ Les autres anomalies : 50%
  - ✓ **Les mosaïsmes numériques :**
    - 45, X0 / 46, XX
    - 45, X0 / 47, XXX / 46, XX
    - 45, X0 / 47, XXX
  - ✓ **Anomalies du chromosome X homogènes ou en mosaïque :**
    - L'isochromosomie : duplication d'un des bras du chromosome X
      - 46, Xi(Xq)
      - 46, Xi(Xp)
        - La délétion : perte d'une partie d'un bras du chromosome X
      - 46, Xdel(Xq)
      - 46, Xdel(Xp)
        - Le chromosome X en anneau ou ring X

- 46, Xr(X)
  - ✓ **Présence d'un chromosome Y normal ou remanié de façon homogène ou en mosaïque:**
- 45, X0 / 46, XY .(12, 13)

## 2.2. Empreinte parentale

Les différentes études du phénomène d'empreinte parentale montrent que le chromosome X unique est le plus souvent (60 à 80% des cas) d'origine maternelle.(12)

Mathur et al n'avaient pas retrouvé de corrélation entre l'origine parentale du chromosome et le phénotype clinique concernant les mensurations de naissance, les anomalies cardiaques et rénales et le taux d'anticorps anti thyroïdiens. Il n'y a pas non plus de corrélation pour le degré du retard statural et des anomalies squelettiques.

Il est en revanche rapporté que les patientes dont le chromosome X normal est d'origine paternelle ont une meilleure adaptation sociale .De même, l'origine parentale du chromosome X a une importance dans le développement cognitif des patientes. En effet, les patientes Turnériennes ont des capacités cognitives modérément plus faibles que la population générale. Cela concerne essentiellement les capacités visuo-spatiales et la mémoire de travail, notamment l'arithmétique. Elles ont aussi des difficultés de concentration et d'attention, ce qui a souvent des conséquences sur leur adaptation sociale.

Skuse rapporte que ces particularités sont amplifiées lorsque le chromosome X unique est d'origine maternelle. Loesch, quant à lui, discute une diminution des capacités verbales quand X est d'origine paternelle.(6)

## 3. La description clinique :

### 3.1.Retard de croissance

Le retard de croissance c'est-à-dire la petite taille est l'une des manifestations les plus fréquentes dans le syndrome de Turner présentes dans 95% des cas. Chez 50% des filles turnériennes cette manifestation c'est installée dès la vie fœtale avec un RCIU (retard de croissance intra-utérin), plus prononcé pour la taille ( $46,8 \pm 2,5$  cm) que pour le poids ( $2820 \pm 482$  g). (10)

Ce retard se poursuit durant l'enfance avec une taille moyenne inférieure à 2 DS par rapport à la taille moyenne des filles de la même population ; il va y avoir une cassure de la courbe de croissance à l'âge de 2 ans. Cette manifestation s'aggravera à l'âge de 9 ans par une absence du pic pubertaire et est responsable d'une taille adulte spontanée aux environs de 142 cm en France (environ -20 cm de la taille moyenne des femmes). Il faut suspecter un ST pendant l'enfance devant toute fille dont la taille ne correspond pas à la taille familiale. La taille finale spontanée est variable, avec des extrêmes allant de 136 cm à 161 cm selon les populations, et est fortement corrélée à la taille parentale.(9)

Cette réduction de la taille est due au gène SHOX (Short stature homeobox) présent dans la PAR1 du chromosome X. En effet, celui-ci code la synthèse de deux protéines appelées SHOXa et SHOXb qui vont réguler l'activité d'un certain nombre de gènes. Par cet intermédiaire, le gène SHOX intervient notamment dans la régulation de la différenciation et de la multiplication des chondrocytes responsables de l'allongement des os. Mais pour exercer pleinement sa fonction, le gène SHOX doit être présent en double exemplaire et dépourvu d'anomalie. Si cela n'est pas le cas comme dans le ST, il y aura une haploinsuffisance, c'est-à-dire que les protéines ne seront pas produites en quantité suffisante. Par ce mécanisme, la taille des os sera réduite par une fusion prématurée des cartilages de croissance.(12, 14)

En France, deux études majeures publiées en 1996 ont permis d'établir la courbe de croissance spontanée des patientes françaises avec syndrome de Turner avant 1991 : ces dernières ont l'avantage de fournir au clinicien un document de référence. Cependant, elles ne permettent pas toujours en consultations de suspecter la cause de la petite taille quand le ralentissement est tardif.(6, 9) (annexe I)

Il faut en outre prendre en considération la taille des parents : s'ils sont grands, on doit s'étonner que leur fille, au lieu d'évoluer naturellement au-dessus de la taille moyenne, se positionne en dessous : d'où l'importance du calcul de la taille cible inter parentale.

La sécrétion d'hormone de croissance et le taux d'IGF-I (insulin-like growth factor-I) sont normaux dans le syndrome de Turner.(10) d'autre cas minoritaire présente une déficit en hormone de croissance.(12)

Test de stimulation de la GH :

La figure ci-dessus montre les différents types de tests utilisés de stimulation de la GH afin de détecter un éventuel déficit en cette hormone.(15)

A noter que certains sont combinés : arginine-insuline, arginine-GHRH.			
Test	Contre-indications	Effets indésirables	Mécanisme d'action
<b>Insuline Tolerance Test (ITT) ou test d'hypoglycémie provoquée</b>	Jeune enfant, épilepsie, maladies cardiovasculaires	Hypoglycémie	Activation d'un mécanisme central neuro-endocrine hypothalamique de réaction au stress avec augmentation de la GHRH, diminution de la somatostatine et augmentation des catécholamines par activation alpha-adrénergique. Permet également de mesurer la réponse de l'axe corticotrope
<b>Test à l'arginine</b>	–	Vomissements en cas de perfusion trop rapide ou de surdosage. Risque d'acidose	Agit au niveau hypothalamique en diminuant la sécrétion de la somatostatine (la somatostatine étant le modulateur négatif hypothalamique de la GH, sa diminution entraînera un pic de GH)
<b>Test au glucagon</b>	–	Vomissements	Mode d'action peu clair et indirect. Agit par l'intermédiaire de ses produits de dégradation et stimule également l'axe corticotrope
<b>Test au GHRH</b>	Suspicion d'atteinte supra-hypophysaire	Flush	La GHRH est la neuro-hormone hypothalamique stimulant la synthèse de GH par les cellules somatotropes de l'hypophyse par l'intermédiaire de récepteurs de la GHRH. Il s'agit de la stimulation la plus puissante (avec l'ITT), mais elle ne permet pas de diagnostiquer les déficits supra-hypophysaires
<b>Test à la clonidine</b>	–	Risque d'hypotension	La clonidine est un alpha-adrénergique qui va stimuler (faiblement) la GHRH et diminuer la somatostatine

**Figure 4 : Tableau de l'ensemble des tests de stimulation de la GH(15)**

Le plus utilisée lors du syndrome de Turner est le test ITT :

- Réalisation :
  - Enfant à jeun depuis la veille, au repos depuis 15-30 minutes.
  - Injection d'insuline 0.1U/Kg.
  - Prélèvement de la glycémie et taux de GH 15 minutes avant le test, au moment de l'injection, puis toutes les 30 minutes pendant 3h .
- Contre-indications :
  - A éviter si forte suspicion de déficit en GH.
  - Age inférieur à 1 an ou poids inférieur à 10 Kg.
  - Epilepsie connue.
  - Pathologie cardiaque.
- Effets secondaires :
  - Maltolérance de l'hypoglycémie avec nausées, malaise, vomissement, hypotension, etc .

- Convulsion.(7)

Le plus souvent on note un déficit chez les turnériennes après l'âge de 9 ans .(16)

### **3.2.L'insuffisance ovarienne :**

Elle explique l'impubérisme et l'aménorrhée primaire qui ne doivent pas être à nos jours la cause des diagnostics tardives.

Chez un fœtus à caryotype normal, le nombre de cellules germinales est d'environ sept millions au cinquième mois de gestation, puis ce nombre diminue progressivement jusqu'à la ménopause. À la naissance, seulement 50 % des cellules persistent.(10)

Dans le syndrome de Turner, les ovaires se développent normalement jusqu'au troisième mois de gestation. Ensuite, probablement en absence de certains gènes de maintenance ovarienne une apoptose prématurée débute ; c'est-à-dire que l'aneuploïdie paraît responsable de la mauvaise prolifération des gonocytes ; les ovaires ont un nombre réduit de follicules primordiaux et le stroma ovarien devient fibreux donnant un aspect dit en bandelette résiduelle (steak gonade).(9, 17)

Cependant les critères gynécologiques sont variables d'une turnérienne à une autre, comme on peut l'apprécier dans une étude réalisée en Portugal sur 79 turnériennes. Dans celle-ci, la majorité de ces patientes (74,7%) avait une insuffisance ovarienne et nécessitait une induction pubertaire par un traitement hormonal substitutif (THS). Alors que les 25,3% restantes présentaient une puberté spontanée avec ménarche. Mais il n'est pas garanti que la puberté continue à se dérouler normalement. En effet, elle est variable, ralentie ou incomplète avec des règles pouvant être irrégulières et cesser dans un deuxième temps (aménorrhée secondaire).(12) (17)

A la puberté, cette insuffisance ovarienne est objectivée biologiquement par l'augmentation de la Follicle-stimulating Hormone (FSH) supérieure à 20 mUI/ml et de la Luteinizing Hormone (LH) supérieure à 20 mUI/ml ainsi que par la diminution de l'hormone anti mullerienne (AMH), marqueur de réserve ovarienne, qui est inférieure à 8 pmol/l. Hagen et al ont évalué le taux d'AMH aux différents âges de la vie chez 926 sujets de sexe féminins en bonne santé et chez 172 filles turnériennes. Ils ont ainsi établi des fourchettes de normalité et ont montré qu'un taux inférieur à 8 pmol/l est marqueur d'insuffisance ovarienne avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 86 %.(6)

Au cours de l'étude portugaise, un dosage de la FSH chez les patientes avant l'induction pubertaire ou au premier bilan clinique pour celles présentant une ménarche a révélé que la concentration de la FSH est inversement proportionnelle à la quantité de follicules, et est plus élevée chez les turnériennes sans signe de puberté ; résultat qui va dans le sens d'une insuffisance ovarienne et qui est lié à l'absence des caractères sexuels secondaires.(12)

En analysant le caryotype des patientes, dans le groupe avec une puberté spontanée, la majorité des patientes (65%) ont une forme mosaïque avec un X intact, alors que dans le deuxième groupe 45,8% ont une monosomie. Quant aux formes avec une anomalie du X, les patientes turnériennes avec un isochromosome X qu'il soit homogène (46, Xi(Xq)) ou en mosaïque (45, X0/ 46, Xi(Xq)), ne présente pas de puberté spontanément. Il en est de même pour la patiente présentant un mosaïsme avec un chromosome X en anneau (45, X0 / 46, Xr(X)). En ce qui concerne les patientes avec des délétions du bras court ou long, elles ont ou non une puberté spontanée. Cela est probablement fonction de la zone du chromosome qui est altérée.(12)

D'autre part, on n'oublie pas de mentionner le pic de croissance pubertaire puisqu'il conditionne la taille adulte des turnériennes, il est directement corrélé à la qualité de l'induction pubertaire (traitement par œstrogènes). L'administration d'œstrogènes à faible dose à un âge physiologique (12 ans) potentialise l'effet de la GH sur la taille adulte comme le traitement par éthinylestradiol plus tardif (14 ans). De même, l'oxandrolone, qui est un traitement androgénique, a un effet positif sur la taille de filles traitées par GH. (6)

Quant à la procréation pour les adultes turnériennes ; Seules 30 à 38 % des grossesses spontanées seront à l'origine de nouveau-nés en bonne santé .On compte 27 à 38 % de fausses couches spontanées et répétées où s'intriquent probablement des causes ovulaires et utérines, 7 à 10 % de décès périnataux, et en moyenne 20 % de malformations ou d'anomalies chromosomiques, en particulier la trisomie 21 et les anomalies de l'X réalisant des transmissions du ST de mère à fille. Par ailleurs, il est rapporté une augmentation significative des hypertensions gravidiques avec pré éclampsie et éclampsie pour des grossesses DO (don d'ovocyte) chez les femmes ovarioprives, événement faisant soulever l'hypothèse d'anomalies de développement placentaire du fait de conditions atypiques d'immunotolérance de l'allogreffe liée au DO .(18)

En derniers lieu, quant aux patientes ayant un matériel chromosomique « Y » selon une étude 7 à 30% de ces dernières ont un risque de développer un gonadoblastome , tumeur

bénigne qu'avec l'âge devient maligne dans 60% des cas .c'est pour cela que ces patientes nécessitent une surveillance accrue .(12)

### 3.3. Les anomalies ostéo-articulaires

Au cours de la vie fœtale, le gène SHOX a un rôle dans la formation des os des membres supérieurs et inférieurs. Il est également impliqué dans la formation des premiers et deuxièmes arcs pharyngés qui sont des structures embryonnaires qui seront notamment à l'origine des os de la mâchoire, de l'oreille externe et moyenne. Cela explique donc la présence d'un certain nombre des signes cliniques.

#### 3.3.1. L'ostéoporose :

Une étude danoise fondée sur un questionnaire, a été menée pour évaluer le risque de fracture dans le syndrome de Turner ; incluant 322 Turnériennes et 1888 témoins dont leurs âges et prévalence géographique sont appariés aux patientes turnériennes. Cette étude a conclu à une augmentation du risque de 25%, et à la survenue d'une première fracture plus précoce dans le groupe ayant un ST(12).avec une prédominance au tiers distal du radius et du col fémoral .(10)

L'altération de la formation osseuse est due d'une part de l'anomalie du gène SHOX ; et d'autre part de l'insuffisance en œstrogène impliqué par trois mécanismes:

- L'augmentation de la concentration de l'œstrogène lors de la puberté amplifie l'action des ostéoblastes au niveau du périoste (l'épaisseur de l'os).
- L'œstrogène amplifie les pics de GH et augmente même leur fréquence par 2 voire 3 .ainsi la sécrétion de l'IGF 1 est stimulée par l'œstrogène.

Syndrome de Turner → √ œstrogène → ostéopénie

- L'œstrogène régule indirectement le Calcium ( $Ca^{2+}$ ) soit en augmentant la sensibilité intestinale au calcitriol soit en augmentant la réabsorption tubulaire du  $Ca^{2+}$ .(12, 19)

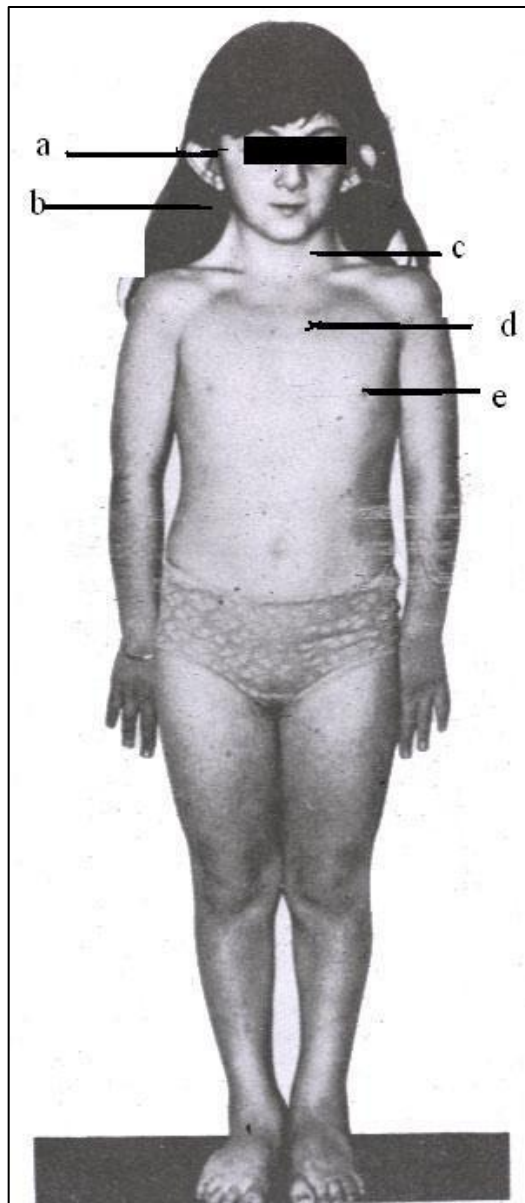
Pour les turnériennes, le traitement par GH favorise l'augmentation de la densité osseuse ; par contre la plaque de croissance est dysplasique par perte de l'alignement des travées de chondrocyte. L'épaisseur corticale ainsi que la densité minérale osseuse corticale sont diminuées .(6)



### 3.3.2. Cervico-faciales

De multiples anomalies ont été décrites dans le cadre du syndrome de Turner :

- Un cou court avec, dans un quart des cas, un pterygium colli: hyper laxité cutanée des faces latérales du cou secondaire au lymphœdème néonatal.
- Une implantation basse des cheveux sur la nuque qui est assez fréquente, elle concerne un tiers des patientes.
- Des anomalies oculaires.
  - Orientations anti mongoloïdes des fentes palpébrales.
  - Ptosis.
  - Epicanthus.
  - Hypertélorisme.
- Des anomalies de la région bucco-pharyngée.
  - Palais ogival.
  - Microrétrognathisme.
  - Fente palatine ou vélopalatine : cette pathologie est classique dans le syndrome de Turner, mais peu fréquente dans sa forme totale ; elle nécessite une prise en charge chirurgicale et orthophonique.
  - Fente sous-muqueuse, luvette bifide dans 15 % des cas ; il est important de repérer cette pathologie en raison de la contre-indication relative à l'adénoïdectomie et à l'amygdalectomie.(6, 7, 10, 20, 21)



A : oreilles mal  
ourlées ou décollées bas  
implantées

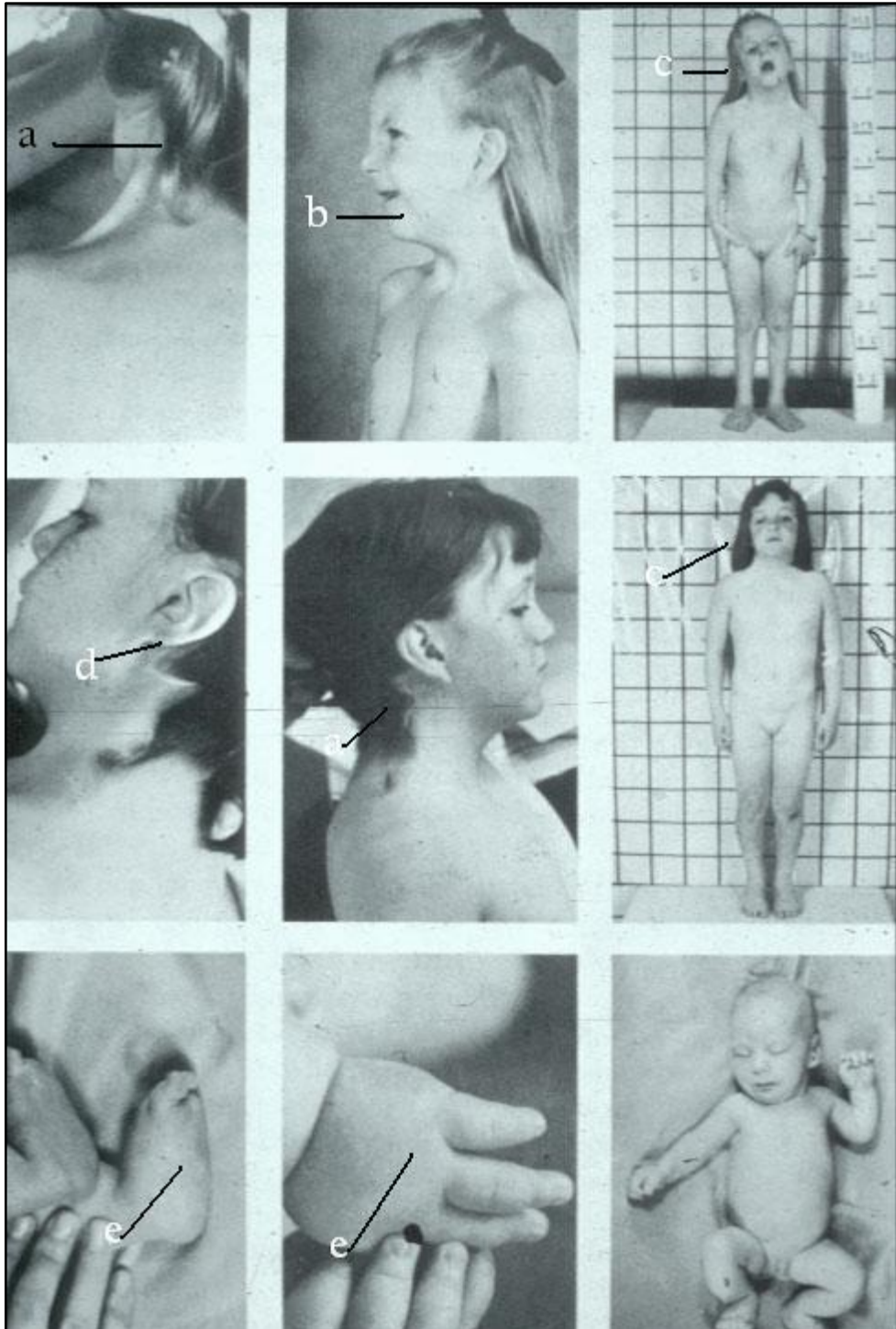
B : basse  
implantation des cheveux

C : cou court

D : thorax en  
bouclier

E : mamelons  
écartés

**Figure 5: le syndrome dysmorphique chez une patiente turnérienne(10)**

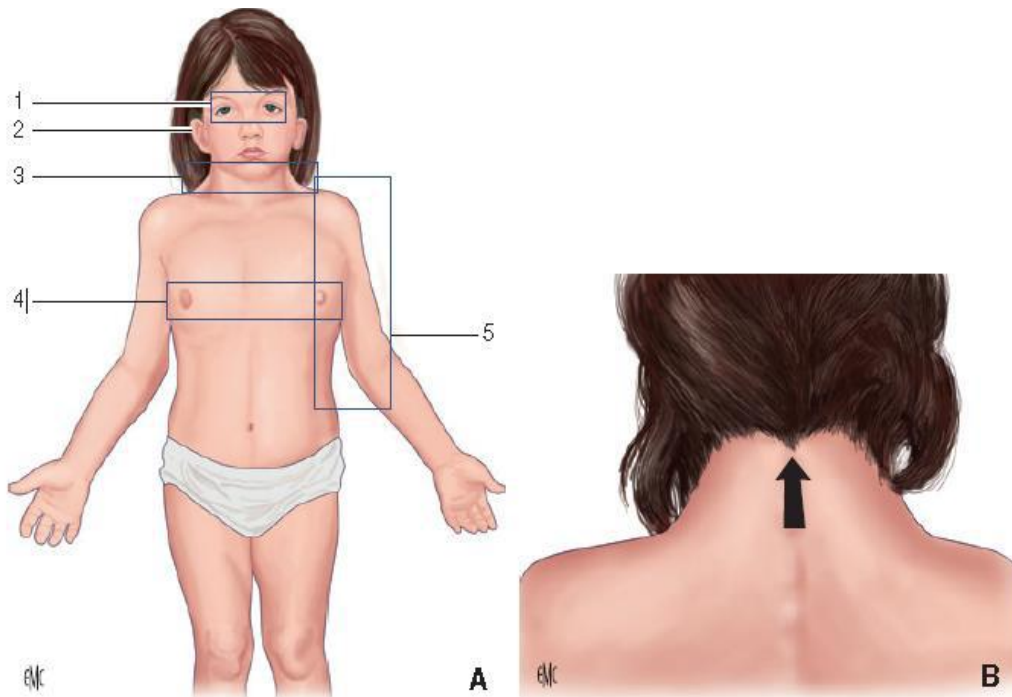


**Figure 6: les signes dysmorphiques chez les patientes turnériennes**

a : implantation basse des cheveux, b : Visage triangulaire avec hypoplasie du maxillaire inférieur, voûte palatine ogivale, c : retard statural, d : oreilles mal ourlées ou décollées, e : œdème des mains et des pieds.(10)

### 3.3.3. Membres supérieure et inférieur

- ✓ Au niveau des membres supérieurs :
  - Cubitus valgus qui est une déviation de l'avant-bras vers l'extérieur observée dans la moitié des cas.(12)
  - Présence du signe d'ALCHIBALD : c'est la brièveté du 4ème métacarpien qui est présente dans la moitié des cas dès la naissance. (7, 12) (Annexe II)
  - Une déformation de MADELUNG : pas très fréquente, la longueur du radius est anormale ; il devient court et incurvé.(4, 10, 12)
  - Une subluxation postérieure du cubitus, autrement dit une partie du cubitus n'est plus logée dans l'articulation du poignet. Cette malformation donne un aspect triangulaire du carpe (os du poignet).(12)
- ✓ Au niveau des membres inférieurs :
  - Genu valgum : déviation du tibia vers l'extérieur donnant l'aspect des jambes en X.(12)
  - Signe de KOSOWICZ : il est observé surtout à l'âge de 7 ans ; caractérisé par un abaissement du plateau tibial, il est légèrement oblique en bas et en dedans et déborde la métaphyse sous-jacente.(4, 10)
    - Autres anomalies squelettiques : L'examen radiologique montre :
      - ▶ Une transparence excessive du squelette sans fracture.
      - ▶ Une hypoplasie de la 1ère vertèbre cervicale.
      - ▶ Une inégalité de croissance des plateaux vertébraux dorsolombaires.
      - ▶ Un retard de croissance du maxillaire inférieure.
      - ▶ Une diminution de la taille de la selle turcique.
      - ▶ Une brachycéphalie. (10, 16)



**Figure 7: les dysmorphies chez les turnériennes**

A : ensemble des dysmorphies ; B : implantation basse des cheveux

1 : fente antimonogloïde, ptosis ; 2 : implantation basse des oreilles ; 3 : cou palmé ; 4 : mamelons écartés ; 5 : cubitus valgus.(12)

### 3.3.4. Du tronc

Une scoliose est retrouvée chez 10% des patientes turnériennes due au gène SHOX cité précédemment.

Les patientes peuvent avoir aussi un thorax qui est large et bombé, qualifié parfois de thorax en bouclier à l'origine d'un écartement mamelonnaire.(4, 7, 12)

### 3.4. Les atteintes des organes :

#### 3.4.1. Atteinte cardiaque :

L'atteinte du système cardiovasculaire est retrouvée chez 30% des patientes.(6, 20)

L'incidence est plus élevée en cas de monosomies 45X, plus rare (20 %) en cas de mosaïque ou d'anomalie structurale du X.(20)

En premier lieu, on cite les malformations cardiaques ; principalement la bicuspidie aortique (c'est-à-dire il y a que 2 valvules au lieu de 3) retrouvé chez 20 – 32 % des cas (12)(une étude cohorte française faite sur 233 patientes ; 16% présente bicuspidie aortique)(6), elle peut se compliquer en insuffisance ou rétrécissement aortique.(4)

La coarctation de l'aorte est retrouvée aussi chez 10% des patientes turnérienne (6.9% dans la série française(6)), qui peut se compliquer vers une dissection aortique, insuffisance cardiaque congestive et une HTA persistante .d'autres malformations sont recensé tels que : le collapsus mitral, insuffisance aortique et rétrécissement aortique .(4, 12)

Dans une étude comprenant adultes et enfants, 39% des patientes présentent une dilatation aortique (âge médian 19 ans). Elle est plus fréquente en cas de bicuspidie aortique, d'hypertension artérielle (HTA) ou d'antécédent de coarctation aortique mais peut aussi survenir en l'absence d'anomalie. Elle est un facteur de prédisposition pour la dissection aortique qui est la complication la plus sévère avec 75 % de décès à la phase aiguë. Elle est redoutée en cas d'exceptionnelle grossesse car elle peut survenir sans dilatation préalable.(6)

En deuxième lieu, on a les anomalies du tracé de l'ECG ou on retrouve des troubles de conduction et de repolarisation ainsi qu'une déviation axiale droite de l'onde T et aussi un allongement du segment QT.(6, 12)

On décrit par ailleurs une atteinte vasculaire cérébrale qui serait responsable de la mortalité de 50% des turnériennes avec un âge compris entre 6 et 13 ans.(9, 10)

Le risque d'HTA est accrue pour les patientes turnérienne et cela dès l'adolescence ; 60% des patientes adultes sont hypertendus. Dans 20% des cas l'HTA est secondaire à des cardiopathies et des néphropathies.(6, 12)

- ✗ Ces anomalies ne sont pas toujours présentes ou détectées à la naissance ou dans l'enfance d'où la nécessité d'un suivi cardiologique et échocardiographique régulier, tous les 5 ans en l'absence d'anomalie au diagnostic, selon le PNDS.
- ✗ Certaines anomalies peuvent être détectées en anténatal et constituer un signe d'appel échographique.
- ✗ Les études rétrospectives ne montrent pas d'effet délétère cardiologique du traitement par hormone de croissance, en particulier sur la dilatation aortique.(6)

### 3.4.2. Atteinte néphrologique :

Le syndrome de Turner augmente le risque de malformations rénales. En fait, des anomalies rénales sont retrouvées chez environ 30 % des patientes, neuf fois plus que dans la population générale. la plus part du temps ils sont détectés fortuitement à raison de la conservation de la fonction rénale normale.(10, 12)

- Anomalies rénales majeures : (7, 9, 10)
  - Rein en fer à cheval (10 à 16% en cas de syndrome de Turner alors que moins de 0,8% chez sujets normaux).(6, 12) .
  - Ectopie rénale.
  - Agénésie rénale.
  - Rein multi kystique.
  - Sténose de la jonction pyélo-urétrale.
- Anomalies mineures : (9, 10)
  - Duplications de la voie excrétrice.
  - Malformations rénales.
  - Anarchie calicelle avec ou sans dilatation.

### 3.4.3. Atteinte hépatique :

Augmentation de la prévalence de l'altération de la fonction hépatique dans la population Turnérienne qui s'apprécie par une concentration anormale des transaminases (ASAT,ALAT) la  $\delta$ -glutamyl-transférase ( $\delta$ -GT) et les phosphatases alcalines (PAL), chez 20-80% des patientes , la valeur est autant plus élevée que l'âge est avancé .(6, 10, 12)

La sténose hépatique dont la plus fréquente est la non alcoolique NASH ; c'est l'accumulation des lipides dans le foie qui peut induire une stéatohépatite . (22)

La stéatose hépatique serait corrélée à une quantité élevée de cholestérol total, de triglycérides et d'apolipoprotéines a et b, à un poids corporel et un IMC (Indice de Masse Corporelle) important. Ainsi, il semblerait que l'origine de ce symptôme soit un syndrome métabolique avec une perturbation de la sécrétion d'insuline, un diabète, ainsi qu'un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> fréquemment rencontrés dans le ST.(22)

Pour les modifications architecturales du foie on note l'hyperplasie nodulaire régénérative (NRH) et focale (FNH) ; à côté de la cirrhose qui est 5 fois plus fréquentes que pour la population générale.(22)

Enfin les atteintes des voies biliaires il y a les cholangites sclérosante et les calculs biliaires intra hépatique qui peuvent engendrer une cholestase ; semblent aussi liée à des phénomènes auto-immun au cours du ST (12).l'acide ursodesoxycolique est indiqué en cas de cholestase.(6)

Le facteur incriminé dans les troubles hépatiques chez les turnériennes est le traitement oestrogénique à raison de son hépatotoxicité ; sans que cela soit clairement démontré. Cette hypothèse est soutenue par plusieurs études ( WENNE 19993 ;SALERO 1999 ; TOUBLANC 1997) qui ont observé une perturbation du bilan hépatique dès l'instauration du traitement hormonale substitutif (œstrogène ; oxandrolone ).(20)

**3.4.4. Atteintes ophtalmiques :**

63% des patientes turnérienne on des anomalies ophtalmiques dues au lymphœdème congénitale.

**Tableau I : Les différentes atteintes ophtalmiques**

Atteintes communes (>25%)	Atteintes Peu fréquentes (5-25%)	Atteintes rares (<5%)
- Amblyopie	- Ptosis	- La cataracte présénile
- Strabisme	- Epicanthus	- Le glaucome
- Troubles de l'accommodation	- Hypertélorisme	congénital
- L'insuffisance de convergence .	- Fentes palpébrales antimongoloïdes	- Sclérotiques bleues .
	- Carence en rouge-vert (incidence mâle), Nystagmus.	



Aussi d'autres cas sporadiques ont révélé les anomalies suivantes : Lymphœdème conjonctival, Le kératocône, Dysgénésie du segment antérieur, Lenticône antérieur, Une néovascularisation rétinienne, Membrane néovasculaire choroïdienne, Décollement de la rétine.(23-25)

### 3.4.5. Atteintes otologiques :

Les problèmes otologiques survenant dans le syndrome de Turner ont longtemps été sous-estimés. Ils concernent les trois parties de l'oreille et leur retentissement sur la qualité de vie des patientes est important.(26)

Il a été observé que le risque de présenter une perte d'audition est plus élevé chez les patientes avec une monosomie et un isochromosome 46, Xi(Xq) que chez les patientes mosaïques, plus le taux de cellules 45, X0 est important, plus les problèmes auditifs sont sévères (12); le risque est aussi plus fréquent quand l'X est d'origine paternelle(20). Des observations suggèrent que les anomalies auditives sont associées à des gènes localisés sur le bras court p, comme le gène SHOX, et que ces symptômes seraient résultants du retard de croissance.(12)

- Oreille externe : malformation présente chez 34% des patientes ; une anomalie malformative du pavillon et une anomalie de la position (implantation basse ) chez 30 -50 % des patientes.(9, 10, 26)
- Oreille moyenne : En fonction des études, 25 à 87 % des petites filles présentent des otites moyennes aiguës récidivantes, et une otite séreuse évoluant vers une otite moyenne chronique avec séquelles tympaniques à type de rétraction, perforation ou cholestéatome ; Toutefois, ces problèmes disparaissent avec la croissance, laissant des séquelles au niveau de l'oreille moyenne, responsables de surdités de type transmissionnel ou mixte.(26)

Les causes sont inconnues mais le retard de croissance de l'os temporal et l'altération de la position de la trompe d'Eustache peuvent en être la cause.(10)

- Oreille interne : Dans une série de 44 patientes (âge moyen : 45,5 ans) citée par A. Serra et al., 27 % portaient une prothèse auditive ; selon d'autres études 64 à 91% des turnériennes ont un déficit auditif plus au moins important ; elle se manifeste par une d'une hypoacousie de perception qui débute dans l'enfance entre 5 à 9ans.l'intensité et la prévalence de cette dernière augmente avec l'âge .(9, 26)

Le seul traitement préventif de la surdité dans le syndrome de Turner est celui des otites séreuses dès l'enfance et la prévention des séquelles tympaniques. Il n'existe à ce jour aucun traitement susceptible de prévenir l'apparition de la surdité de perception.(26)

### **3.5. Anomalies cutanées :**

En plus de cutis laxa (l'effet de la peau flasque accompagné de grand plis) ;il faut surtout insisté sur la valeur d'orientation de la constatation d'un grand nombre de nævi (tumeurs cutanée bénigne constitué d'amas de mélanocyte )on compte 115 chez les patientes turnérienne contre 20 à 40 chez la population normal(12). Le nombre, la taille et la distribution sont surveillés .(27)

L'attention a été attirée sur l'extension de ces nævi suite au traitement par l'hormone de croissance, sans qu'apparaissent les signes de malignité. la propension aux cicatrices chéloïdes est aussi à prendre en considération .(12, 27)

Les ongles sont petits et hyperconvexes avec un risque d'ongle incarné. (27)

Il peut être retrouvé dans le ST des atteintes dermatologiques d'origine auto-immune telles que le psoriasis le vitiligo ou bien une alopecie (chute localisée ou diffuse des cheveux). (12)

En raison de ces manifestations dermatologiques, il est recommandé d'avoir une visite annuelle chez un dermatologue.

### **3.6. Les atteintes du système digestif :**

- Les patientes turnériennes font preuves d'atteinte par les maladies intestinales inflammatoire (MII) ; la rectocolite ulcéro-hémorragique et la maladie de Crohn, ces dernières sont recensé deux fois plus chez les patientes avec un ST.(selon Gravholt )(6).Elles touchent d'avantage les patientes ayant une isochromie iXq qui représente 60% des cas de MII dans un contexte de ST.les causes auto-immun sont les plus incriminé .(12)
- La maladie cœliaque :Elle est 11 fois plus fréquente chez les turnériennes .(11)Bonamico et al retrouvent une prévalence de 6,4 % de la maladie cœliaque parmi 389 patientes âgées de 7 à 38 ans . L'existence de formes asymptomatiques

impose de réaliser un dépistage tous les 2 ans au-delà de 4 ans, par dosage des Ac antitransglutaminase(6) ; la maladie est déclenchée par un Ag alimentaire ; la gliadine de gluten .l'atrophie vilositaire est présente dans 60% à côté de l'anorexie recensé chez 28% des patientes .(28)

- la HAS recommande d'effectuer un dépistage par coloscopie à partir de l'âge de 45 ans, et de la refaire tous les 5 ans en l'absence d'anomalie.(29)
- A noter aussi un dysfonctionnement oro-moteur chez les nourrissons .En effet, les nourrissons ont du mal à s'accrocher à la tétine ou au mamelon, avec également une faible étanchéité des lèvres entraînant un écoulement constant de lait en dehors de la bouche du bébé ;Cela est dû à une hypotonie des lèvres et des joues de plus d'une succion lente (d'après une étude faite sur 10 nourrissons avec ST et 20 nourrissons témoin).(12)

### 3.7.Les maladies endocriniennes

#### 3.7.1. Dysthyroïdie :

La thyroïdite est 7 fois plus fréquente chez les patientes atteintes de ST, au stade d'anticorps antithyroïdiens positifs ou bien clinique (30 %)(11). Une autre étude faite sur 5 ans et sur 91 turnériennes et 221 témoins révèle une atteinte d'hypothyroïdie chez 25% des patientes turnérienne contre 2% chez la population témoin ; parmi les turnérienne qui ont une hypothyroïdie43% ont un titre d'anti-corps antityroperoxydase (Anti-TPO). A l'issue des 5 ans de suivi, 11 patientes turnériennes ont développé une hypothyroïdie. Cela montre que le risque augmente avec l'âge(30). L'hypothyroïdie serait plus fréquente en iso chromosome 46, Xi(Xq).(31)

L'information des patientes sur l'observance du traitement par L-thyroxine et sur la surveillance de ce dernier est importante. (4)

Enfin, vu l'augmentation de l'incidence des anomalies thyroïdiennes il est impérative de les dépister chez toutes les patientes dès que le diagnostic est posé , c'est pour cela que Le PNDS prévoit un contrôle du bilan thyroïdien et des anticorps tous les 2 ans à partir de 4 ans si les Ac sont négatifs et tous les ans si ils sont positifs.(6)

La figure ci-dessus montre les résultats d'une étude rétrospective descriptive des dossiers de 53 patientes souffrant du syndrome de Turner âgées en moyenne de 16 ans ,suivies au service d'endocrinologie de Sfax, Tunisie entre 1995 et 2020 .(32)

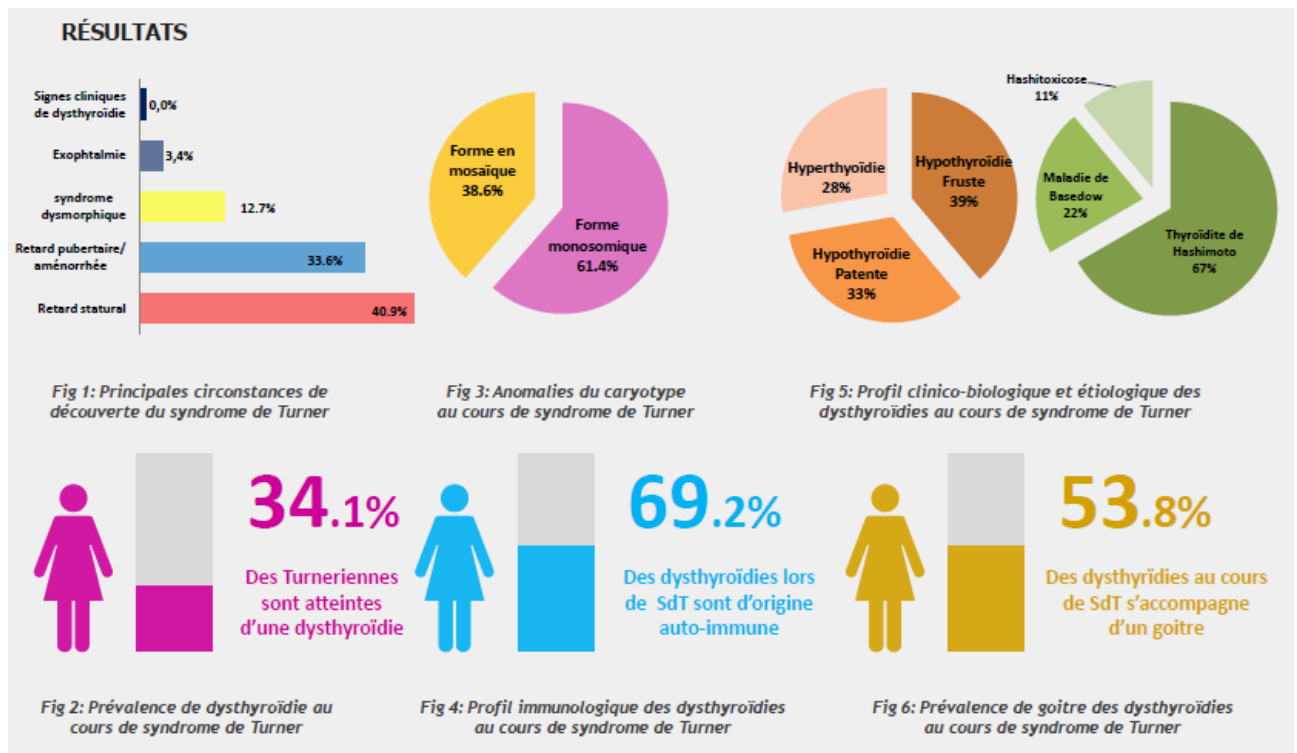


Figure 8: résultat d'étude des dysthyroïdie en Tunisie(32)

3.7.2. Diabète sucré :

Les recherches sur la tolérance glucidique ont prouvé la présence d'un risque accru de développement d'intolérance au glucose et du diabète, indépendamment du traitement par l'hormone de croissance (GH) ou les œstrogènes. Le diabète de type II est 2 à 4 fois plus fréquent chez les turnériennes que chez la population générale et se développe chez les jeunes adultes. L'intolérance au glucose est plus fréquente et apparaît avant tout traitement hormonal substitutif, peut-être dans l'enfance. Elle ne semble pas avoir une liaison étroite au caryotype. Des études montrent des défauts métaboliques précoces associés à une diminution de la sensibilité à l'insuline et à une hyperinsulinémie, non liés à l'indice de masse corporelle. Cependant, l'obésité, une complication fréquente du syndrome de Turner, aggrave l'insulinorésistance. La thérapie GH peut également augmenter l'hyperinsulinémie, cependant, cet effet est généralement réversible après 6 à 12 mois d'arrêt du médicament traité. Cicognani et al. ont montré une prévalence d'intolérance au glucose de plus de 34 % chez des jeunes filles ayant un syndrome de Turner. Wilson et al. rapportent également une augmentation des valeurs glycémiques durant l'hyperglycémie provoquée par voie orale comparativement au groupe contrôle avec une prévalence de 15 % d'intolérance au glucose dans la cohorte de patientes.(20)

De plus, il a été noté une fréquence plus élevée de la présence d'anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase) dirigés contre une enzyme présente dans l'ensemble de l'organisme mais notamment dans le pancréas qui contient les cellules  $\beta$  produisant l'insuline.(33)

### **3.8.Le profil neuropsychologique**

Si l'intelligence est normale chez la majorité des patientes, environ 10% présentent un retard mental, dans la plupart des cas associé à un caryotype présentant un X en anneau ; ces dernières nécessitent une scolarité spéciale, une aide durant la vie adulte.(12)

Les performances verbales sont normales, mais on observe dans 70% des cas des difficultés d'orientation spatio-temporelle, de coordination motrice, de compréhension mathématique. Il peut également exister des difficultés de mémorisation et d'attention.(34, 35)

On observe souvent des difficultés à entrer en relation avec des amis et de mener une vie sexuelle normale, une tendance à l'anxiété et à une sous-estimation de soi pouvant aller jusqu'à la dépression.(10)

Malgré ces troubles, 33 à 35% d'entre-elles suivent des études supérieures et s'orientent le plus souvent vers le domaine médical ou l'enseignement. En revanche, une majorité aurait un poste pour lequel elle serait surqualifiée.(12)

Les facteurs intervenant dans la survenue des altérations psychologiques n'étaient pas très bien élucidés à cause des différences de taille, poids, et fonction ovarienne chez ces patientes.(9)

## **4. Diagnostic :**

### **4.1.La réalisation du caryotype :**

C'est l'examen de référence pour le diagnostic du syndrome de Turner

D'abord pour le prélèvement les cellules prise sont :

- Avant la naissance :
  - Les amniocytes
  - Cellules trophoblastes
  - Lymphocytes T du sang fœtal

- A la naissance : lymphocyte T du sang périphérique

Il doit contenir 30 cellules ou au moins 20 cellules .(29)

Ensuite pour les étapes d'obtention du caryotype :

- Les cellules sont cultivées pendant 48 à 72 heures avec un agent mitogène, la phytohémagglutinine, stimulant la prolifération des lymphocytes T. Ce temps est augmenté pour les prélèvements fœtaux.
- La division cellulaire est arrêtée au stade de métaphase afin de permettre l'observation des chromosomes.
- La colchicine est ajoutée comme inhibant de la polymérisation de la tubuline empêchant ainsi la formation du fuseau mitotique.
- Un choc hypotonique est provoqué pour altérer les membranes cytoplasmiques et nucléaires.
- Puis la mise en suspension dans une solution de fixation. Quelques gouttes de la préparation sont déposées en les laissant tomber, leur chute entraînant la destruction des membranes fragilisées et libérant les chromosomes.
- Les chromosomes subissent des techniques de marquage ou banding permettant l'apparition d'une alternance de bandes claires et foncées horizontales. Elles définissent ainsi des régions et sous-régions.
- Les paires de chromosomes sont classées par taille décroissante et en fonction de la position du centromère grâce à un programme informatique.(36)

Et c'est ainsi qu'on obtient le caryotype pour pouvoir détecter les anomalies de nombres ou de structures .(10)

- ✘ En cas de monosomie, des examens complémentaires sont réalisés. Un marquage par FISH (fluorescence par hybridation in situ) est effectué sur 100 à 200 cellules à la recherche d'une forme mosaïque qui n'aurait pas été détectée lors de la réalisation du caryotype. De même, une analyse par FISH (fluorescence in situ hybridation) ou PCR (polymerase chain reaction) est également faite afin de détecter la présence éventuelle de matériel Y en cas de signes de virilisation ou si le caryotype contient un fragment de chromosome d'origine inconnue.(12)

## 4.2. Les signes d'alerte amenant au diagnostic :

Tableau II: les signes alarmant au diagnostic du ST(6, 10, 12)

Période de la vie	Signes alarmant au diagnostic
<b>Anténatal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Nuque épaisse (augmentation de la clarté nucale)</li> <li>☐ Hygroma kystique</li> <li>☐ Anasarque (œdème généralisé)</li> <li>☐ RCIU</li> <li>☐ Malformations rénales et cardiaques</li> <li>☐ Brachycéphalie</li> <li>☐ Une anomalie du volume du liquide amniotique (poly- ou oligohydramnios)</li> </ul>
<b>A la naissance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ La taille se situe entre 48 et 50 cm avec un surpoids relatif.</li> <li>☐ Lymphœdème des extrémités.</li> <li>☐ Excès de peau au niveau de la nuque</li> <li>☐ Anomalies morphologiques typiques</li> <li>☐ Anomalies cardiaques</li> </ul>
<b>Enfance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Retard de croissance supérieur à 2 DS (cassure de la courbe)</li> <li>☐ Otites fréquentes</li> <li>☐ Découverte d'une coarctation de l'aorte</li> <li>☐ ptérygium colli,</li> <li>☐ lymphoedème des mains et des pieds</li> <li>☐ nævi cutanés</li> <li>☐ une basse implantation des cheveux avec distension de la peau du cou siège de multiples replis horizontaux</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Retard de croissance</li> <li>☐ Retard ou stagnation pubertaire</li> <li>☐ Aménorrhée primaire ou secondaire</li> <li>☐ Elévation du taux de FSH et LH</li> </ul>
<b>Adulte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Idem pour l'adolescence +hypofertilité ou fausses couches à répétition</li> </ul>

### **4.3.L'âge et les circonstances du diagnostic :**

Les seuls symptômes quasiment constants du ST étant la petite taille et l'insuffisance ovarienne, il existe un retard dans le diagnostic. En effet, en postnatal le diagnostic est posé dans 15% des cas à la naissance, dans 21% des cas pendant l'enfance, dans 26% au cours de l'adolescence et dans 38% à l'âge adulte.(37)

Une étude menée au Danemark sur une période de 30 ans a calculé un âge moyen de diagnostic de 15,1 ans. Cependant, celui-ci aurait depuis, tendance à diminuer. De plus, le diagnostic est réalisé en moyenne 5,3 ans après que la courbe de croissance décline en dessous du 5ème percentile. (38)

En revanche, le diagnostic est réalisé plus tôt chez les patientes ayant un caryotype 45, X0 étant donné qu'elles présentent des manifestations plus importantes que dans les autres caryotypes.

En effet en cas de monosomie pure, le diagnostic est posé plus fréquemment avant l'âge de 1 an du fait de la présence d'un lymphœdème, d'une cardiopathie ou d'un syndrome dysmorphie. (39)

### **4.4.Les examens complémentaires :**

- A. La biologie : met en évidence une insuffisance ovarienne primitive hypergonadotrophique .(40)
- B. L'échographie : elle n'est pas indispensable ; elle permet de d'apprécier la présence ou l'absence des ovaires ainsi que l'état de l'utérus. (41)
- C. La cœlioscopie : Elle n'est pas nécessaire pour le diagnostic, mais si elle est effectuée, elle permet d'une part de visualiser directement le tractus génital interne, et permet aussi de pratiquer des biopsies de l'ovaire.(9)

### **4.5.Diagnostic différentiel :**

Il doit être fait avec les 2 syndromes suivants :

- ✓ Syndrome de NOONAN.(42)
- ✓ Syndrome de Kabuki ou syndrome de Nikawa-Kuroki.(43)



## 5. Traitement

### Hormone de croissance : voir chapitre II

#### 5.1. Traitement substitutif hormonale

Le THS est conçu pour féminiser les jeunes filles Turnérienne tout en atteignant une densité de minéralisation osseuse (DMO) normale et en réduisant le risque cardiovasculaire. Il est instauré à la puberté normale, vers 12-13 ans et/ou si l'âge osseux du patient est supérieur ou égal à 11 ans.(7)

Principalement, il s'agit d'une administration des œstrogènes sous forme d 17- $\beta$ -œstradiol. La dose initiale habituelle est de 0,2 mg par jour pendant au moins 2 ans pour permettre le développement mammaire et utérin sans maturation osseuse excessive, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par GH. C'est pourquoi certains spécialistes préfèrent prescrire des œstrogènes après un an de traitement par hormone de croissance recombinante en cas de diagnostic tardif. Lorsque la vitesse de croissance est inférieure à 2 cm par an, la dose de 17- $\beta$ -œstradiol est progressivement augmentée à 2 mg par jour tous les 6 mois. Si le développement mammaire n'est pas accès avancé après 3 mois, la dose peut être augmentée plus rapidement. De plus, l'œstrogénothérapie peut être raccourcie à 6 mois si le diagnostic est posé après la puberté. (29)

Après deux ou même trois ans d'œstrogénothérapie, un progestatif est introduit en plus du 17- $\beta$ -œstradiol. Ceci est possible dès que la dose d'œstrogène atteint 0,8 mg/jour ou la survenue de métrorragie sous 17- $\beta$ -œstradiol. La progestérone permet d'obtenir les menstruations. L'œstrogénothérapie se poursuivra au moins jusqu'à l'âge biologique de la ménopause (environ 50 ans). (29) (Annexe II)

ce traitement est nécessaire pour maintenir une minéralisation osseuse et une vie sexuelle normale.(44)

- ✘ On a recours de préférence à la progestérone naturelle (Duphaston®, Utrogestan), plutôt qu'aux progestatif de synthèse de type pregnane.(10)
- ✘ Il est préférable d'utiliser les œstrogènes naturels par voie transdermique, percutané ou per os, que les œstrogènes de synthèse(45, 46); cela permet de ne pas augmenter le risque d'apparition de cancers hormonaux dépendant, notamment celui du sein et de l'endomètre.(47)

✗ Les effets sur la fonction hépatique, l'hypertension, le cancer et le risque d'obésité chez ces patients sont incertains et nécessitent une surveillance régulière.(44)

✓ l'œstrogène n'interfère pas avec le métabolisme de la GH lors de l'administration d'une dose faible d'œstrogène.(48)

Dans le ST, le retentissement ovarien est variable et se manifestera de manière plus ou moins différée dans le temps. Quelques grossesses spontanées ont été décrites (2 -5% des patientes), mais la plupart de celles rapportées ont été obtenues par AMP-DO (don d'ovocytes). Dans tous les cas, il s'agit de grossesses à haut risque (30 -40 % aboutissent à des fausses couches) nécessitant une information des patientes, une prise en charge spécialisée multidisciplinaire, un bilan préconceptionnel précis, en particulier sur le plan cardiovasculaire, une surveillance adaptée pendant et après la grossesse.(18, 20)

## 5.2.Prise en charge des anomalies courantes chez les patientes turnériennes

### 5.2.1. Dysthyroïdie :(29, 49)

**Tableau III: tableau de la prise en charge de la dysthyroïdie.**

Dépistage	Traitements
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosage TSH et/ou T4L et Anti-TPO.</li> <li>• Eco-thyroïdienne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement substitutif par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie ; 1 prise /jour à vie, il a la meilleure observance</li> </ul>

### 5.2.2. Maladies cœliaque (29, 50)

**Tableau IV: tableau de la prise en charge de la maladie cœliaque**

Dépistage	Traitements
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche des Ac Anti-transglutaminase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Régime sans gluten a vie</li> </ul>

**5.2.3. Otites(12)**

- Traitement : antibiotique +antalgique +antipyrétique.
  - 1<sup>er</sup> intention : paracétamol
  - 2<sup>ème</sup> intention : aspirine + ibuprofène
- Traitement antidouleur pour les otites : l'acide niflumique ou l'acide tiaprofénique
- Appareille auditif adapté en cas d'hypocauste.

**5.2.4. Diabète(29, 51, 52)**

(Annexe IV)

**Tableau II: tableau de prise en charge du diabète**

Dépistage	Traitements
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche des ATCD familiaux</li> <li>• Glycémie à jeun</li> <li>• HbA1C (avant traitement par GH avant 10 ans)</li> <li>• Hyperglycémie provoquée par voie oral HGPO (avant traitement et en cas de grossesse)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesures hygiéno-diététique</li> <li>• Insulinothérapie et/ou antidiabétique oraux selon le type de diabète.</li> <li>• Mesure trimestrielle de HbA1c pour apprécier l'efficacité du traitement</li> </ul>

**5.2.5. Atteintes cardiaque :**

En cas d'HTA :  $\beta$ -bloquant ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC ; les inhibiteurs calcique ICC sont à éviter car il majore la dilatation aortique et possibilité d'apparition de lymphœdème. (29)

Une publication met en évidence le rôle des  $\beta$ -bloquant sur la prévention de la dilatation aortique

Le pharmacien d'officine a son rôle ici pour détecter l'éventuelle contre-indication pour chaque cas.(12)

- **Dyslipidémie** : Une augmentation du cholestérol total, et notamment du HDL (High-Density Lipoprotein) et du LDL (Low-Density Lipoprotein) cholestérol a été observé chez des patientes à partir de l'âge de 11 ans. De même, le ST augmenterait également la fréquence de l'hypertriglycéridémie. Cependant, contrairement au THS, le traitement par GH permet d'améliorer le bilan lipidique en augmentant le HDLc et en diminuant le LDLc. (29, 47)
- ✗ L'ostéopénie retrouvée au cours du syndrome de Turner implique un régime adéquat avec des apports en calcium, vitamine D et un exercice physique régulier pour favoriser le renouvellement osseux ainsi qu'une exposition au soleil d'au moins 15 minutes par jour des avant-bras et du visage ; est recommander.(53, 54)

### 5.3.La prise en charge psychologique :

Les jeunes Turnériennes et leurs parents s'inquiètent non seulement de l'avenir somatique des filles (taille et puberté), mais aussi de leur intégration sociale, de leur scolarité, de leur vie professionnelle, sociale et affective. C'est pour cela la HAS recommande de mettre en œuvres les tests psychologiques pour dépister les troubles neurocognitifs dès l'âge de 4-5ans ou avant.(29, 55)

- Les troubles de la mémorisation s'améliorent sous traitement oestrogénique ainsi que l'estime de soi et l'insertion sociale.(10, 56)
- Proposer la chirurgie plastique (pour le syndrome dysmorphique) afin d'améliorer la qualité de vie de la patientes.(29)
- La participation à une association de patientes peut être un soutien utile. (29)

# **CHAPITRE 2 : L'HORMONE DE CROISSANCE**

## 1. Rappel

L'hormone de croissance (ou somatotrophine, somatotropine ou somatropine) est une hormone synthétisée, stockée et sécrétée par les cellules somatotropes du lobe antérieur de l'hypophyse, Elle constitue 10% du poids sec de cette glande.(57)

Son action principale est la stimulation de la croissance du squelette et des tissus mous chez les humains et les autres vertébrés, sa demi-vie est de 20 à 30 minutes.

Les effets peuvent être divisés en deux grandes catégories :

Ceux associés à la croissance, qui sont indirects puisqu'ils passent par l'intermédiaire de l'IGF1 (insulin growth factor 1) et les effets associés au métabolisme des glucides et des lipides, qui semblent être directs et mettent en jeu les récepteurs de la GH dans les tissus cibles.(58)

## 2. Du gène à l'hormone :

### 2.1.Le gène de la GH :

L'expression de l'hormone de croissance se fait par deux gènes localisés sur le Chromosome humain 17, il existe 2 isoformes de la hGH-N de 20 et 22 kDa .

La hGH-N de 22 kDa représente la forme majoritaire de l'hormone exprimée et constitue 90% des ARNm codant pour la GH dans l'hypophyse. (59) La forme de 20 kDa qui est la forme minoritaire de l'hormone de croissance est identique à celle de 22 kDa, délaîtée des résidus aminés 32-46 de l'exon 2. Le gène hGH-V quant à lui est transcrit puis exprimé par le placenta où le produit protéique de 22 kDa est sécrété durant la gestation.(60)

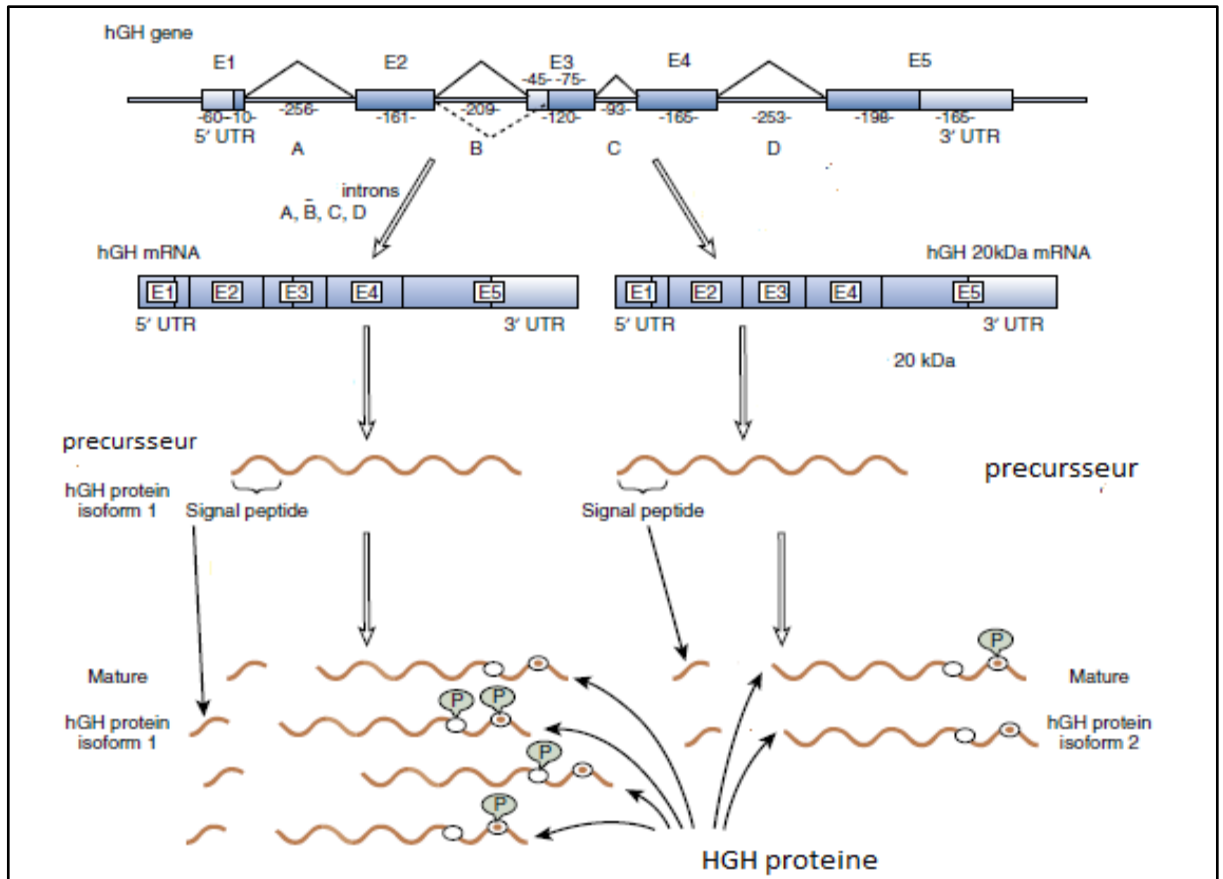
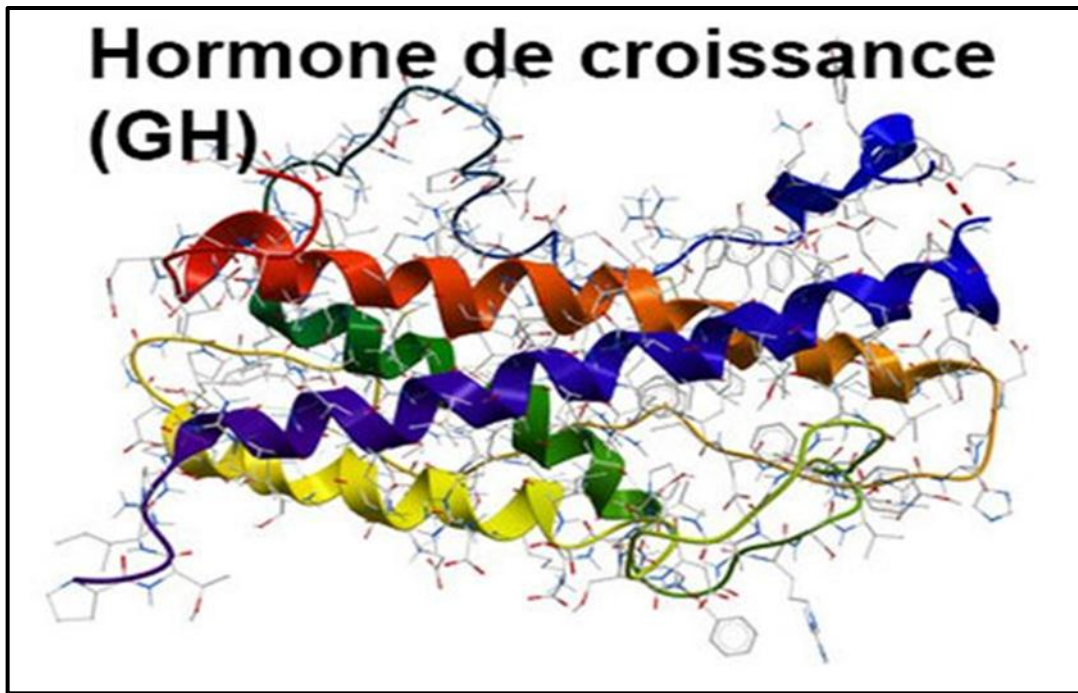


Figure 9 :le gène de l'hormone de croissance(61)

## 2.2.La structure de la GH :

L'hormone de croissance, ou human growth hormone en anglais (hGH ou GH), est un polypeptide monocaténaire (constitué d'une seule chaîne d'acides aminés) (62)qui agit comme facteur de croissance dans les tissus osseux et musculaires (63)et comme facteur de différenciation et régulateur métabolique dans le foie et dans les tissus adipeux et musculaires.(64)



**Figure 10 : Structure moléculaire de l'hormone de croissance (65)**

Le gène hGH-N va donner naissance à deux ARN aboutissant à deux protéines différentes, La première est constituée de 191 acides aminés et a un poids moléculaire de 22 kDa. Elle présente deux ponts disulfures : l'un entre les cystéines 53 et 165, l'autre entre les cystéines 182 et 189. (57)C'est cette forme qui est à l'origine de la majorité de l'activité biologique de la GH.(64)

La seconde fait 20 kDa en raison de l'absence des acides aminés 32 à 46. En réalité il existe davantage de formes moléculaires, mais généralement on admet que la GH existe sous ces 2 formes.(62)

Les deux monomères 20K et 22K sont sécrétés simultanément dans le sang tant par les cellules somatotropes normales que par les cellules adénomateuses, et circulent sous forme libre ou liée à des protéines.(60)

### **3. Régulation de la sécrétion de GH**

L'hormone de croissance (GH) est la principale hormone sécrétée par l'hypophyse, sa sécrétion est pulsatile tout au long de la journée avec des sécrétion diurnes d'amplitude relativement faible(66), et un pic de sécrétion de grande amplitude pendant le sommeil lent profond. Elle est sexuellement différenciée chez de nombreuses espèces.



Elle est influencée par plusieurs facteurs : son taux est augmenté pendant le stress, une hypoglycémie (voir pendant le jeûne), lors d'une prise d'acides aminés. Par contre son taux est diminué dans le cas d'une hyperglycémie.(62)

### 3.1. Les déterminants physiologiques de la sécrétion :

Plusieurs facteurs entrent dans le contrôle de la sécrétion de la GH, certains stimulant cette sécrétion et d'autres l'inhibant.

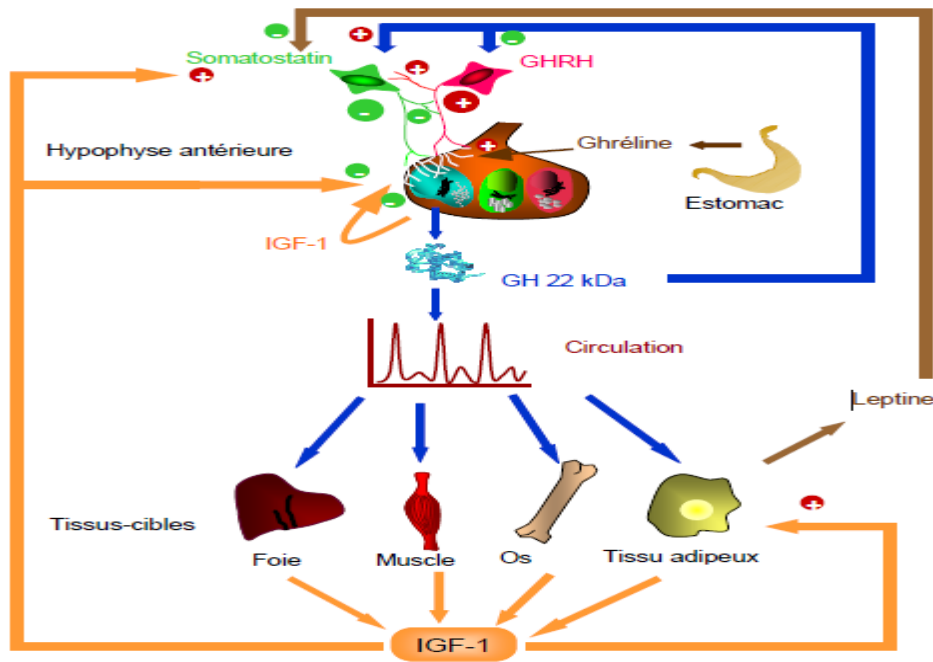
- ✓ Le sommeil : Pendant le sommeil, de nombreuses fonctions se réalisent dont la sécrétion de l'hormone de croissance, qui n'a lieu majoritairement que pendant la 3ème et 4ème phase du sommeil lent profond. Si cette phase est supprimée, l'hormone de croissance n'est pas sécrétée ou sécrétée à des faibles amplitudes.

Le jour, des taux sécrétoires de faible amplitude sont observés spontanément ou provoqués par l'alimentation, l'exercice physique ou les émotions.

- ✓ Le sexe : La concentration plasmatique de la GH est de 50% supérieure chez les femmes en âge de procréer à celle des hommes du même âge.(61)
- ✓ L'âge : La sécrétion de GH est faible pendant la petite enfance et marque un pic de production pendant la puberté, cette production diminue ensuite progressivement avec les années. Sa production diminue ensuite progressivement avec les années qui suivent, vers l'âge de 60 ans son taux est quasiment nul.

### 3.2. Contrôle hypothalamique de la sécrétion de «growth hormone » :

La sécrétion de la GH est sous la dépendance de deux facteurs hypothalamiques spécifiques : l'un inhibiteur de la somatostatine ou SRIH (*somatotrope release inhibiting factor*), et l'autre inducteur de la somatolibérine GHRH (*growth hormone-releasing hormone*). La sécrétion de ces peptides hypothalamiques est, elle-même, régulée par un rétrocontrôle exercé par la GH et l'IGF-I. (67)



**Figure 11: Représentation schématique de la sécrétion de la GH et de sa régulation(67)**

D'autres hormones peptides modulent la sécrétion de la GH : la ghréline et la leptine.

- La ghréline est une hormone fabriquée dans l'estomac, de faibles quantités sont également sécrétées par le cerveau, l'intestin grêle et le pancréas. Elle est connue pour son rôle dans la stimulation de l'appétit, elle contribue également à la régulation du glucose et de l'insuline, au goût et au sommeil et possède une action stimulatrice sur la sécrétion de GH.

La ghréline stimule la sécrétion de GH-RH par un effet direct ou par une inhibition de leurs afférences GABAergiques, elle peut aussi agir en inhibant la sécrétion de somatostatine.(68)

La ghréline circulante ne semble pas intervenir dans la genèse des pics de GH mais joue un rôle important dans la régulation de leur amplitude(69).D'un point de vue clinique, le test de stimulation par injection d'un bolus de ghréline pourrait être utile dans le diagnostic de l'insuffisance en GH, aussi bien chez le sujet de poids normal que chez l'obèse.(70)

- La leptine est une protéine de 16 kDa qui agit par des mécanismes centraux pour contrôler l'équilibre énergétique elle joue un rôle clé dans notre système.

Cette cytokine produite par le tissu adipeux informe le cerveau sur le niveau des réserves énergétiques et est également impliquées dans de multiples fonctions en

particulier métaboliques en périphérie, sur le système de reproduction, sur l'immunité et le métabolisme osseux.(57)

### **3.3.Régulation centrale de la pulsativité de la « growth hormone » :**

Les contractions circulantes de GH sont constituées de la somme d'un relâche basale continue (qui représente environ 10 % de la production de GH) et de pics de sécrétion.

Ces deux modes sécrétoires vont entraîner des effets distinct(3) :

- La sécrétion basale stimule préférentiellement la synthèse hépatique d'IGF-1, des récepteurs de la GH et des LDL et a donc un impact sur le métabolisme des glucides et des lipides.
- Les pics de GH vont induire l'expression d'IGF-1 dans l'os et le muscle strié et par conséquent promouvoir la croissance du squelette et des muscles.

La pulsativité de la GH résulte d'interactions complexes entre la GH elle-même, la GH-RH et la somatostatine.

Ces interactions peuvent s'effectuer au niveau de l'antéhypophyse, dépendant alors des concentrations de GH-RH et de somatostatine dans le sang porte hypothalamohypophysaire et de leurs actions sur les cellules somatotropes ; elles peuvent aussi se réaliser dans l'hypothalamus par l'intermédiaire de l'innervation somatostatinergique des neurones à GH-RH.(61)

### **3.4.Régulation centrale de la « Growth hormone-releasing hormone » et de la somatostatine :**

De nombreux neurotransmetteurs modifient la sécrétion de GH par un effet sur la sécrétion de GH-RH ou de somatostatine.(3)

- Catécholamines
- Dopamine
- Acides aminés
- Rétrocontrôle négatif par la « growth hormone » et l'« Insulin-like growth factor-1 »
- Les stéroïdes sexuels
- Les glucocorticoïdes

---

## 4. LES PROTEINES DE TRANSPORT DE LA GH :

Après production et sécrétion par les cellules somatotropes la GH est libérée dans le sang où une partie se retrouvera libre, et l'autre liée à des protéines de transport, parmi celles-ci : l' $\alpha$ 2-macroglobuline et surtout une protéine à haute affinité et faible capacité, la GH bindingprotein ou GHBP.(61)

La GH se fixe à l' $\alpha$ 2-macroglobuline, et de façon majoritaire à la GH-BP (growth hormone – binding protein). Cette dernière est issue de la protéolyse de la partie extracellulaire des récepteurs membranaires de la GH et lie 50% de la GH circulante avec une forte affinité. Ainsi, elle augmente la demi-vie de la GH.(62)

### 4.1.LES RECEPTEURS DE LA GH

#### 4.1.1. Nature et localisation des récepteurs de GH :

Les récepteurs de l'hormone de croissance sont présents sur la membrane de nombreuses cellules de l'organisme à l'exception de celles de certains organes tels que le cerveau et le thymus. Cette protéine appartient à la superfamille des récepteurs hématopoïétiques des cytokines de classe I, à un seul segment transmembranaire où l'on trouve aussi ceux de la prolactine, de plusieurs interleukines, de l'érythropoïétine et du GMCSF.(58)

En effet, c'est une protéine de 626 acides aminés codée par un gène situé sur le chromosome 5. (57)

Celle-ci est constituée de 3 parties(58) :

1. La peptide signal, est extracellulaire et fixe la GH.
2. Une partie hydrophobe et traverse la membrane cellulaire une seule fois. C'est, par conséquent, un récepteur possédant un seul domaine transmembranaire.
3. La dernière est intracellulaire et possède 10 résidus tyrosines susceptibles de subir une phosphorylation.

#### 4.1.2. Régulation des récepteurs :

La GH joue un rôle primordial dans la régulation de ses récepteurs, ainsi une réduction de la sécrétion de la GH est associée à une diminution des sites de liaison et le traitement par GH induit l'augmentation de sa liaison aux adipocytes ou aux membranes hépatiques.

L'estradiol augmente la liaison de GH au moment de la puberté ou pendant la grossesse. L'insuline joue aussi un rôle puisqu'il a été démontré une augmentation des récepteurs au cours des états expérimentaux d'hyperinsulinisme.

D'autres facteurs semblent intervenir tel que l'état nutritionnel : lors de la restriction protéique le nombre des sites de liaison hépatiques est diminué de 50% avec diminution de l'activité somatomédine plasmatique, l'administration de GH normalise le nombre de récepteurs, mais n'augmente que très peu l'IGFI, en effet la restriction protéique entraîne une résistance partielle post-récepteur à GH car vaincue par des doses pharmacologiques de GH.(61)

## **5. LES SOMATOMEDINES (LES INSULIN-LIKEGROWTHFACTORS IGF-I ET IGF-II) :**

### **5.1. Structure et fonctions, rôle dans la croissance**

La GH agit sur le foie et stimule la production d'IGF (Insulin-like growth factor),

les insulin-likegrowthfactors, IGF-I et IGF-II, présentent une structure proche de celle de la pro-insuline, et cette structure est remarquablement conservée dans l'évolution animale.(64)

Il s'agit de petits peptides (70 et 67 acides aminés, respectivement pour IGF-I et IGF-II), indispensables à la croissance somatique. Au niveau des cellules, les IGF stimulent la prolifération, la différenciation, la migration, la survie et le métabolisme cellulaire.(61)

Les actions de l'IGF-I peuvent être séparées en effets métaboliques aigus et actions de long terme sur la croissance. Les effets aigus de l'IGF-I rejoignent ceux de L'insuline dans le métabolisme des carbohydrates et des protéines, pour favoriser le stockage d'énergie.(71)

L'IGF-I stimule la capture d'acides aminés par le muscle squelettique et la capture périphérique du glucose. Il augmente la synthèse protéique et inhibe la protéolyse. L'IGF-I est aussi un puissant mitogène, qui augmente la synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN) et accélère la progression du cycle cellulaire.

#### **5.1.1. Rôle dans la croissance staturale**

La croissance staturale est un phénomène complexe qui fait intervenir de nombreux facteurs, génétiques, environnementaux, nutritionnels, facteurs de croissance et hormones. La

---

croissance humaine passe par plusieurs phases ; ces phases sont dans un continuum, mais les mécanismes sous-tendant leur contrôle sont distincts.(72)

### 5.1.2. Rôle dans la croissance chez l'enfant

Après la naissance, l'IGF-I synthétisé par le foie sous l'action de la GH devient la principale source de l'IGF-I circulant (75 %).

IGF-I et IGF-II sont également produits dans beaucoup d'autres tissus, où ils agissent comme des facteurs paracrines et autocrines, et notamment pour l'IGF-I dans les cartilages de croissance.

L'étude des souris transgéniques ayant une invalidation de l'igf1 uniquement au niveau hépatique, a montré que l'IGF-I tissulaire produit localement (à action autocrine et/ou paracrine) peut permettre une croissance quasi normale.(73)

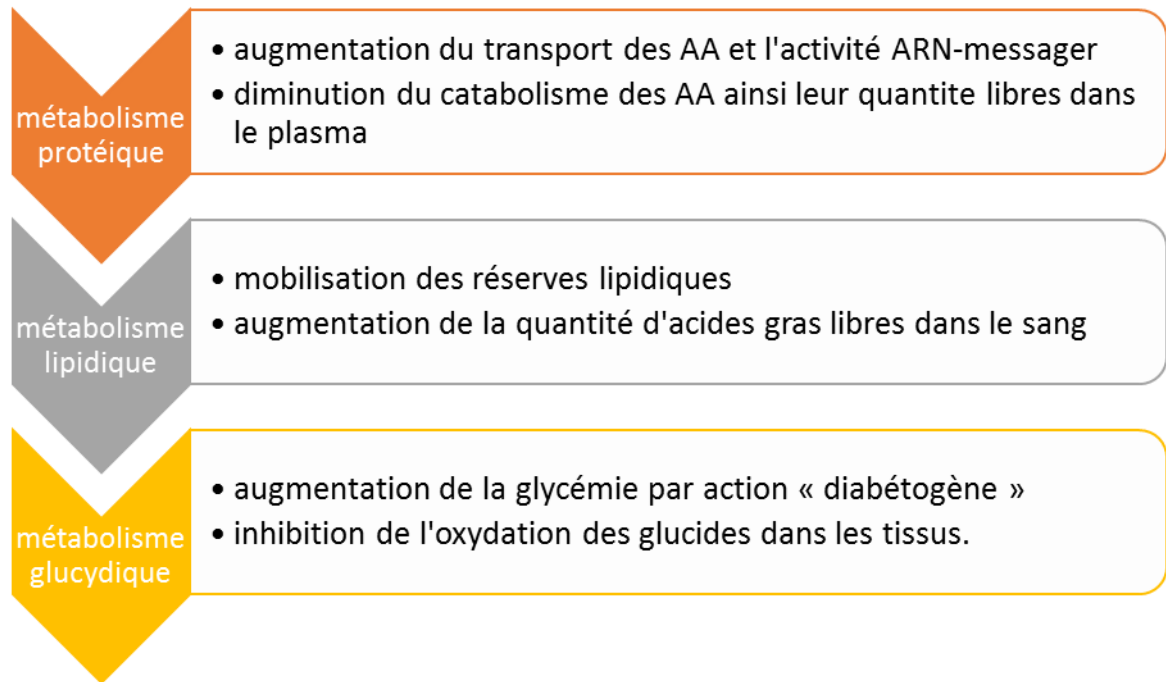
### 5.1.3. Rôle dans la croissance pubertaire

L'apparition de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique, conduisant à la production d'androgènes ou d'estrogènes, entraîne une augmentation de la sécrétion de GH et de la concentration sérique d'IGF-I, via une action sur la growth hormone releasing hormone (GHRH).(74)

Cette action requiert une aromatisation des androgènes en estrogènes. La croissance se termine avec la fusion des plaques de croissance épiphysaires. Au cours de la puberté, l'augmentation de l'IGF-I permet la croissance et l'acquisition de la masse osseuse.(61)

## 6. LES EFFETS METABOLIQUES :

Les effets de l'hormone de croissance touchent tous les métabolismes ,ils sont de caractère anabolique(75) :



## 7. TRAITEMENT PAR L'HORMONE DE CROISSANCE :

L'hormone de croissance humaine est utilisée depuis plus de 30 ans, avec des extraits d'hormones d'abord avec des indications limitées et à faibles doses, puis des études consacrées à l'hormones biosynthétiques au milieu des années 80, permettant des indications plus élargies et des doses efficaces.(5)

### 7.1.Des hypophyses à l'hormone de croissance biosynthétique:

Les premières tentatives de traitement par HC datent des années 60 ,en 1956 l'endocrinologue Maurice Raben a pu isolé "l'hormone de la croissance" de cadavres humains et de singe(76) , L'hormone est dite « extractive ».

Les hypophyses prélevées post mortem dans les différents services d'anatomopathologie des centres hospitaliers sont ensuite collectées par des médecins et remises à l'Institut Pasteur qui réalise l'extraction de l'hormone de croissance (procédé chimique). La valeur et la pureté biologiques du produit sont ensuite testées par des laboratoires spécialisés, et la Pharmacie centrale des Hôpitaux met en conditionnement cette hormone sous forme d'ampoules. Une hypophyse permet l'extraction d'environ 8 mg de STH, quantité correspondant à la posologie actuellement prescrite à un enfant, pendant une semaine (77) de ce fait la quantité d'HC à disposition était très limitée.

Jusqu'en fin des années 70, l'hormone de croissance utilisée en thérapeutique était extraite à partir d'hypophyses de cadavres.

En 1985, on apprenait que certains adultes, ayant été traités avec cette hormone extractive dans leur enfance, étaient décédés suite à une démence dégénérative (63). Cette maladie neurologique appelée « Creutzfeldt-Jakob », inhabituelle par ailleurs, est liée à l'existence dans l'organisme de particules protéiques (des prions) transmises, par l'injection de cette hormone humaine. (76)

Heureusement qu'au même moment, il est devenu possible d'obtenir de l'hormone de croissance synthétique après la synthèse de l'insuline recombinante.

Depuis de nombreuses études cliniques se font sur la GH pour évaluer son efficacité dans différents labos de recherche afin d'améliorer la taille finale et la psychologie de ce médicament.

Enfin depuis le 5 juillet 1996 les hormones de croissance ont le statut de biomédicament d'exception avec prescription restreinte et ont fait l'objet d'une fiche d'information thérapeutique. Elle est commercialisée sous forme de spécialité pharmaceutique disponible à l'hôpital et en pharmacie.

Il existe actuellement 4 indications qui ont reçu l'AMM en Algérie :

les déficits en GH chez l'enfant et l'adulte, le syndrome de Turner, le Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) et l'Insuffisance Rénale Chronique. (78)

Par contre pour la petite taille idiopathique et pour déficit en gène Shox en et syndrome Noonan seul l'USA a approuvé le traitement avec GH pour ses étiologies. (78)

Ces hormones de croissance sont distribuées dans les pharmacies d'officine sous forme de stylo injecteur.

## **7.2. Influence de l'hormone biosynthétique sur le traitement :**

Dans un premier temps, la disponibilité de l'HC a permis d'améliorer le traitement d'enfants présentant un problème déficitaire classique en HC, en particulier en augmentant la dose pubertaire de façon consistante.

Par la suite, diverses situations de petite taille ont profité d'un traitement par l'HC recombinante telles que le syndrome de Turner, l'insuffisance rénale avant ou après transplantation, le syndrome de Prader-Willi et, plus récemment l'arthrite rhumatoïde. (63)



Dans le syndrome de Turner, Rosenfeld et autres chercheurs ont montré que ce type de traitement permettait des gains en taille de l'ordre de 10-15 cm(79). Un gain significatif a également été observé chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, mais avec des résultats moins importants .(75)

### **7.3. Conditions d'usage des hormones de croissance :**

Le traitement par l'hormone de croissance a prouvé son efficacité dans les indications actuelles. Toutefois il est probablement possible d'améliorer encore ces résultats en analysant mieux les facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique afin de moduler les doses thérapeutiques sur le plan individuel.(72)

### **7.4. Posologie en fonction des indications et résultats du traitement dans le Syndrome de Turner :**

Le syndrome de Turner constitue la seconde indication du traitement par l'hormone de croissance le diagnostic doit être confirmé par le caryotype. Il n'existe pas de limite d'âge inférieur, ni de limite de taille(72) . Le traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention de la taille cible, ou jusqu'à ce que la vitesse de croissance diminue à moins de 2(cm/an) (CHU Tlemcen service pédiatrie).

La dose est de de 0,03-0,05 (mg/kg/J) en 6 ou 7 injections par semaine débuté si possible avant l'âge de 8 ans(80). Cette prise va permettre l'augmentation de la vitesse de la croissance jusqu'à 10 à 12 cm/an pendant la première année. Par la suite l'augmentation est plus lente mais elle reste supérieure à ce qu'elle aurait été sans traitement .(81)

### **7.5. Les facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique :**

Il existe de grandes variations individuelles qui ont fait rechercher l'existence de ces facteurs, les résultats étant identiques quelle que soit l'anomalie chromosomique : monosomie X, mosaïque.

Il n'existe pas de corrélation avec la taille de naissance ni avec la dose d'hormone de croissance (dans les limites des doses utilisées). Par contre il existe une corrélation avec les tailles parentales et avec les tailles cibles. Cependant la durée du traitement intervient puisque

la taille finale est plus élevée chez les enfants dont la durée du traitement a été plus longue ; et existe une corrélation avec la taille au début du traitement.

Les résultats sont meilleurs lorsque la puberté a été induite et nettement moins bons lorsqu'il existe une puberté spontanée et lorsque le retard statural est plus modéré, mais il faut signaler là aussi l'existence d'un rattrapage plus élevé lorsque le retard statural est plus sévère au début du traitement.(72)

## **8. Rôle du pharmacien et du médecin ainsi que les infirmiers dans l'éducation des patients sous le traitement par l'hormone de croissance.**

### **8.1. Les modalités du traitement :**

Les modalités du traitement doivent être bien expliquées par le personnel de santé. Le traitement par hormone de croissance GH est administré sous la peau par voie sous cutanée à l'aide d'un système de stylo injecteur ou une seringue tout dépend la forme pharmaceutique du produit.

#### **8.1.1. Les voies d'administration :**

L'hormone de croissance est une protéine qui est détruite au niveau de l'estomac, lorsqu'elle est administrée par voie orale. Le traitement par hormone de croissance n'est donc efficace que par injection sous la peau, en sous-cutané.(82)

Elle peut être administrée aussi par voie musculaire mais la voie sous-cutanée fut jugée plus commode avec une pharmacocinétique plus lente. Sur la réponse staturale aucune différence significative n'a été démontrée entre les deux méthodes.

Il est préférable de faire sortir le stylo injecteur du réfrigérateur, 15 à 20 minutes avant l'injection pour éviter la douleur.(83)

Il est acceptable de laisser le stylo injecteur à température ambiante jusqu'à 30minutes (pour les marques qui se conserve à température basse).

#### **8.1.2. Les règles d'or de l'injection (65, 80, 83, 84):**

- **La désinfection :**

Un lavage simple des mains suffira avec de l'eau propre et du savon, la friction des mains doit durer au moins 30 secondes sans oublier le sous ongles.

Toujours nettoyez la zone d'injection au préalable avec un antiseptique de préférence non alcoolisé, sans touchez l'aiguille pour éviter toute infection.

L'utilisation de l'alcool peut contribuer à une dénaturation du produit dans certaine marque.

- **Aspect visuel du produit :**

La solution doit être limpide, sans troubles, incolore et ne pas avoir changé de couleur, si elle est trouble ou si elle contient des particules ne pas injecter le médicament.

Le fait d'agiter la solution pourrait provoquer la formation de mousse et endommager la substance active du médicament.

- **Une aiguille pour chaque injection :**

L'utilisation d'une aiguille neuve lors de chaque injection pour réduire le risque de contamination, d'infection, de fuite de solution, d'obstruction des aiguilles et de dose incorrecte.

Une aiguille laissée sur un stylo entre les injections va entraîner un écoulement de produit, une entrée d'air et de souillures.

- **L'utilisation d'un stylo neuf :**

La vérification de l'écoulement (purge) du stylo avant la première injection avec un stylo neuf est indispensable. L'écoulement doit être vérifié si le stylo est tombé, a heurté une surface dure ou un problème est survenu.

Pour purger il faut :

1. Tournez le sélecteur de dose afin de sélectionner la dose minimale.
2. Maintenez le stylo injecteur aiguille pointée vers le haut, Tapotez plusieurs fois afin de laisser remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut.
3. Appuyez sur le bouton de dose jusqu'à ce que le chiffre 0 dans la fenêtre d'indication de la dose se trouve en face de l'indicateur et qu'une goutte d'hormone de croissance apparaisse au bout de l'aiguille.

Si aucune goutte n'apparaît, répétez les étapes 6 fois et si aucune goutte n'apparaît après ces nouvelles tentatives, changez l'aiguille et répétez les étapes.

Ne pas s'injecter le produit si aucune goutte de la solution d'hormone de croissance n'apparaît.

➤ **Les zones d'injection :**

Il est recommandé de varier les endroits du corps pour réaliser l'injection pour ne pas endommager la peau et pour éviter les lipodystrophies : cuisses, bras, abdomen, fessier et le ventre en évitant l'ombilic.(Annexe VII)

Certaines zones sont plus appropriées que d'autres : accessibilité, éloignement des nerfs, vascularisation, épaisseur sous-cutané. Le ventre n'est utilisé que chez les enfants ayant plus d'un centimètre de tissus adipeux.

➤ **Réglage de dose :**

Les doses prescrites doivent être prescrites par un médecin et sélectionnées sur le stylo avant de pratiquer l'injection.

- La dose prescrite se règle sur l'indicateur du stylo en tournant dans un sens ou dans l'autre le sélecteur de dose jusqu'à ce que le nombre correct de mg se trouve en face de l'indicateur.
- Lorsque le stylo contient moins que la dose maximum, le sélecteur de dose va s'arrêter au nombre de mg restant.

➤ **Elimination des aiguilles usées :**

Les injections sont faites à domicile donc il faut jeter les aiguilles usagées en respectant les précautions d'usage, ce genre de déchets présentent un risque pour toute personne susceptible d'entrer en contact avec. On appelle ainsi DASRI les Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux.

Les DASRI ne doivent être mélangés et jetés avec les ordures ménagères, seuls les cotons, lingettes antiseptiques et autres fournitures peuvent être jetés à la poubelle.

➤ **Conservation du produit :**

Le stylo injecteur de l'hormone de croissance doit être conservé dans de bonnes conditions.

- Avant 1ère utilisation :
  - À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière et ne pas congeler.
  - Ne pas conserver à proximité des éléments de refroidissement.
- Après 1ère utilisation :
  - Conservation au réfrigérateur entre 2° et 8° degrés (21 à 28 jours) après 1ère utilisation ou reconstitution dans l'emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.
  - Certaines marques se conservent à température ambiante (25° maximum).

➤ **En altitude :**

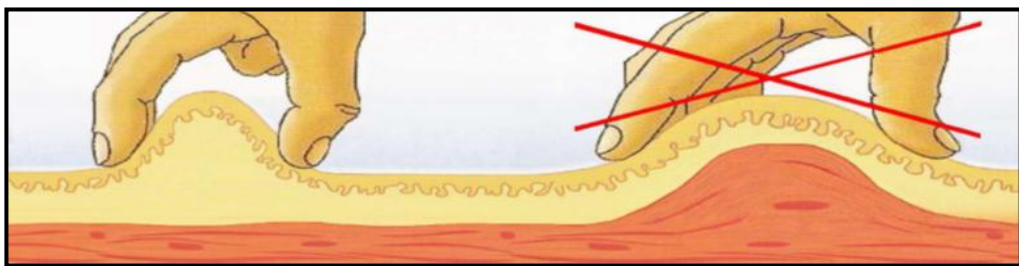
La soute à bagages gèle donc les cartouches doivent rester en cabine. En cas de déplacements un système réfrigérant est utilisé, un certificat médical est demandé pour les voyages à l'étranger et en avion.

➤ **Technique d'injection :**

L'injection se fait en 3 temps quotidiennement selon les indications reçues soit 7 jours/7 soit 6 jours/7 dans un but psychologique. Le soir au moment du coucher de préférence à la même heure pour reproduire la sécrétion de GH naturelle qui a lieu la nuit.

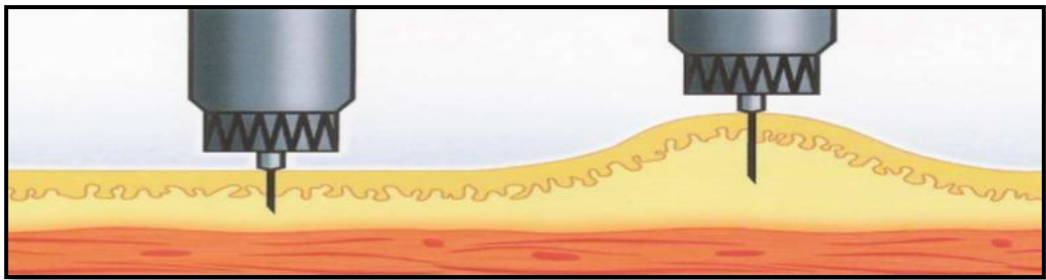
**1. Piqûre**

- S'il y a apparition des saignements et des douleurs après chaque injection donc l'aiguille a touché le muscle et donc soit le geste était trop appuyé ou l'aiguille est trop longue.
- Pour éviter tout passage du produit en intra musculaire il est préconisé d'effectuer un petit pli.



**Figure 12 : qualité du pli**

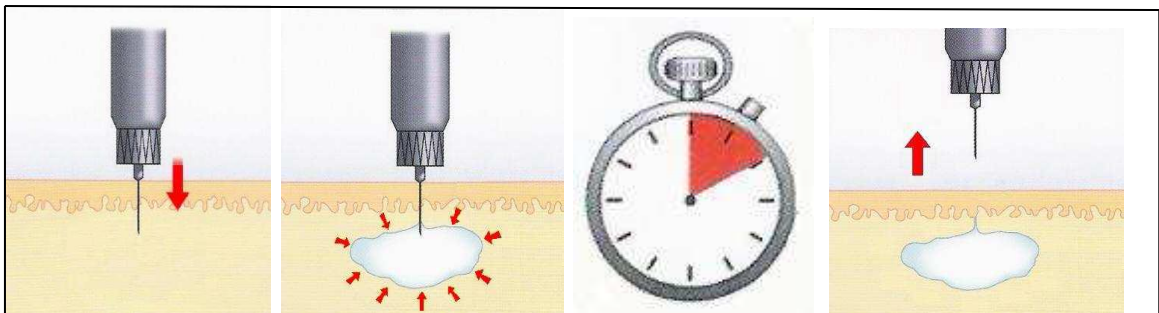
Les deux meilleurs procédés se font soit sans pli avec une aiguille courte soit avec pli, aiguille courte ou longue.



**Figure 13 : techniques d'injection**

## 2. Injection du produit

Maintenez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes pour vous assurer de recevoir la dose complète.



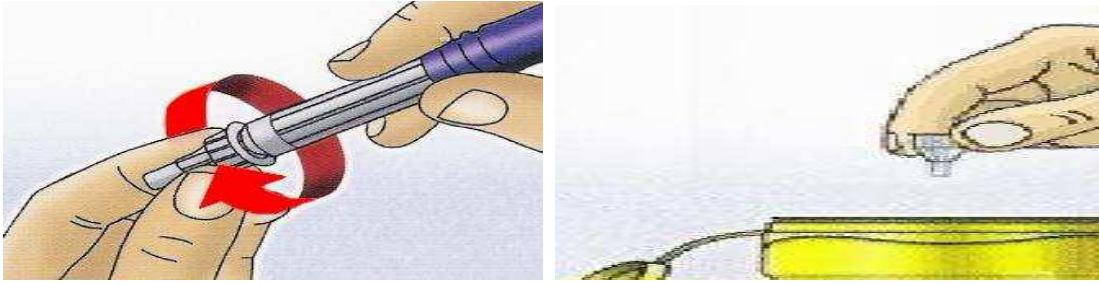
**Figure 14 : manipulation post-injection**

## 3. Retrait de l'aiguille

Pour éviter une perte de produit, Il faut simultanément relâcher le pli et retirer l'aiguille

### ➤ Élimination de l'aiguille :

1. Retirer l'aiguille après chaque injection
2. Jeter l'aiguille selon les Norme DASRI « Déchets d'activité de Soins à Risques Infectieux ».



**Figure 15 : Elimination de l'aiguille**

➤ **Changement de cartouche**

**1. Préparation du stylo :**

- Deviser le porte cartouche
- Retirer l'ancienne cartouche
- Repositionner le piston injecteur

**2. Préparation de la cartouche :**

Selon les marques soit la cartouche est sous forme liquide prête à l'emploi, soit sous forme lyophilisée avec diluant et devra être reconstituée

**3. Réassemblage du stylo**

**4. Purge : vérification de l'écoulement**

**8.2. Les effets indésirables :**

Les effets secondaires provoquer par le traitement sont très rares, estimés globalement à 1 pour 1000(80) :

- Des manifestations sur la peau sont possibles : réaction au niveau des sites d'injection (douleurs, ecchymoses), augmentation du nombre de grains de beauté.
- Des douleurs articulaires sont parfois observées.
- L'hypertension intracrânienne bénigne, est exceptionnelle. Elle peut survenir surtout lors des premières semaines de traitement et se manifeste par des maux de tête, nausées et vomissements, dans ce cas-là le traitement par GH doit être momentanément arrêté, puis repris à dose progressive.
- Des problèmes orthopédiques peuvent survenir. L'apparition d'une scoliose (déformation permanente de la colonne vertébrale) doit être surveillée car sa fréquence est augmentée par la croissance rapide.
- Chez les patientes avec un syndrome de Turner, il existe une augmentation modérée du risque d'otites.

- Chez les enfants traités auparavant pour une affection tumorale, les informations disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque de rechute avec le traitement par GH. La survenue d'anomalies de l'action de l'insuline (insulino-résistance) est rare, et encore plus rarement l'intolérance au glucose voire un diabète, régressif à l'arrêt du traitement. Le bilan glucidique sera surveillé régulièrement lors du suivi.
- L'épiphysiolyse de la tête fémorale (glissement de la tête du fémur qui se manifeste par une boiterie) survient rarement. Le risque est plus élevé chez les enfants avec surpoids ou obésité, Elle nécessite un traitement adapté, en général sans arrêter le traitement par GH.
- Des cas exceptionnels de pancréatite aiguë, de gynécomastie pré pubertaire, ont été décrit. (65) (59) (83)

### **8.3. Quelques effets indésirables susceptibles de survenir :**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde(85). Les effets indésirables très fréquents et fréquents chez l'adulte peuvent apparaître dans les premiers mois du traitement et disparaître soit spontanément, soit après réduction de la posologie.(83)

Effets indésirables très fréquents (susceptibles de se produire chez plus de 1 patient sur 10) :

- Douleurs articulaires
- Rétention d'eau (se manifestant par des doigts gonflés ou des chevilles enflées)

Effets indésirables fréquents (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 10) :

- Chez l'enfant
  - Rougeurs, démangeaisons ou douleurs passagères au site d'injection
  - Douleurs articulaires
- Chez l'adulte
  - Engourdissement/picotements
  - Raideur des bras et des jambes, douleurs musculaires



- Douleur ou sensation de brûlure dans les mains ou les avant-bras (appelé syndrome du canal carpien).(85)

#### **8.4.Tolérance à très long terme :**

Les effets à long terme (plusieurs années après la fin du traitement) sont en cours d'analyse dans l'étude SAGHE (Safety and Appropriateness of Growth Hormone treatments in Europe).

La tolérance à très long terme (plusieurs années après la fin du traitement) est peu connue. Une faible augmentation de la mortalité a été observée sur le suivi dans les 30 ans après l'arrêt du traitement, de 7000 patients traités en France (étude SAGHE, Santé Adulte GH Enfant)(86). Ces patients étaient traités soit pour un déficit en hormone de croissance isolé, en l'absence d'autre maladie des glandes Endocrines ou de tumeur, soit pour leur petite taille. Les causes de décès étaient globalement similaires à celles observées dans la population française.(87)

#### **8.5.Les interactions médicamenteuses :**

Le traitement par hormone de croissance est associable avec les autres types de traitement médicamenteux. Le traitement n'a même pas besoin d'être interrompu si des comorbidités associées se développent.(61)

Néanmoins, quelques interactions médicamenteuses sont signalées sur le « Vidal » (mise à jour du 21/07/2021) :

- Les glucocorticoïdes inhibent l'action de l'hormone de croissance.
  - La GH diminue la conversion de la cortisone en cortisol. En conséquence, toute insuffisance surrénalienne centrale non diagnostiquée sera mise en évidence ; et les faibles doses de glucocorticoïdes demeurent inefficaces.
  - Une adaptation posologique des glucocorticoïdes s'impose chez les patients déficitaires en hormone corticotrope ACTH.
- Chez les patientes sous traitement substitutif en œstrogène en per os les doses d'hormone de croissance doivent être augmentées.
- Une étude réalisée sur des adultes avec GHD révèle que l'administration de la somatotropine augmente la clairance des composés métabolisés par les iso-enzymes du cytochrome P450, surtout le p450 3A4 qui métabolise les hormones sexuelles

stéroïdes, corticostéroïdes, anticonvulsivant et les ciclosporines ; de ce fait leurs clairance augmente c'est-à-dire leurs concentration plasmatique diminue (la conséquence clinique reste inconnue).

- Le traitement simultané par d'autres hormones tel que les gonadotrophines, les stéroïdes anabolisants, les œstrogènes ou bien les hormones thyroïdiennes peut influencer sur l'effet du traitement sur la taille finale.
- Une adaptation des doses de l'insuline d'impose aussi en cas d'initiation de traitement par hormone de croissance.

Ces études d'interactions n'ont pas été faites pour la population pédiatrique

### **8.6. Contre-indications :**

Comme tous les médicaments l'hormone de croissance a des contres indications d'emplois lors des situations suivantes relevées depuis le « Vidal »

Le traitement ne doit pas être pris lors :

- ▶ Hypersensibilité au principe actif ou l'un des excipients cités.
- ▶ Présence d'une tumeur ; la tumeur intracrânienne soit été inactivé.
- ▶ Présence des épiphyses soudées.
- ▶ Patient sans un état critique aigue, complications secondaire d'un acte chirurgical à cœur ouvert, intervention chirurgicale abdominale, polytraumatisme accidentel, insuffisance respiratoire aigüe ou d'autres situations similaires.

Le traitement doit être arrêté dès que :

- Croissance tumorale

Transplantation rénale lors d'une insuffisance rénale chronique

### **8.7. Une surveillance stricte du traitement :**

Il est recommandé de surveiller la croissance des mains et des pieds chez les patientes présentant un syndrome de Turner et traitées par la somatropine. Si une augmentation de la croissance des mains et des pieds est observée, une diminution de la dose vers la limite inférieure de l'intervalle de doses devra être envisagée.(84)

Les filles présentant un syndrome de Turner présentent généralement un risque de développer des otites moyennes, c'est pourquoi un examen otologique est recommandé au moins une fois par an. La surveillance est semestrielle minimum voir trimestrielle. (5)

### Élément de surveillance :

- **Pharmacovigilance :**

Les effets indésirables sont déclarés directement via le système national de déclaration, tous effets indésirables signaler contribue à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité du médicament.

- **Analyse axiologique :**

- **Taille :**

La taille adulte se situe selon les différentes séries de la littérature entre 140 et 147 cm, avec des variations individuelles et géographiques.

- **Taille cible :**

Elle correspond à la taille que la patiente devrait atteindre en tenant compte uniquement des facteurs génétiques.

$$\text{Taille cible (cm)} = \frac{\text{Taille du père (cm)} + \text{Taille de la mère (cm)}}{2} - 6.5$$

- **Vitesse de croissance :**

Il est constant, la taille de naissance est habituellement diminuée, le retard est modéré jusqu'à l'âge de 4 à 6 ans (-1 à -2 DS), puis s'accroît lentement jusqu'à la période pré-pubertaire pour atteindre -3 à -4DS. Durant la période pubertaire, il n'existe aucun pic de croissance.

- **Maturation osseuse :**

Une radiographie de la main gauche de face est réalisée tous les 1 à 2 ans pour évaluer la progression de la maturation osseuse.

- **Contrôles biologiques :**

- Liés à la maladie sous-jacente.
- Liés au traitement :

➤ **Taux d'IGF1 :**

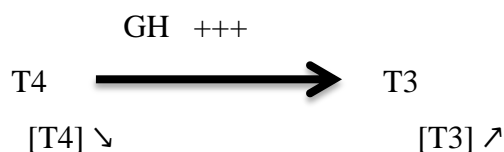
- Dosage des IGF-1 (71): avant de commencer le traitement ; et pour les turnériennes il est recommandé de le doser 1 à 2 fois/an. S'il est >+2DS on doit diminuer la dose de GH (selon le « Vidal »)

➤ **Glycémie, insulinémie :**

- Surdosage en GH entraîne une hypoglycémie (sans symptôme ) suivie d'une hyperglycémie.(61)

➤ **HbA1C et autres axes hypophysaires si besoin.**

- En cas de traitement associé en hormone thyroïdienne ; il faut savoir que l'hormone de croissance :



Donc une adaptation posologique s'impose.(61)

- En cas de risque de diabète ou si la patiente est diabétique il faut surveiller sa glycémie régulièrement et éventuellement modifier la dose des antidiabétique oraux.(61)

### 8.8. Hormone de croissance et risque tumoral :

La crainte de développer un cancer (de novo, une récurrence ou une seconde néoplasie après avoir survécu à un premier cancer) sous traitement de GH reste ancrée dans l'esprit de nombreux parents et praticiens. Ceci est lié à la connaissance épidémiologique du lien entre acromégalie (excès en hormone de croissance) et cancer colique, mais aussi aux effets mitogéniques de l'IGF-1 au-delà de la norme pour l'âge. Les données excitent en ce qui concerne les enfants survivants d'un cancer. la survenue d'une récurrence du cancer primaire n'est pas plus élevée chez les enfants survivants traités par GH que chez ceux non traités. Cependant, une augmentation du risque de seconde néoplasie est observée chez les enfants survivants d'une leucémie mais un biais important apparaît avec les traitements anticancéreux préalablement reçus (chimiothérapie, radiothérapie, transplantation et immunosuppression).(86)

# **PARTIE PRATIQUE**

### 1. Problématique :

Le syndrome de Turner est caractérisé cliniquement par un retard staturo-pondéral traité par hormone de croissance : Ce traitement est-il efficace pour rattraper ce retard de croissance ? Est-ce qu'un bon ou mauvais usage du stylo de la somatropine se répercuterait sur l'évolution de la taille des patientes turnériennes ?

### 2. Objectifs :

- Colliger les cas de syndrome de Turner traités par l'hormone de croissance au niveau du CHU TLEMCEN service pédiatrie B.
- Etude du profil évolutif clinique des patientes Turnériennes traitées par hormone de croissance et recenser les mésusages au cours du traitement.

### 3. Matériels et Méthodes

#### 3.1.Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, transversale, clinique et évolutive ;

Qui vise à :

- Recueillir des données thérapeutique et anthropologique de chaque patiente ainsi que leurs profils évolutifs.
- Dénombrer les mésusages au cours du traitement par hormone de croissance.

#### 3.2.Lieu et période d'étude :

Notre étude est étalée sur une période de 10 mois (entre septembre 2021 et juin 2022), réalisée au sein du service de pédiatrie B du CHU TLEMCEN.

#### 3.3.Population de l'étude :

Dans le cadre de ce travail, notre population cible des filles atteintes de syndrome de Turner, présentant un retard staturo-pondérale traité par hormone de croissance.

### 3.4. Recueil des données :

L'exploration des dossiers a permis de recueillir les données de l'anamnèse, de l'examen clinique, du bilan biologique, radiologique et la prise en charge thérapeutique ainsi que l'évolution sous traitement.

- La première partie de notre travail consiste à colliger les données à partir des dossiers archivés au niveau du service sur une fiche d'exploitation (annexe IX).

La fiche d'exploitation comprend :

- Date de naissance.
- Origine de la patiente.
- Numéro de téléphone.
- Date de la 1<sup>ère</sup> consultation au CHU.
- Taille de la patiente et de ses parents.
- Motif de consultation.
- Test de stimulation.
- Les signes évocateurs.
- Rendement scolaire.
- Autres pathologies associées.
- Examen cytogénique.
- Stade pubertaire.
- Examen para-clinique.
- Age du début du traitement par somatropine.
- Dose initiale du traitement par somatropine.
- Le profil évolutif de la patiente sous somatropine (date de consultation, poids, taille, gain en cm, adaptation posologique).
  - La deuxième partie de notre étude, nous nous sommes adressées à ces mêmes patientes par téléphone afin de recenser les mésusages d'utilisation du traitement en utilisant un questionnaire (annexe X).

Ce dernier inclue des questions en relation avec :

- Conservation.
- Transport.

## PARTIE PRATIQUE

---

- Respect des règles de manipulation.
- Effet secondaire suite à l'administration du traitement.
- Facilité de trouver le traitement trimestrielle en officine.
  - La dernière étape consiste à l'analyse des résultats de notre série et discussion en se basant sur les données de la littérature.

Les résultats ont été analysés en utilisant les programmes IBM SPSS Statistics 23 et Microsoft Excel 2010. Les variables quantitatives sont données en fréquences et en pourcentage.

### **3.5.Considération d'éthique :**

Etant donné que dans toute recherche des règles éthiques et déontologiques sont à respecter. Avant de collecter les données, nous expliquerons aux parents des patientes qui feront l'objet de notre étude le but de notre enquête en mettant l'accent sur l'anonymat en vue de garantir les résultats de notre étude.

### **3.6.Limites de l'étude :**

- ✓ Patientes perdues de vue après début du traitement.
- ✓ Patientes ayant manqué leur rendez-vous en raison de l'urgence sanitaire du Covid19.
- ✓ Patientes ne répondant pas au téléphone ou numéro erroné.
- ✓ Non disponibilité du numéro de téléphone sur les dossiers.
- ✓ Profil évolutif absent en raison du suivi hors notre service.
- ✓ Échantillonnage limité peut biaiser certains résultats.

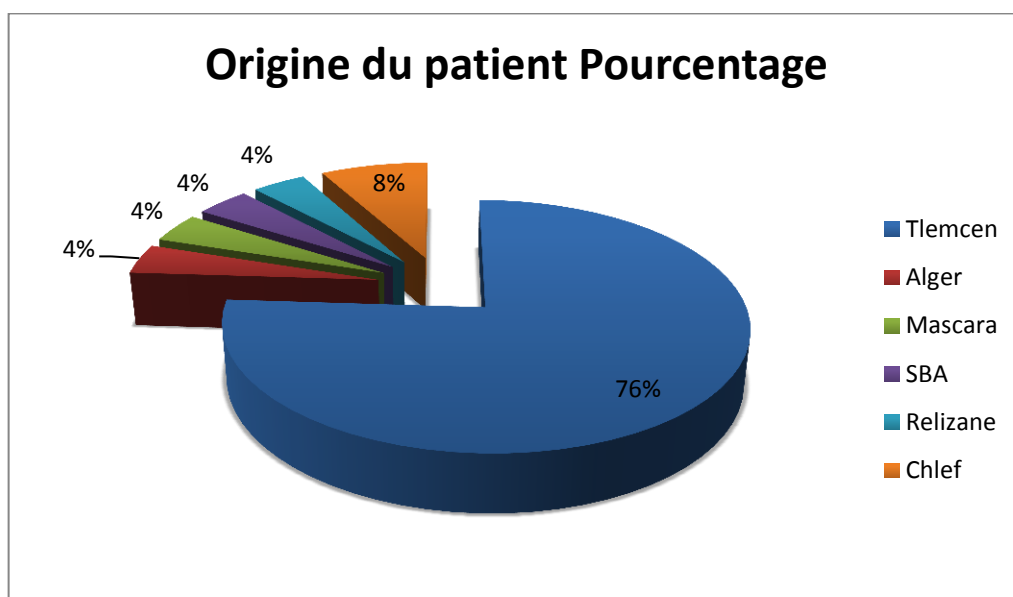


## 4. Résultats

### 4.1. Résultats de l'anamnèse :

À partir des dossiers disponibles dans le service pédiatrie nous avons pu trouver 25 patientes Turnériennes, la plupart traitées par hormone de croissance, ces dernières-nées entre 1998 et 2017.

#### 4.1.1. Origine des patientes :



**Figure 16 : Camembert représentant les différentes origines des patientes.**

Les patientes de notre série sont originaires de l'ouest et du centre d'Algérie, la plupart sont originaire de Tlemcen.

## PARTIE PRATIQUE

### 4.1.2. Taille et poids des patientes a la première consultation :

- ❖ Taille : les tailles en Cm et en DS sont notées à partir des dossiers, certaines tailles en DS ont été relevées depuis la courbe de croissance (annexe1).

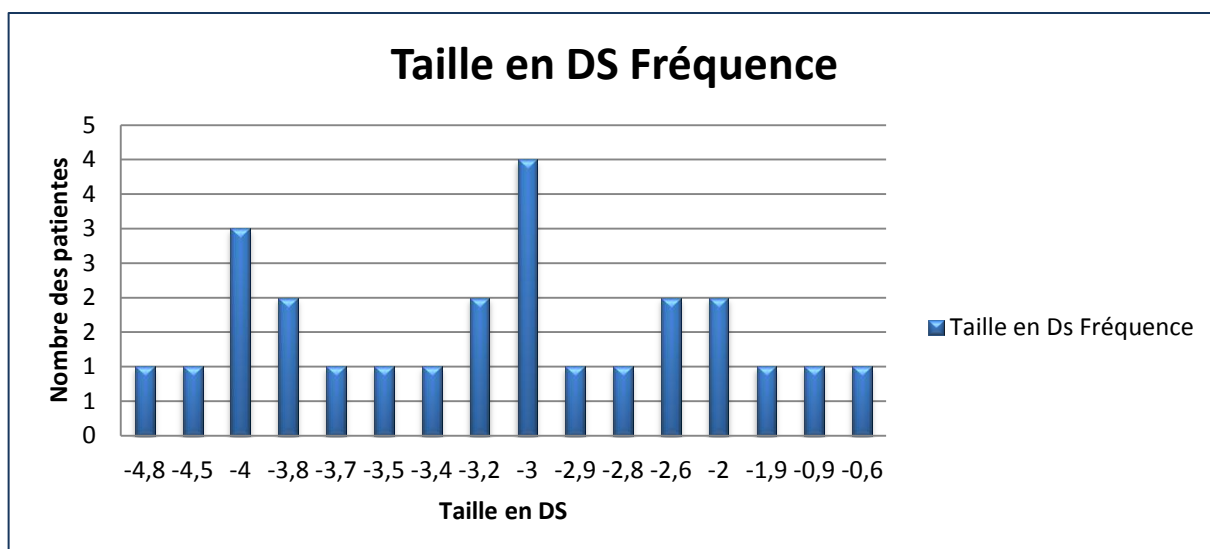
NB : Une déviation standard (DS) est un écart entre 2 courbes de croissance parallèles : celle qui est considérée comme normale, et celle de l'enfant. Les déviations standards sont généralement utilisées pour la croissance de l'enfant après sa naissance.

**Tableau VI : tableau des tailles (en DS) et leurs fréquences des patientes à la première consultation.**

**Tableau VII : tableau des tailles en cm des patientes à la première consultation.**

Taille en Cm	Fréquence	Pourcentage
86	1	4,0
89	1	4,0
90	1	4,0
94,5	1	4,0
97	1	4,0
97,5	1	4,0
109,3	1	4,0
118	1	4,0
119	1	4,0
120	1	4,0
120,5	1	4,0
120,8	1	4,0
122	1	4,0
123,4	1	4,0
124	2	8,0
124,5	1	4,0
127,5	1	4,0
128	1	4,0
130	1	4,0
131,5	1	4,0
134	1	4,0
139	1	4,0
142,1	1	4,0
156	1	4,0
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Taille enDS	Fréquence	Pourcentage
-4,8	1	4,0
-4,5	1	4,0
-4	3	12,0
-3,8	2	8,0
-3,7	1	4,0
-3,5	1	4,0
-3,4	1	4,0
-3,2	2	8,0
-3	4	16,0
-2,9	1	4,0
-2,8	1	4,0
-2,6	2	8,0
-2	2	8,0
-1,9	1	4,0
-0,9	1	4,0
-0,6	1	4,0
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>



**Figure 17 : Histogramme présentant la fréquence des tailles DS chez les patientes de notre série a la première consultation.**

Les tailles des patientes lors de la 1<sup>ère</sup> consultation sont très variables avec un minimum de 86cm et maximum de 156 cm et une taille moyenne de 118.48 cm ; à savoir que l'âge des patientes n'est pas homogène ; quant aux tailles par DS elle varie entre -4.8 et -0.6 DS ou la plupart de ces dernières sont entre -4 et -2 DS. 11 patientes de notre série ont un retard de croissance staturo-pondérale c.-à-d. leurs DS est entre -2 et -3, au-dessus de cet intervalle il s'agit d'un nanisme.

Pour la patiente qui est à une taille -0.9 DS c'est une fille de 15 ans qui n'avait pas encore de caryotype seulement un faciès Turner particulier ; quant à celle qui a une taille -0.6DS une petite fille de 2ans et 5 mois orienté depuis son pédiatre ; la première n'as pas reçu de traitement par hormone de croissance et pour la deuxième nous ne disposons pas d'information sur son évolution.

## PARTIE PRATIQUE

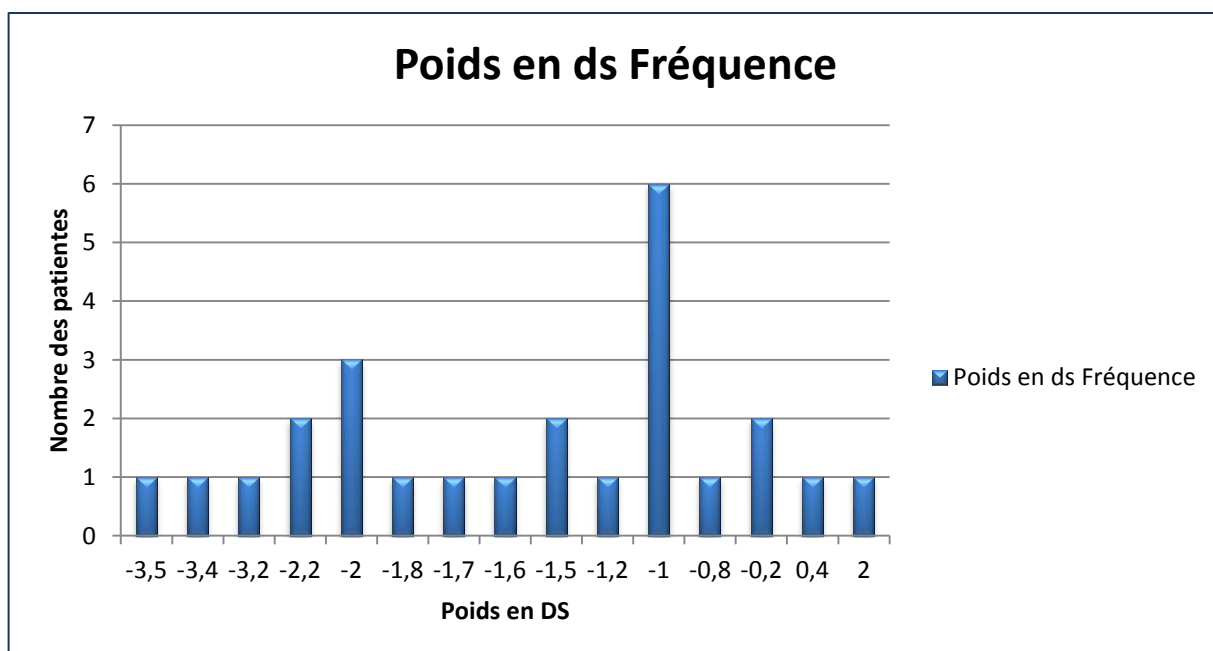
❖ Poids :

**Tableau VIII: tableau des poids des patientes en Kg à la première consultation**

**Tableau IX: tableau des poids des patientes en DS à la première consultation**

Poids en Kg	Fréquence	Pourcentage
9,5	1	4,0
12	2	8,0
12,5	1	4,0
13	1	4,0
15,5	1	4,0
17,5	1	4,0
19	1	4,0
22	1	4,0
24	1	4,0
24,5	1	4,0
26,5	1	4,0
27,5	1	4,0
28,5	1	4,0
30	3	12,0
31,5	1	4,0
34	1	4,0
34,5	1	4,0
37	2	8,0
37,5	1	4,0
43	1	4,0
65	1	4,0
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Poids en DS	Fréquence	Pourcentage
-3,5	1	4,0
-3,4	1	4,0
-3,2	1	4,0
-2,2	2	8,0
-2	3	12,0
-1,8	1	4,0
-1,7	1	4,0
-1,6	1	4,0
-1,5	2	8,0
-1,2	1	4,0
-1	6	24,0
-0,8	1	4,0
-0,2	2	8,0
0,4	1	4,0
2	1	4,0
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>



**Figure 18 : histogramme des fréquences des poids en DS des patientes à la première consultation.**

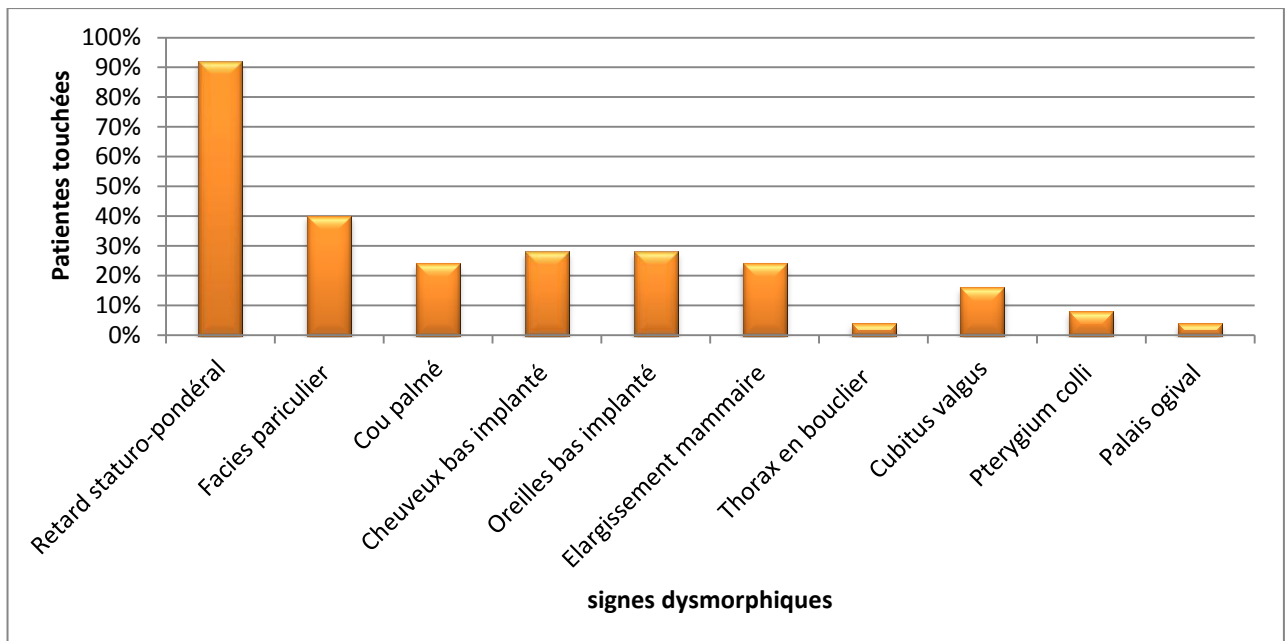
Le poids des patientes lors de la 1<sup>ère</sup> consultation sont variables avec une moyenne de 26.88 Kg ; sachant que leurs âges ne sont pas homogènes ; quant au poids par DS il varie entre -3.5 et +2 DS, la majorité des poids de notre série se trouve entre -2 et -1DS.

## PARTIE PRATIQUE

### 4.1.3. Le syndrome dysmorphique :

**Tableau X : répartition des patientes turnériennes selon les signes dysmorphiques.**

Signes dysmorphies	Fréquence	Pourcentage
Retard staturo-pondérale	23	92%
Faciès particulier	10	40%
Cou palmé	6	24%
Cheveux bas implanté	7	28%
Oreilles bas implanté	7	28%
Elargissement mammaire	6	24%
Thorax en bouclier	1	4%
Cubitus valgus	4	16%
Pterygium colli	2	8%
Palais ogival	1	4%



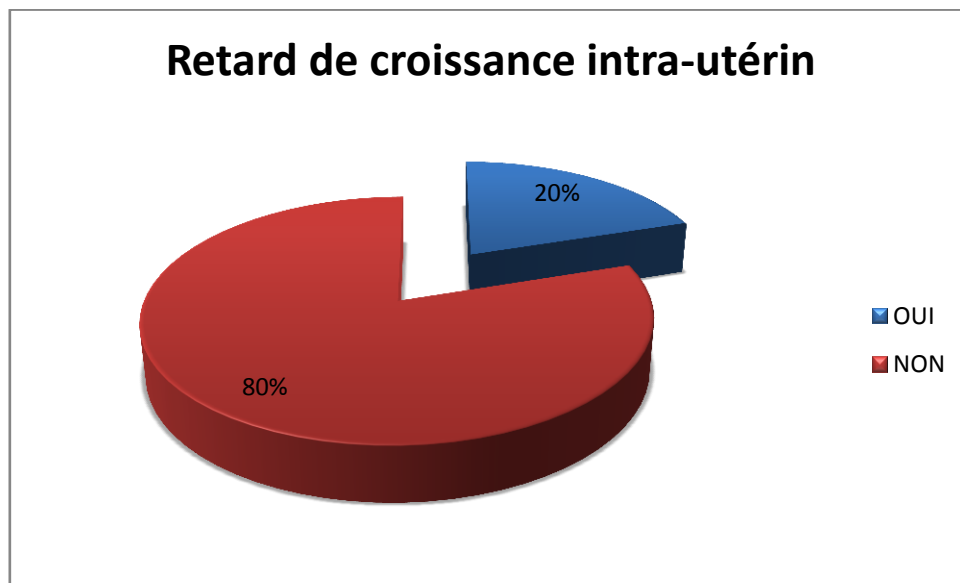
**Figure 19 : histogramme présentant la répartition des patientes de la série selon les signes dysmorphiques.**

## PARTIE PRATIQUE

Hormis le retard statural, le premier chef de file pour le diagnostic est le faciès particulier présent chez 40% des patientes puis les anomalies du cou dans 24% des cas et les anomalies d'implantations des cheveux et des oreilles. Les autres signes sont sporadiques selon les patientes.

Parmi les patientes présentant un faciès particulier on mentionne une qui présente un épicanthus et une autre un ptosis.

### 4.1.4. Retard de croissance intra-utérin :



**Figure 20 : représentation de la fréquence du RCIU chez les turnériennes**

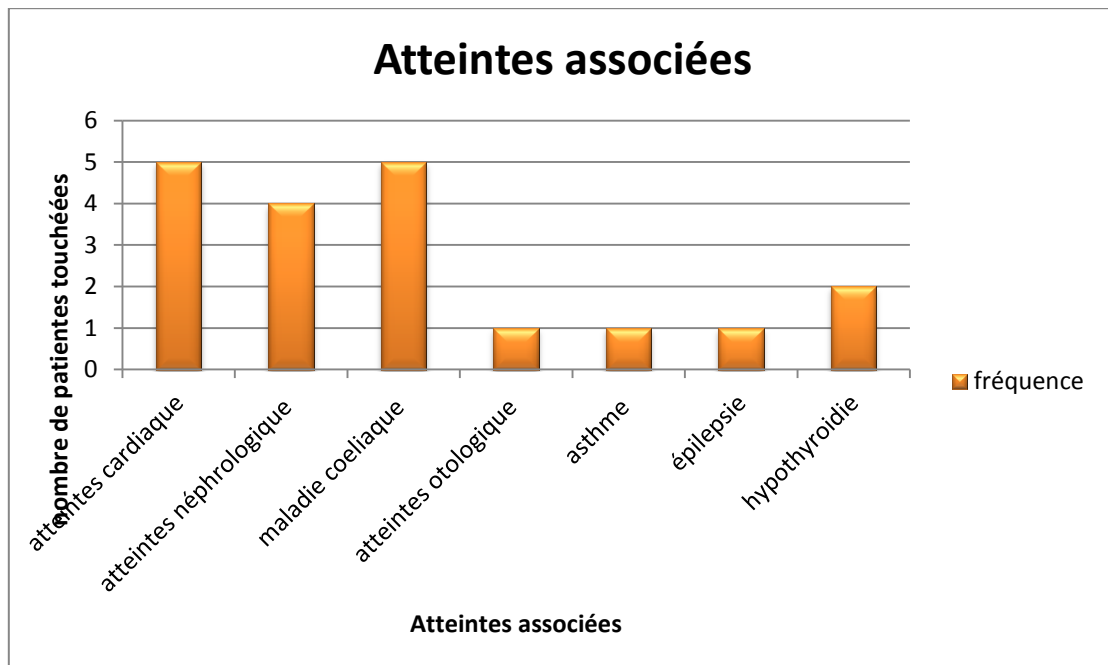
Un quart des patientes de notre série sont nées avec un retard de croissance intra-utérin, marqué par une taille et un poids de naissance inférieur aux normes fixées.

### 4.1.5. Atteintes associées :

## PARTIE PRATIQUE

**Tableau III : tableau des atteintes associées au syndrome de Turner**

Atteintes	Fréquence	Pourcentage
Atteintes cardiaque	5	20%
Atteintes néphrologique	4	16%
Maladie cœliaque	5	20%
Atteintes otologique	1	4%
Asthme	1	4%
Epilepsie	1	4%
Hypothyroïdie	2	8%



**Figure 21 : représentation des atteintes associées au syndrome de Turner.**

A côté du syndrome dysmorphie, d'autres atteintes sont alliées telle que l'atteinte cardiaque chez 5 patientes, même fréquence pour la maladie cœliaque et à un moindre degré l'atteinte néphrologique, les autres atteintes sont contingentes.



4.1.6. Rendement scolaire :

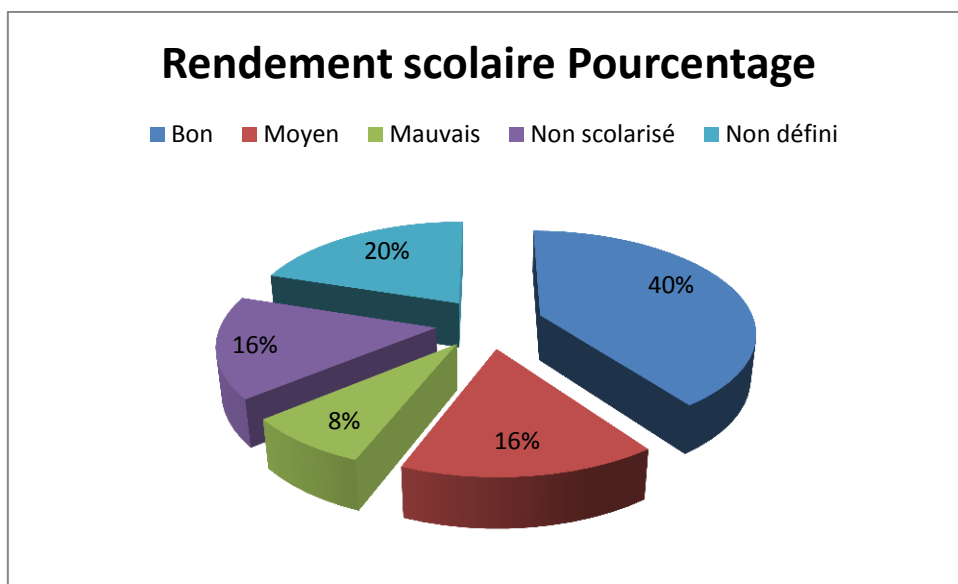


Figure 22 : représentation des fréquences du rendement scolaire chez les patientes.

Parmi nos 25 patientes turnériennes 10 d'entre elles ont une scolarisation normale avec un bon rendement scolaire ; en contrepartie 2 ont un mauvais rendement scolaire ; 4 des patientes restent avec un moyen niveau, 4 patientes n'étaient pas encore scolarisées. Quant au reste des patientes elles ne sont pas identifiées.

4.1.7. Signe pubertaire à la première consultation :

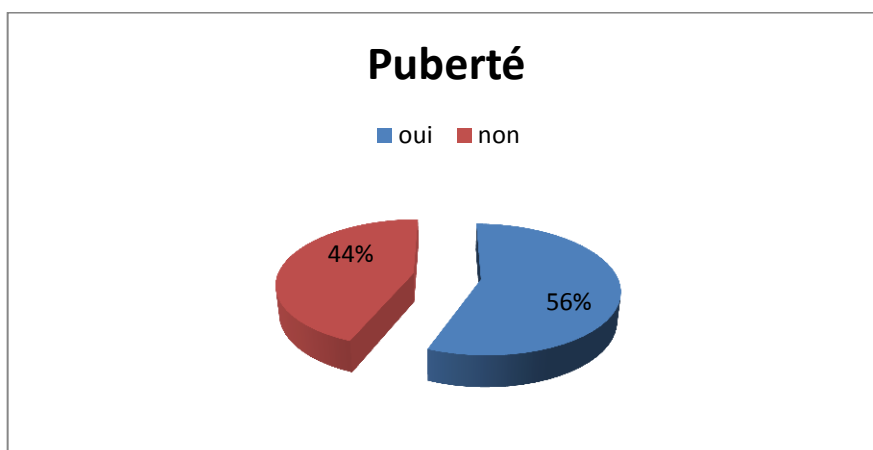


Figure 23 : histogramme des proportions de la puberté des patientes lors de la 1ère consultation.

A l'admission au service, parmi nos 25 turnériennes seulement 56% présentent des signes pubertaires.

4.1.8. Examen cytogénique :

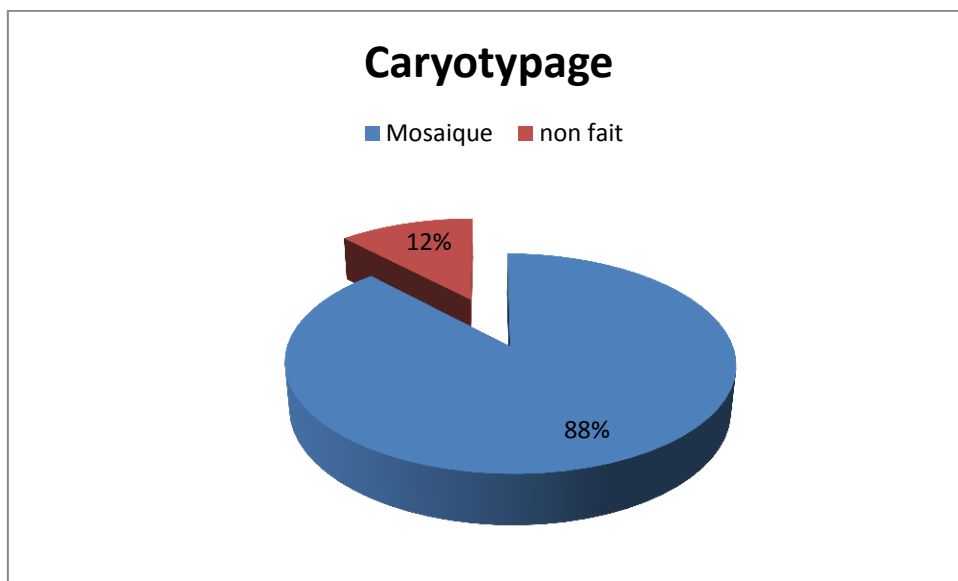


Figure 24 : représentation de l'examen cytogénique des patientes.

Toutes les patientes de notre série présentent un caryotype mosaïque type 45XO à l'exception de 3 dont le caryotype n'a pas été fait.

4.1.9. Test de stimulation de l'hormone de croissance par l'insuline :

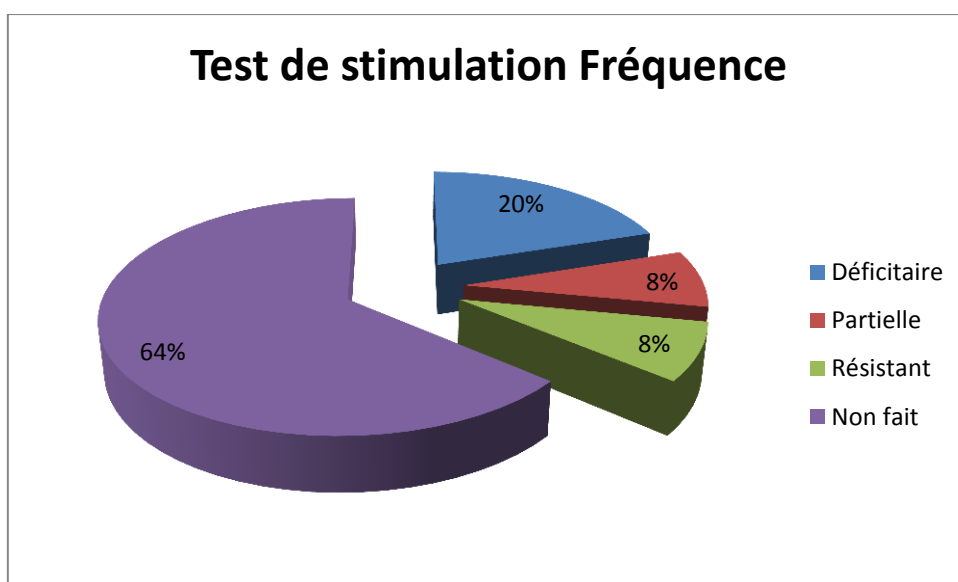


Figure 25 : représentation des résultats du test de stimulation de la GH

## PARTIE PRATIQUE

---

Seulement 36% des patientes ont bénéficié d'un test de stimulation de la GH par l'insuline. Parmi ces dernières 55.5% d'entre elles sont revenues déficitaires, 22.2% sont partiellement déficitaires ou résistantes.

### 4.1.10. Age osseux au début du traitement :

**Tableau XII : des âges osseux au début du traitement**

Age osseux	Fréquence	Pourcentage
Non défini	12	48,0
2	1	4,0
3	2	8,0
4,5	1	4,0
8,9	1	4,0
9	1	4,0
9,5	1	4,0
10	2	8,0
10,5	2	8,0
11	1	4,0
14	1	4,0
Total	25	100,0

### 4.1.11. Dose du début du traitement :

Parmi les patientes ayant une première prescription d'hormone de croissance au niveau de notre service on note les doses initiales du traitement par la somatropine :

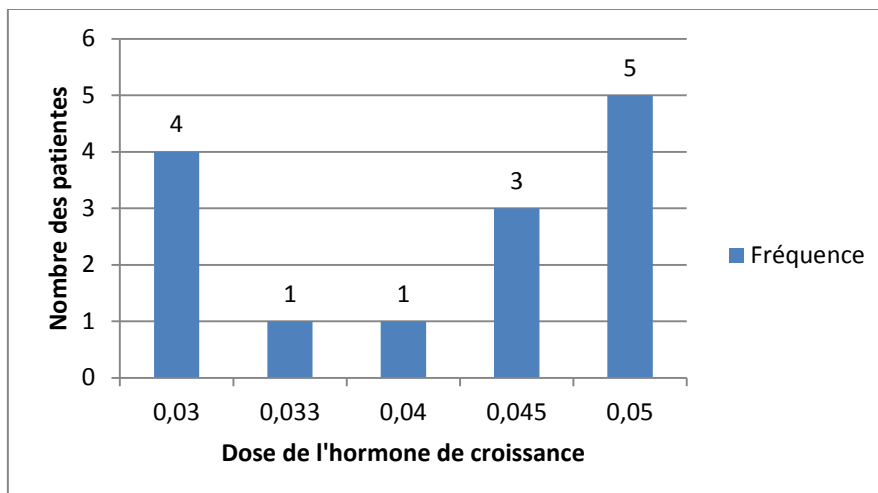


Figure 26 : représentation des doses initiales du traitement.

Les doses données aux patientes au début du traitement sont entre 0.03 mg/kg/j et 0.05 mg/kg/ j, la dose est dépendante de la clinique et de la biologie, la dose de 0.05 mg/kg/j.

A propos du questionnaire effectué par téléphone en juin 2022, et à partir des numéros trouvés sur les dossiers. Les réponses communiquées sont exposées dans cette deuxième partie.

### 4.1.12. La personne répondant au téléphone :

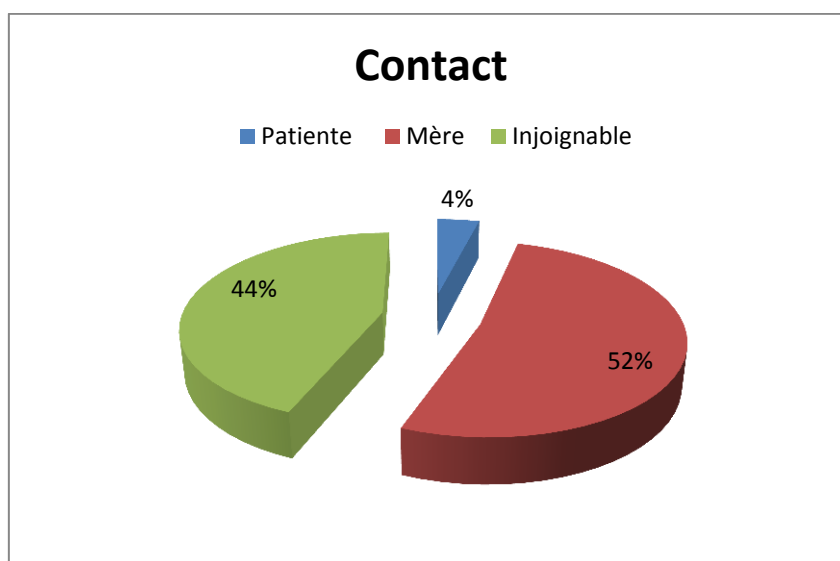


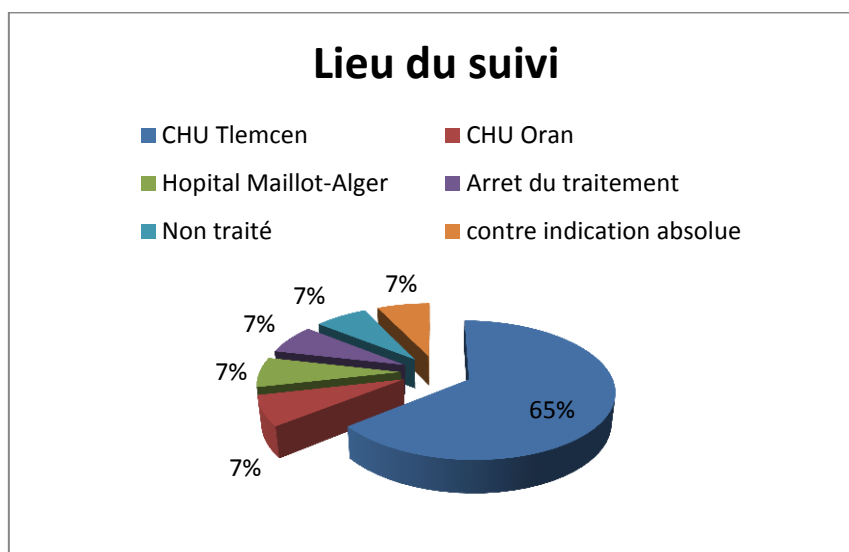
Figure 27 : représentation de personnes contactées.

### 4.2. Recensement des mésusages

Pour cette deuxième partie de notre travail le recensement n'a concerné que 56% de la population étudiée par la fiche d'exploitation précédente. Nous avons rencontré des difficultés pour contacter le reste des patientes : numéro erroné ; contact injoignable ou numéro non mentionné.

De ce fait, le questionnaire a été posé sur 14 patientes (mère et patiente)

#### 4.2.1. Lieu du suivi :



**Figure 28 : représentation des lieux du suivi.**

La plupart des patientes (65% des cas) sont attachées à notre service pédiatrie B du CHU Tlemcen. Nous avons recensé 3 cas non traités : une maman qui n'a pas accepté la maladie de sa fille, un père qui a jugé le traitement non efficace et une contre-indication absolue (patiente atteinte du Syndrome de Fanconi).

4.2.2. Conservation du stylo :

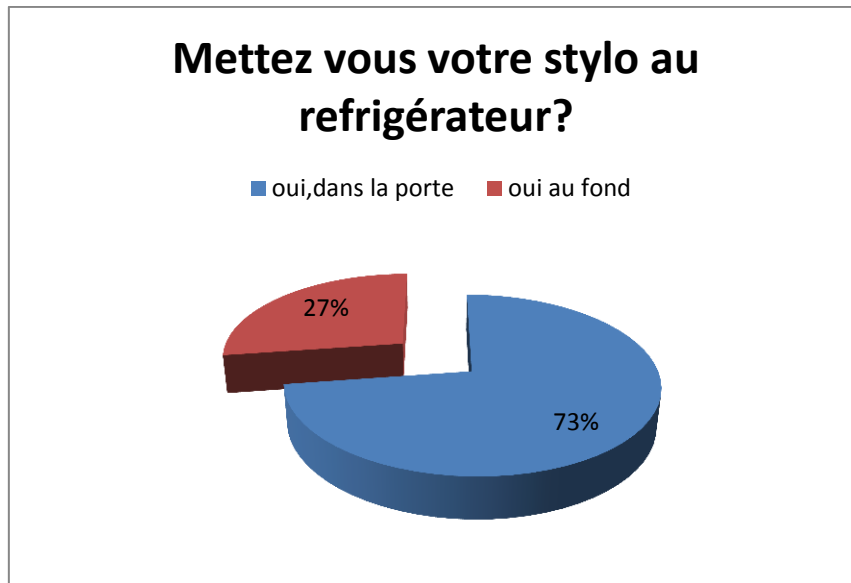


Figure 29 : représentation de la méthode de conservation du stylo.

Toutes les patientes mettent leur stylo dans le réfrigérateur ; 73% d'entre elles le conservent dans la porte alors que le reste le classe au fond.

4.2.3. Transport :

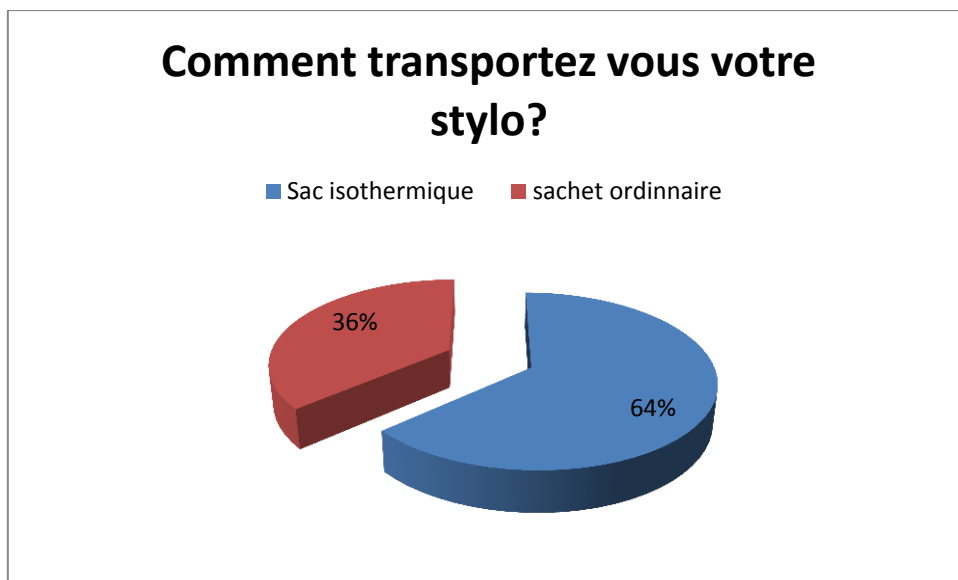


Figure 30 : représentation de la méthode de transport du stylo.

Le transport du stylo injecteur et de ses cartouches se fait dans 64% des cas dans des sacs iso-thermiques, d'autre part 36% des cas n'utilisent qu'un sachet ordinaire.

4.2.4. Manipulation avant injection :

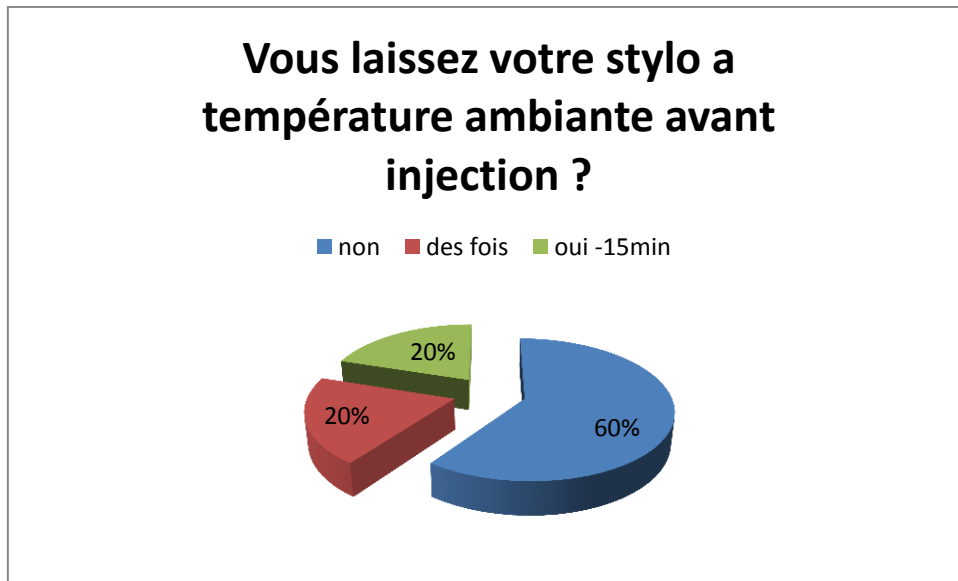


Figure 31 : représentation du temps de repos avant injection.

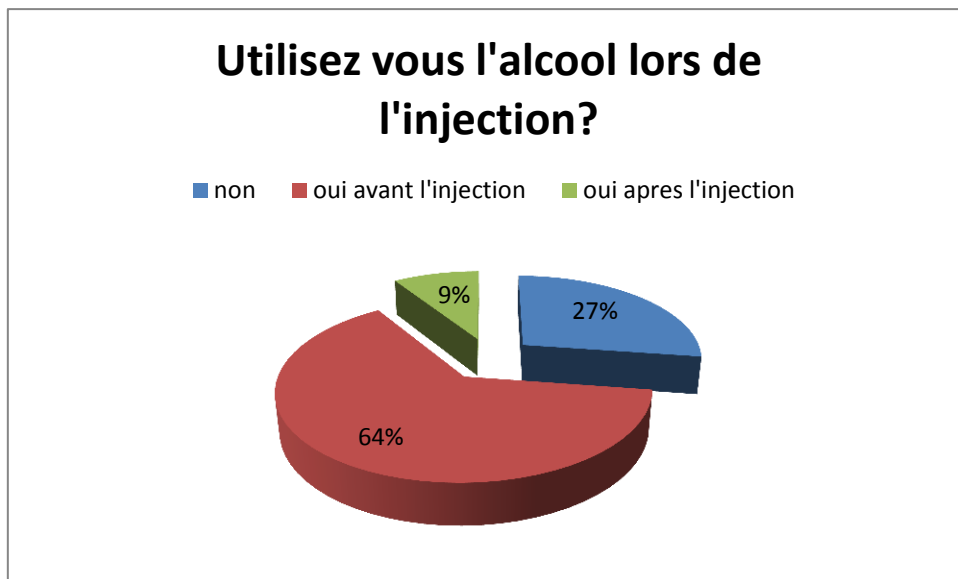
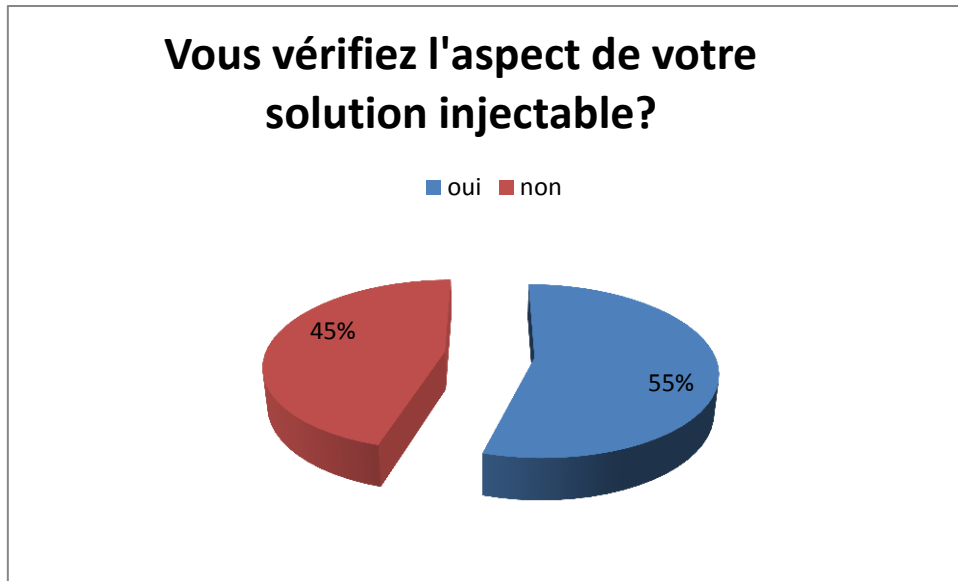


Figure 32: représentation de l'asepsie.



**Figure 33 : représentation de la vérification de l'aspect.**

Plus de la moitié des patientes s'injectent leur dose directement après avoir retiré le stylo du réfrigérateur, mettent de l'alcool au site d'injection (avant) et vérifie l'aspect de la solution injectée.



4.2.5. Lors de l'injection :

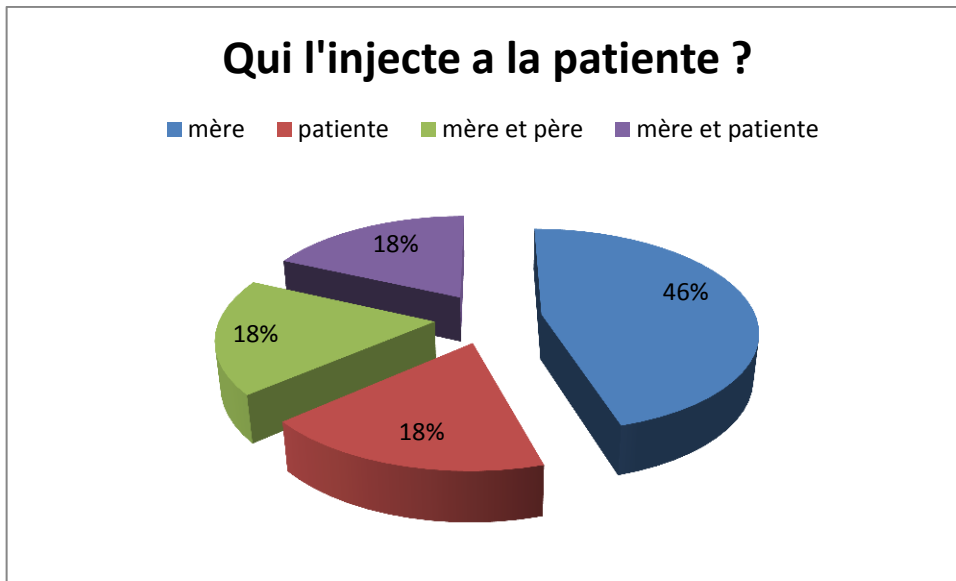


Figure 34 : représentation des patientes selon le mode d'injection

La majorité des manipulateurs sont les mères suivies par les patientes et les pères à moindre degré.

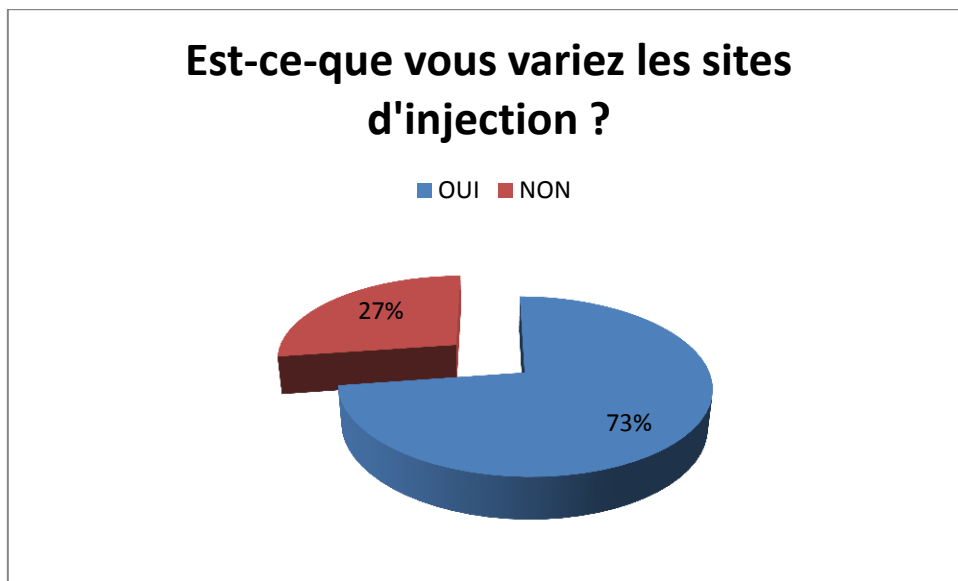


Figure 35 : représentation de la variation des sites d'injection

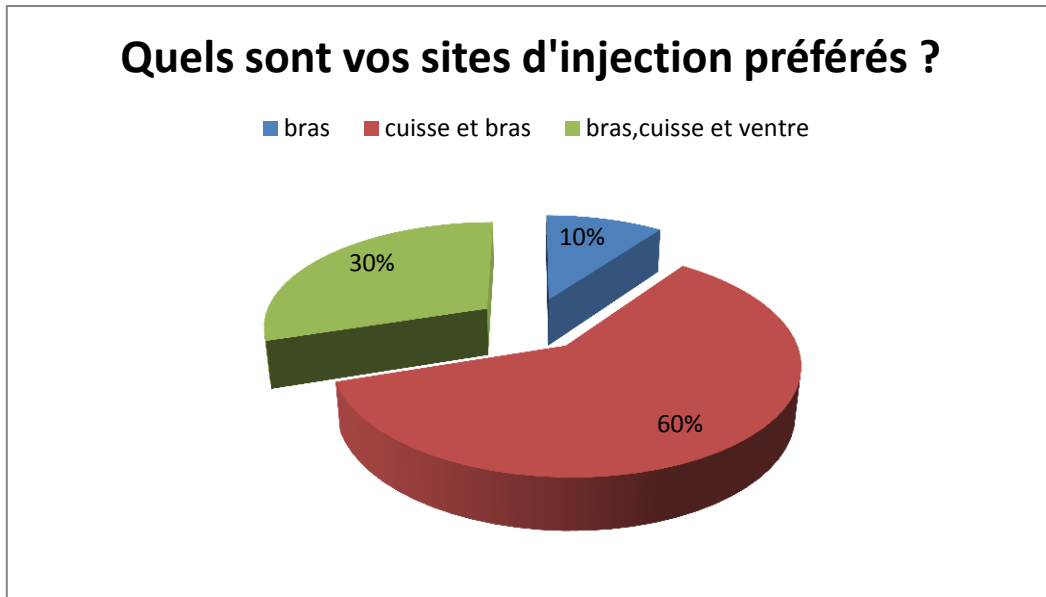


Figure 36 : représentation des différents sites d'injection

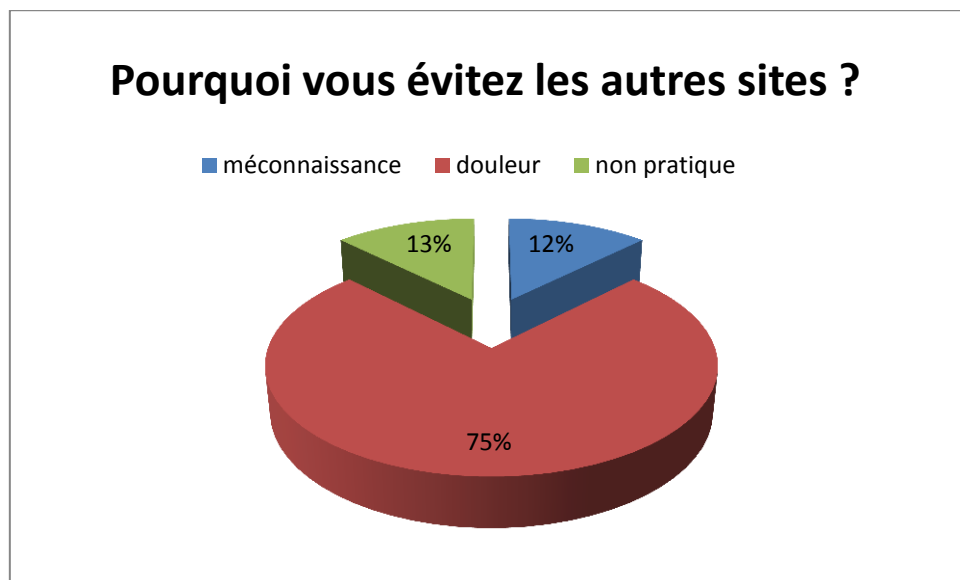
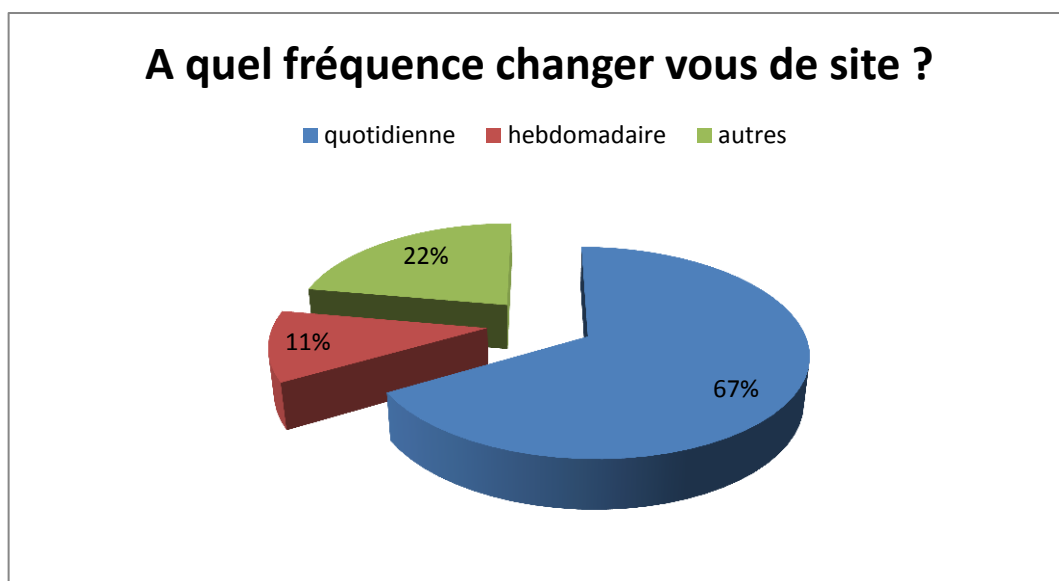


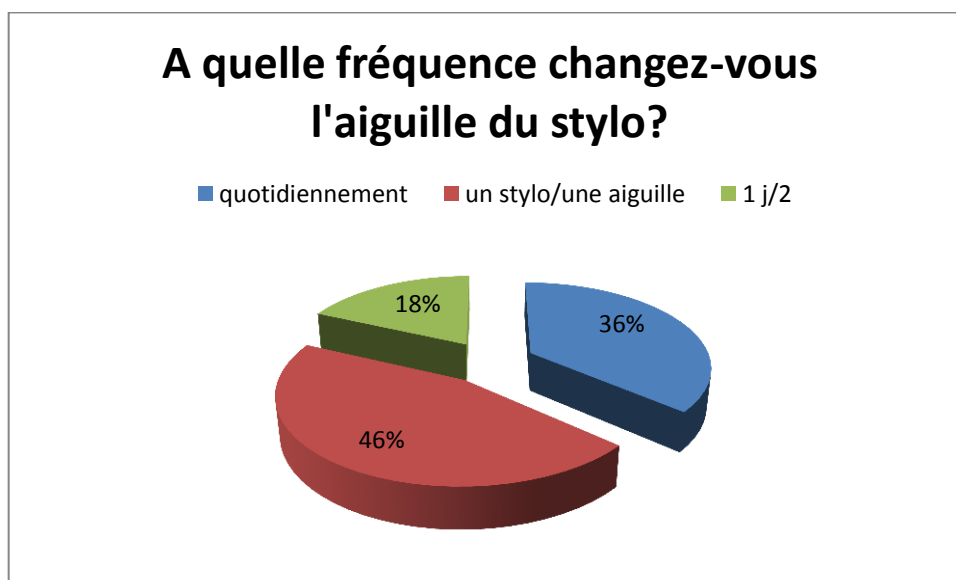
Figure 37 : représentation des motifs de préférences des sites d'injection



**Figure 38 : représentation de la fréquence des variations des sites.**

La variation des sites d'injection est adoptée chez 73% des patientes avec une préférence des bras et des cuisses chez 60% d'entre elles de façon quotidienne.

27% des patientes ne s'injectent qu'au niveau des bras ; 75% des cas jugent les autres sites douloureux, 13% non pratique et 12% par méconnaissance.



**Figure 39 : représentation de la fréquence de changement d'aiguille**

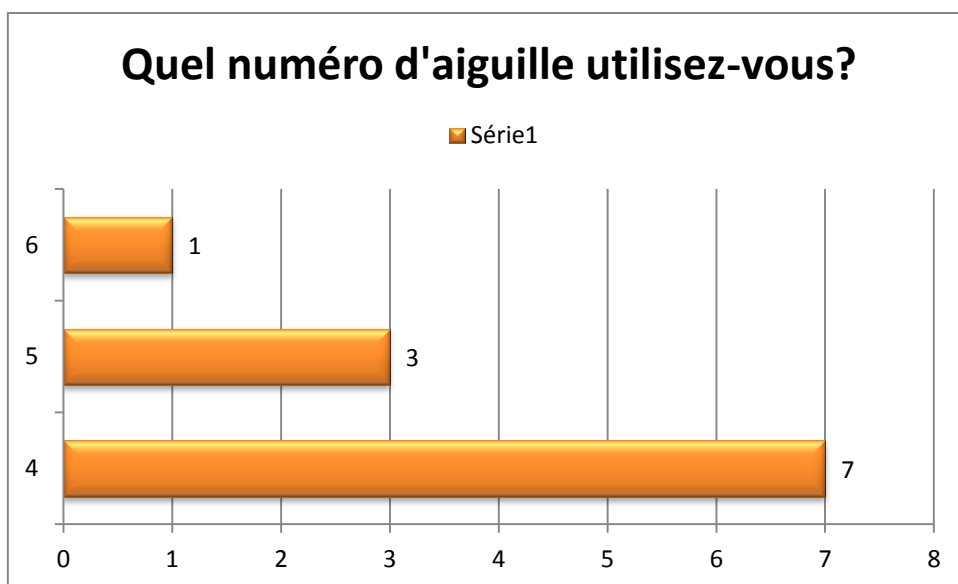


Figure 40 : réparation des patientes selon le diamètre de l'aiguille utilisée.

46% des patientes utilisent une aiguille pour chaque stylo, 36% changent l'aiguille tous les jours ; le reste la change un jour sur deux. L'aiguille numéro 4 est la plus utilisée par nos patientes.

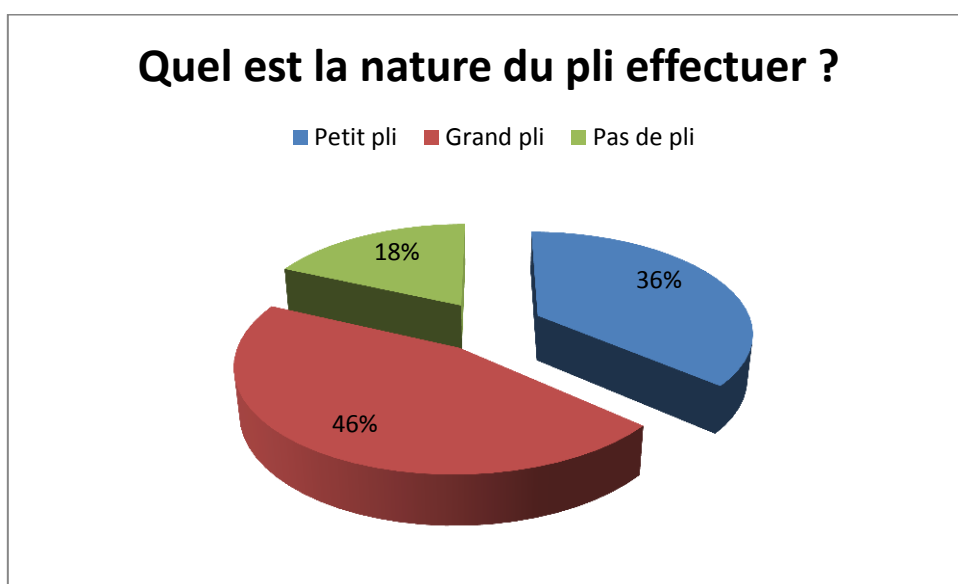
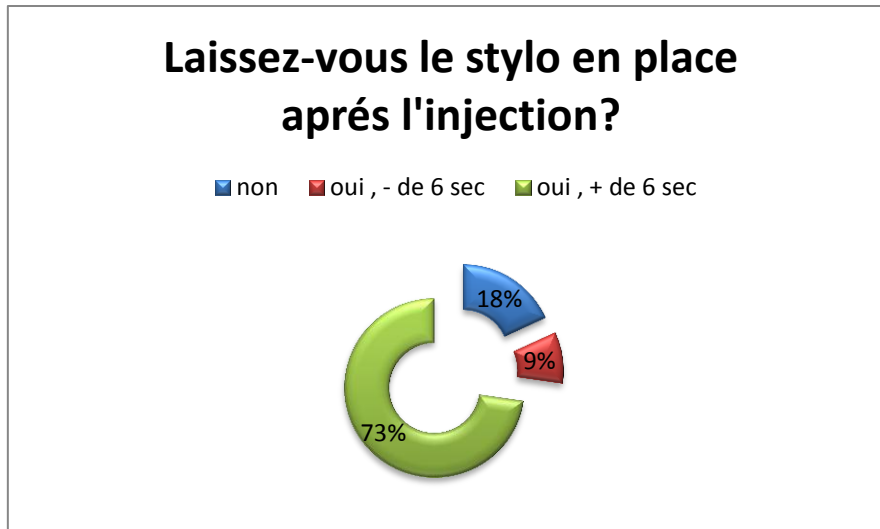


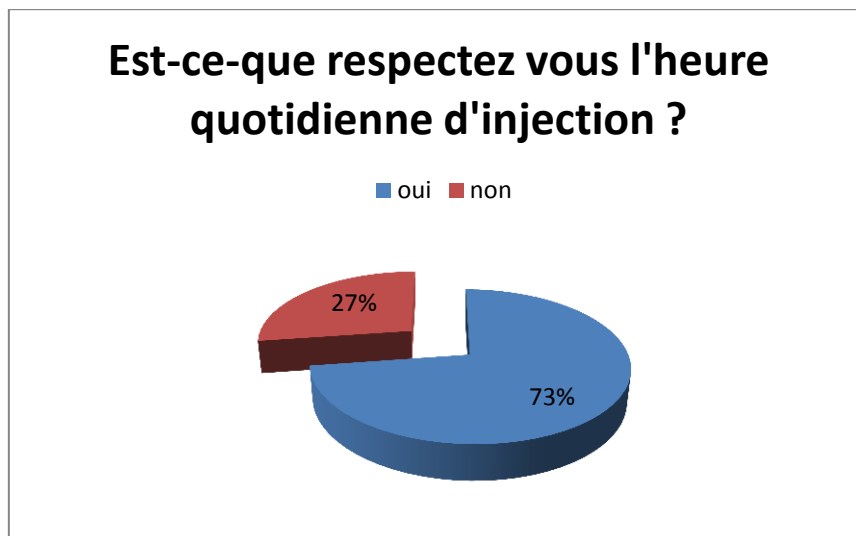
Figure 41 : représentations de la qualité du pli effectué.



**Figure 42 : répartition des patientes selon la mise en place du stylo**

73% des patientes garde le stylo plus de 6 secondes sous la peau après injection, par contre 18% ne le font pas et 9% le garde moins de 6 secondes.

#### 4.2.6. Respect de l'heure quotidienne de l'injection :



**Figure 43 : répartition des patientes selon le respect de l'heure d'injection.**

L'heure quotidienne d'injection est respectée par 73% des Turnériennes dont 64% affirment d'avoir jamais oublier leurs doses. Le reste déclare de ne rien faire en cas d'oubli.

4.2.7. Effets secondaires du traitement:

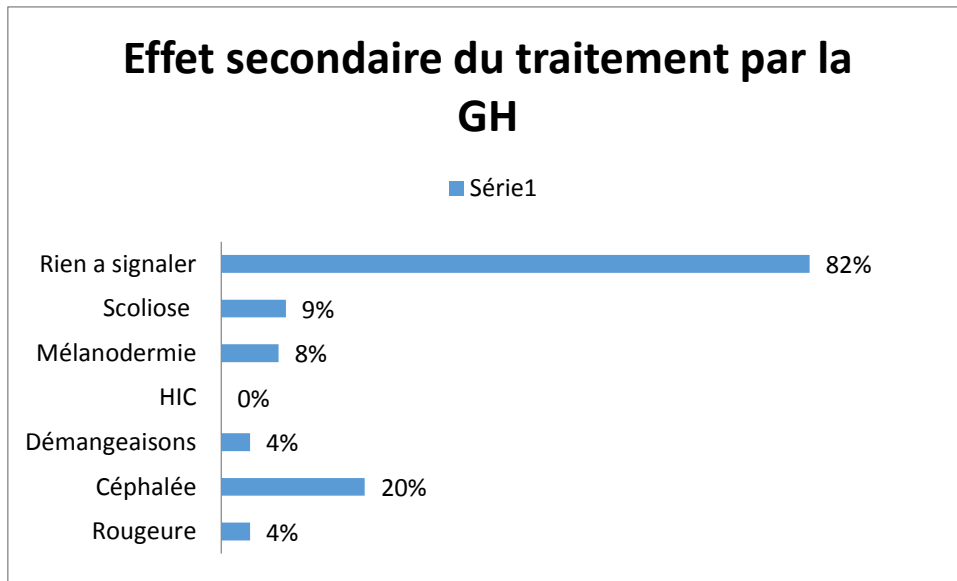


Figure 44 : histogramme récapitulatif des effets secondaires dus au traitement par GH.

4.2.8. Rôle du pharmacien dans le suivi des patientes Turnérienne :

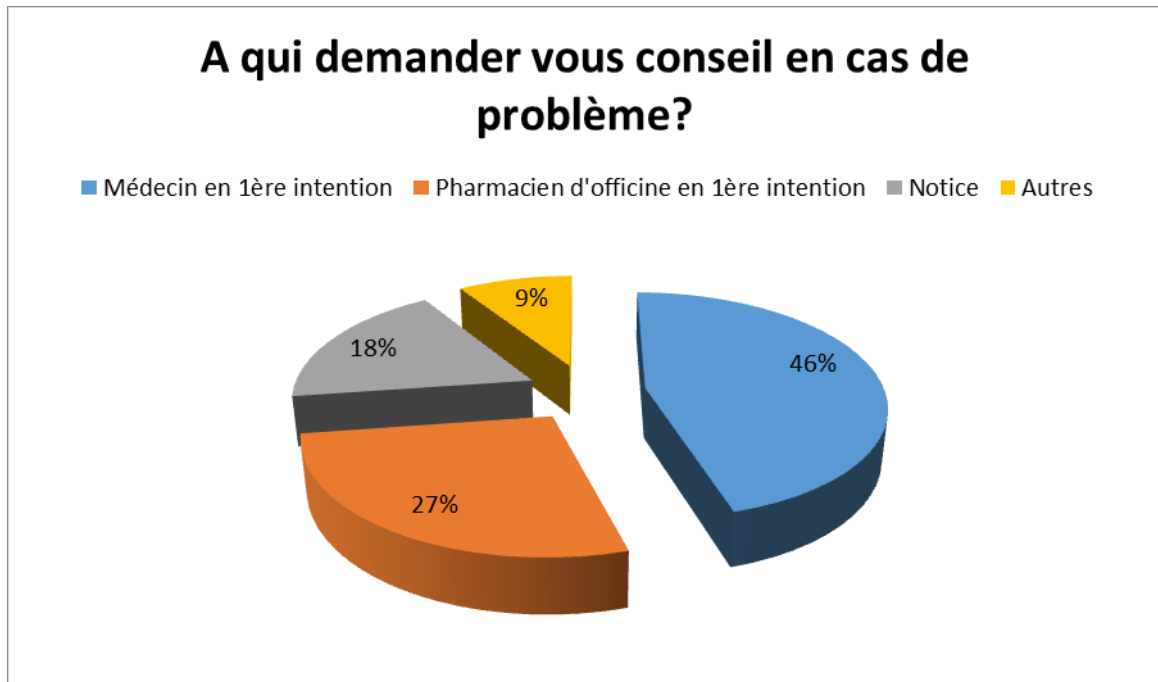


Figure 45 : représentation des praticiens accompagnant les Turnérienne au cours du traitement.

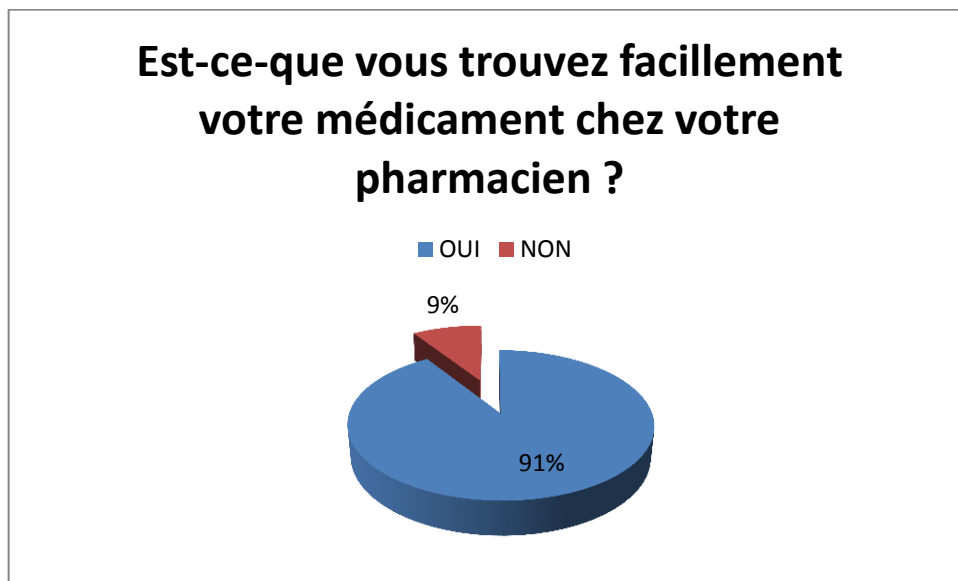


Figure 46 : représentation de la disponibilité du médicament en officine.

91% des patientes Turnériennes garantissent retrouver facilement leur traitement trimestriel chez leur pharmacien d'officine habitué.

## PARTIE PRATIQUE

### 4.3. Profil évolutif des patientes :

Au cours de notre étude des dossiers nous avons pu colliger le profil évolutif de croissance de quelques patientes :

**Tableau 4 : tableau représentatif du gain moyen en fonction de la durée du traitement.**

Patientes	Durée du traitement	Gain moyen en (cm/an)	Age du début du traitement	Test de stimulation de GH
Patiente N°5	3	6,3	11	Non fait
Patiente N°3	4	3,75	13	Non fait
Patiente N°7	4	4,75	13	Non fait
Patiente N°16	4	4	14	Déficitaire
Patiente N°17	4	6,12	12	Non fait
Patiente N°2	5	4,4	12	Non fait
Patiente N°8	5	4,8	10	Résistante
Patiente N°25	6	3,75	11	Non fait
Patiente N°4	6	5,16	11	Déficitaire
Patiente N°21	7	4,35	7	Partielle

**Tableau 5 : tableau récapitulatif des gains annuels de chaque patiente.**

Patientes / durée du trt	1 année	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans
Patiente n °2	4,5	5,5	5	3,5	3,5		
Patiente n °3	7	3,7	2,8	1,5			
Patiente n °4	5	2,5	6,5	7,3	6,4	1	
Patiente n °5	11	4	4				
Patiente n °7	6,5	4,5	4	4			
Patiente n °8	4	6,4	4,6	4	6		
Patiente n °16	6	2	2,5	3,5			
Patiente n °17	3,5	6,5	6,5	6,5			
Patiente n °21	4	6	7,3	5	3	5	5
Patiente n °25	5,5	6	4,5	3,5	2	0,5	



## PARTIE PRATIQUE

---

D'après les tableaux précédant on remarque que les patientes gaires d'avantage des centimètres lors des deux premières années du traitement à la GH pour celles qui ont bénéficié d'une dose initiale de 0.05mg/kg/jour.

Les gains sont très variables d'une turnérienne a une autre selon l'âge du début du traitement, la durée du traitement, les doses de la somatropine ainsi que l'état de déficience ou non de la GH.

Le profil évolutif de chaque patientes est représenté dans les annexes.

### 5. Discussion

Notre travail a permis de réaliser une description de l'ensemble d'une population suivie dans le service de pédiatrie B du CHU Tlemcen pour un syndrome de Turner ; il s'agit d'une description clinique et une analyse de l'évolution de la croissance de ces dernières sous traitement.

25 patientes ont pu être incluses dans l'analyse clinique et évolutif, en revanche au cours de la 2<sup>ème</sup> partie de notre étude on a pu joindre seulement 14 d'entre elles ou 3 parmi ces dernières n'avait pas reçu de traitement.

Notre échantillonnage est limité nous n'avons donc pas pu le corrélérer avec une étude dont le recrutement est meilleur.

#### 5.1. Retard staturo-pondérale :

Selon la littérature 95% des patientes turnériennes ont un retard staturo-pondéral avec une taille moyenne inférieure à 2 DS par rapport à la taille moyenne des filles de la même population qui concorde avec nos résultats, 92% des patientes de notre série ont un RSP qui est le motif de consultation de la quasi-totalité de ces dernières. 22 des 25 patientes ont une taille inférieure à 2 DS lors de la première consultation ces tailles sont en corrélation avec ce qui a été décrit par la grande majorité des auteurs, qui confirment d'ailleurs que la petite taille semble un élément classique du diagnostic du syndrome de Turner.(4, 5)

#### 5.2. Retard de croissance intra-utérin :

Le retard staturo-pondéral est présent chez quelques turnériennes depuis l'âge fœtal, ces dernières naissent avec un retard de croissance intra-utérin décrit en littérature chez 50% des patientes, alors que dans notre série seulement 20% des patientes ont un RCIU. Cette non corrélation peut être dû seulement à la taille de notre échantillon, c'est-à-dire les données d'anamnèse des patientes sont insuffisantes pour juger la concordance des résultats.(5)

Le retard de croissance intra-utérin est des fois pas déclaré soit par défaut de présentation des carnets de santé lors de la consultation ou alors que cette dernière ne contient pas d'information à propos du RCIU, c'est pour cela que l'académie Américaine recommande la prise des mensurations à la naissance, 1,2,4,6,9,12,15,18,et 24 mois puis une

fois par ans jusqu'à 21 ans ces valeurs doivent être reportées sur les courbes de croissance des carnets de santé .

### **5.3.Syndrome dysmorphique :**

Les dysmorphies sont considérables dans le syndrome de Turner mais surviennent rarement chez la même patiente, la combinaison de plusieurs signes à la fois confère le phénotype authentique du syndrome de Turner.

Selon BATTIN, 2/3 des turnériennes de sa série ont des dysmorphies faciales mais ne lui sont pas spécifiques. Dans notre série 40% des patientes ont un faciès particulier contre 66.6% dans la littérature. Parmi ces patientes nous avons pu relever un cas de ptosis et un d'épicanthus soit 8% des cas, ce qui concorde avec la littérature puisque ces deux atteintes sont décrites dans 5 à 25% des cas.(25, 88)

Dans cette même série de BATTIN de 139 patientes ; 85% d'entre elles avaient une basse implantation des cheveux cependant elle est présente uniquement chez 28 % de nos patientes. (88)

Le pterygium colli est retrouvé chez 60% des patientes de la série de BATTIN alors que nous avons recensé seulement 2 cas (8%) dans notre série.(88)

Une étude de BARTOLIN et al, faite sur 21 turnériennes décrivent la présence de l'élargissement mammaire chez les patientes de leur série. Dans notre série d'étude, on a relevé 6 cas de cette manifestation. (89)

### **5.4.Puberté :**

Selon la littérature 25,3% des patientes turnériennes présentent une puberté spontanée avec ménarche ce qui concorde idéalement avec nos résultats puisque 56% des patientes de notre série présente des signes pubertaires à la première consultation sans THS, ces dernières âgées entre 11 et 15 ans.

Quant à une étude menée en Portugal sur 79 turnériennes ou 74.7% d'entre elles avaient une insuffisance ovarienne nécessitant une induction pubertaire par traitement hormonal substitutif, cela explique l'impubérisme de nos patientes âgées de plus de 12ans et demi parmi les 44% des patientes ne présentant pas de signe pubertaire à la première consultation.(12, 80)

### **5.5. Atteintes associées :**

Les atteintes cardiaques sont décrites dans la littérature 30% des turnériennes ; celle-ci noté chez 20% de notre série d'étude . parmi les 25 patientes de notre série 16% avaient une anomalie rénale par ailleurs la littérature décrit 30% de patientes atteintes.(20)

La maladie cœliaque : une étude menée par BONAMICO et al sur 389 Turnériennes entre 7 et 38 ans, ils ont conclu une prévalence de 6.4% de la maladie de cœliaque dans leurs série , ce qui concorde avec les résultats de notre série 20% de nos patientes sont affectées par la maladie cœliaque , le diagnostic posé sur une sérologie 20 fois la normale.(6)

- La maladie cœliaque et les atteintes cardiaques sont au même niveau d'atteinte d'où l'intérêt de recommander le dépistage de la maladie cœliaque chez toutes les patientes turnériennes

Selon une étude faite en Tunisie entre 1995 et 2020 par Dr Missaoui et al, ayant intéressé 53 patientes turnérienne l'hypothyroïdie serait présente chez 34.1% des patientes de leur série alors que dans notre série uniquement 8% de nos patientes ont une hypothyroïdie et sont sous traitement, le reste des patientes peuvent être non affectées ou pas encore diagnostiquées.(32)

Les atteintes otologiques sont très décrites en littérature mais non n'avons relevé aucun cas pendant le diagnostic.

### **5.6. Formule du caryotype :**

Le syndrome de Turner est décrit comme une anomalie chromosomique liée à l'X qui est soit absent ou présent présentant des mutation appelé la forme mosaïque du syndrome ; la plupart des études décrivent le caryotype pure 45X représentant 50% des caryotypes Turner quant à la deuxième partie des turnériennes elles présentent un caryotype mosaïque .dans notre série d'étude 88% des patientes ont bénéficier d'un examen cytologique qui est revenue mosaïque pour l'ensemble de ces dernières qui est en harmonie avec les données de la littérature.(13)

### **5.7. Test de stimulation :**

Le retard statural lors du syndrome de Turner n'est pas dû à un déficit en Gh mais plutôt à une résistance périphérique à cette hormone ; d'où le fait de la non obligation du test de stimulation de la GH par l'insuline pour l'initiation du traitement par somatropine .En revanche la littérature décrit des cas déficitaires chez des turnériennes de plus de 9 ans ce qui corrèle avec les résultats de notre série 55.5% des patientes testées sont avérées déficitaires en GH , ces dernières répondent mieux au traitement substitutif en somatropine .(16)

### **5.8. Dose initiale du traitement par somatropine :**

Selon le Vidal les doses en somatropine chez la population pédiatrique atteintes du syndrome de Turner est de « 0.045 à 0.067 mg/kg/jour ou 1.3 à 2.0 mg/m<sup>2</sup>/jour » ce qui correspond aux doses données pour nos patientes dans le service de pédiatrie B du CHU Tlemcen , pour quelques patientes une dose initiale de 0.03mg/kg/jour est prescrite , au cours du traitement lors des adaptations posologiques au moment des contrôles trimestriels généralement la majorité de nos patientes arrivent à une dose efficace de 0.05mg/kg/jour , nous notons aucune dose supérieure à cette dernière donnée aux turnériennes au sein de notre série d'étude.

### **5.9. Rendement scolaire :**

En dehors des caryotypes avec X en anneau que nous n'étudions pas ici, il n'existe pas de retard mental réel dans le syndrome de Turner. Ces patientes ont en revanche un profil cognitif particulier caractérisé parfois par des difficultés non verbales et des fonctions exécutives. Cela se manifeste à l'école par des troubles des apprentissages en mathématiques en particulier, d'autant plus qu'on leur reconnaît aussi plus fréquemment un déficit de l'attention et de la mémoire. La perte d'un ou plusieurs gènes échappant à l'inactivation de X est probablement en cause mais cela n'a pas été prouvé. Certains auteurs ont incriminé l'origine paternelle ou maternelle de l'X anormal ou absent mais les résultats semblent discordants

Selon une étude menée par J.AUGER elle trouve que 50% des patientes ont une scolarisation normale, 42.7% ont redoublé une fois et 7.3% ont un échec thérapeutique ce qui est en corrélation avec nos résultats puisque 44% de nos patientes ont un bon rendement scolaire. Et 8% d'entre elles ont un mauvais rendement scolaire.(6)

L'évolution sociale de ces patientes en dépend de l'environnement socio-économique et familial, comme pour la population générale, c'est à dire que leur qualité se répercute sur développement psychologique et compétences sociales de ces patientes.

### **5.10. Conservation quotidienne et au cours des longs trajets :**

Somatropine est une hormone de croissance synthétique obtenue par biotechnologie ; elle a la même structure que l'hormone de croissance humaine naturelle, qui est nécessaire à la croissance des os et des muscles. Elle contribue également au développement des quantités appropriées de tissus graisseux et de tissus musculaires.

Cette hormone biosynthétique doit être conservée au réfrigérateur entre 2 et 8 °C pour que la molécule ne se dénature pas avant et après première utilisation. Pour certaines marques il est possible de la conserver à température ambiante pour une durée déterminée.

Lors de notre enquête toutes les patientes mettaient leur stylo dans le réfrigérateur ; mais 73% d'entre elles le conservaient dans la porte, étant donné que la somatropine est thermosensible et exige une conservation à température basse et stable le stylo injecteur et ses cartouches doivent se placer à température constante et convenable.

Pour les longs trajets, le médicament doit rester dans les mêmes conditions de conservation d'où l'intérêt d'utiliser un sac iso thermique. On a constaté lors de notre enquête que 36% des cas n'utilisaient qu'un sachet ordinaire pour transporter les stylos ainsi que les cartouches. Il est nécessaire de donner régulièrement des sacs iso thermiques aux patientes mais aussi de les informer sur les conditions de conservation.(84)

### **5.11. Manipulation et bon usage :**

L'administration du traitement est nécessaire pour avoir une réponse thérapeutique. Il s'agit d'une injection sous cutanée qui s'effectue le soir afin de suivre le rythme normal de sécrétion de la GH dans l'organisme, il est important de changer le site d'injection à chaque administration afin d'éviter la formation de lipodystrophie ce qui est en corrélation avec nos résultats puisque 73% des patientes varient les sites d'injections de façon quotidienne avec une préférence des bras et des cuisses chez 60% d'entre elles.

## PARTIE PRATIQUE

---

Cette diminution locale de l'épaisseur de la couche graisseuse sous-cutanée modifie le passage de la GH dans le sang, et par conséquent son efficacité. Ainsi, il est possible d'effectuer l'injection au niveau du ventre au-delà d'un périmètre de 5 cm autour du nombril, dans les cuisses et le quart supérieur externe des fesses.

Par contre chaque patiente n'a pas les mêmes bonnes pratiques ni le même niveau de connaissance sur les modalités du traitement, ce groupe de patientes indisciplinées représente un tiers de la population étudiée. La majorité s'injectent qu'au niveau des bras et jugent les autres sites douloureux.(83)

Il est donc utile d'en expliquer les différentes étapes :

Sortir le stylo 15 minutes avant l'injection pour éviter la douleur provoquée par le passage du liquide froid, seulement 20% des patientes le réalisent.

Effectuer un petit pli pour éviter la voie intramusculaire c'est respecter que dans 36% des cas.

Pour toutes les spécialités, vérifier l'absence de particules en suspension, la solution doit être limpide, sans troubles, et ne pas avoir changé de couleur. La majorité (55%) de nos patientes le fait aussi.

L'utilisation d'un antiseptique alcoolisé ou non dépend des marques disponibles sur le marché 64% de nos patientes préfèrent de désinfecter le site avant l'injection.

Une aiguille à usage unique est recommandée avant toute injection malheureusement 46% de la population affirment utiliser une aiguille pour un stylo.

Pour éviter la perte de produit il faut attendre plus de six secondes avant de retirer le stylo et effectuer le retrait lentement pour laisser la base de la peau se refermer et relâcher le pli cutané simultanément, ce qui est en corrélation avec nos résultats puisque 73% des patientes appliquent les mêmes étapes.(62)

### **5.12. Effets indésirables :**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas nécessairement chez tous les patients, 82% de notre population déclarent n'avoir ressenti aucun effet indésirable après la restauration de l'hormone de croissance.

Jusqu'à 8% des patientes voient apparaître des rougeurs et des démangeaisons au site d'injection. En général, ces effets secondaires sont peu sévères ou modérés, ils surviennent dans les premiers mois du traitement et diminuent spontanément ou après une diminution de dose. Dans notre enquête 20% des patientes confirment souffrir de céphalées au début du traitement qui régressent spontanément, après. 9% de nos turnériennes se plaignent de scoliose hors on ne peut pas incriminer le traitement comme cause principale vu que c'est une pathologie associée au syndrome lui-même.

Des mélanodermies sont apparues chez deux patients, cependant après consultation et examens c'est avéré que c'était dû à une mycose.(90)

### **5.13. Rôle du pharmacien d'officine et son impact chez les patientes turnériennes :**

La majorité de nos patientes Turnériennes garantissent retrouver facilement leur traitement trimestriel chez leur pharmacien d'officine et lui demandent conseil. Les médecins ne sont pas les seuls impliqués dans cette anomalie congénitale.

Le pharmacien étant le professionnel de santé voyant le plus régulièrement les patients, il peut être alerté si un parent lui fait part d'un certain nombre de symptômes. Dans ce cas, il peut orienter vers une consultation médicale. Ainsi, il est important que les professionnels de santé soient informés de l'existence de cette pathologie, y compris le pharmacien d'officine, et les modalités du traitement doivent être bien expliquées aux patientes (administration, horaires, techniques de prise et des conditions de conservation).

Enfin le pharmacien peut également faire part à la patiente de l'existence d'un programme d'éducation thérapeutique et d'associations dédiées au syndrome de Turner.(61)

### **5.14. Support psychologique et prise en charge :**

Le syndrome de Turner (ST) reste la pathologie génétique la plus fréquente qui touche exclusivement les femmes. Il est connu que plusieurs anomalies malformatives sont associées au syndrome. La prise en charge du Turner devrait être multidisciplinaire et ne concerne pas que la patiente elle-même, il faut que les familles adhèrent au projet médical.

Malheureusement, on n'a pas pu contacter toutes les patientes turnériennes affectées à notre service, mais parmi les 52% familles contactées la majorité des manipulateurs sont les



mères. Cette dominance montre que la prise en charge thérapeutique des patientes est totalement laissée aux mamans. Pour cela une guidance appropriée assure une relation affective de bonne qualité et un support psychologique précoce et continu, garant une adaptation optimale pour survenir en aide aux mamans attristées par ce syndrome.

Dans cet esprit la HAS (haute autorité de santé) recommande la création de groupe contact, d'association mères et familles de ces patientes et des patientes elles même est à encourager.(1)

### **5.15. Profil évolutif des patientes turnériennes :**

En dehors du traitement une turnérienne gagne 2 à 3 cm/an, cette évolution peut être optimisé en 4 à 5 cm/an après instauration du traitement d'où l'intérêt de commencer précocement afin d'optimiser le gain.

Toutes les patientes mises sous traitement par somatropine avaient une réponse spectaculaire durant les premières années, d'où l'utilité de les mettre d'emblée sous haute dose, sauf chez qui le traitement peut provoquer une HIC (hypertension intracrânienne). (82)

Les patientes déficitaires n'ont pas besoin de dose élevée autant que les autres patientes. D'où l'importance de faire systématiquement et primitivement un test de stimulation de la GH en précaution d'effets secondaires et réduisant les coûts pour l'état.

# CONCLUSION

## CONCLUSION ET PERSPECTIVE

---

Le syndrome de Turner est certes relativement rare, mais les nouvelles possibilités thérapeutiques qui s'offrent désormais aux jeunes filles qui en sont atteintes imposent d'en faire le diagnostic le plus précocement possible.

Parmi ces nouvelles perspectives, l'utilisation d'hormone de croissance biosynthétique leur a redonné l'espoir d'atteindre, à l'âge adulte, une taille supérieure à 1,48 m, c'est-à-dire à même de leur faciliter une insertion sociale et professionnelle satisfaisante, leur développement intellectuel ayant été démontré comme normal. L'évolution des techniques obstétricales de fécondation médicalement assistée est un autre aspect fondamental de l'espoir retrouvé des jeunes femmes Turner, qui leur ouvre les portes d'une vie familiale.

Les conditions de vie des jeunes femmes Turner se sont ainsi considérablement améliorées en quelques décennies grâce à une démarche thérapeutique bien conduite, reléguant ainsi au chapitre des particularités historiques certaines descriptions cliniques.

A travers notre travail nous avons conclu que :

Les patientes ont eu une bonne évolution sous traitement ; 2-3 cm/an que sans traitement, d'où l'intérêt de l'instauration de la thérapie GH le plutôt possible et dépister toutes les filles nées RCIU systématiquement même sans dysmorphies évocatrices.

La plupart des patientes de notre série étaient adhérentes au traitement et respectaient les recommandations, quelques résultats nous ont choqué (transport dans les sachets ordinaires), D'où l'intérêt d'organiser des séances d'éducation thérapeutique pour ces patientes en collaboration entre médecin et pharmacien.

Le pharmacien d'officine se doit aussi de jouer son rôle dans ce cycle éducatif pour améliorer l'adhérence au traitement des turnériennes; on recommande que l'instauration du traitement se fasse dans un premier temps chez le pharmacien d'officine.

# PERSPECTIVE

## CONCLUSION ET PERSPECTIVE

Dans le cadre d'une étude rétrospective réalisée au sein du service de Pédiatrie B du CHU Tlemcen pour notre thèse de fin d'étude de docteur en Pharmacie intitulé « Evolution de l'efficacité dans par l'hormone de croissance chez les patientes Turnérienne » encadré par « Dr Mazari » ; nous avons tenue à vous faire part de notre étude thérapeutique : (Questionnaire pour les résidents)

- 1) La somatropine est :  
Princeps       Générique       Bio médicaments
- 2) la somatropine peut être injectée en :  
Sous cutané       IV       IM
- 3) pour quelle raison faut-il laisser le stylo à température ambiante avant l'injection :  
Augmenter la Biodisponibilité       améliorer le débit de coulement       Réduire la douleur
- 4) comment conserver la somatropine :  
Entre 2°C et 8 °C       a T° ambiante       Tout dépend les marques
- 5) la purge est indispensable lors de :  
Avant la 1ere Utilisation       présence de bulles d'air       Après traumatisme       avant chaque utilisation
- 6) Pour une conservation longue durée, la somatropine :  
Se congèle !       Jamais       Tout dépend les marques
- 7) L'utilisation de l'alcool avant l'injection est-elle :  
Indispensable       Contre indiquer       Tout dépend les marques
- 8) La durée optimale pour retirer le stylo est :  
N'est pas nécessaire       +/-6secondes       tout dépend le site d'injection
- 9) l'injection sous cutané se fait :  
Sans plis       Sur petit plis       Sur grand plis

### 10) Cas clinique :

Une patiente A sous Gh a 1.4U/j , le soir lors de son injection quotidienne, elle s'est aperçue qu'il lui reste que 0.2 UI « Nordilet » .

D'autre part, elle a un stylo « SurePal » dont ces cartouches sont toutes neuves et des stylo « Nordilet » aussi. Sachant que les cartouches de somatotropine ont une date d'expiration proche .

Conduite à tenir ?

# REFERENCES

## REFERENCES

---

- 1. Elsheikh M. DDB, Conway G. S. et Wass J. A. H. Turner's syndrome in adulthood. 2002. p. 23 : 120-40.
- 2. Jr BSGeRHPD. A tribute to Henry Turner. p. 23 : 179-84.
- 3. Loche S CL, Ibba A, Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. 2014. p. 19(1):1-7.
- 4. Cabrol S, editor Le syndrome de Turner. Annales d'endocrinologie; 2007: Elsevier.
- 5. Chilliard Y, Colleau JJ, Disenhaus C, Lerondelle C, Mouchet C, Paris A. L'hormone de croissance recombinante: intérêt et risques potentiels de son utilisation pour la production laitière bovine. 1998.
- 6. Auger J. Syndrome de Turner: analyse de l'évolution de l'âge au diagnostic et description phénotypique et génotypique de 174 patientes. Expérience du centre de référence de Nancy: Université de Lorraine; 2013.
- 7. Ecochard AM. Fiches pratique d'endocrinologie pédiatrique Springer ed. Paris2011.
- 8. MEDECINE AND. 2021 [Available from: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>].
- 9. LARBI O. SYNDROME DE TURNER. : Abou Bake Bel Kaid Tlemcen; 2016.
- 10. SEBAITRE N. L'approche diagnostic et thérapeutique dans la prise en charge dy syndrome de Turner 2008.
- 11. Donadille B, Bourcigaux N, Bernard V, Christin-Maître S. Syndrome de Turner: prise en charge à l'âge adulte. Correspondances en MHDN. 2014;18(7).
- 12. Elodie H. Le syndrome de Turner : thérapeutiques et rôle du pharmacien d'officine: UNIVERSITE DE ROUEN; 2016.
- 13. Etem Akbas ZMA, Sevim Karakas Celik, Umut Kutlu Dilek, Ali Delibas, Samim Ozen, Badel Aslan Mamur, Gülen Aslan Uyaniker. Laboratory Medicine;Rare Types of Turner Syndrome: Clinical Presentation and Cytogenetics in Five Cases.August2012. 197-204 p.
- 14. SHOX gene 2022 [Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/shox/#conditions>].
- 15. Fatio S, Dirlwanger M, Meier C, Schwitzgebel V. Traitementpar hormone. Rev Med Suisse. 2005;1:426-31.
- 16. MERYEM MA. LE SYNDROME DE TURNER CHEZ L'ENFANT.
- 17. Alves M. BM, Almeida Santos T. et Carrilho F. Gonadal function in Turner syndrome: Acta Med Port; 2013. 655-63 p.
- 18. Letur H, Fénichel P. Hypofertilité et syndrome de Turner. La lettre du Gynécologue. 2008;333:16-8.
- 19. Boulanger H. OEstrogènes et régulation du bilan du calcium : les effets extra-osseux sont-ils importants ? Médecine thérapeutique. 2001:120-5.
- 20. BELLAICHE DBM. Guide pratique de pédiatrie 2018.
- 21. About Turner Syndrome 2022 [Available from: <https://www.turnersyndrome.org/about-turnersyndrome>].
- 22. Dominique Roulot CD, Olivier Chazouillères,Frédéric Oberti,Paul Calès,Nicolas Carbonell,Said Benferhat,Solange Bresson-Hadni,Dominique Valla. HEPATOLOGY,Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome.05 January 2004. 239-47 p.
- 23. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. The Lancet. 2001;358(9278):309-14.
- 24. Chrousos GA, Ross JL, Chrousos G, Chu FC, Kenigsberg D, Cutler Jr G, et al. Ocular findings in Turner syndrome: a prospective study. Ophthalmology. 1984;91(8):926-8.
- 25. Adhikary H. Ocular manifestations of Turner's syndrome. Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom. 1981;101:395-6.
- 26. de Gaudemar I. Syndrome de Turner et otologie. La Lettre d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. 2008(315):17-9.

## REFERENCES

- 27. Battin J. Syndrome de Turner et mosaïcisme. Bulletin de l'Académie nationale de médecine. 2003;187(2):359-70.
- 28. MARGHERITA BONAMICO AMP, PAOLO MARIANI, HELENE M. DANESI,FRANCO CULASSO, LAURA MAZZANTI, ANTONELLA PETRI, AND GIOVANNI BONA. Prevalence and Clinical Picture of Celiac Disease inTurner Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002.
- 29. PNDS. Syndrome de Turner Protocole national de diagnostic et de soins octobre2021 [Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds\\_turner\\_29\\_10.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_turner_29_10.pdf).
- 30. Mostafa El-Mansoury IB, Kerstin Berntorp, Charles Hanson, Lars Wilhelmsen, Kerstin Landin-Wilhelmsen. Hypothyroidism Is Common in Turner Syndrome: Results of a Five-Year Follow-Up The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 April 2005;90(4).
- 31. M. Elsheikh DBD, G. S. Conway, J. A. H. Wass. Turner's Syndrome in Adulthood. Endocrine Reviews. 1 February 2002;23(1).
- 32. Missaoui A, Salah DB, El Abri K, Hadjkacem F, Elleuch M, Mnif F, et al., editors. Les dysthyroïdies au cours du syndrome de Turner. Annales d'Endocrinologie; 2021: Elsevier Masson.
- 33. Vladimir K. Bakalov CC, Jian Zhou, Carolyn A. Bondy. X-Chromosome Gene Dosage and the Risk of Diabetes in Turner Syndrome The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 September 2009;94(9).
- 34. Shelli R. Kesler CMB, Wendy E. Brown, Jerome Yankowitz, She Min Zeng, Bruce G. Bender, and Allan L. Reiss. Effects of X-Monosomy and X-Linked Imprinting on Superior Temporal Gyrus Morphology in Turner Syndrome. Biol Psychiatry. 2003 Sep 15 54(6).
- 35. Abd SE, Patton MA, Turk J, Hoey H, Howlin P. Social, communicational, and behavioral deficits associated with ring X turner syndrome. American journal of medical genetics. 1999;88(5):510-6.
- 36. Caignec DCL. Caryotype humain : Technique -Indications. In: Médicale CNdEePdG, editor. 2010-2011.
- 37. Britta E. Hjerrild KHM, Claus H. Gravholt. Turner syndrome and clinical treatment British Medical Bulletin. 09 April 2008;86(1):77–93.
- 38. Stockholm K. JS, Juel K., Naeraa R. W. et Gravholt C. H. . Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91:3897-902.
- 39. Massa G. VF, De Schepper J., Thomas M., Bourguignon J. P., Craen M. et al. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. Arch Dis Child. 2005;90:267-8.
- 40. ANNA MARIA PASQUINO FP, IDA PUCARELLI, MARIA SEGNI, AND, MUNICCHI G. Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997;82:1818-3.
- 41. H. Haber MR. Pelvic ultrasonography in Turner syndrome: standards for uterine and ovarian volume. Journal of Ultrasound in Medicine. 1999;18(4):271-6.
- 42. AL MTa. PTPN11 Mutations in Noonan Syndrome: Molecular Spectrum, Genotype-Phenotype Correlation, and Phenotypic Heterogeneity. Am J Hum Genet 2002 70(6):1555–63.
- 43. . MTEA. Nikawa Kuroki syndrome with congenital deafness evidence International. journal of pediatric otorhinolaryngology. may 2006;70(5):885-9.
- 44. M Elsheikh HJH, J A Wass, G S Conway. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. Clin Endocrinol 2001;55(2):227-31.
- 45. S. Piippo HL, P. Kainulainen, I. Sipilä. Use of Percutaneous Estrogen Gel for Induction of Puberty in Girls with Turner Syndrome The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. July 2004;89(7):3241–7.
- 46. Ankarberg-Lindgren C EM, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal Application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(7):3038–44.
- 47. C. SFeC. Syndrome de Turner. EMC - Endocrinologie-Nutrition. 2015;12(3):1-10.



## REFERENCES

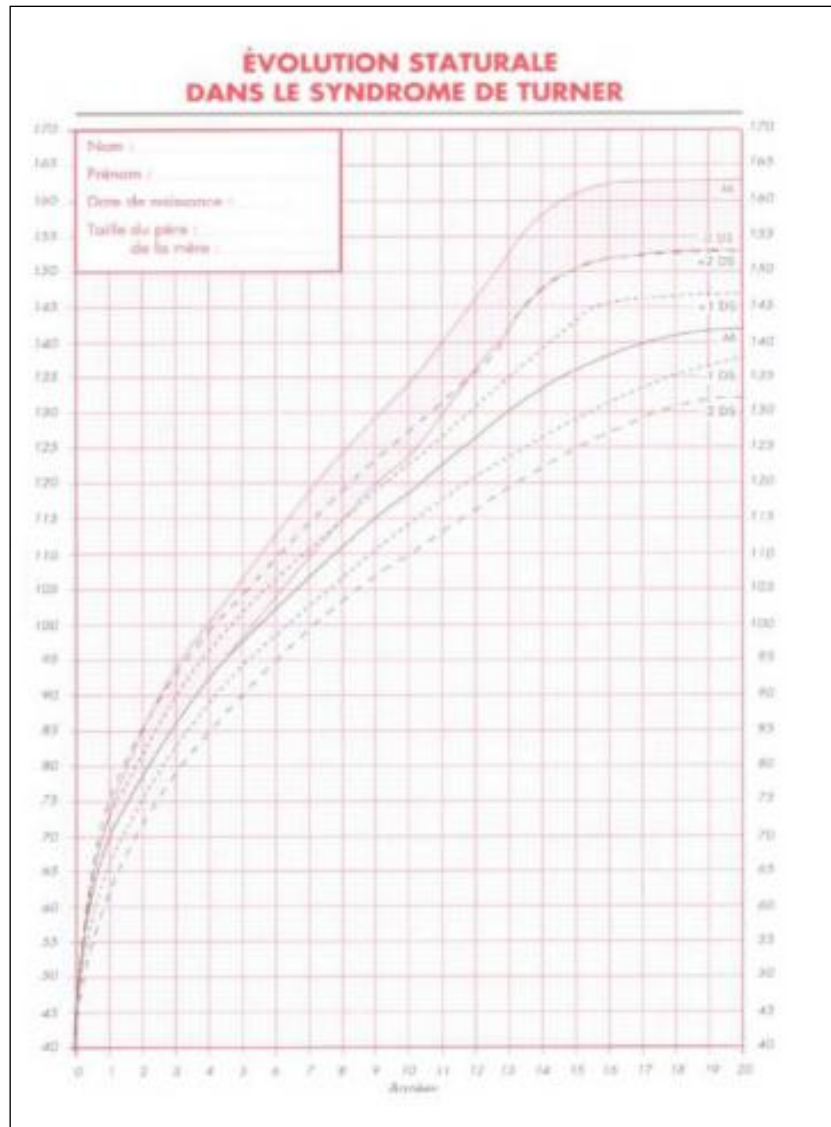
- 48. Nelly Mauras DS, Helen Y. Hsiang, Prabhakaran Balagopal, Susan Welch. Metabolic Effects of Oral Versus Transdermal Estrogen in Growth Hormone-Treated Girls with Turner Syndrome The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(11):4154–60.
- 49. VIDAL. 2022 [Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/levothyrox-5507.html>].
- 50. HAS. RECHERCHE D'ANTICORPS DANS LA MALADIE CŒLIAQUE :DIAGNOSTIC ET SUIVI DE L'OBSERVANCE DU RÉGIME SANS GLUTEN 2007 [Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport\\_maladie\\_coeliaque.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_maladie_coeliaque.pdf)].
- 51. HAS. PRINCIPES DE DEPISTAGE DU DIABETE DE TYPE 2 2003 [Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete\\_rap\\_2003.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete_rap_2003.pdf)].
- 52. HAS. Diabète de type 2 : quand et quels médicaments prescrire pour le contrôle glycémique ? 2013.
- 53. HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose 2006 [Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf)].
- 54. Bondy CA. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(1):10-25.
- 55. FONDATION TS. [Available from: <https://turnersyndrome.foundation.org/educators/learning-2/social/>].
- 56. Jean-Claude Carel EEAA. Quality of Life Determinants in Young Women with Turner's Syndrome after Growth Hormone Treatment: Results of the StaTur Population-Based Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(4).
- 57. M LNeR. Physiologie de la sécrétion de l'hormone de croissance. 2002. p. 4 : -14.
- 58. Kelly P, Djiane J, Boutin J, Edery M. La structure des récepteurs de la prolactine et de l'hormone de croissance est maintenant connue. 1990.
- 59. G P-AALeL. Hormone de croissance et dopage. 2003. p. 41-8.
- 60. EL FAQUIRE Z. LA PHYTOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU PIED DIABETIQUE. PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE: ENQUETE PRATIQUE. 2021.
- 61. GAOUZI O. Traitement par l'hormone de croissance 2017.
- 62. Huet É. Le syndrome de Turner : thérapeutiques et rôle du pharmacien d'officine. 2016.
- 63. Gehriger L. Impact du traitement par hormone de croissance sur la composition corporelle et le métabolisme osseux d'enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin: Université de Lausanne, Faculté de biologie et médecine; 2011.
- 64. Le Cam A, Lebraverend C. Mode d'action de l'hormone de croissance. 1993.
- 65. Paitraud D. OMNITROPE 5 mg/1,5 ml et 10 mg/1,5 ml solutions injectables : nouvelles présentations en cartouches pour stylo SurePal [18 novembre 2014]. Available from: <https://www.vidal.fr/actualites/14458-omnitrope-5-mg-1-5-ml-et-10-mg-1-5-ml-solutions-injectables-nouvelles-presentations-en-cartouches-pour-stylo-surepal.html>.
- 66. Chilliard Y. Rôles et mécanismes d'action de la somatotropine (hormone de croissance) chez le ruminant en lactation. Reproduction Nutrition Développement. 1988;28(1):39-59.
- 67. Kitouni ILeR. Les troubles de l'hormone de croissance (Growth Hormone- GH):Étude sur des cas de retard de croissance et d'acromégalie: Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie; 2018.
- 68. Feng DD YS, Loudes C, Simon A, Al-Sarraf T, Culler M, et al. Ghrelin and obestatin modulate growth-hormone-releasing hormone release and synaptic inputs onto growth hormone-releasing hormone neurons. 2011. p. 34:732–44.
- 69. Nass R GB, Thorner MO. The role of ghrelin in GH secretion and GH disorders. 2011:340:4–10.
- 70. Gasco V BG, Baldini C, Prencipe N, Di Giacomo S, Berton A, et al. Acylated ghrelin as a provocative test for the diagnosis of GH deficiency in adults. 2013:168:23–30.
- 71. BIOMNIS. IGF-1. 2012.
- 72. Rochiccioli P. Retards de croissance: indications et résultats du traitement par l'hormone de croissance.

## REFERENCES

- 73. Hasni Y, Dendana E, El Fekih H, Gharnatei S, Kacem M, Chadli M, et al., editors. Déficit en GH: quelles étiologies? Annales d'Endocrinologie; 2016: Elsevier Masson.
- 74. BENSALAH M, KABLIA SO. Le déficit en hormone.
- 75. Haffner D SF, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. german study group for growth hormone treatment in chronic renal failure. 2000.
- 76. Salmon WD DW. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vivo. 1957. p. 49:825–36.
- 77. Bouchayer F. Le traitement par hormone de croissance des enfants et adolescents présentant une insuffisance hypophysaire. Culture technique. 1985.
- 78. Duy AP EKF, Renolleau C, Aberchich J, Heneau A, Pham H, et al. Retard de croissance intra-utérin et cerveau en développement. 2013. p. 20(9):1034-8.
- 79. Rosenfeld RG AK, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, et al. Growth hormone therapy of turner's syndrome: Beneficial effect on adult height. 1998
- 319-24.
- 80. Ecochard AM. FICHES PRATIQUES D'ENDOCRINOLOGIE PEDIATRIQUE. 2010. p. 123-4.
- 81. Calabria. MD. AC. Déficit en hormone de croissance chez les enfants [Available from: [https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/pathologiesendocriniennes-p%C3%A9diatriques/déficit-en-hormone-de-croissance-chez-lesenfants#v12785305\\_fr](https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/pathologiesendocriniennes-p%C3%A9diatriques/déficit-en-hormone-de-croissance-chez-lesenfants#v12785305_fr)].
- 82. Edouard T, Oliver I, Jouret B, Lounis N, Moulin P, Pienkowski C, et al. Suivi de la croissance chez les enfants de petite taille de naissance après 3 ans de traitement par hormone de croissance: l'expérience d'un centre français. Archives de pédiatrie. 2008;15(2):115-21.
- 83. GmbH S. Notice : Information de l'utilisateur [Available from: <https://bijsluiters.fagg-afmps.be/DownloadLeafletServlet?id=408221>].
- 84. figaro.fr I. Norditropine nordiflex 5 mg/1,5 ml injectable sc boîte de 1 stylo prérempli de 1,50 ml [Available from: <https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3639671-norditropine-nordiflex-5mg-1-5ml1>].
- 85. Tauber M, d'Endocrinologie E. Existe-t-il une sensibilité accrue à l'hormone de croissance chez les enfants présentant un syndrome de Prader-Willi?
- 86. Poidvin A. La morbidité a long terme des enfants traités par hormone de croissance synthétique.: Université Sorbonne Paris Cité; 2017.
- 87. LECORNU M. Résultats du traitement au long cours par l'hormone de croissance humaine: à propos de quelques observations cliniques. Revue française d'endocrinologie clinique, nutrition et métabolisme. 1987;28(6):479-84.
- 88. BATTIN M.J. SF. Etude d'une série de 139 cas de dysgénésie gonadique de phénotype féminin recueillis en milieu pédiatrique. Bordeaux Médical 1973.;14:2045-60.
- 89. al CBaa. Morphologie mammaire dans le syndrome de Turner. Étude clinique prospective multicentrique de 21 cas. ANNALES DE CHIRURGIE PLASTIQUE ESTHÉTIQUE. 2012;57(1):1-90.
- 90. Mulumba M. Les effets d'un traitement par l'hormone de croissance sur l'expression ventriculaire des peptides natriurétiques et des isoformes de myosine de chaînes lourdes chez le hamster cardiomyopathique. 2006.

# **ANNEXES**

## ANNEXES



Annexe I : Courbe de croissance des enfants de 2 à 22 ans ayant un syndrome de Turner, comparée aux enfants de la population générale.

PNDS Syndrome de Turner

---

**Annexe 10. Traitement œstroprogestatif substitutif**

Indication pubertaire	À quel moment ?	Médicaments
<b>Œstrogènes</b>	Vers l'âge de 11 ou 12 ans (AO autour de 11 ans)	17-béta-œstradiol : 0,2 mg/j <i>(soit 0,5 mg 1 jour/2) soit per os soit au mieux transcutané : gel percutané ou ½ de patch à 25µg/24h à mettre 10-12h la nuit</i>
	Après 12 à 24 mois	17-béta-œstradiol : 0,5 mg/j per os ou mieux par voie transcutanée en gel percutané ou ½ patch à 25µg/24h sur 10-12 heures la nuit
	Puis lorsque vitesse de croissance < 2 cm/an : augmentation progressive ou directe des doses	Augmentation des doses de 17-béta-œstradiol jusqu'à 2 mg/j per os ou en gel (1 à 1,5 mg/jour) ou par patch à 50-75 µg/24h soit 2 patchs par semaine en voie transcutanée
<b>+ progestérone/ Progestatifs (*)</b>	À débiter pour certains quand la dose d'œstradiol atteint 0,8 à 1 mg/j ou en cas de métrorragies	Minimum 12 jours par mois si traitement œstrogénique discontinu et 14 jours par mois ou chaque jour si traitement continu
	Ou <b>association d'œstroprogestatifs (**)</b> non contraceptive ou contraceptive	Per os : dose substitutive

**(\*) Progestatifs**  
En association avec œstradiol après 2-3 ans au maximum d'œstrogénothérapie seule :

**Schéma séquentiel discontinu (hémorragies de privation en fin de mois)**  
17-béta-Oestradiol 2 mg/j par voie orale ou 1 à 1,5 mg /j gel percutané 0,1%, (ou 50-75 µg /j patch) par voie transcutanée de J1 à J25

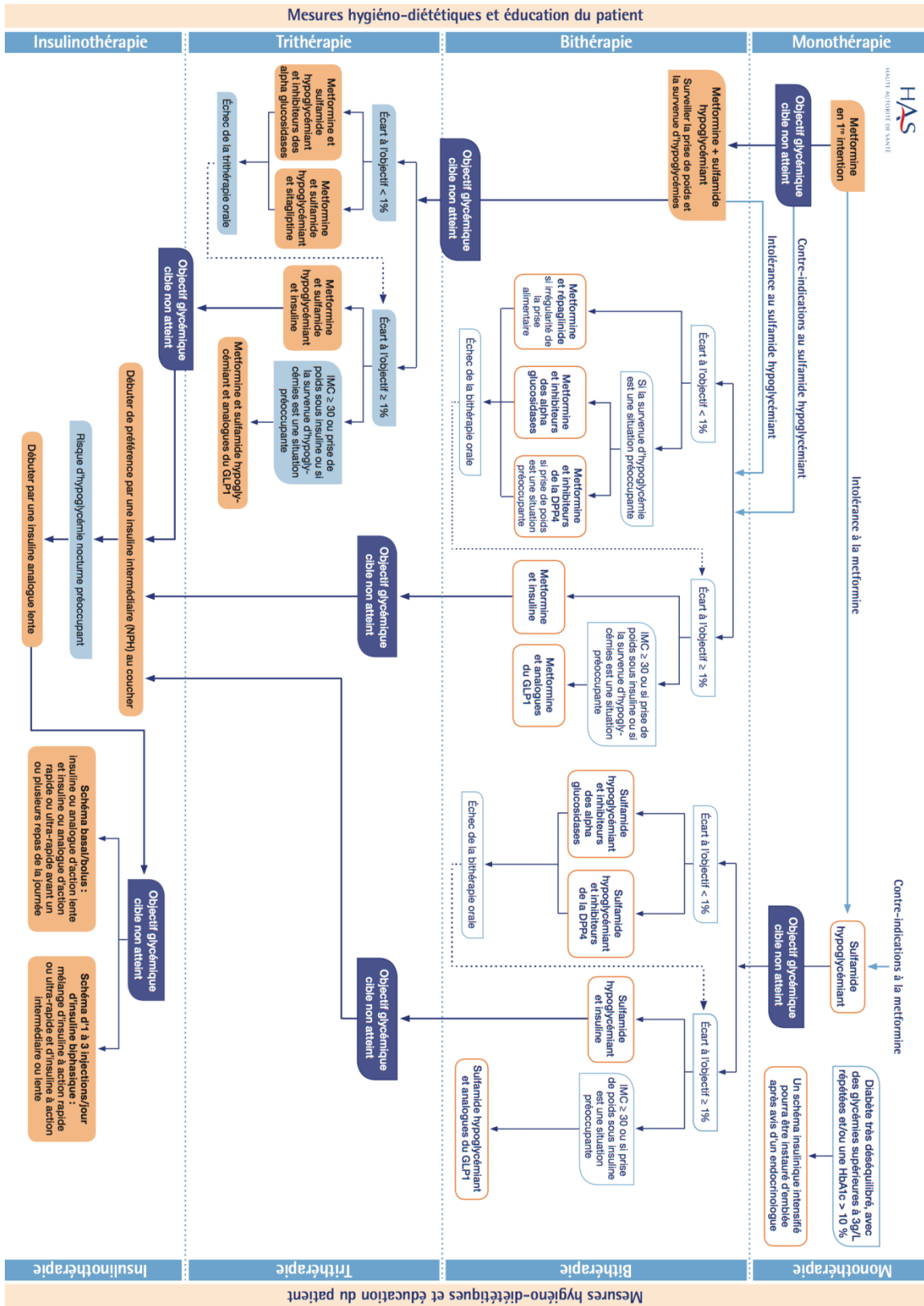
---

Centre de Référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement / Octobre 2021 -68-

Annexe II : Traitement œstro-progestatif substitutif



Annexe III : Anomalies radiologique dans le syndrome de Turner : Radio de la main montrant la brièveté de la 4ème métacarpienne

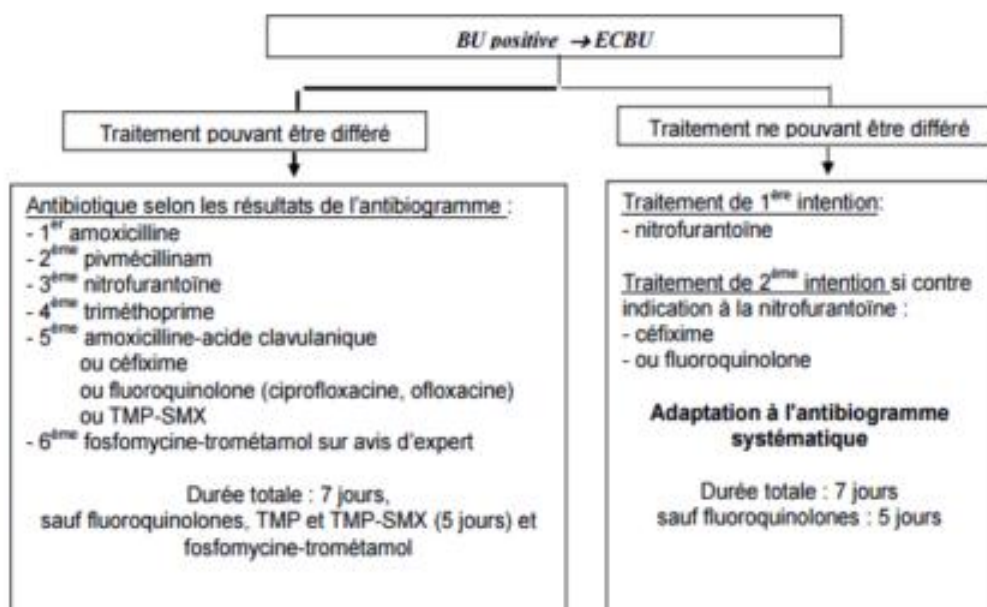


Annexe IV : Algorithme du traitement du diabète type II

## ANNEXES

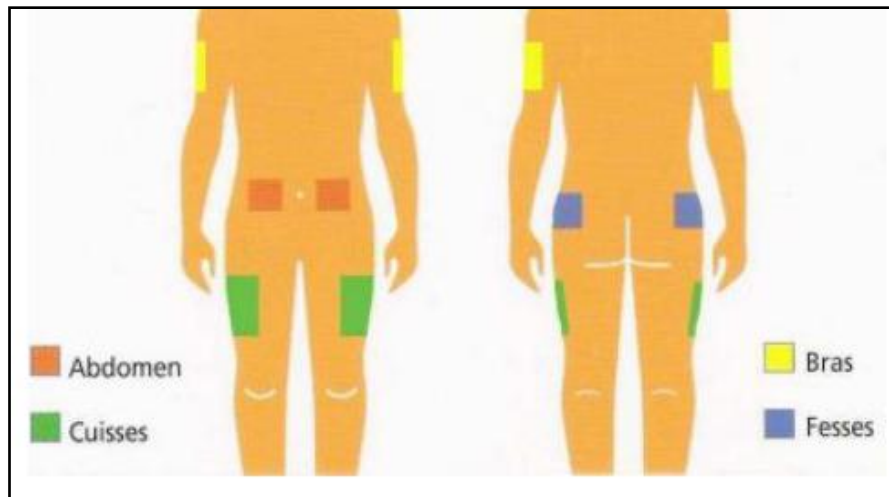
Tests sanguins	Prédiabète	Diabète de type 2
Glycémie, à jeun	Entre 6,1 et 6,9 mmol/L (anomalie de la glycémie à jeun)	7,0 mmol/L et plus
Hémoglobine glyquée (HbA <sub>1c</sub> )	Entre 6,0 et 6,4 mmol/L	6,5 mmol/L et plus
Hyperglycémie (provoquée par voie orale) Glycémie, 2 heures après avoir bu un liquide contenant 75 g de glucose	Entre 7,8 et 11,0 mmol/L (intolérance au glucose)	11,1 mmol/L et plus
Glycémie, à tout moment de la journée	--	11,1 mmol/L et plus avec les symptômes classiques

Annexe V : valeurs diagnostic du diabète type II



Annexe VI : Antibiothérapie d'une cystite à risque de complication





Annexe VII : différents sites d'injections

Tableau 2. Spécialités disponibles à base de somatropine recombinante.			
Spécialités	Dosages	Présentations	Laboratoires
Genotonorm®	12 mg 5,3 mg	Pdre et solv. pour sol. inj. en cartouche	Pfizer Holding France
Genotonorm Miniquick®	0,6 mg 0,8 mg 1 mg 1,2 mg 1,4 mg 1,6 mg 1,8 mg 2 mg	Pdre et solv. pour sol. inj. en cartouche	
Norditropine Nordiflex®	15 mg/1,5 mL	Sol. inj. en cartouche	Novo Nordisk
Norditropine Simplex®	10 mg/1,5 mL 15 mg/1,5 mL 5 mg/1,5 mL	Sol. inj. en cartouche	
Nutropinaq®	10 mg/2 mL	Sol. inj. en cartouche	Ipsen Pharma
Omnitrope®	10 mg/1,5 mL 5 mg/1,5 mL	Sol. inj. en cartouche	Sandoz Biopharmaceuticals
Saizen®	1,33 mg/mL 5,83 mg/mL 8 mg/mL	Pdre et solv. pour sol. inj. en cartouche	Merck Serono
Saizen Clickeasy®	8 mg	Flacon de pdre et cartouche de solv. (1,37 mL)	
Umatrope®	6 mg/mL 12 mg/mL 24 mg/mL	Pdre et solv. pour sol. inj.	Lilly France
Zomacton®	4 mg 10 mg/mL	Pdre et solv. pour sol. inj. en multidoses Pdre et solv. pour sol. inj. en seringue préremplie	Ferring

Source : Vidal, 2013.

Annexe VIII : spécialité disponible à base de somatropine recombinant



**TABLEAU 2 : LES RECOMMANDATIONS DE SURVEILLANCE**

	Au diag	Enfance	Adoles	Adulte
Examen clinique: poids, taille, TA Recherche de scoliose	Oui	Oui	Tous les ans	Tous les ans
Courbe croissance staturale, âge osseux	Oui	Oui	Oui	Oui
Courbe pondérale, BMI	Oui	Oui	Oui	Oui
Évaluation psychosociale	Oui	Oui	Oui	Oui
Échocardiographie et / ou IRM cardiac	Oui	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 3 à 5 ans
Échographie rénale	Oui	-	-	-
Fonction thyroïdienne	Oui	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans
Audiogramme	Oui	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 3 à 5 ans
Bilan lipidique	Oui	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 2 ans	Tous les 2 ans
Bilan glucidique	Oui	Tous les 3 à 5 ans	Tous les ans	Tous les 2 ans
Bilan ovarien	Oui	-	Oui	Oui, en cas d'ovaires fonctionnels
Bilan hépatique	Oui	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 2 ans	Tous les 2 ans
Densitomètre osseuse	Oui	-	Oui	Tous les 3 à 5 ans

Annexe IX : spécialité disponible à base de somatropine recombinan

## ANNEXES

Nom :  
Prénom :  
Origine :  
Age de la 1<sup>ère</sup> consultation :  
CHU :

Date de naissance :  
Age :  
Numéro de téléphone :  
Age de l'entrée au

• **Taille :** cm DS  
○ Père : cm Mère : cm

• **Poids :** Kg DS

➤ **Motif de consultation :**

➤ **Test de stimulation :**  
*Déficitaire* ○ *Partielle* ○ *Résistante* ○ *Non fait* ○

➤ **Signe évocateur :**  
*RSP*

*Facial .p* ○

*Cou palmé* ○

*Cheveux bas implanté* ○

*Oreilles bas implanté* ○

*Elargissement mammaire* ○

*Cubitus Valgus* ○

*Pterygium colli* ○

*Ptosis* ○

➤ **Rendement scolaire :** Bon ○ moyen ○ Mauvais ○ non scolarisé ○

➤ **Autres pathologies :**

*Atteintes cardiovasculaire :* ○

*Atteintes rénal :* ○

*Maladie cœliaque :* ○

*Autres :*

➤ **Examen cytogénique :** caryotype :  Pure  Mosaique

## ANNEXES

---

➤ **Puberté :**

OUI	NON

➤ **Examen paraclinique :**

Age osseux

Taux des IGF1 avant le trt :

✓ **Traitement par GH :**

*Age du début du trt :*

*Dose du trt :*

*Taille au début du trt :*

*Taille cible :*

✓ **Evolution :**

<u>LA DATES DU CONTROLE</u>	<u>POIDS</u>		<u>TAILLE</u>		<u>GAIN EN CM</u>	<u>AGE OSSEUX</u>	<u>TAUX D'IGF1</u>	<u>ADAPTATION POSOLOGIQUE DE NORDILET<sup>o</sup></u>
	<u>KG</u>	<u>DS</u>	<u>CM</u>	<u>DS</u>				

Annexe X : fiche d'exploitation des dossiers

## ANNEXES

Nom :	
Prénom :	
Date de naissance :	
Parents :	
Taille du début du trt :	
Taille cible :	
Taille actuelle :	
Traitement :	
Dose initiale :	
Dose actuelle :	
Autres traitements associés :	

	Oui	Non					
Mettre le stylo au réfrigérateur			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">La porte</td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td>Au fond</td> <td></td> </tr> </table>	La porte		Au fond	
La porte							
Au fond							
Transporter le stylo dans une glacière							
Laisser le stylo 20 min à T ambiante avant l'injection			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">Toujours</td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td>Parfois</td> <td></td> </tr> </table>	Toujours		Parfois	
Toujours							
Parfois							
Utiliser l'alcool lors de l'injection (ou autre)							
Vérification de l'aspect de la solution injectable							
Rougeur au cite d'injection							
Démangeaisons après l'injection							
Céphalée							
Nausée/ vomissement							
Mélanodermie							
Atteinte ophtalmique							

## ANNEXES

---

- Qui l'injecte a la patientes ?  
Le père  La mère  La patiente
- Est-ce-que vous variez les sites d'injections ?  
OUI  NON
- A quelle fréquence ?  
Quotidienne  Hebdomadaire  autres
- Est-ce-que vous respectez l'heure quotidienne d'injection ?  
OUI  NON
- Nombre de saut par semaine :  
Sup à 2/semaine  Inf à 2/semaine
- Que faire en cas d'oubli ?  
Rattraper dans les 24h  Doubler la dose le lendemain  Ne rien faire
- A quelle fréquence changez-vous l'aiguille du stylo ?  
Quotidiennement  un stylo/une aiguille
- Numéro d'aiguille :  
4  6
- Quel site d'injection préférez-vous ?  
Ventre  Bras  Cuisse
- Pour quel motif ?  
Non pratique  Dououreux  Méconnaissance
- Combien de temps garder vous l'aiguille après injection ?  
-de 6sec  +de 6ses  Ne pas garder sou la peau
- Qualité du pli lors de l'injection :  
Petit plis  Grand plis  Pas de plis

## ANNEXES

Anomalies apparue après début du traitement :

Diabète	
Arthralgie	
Scoliose	

Otites	
Tumeurs	
Pancréatite aigue	

Rien à signaler	
--------------------	--

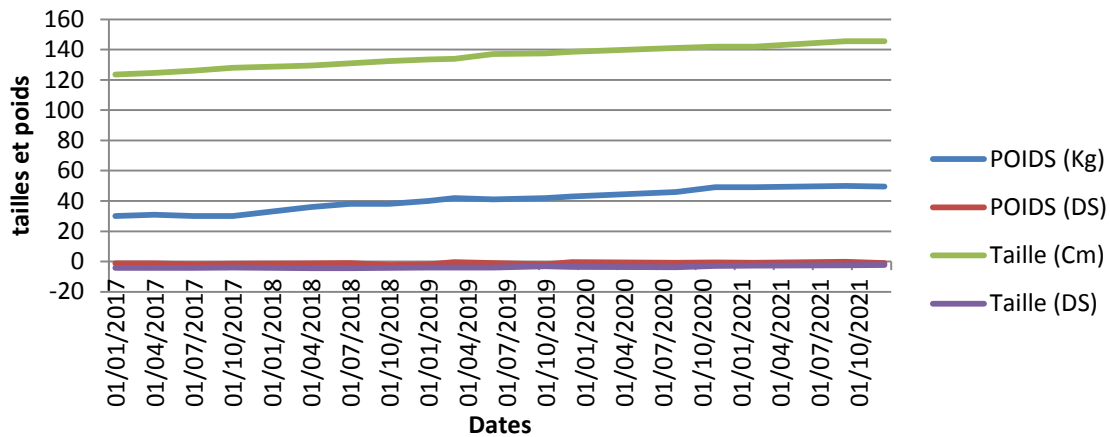
- A Qui demander conseille en cas de question à propos de l'hormone de croissance ?  
Médecin  Pharmacien d'officine  Internet  Notice
- Facilité de trouver le médicament en officine :  
OUI  NON

Annexe XI : Questionnaire des patientes

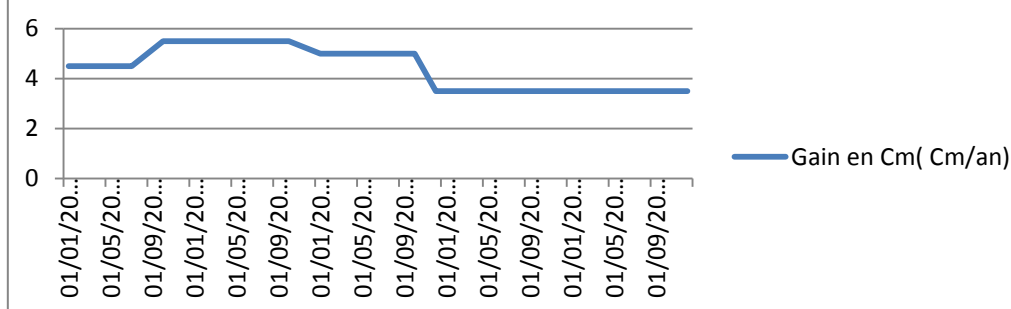
**ANNEXES**

Date des consultations	POIDS (Kg)	POIDS (DS)	Taille (Cm)	Taille (DS)	Gain en Cm ( Cm/an)	Adaptation posologique (mg/kg/j)
18/01/2017	30	-1,2	123,5	-4,2	4,5	0,05
19/04/2017	31	-1,3	124,6	-4,2	4,5	0,05
19/07/2017	30	-1,8	126	-4,2	4,5	0,05
25/10/2017	30	-1,5	128	-4	5,5	0,05
01/04/2018	36	-1,2	129,5	-4,5	5,5	0,05
01/07/2018	38	-1	131	-4,5	5,5	0,05
09/10/2018	38	-2,2	132,5	-4,2	5,5	0,05
08/01/2019	40	-1,8	133,5	-4,1	5	0,05
19/03/2019	42	-0,5	134	-4,1	5	0,05
25/06/2019	41	-1,1	137	-4,1	5	0,05
01/10/2019	42	-1,8	137,5	-3,2	5	0,05
01/12/2019	43	-0,5	138,5	-3,5	3,5	0,05
16/08/2020	46	-0,8	141	-3,8	3,5	0,05
02/11/2020	49	-0,7	142	-2,9	3,5	0,05
24/02/2021	49	-0,8	142	-2,8	3,5	0,05
07/09/2021	50	-0,2	145,5	-2,6	3,5	0,05
15/12/2021	49,5	-1	145,5	-2,2	3,5	0

**Evolution des tailles et des poids**



**Gain en Cm( Cm/an)**

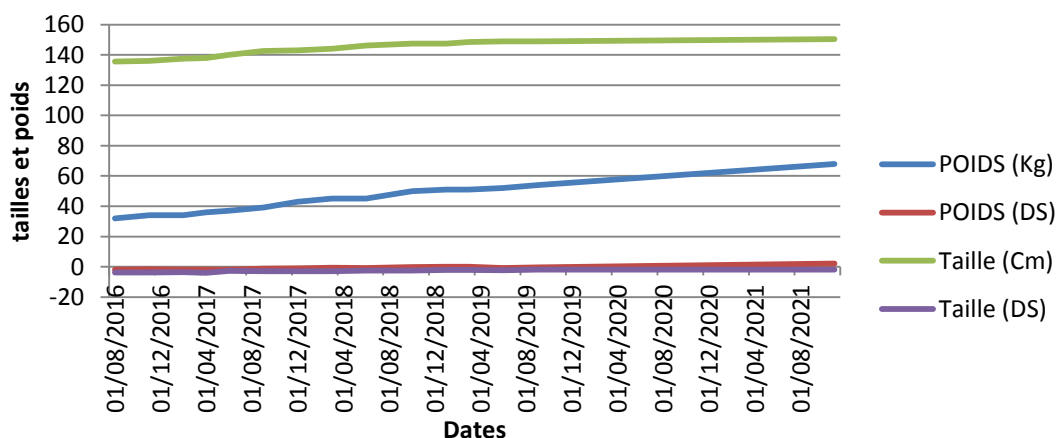


Annexe XII : profil évolutif de la patiente N°2

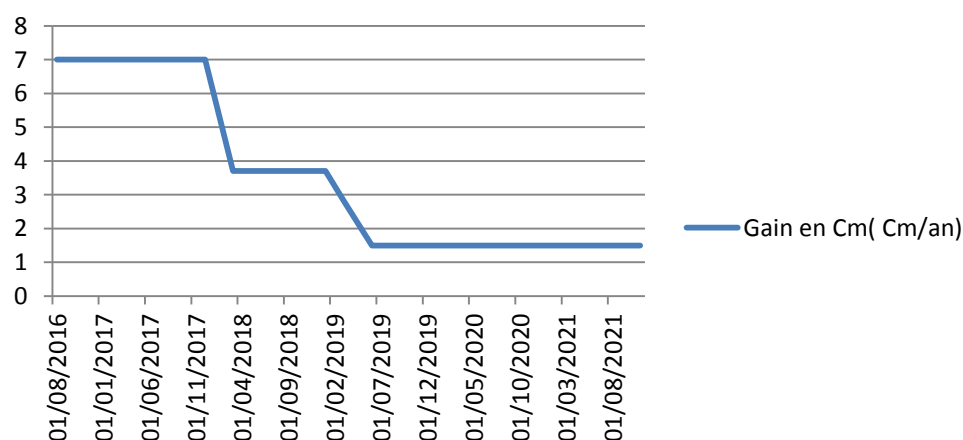
## ANNEXES

Date des consultations	POIDS (Kg)	POIDS (DS)	Taille (Cm)	Taille (DS)	Gain en Cm( Cm/an)	Adaptation posologique (mg/kg/j)
14/08/2016	32	-1,8	135,5	-3,8	7	0,03
09/11/2016	34	-1,6	136	-3,8	7	0,03
07/02/2017	34	-1,8	137,6	-3,6	7	0,03
09/04/2017	36	-1,8	138	-4	7	0,03
05/09/2017	39,15	-1,25	142,5	-3	7	0,03
28/06/2017	37	-1,8	140	-2,8	7	0,03
05/12/2017	43	-1	143	-3	7	0,035
06/03/2018	45	-0,6	144	-3	3,7	0,035
04/06/2018	45	-0,8	146,2	-2,5	3,7	0,035
09/10/2018	50	-0,2	147,5	-2,5	3,7	0,035
08/01/2019	51	0	147,5	-2	3,7	0,035
19/03/2019	51	0	148,5	-2	2,8	0,035
26/06/2019	52	-0,9	149	-2,2	1,5	0,04
24/09/2019	54	-0,5	149	-1,8	1,5	0,04
10/11/2021	68	2,1	150,5	-1,8	1,5	0,04

### Evolution des tailles et des poids



### Gain en Cm( Cm/an)



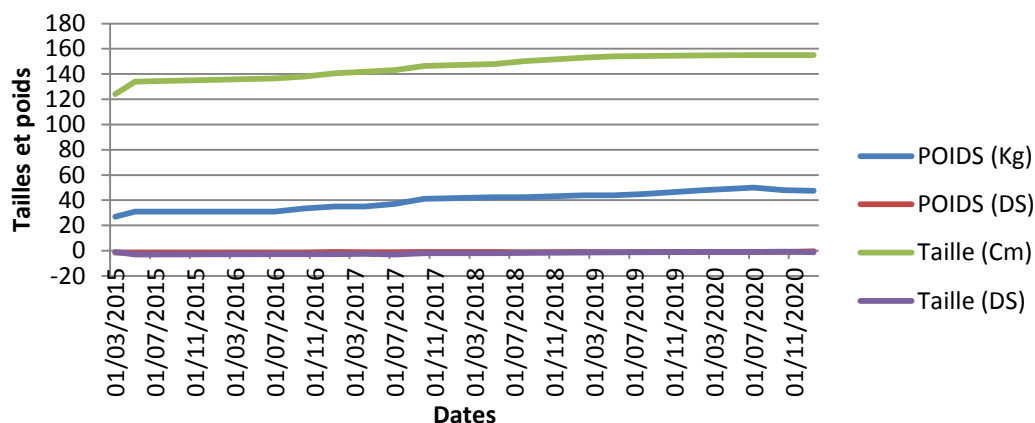
Annexe XIII : profil évolutif de la patiente N°3



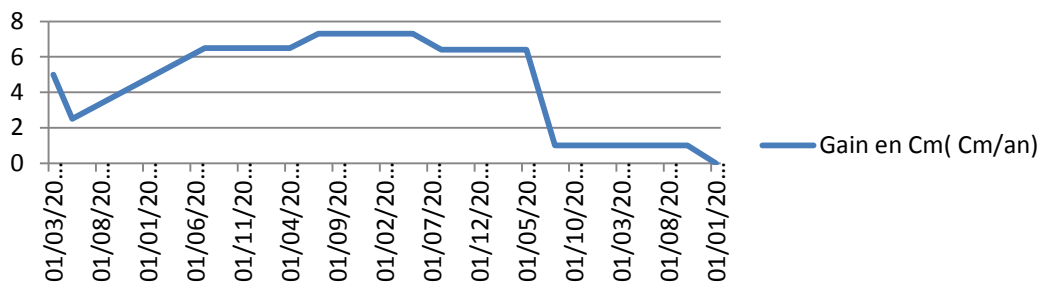
## ANNEXES

Date des consultations	POIDS (Kg)	POIDS (DS)	Taille (Cm)	Taille (DS)	Gain en Cm( Cm/an)	Adaptation posologique (mg/kg/j)
23/03/2015	27	-1,4	124	-1	5	0,044
18/05/2015	31	-1,4	134	-3	2,5	0,044
20/07/2016	31	-1,5	136,5	-2,8	6,5	0,05
19/10/2016	33,5	-1,4	138	-2,9	6,5	0,05
24/01/2017	35	-1,1	140,6	-2,8	6,5	0,05
26/04/2017	35	-1,3	141,9	-2,6	6,5	0,05
26/07/2017	37	-1,2	143	-3	7,3	0,05
31/10/2017	41	-1	146,5	-2,1	7,3	0,045
09/05/2018	42,5	-1	148	-2	7,3	0,045
29/08/2018	42,5	-1,2	150,3	-1,8	6,4	0,045
26/02/2019	44	-1	153	-1,4	6,4	0,045
28/05/2019	44	-1,2	154	-1,2	6,4	0,045
27/08/2019	45	-1	154,4	-1,2	1	0,045
19/02/2020	48	-1	154,7	-1,1	1	0,045
02/07/2020	50	-1	155	-1	1	0,045
07/10/2020	48	-1	155	-0,8	1	0,041
06/01/2021	47,5	-0,6	155	-1,2	0	0,041

### Evolution des tailles et des poids



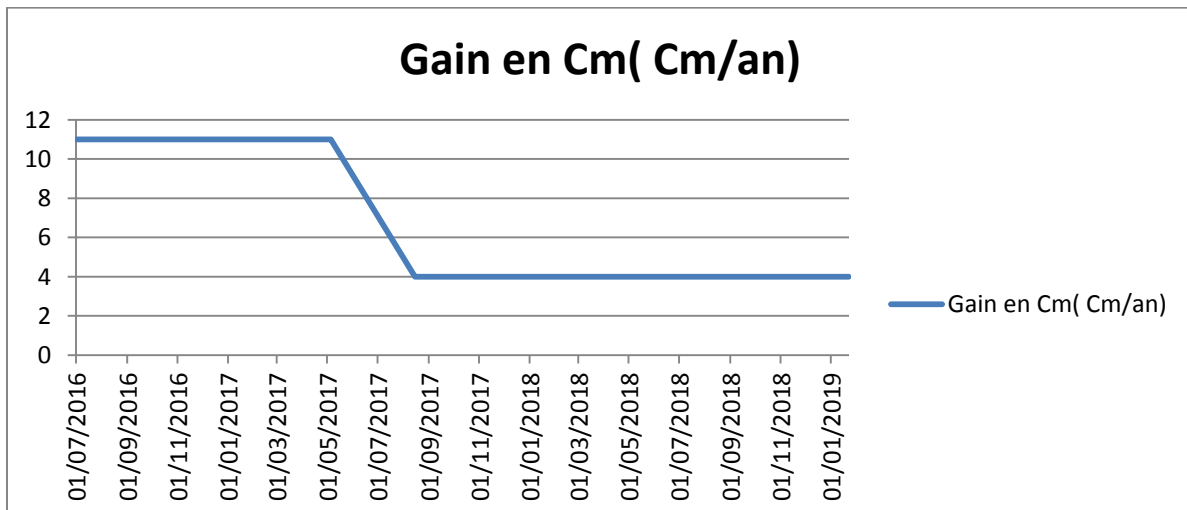
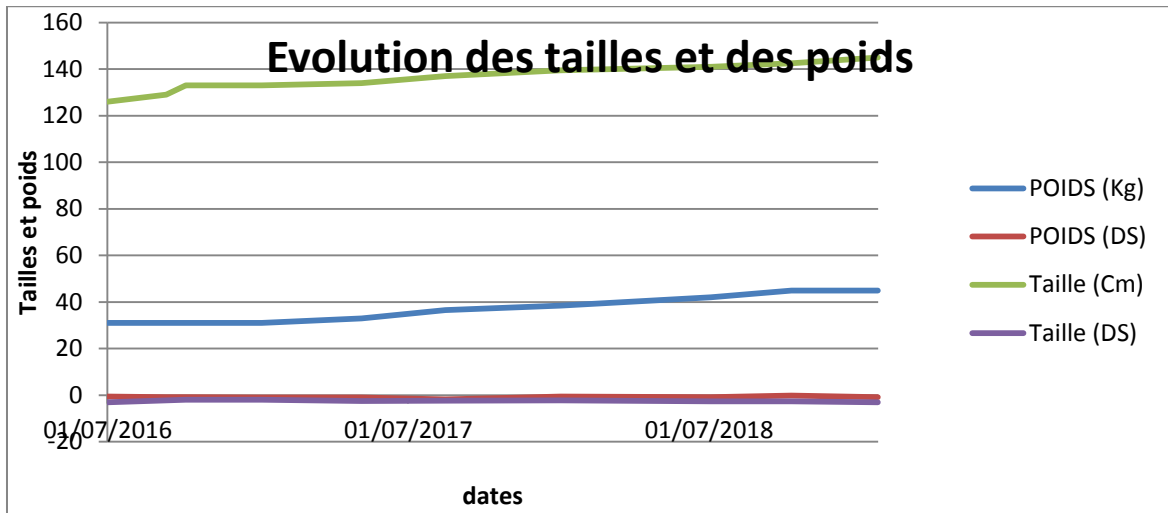
### Gain en Cm( Cm/an)



Annexe XIV : Profil évolutif de la patientes N°4

**ANNEXES**

Date des consultations	POIDS (Kg)	POIDS (DS)	Taille (Cm)	Taille (DS)	Gain en Cm( Cm/an)	Adaptation posologique (mg/kg/j)
01/07/2016	31	-0,5	126	-3	11	0,04
10/09/2016	31	-0,8	129	-2,2	11	0,04
04/10/2016	31	-0,8	133	-2	11	0,04
04/01/2017	31	-1	133	-2	11	0,04
05/05/2017	33	-1	134	-2,5	11	0
15/08/2017	36,5	-1,8	137	-2,3	4	0,04
02/01/2018	38,5	-0,5	139,5	-2,2	4	0,05
03/07/2018	42	-0,8	141	-2,6	4	0,05
09/10/2018	45	-0,2	142,5	-2,6	4	0,05
22/01/2019	45	-0,8	145	-3	4	0,045

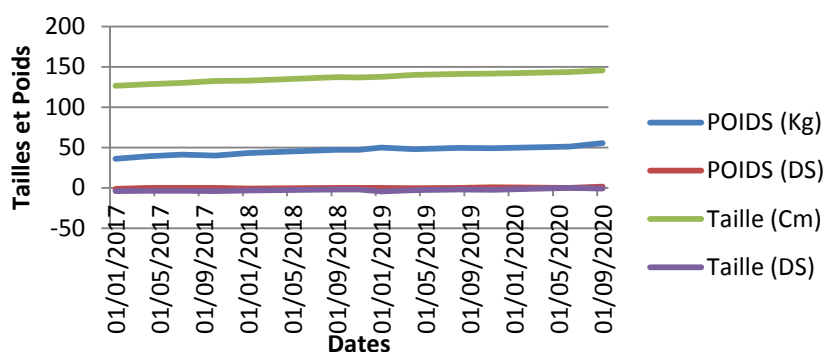


Annexe XV : Profil évolutif de la patiente N°5

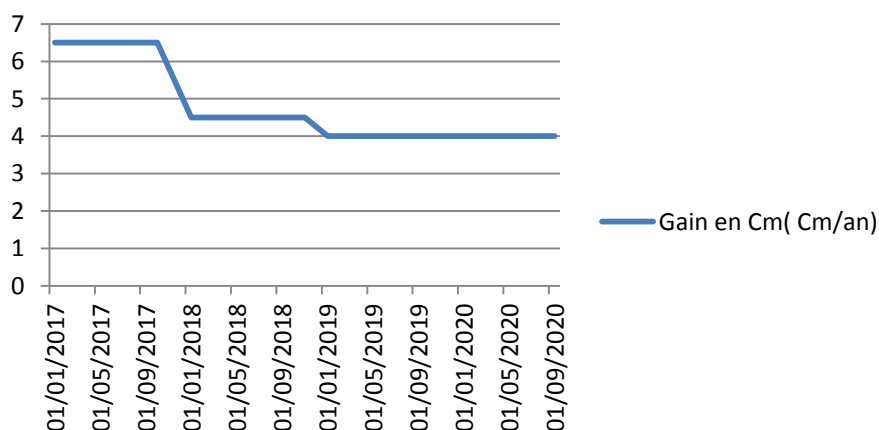
## ANNEXES

Date des consultations	POIDS (Kg)	POIDS (DS)	Taille (Cm)	Taille (DS)	Gain en Cm( Cm/an)	Adaptation posologique (mg/kg/j)
15/01/2017	36	-1,1	126,5	-3,9	6,5	0,05
23/04/2017	39	-0,2	128,5	-3,8	6,5	0,05
25/07/2017	41	-0,2	130	-3,8	6,5	0,05
25/10/2017	40	-0,2	132,5	-4	6,5	0,05
30/01/2018	43	-0,7	133	-3,3	4,5	0,05
29/09/2018	47	0	137,3	-2	4,5	0,05
04/11/2018	47	-0,1	137	-2	4,5	0,05
06/01/2019	50	0	137,5	-4,5	4	0,05
07/04/2019	48	-0,5	140	-3	4	0,05
14/08/2019	49,5	0	141	-2	4	0,05
25/11/2019	49	0,7	141,5	-2,6	4	0,05
08/06/2020	51	0	143,5	0	4	0,05
06/09/2020	55,5	1,5	145,5	-1	4	

### Evolution des tailles et des poids



### Gain en Cm( Cm/an)

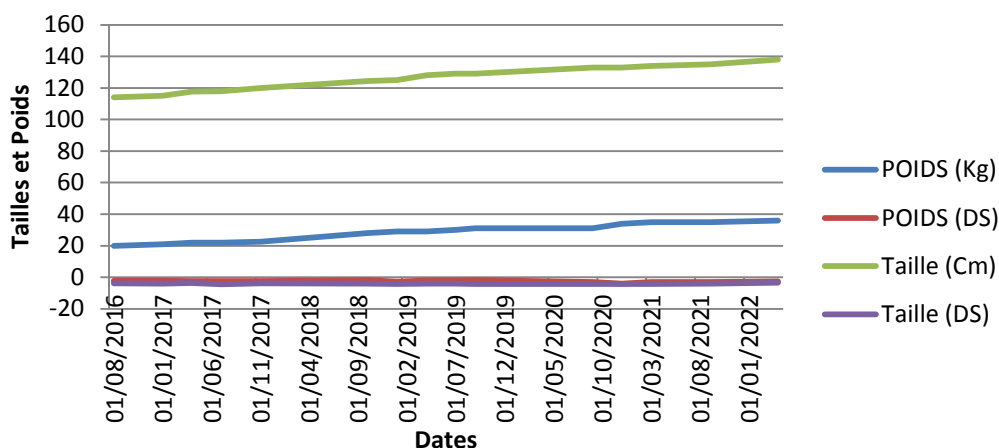


Annexe XVI : Profil évolutif de la patientes N°7

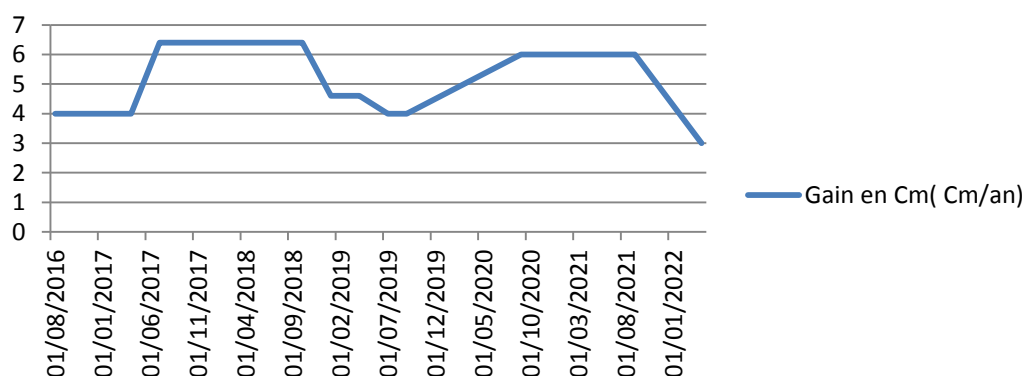
## ANNEXES

Date des consultations	POIDS (Kg)	POIDS (DS)	Taille (Cm)	Taille (DS)	Gain en Cm( Cm/an)	Adaptation posologique (mg/kg/j)
22/08/2016	20	-2,2	114	-3,9	4	0,05
09/01/2017	21	-2,1	115	-4	4	0,05
11/04/2017	22	-2,4	117,8	-3,6	4	0,05
05/07/2017	22	-2,3	118	-4,4	6,4	0,05
08/11/2017	22,5	-2,4	120	-3,8	6,4	0,06
16/10/2018	28	-1,7	124,4	-4	6,4	0,06
15/01/2019	29	-2,8	125	-4,2	4,6	0,06
17/04/2019	29	-2	128	-4	4,6	0,06
17/07/2019	30	-2	129	-4	4	0,06
19/09/2019	31	-1,8	129	-4,2	4	0,06
02/09/2020	31	-3	133	-4,2	6	0,05
16/12/2020	34	-4	133	-4,3	6	0,05
16/03/2021	35	-3	134	-4,2	6	0,05
21/09/2021	35	-3	135	-4	6	0,055
19/04/2022	36	-2,5	138	-3,4	3	0,055

### Evolution des tailles et des poids



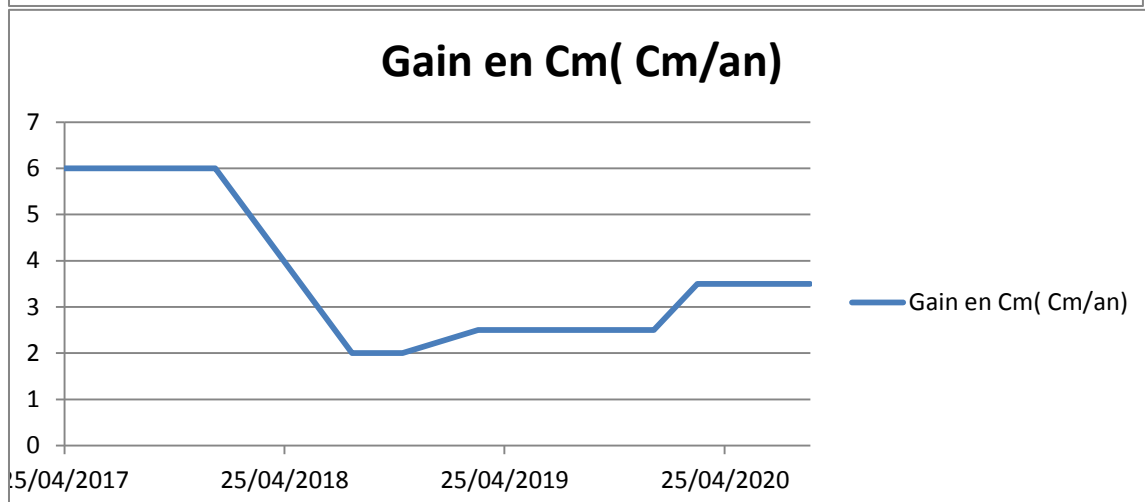
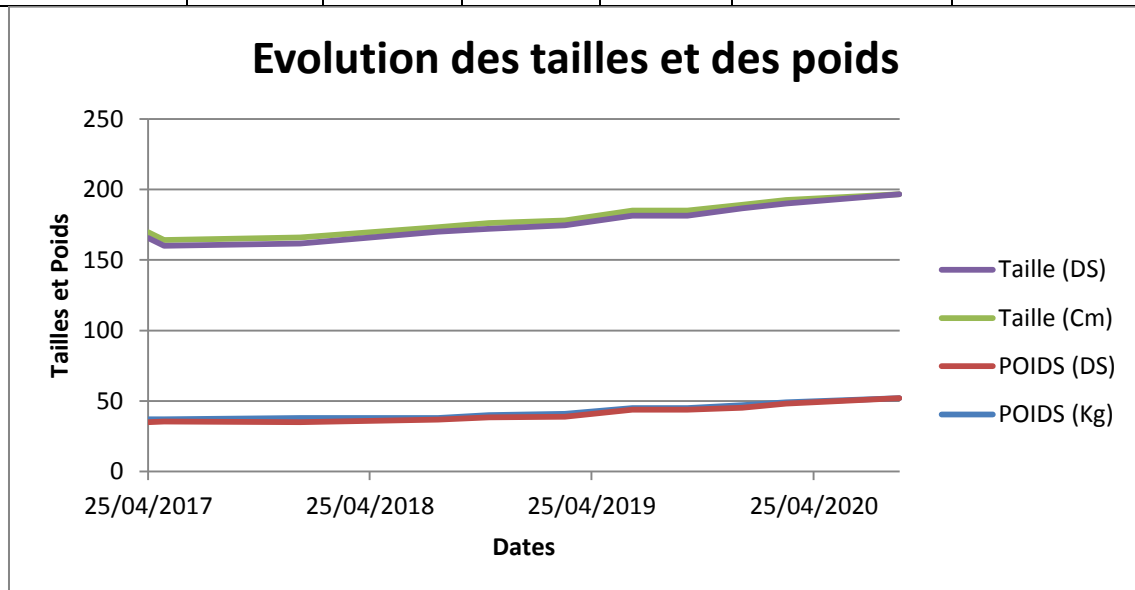
### Gain en Cm( Cm/an)



Annexe XVII : Profil évolutif de la patiente N°8

## ANNEXES

Date des consultations	POIDS (Kg)	POIDS (DS)	Taille (Cm)	Taille (DS)	Gain en Cm ( Cm/an)	Adaptation posologique (mg/kg/j)
21/05/2017	37	-1,4	128,5	-4	6	0,05
31/12/2017	38	-3	131	-4,3	6	0,05
25/04/2017	37	-2	134,5	-4	6	0,05
15/08/2018	38	-1,2	136,5	-3,2	2	0,05
07/11/2018	40	-1,5	137,7	-4	2	0,048
12/03/2019	41	-2,1	139	-3,3	2,5	0,048
01/07/2019	45	-1	141	-3,5	2,5	0,05
30/09/2019	45	-1	141	-3,5	2,5	0,05
29/12/2019	47	-1,8	144	-2,5	2,5	0,05
10/03/2020	49	-0,9	144,5	-2,5	3,5	0
13/09/2020	52		144,5		3,5	0

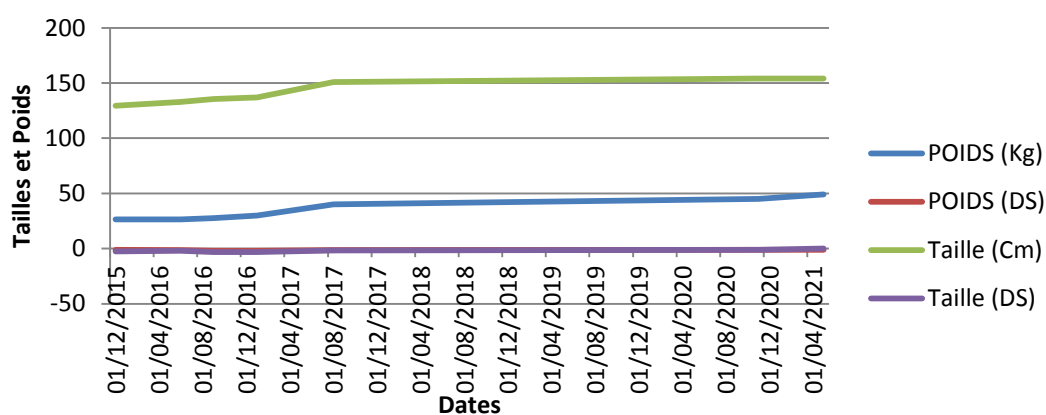


Annexe XVIII : profil évolutif de la patiente N°16

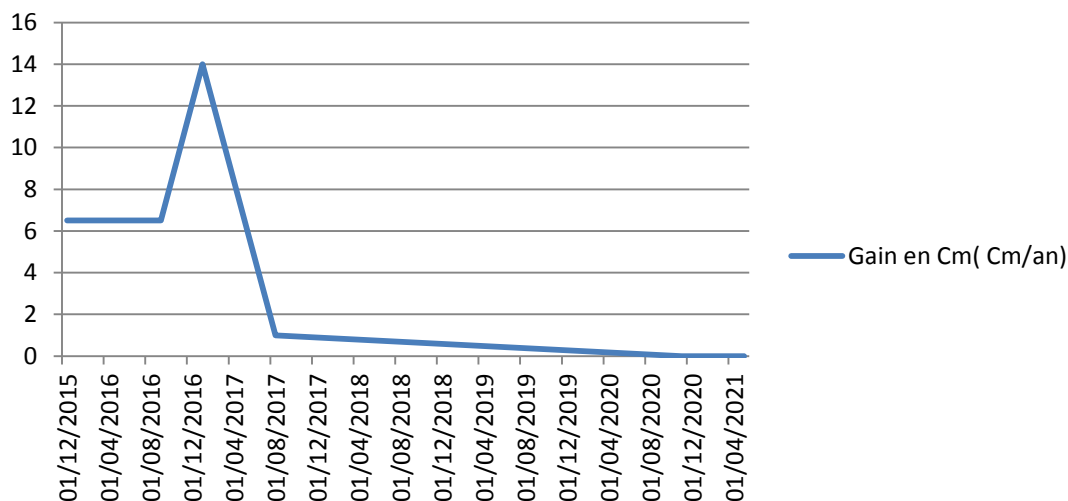
## ANNEXES

Date des consultations	POIDS (Kg)	POIDS (DS)	Taille (Cm)	Taille (DS)	Gain en Cm( Cm/an)	Adaptation posologique (mg/kg/j)
30/12/2015	26,5	-1	129,5	-2,5	6,5	0,03
05/06/2016	26,5	-1,5	133	-2,1	6,5	0,03
14/09/2016	27,5	-2,1	135,5	-3	6,5	0,05
25/01/2017	30	-2	137	-3,2	14	0,05
07/08/2017	40	-1,3	151	-1,8	1	0,05
28/11/2020	45	-1,1	154	-1	0	0,045
04/05/2021	49	-1	154	0	0	0,05

### Evolution des tailles et des poids



### Gain en Cm( Cm/an)

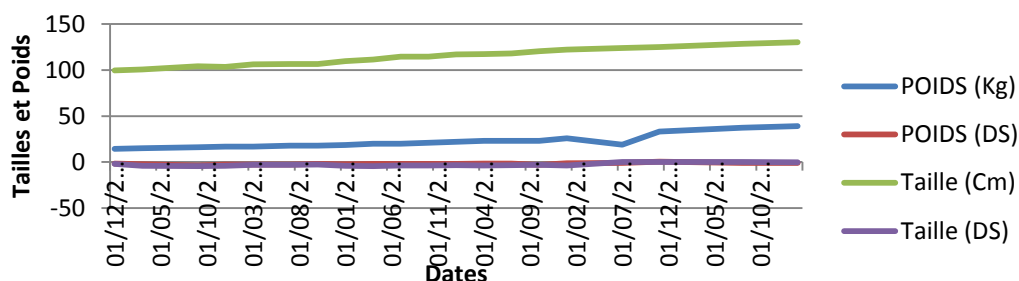


Annexe XIX : Profil évolutif de la patiente N°17

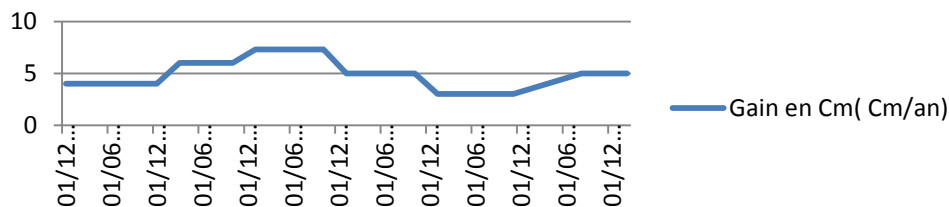
## ANNEXES

Date des consultations	POIDS (Kg)	POIDS (DS)	Taille (Cm)	Taille (DS)	Gain en Cm (Cm/an)	Adaptation posologique (mg/kg/j)
08/12/2015	14,5	-1,5	99,5	-2	4	0,05
08/03/2016	15	-2,4	100,5	-4	4	0,05
19/09/2016	16	-3,5	104	-4,5	4	0,05
20/12/2016	17	-2,5	103,5	-4	4	0,05
28/03/2017	17	-2,6	106	-3	6	0,05
04/07/2017	18	-2,5	106,5	-3	6	0,05
02/10/2017	18	-2	106,5	-2,5	6	0,05
16/01/2018	18,5	-2,2	109,7	-4	7,3	0,05
18/04/2018	20	-2	111,5	-4,2	7,3	0,05
15/07/2018	20	-2	114,5	-3,6	7,3	0,05
23/10/2018	21	-2	114,5	-3,6	7,3	ARRET
28/01/2019	22	-1,8	117	-3,4	5	0,05
30/04/2019	23	-1,6	117,4	-3,5	5	0,05
14/07/2019	23	-1,6	118	-3,2	5	0,05
15/10/2019	23	-3	120,5	-3	5	0,05
14/01/2020	26	-1,2	122	-3,5	3	0,05
14/07/2020	19	-1	124	0	3	0,05
18/11/2020	33	0,5	125	0,2	3	0,05
22/08/2021	37,5	-1	128,5	0	5	0,05
23/02/2022	39	-1	130	-0,2	5	0,055

### Evolution des tailles et des poids



### Gain en Cm( Cm/an)

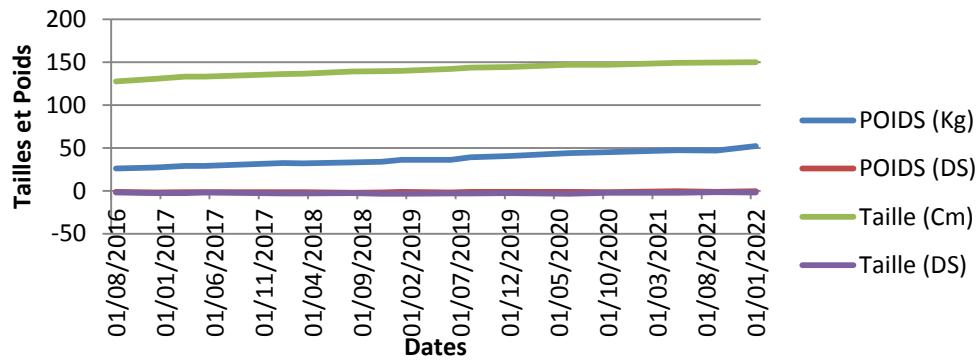


Annexe XX : profil évolutif de la patiente N°21

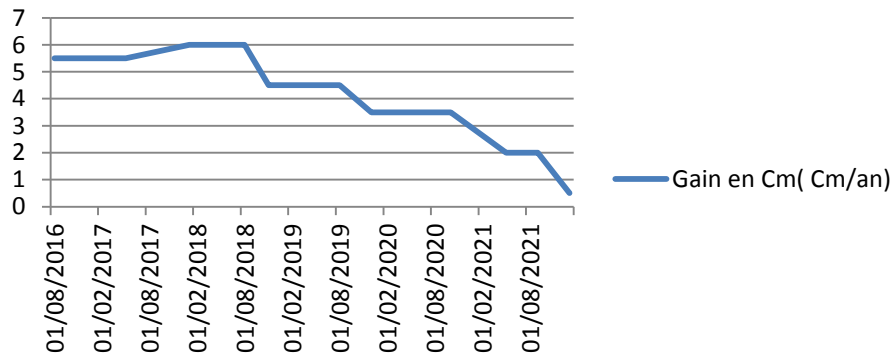
**ANNEXES**

<b>Date des consultations</b>	<b>POIDS (Kg)</b>	<b>POIDS (DS)</b>	<b>Taille (Cm)</b>	<b>Taille (DS)</b>	<b>Gain en Cm ( Cm/an)</b>	<b>Adaptation posologique (mg/kg/j)</b>
21/08/2016	26	-1	127,5	-2	5,5	0,05
25/12/2016	27	-1,8	130,5	-2,8	5,5	0,05
29/03/2017	29	-1,5	133	-2,6	5,5	0,05
16/05/2017	29	-1,5	133	-2	5,5	0,03
03/01/2018	32,5	-1,5	136	-3	6	0,05
14/03/2018	32	-1,6	136,5	-3	6	0,0425
08/08/2018	33	-2,4	139	-2,8	6	0,045
02/11/2018	34	-1,8	139,3	-3,4	4,5	0,05
16/01/2019	36	-1,2	140	-3,4	4,5	0,05
03/06/2019	36	-1,8	142	-3,2	4,5	0,05
26/08/2019	39	-1	143,5	-3	4,5	0,05
26/12/2019	40,5	-1	144,5	-2,8	3,5	0,05
15/06/2020	44	-1	147	-3,5	3,5	0,05
21/10/2020	45	-1,4	147	-2,2	3,5	0,05
02/05/2021	47,5	-0,5	149	-2,2	2	0,05
05/09/2021	47	-1,1	149,5	-1,5	2	0,05
10/01/2022	52	-0,4	150	-1,8	0,5	0,05

**Evolution des tailles et des poids**



**Gain en Cm( Cm/an)**



Annexe XXI : Profil évolutif de la patientes N°25



30.5 mm



1 Length: Max. 29 mm (100%)



B-2080-90-008-1

Your physician/specialist will discuss the benefits and risks of Norditropin®

**Norditropin® with you.**  
Read all of the leaflet carefully because it contains important information for you.

If you have further questions, please ask your physician/specialist or your pharmacist.

**Norditropin® Nordilet®** has been prescribed for you and you must not pass it on to others.

## 1. Name of the medicinal product **Norditropin® Nordilet®** **5 mg/1.5 ml**

Somatropin solution for injection

## 2. What does Norditropin® Nordilet® contain?

Norditropin® Nordilet® contains biosynthetic human growth hormone (somatropin), which is the active substance in Norditropin® Nordilet®. It is identical to the growth hormone produced in the human body. Other ingredients are: mannitol, histidine, poloxamer 188, phenol, water for injections, hydrochloric acid and sodium hydroxide.

1 mg of somatropin corresponds to 3 IU of somatropin.

## 3. What is Norditropin® Nordilet®?

Norditropin® Nordilet® is a clear and colourless solution for injection in a multi-dose disposable 1.5 ml pre-filled pen. Norditropin® Nordilet® contains several doses of growth hormone solution, and a dose is injected into the skin every evening. Norditropin® Nordilet® is available in three strengths: 5 mg/1.5 ml, 10 mg/1.5 ml and 15 mg/1.5 ml (i.e. 3.3 mg/ml, 6.7 mg/ml and 10 mg/ml, respectively).

The pre-filled pen must be carefully disposed of when the growth hormone container is empty.

## 4. Pharmacotherapeutic group

Somatropin is human growth hormone. Somatropin is a metabolic agent in children and adults and helps children grow.

## 7. Before you use Norditropin® Nordilet®

Do not use Norditropin® Nordilet® if the growth hormone solution in the pre-filled pen is cloudy or discoloured. Check this by turning the pen upside down once or twice. To avoid the risk of passing on diseases Norditropin® Nordilet® is for use by one person only.

To make sure you get the proper dose and do not inject air, check the flow (prime the pen) before the first injection from a new Norditropin® Nordilet®. Do not use Norditropin® Nordilet® if a drop of growth hormone solution does not appear at the needle tip.

## You should not take Norditropin® Nordilet® if you:

- Are allergic to phenol or any other ingredients in this medicine.
- Have had a kidney transplant.
- If you have an active tumour (cancer). Tumours must be inactive and you must have finished your anti-tumour treatment before you start your treatment with Norditropin® Nordilet®.
- If you have an acute critical illness, e.g. open heart surgery, abdominal surgery, multiple accidental trauma or acute respiratory failure.
- Have stopped growing (closed epiphyses) and you do not have growth hormone deficiency.

## Be sure to tell your physician/specialist if you:

- Suffer from diabetes.
- Have had cancer or another kind of tumour.
- Have recurrent headaches, eyesight problems, nausea, or if vomiting occurs.
- Have abnormal thyroid function.
- Develop a limp or low-back pain as these could be signs of a curved spine (scoliosis).
- Are over 60 years of age, or have received somatropin treatment as an adult for more than 10 years, as experience is limited.
- Suffer from kidney disease as your kidney function should be monitored.

You are recommended not to take Norditropin® Nordilet® while you are breast-feeding because somatropin might pass into your milk.

## 8. Using Norditropin® Nordilet® How much Norditropin® Nordilet® should you take?

Your physician/specialist will tell you how much Norditropin® Nordilet® you should take. In children it depends on the body weight or body surface area. General recommendations for dosages are shown below.

### In children with low production or lack of growth hormone:

0.025 to 0.035 mg/kg/day or 0.7 to 1.0 mg/m<sup>2</sup>/day

### In children with Turner syndrome:

0.045 to 0.067 mg/kg/day or 1.3 to 2.0 mg/m<sup>2</sup>/day

### In children with kidney diseases:

0.050 mg/kg/day or 1.4 mg/m<sup>2</sup>/day

### In children born small for gestational age (SGA):

0.033 to 0.067 mg/kg/day or 1.0 to 2.0 mg/m<sup>2</sup>/day

### In adults with low production or lack of growth hormone:

If your growth hormone deficiency continues after completion of growth treatment should be continued. The usual starting dose is 0.2 to 0.5 mg per day. Dose will be adjusted until you are on the right dose. If your growth hormone deficiency starts during adult life, the normal starting dose is 0.1 to 0.3 mg/day. This dose is increased each month until you receive the dose you need. The daily dose varies from person to person but is normally up to 1.0 mg/day. Your physician/specialist will decide which daily dose you need.

**What should you do if you forget a dose of Norditropin® Nordilet®?**  
If you forget to take a dose, take the next dose as usual – do not double your dose.

**What should you do if you inject**

## 9. Side effects

Effects seen in children and adults

- (unknown frequency):
- Rash; wheezing; swollen eyelids, face or lips; complete collapse. Any of these may be signs of allergic reactions.
- Headache, eyesight problems, feeling sick (nausea) and being sick (vomiting). These may be signs of raised pressure in the brain.
- Serum thyroxin levels may decrease.
- Hypoglycaemia (elevated levels of blood glucose).

If you get any of these effects, see a physician/specialist as soon as possible.

Stop using Norditropin® Nordilet® until your physician/specialist says you can continue treatment. Formation of antibodies directed against somatropin has been rarely observed during Norditropin® therapy. Increased levels of liver enzymes have been reported.

In uncommon (may affect up to 1 in 100) and rare (may affect up to 1 in 1,000) cases children may experience the following side effects:

- Redness, itching and pain in the area you inject.
- Headache
- Muscle and joint pain
- Swollen hands and feet due to fluid retention
- Rash.

In children with Turner syndrome:

- A few cases of increased growth of hands and feet compared to height have been observed.
- High doses of Norditropin® may possibly increase the risk of getting ear infections.

Adults may experience the following. Very common effects (may affect more than 1 in 10 adults):

- Swollen hands and feet due to fluid retention.

Common effects (may affect up to 1 in 10 adults):

- Headache
- Feeling of skin crawling (formication) and numbness or pain mainly in fingers

Norditropin® Nordilet® should not be shaken vigorously at any time. It should be handled with care.

In very rare cases children treated with somatropin have experienced pain in the hip, knee or limping. These symptoms may be caused by Legg-Case-Ferrus disease (disease on the top of the thigh bone) or slipped capital femoral epiphysis (the end of the bone slips from the cartilage) and may not be due to the medicine.

Norditropin® Nordilet® is not intended for use in children who are small due to idiopathic short stature or familiar short stature.

## 11. How to store Norditropin® Nordilet®

You must store Norditropin® Nordilet® solution for injection in a refrigerator (2°C – 8°C) in the outer carton. You must not freeze it or expose it to heat. When in use, Norditropin® Nordilet® 5 mg/1.5 ml may be kept either up to 4 weeks in a refrigerator (2°C – 8°C), or up to 3 weeks below 25°C.

Always use a new needle for each injection. Do not keep the needle screwed onto Norditropin® Nordilet® when you are not using it.

Always keep the pen cap fully closed on Norditropin® Nordilet® when you are not using it. Do not use Norditropin® Nordilet® which has been frozen or exposed to excessive temperatures.

Never use Norditropin® Nordilet® after the expiry date printed on the package. **Keep out of the reach and sight of children.**

**4. Pharmacotherapeutic group**  
Somatropin is human growth hormone. Somatropin is a metabolic agent in children and adults and helps children grow.

**5. Manufacturer and marketing authorisation holder**  
Norditropin® Nordilete® is made by Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsvaerd, Denmark  
The marketing authorisation holder varies from country to country.

**6. Why have you been given Norditropin® Nordilete®?**

**Children:**

- Norditropin® Nordilete® is used to treat growth failure, which is caused by:
  - No or very low production of growth hormone (growth hormone deficiency)
  - Turner syndrome (a genetic problem which may affect growth)
  - Reduced kidney function
- Short children born small for gestational age (SGA).

**Adults:**

- Norditropin® Nordilete® is used to replace growth hormone if the production has been low since childhood or is lost in adulthood because of a tumour, treatment of a tumour or a disease that affects the gland, which produces growth hormone. If you have been treated for growth hormone deficiency during childhood, you will be retested after completion of growth. If growth hormone deficiency is confirmed, you should continue treatment.

received somatropin treatment as an adult for more than 10 years, as experience is limited.

- Suffer from kidney disease as your kidney function should be monitored by your physician.

If any of the above applies to you, Norditropin® Nordilete® may not be suitable. Your physician/specialist will give you advice.

Your physician/specialist will measure your height, weight and your ability to produce growth hormone before you are prescribed Norditropin® Nordilete®.

**Can you use Norditropin® Nordilete® together with other medicines?**

Remember to tell your physician/specialist about all the medication you are on and especially if it is:

- Glucocorticoids or sex steroids (for example anabolic steroids and estrogen) – your adult height may be affected if you use Norditropin® Nordilete® and glucocorticoids or sex steroids at the same time
- Cyclosporin (immunosuppressive) – as your dose may need to be adjusted
- Insulin – as your dose may need to be adjusted
- Thyroid hormone – as your dose may need to be adjusted
- Anticoagulants – as your dose may need to be adjusted.

**What should you consider if you are pregnant or breast-feeding?**

If you become pregnant while you are using Norditropin® Nordilete®, you are recommended to stop the treatment and discuss the situation with your physician/specialist.

If you forget to take a dose, take the next dose as usual – do not double your dose.

**What should you do if you inject too much Norditropin® Nordilete®?**

If you inject too much Norditropin® Nordilete®, contact your physician/specialist.

If you overdose for years, it could result in signs and symptoms of taking too much growth hormone.

**How should you take Norditropin® Nordilete®?**

You should inject Norditropin® Nordilete® in the skin every evening just before bedtime. You should change the areas you inject so you do not harm your skin.

Norditropin® Nordilete® is designed to be used with NovoFine® disposable needles.

Carefully follow the instructions given in this leaflet on how to use Norditropin® Nordilete®.

**How long should you continue to take Norditropin® Nordilete®?**

If you take Norditropin® Nordilete® for growth failure because of Turner syndrome, a kidney disease or if you were born small for gestational age (SGA), you should continue until you stop growing.

If you lack growth hormone, you will benefit from it as a child and as an adult.

You may stop taking Norditropin® Nordilete® at any time, but before you do this, discuss it with your physician/specialist.

1 in 10 adults):

- Headache
- Feeling of skin crawling (formication) and numbness or pain mainly in fingers
- Joint pain and stiffness; muscle pain.

Uncommon effects (may affect up to 1 in 100 adults):

- Type 2 diabetes mellitus
- Carpal tunnel syndrome, tingling and pain in fingers and hands
- Itching (can be intense) and pain in the area you inject
- Muscle stiffness.

If you experience any of these symptoms, you may need to reduce your dose. Discuss this with your physician/specialist.

In very rare (may affect up to 1 in 10,000) cases the following side effects may occur in children and adults:

- Allergic reactions.

You should also tell your physician/specialist if you notice any other side effects not mentioned here.

**10. Special warnings**

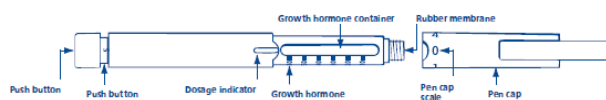
Do not use Norditropin® Nordilete® if the solution for injection is cloudy or discoloured. Check this by turning the pen upside down once or twice, to make sure you get the proper dose and do not inject air, check the flow (prime the pen) before the first injection from a new Norditropin® Nordilete® pen. Do not use the pen if a drop of growth hormone solution does not appear at the needle tip.

# ANNEXES

## Norditropin® NordiLet® 5 mg/1.5 ml

### Information on how to inject growth hormone

**Introduction**  
Norditropin® NordiLet® 5 mg/1.5 ml is a multi-dose disposable pre-filled pen with human growth hormone solution for injection. In each injection you can dial doses from 1 to 29 clicks. Simply dial a dose and inject.



### NovoFine® disposable needle



## Norditropin® NordiLet® 5 mg/1.5 ml

Your physician/specialist will determine the correct dose for you. The dose is in mg. This must be converted to a number of clicks for Norditropin® NordiLet®.

To convert a dose from mg to clicks you should use the conversion table. Always check that the conversion table corresponds to the strength of your Norditropin® NordiLet®. For example you should use the Norditropin® NordiLet® 5 mg/1.5 ml conversion table with Norditropin® NordiLet® 5 mg/1.5 ml.

First look up your dose on the mg-scale in the conversion table. Then find the equivalent number of clicks.

### Example

If your dose is 1.20 mg, the correct number of clicks is 18.

### Conversion Table Norditropin® NordiLet® 5 mg/1.5 ml

Interval in mg		Clicks
From mg	To mg	
0,01 - 0,09		1
0,10 - 0,16		2
0,17 - 0,22		3
0,23 - 0,29		4
0,30 - 0,36		5
0,37 - 0,42		6
0,43 - 0,49		7
0,50 - 0,56		8
0,57 - 0,62		9
0,63 - 0,69		10
0,70 - 0,76		11
0,77 - 0,82		12
0,83 - 0,89		13
0,90 - 0,96		14
0,97 - 1,02		15
1,03 - 1,09		16
1,10 - 1,16		17
1,17 - 1,22		18
1,23 - 1,29		19
1,30 - 1,36		20
1,37 - 1,42		21
1,43 - 1,49		22
1,50 - 1,56		23
1,57 - 1,62		24
1,63 - 1,69		25
1,70 - 1,76		26
1,77 - 1,82		27
1,83 - 1,89		28
1,90 - 1,93		29

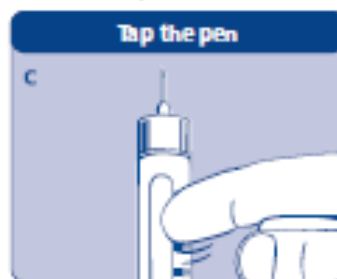
## 1. Preparing Norditropin® NordiLet® for injection



**A** Pull off the pen cap.



**B** Remove the protective paper tab from a NovoFine® needle and screw the needle onto Norditropin® NordiLet®. Pull off the outer and inner needle caps. Put the outer needle cap aside to be used after injection.



**C** **Check the flow:** Before you use a new pen for the first time, you need to check the flow (prime the pen) to make sure you get the proper dose and do not inject any air. Hold the Norditropin® NordiLet® pen with the needle pointing upwards and tap the cartridge gently with your finger a few times to make sure that any air bubbles will collect in the top of the growth hormone container.



**D** Holding the Norditropin® NordiLet® pen with the needle pointing upwards, turn the growth hormone container in the direction of the arrow shown above until you dial one click.

**E** Holding the pen with the needle still pointing upwards, press the push-button at the bottom of the pen as far as it can go. Repeat steps C to E until a drop of hormone solution appears at the needle tip.

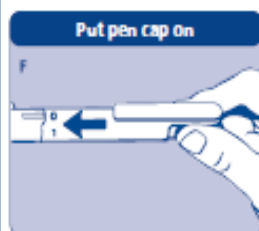
**Do not use a Norditropin® NordiLet® pen if a drop of solution does not appear.**

Always check the flow (prime the pen) before the first injection from a new Norditropin® NordiLet® pen. Check the flow again if the pen has been dropped or knocked against a hard surface, or if you are not sure that it is working properly.

If considered faulty, take it back to your supplier for a new one.



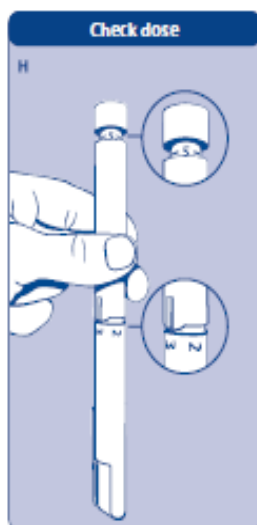
## 2. Setting the dose



**F**  
Put the pen cap back on the pen, with '0' next to the dosage indicator.



**G**  
Hold Norditropin® NordLet® horizontally and turn the pen cap in the direction of the arrow shown above to set the dose you want. Be careful not to put your hand over the push-button when you dial the dose. If the push-button cannot rise freely, growth hormone will be pushed out of the needle. The scale on the pen cap shows the number of clicks (0, 1, 2, 3, 4 clicks). As the pen cap is turned, the push-button rises. The push-button scale shows the number of clicks (5, 10, 15, 20 and 25 clicks). Every time you make a full turn of the pen cap, 5 clicks will be set. Always check both the pen cap scale and the push-button scale to ensure you have dialled the correct dose.



**Dosage examples (see picture H)**

- How to select four clicks:  
Turn the cap until '4' is next to the dosage indicator.
  - How to select eight clicks:  
Turn the pen cap one full turn so '0' is next to the dosage indicator again. You have now selected five clicks, and '3' will be shown on the push-button scale. Continue turning the pen cap scale until '3' is next to the dosage indicator. Add the '3' from the pen cap scale indicator to the '5' on the push-button scale and you have selected eight clicks altogether.
- H**  
To check the dose set, add the figure on the pen cap scale to the highest figure shown on the push-button scale. If you have set a wrong dose, simply turn the pen cap forwards or backwards until the right number of clicks has been set. 25 clicks is the maximum dose. If you try to set a higher dose, growth hormone will leak out of the needle and the dose will be wrong. If you do this by mistake, turn the pen cap back as far as you can until the push-button is fully down and you can feel resistance. If '0' is not next to the dosage indicator, remove the pen cap and put it back on as shown in picture F. Now start again, remembering that 25 clicks is the maximum dose. After the dose is set, remove the pen cap to make the injection.

## 3. How to inject the growth hormone



- I**  
The injection consists of two steps: First step is inserting the needle into the skin. Second step is to press the push-button to inject the dose.
- Use the injection technique recommended by your physician/specialist.
  - After the injection of growth hormone, the needle should remain under the skin for at least 6 seconds. Keep the push-button fully pressed down until the needle has been withdrawn from the skin. This will ensure that the full dose has been injected.
  - After the injection, replace the outer needle cap, unscrew the needle and carefully dispose of it for safety reasons. Put the pen cap back on the pen, with '0' next to the dosage indicator.
  - Healthcare professionals, relatives and other carers should follow general precautionary measures for removal and disposal of needles to eliminate the risk of unintended needle penetration.

## 4. Subsequent injections

Always check that the push-button is fully down. If not, turn the pen cap until the push-button is completely down. Then proceed as described in sections 1 to 3. Do not use the clicking sound as a means of determining or confirming your dose. Always check both scales to ensure you have dialled the correct dose. **Remember:**

- Always keep the pen cap fully closed on Norditropin® NordLet® when you are not using it.
- Always use a new needle for each injection.
- Do not keep the needle screwed onto Norditropin® NordLet® when you are not using it.
- You can use the growth hormone level indicator to estimate how many clicks of growth hormone are left. You must not use the growth hormone level indicator to set your dose.
- You cannot set a dose greater than the number of clicks left.
- When emptied, dispose of the used Norditropin® NordLet® carefully without the needle attached.

## 5. Maintenance

Your Norditropin® NordLet® pen is designed to work accurately and safely. Norditropin® NordLet® should not be shaken vigorously. It should be handled with care. Avoid situations where Norditropin® NordLet® might get damaged. Protect Norditropin® NordLet® from dust, dirt and direct sunlight. Do not use Norditropin® NordLet® if the growth hormone solution in the pre-filled pen is cloudy or discoloured. You can clean the exterior of your Norditropin® NordLet® pen by wiping it with cotton wool moistened with alcohol. Do not soak it in alcohol, wash or lubricate it as this may damage the mechanism.

## Résumé :

Le syndrome de Turner est une affection génétique rare survient chez 1 sur 2500 naissances féminines vivantes, La description du syndrome faite en 1938 par Henry Turner, ce dernier est liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X. Les anomalies chromosomiques caractéristiques du syndrome sont hétérogènes et les anomalies physiques typiques sont souvent légères ou absentes. Dans tous les cas, les patientes sont de petite taille mais la taille finale a été améliorée par l'hormonothérapie de croissance. Jusqu'en 1985 l'hormone de croissance (GH) a été extraite à partir des glandes pituitaires, hormone a coût très élevé, mais grâce à la nouvelle technologie d'ADN recombiné, le traitement par somatropine est devenu plus large.

Dans ce travail, nous rapportons 25 cas suivies au service de pédiatrie B CHU Tlemcen sur une étude rétrospective, transversale et clinique. Dans l'ensemble, les patientes ont eu une bonne évolution sous traitement (2-3 cm/an que sans traitement), la plupart des patientes de notre série étaient adhérentes au traitement et respectaient les recommandations.

## Summary :

Turner syndrome is a rare genetic disorder occurring in 1 in 2500 live female births. The syndrome was described in 1938 by Henry Turner and is related to the total or partial absence of an X chromosome. The chromosomal abnormalities characteristic of the syndrome is heterogeneous and the typical physical abnormalities are often mild or absent. In all cases, the patients are short in stature but the final height has been improved by growth hormone therapy. Until 1985 growth hormone (GH) was extracted from the pituitary glands, a very expensive hormone, but thanks to the new recombinant DNA technology, somatropin treatment has become more widespread.

In this work, we report 25 cases followed in the department of pediatrics B CHU Tlemcen on a retrospective, cross-sectional and clinical study. On the whole, the patients had a good evolution under treatment (2-3 cm/year than without treatment), most of the patients of our series were adherent to the treatment and respected the recommendations.

## ملخص

متلازمة تورنر هي حالة وراثية نادرة تحدث في 1 من كل 2500 مولود انثى حي. وصف المتلازمة الذي قدمه هنري تورنر في عام 1938 ، ويرتبط هذا الأخير بالغياب الكلي أو الجزئي لكروموسوم X. تشوهات الكروموسومات المميزة للمتلازمة هي تشوهات جسدية غير متجانسة وغالبًا ما تكون خفيفة أو غائبة. في جميع الحالات ، يكون المريض قصير القامة ، ولكن تم تحسين الارتفاع النهائي من خلال العلاج بهرمون النمو. حتى عام 1985 ، كان هرمون النمو GH يُستخرج من الغدد النخامية بتكلفة عالية جدًا ، ولكن بفضل تقنية DNA المؤتلف الجديدة ، أصبح علاج سوماتروبين أكثر رواجًا.

في هذا العمل ، قمنا بالإبلاغ عن 25 حالة متبوعة في قسم طب الأطفال B CHU Tlemcen في دراسة بأثر رجعي ، مستعرضة وسريية. بشكل عام ، كان لدى المرضى تطور جيد تحت العلاج (2-3 سم / سنة من دون علاج) ، التزم معظم المرضى في سلسلتنا بالعلاج وامتثلوا للتوصيات.