

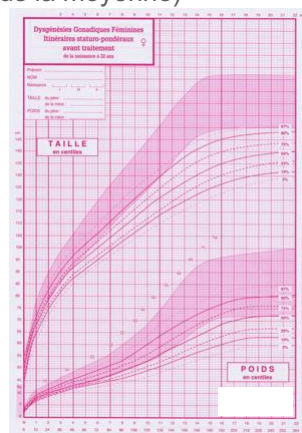


## Traitements par l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner

Jean-Claude Carel, Delphine Zenaty, Juliane Léger  
Hôpital Robert-Debré Paris

### Retard statural et traitement par l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner

- ▶ **Taille**
  - ▶ Petite taille de naissance (-2 DS, soit 47 cm en moyenne)
  - ▶ Petite taille dans l'enfance
  - ▶ -3 à -4 DS avant la puberté (soit 15 à 20 cm sous la moyenne)
  - ▶ Pas de pic de croissance pendant la puberté
- ▶ **Pourquoi ?**
  - ▶ bras court du chromosome X
    - ▶ gène SHOX  $\approx$  50% du retard statural
- ▶ **Taille adulte moyenne : 140 à 145 cm**
  - ▶ taille parentale
  - ▶ ethnie



## Traitement par l'hormone de croissance

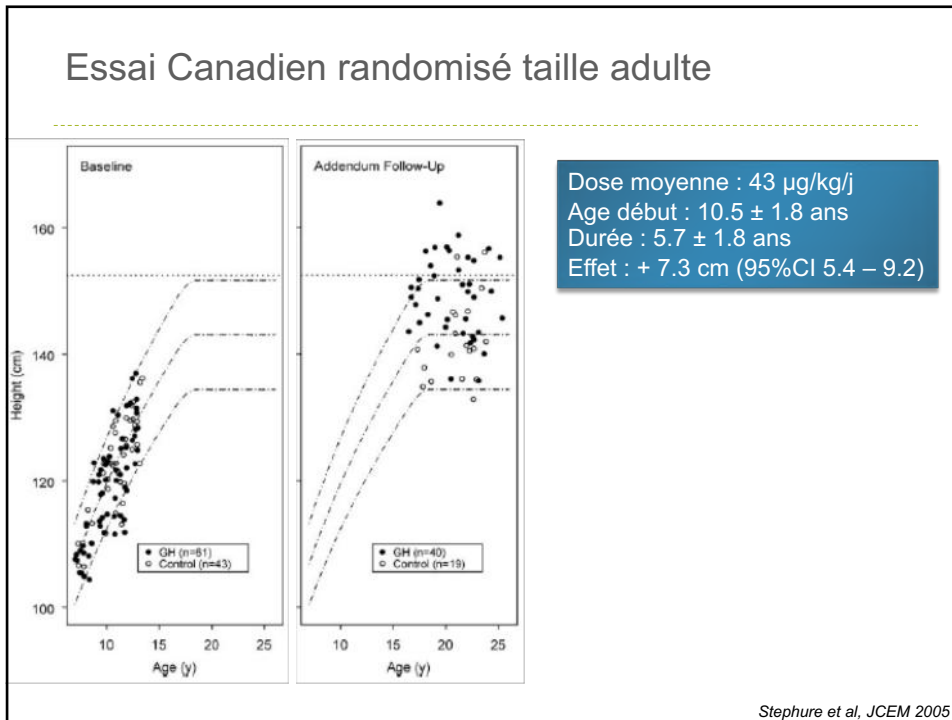
- ▶ En routine depuis le début des années 90
  - ▶ première indication en dehors du déficit en hormone de croissance
  - ▶ dose AMM: 50 µg/kg/j
- ▶ Données assez riches sur la taille adulte après traitement
  - ▶ Données cohérentes sur l'effet de la puberté
- ▶ Questions persistantes :
  - ▶ Age optimal de début de traitement par l'hormone de croissance
  - ▶ Impact psycho-social difficile à évaluer
  - ▶ Satisfaction des patientes et de leur familles
  - ▶ Tolérance à long terme peu étudiée
    - ▶ Tolérance bien connue pendant le traitement

## Objectifs de la présentation

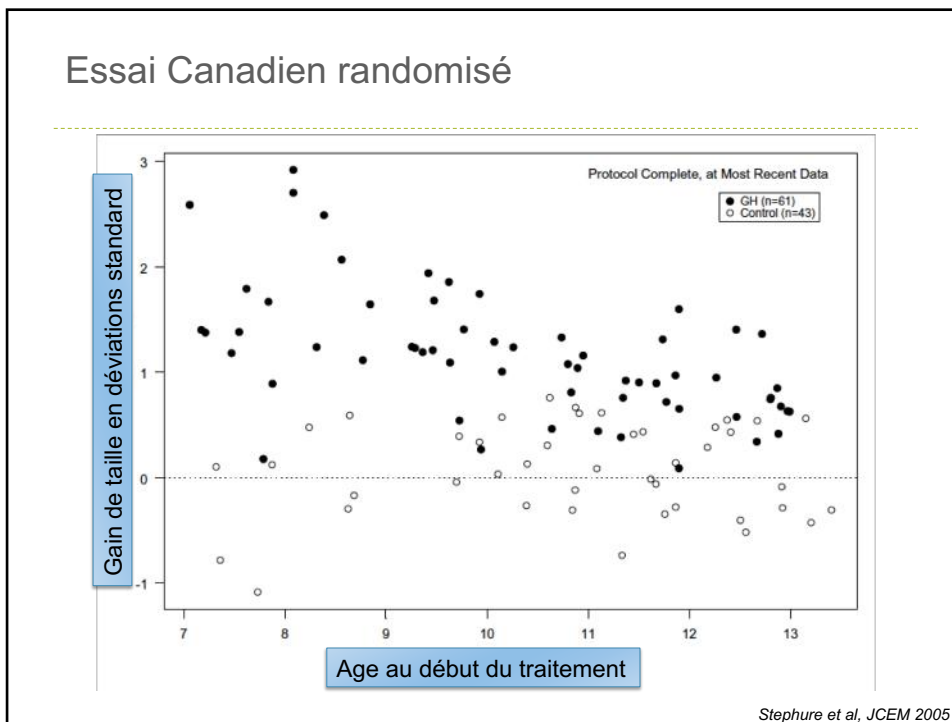
- ▶ Effets de l'hormone de croissance sur la taille adulte
  - ▶ Essais cliniques
  - ▶ Données de registre
  - ▶ Facteurs de variation
- ▶ Evaluation de l'impact sur la qualité de vie
- ▶ Satisfaction des patientes
- ▶ Tolérance



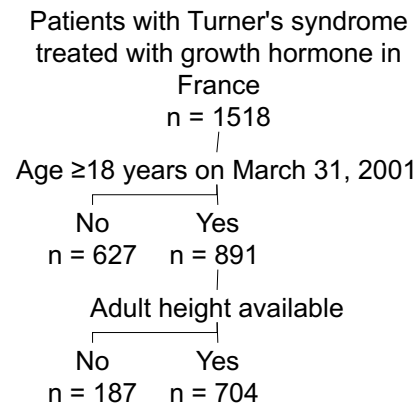
### Essai Canadien randomisé taille adulte



### Essai Canadien randomisé



## Etude StaTur



Soriano, JCEM 2005

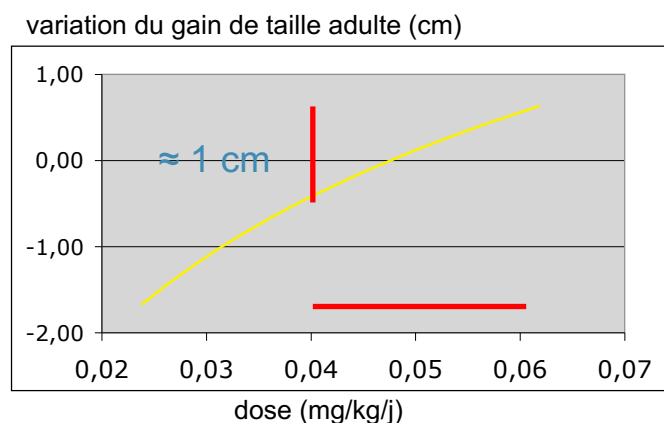
## StaTur données résumées

| Puberty :                                 | spontaneous<br>no secondary<br>estrogen<br>treatment | spontaneous<br>secondary<br>estrogen<br>treatment | induced     |
|---|--|---|-------------|
| n =                                       | 69   | 84  | 522         |
| Age début traitement                      | 11.0 ± 2.2   | 11.7 ± 2.4  | 11.9 ± 2.6  |
| Taille adulte (cm)                        | 148.0 ± 7.3  | 148.5 ± 6.2                                       | 150.5 ± 5.9 |
| Durée traitement hormone<br>de croissance | 4.5 ± 1.9  | 4.9 ± 2.3   | 5.0 ± 2.2   |
| Dose hormone de<br>croissance (µg/kg/j)   | 33 ± 5   | 38 ± 5  | 38 ± 10     |
| Gain de taille (cm)                       | 6.3 ± 5.2  | 7.9 ± 5.1   | 9.0 ± 4.4   |

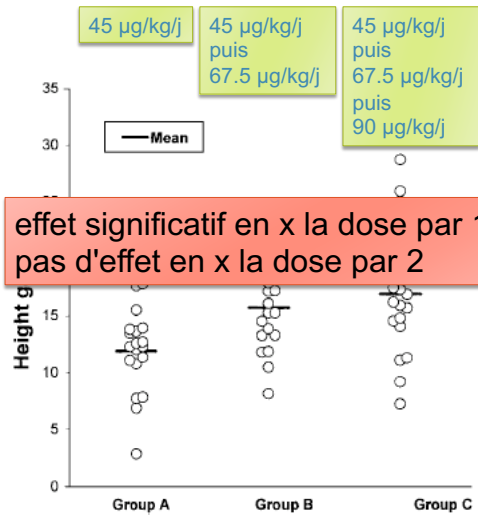
Soriano, JCEM 2005

| Effect on adult height (cm)   | Regression coefficient* | P                  | % variance explained |
|---|-------------------------|--------------------|----------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effet positif de la durée du traitement</li> <li>• Effet négatif de l'âge de début</li> <li>• Effet de la taille des parents, de la taille de naissance, du poids</li> <li>• +++ pas d'effet de l'âge de mise en place du traitement oestrogénique (aucun impact positif sur la taille de retarder ce traitement)</li> <li>• effet modeste de la dose</li> <li>• effet du nombre d'injections par semaine (7 mieux que 6)</li> </ul> |                         |                    |                      |
| Age at onset of puberty (yr)  | 0.28                    | 0.006              | 1.7                  |
| <b>Duration of growth hormone (yr)</b>  | <b>1.54</b>             | <0.0001            | <b>21.3</b>          |
| Log growth hormone dose (IU/kg/week)  | 2.42                    | 0.001              | 2.5                  |
| Number of injections per week >6 (Y = 1, N = 0)   | 0.81                    | 0.004              | 1.9                  |
| n = 547; r <sup>2</sup> = 0.9   |                         | Soriano, JCEM 2005 |                      |

## Effet de la dose : Etude StaTur

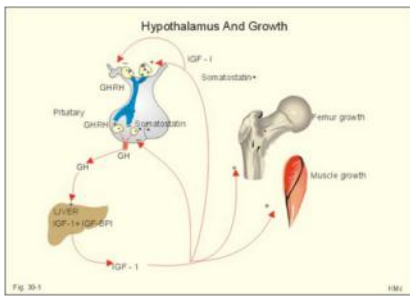


### Effet de la dose : étude randomisée Hollandaise

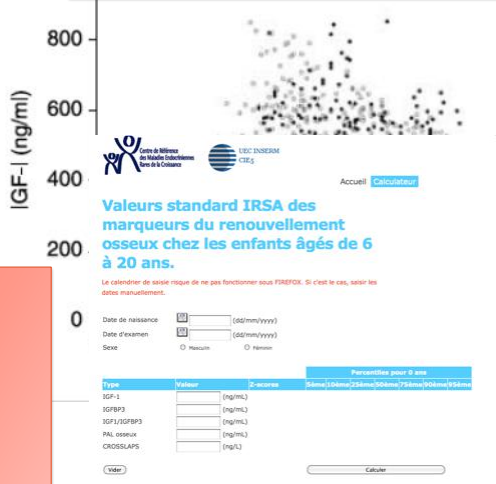


van Pareren, 2003

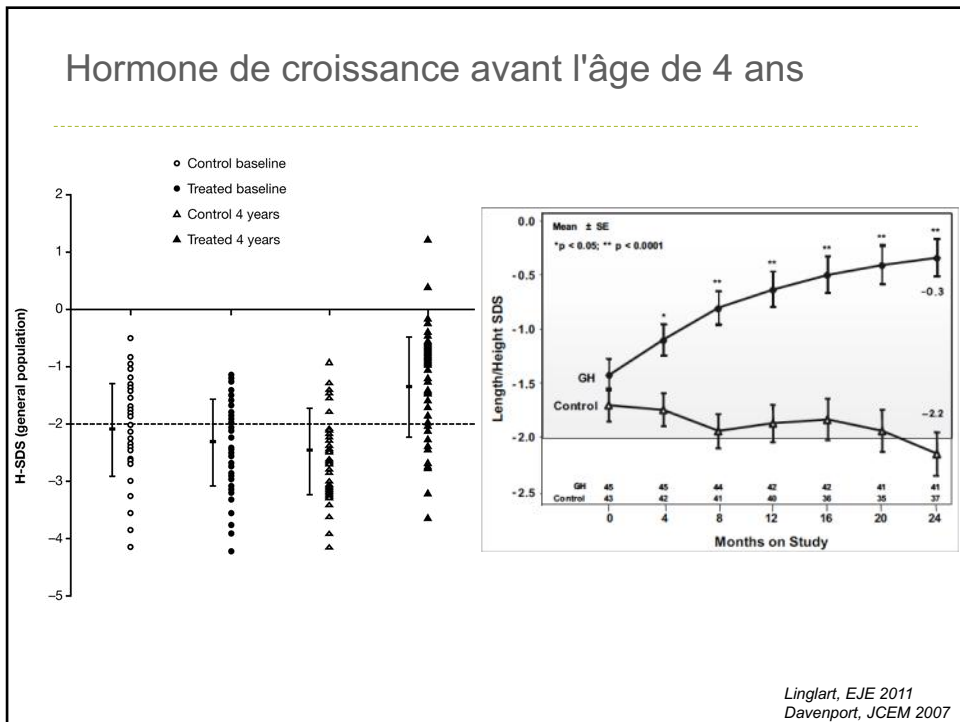
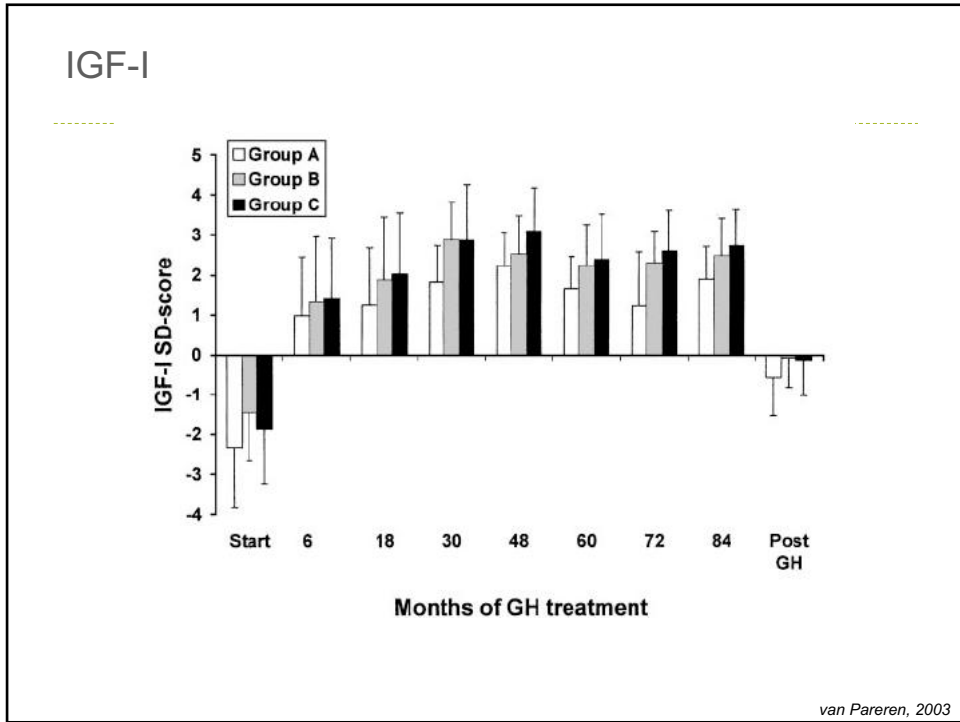
### Rôle de l'IGF-I



### IGF-I enfants grandissant normalement



- Objectifs du traitement :
- Augmenter l'IGF-I
  - Tout en restant dans les valeurs normales (-2 à +2 DS/âge)
- Mais :
- Attention aux normes
  - Variable d'un laboratoire à l'autre



## Rôle des estrogènes : essai randomisé

---

- ▶ Essai randomisé en double insu
  - ▶ 149 filles de 5.0 à 12.5 ans, 4 groupes:
    - ▶ Placebo / Placebo (P/P, n=39);
    - ▶ Placebo / Estrogènes (P/E, n=40);
    - ▶ GH / Placebo (GH/P, n=35);
    - ▶ GH / Estrogènes (GH/E, n=35).
- ▶ Dose hormone de croissance 0.1 mg/kg 3x/semaine
- ▶ Ethinyl estradiol (EE2)
  - ▶ 25 ng/kg/j 5-8 ans
  - ▶ 50 ng/kg/d >8-12 ans
  - ▶ A la puberté, EE2 100 ng/kg/d >12-14 ans,
  - ▶ dose doublée tous les ans jusqu'aux première règles

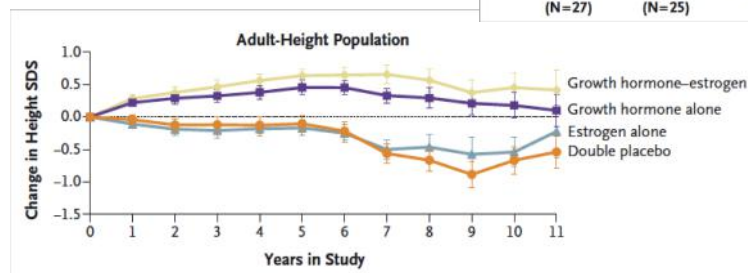
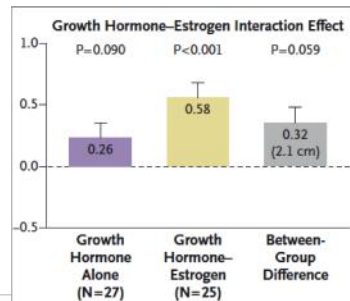
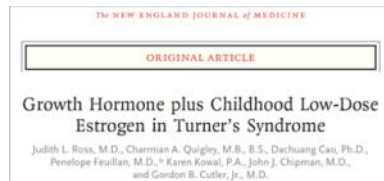
## Rôle des estrogènes : essai randomisé

---

- ▶ Taille adulte pour 91/149 à  $17.0 \pm 1.0$  ans
  - ▶ P/P  $-2.8 \pm 0.8$  SDS
  - ▶ P/E  $-3.4 \pm 0.7$  SDS
  - ▶ GH/P  $-2.3 \pm 1.1$  SDS
  - ▶ GH/E  $-2.1 \pm 1.0$  SDS
- ▶ Effet de l'hormone de croissance
  - ▶  $0.78 \pm 0.13$  SDS (5.0 cm,  $p < 0.001$ )
- ▶ Effet des estrogènes
  - ▶ GH/E plus grand que GH/P
  - ▶  $0.32 \pm 0.17$  SDS (2.1 cm,  $p = 0.059$ )
- ▶ Confirme l'effet de l'hormone de croissance
- ▶ Effet bénéfique de donner des estrogènes à petite dose tôt dans l'enfance



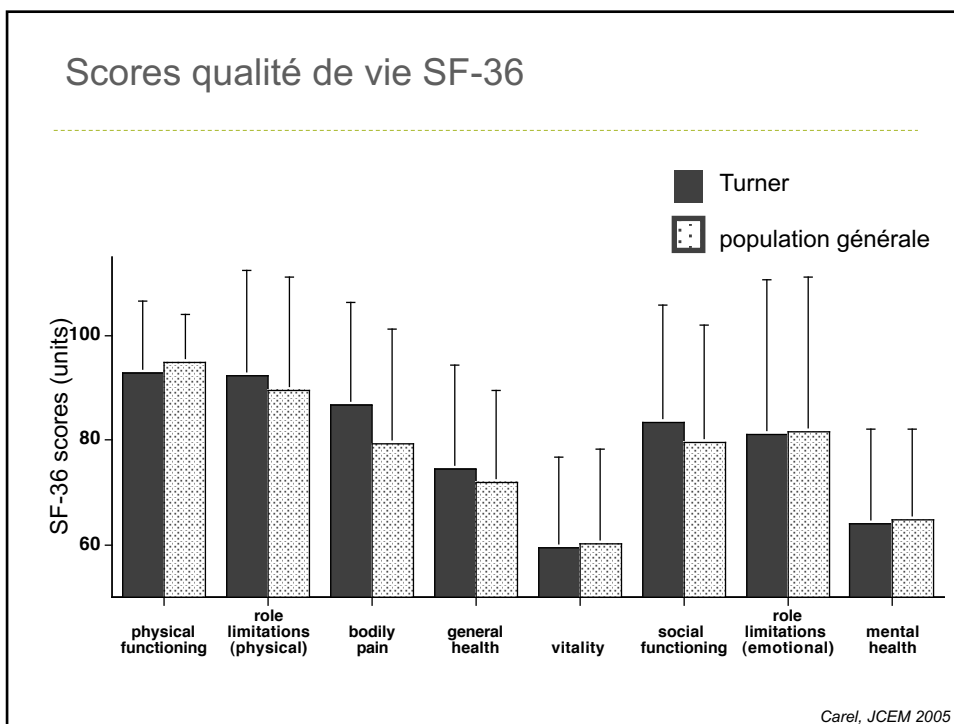
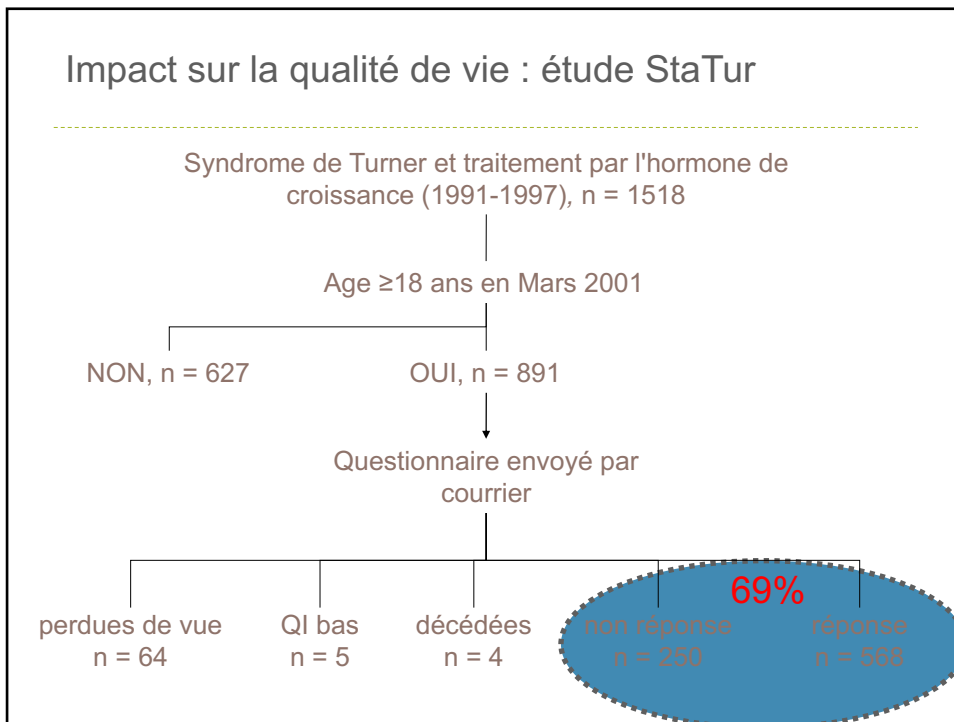
## Rôle des estrogènes : essai randomisé



Ross, NEJM 2011

## Qualité de vie après traitement par hormone de croissance

- ▶ Objectif du gain de taille :
  - ▶ Améliorer l'état de santé physique et morale des personnes
  - ▶ Favoriser leur intégration dans la société
- ▶ Qualité de vie : concept individuel, mais outils de mesure disponibles
  - ▶ Limites des outils
- ▶ Pas ou peu d'études comparatives traitée/non traitée
  - ▶ Effet de la taille dans un groupe de personnes traitées



## Taille et qualité de vie dans le syndrome de Turner

---

### ▶ Etude STaTur

- ▶ pas d'association de la taille avec
  - ▶ la qualité de vie
  - ▶ l'estime de soi
  - ▶ l'adaptation sociale

### ▶ Etude Canadienne randomisée

- ▶ pas d'effet du traitement sur la qualité de vie

## Satisfaction des patientes après traitement

---

- ▶ Mesure de la satisfaction des patientes et faire des corrélations avec les effets objectif du traitement

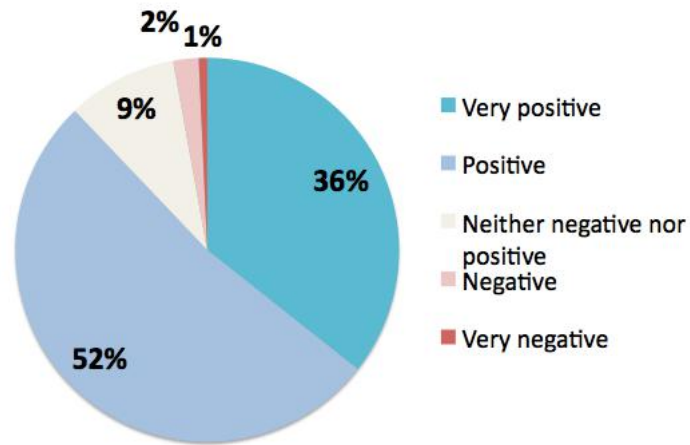
### ▶ Questions posées

- ▶ Satisfaction globale
- ▶ Estimation
  - ▶ de la durée du traitement
  - ▶ des effets sur la taille adulte
- ▶ Gain minimal pour justifier le traitement

- ▶ Comparaison avec les données objectives

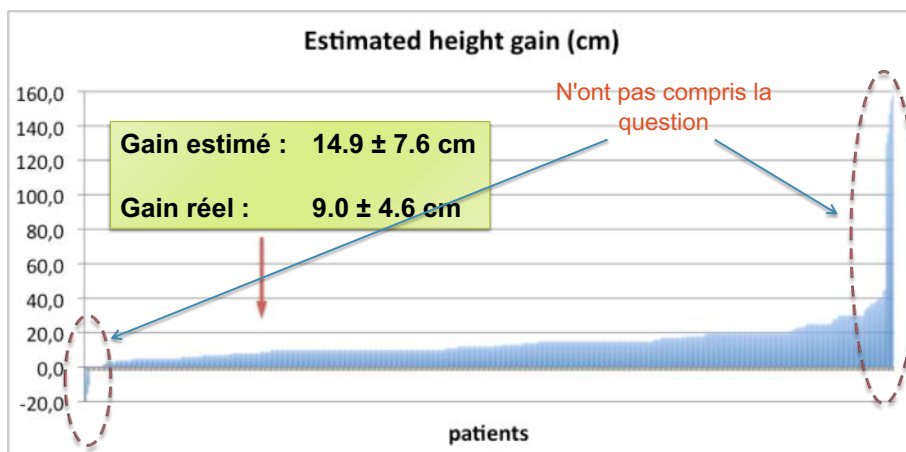
### Satisfaction du traitement

Overall effect of treatment considered as :

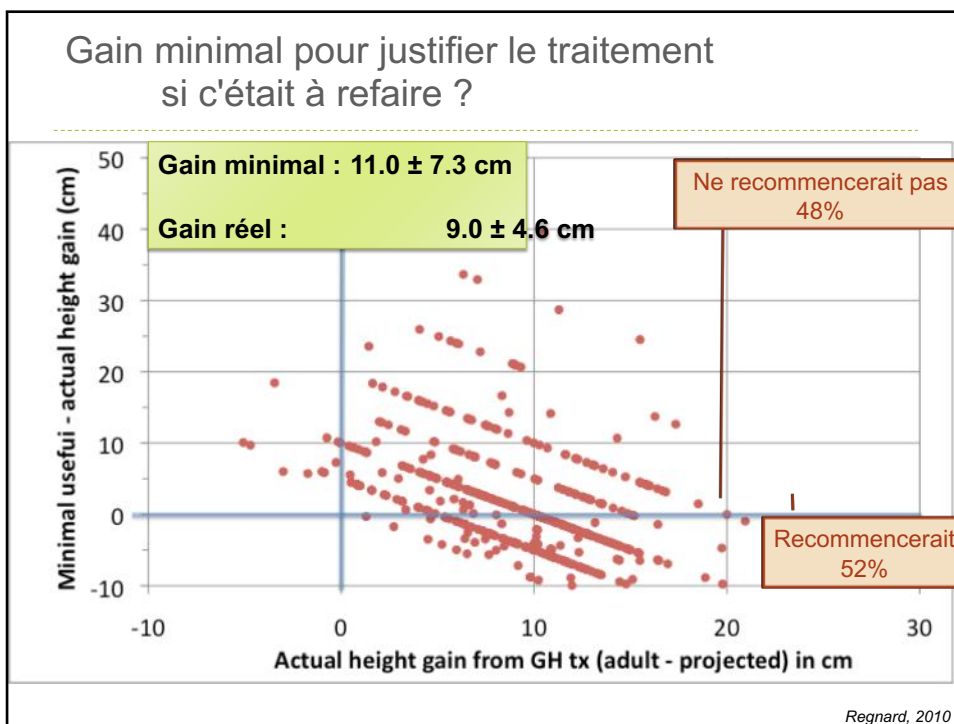
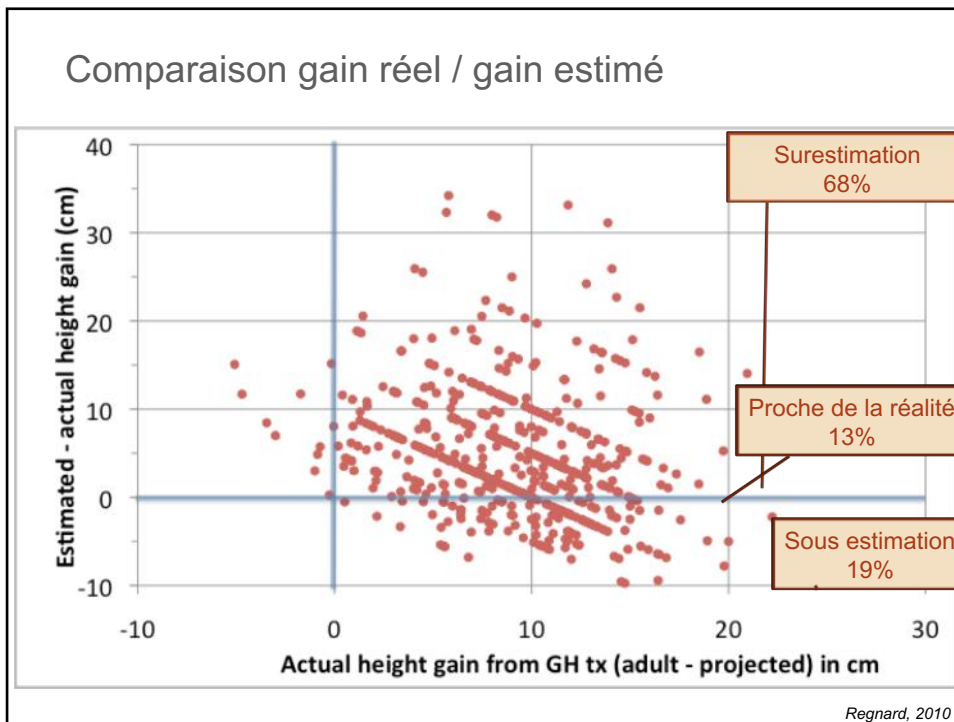


Regnard, 2010

### Gain estimé par le patientes



Regnard, 2010



## Tolérance des traitement par l'hormone de croissance dans le syndrome de Turner

### ▶ Tolérance pendant le traitement

- ▶ Bien évaluée, basée sur des milliers de patientes suivies dans des bases de données
- ▶ Principaux problèmes détectés
  - ▶ Hypertension intra-cranienne bénigne
  - ▶ Problèmes orthopédiques (scoliose, épiphysiolyse fémorale)
  - ▶ Otites (légère augmentation sous hormone de croissance)
  - ▶ Diabète
  - ▶ Hypertension artérielle


### ▶ Tolérance à long terme


- ▶ Pas de donnée disponibles
- ▶ Difficultés méthodologiques

# SAGhE


S A G h E  
a p r o r o  
e r w m o  
t o t n e  
y p h n e  
r i a t  
e n e  
s s

Santé  
Adulte  
Gh  
Enfant






Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé




LIBERTÉ • ÉGALITÉ • FRATERNITÉ  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ  
ET DES SPORTS




Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



SEVENTH FRAMEWORK  
PROGRAMME



## SAGhE: Objectifs

- ▶ Suivre une cohorte de patients traités par l'hormone de croissance dans les années 85-95
- ▶ Evaluation à long terme de
  - ▶ Leur état de santé
    - ▶ Mortalité (globale et causes)
    - ▶ Leur morbidité (risque de cancer)
- ▶ Difficultés
  - ▶ Suivre les patients aussi longtemps
  - ▶ Comparer les données des patients traités avec les statistiques de la population
    - ▶ petit nombre de patients traités
    - ▶ comparables ?

## Tolérance hormone de croissance à long terme Résumé des données – (09 2018)

| Paramètre                         | Contexte                          | Résultat   |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| Mortalité toute cause             | Retard de croissance idiopathique | Marginalement augmentée – France et Suède<br>Non augmenté après ajustement sur les caractéristiques à la naissance - Suède |
| Mortalité par cancer              | Hors cancer                       | Non augmentée  |
| Incidence de cancer               | Hors cancer                       | Marginalement augmentée  |
| Mortalité par cancers spécifiques | Hors cancer                       | Marginalement augmentée os et prostate   |
| Incidence de cancers spécifiques  | Hors cancer                       | Marginalement augmentée os et vessie<br>Augmentée os (France)  |
| Incidence meningiome              | Hors cancer                       | Non augmentée  |
| Prévalence diabète                | Retard de croissance idiopathique | Non augmentée<br>- France  |
| Mortalité cérébrovasculaire       | Retard de croissance idiopathique | Augmentée - France   |
| Morbidité cérébrovasculaire       | Retard de croissance idiopathique | Augmentée - France   |

Carel JCEM 2012, Savendahl JCEM 2012, Albertsson-Wikland JCEM 2016, Poidvin Neurology 2014, Poidvin JCEM 2017, Patterson JCEM 2014, Swerdlow JCEM 2017, Poidvin Cancer Medicine 2018, Swerdlow JCEM 2018

## SAGhE: Interprétation des résultats disponibles

---

- ▶ Ne remettent pas en cause les traitements par l'hormone de croissance
  - ▶ Investigateurs de l'étude SAGhE
  - ▶ Agences du médicament Française, Européenne et Américaine
- ▶ Ne permettent pas de conclure sur le rôle du traitement comme cause des observations
  - ▶ Signal concernant les fortes doses
- ▶ Nécessité de faire des études sur la morbidité et dans d'autres pays

## Remerciements

---



- ▶ Emmanuel Ecosse, Fabienne Landier, Djamila Meguellati-Hakkas, Florentia Kaguelidou, Grégoire Rey, **Joël Coste**
- ▶ European SAGhE consortium
  - ▶ Gary Buter, Stefano Cianfarani, Peter Clayton, Anita Hokken-Kolega, Marc Maes, Primus Mullis, Lars Sävendahl, Anthony Swerdlow,
- ▶ Members of the French SAGhE study steering committee,