

Mémoire de maîtrise en Médecine

Développement et utilisation d'un questionnaire d'évaluation de la transition de l'adolescent atteint du syndrome de Klinefelter

Etudiante

Vanessa Héritier

Tuteur

Prof. Nelly Pitteloud

Service d'Endocrinologie Diabétologie et Métabolisme

Co-Tuteur

Dr. Michaël Hauschild,

Médecin associé, Division d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique, Hôpital de l'Enfance

Expert

Dr. Laurent Vaucher,

Médecin agréé, Unité de médecine de la reproduction, Département de gynécologie-obstétrique, CHUV

Lausanne, mars 2015

TABLE DES MATIERES.....	2
1. ABSTRACT.....	3
1.1. INTRODUCTION	3
1.2. OBJECTIFS.....	3
1.3. METHODE.....	3
1.4. RESULTATS	3
1.5. CONCLUSION	3
2. INTRODUCTION	5
2.1. DÉFINITION	5
2.2. GÉNÉTIQUE	5
2.3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	6
2.4. PRÉSENTATION CLINIQUE.....	6
2.5. COMORBIDITES ASSOCIEES.....	8
2.6. UN SUJET AU CŒUR DE L'ACTUALITE.....	9
3. METHODE	11
3.1. LES OBJECTIFS	11
3.2. COHORTE DE PATIENTS	11
3.3. GESTION DES DONNEES.....	12
4. RÉSULTATS.....	13
4.1. ANALYSES DES DONNEES DE LA COHORTE.....	13
4.2. ANALYSES DES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE.....	15
5. DISCUSSION ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.....	18
5.1. ANALYSES DE LA BASE DE DONNEES.....	18
5.2. EVALUATION DU VECU DE LA TRANSITION ET DE LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS	18
5.3. LA TRANSITION DEJA EN PLACE.....	19
6. LIMITATIONS DE L'ETUDE	21
7. CONCLUSIONS.....	21
8. REMERCIEMENTS.....	21
9. BIBLIOGRAPHIE	22
10. ANNEXES – TABLEAUX.....	24
10.1. FEUILLE D'INFORMATION AU PATIENT	24
10.2. DOCUMENT DE TRANSITION	26
10.3. STATISTIQUES ANALYSES DE COHORTE.....	29
10.4. STATISTIQUES QUESTIONNAIRE	31

1. Abstract

1.1. Introduction

Le but de cette étude est de développer un programme de suivi et de transition structuré pour les enfants adolescents et jeunes adultes atteints d'un syndrome de Klinefelter (KS), afin de les guider avec leur entourage dans la transition des soins pédiatriques à ceux pour adultes. Il existe peu de littérature concernant cette thématique. Cette étude devrait donc aider à la prise en charge de ces patients à l'aide d'un protocole standardisé.

1.2. Objectifs

- 1.2.1. Evaluation de la prise en charge médicale et du traitement des enfants, adolescents et jeunes adultes ayant été suivis à l'HEL (Hôpital de l'Enfance de Lausanne) et au CHUV pour un syndrome de Klinefelter.
- 1.2.2. Evaluation du vécu de la transition des soins pédiatriques aux soins adultes ainsi que la qualité de vie actuelle des patients.
- 1.2.3. Elaboration d'un programme structuré de transition pour le patient avec syndrome de Klinefelter

1.3. Méthode

- Etude sur les bases de données existantes à l'HEL et au CHUV des patients suivis pour un syndrome de Klinefelter
- Elaboration et évaluation d'un questionnaire destiné à des jeunes adultes ayant été suivis à l'HEL ou au CHUV, âgés de 16 à 40 ans, afin d'évaluer leur vécu de la transition ainsi que le suivi médical actuel
- Utilisation d'un 2^{ème} questionnaire, WHOQOL-BREF, évaluant la qualité de vie de ces patients
- Elaboration d'un programme structuré de transition

1.4. Résultats

- Anthropométrie de la cohorte pédiatrique
- Bonne prise en charge pédiatrique mais suivi insuffisant
- Nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire
- Rédaction d'un document de référence pour le suivi de ces patients

1.5. Conclusion

Les sujets étudiés dans notre cohorte présentent les signes cliniques classiques d'un KS, mais avec une expression variable. En effet, ils présentent pour la plupart une grande taille avec disproportion modérée. La gynécomastie n'est pas aussi fréquente dans notre cohorte que décrite.

Nous constatons qu'il existe une bonne prise en charge pédiatrique de ces patients avec un suivi régulier, un ralentissement de la croissance et une bonne évolution de leur puberté.

Notre étude montre que 78.6% des patients développent un hypogonadisme hypergonadotrope en moyenne à 15-16 ans, nécessitant un traitement substitutif par testostérone. Selon nos données le meilleur moment de prise en charge de la fertilité devrait avoir lieu probablement entre 14-15 ans, où nous observons une légère augmentation du volume testiculaire à travers notre cohorte. En absence de spermogramme fait chez nos patients, nous n'avons pas de données suffisantes.

Concernant le suivi à long terme des patients, il est insuffisant. En effet seulement 50% de la cohorte pédiatrique a été redirigé vers un spécialiste pour adulte. Nous avons été surpris de

constater que seulement 40% des patients, qui ont répondu au questionnaire, sont traités à ce jour. Il est donc nécessaire d'anticiper la transition des soins pédiatriques aux soins adultes.

La qualité de vie de ces patients est relativement bonne, Cependant à travers les retours du questionnaire nous avons pu constater une large variation des réponses allant d'un extrême à l'autre, Il est donc nécessaire d'avoir une prise en charge multidisciplinaire et personnalisé pour chaque patient.

Ces données nous ont permis d'élaborer un protocole de transition qui s'insère dans le programme de transition du CEMjA.

Mots clés : Klinefelter / Qualité de vie / vécu / Transition / Protocole / Enfants / Adolescents

2. Introduction

2.1. Définition

Décrit pour la première fois en 1942 par Harry F. Klinefelter, le syndrome de Klinefelter (KS) est l'anomalie chromosomique numérique la plus prévalente chez l'homme, touchant 1 : 660 nouveaux nés de sexe masculin (1). Il faut préciser que ce syndrome est probablement sous-diagnostiqué. En effet, basé sur une étude épidémiologique du Danemark, il a été démontré que moins de 10% des enfants sont diagnostiqués avant la puberté, et il a été estimé que seulement environ 25% des adultes sont diagnostiqués (1). Le phénotype est très variable d'un patient à l'autre et d'un âge à l'autre. Bien que difficilement diagnostiqué avant l'âge adulte, plusieurs éléments cliniques, quoique non spécifiques, devraient faire évoquer un KS dans la population pédiatrique, à confirmer par un caryotype.

2.2. Génétique

Les patients atteints de KS sont porteurs d'un chromosome X surnuméraire dans 80-90 % des cas. C'est une aneuploïdie dite homogène, c'est à dire que toutes les cellules possèdent 47 chromosomes (caryotype : 47 XXY). Les 10-20 % restants présentent une aneuploïdie dite mosaïque, où une partie des cellules sont atteintes (46 XY/47 XXY). De rares cas peuvent présenter une aneuploïdie dite de haut grade (48 XXXY) (2). Durant la spermatogénèse ou l'ovogenèse, les cellules sexuelles subissent une division cellulaire appelée mitose, suivie par deux phases de méiose (Figure 1). Durant la première méiose, dite réductionnelle, le spermatocyte primaire, contenant des chromosomes en pair avec 4 chromatides par pair de chromosomes homologues (2N4C) va se diviser en deux spermatocytes secondaires, contenant plus qu'un nombre haploïde de chromosomes avec chacun 2 chromatides (1N2C). Durant la première phase de la méiose, appelée prophase 1, a lieu le phénomène de cross over, c'est à dire une recombinaison intra-chromosomique, assurant la diversité génétique et permettant d'assurer une séparation efficace. Au niveau des chromosomes X et Y, cette séparation a lieu dans une région pseudoautosomale, appelée PAR 1 (pseudoautosomal region 1) et PAR 2. La région PAR 1 se situe sur le bras court des chromosomes, et doit subir obligatoirement un cross over, alors qu'un cross over sur la région PAR 2, située sur le bras long, n'est pas essentiel à la méiose. Cette nouvelle région de point d'attache s'appelle le chiasma. Par la suite les chromosomes homologues, retenus au niveau du chiasma, s'alignent sur le plan équatorial et la séparation a lieu durant l'anaphase 1 de la méiose (2).

Les erreurs peuvent être d'origine maternelle ou paternelle. Il est plus fréquent de retrouver une origine paternelle dans une aneuploïdie touchant les chromosomes sexuelles (50% des cas), que lors d'une trisomie autosomale (10% des cas). En théorie, il est possible de rencontrer 3 formes d'erreurs : une non disjonction des chromosomes du à un échec de recombinaison ou une recombinaison qui a lieu prématurément, soit en méiose 1 ou en méiose 2, ou 3^{ème} possibilité une non disjonction arrivée précocement durant une mitose pendant le développement du zygote. Si elle est d'origine maternelle elle peut avoir lieu soit durant la méiose 1, qui semble être la cause la plus fréquente de non disjonction chez la maman, soit durant la méiose 2 ou dans de rares cas de manière précoce durant une mitose postzygotique. L'origine paternelle peut avoir lieu seulement durant la méiose 1 (Figure 2) (3). Les caryotypes de type mosaïque surviennent soit dans une non disjonction durant la

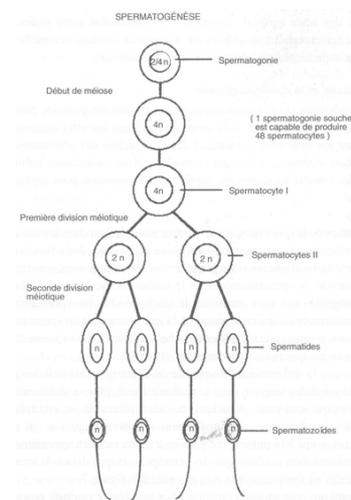


Figure 1 Spermatogénèse
<http://www.fao.org/docrep/09/t0121f/T0121F03.htm>

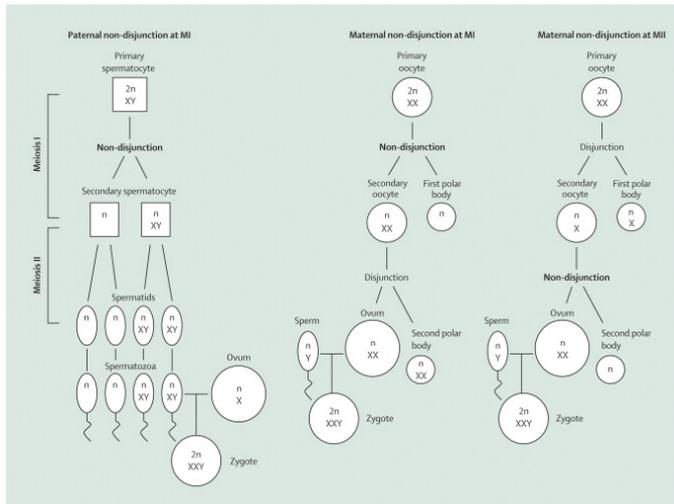


Figure 2 Formes d'erreurs
Klinefelter's Syndrome, the lancet, vol 364, july 17,2004

mitose en phase précoce, ou à la perte d'un chromosome X durant la conception du 47XXY due à une anaphase retardée (2).

L'âge de la mère représente un facteur de risque pour une recombinaison aberrante. En effet il a été constaté qu'il y avait une prévalence 4 fois plus élevée chez des mères de plus de 40 ans par rapport à des mères de moins de 24 ans. Cela peut s'expliquer par le fait que chez les humains, les 3 premières mitoses sont contrôlées seulement par les protéines maternelles et l'ARN (2).

2.3. Physiopathologie

La physiopathologie sous-jacente au KS est liée à la présence d'un chromosome X surnuméraire. A ce jour, les mécanismes par lesquels ce chromosome additionnel induit une insuffisance testiculaire chez ces patients ne sont connus que en partie. Concernant la physiologie de la croissance et la puberté, nous rappelons qu'elles sont régulées par deux axes hormonaux : l'axe somatotrope, en stimulant la production de l'hormone de croissance et l'axe gonadotrope. Ce dernier est régulé par l'axe hypothalamo-hypophysaire avec la sécrétion de GnRH et FSH/LH. Au moment de la la puberté, l'hypothalamus décharge le GnRH de manière plus fréquente et plus ample, augmentant le taux de FSH/LH dans le sang et permettant la stimulation des gonades.

En effet, il reste encore beaucoup de points d'interrogation sur la manière dont la présence du X surnuméraire induit le spectre phénotypique du KS. Nous savons que le chromosome X sera silencieux, mais il persiste une triploïdie des régions PAR 1 et 2, qui augmentent donc l'expression des gènes dans ces régions. Quelques uns de ces phénomènes ont bien été étudiés, notamment le gène SHOX (short-stature homeobox-containing gene on chromosome X), impliqué dans la croissance accélérée et la grande taille de ces patients.

Chez les patient KS, un des chromosomes X est inactivé tôt dans le développement. Cependant, 15% des gènes échappent à l'inactivation et seront donc surexprimés chez les patients KS en comparaison aux hommes avec caryotype normal. C'est par exemple le cas du gène du récepteur aux androgènes (AR), qui semble corrélé de manière positive avec la taille, la gynécomastie et la longueur de bras, et inversement proportionnel à la longueur du pénis, la densité osseuse, le taux de cholestérol, l'hémoglobine, l'hématocrite et l'adiponectine (6-7).

2.4. Présentation clinique

Nous allons à présent discuter du spectre phénotypique du KS, qui varie avec l'âge du patient.

2.4.1. Période néonatale

Durant la période néonatale, un pénis de petite taille, un hypospade, ou une cryptorchidie peuvent suggérer le diagnostic. Si l'axe gonadotrope sera activé vers 2-4 mois de vie (« minipuberté »), les concentrations de testostérone resteront abaissées (7-10).

2.4.2. Période de l'enfance

Durant l'enfance, la présentation clinique du KS est difficilement identifiable. Nous rappelons que seulement 10% des enfants sont diagnostiqués durant cette période ; la plupart des enfants sont « normaux ». En effet le KS se manifeste bien souvent uniquement par un retard dans l'apprentissage du langage. Des difficultés scolaires, un trouble du développement ou du comportement peuvent être rencontrés, mais sont souvent discrets. Il est bien évidemment important de les mettre en évidence afin d'apporter une prise en charge supplémentaire, si nécessaire. Dans la littérature il a été décrit des cas avec des difficultés plus importantes dans l'identification et la verbalisation des émotions, des patients qui sont donc plus facilement suscités émotionnellement.

Au niveau des taux sanguins, les concentrations de testostérone, FSH, LH, AMH, Inhibine B et INSL3 sont normalement faibles jusqu'au début de la puberté (7-9).

2.4.3. Période pubertaire

Les manifestations physiques sont le plus souvent présentes à la puberté. Au niveau de la croissance, ce sont des adolescents qui dépassent souvent leur taille cible génétique. Sur le plan pubertaire, les adolescents présentent le plus souvent un pénis de petite taille, une pilosité peu développée, une gynécomastie et un volume testiculaire réduit. Cette diminution du volume testiculaire s'explique par une insuffisance testiculaire primaire (hypogonadisme hypergonadotrope). A l'histologie du tissu testiculaire, une hyalinisation et une fibrose des tubules séminifères sont observées, dues à une perte des cellules germinales ainsi qu'une hyperplasie des cellules de Leydig. Cette perte débute durant la vie fœtale, continue durant l'enfance et s'accélère à la puberté.

Au niveau sanguin, dès la puberté moyenne, le taux de testostérone est en dessous de la norme, le taux Inhibine B sécrétée par les cellules de Sertoli et marqueur d'un déficit de la spermatogenèse, diminue et reste indétectable en fin de puberté. Les gonadotrophines LH et FSH sont évidemment augmentées (7).

2.4.4. Période adulte

A l'âge adulte, l'infertilité et l'azoospermie sont les conséquences principales de cette perte de fonction testiculaire. Le taux de testostérone chez la plupart des adultes est en dessous de la norme, mais certains peuvent avoir un taux dans le bas de la norme. Dans un bilan d'infertilité, le diagnostic de KS est posé chez 11% des hommes avec azoospermie et 3% des hommes infertiles (11).

Durant les années 1990 une nouvelle technique de fécondation in vitro a été développée, Testicular-sperm extraction-intra cytoplasmique sperm injection (TESE-ICSI), aujourd'hui appelée micro-TESE-ICSI. Cette technique consiste à injecter directement le spermatozoïde dans l'ovule (ICSI), après avoir effectué de multiples biopsies sur le testicule, combinée d'une microchirurgie afin d'identifier les tubules séminifères de manière individuelle et de minimiser les dégâts causés au tissu testiculaire.

Sur la base de la littérature existante, nous rapportons un taux de réussite de récupération de spermatozoïdes chez 50% des patients, allant en moyenne de 42% pour la technique TESE et 57% pour la micro-TESE. Cependant, le taux déclarés d'enfants obtenus par cette technique n'est que très limité pour le moment. Il faut souligner qu'en général, les hommes avec KS atteints par un caryotype en mosaïque sont moins affectés et la chance de trouver des spermatozoïdes dans le sperme est plus élevée (11).

Ces études montrent aussi que les facteurs pronostiques sont l'âge du patient et la prise de traitement testostérone. En effet la chance d'obtenir des spermatozoïdes à la biopsie est meilleure si le patient est jeune et qu'il n'a pas encore eu de traitement. Les études soulignent le fait que les cellules de Sertoli ont un potentiel fonctionnel normal pendant l'enfance, mais durant la puberté, les marqueurs de l'état fonctionnel de ces cellules, c'est à dire l'inhibine et l'AMH s'abaissent et la FSH augmentent dès 14-15 ans, indiquant une

altération de la spermatogenèse. De plus le processus de dégénération des tubules et des cellules germinales, s'accélère à la puberté. Il serait donc avantageux de proposer aux patients de rechercher des spermatozoïdes à l'adolescence, juste après le début de la puberté. Cependant aucune corrélation n'a été prouvée entre le taux d'hormones sanguins et le taux de réussite de TESE (12).

2.5. Comorbidités associées

Des nouvelles études réalisées en Angleterre et au Danemark montrent une morbidité et mortalité augmentée chez les patients KS, liés à de multiples comorbidités. Dans les paragraphes sous jacents, nous allons exposer quelques conditions en lien avec ce syndrome (Table 1).

2.5.1. Le syndrome métabolique

De nombreuses études ont montré une association du KS avec un risque accru de diabète et de syndrome métabolique. Au niveau de la composition corporelle, la masse et la force musculaire sont réduites, le taux de leptine marqueur de la masse grasse est augmenté, et une obésité tronculaire est fréquemment observée. La cause du surpoids est multifactorielle : génétique, psycho-social et hormonale. En effet des études prospectives sur des sujets normaux montrent qu'un taux de testostérone abaissé prédit l'adiposité abdominale, le syndrome métabolique et le diabète. Il est difficile de définir la temporalité des événements. L'hypogonadisme est responsable de l'adiposité abdominale, mais cette dernière a comme conséquence de diminuer le taux de testostérone. Il y a donc un cercle vicieux, par lequel l'augmentation de la masse abdominale aggrave la fonction des cellules de Leidig et augmente la détérioration de la production de testostérone (14).

Le traitement par testostérone serait susceptible de modifier cette composition corporelle. En effet la littérature nous montre que le traitement augmenterait la masse maigre et diminuerait la masse grasse ; il réduirait le taux de cholestérol, diminuerait la glycémie à jeun et le taux de leptine (14).

2.5.2. L'ostéoporose

L'homme atteint du KS a un risque plus élevé d'une diminution de la masse osseuse. Elle est reportée chez 25-48% des cas (16) avec 6-15% qui présentaient une ostéoporose (17). Les androgènes et la vitamine D sont impliqués dans le métabolisme osseux et sont responsables de la perte de masse osseuse chez le patient KS.

La testostérone agit directement sur l'os via son récepteur afin de permettre la maturation et le maintien de la masse osseuse :

- Formation du périoste et obtention du pic de masse osseuse à la puberté
- Stimulation de la croissance radiale et longitudinale
- Maintien de la masse osseuse à l'âge adulte en contrôlant la résorption osseuse
- Maintien de la formation de l'os spongieux

Le déficit en testostérone à la puberté est le plus grand facteur de risque pour l'ostéoporose chez l'homme.

Concernant la vitamine D, elle agit indirectement sur le métabolisme osseux, en favorisant l'absorption du calcium et du phosphate au niveau intestinal. La testostérone agit indirectement sur le métabolisme de la vitamine D, car un déficit de testostérone est lié à une diminution de l'activité rénale de l' α -hydroxylase (16).

Des études récentes ont montré que chez des sujets KS avec un taux normal de testostérone, une grande proportion présentait néanmoins une réduction de la masse osseuse. Cette diminution de la masse osseuse semble donc multifactorielle et pas uniquement lié au déficit en testostérone. La testostérone garde un rôle important, mais un rapport déséquilibré entre masse grasse/masse maigre, et plus récemment un taux faible d'insulin like 3 (INSL3) semblent avoir un rôle dans le métabolisme osseux. INSL3 produite

par les cellules de Leidig, aurait un rôle dans la fonction des ostéoblastes et contribuerait à la 25-hydroxylation de la vitamine D (15).

L'ostéodensitométrie (DEXA) est l'examen de choix pour évaluer la densité minérale osseuse. Cet examen radiologique permet de diagnostiquer précocement l'ostéoporose, ainsi que d'évaluer le risque de fractures. Habituellement, les mesures se font sur le col du fémur et sur les vertèbres lombaires de face. Il est conseillé de le faire chaque 2 ans chez un enfant en âge de puberté.

D'autres troubles auto-immuns, comme l'hypothyroïdie et la maladie coeliaque sont corrélées avec le KS.

Table 1. Anomalies associées au syndrome de KS, adapté selon Bejesen et al (6)

Comorbidités	Fréquence estimée (%)
Taurodontisme	50
Obésité abdominale (adulte)	50
Syndrome métabolique (adulte)	33-46
Ostéopénie	5-40
Diabète de type 2 (adulte)	10-39
Varices	20-30
Troubles psychiatriques (enfants)	25
Malformations congénitales, palais ogival, hernie inguinal	18
Ostéoporose (adulte)	10
Prolapsus de la valve mitrale (adulte)	0-55
Augmentation du risque relatif	
Cancer du sein	20-50 : 1
Cancer du médiastin	14 : 1
Fractures	2-40 : 1

2.6. Un sujet au cœur de l'actualité

Ce syndrome s'insère dans la catégorie des endocrinopathies chroniques rares, associées à de nombreuses comorbidités que nous venons de discuter, qui nécessitent une prise en charge multidisciplinaire chronique de ces patients.

Dernièrement le conseil fédéral a décidé de mieux prendre en considération les défis que sont ces maladies rares dont fait partie le KS. Ces maladies touchent au maximum 5 personnes sur 10'000. En effet en réponse à deux postulats déposés en 2010 et 2011, le conseil fédéral a adopté un concept national sur les maladies rares. Piloté par l'OFSP, sur la base d'une méthodologie consultative incluant toutes les personnes concernées par ces maladies ainsi que les familles, s'en est dégagé un consensus proposant de nouvelles mesures concrètes. Ces différentes mesures traitent du diagnostic, d'une prise en charge de qualité tout au long de l'évolution de la maladie, d'assurances etc. et même de la question de la transition. Un plan de mise en œuvre de ces mesures proposées a été soumis au conseil fédéral début 2015 (18). Nous sommes donc au cœur de l'actualité avec cette étude KS.

Concernant la transition, des études ont permis de soulever des problèmes rencontrés par les patients en jeune âge (16-25 ans) dans la prise en charge continue d'une pathologie chronique. Ces études ont permis de mettre en évidence l'importance de développer un plan de traitement structuré pour la phase de transition, afin de maintenir une adhérence thérapeutique du patient et son suivi à long terme (19-20). En 2011 une étude publiée aussi dans le Pediatrics, s'intéresse aux besoins des adolescents et de leur famille face à cette transition et propose un algorithme afin d'uniformiser cette transition (21). Cependant il faut

souligner que ces études portent sur des enfants avec différentes maladies chroniques. En Suisse l'équipe du CHUV a publié dans la revue médicale Suisse en 2012, reprenant cette thématique et mettant en avant les outils mis en place pour une transition réussie dans le cadre d'un syndrome de Turner et du diabète (22). Une seule étude s'est intéressée particulièrement au KS, en 2013, proposant un algorithme de prise en charge avec des recommandations spécifiques selon l'âge (7).

Le vécu de la transition par le patient avec KS lui-même n'a pas encore été étudié.

3. Méthode

3.1. Les objectifs

Notre étude s'est basée sur les données existantes à l'HEL et au CHUV des patients suivis pour un syndrome de Klinefelter.

Pour répondre à nos objectifs, notre étude s'est divisée en 3 grandes parties.

- 3.1.1. Evaluation de la prise en charge médicale et du traitement des enfants, adolescents et jeunes adultes ayant été suivis à l'HEL (Hôpital de l'Enfance de Lausanne) et au CHUV pour un syndrome de Klinefelter.
- 3.1.2. Evaluation du vécu de la transition des soins pédiatriques aux soins adultes ainsi que la qualité de vie actuelle des patients.
- 3.1.3. Elaboration d'un programme structuré de transition pour le patient avec syndrome de Klinefelter

Afin d'évaluer la prise en charge médicale et le traitement des adolescents et jeunes adultes, nous avons repris les dossiers des patients ayant été suivis à l'HEL (Hôpital de l'Enfance de Lausanne) et au CHUV pour un syndrome de Klinefelter, âgés d'au moins 16 ans au moment de l'étude. Les données ont été répertoriées dans une base de données structurée.

Le deuxième objectif était d'évaluer le suivi médical de ces patients et de comprendre leur vécu de la transition. Afin de récolter les informations nécessaires pour répondre à nos questions, nous avons adapté aux patients Klinefelter un questionnaire validé, spécifique, d'évaluation de la transition de l'adolescent des soins pédiatriques aux soins adultes, destiné à des jeunes adultes entre 16 et 40 ans, ayant été suivis à l'HEL ou au CHUV. Ce questionnaire contient 32 items. La première partie de recueil d'informations composé de 14 items se rapporte à la santé du patient actuel, sur leur vécu de la maladie et leur suivi médical actuel. La 2^{ème} partie, composée de 6 items, se focalise sur la période de transition elle-même. La 3^{ème} partie contient 7 items où le patient donne son avis personnel afin d'améliorer cette transition au mieux. La dernière partie à 5 items reprend quelques questions générales sur la transition.

Nous avons ensuite évalué la qualité de vie du patient par le questionnaire validé, *WHOQOL-BREF*. Ce questionnaire a été créé par The World Health Organization Quality of Life group en 1991. Il contient 26 items, avec une échelle allant de très faible à très bonne (5-6).

Les questionnaires anonymes ont été envoyés par courrier avec une enveloppe pré-timbrée pour le renvoi des réponses. Cette étude a obtenu le consentement par le comité d'éthique de l'université de Lausanne et le consentement du patient a été obtenu par écrit lors de l'envoi.

Le 3^{ème} objectif de cette étude était d'élaborer un programme structuré de transition. Pour ce faire, nous avons récolté différentes sources d'informations. Nous avons d'abord évalué les procédures ayant déjà été mis en place au CHUV. Nous nous sommes ensuite basé sur la littérature ainsi que les réponses obtenues des questionnaires pour en conclure sur un programme structuré de transition rédigé dans cette étude.

3.2. Cohorte de patients

Nous avons évalué 2 cohortes, contenant au total 21 patients, âgés de 16 à 40 ans. La première cohorte, issue de la base de données de la HEL, présente 14 patients suivis pour un KS, âgés de 16 à 27 ans (66.7%), potentiellement susceptible de répondre aux critères de cette étude. La cohorte a été suivie entre 1999-2012. Nous avons reçus 7 réponses positives. La 2^{ème} cohorte est issue de la base de données du CHUV. Nous avons retenus 7 (33.3%) patients âgés de 28 à 40 ans, suivis actuellement dans l'unité de médecine de la

reproduction, Département de gynécologie-obstétrique. Nous avons recueillis 3 réponses positives (Table 2).

<i>Table 2. La cohorte</i>		
	<i>HEL (16-27 ans)</i>	<i>CHUV (28-40 ans)</i>
	n = 14 (66.7%)	n = 7 (33.3%)
Réponses		
<i>Taux de réponses positives</i>	7 (50%)	3 (43%)
<i>Taux refus de répondre</i>	4 (29%)	1(14%)
<i>Taux de questionnaires sans suite</i>	3 (21%)	3 (43%)

3.3. Gestion des données

S'agissant d'une étude locale, les données récoltées lors du projet de recherche ont été enregistrées dans une base de données EXCEL, de forme anonyme, sur un ordinateur portable, séparé sur le plan matériel et informatique de la base de données administrative des patients (données personnelles). Le lien est assuré par un identifiant unique. L'accès à l'ordinateur portable et à la base de données est restreint par un mot de passe.

4. Résultats

4.1. Analyses des données de la cohorte

Nous allons présenter nos cohortes suite à l'analyse des bases de données de la HEL et du CHUV.

4.1.1. La cohorte – Anthropométrie

Notre cohorte pédiatrique compte des enfants allant de 16.1 ans à 27.2 ans. L'envergure n'a malheureusement pas été mesurée de manière systématique à tous les enfants (50% des patients). Le rapport moyen de l'envergure – taille est de -6.2 cm avant l'âge de 12 ans et -0.1cm après 12 ans. Les patients présentent un poids moyen de +2.09 DS à la première consultation variant de -2.01 à +7.71 DS, alors qu'à la dernière consultation la moyenne est de +1.5 DS, variant de -2.35 à +7.14 DS. Les tailles des patients ont une moyenne de 2.29 DS à la première consultation, et de +2.12 DS à la dernière consultation. Le BMI, varie de +2.09 DS à la première consultation à -0.07 DS à la dernière consultation (*Table 3*).

Table 3. Anthropométrie

	HEL n = 14	
		Min/Max
Age moyen (années)	20.6	(16.1/27.2)
taille première consultation (SDS)	2.29	(-0.97/5.84)
taille dernière consultation (SDS)	2.12	(-1.19/5.09)
Différence envergure - taille < ou = à 12ans (cm)	-6.2	(-23.6/-0.1)
Différence envergure - taille > 12 ans (cm)	-0.5	(-8.5/14.5)
Poids première consultation (SDS)	2.09	(-2.01/7.71)
Poids dernière consultation (SDS)	1.5	(-2.35/7.14)
BMI première consultation (SDS)	0.56	(-2.63/5.21)
BMI dernière consultation (SDS)	-0.07	(-2.97/4.89)
Taille assise première consultation (SDS)	1.21	(-1.89/4.91)
Taille assise dernière consultation (SDS)	0.94	(-2.03/3.58)

Concernant la cohorte adulte, l'âge moyen des patients est de 33.10 ans (min/max : 28.9/40.11).

4.1.2. Age et motif de la première consultation

Les sujets diagnostiqués durant l'âge pédiatrique ont un âge moyen de 10.5 ans lors de la première consultation. La majorité des consultations en pédiatrie sont dues à un bilan d'une grande taille ou de troubles du développement et de l'apprentissage du langage.

A l'âge de transition, 50% des enfants ont été dirigés vers un spécialiste adulte soit endocrinologue ou spécialiste de la fertilité, en moyenne à l'âge de 17 ans

L'âge moyen de notre cohorte lors du caryotype est de 8.2 ans. Nous avons mis en évidence un seul mosaïsme et un caryotype avec 49XXXY associé à une clinique très sévère, avec un retard du développement psychomoteur et une absence de langage jusqu'à 11 ans.

Par rapport à la cohorte du CHUV, nous confirmons que si le diagnostic n'a pas été posé durant l'enfance, il a été posé en moyenne vers 30.6 ans pour nos patients. Sur les 7 patients suivis au CHUV pour un syndrome de Klinefelter, 6 de ces patients ont consulté dans le cadre d'un bilan d'infertilité. Un patient seulement a été diagnostiqué dans le cadre d'une gynécomastie et d'une grande taille (*Table 9*).

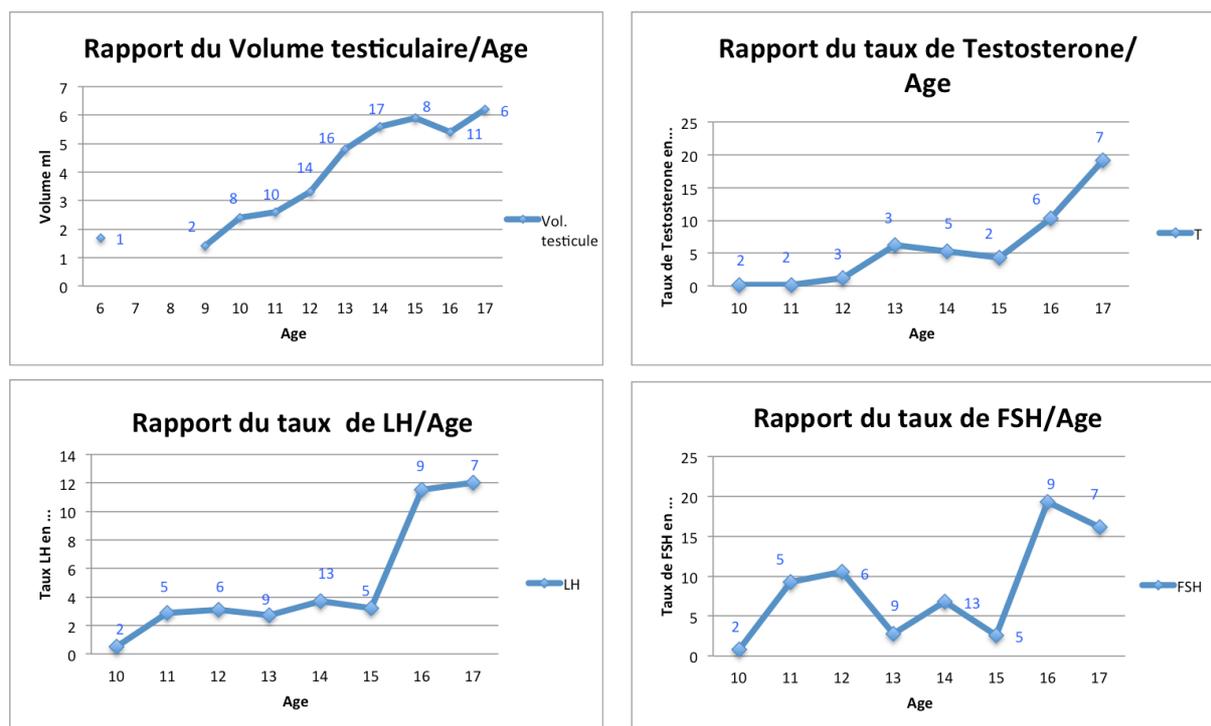
4.1.3. Phénotype

Au niveau de la taille, 42.9% ont des paramètres en dessus des percentiles pédiatriques à la dernière consultation enregistrée dans le système informatique de la HEL. 21.4 % sont à la limite supérieure (dans le percentile 90-97%), 28.6% sont dans les courbes et un seul présente une petite taille entre le percentile 3-10% (Table 10).

Au niveau de la puberté seulement 4 (28.6%) enfants ont développé de la gynécomastie, dont un ou la gynécomastie a disparu sous traitement inducteur de puberté. Au niveau des organes génitaux, tous présentent un volume testiculaire inférieur au volume attendu pour leur âge. tous les patients montrent cependant une nette augmentation du volume testiculaire entre 12 et 15 ans, suivi d'une stagnation entre 15 et 17 ans. A la fin de la puberté la moyenne du volume testiculaire est de 6.2 à 17 ans, avec un min/max de 3.75 cm² à 7.5 cm² (Table 4).

Concernant le diagnostic d'un hypogonadisme hypergonadotrope (HH) chez les patients KS, 78.6% présentent un HH en moyenne à l'âge de 15-16 ans, avec 28.6% qui ont des taux de LH dans la norme. Le taux de testostérone augmente durant cette période. 78.6 % des patients ont été mis sous traitement inducteur de puberté en moyenne à 16 ans. Au niveau des valeurs finales de laboratoire, les patients étant suivi jusqu'à la fin de leur puberté ont des taux de FSH en dessus de la norme et des taux de testostérone le plus souvent à la limite inférieure de la normalité. Le pic de FSH à 11-12 ans est probablement un marqueur du début de l'activité gonadotrope (Table 4).

Table 4. Volume testiculaire, testostérone, FSH, LH par rapport à l'âge



Concernant la croissance, nous constatons qu'en règle générale les patients ont rattrapé leur âge osseux avec une médiane d'une différence âge osseux - âge biologique de -1.2 à 0.3 ans avec et sans traitement. En moyenne le premier âge osseux a été réalisé à l'âge de 12.4 ans, et le dernier a été fait en moyenne vers 15.8 ans. 2 patients n'ont aucun suivi de leur âge osseux.

En ce qui concerne la fertilité des patients, ce sujet a été abordé chez tous les patients lors de l'explication de la maladie aux parents, mais nous constatons qu'un seul patient a bénéficié d'un spermogramme durant sa puberté.

La moitié de notre cohorte présente durant l'enfance des troubles du développement psychomoteur, des troubles de l'acquisition du langage, et des troubles scolaires. Au niveau de la labilité émotionnelle décrite dans la littérature, nous retrouvons très peu d'informations sur ces patients, mis à part une timidité décrite chez certains patients.

Table 5. Phénotype		
	selon bojesen et al, 2013	notre cohorte
	%	%
Infertilité	91-99%	inconnu
Volume testiculaire < 6ml	>95	64.30
Volume testiculaire > 6ml entre 14-18ans		45.7
Gonadotropines augmentées	>95	78.6
Azoospermie	>95	inconnu
Trouble de l'apprentissage	>75	57
Testostérone totale abaissée	63-85	
Pilosité faciale diminuée	60-80	
Pilosité pubienne diminuée	30-60	
Gynécomastie	38-75	28.6
Retard du développement du langage	40	21.4
Cryptorchidie	27-37	7.1
Taille augmentée	30	42.9
Taille du pénis diminué	10-25	14.3

4.1.4. Comorbidités

Les comorbidités les plus fréquemment recherchées en association au KS, sont les pathologies auto-immunes, tel que le diabète, la thyroïdite d'Hashimoto et la maladie cœliaque. Dans notre cohorte pédiatrique, nous retrouvons un seul enfant atteint de diabète et de maladie cœliaque.

4.2. Analyses des résultats du questionnaire

4.2.1. Vécu de la maladie, suivi médical et transition

Nous avons reçu en retour 10 questionnaires (47.6%), dont 7 des patients de l'HEL et 3 du CHUV. Nous avons eu 5 refus de répondre (23.8%). Des 6 derniers autres patients (28.6%), nous n'avons eu aucune nouvelle, soit par courrier, téléphone ou message.

Concernant le questionnaire post transition aux soins adultes, l'âge moyen des patients est de 20 ans pour les sujets ayant été suivis à l'HEL et 34 ans pour les patients CHUV. L'âge du diagnostic a été posé en moyenne à 14 ans chez la cohorte pédiatrique, dont un en période prénatale. Chez les adultes, le diagnostic est tombé en moyenne à 31 ans.

En moyenne les patients qualifient leur santé de bonne (60%), voir très bonne (30%), à excellente pour un patient. Quand on leur demande à quel point leur maladie chronique affecte leur quotidien, les réponses sont assez diversifiées avec une échelle allant de aucune affection au quotidien (30%), peu affectés (30%), deux réponses intermédiaires et 2 d'entre eux sont énormément affectés au quotidien.

La fréquence de manquement de l'école ou du travail sur une année, varie aussi. Plus de la moitié des patients n'ont jamais ou presque jamais manqué le travail ou l'école à cause de leur maladie (80%), et ce sont pour la plupart ceux pour lesquels la maladie ne les affecte

pas ou peu dans la vie quotidienne. Il y a 2 personnes qui manquent 1x par mois et 1x par semaine leur activité. Dans l'ensemble, pour la moitié de nos patients la maladie ne semble pas avoir de conséquence au quotidien (*Table 11*).

Au niveau du suivi médical, 30% ne consultent jamais leur généraliste, 50% consultent 1-2x par année, très peu consultent plus de 3x (20%). En ce qui concerne le suivi pédiatrique par un médecin généraliste, un seul patient consulte 3-5x par année, voir plus de 5x par année pour 30% des patients. 20% consultent 1-2x.

Plus de la moitié des patients (60%) sont suivis par un spécialiste pour adulte, dans tous les cas par un endocrinologue, à par égal au cabinet privé et à l'hôpital (*Table 12*).

Seulement 40% des patients ayant répondu au questionnaire prennent un traitement, journalier ou mensuel, voir toutes les 3 semaines.

4.2.1. Avis des patients sur la transition

En ce qui concerne la période de transition, 60% des patients ont vécu cette période, ce qui représente 6/7 patients de la HEL, le dernier ayant décidé de ne plus être suivi dû à une mauvaise relation avec son médecin. Les patients du CHUV n'ont donc pas connu cette période, car ils ont été diagnostiqués tardivement. L'âge moyen de la discussion sur la transition avec le pédiatre est à 17.6 ans. L'âge de la transition à proprement parler s'est déroulé en moyenne une année après. Lors de la première rencontre, sur les 5 patients ayant répondu à la question, il y avait 3 qui ont rencontré seulement le spécialiste, 1 qui a rencontré le spécialiste avec le pédiatre chez le spécialiste. Un patient nous rapporte avoir dû trouver son spécialiste seul. La grande majorité des patients ont bien vécu leur transition et ne se sont pas sentis négligés durant ce passage. L'obstacle principal mis en avant par les patients est le fait de connaître le personnel soignant depuis de longues années (*Table 13*).

Concernant le lieu où elle devrait se dérouler, la moitié (50%) préférerait qu'elle se fasse dans le cabinet/hôpital du spécialiste pour adulte. 20% souhaiteraient rencontrer le spécialiste pour adulte à l'hôpital des enfants, et 30% le lieu leur est égal.

Concernant la meilleure façon que puisse se dérouler cette rencontre, les patients favoriseraient la rencontre avec le spécialiste seul (50%). Ensuite, 20% préféreraient rencontrer à l'hôpital pour enfant, et 10% des patients souhaiteraient rencontrer chez le spécialiste pour adulte mais en présence du pédiatre.

Concernant l'âge de rencontre, la majorité fixerait à 16-17 ans (40%), 30% à 18-19 ans. 20% préféreraient qu'elle se fasse au-delà de 20 ans, et une autre à 14-15 ans.

Pour les patients, ce qui est le plus important pour déterminer si un adolescent est prêt pour la transition, c'est en premier lieu l'âge (50%) et la qualité de la relation entre l'adolescent et le pédiatre (40 %). Ensuite est pris en compte le sentiment d'être trop vieux pour voir un pédiatre (20%), et finalement la sévérité de la maladie et l'opinion des parents ne sont pris en considération que par 2 patients.

La prise de décision pour quitter les soins pédiatriques devrait se faire en commun entre le patient, le médecin et les parents pour la moitié des patients (50%).

L'information au patient pour le guider dans ce changement d'infrastructure devrait être donnée par le pédiatre ou le médecin généraliste.

Dans les réponses libres, concernant le rôle des parents, ressortent l'accompagnement, l'écoute, le conseil et l'aide à la prise de décision. Finalement les patients demandent plus d'information quant à cette transition (*Table 14*).

4.2.2. Questionnaire WHOQOL-BREF

Le questionnaire sur la qualité de vie regroupe 26 items, organisé selon 4 thèmes : la santé physique, la santé psychologique, les relations sociales et l'environnement. Selon le nombre

de points obtenus, un score leur est calculé sur une échelle de 0-100 (27). L'analyse des résultats nous montre que les patients jugent en moyenne avoir une bonne santé physique (81/100) et psychologique (88/100). Nous remarquons une valeur médiane nettement abaissée par rapport aux relations sociales (69/100) et intermédiaire par rapport à la qualité de vie avec l'environnement (75/100) (Table 6).

Table 6. WHOQOL-BREF

	Médiane	Moyenne	Min	Max
Santé physique	81	79.9	56	100
Santé psychologique	88	76.7	44	94
Relations sociales	69	69.6	44	100
Environnement	75	71.7	50	88

5. Discussion et interprétation des résultats

5.1. Analyses de la base de données

Les sujets étudiés dans notre cohorte présentent les signes cliniques classiques d'un KS, mais avec une expression variable. En effet, ils présentent pour la plupart une grande taille avec disproportion modérée, comme attendu. La gynécomastie n'est pas aussi fréquente dans notre cohorte que décrite dans la littérature.

Nous constatons qu'il existe une bonne prise en charge pédiatrique de ces patients avec un suivi régulier, un ralentissement de la croissance et une bonne évolution de leur puberté.

Notre étude montre que 78.6% des patients développent un hypogonadisme hypergonadotrope en moyenne à 15-16 ans. Les valeurs du taux de testostérone à la fin de la puberté sont à corrélérer avec le début du traitement substitutif durant cette période. Selon nos données le meilleur moment de prise en charge de la fertilité devrait avoir lieu probablement entre 14-15 ans, où nous observons une légère augmentation du volume testiculaire. En absence de spermogramme fait chez nos patients, nous n'avons pas de données suffisantes.

Concernant le suivi à long terme des patients, il est insuffisant. En effet seulement 50% de la cohorte pédiatrique a été redirigé vers un spécialiste pour adulte. Nous avons été surpris de constater que seulement 40% des patients, qui ont répondu au questionnaire, sont traités à ce jour. En outre, nous constatons que le thème de l'infertilité a été expliqué et documenté à tous les enfants et leurs parents durant les consultations en endocrinologie pédiatrique, mais il semble y avoir un manque de suivi, car un seul patient a eu un spermogramme durant son adolescence. Il est donc nécessaire d'anticiper la transition des soins pédiatriques aux soins adultes.

La cohorte adulte suivi au CHUV reflète la difficulté de diagnostiquer ces patients jeunes et que le problème clinique principal de la personne atteinte du KS en âge adulte est l'infertilité.

5.2. Evaluation du vécu de la transition et de la qualité de vie des patients

Concernant le retour des questionnaires, nous avons pu constater une large variation de réponses possibles allant d'un extrême à l'autre, notamment concernant les répercussions de la maladie. Notre questionnaire sur la qualité de vie montre des patients dans l'ensemble bien dans leur vie, avec des difficultés plutôt dans les relations sociales. En comparant le vécu de la transition de nos patients et leur désir face à cette transition, il y a une certaine équité. Notamment l'âge moyen de transition a été de 18.5 ans dans la cohorte, corroborant le souhait exprimé par les patients, qui ont préconisé une transition vers 17-18 ans. Cependant il y a beaucoup de divergences dans les réponses des patients concernant le déroulement de la transition. Il est donc nécessaire d'adapter la prise en charge de manière multidisciplinaire et personnalisée au patient.

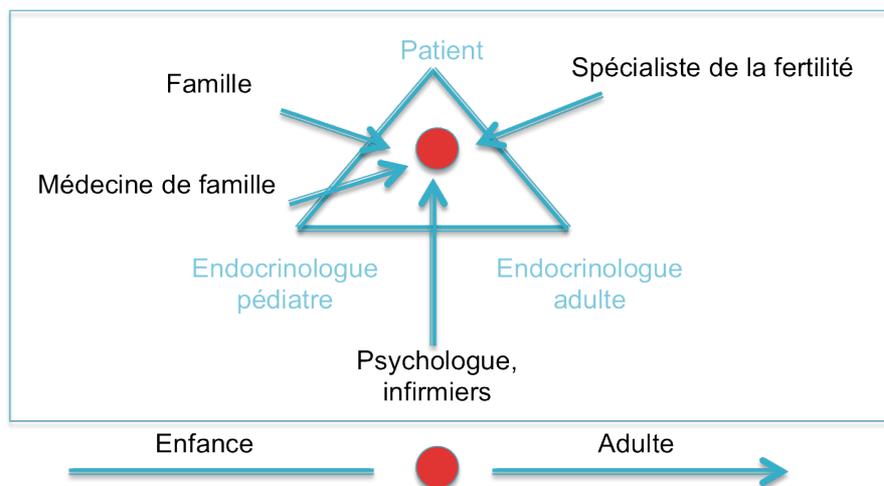
Concernant les difficultés soulignées par les patients, il reste à améliorer premièrement la rencontre du patient avec la nouvelle équipe médicale. En effet, il serait judicieux de faire intervenir précocement les futurs soignants dans la prise en charge du patient, pour que l'adolescent puisse se familiariser avec l'équipe. La mise en place de groupes de soutien, où des familles des patients et les patients eux même pourraient partager leur expérience pourrait permettre à l'enfant de se sentir moins seul et de comprendre mieux sa situation. Les patients relèvent l'importance du généraliste dans leur suivi de la maladie chronique. Il pourrait être envisagé de mieux former ces médecins face à ce syndrome. Il faut souligner l'importance du réseau entourant le patient intégrant la famille, qui est une aide infaillible pour le patient dans la prise de décision et compréhension de la maladie et qui doit donc être intégrée dans la prise en charge du patient.

5.3. La transition déjà en place

5.3.1. Le Centre d'Endocrinologie et du Métabolisme du jeune Adulte (CEMjA)

Afin d'apporter une solution regroupant tous les points de vue discutés jusqu'à maintenant une consultation spécialisée a été mis en place dans le cadre du centre d'endocrinologie et du métabolisme du jeune adulte (CEMjA), permettant d'éviter la perte de suivi des soins pédiatriques aux soins adultes, et d'anticiper cette transition pour qu'elle se déroule au mieux, et que le patient garde cette adhérence thérapeutique. Cette consultation est assurée par des endocrinologues pédiatres, qui suivent l'enfant depuis son diagnostic ainsi que des endocrinologues adultes, des infirmiers, des spécialistes de l'infertilité et des psychologues.

Table 7. Consultation CEMjA



« Cette transition médicale se doit d'être bien organisée avec la participation active des jeunes patients et de leur famille. Les besoins spécifiques de ces adolescents sont au cœur de cette approche médicale afin qu'ils puissent pleinement développer leur autonomie et la gestion de leur maladie. Les éléments clés de notre démarche incluent une équipe multidisciplinaire avec un rôle primordial des infirmières spécialisées dans le soutien du patient lors de la transition, des consultations conjointes avec médecins adultes et pédiatriques, et le soutien de l'équipe de psychiatrie si besoin. », assure le Pr Nelly Pitteloud, chef du Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme adulte et de l'Unité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique.

Notre étude a permis d'élaborer un suivi structuré du patient atteint par KS dans le cadre du CEMjA. Un document de référence permet de réunir le suivi du patient, afin d'avoir toutes les informations nécessaires pour la prise en charge multidisciplinaire. Ce programme structuré pourra être utilisé comme un programme de référence de transition pour ces patients, se basant sur une prise en charge multidisciplinaire et adaptée au patient soigné. (10.1 Feuille d'information au patient et 10.2 protocole en annexe). Ce programme structuré répond par ailleurs aux recommandations proposées par l'OFSP, publiées en fin d'année 2014, sur le suivi des maladies rares (17).

5.3.2. Résumé de la prise en charge du patient selon l'âge

Table 8. Recommandations pour une prise en charge structurée, adapté de « Aksgaede et al, Am J Med Genet, Part C Semin Med Genet, 2013 »

Année	Période
	En période néonatale
2-4 mois Si nécessaire	Confirmation du caryotype Mesure du taux de testostérone, LH, FSH, Inhibine B, AMH Traitement de Cryptorchidie et/ou micropénis Conseil génétique, support psychologique
	Durant l'enfance
1x/an 8-10 ans 1-2 x Si nécessaire	Croissance et proportion Maturation Osseuse DEXA Suivi du développement moteur et du langage Suivi d'un éventuel trouble de l'apprentissage Logothérapie
	Puberté (9-14ans)
Tous les 2-3 ans 1x/an Dès 14-16 ans	DEXA Bilan phosphocalcique et vit D Consultation Fertilité Substitution en Testostérone si LH augmenté ou si grande taille, gynécomastie Considérer collection de sperme et cryoconservation Activité physique recommandée et nutrition équilibrée Préparer transition vers l'endocrinologie adulte
	Adolescent / Jeune adulte (14-20 ans)
tous les 2-3 ans 1x/an 1x/an Si nécessaire 16-18 ans dès 16 ans	DEXA Bilan phosphocalcique et vit D Testotérone, Hématocrite, ALATm ASAT, PSA, HbA1c Suivi psychologique Consultation fertilité Considérer spermogramme, collection de sperme et cryoconservation Transition au CEMJA Considérer Microdissection testiculaire Substitution hormonale en testostérone Activité physique et nutrition équilibrée recommandé

6. Limitations de l'étude

Au départ de l'étude nous pensions à vue de nez, avoir un pool de patients plus important. En sortant la liste de patients compatibles avec notre étude, nous nous sommes trouvés au final avec un nombre restreint de sujets potentiels. Nous avons fait tout notre possible afin de récolter le plus de données possibles, en prenant directement contact avec les patients. Nous avons été déçus des résultats obtenus et du nombre de patients qui n'ont pas rendu réponse ou n'ont pas voulu participer.

La 2^{ème} difficulté a été soulevée par beaucoup de patients concernant le questionnaire. En effet, il était difficile de répondre à certaines questions pour les patients qui n'ont pas été diagnostiqués durant leur enfance. Il aurait fallu adapter le questionnaire.

7. Conclusions

A notre connaissance, c'est la 2^{ème} étude, après l'étude « 47,XXY Klinefelter Syndrome: Clinical Characteristics and Age-specific Recommendations for Medical Management » qui se focalise sur le suivi médical des enfants atteints d'un syndrome de Klinefelter et qui se pose la question de la transition spécifiquement à ce syndrome. Cette étude a eu pour spécificité de s'intéresser au vécu des patients et à leur demander comment nous pouvions améliorer cette transition. Nous constatons qu'il existe une bonne prise en charge pédiatrique de ces patients avec un suivi régulier, un ralentissement de la croissance et une bonne évolution de leur puberté.

Notre étude montre que 78.6% des patients développent un hypogonadisme hypergonadotrope en moyenne à 15-16 ans, nécessitant un traitement substitutif par testostérone. Selon nos données le meilleur moment de prise en charge de la fertilité devrait avoir lieu probablement entre 14-15 ans, où nous observons une légère augmentation du volume testiculaire à travers notre cohorte. En absence de spermogramme fait chez nos patients, nous n'avons pas de données suffisantes.

Concernant le suivi à long terme des patients, il est insuffisant. En effet seulement 50% de la cohorte pédiatrique a été redirigé vers un spécialiste pour adulte. Nous avons été surpris de constater que seulement 40% des patients, qui ont répondu au questionnaire, sont traités à ce jour. Il est donc nécessaire d'anticiper la transition des soins pédiatriques aux soins adultes.

La qualité de vie de ces patients est relativement bonne, Cependant à travers les retours du questionnaire nous avons pu constater une large variation des réponses allant d'un extrême à l'autre, Il est donc nécessaire d'avoir une prise en charge multidisciplinaire et personnalisé pour chaque patient.

L'engagement du CHUV et de la HEL face à cette problématique est déjà bien entamé. Avec les résultats de notre étude nous nous avons pu élaborer un protocole de transition pour compléter cette prise en charge. En combinaison avec cette consultation de transition, nous espérons améliorer le suivi des patients.

8. Remerciements

Au Dr, Hauschild, pour son suivi et ses conseils avisés

A la Division d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique, Hôpital de l'Enfance, en particulier à la secrétaire Renate Christen

Au Dr. Vaucher

9. Bibliographie

1. Bojesen, Anders, Svend Juul, and Claus Højbjerg Gravholt. "Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: a National Registry Study." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88, no. 2 (February 2003): 622–26. doi:10.1210/jc.2002-021491.
2. Maiburg, Merel, Sjoerd Repping, and Jacques Giltay. "The Genetic Origin of Klinefelter Syndrome and Its Effect on Spermatogenesis." *Fertility and Sterility* 98, no. 2 (August 2012): 253–60. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.019.
3. Fabio Lanfranco, MD, Axel Kamischke, MD, Michael Zitzmann, MD, Prof Eberhard Nieschlag, FRCP^a « Klinefelter's syndrome » Available online 16 July 2004
4. Olney, Robert C, Timothy C R Prickett, Eric A Espiner, and Judith L Ross. "C-Type Natriuretic Peptide (CNP) Levels Are Altered in Boys with Klinefelter Syndrome." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97, no. 11 (November 2012): 4206–11. doi:10.1210/jc.2012-2598.
5. Chang, Simon, Anne Skakkebaek, Christian Trolle, Anders Bojesen, Jens Michael Hertz, Arieh Cohen, David Michael Hougaard, et al. "Anthropometry in Klinefelter Syndrome – Multifactorial Influences Due to CAG Length, Testosterone Treatment and Possibly Intrauterine Hypogonadism." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, jc.2014–2834. doi:10.1210/jc.2014-2834.
6. Bojesen, A., J. M. Hertz, and C. H. Gravholt. "Genotype and Phenotype in Klinefelter Syndrome - Impact of Androgen Receptor Polymorphism and Skewed X Inactivation: Genotype-phenotype in Klinefelter Syndrome." *International Journal of Andrology* 34, no. 6pt2 (December 2011): e642–e648. doi:10.1111/j.1365-2605.2011.01223.x.
7. Aksglaede, Lise, Katarina Link, Aleksander Giwercman, Niels Jørgensen, Niels E Skakkebaek, and Anders Juul. "47,XXY Klinefelter Syndrome: Clinical Characteristics and Age-specific Recommendations for Medical Management." *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 163, no. 1 (February 15, 2013): 55–63. doi:10.1002/ajmg.c.31349.
8. Sigman, Mark. "Klinefelter Syndrome: How, What, and Why?" *Fertility and Sterility* 98, no. 2 (August 2012): 251–252. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.011.
9. Groth, Kristian A., Anne Skakkebaek, Christian Høst, Claus Højbjerg Gravholt, and Anders Bojesen. "Klinefelter Syndrome—A Clinical Update." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98, no. 1 (January 1, 2013): 20–30. doi:10.1210/jc.2012-2382.
10. Encyclopédie Orphanet Grand Public, *Le syndrome de klinefelter*, septembre 2006
11. Aksglaede, L., and A. Juul. "Therapy of Endocrine Disease: Testicular Function and Fertility in Men with Klinefelter Syndrome: a Review." *European Journal of Endocrinology* 168, no. 4 (March 15, 2013): R67–R76. doi:10.1530/EJE-12-0934.
12. Wikström, Anne M., and Leo Dunkel. "Testicular Function in Klinefelter Syndrome." *Hormone Research* 69, no. 6 (2008): 317–26. doi:10.1159/000117387.
13. Høst, Christian, Anne Skakkebaek, Kristian A Groth, and Anders Bojesen. "The Role of Hypogonadism in Klinefelter Syndrome." *Asian Journal of Andrology* 16, no. 2 (April 2014): 185–91. doi:10.4103/1008-682X.122201.
14. Gravholt, Claus H, Anne S Jensen, Christian Høst, and Anders Bojesen. "Body Composition, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes in Klinefelter Syndrome." *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 100, no. 6 (June 2011): 871–77. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02233.x.
15. Overvad, S., K. Bay, A. Bojesen, and C H Gravholt. "Low INSL3 in Klinefelter Syndrome Is Related to Osteocalcin, Testosterone Treatment and Body Composition, as Well as Measures of the Hypothalamic-pituitary-gonadal Axis." *Andrology* 2, no. 3 (May 2014): 421–27. doi:10.1111/j.2047-2927.2014.00204.x.
16. Breuil, V., and L. Euler-Ziegler. "Gonadal Dysgenesis and Bone Metabolism." *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme* 68, no. 1 (February 2001): 26–33.
17. Ferlin, A., M. Schipilliti, A. Di Mambro, C. Vinanzi, and C. Foresta. "Osteoporosis in Klinefelter's Syndrome." *Molecular Human Reproduction* 16, no. 6 (June 2010): 402–10. doi:10.1093/molehr/gaq026.

18. <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/13248/index.html?lang=fr>, « *Maladies rares: un concept pour répondre aux défis posés par les maladies rares* », OFSP
19. Rutishauser, Christoph, Christina Akre, and Joan-Carles Suris. "Transition from Pediatric to Adult Health Care: Expectations of Adolescents with Chronic Disorders and Their Parents." *European Journal of Pediatrics* 170, no. 7 (December 22, 2010): 865–871. doi:10.1007/s00431-010-1364-7.
20. Britto, M. T. "Health Care Preferences and Priorities of Adolescents With Chronic Illnesses." *PEDIATRICS* 114, no. 5 (November 1, 2004): 1272–1280. doi:10.1542/peds.2003-1134-L.
21. Cooley, W. Carl, and Paul J. Sagerman. "Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home." *Pediatrics* 128, no. 1 (July 1, 2011): 182–200. doi:10.1542/peds.2011-0969.8
22. Phan-Hug et.al "Prise en charge des jeunes patients avec endocrinopathies pédiatriques chroniques : les défis d'une transition souvent difficile." *Revue médicale suisse* 362, no. 40 (November 14, 2012): 2170–2174.
23. Jennifer Downing, Helena K. Gleeson†, Peter E. Clayton, et al. Transition in endocrinology: the challenge of maintaining continuity. *Clinical Endocrinology* 2013;78, 29–35 .
24. Rives, N., J. P. Milazzo, A. Perdrix, M. Castanet, G. Joly-Helas, L. Sibert, A. Bironneau, A. Way, and B. Mace. "The Feasibility of Fertility Preservation in Adolescents with Klinefelter Syndrome." *Human Reproduction* 28, no. 6 (March 28, 2013): 1468–1479. doi:10.1093/humrep/det084.
25. Plotton, I., A. Brosse, and H. Lejeune. "Prise En Charge de L'infertilité Dans Le Syndrome de Klinefelter." *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39, no. 9 (September 2011): 529–532. doi:10.1016/j.gyobfe.2011.07.002.
26. Sokol, Rebecca Z. "It's Not All About the Testes: Medical Issues in Klinefelter Patients." *Fertility and Sterility* 98, no. 2 (août 2012): 261–265. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.026.
27. <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00708276/document>, analyse de WHOQOL-BREF
28. Hasle, H., A. Møller, J. Nielsen, and J. Hansen. "Cancer Incidence in Men with Klinefelter Syndrome." *British Journal of Cancer* 71, no. 2 (February 1995): 416–20.

10. ANNEXES – TABLEAUX

10.1. Feuille d'information au patient

Qu'est-ce que le syndrome de Klinefelter?

Le syndrome de Klinefelter est l'ensemble de signes ou symptômes que présentent les hommes qui sont nés avec au moins un chromosome X supplémentaire. Les cellules humaines comportent en principe 46 chromosomes (23 paires) dont 2 chromosomes dits « sexuels », le chromosome X et le chromosome Y. On les appelle ainsi car les femmes possèdent 2 chromosomes X (on dit 46, XX) alors que chez les hommes, on trouve un chromosome X et un chromosome Y (46, XY). Cependant, au moment du développement embryonnaire (tout au début de la grossesse), il peut arriver qu'il se produise une altération du nombre de chromosomes. L'une des altérations possibles est la présence chez un fœtus garçon de plusieurs chromosomes X au lieu de un seul (p.ex. 47, XXY), ce qui induit le développement du syndrome de Klinefelter.

Le syndrome de Klinefelter n'est pas si rare que ça, et il constitue l'anomalie la plus fréquente des chromosomes sexuels : il touche un homme sur 500. Ceci semble se produire par hasard et peut donc toucher n'importe quel homme. N'étant pas hérité, les frères n'ont pas un risque augmenté par rapport à la population générale d'avoir aussi un syndrome de Klinefelter.

Quelles sont les caractéristiques du syndrome de Klinefelter?

Les signes et les symptômes du syndrome de Klinefelter et leur intensité peuvent varier. Certains hommes ne présentent aucun symptôme, mais uniquement des signes physiques subtils. Beaucoup d'hommes ne sont pas diagnostiqués jusqu'à la puberté ou l'âge adulte, et jusqu'à deux tiers des hommes atteints du syndrome peuvent ne jamais être diagnostiqués.

Au niveau physique, on peut observer des problèmes du développement des organes sexuels, par exemple, des testicules qui ne sont pas descendus dans le scrotum à la naissance, ou une verge (pénis) de petite taille. Lors du développement pubertaire, les testicules peuvent rester de petite taille et fermes.

En lien avec ces altérations du développement sexuel, on peut observer une masse musculaire réduite, une pilosité faciale et corporelle peu développée, une gynécomastie (développement des seins), ainsi qu'une taille au-dessus de la moyenne due à une croissance qui dure plus longtemps que chez les autres garçons.

Avec l'âge le taux de testostérone (hormone mâle) peut être bas induisant une libido (envie sexuelle) peu importante ou une dysfonction érectile (des difficultés à obtenir ou à maintenir une érection). Les hommes avec un syndrome de Klinefelter peuvent présenter une infertilité.

Le développement psychomoteur peut être altéré en lien avec des troubles du langage ou des difficultés pour faire des plans ou résoudre des problèmes. Finalement, les hommes atteints de syndrome de Klinefelter peuvent présenter des troubles du comportement, de l'humeur ou du développement social.

Problèmes de santé liés au syndrome de Klinefelter

Les hommes atteints du syndrome de Klinefelter développent plus fréquemment certaines maladies :

- une ostéoporose ou fragilité des os,
- des phlébites (thromboses) des jambes
- des maladies auto-immunes comme le diabète de type I, la thyroïdite d'Hashimoto, le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde.
- un risque accru de développer certains cancers: du sein (par rapport aux autres hommes), du sang, de la moelle osseuse ou des ganglions lymphatiques.
- une tendance à accumuler l'excès de graisse autour de l'abdomen, ce qui augmente le risque d'athérosclérose (maladie des vaisseaux du cœur, du cerveau ou des jambes), ou de diabète de type 2.

Comment le syndrome de Klinefelter est diagnostiqué?

Le diagnostic est suspecté en présence des altérations du développement sexuel décrites. Par la suite des mesures des taux d'hormones dans le sang, et l'analyse des chromosomes (caryotype) permettent de le confirmer. Les altérations des chromosomes peuvent aussi être détectées avant la naissance, mais actuellement elles ne sont pas recherchées de façon systématique. Ces examens sont couverts par l'assurance.

Quel est le traitement du syndrome de Klinefelter?

On ne traite pas le syndrome de Klinefelter en soi, mais les problèmes de santé (troubles physiques, sociaux, ou de l'apprentissage) qui y sont associées, afin de permettre aux jeunes de surmonter les problèmes qui en découlent. En raison de la diversité des atteintes qu'ils peuvent présenter, les hommes souffrant du syndrome de Klinefelter devraient être pris en charge par des équipes multidisciplinaires, c'est-à-dire, composés de spécialistes de chaque pathologie: pédiatres/médecins généralistes, endocrinologues, urologues, logopédistes, généticiens et psychologues. Des exemples de prise en charge spécialisée sont :

- ce document résume des informations concernant le diagnostic du syndrome de Klinefelter, mais celui-ci est posé et vous sera expliqué par un généticien ou un endocrinologue.
- la plupart des hommes atteints présentent des taux de testostérone trop bas. Il est recommandé de remplacer la testostérone jusqu'aux valeurs normales, et ce dès la puberté, afin d'obtenir un bon développement des muscles, des os, et des caractéristiques sexuelles masculines (comme la pilosité

faciale ou la fonction sexuelle). Avec ce traitement les hommes peuvent mener une vie tout à fait normale. Ce sont les endocrinologues ou les urologues qui prescrivent ces traitements.

- le remplacement de la testostérone ne permet pas de retrouver une fertilité normale. Le traitement de l'infertilité chez les hommes atteints du syndrome de Klinefelter nécessite de techniques spécialisées et coûteuses, mais certains ont pu avoir des enfants. Ce sont les urologues qui peuvent vous renseigner là-dessus.
- une opération peut rarement être nécessaire pour réduire la taille des seins. Ce sont des chirurgiens spécialistes de la chirurgie du sein qui s'en occupent si nécessaire.
- les logopédistes prennent en charge les problèmes liés au langage, et les psychologues ceux liés aux troubles de l'adaptation sociale ou du comportement.

Comment se passe a prise en charge au long terme ?

Comme nous venons de vous expliquer c'est une prise en charge multidisciplinaire qui doit avoir lieu et sur le long terme. En effet, si le syndrome est diagnostiqué durant l'enfance, il est important qu'à l'âge adulte, la maladie soit toujours suivie. Nous parlons de transition. Ce terme signifie le passage des soins pédiatriques aux soins adultes. En effet, il n'est pas toujours facile pour les patients de se tourner vers le réseau de santé adulte si personne ne le conduit. Nous essayons donc de mettre en place dès la prise en charge pédiatrique un contact avec les soignants adultes, afin que patient et famille se familiarise avec le milieu et que le suivi à long terme soit facilité.

10.2. Document de transition



Département médico-chirurgical
de pédiatrie - DMCP
Division d'endocrinologie-
diabétologie et obésité pédiatrique



Hôpital de l'Enfance de Lausanne

étiquette

SUIVI Syndrome de Klinefelter

Nom Prénom
Date de naissance IPP

Caryotype : fait le : GENETICIEN :
Laboratoire :

Anamnèse familiale:

Période néonatale : Poids de naissance (kg): Taille de naissance (cm):
 Cryptorchidie Micropénis Traitement chirurgical : le

Examens de laboratoire : âge mois (2-4 mois) NON FAITS

LH	FSH	Inhibine B	AMH	T	E2
IUL	IUL	pg/mL	pmol/L	nmol/L	pmol/L
<input type="text"/>					

T = Testostérone basale libre
E2 = Estradiol

Commentaire néonatal:

Enfance Croissance et proportions corporelles 1x/an
Maturation osseuse : dès 8-10 ans
DEXA 1-2 fois si enfant coopérant

PEDIATRE :

Troubles de motricité non oui : dès : suivi par :
Retard de langage non oui : dès : suivi par :
Troubles de l'apprentissage non oui : dès : suivi par :
Troubles de l'attention non oui : dès : suivi par :
Suivi psychologique non oui : dès : suivi par :

Commentaire:

Puberté DEXA tous les 2-3 ans
Substitution en testostérone si LH augmenté ou si grande taille, gynécomastie
Consultation fertilité dès 14-16 ans
Considérer collection de sperme et cryoconservation
Bilan phosphocalcique et Vit D(25) 1x/année
Recommander activité physique et nutrition équilibrée
Préparer transition vers l'endocrinologue adulte

Bilan

- 1) Clinique semestriel : poids, taille, BMI, envergure, taille assise, stades de Tanner, volume testiculaire (ml), âge osseux
- 2) Laboratoire semestriel: LH, FSH, Testostérone,
- 3) Laboratoire annuel: Oestradiol E2, Inhibine B, AMH, IGF1, TSH, HbA1c, Ca, Phosphate, Phosphatase alcaline, Vit D(25), hématoците, ALAT, ASAT



TRAITEMENT

1) Induction pubertaire faite : NON OUI : Dès le _____

2) Substitution en testostérone NON OUI : _____ Type : _____

3) Autre : _____

Suivi psychologique NON OUI : _____

FERTILITE

CONSULTATION D'INFORMATION : NON OUI : le _____

Spermogramme fait NON OUI Date : _____ : _____ Million/mL
Date : _____ : _____ Million/mL

Cryopréservation faite NON OUI Date : _____ par : _____

Microdissection testiculaire faite NON OUI Date : _____ par : _____

Commentaire : _____

ENDOCRINOLOGUE PEDIATRE :

PSYCHOLOGUE:

SPECIALISTE FERTILITE :

Trouble de santé associé :

	Diagnostic le		Diagnostic le
<input type="checkbox"/> Gynécomastie	_____	<input type="checkbox"/> Hypogonadisme clinique	_____
<input type="checkbox"/> Grande taille	_____	<input type="checkbox"/> Diabète type _____	_____
<input type="checkbox"/> Obésité	_____	<input type="checkbox"/> Maladie Coeliaque	_____
<input type="checkbox"/> Trouble orthopédique	_____	<input type="checkbox"/> Thyroïdite	_____
<input type="checkbox"/> Ostéopénie	_____	<input type="checkbox"/> Taurodontisme	_____
<input type="checkbox"/> Autres :	_____		

Commentaire : _____

Autres examens effectués

	Date	Résultat
<input type="checkbox"/> DEXA	_____	_____
<input type="checkbox"/> Echographie testiculaire	_____	_____
<input type="checkbox"/> Echographie cardiaque	_____	_____
<input type="checkbox"/> Autres :	_____	

Transition discutée le _____ planifiée le _____

Feuille d'informations donnée

Suivi Adulte

Consultation fertilité
DEXA aux 2-3 ans
Bilan phosphocalcique et Vit D(25) 1 x / année
Testostérone, hématocrite, ALAT, ASAT, PSA, HbA1c 1 x / année
Recommander activité physique et nutrition équilibrée
Suivi psychologique si nécessaire
Risque augmenté de maladie auto-immunes, métaboliques (diabète), maladie cardio-vasculaire, et tumorale (cancer du sein)

MEDECIN GENERALISTE:

ENDOCRINOLOGUE ADULTE :

étiquette

SUIVI Syndrome de Klinefelter

Nom **Prenom** **IPP**

Caryotype : fait le : **Date de naissance**

Age recommandé (ans) :		10	11	12	13	14	15	16	17	18
Date										
Age	ans	NEONAT								
Poids	kg									
Taille	cm									
BMI	kg/cm ²									
Envergure	cm									
Taille assise	cm									
Stade Tanner										
Volume testiculaire D	ml									
Volume testiculaire G	ml									
Age osseux	ans									
DEXA										
LH	IU/L									
FSH	IU/L									
Testostérone	nmol/L									
Œstradiol E2	pmol/L									
Inhibine B	pg/mL									
AMH	pg/mL									
IGF1	ng/mL									
TSH	mIU/L									
T4 libre	pmol/L									
HbA1c	%									
Vit D (25)										

Recommandations adaptées de : [Åksgaarde et al, Am J Med Genet, Part C Semin Med Genet, 2013](#)

10.3. Statistiques Analyses de cohorte

<i>Table 9. Consultations</i>	n	min/max
Age de la première consultation	10 ans et 5 mois	(3.9/16.8)
0-3 ans	0	
3 ans et 1 mois - 6 ans	2	
6 ans et 1 mois à 9 ans	2	
9 ans et 1 mois à 12 ans	5	
12 ans et 1 mois à 15 ans	3	
15 ans et 1 mois à 18 ans	2	
Age de la dernière consultation	15.8	(12.8/17.7)
10-13 ans	1	
13 ans et un mois à 16 ans	6	
16 ans et un mois à 19 ans	7	
Motif de la consultation		
<i>Evaluation grand taille</i>	6	
<i>Trouble du développement psychomoteur</i>	2	
<i>Caryotype</i>	1	
<i>Obésité</i>	1	
<i>Hypogonadisme hypergonadotrope</i>	1	
<i>Azoospermie</i>	1	
<i>inconnu</i>	2	
Motif d'arrêt du suivi		
<i>pas venu RDV</i>	8	
<i>Suivi chez un spécialiste</i>	7	
Dirigé vers un spécialiste	7	
<i>Endocrinologue</i>	4	
<i>Urologue</i>	0	
<i>Spécialiste de la fertilité</i>	2	
<i>Médecin de famille</i>	1	
Age discussion transition vers Spécialiste	16.8	
Age moyen caryotype	8.2	
<i>47 XXY ou no défini</i>	18	
<i>49X XXXY</i>	1	
<i>Mosaïcisme</i>	1	
<i>pas retrouvé</i>	1	

Table 10. Taille

patients	Percentile - 1ère consultation	Percentile - 2ème consultation	Âge à la 1ère visite (ans)	SDS	Age dernière visite (ans)	SDS
1	Percentile 97%	Percentile 90-97%	9.9	2.41	14.1	1.78
2	Percentile > 97%	Percentile > 97%	12.1	5.12	17.4	3.29
3	Percentile 25-50%	Percentile 75-90%	3.9	-0.14	14.1	0.96
4	Percentile 50-75%	Percentile 25-50%	10.6	0.59	14	-0.47
5	Percentile 75%	Percentile 90-97%	5.1	0.98	14.3	1.52
6	Percentile > 97%	Percentile > 97%	10.2	3.71	12.8	2.89
7	Percentile > 97%	Percentile 75-90%	10.1	2.83	15.5	1.31
8	Percentile 75%	Percentile 90%	14.6	0.76	17.2	1.80
9	Percentile > 97%	Percentile > 97%	9.4	5.84	17.7	5.09
10	Percentile > 97%	Percentile > 97%	6.7	2.80	17.7	3.34
11	Percentile 75-90%	inconnu	16.8	1.52	17.3	inconnu
12	Percentile 10%	Percentile 3-10%	13.4	-0.97	14.1	-1.19
13	Percentile 90-97%	Percentile > 97%	16.1	2.34	17.6	2.97
14	Percentile > 97%	Percentile > 97%	7.8	4.27	17.5	4.30

10.4. Statistiques Questionnaire

Table 11. Repercussions du syndrome

	n = 10
Qualité de la santé	
très bonne	3
bonne	6
excellente	1
Manquement école/ travail	
jamais	6
presque jamais	2
1/mois	1
1/semaine	1
Affection quotidienne	
pas du tout	3
un peu	3
passablement	1
assez	1
beaucoup	2
Traitement	
oui	4

Table 12. Suivi médical

	n = 10
Consultation médecin de famille	
jamais	3
1-2x	5
3-5x	1
plus de 5x	1
Consultation pédiatre	
jamais	3
1-2x	3
3-5x	1
plus de 5x	3
Consultation spécialiste adulte	
oui	6
Quel spécialiste	
Endocrinologue	6
nombre de visite	
1-2 x	3
3-5x	2
plus de 5x	1
Lieu de rencontre	
cabinet	3
hôpital	4

Table 13. Transition

Transition	n = 10
oui	6
non	*3
	**1
Age de la 1ère discussion de la transition	
17 ans et demi	
1ère rencontre	
spécialiste seul	3
chez le spécialiste avec le pédiatre	1
chez le pédiatre avec le spécialiste	0
trouver un spécialiste seul	1
Sentiment d'être négligé	
pas du tout	5
un peu	1
passablement	
assez	
beaucoup	

* : diagnostiqué à l'âge adulte

** : Mauvaise relation avec le médecin

Table 14. Avis sur la transition

	n=10
lieu	
Hôpital pour enfants	2
Chez spécialiste pour adulte	5
Egal	3
Meilleure façon	
rencontre chez le spécialiste pour adulte	1
rencontre à l'hôpital pour enfant	2
spécialiste seul	5
Egal	2
Age	
14-15 ans	1
16-17 ans	4
18-19 ans	3
plus de 20 ans	2
Elément déterminant	
l'âge	5
le sentiment d'être trop vieux pour voir un spécialiste pour enfant	2
sévérité de la maladie	1
qualité de la relation entre ado et spécialiste	4
opinions des parents	1
Prise de décision	
patient seulement	1
patient et parent	0
patient et médecin	2
médecin seulement	1
parents seulement	0
parents et médecine	1
patient parents et médecin	5
Information sur le changement de médecin et d'infrastructure	
spécialiste pédiatre	6
spécialiste adulte	1
infirmier	1
médecin généraliste	6
famille	1