



**HAL**  
open science

# Le syndrome de Turner : thérapeutiques et rôle du pharmacien d'officine

Élodie Huet

► **To cite this version:**

Élodie Huet. Le syndrome de Turner : thérapeutiques et rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01495860

**HAL Id: dumas-01495860**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01495860>**

Submitted on 27 Mar 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2016

N°

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2016

par

*HUET Elodie*

Née le 1<sup>er</sup> juin 1990 à Saint-Aubin-lès-Elbeuf

***Le syndrome de Turner : thérapeutiques et rôle du  
pharmacien d'officine***

Président du jury : *M. GARGALA Gilles, MCU-PH (HDR)*

Membres du jury : *M. VAUGEOIS Jean-Marie, Professeur des Universités*

*M. VITTECOQ Stéphane, Docteur en Pharmacie*

# Remerciement

---

## **A Monsieur le Docteur Gilles Gargala,**

Pour m'avoir permis de travailler sur ce sujet en acceptant d'être mon directeur de thèse mais également pour votre bienveillance, vos conseils et le temps que vous avez passé à lire et à corriger ce projet.

## **A Monsieur le Professeur Jean-Marie Vaugeois,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'intégrer le jury, mais aussi pour votre gentillesse et vos enseignements tout au long de ces études.

## **A Monsieur le Docteur Stéphane Vittecoq,**

Pour l'opportunité que vous m'avez offerte d'exercer au sein de votre officine depuis la troisième année, mais aussi pour avoir fait les démarches nécessaires pour devenir maître de stage. Grâce à votre disponibilité, votre patience et votre pédagogie j'ai énormément appris au cours de ces années.

## **A l'ensemble de l'équipe de la pharmacie Saint-Roch,**

Pour votre gentillesse, votre bonne humeur, votre aide et pour m'avoir si bien intégrée au sein de l'équipe. Travailler à vos côtés a été un réel plaisir.

## **A monsieur le Docteur Jean-Philippe Monserand et l'ensemble de son équipe,**

Pour m'avoir si bien accueillie lors de mon premier stage en officine. Grâce à vous j'ai pu découvrir et apprendre les bases du métier de pharmacien.

## **A mes amis pharmaciens,**

Pour tous les bons moments que l'on a passé ensemble. Vous avez rendu ces 6 années d'études tellement plus agréables. Je suis heureuse d'avoir fait d'aussi belles rencontres.

## **A mes parents, mais aussi à mon frère et mes sœurs : Emilie, Giovanni, Emeline, Océane,**

Sans vous je ne serai pas arrivée jusqu'ici. En effet, vous avez été compréhensif lors de mon réorientation. 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.

***« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »***

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

|                     |
|---------------------|
| <b>I - MEDECINE</b> |
|---------------------|

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

|   |     |   |
|---|-----|---|
| Mr Frédéric <b>ANSELME</b>                                    | HCN | Cardiologie                                 |
| Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>                            | HCN | Chirurgie plastique                         |
| Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre jusque 01/11/15</i> )    | HCN | Chirurgie pédiatrique                       |
| Mr Fabrice <b>BAUER</b>                                       | HCN | Cardiologie                                 |
| Mme Soumeya <b>BEKRI</b>                                      | HCN | Biochimie et biologie moléculaire           |
| Mr Jacques <b>BENICHOU</b>                                    | HCN | Bio statistiques et informatique médicale   |
| Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>                                    | HCN | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire   |
| Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b><br>( <i>surnombre</i> ) | HCN | Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité       |
| Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )                | HCN | Réanimation médicale                        |
| Mr Olivier <b>BOYER</b>                                       | UFR | Immunologie                                 |
| Mr François <b>CARON</b>                                      | HCN | Maladies infectieuses et tropicales         |
| Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>                                  | HCN | Médecine interne (gériatrie)                |
| Mr Vincent <b>COMPERE</b>                                     | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |

|  |     |  |
|--|-----|--|
| Mr Antoine <b>CUVELIER</b>                       | HB  | Pneumologie  |
| Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>                      | HCH | Epidémiologie, économie de la santé                  |
| Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>                    | HCN | Radiologie et imagerie médicale                      |
| Mr Stéfan <b>DARMONI</b>                         | HCN | Informatique médicale et techniques de communication |
| Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>                      | HCN | Nutrition  |
| Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> ) | HCN | Oto-rhino-laryngologie                               |
| Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>                      | CB  | Cancérologie   |
| Mr Fabien <b>DOGUET</b>                          | HCN | Chirurgie Cardio Vasculaire                          |
| Mr Jean <b>DOUCET</b>                            | SJ  | Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie        |
| Mr Bernard <b>DUBRAY</b>                         | CB  | Radiothérapie  |
| Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>                      | HCN | Hépto-gastro-entérologie                             |
| Mr Frank <b>DUJARDIN</b>                         | HCN | Chirurgie orthopédique - Traumatologique             |
| Mr Fabrice <b>DUPARC</b><br>traumatologique      | HCN | Anatomie - Chirurgie orthopédique et                 |
| Mr Eric <b>DURAND</b>                            | HCN | Cardiologie  |
| Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>                       | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale          |
| Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>                   | HCN | Cardiologie  |
| Mr Thierry <b>FREBOURG</b>                       | UFR | Génétique  |
| Mr Pierre <b>FREGER</b>                          | HCN | Anatomie - Neurochirurgie                            |
| Mr Jean François <b>GEHANNO</b>                  | HCN | Médecine et santé au travail                         |
| Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>                      | HCN | Imagerie médicale                                    |
| Mme Priscille <b>GERARDIN</b>                    | HCN | Pédopsychiatrie                                      |
| Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )      | HB  | Néphrologie  |
| M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>                    | HCN | Physiologie  |
| Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )    | HCN | Urologie   |
| Mr Dominique <b>GUERROT</b>                      | HCN | Néphrologie  |
| Mr Olivier <b>GUILLIN</b>                        | HCN | Psychiatrie Adultes                                  |
| Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>                       | HCN | Neurologie   |
| Mr Fabrice <b>JARDIN</b>                         | CB  | Hématologie  |
| Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>                         | HCN | Médecine d'urgence                                   |
| Mr Pascal <b>JOLY</b>                            | HCN | Dermato - Vénérologie                                |
| Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>                     | HCN | Anatomie et cytologie pathologiques                  |

|  |     |   |
|--|-----|---|
| Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>                             | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale          |
| Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>                              | HCN | Chirurgie infantile                             |
| Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>                                 | HB  | Endocrinologie et maladies métaboliques         |
| Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>                               | HB  | Rhumatologie                                    |
| Mr Eric <b>LEREBOURS</b>                                 | HCN | Nutrition                                       |
| Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>                              | HCN | Physiologie                                     |
| Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>                                 | HB  | Médecine interne                                |
| Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>                             | HCN | Chirurgie Infantile                             |
| Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>                            | HCN | Chirurgie cardiaque                             |
| Mr Bertrand <b>MACE</b>                                  | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique          |
| M. David <b>MALTETE</b>                                  | HCN | Neurologie                                      |
| Mr Christophe <b>MARGUET</b>                             | HCN | Pédiatrie                                       |
| Mme Isabelle <b>MARIE</b>                                | HB  | Médecine interne                                |
| Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>                                | HCN | Oto-rhino-laryngologie                          |
| Mr Loïc <b>MARPEAU</b>                                   | HCN | Gynécologie - Obstétrique                       |
| Mr Stéphane <b>MARRET</b>                                | HCN | Pédiatrie                                       |
| Mme Véronique <b>MERLE</b>                               | HCN | Epidémiologie                                   |
| Mr Pierre <b>MICHEL</b>                                  | HCN | Hépto-gastro-entérologie                        |
| Mr Jean-François <b>MUIR</b>                             | HB  | Pneumologie                                     |
| Mr Marc <b>MURAINÉ</b>                                   | HCN | Ophtalmologie                                   |
| Mr Philippe <b>MUSETTE</b>                               | HCN | Dermatologie - Vénérologie                      |
| Mr Christophe <b>PEILLON</b>                             | HCN | Chirurgie générale                              |
| Mr Christian <b>PFISTER</b>                              | HCN | Urologie  |
| Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>                       | HCN | Bactériologie - Virologie                       |
| Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>                             | HCN | Chirurgie vasculaire                            |
| Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>                                 | HCN | Endocrinologie                                  |
| Mr Bernard <b>PROUST</b>                                 | HCN | Médecine légale                                 |
| Mme Nathalie <b>RIVES</b>                                | HCN | Biologie du développement et de la reproduction |
| Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> ) | HCN | Réanimation médicale - Médecine d'urgence       |
| Mr Vincent <b>RICHARD</b>                                | UFR | Pharmacologie                                   |
| Mr Horace <b>ROMAN</b>                                   | HCN | Gynécologie - Obstétrique                       |
| Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>                       | HCN | Anatomie - Pathologie                           |
| Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>                               | HCN | Hépto-gastrologie                               |

|                                 |       |  |
|---------------------------------|-------|--|
| Mme Céline <b>SAVOYE–COLLET</b> | HCN   | Imagerie médicale                          |
| Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>    | HCN   | Pédiatrie                                  |
| Mr Michel <b>SCOTTE</b>         | HCN   | Chirurgie digestive                        |
| Mme Fabienne <b>TAMION</b>      | HCN   | Réanimation médicale                       |
| Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>       | HCN   | Pneumologie                                |
| Mr Christian <b>THUILLEZ</b>    | HB    | Pharmacologie                              |
| Mr Hervé <b>TILLY</b>           | CB    | Hématologie et transfusion                 |
| Mr Olivier <b>TROST</b>         | HCN   | Chirurgie Maxillo Faciale                  |
| Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>    | HCN   | Chirurgie digestive                        |
| Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>   | HCN   | Pédiatrie génétique                        |
| Mr Benoît <b>VEBER</b>          | HCN   | Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale |
| Mr Pierre <b>VERA</b>           | CB    | Biophysique et traitement de l'image       |
| Mr Eric <b>VERIN</b>            | CRMPR | Médecine physique et de réadaptation       |
| Mr Eric <b>VERSPYCK</b>         | HCN   | Gynécologie obstétrique                    |
| Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>      | HB    | Rhumatologie                               |
| Mr Jacques <b>WEBER</b>         | HCN   | Physiologie                                |

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

|                                       |     |                                     |
|---------------------------------------|-----|-------------------------------------|
| Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>    | HCN | Bactériologie – Virologie           |
| Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>              | HCN | Pharmacologie                       |
| Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>       | HCN | Biochimie                           |
| Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b> | HCN | Chirurgie Digestive                 |
| Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>            | HCN | Hématologie                         |
| Mme Mireille <b>CASTANET</b>          | HCN | Pédiatrie                           |
| Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>           | HCN | Physiologie                         |
| Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>          | HCN | Biochimie et biologie moléculaire   |
| Mr Moïse <b>COEFFIER</b>              | HCN | Nutrition                           |
| Mr Stéphane <b>DERREY</b>             | HCN | Neurochirurgie                      |
| Mr Manuel <b>ETIENNE</b>              | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Serge <b>JACQUOT</b>               | UFR | Immunologie                         |
| Mr Joël <b>LADNER</b>                 | HCN | Epidémiologie, économie de la santé |



|   |     |                                   |
|---|-----|-----------------------------------|
| Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>        | UFR | Biologie cellulaire               |
| Mr Thomas <b>MOUREZ</b>                 | HCN | Bactériologie                     |
| Mme Muriel <b>QUILLARD</b>              | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Mathieu <b>SALAUN</b>                | HCN | Pneumologie                       |
| Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>        | HCN | Génétique                         |
| Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b> | HCN | Anatomie                          |

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

|                             |     |               |
|-----------------------------|-----|---------------|
| Mme Dominique <b>LANIEZ</b> | UFR | Anglais       |
| Mr Thierry <b>WABLE</b>     | UFR | Communication |

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

|   |                      |
|---|----------------------|
| Mr Thierry <b>BESSON</b>                      | Chimie Thérapeutique |
| Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>                 | Pharmacologie        |
| Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)               | Biophysique          |
| Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite) | Pharmacologie        |
| Mme Isabelle <b>DUBUS</b>                     | Biochimie            |
| Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)               | Parasitologie        |
| Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>                  | Toxicologie          |
| Mr Michel <b>GUERBET</b>                      | Toxicologie          |
| Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>         | Physiologie          |
| Mme Christelle <b>MONTEIL</b>                 | Toxicologie          |
| Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)       | Microbiologie        |
| Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>                   | Pharmacognosie       |
| Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)                  | Pharmacie clinique   |
| Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>                 | Pharmacologie        |
| Mr Philippe <b>VERITE</b>                     | Chimie analytique    |

### MAITRES DE CONFERENCES

|  |  |
|--|--|
| Mme Cécile <b>BARBOT</b>                 | Chimie Générale et Minérale                        |
| Mme Dominique <b>BOUCHER</b>             | Pharmacologie                                      |
| Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>              | Pharmacie Galénique                                |
| Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>             | Physiologie  |
| Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>             | Botanique  |
| Mme Cécile <b>CORBIERE</b>               | Biochimie  |
| Mr Eric <b>DITTMAR</b>                   | Biophysique  |

|                                   |                              |
|-----------------------------------|------------------------------|
| Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>       | Pharmacologie                |
| Mme Isabelle <b>DUBUC</b>         | Pharmacologie                |
| Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>       | Pharmacognosie               |
| Mr François <b>ESTOUR</b>         | Chimie Organique             |
| Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH) | Parasitologie                |
| Mme Najla <b>GHARBI</b>           | Chimie analytique            |
| Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>     | Botanique                    |
| Mr Hervé <b>HUE</b>               | Biophysique et mathématiques |
| Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>       | Parasitologie - Immunologie  |
| Mme Hong <b>LU</b>                | Biologie                     |
| Mme Sabine <b>MENAGER</b>         | Chimie organique             |
| Mr Mohamed <b>SKIBA</b>           | Pharmacie galénique          |
| Mme Malika <b>SKIBA</b>           | Pharmacie galénique          |
| Mme Christine <b>THARASSE</b>     | Chimie thérapeutique         |
| Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>        | Biochimie                    |

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

|                                   |                      |
|-----------------------------------|----------------------|
| Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b> | Pharmacie officinale |
| Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>   | Pharmacie officinale |

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| Mme Mathilde <b>GUERIN</b> | Anglais |
|----------------------------|---------|

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

|                            |             |
|----------------------------|-------------|
| Mr Jérémie <b>MARTINET</b> | Immunologie |
|----------------------------|-------------|

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

|                                  |                  |
|----------------------------------|------------------|
| Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>   | Parasitologie    |
| Mr François <b>HALLOUARD</b>     | Galénique        |
| Mme Caroline <b>LAUGEL</b>       | Chimie organique |
| Mr Souleymane <b>ABDOUL-AZIZ</b> | Biochimie        |
| Mme Maïté <b>NIEPCERON</b>       | Microbiologie    |

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| Mme Cécile <b>BARBOT</b>                 | Chimie Générale et minérale         |
| Mr Thierry <b>BESSON</b>                 | Chimie thérapeutique                |
| Mr Roland <b>CAPRON</b>                  | Biophysique                         |
| Mr Jean <b>CHASTANG</b>                  | Mathématiques                       |
| Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> | Législation et économie de la santé |
| Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>             | Botanique                           |
| Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>            | Pharmacodynamie                     |
| Mme Isabelle <b>DUBUS</b>                | Biochimie                           |
| Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>                  | Parasitologie                       |
| Mr Michel <b>GUERBET</b>                 | Toxicologie                         |
| Mr François <b>ESTOUR</b>                | Chimie organique                    |
| Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>      | Physiologie                         |
| Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>          | Microbiologie                       |
| Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>              | Pharmacognosie                      |
| Mr Mohamed <b>SKIBA</b>                  | Pharmacie galénique                 |
| Mr Philippe <b>VERITE</b>                | Chimie analytique                   |

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

|                                  |                        |
|----------------------------------|------------------------|
| Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med) | Physiologie (ADEN)     |
| Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)     | Sciences du Médicament |
| Mme Su <b>RUAN</b> (med)         | Génie Informatique     |

### MAITRES DE CONFERENCES

|  |  |
|--|--|
| Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)             | Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905) |
| Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med) | Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)         |
| Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)            | Neurosciences (Néovasc)                              |
| Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)       | Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)             |
| Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)           | Chirurgie Expérimentale                              |
| Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)    | Physiologie (Unité Inserm 1076)                      |
| Mr Frédéric <b>PASQUET</b>                 | Sciences du langage, orthophonie                     |
| Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)        | Biochimie (UMR 1079)                                 |

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*SJ - Saint Julien Rouen*

# Table des matières

---

|  |    |
|--|----|
| Table des tableaux .....                             | 18 |
| Table des figures .....                              | 18 |
| Introduction.....                                    | 21 |
| 1 Les notions de base en génétique .....             | 22 |
| 2 La définition du syndrome de Turner .....          | 24 |
| 3 La description clinique .....                      | 25 |
| 3.1 Le retard de croissance .....                    | 25 |
| 3.2 L'insuffisance ovarienne .....                   | 26 |
| 3.3 Les anomalies ostéo-articulaires .....           | 28 |
| 3.3.1 L'ostéoporose .....                            | 28 |
| 3.3.2 Cervico-faciales.....                          | 30 |
| 3.3.3 Des membres supérieurs et inférieurs .....     | 32 |
| 3.3.4 Du tronc.....                                  | 32 |
| 3.4 Les atteintes des organes.....                   | 32 |
| 3.4.1 Le système cardiovasculaire .....              | 32 |
| 3.4.1.1 Les malformations cardiaques.....            | 32 |
| 3.4.1.2 Les anomalies de l'électrocardiogramme ..... | 34 |
| 3.4.1.3 L'hypertension artérielle .....              | 34 |
| 3.4.2 Les reins.....                                 | 34 |
| 3.4.3 Le foie.....                                   | 35 |
| 3.4.3.1 La stéatose hépatique .....                  | 35 |
| 3.4.3.2 Les modifications architecturales .....      | 35 |
| 3.4.3.3 Atteinte des voies biliaires .....           | 36 |
| 3.4.4 Les yeux.....                                  | 36 |
| 3.4.5 Les oreilles.....                              | 37 |
| 3.4.6 La peau .....                                  | 37 |
| 3.5 Les atteintes du système digestif.....           | 38 |
| 3.5.1 Les maladies intestinales.....                 | 38 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 3.5.2   | Les difficultés de l'alimentation du nourrisson.....             | 39 |
| 3.6     | Les maladies endocriniennes .....                                | 40 |
| 3.6.1   | Les dysthyroïdies.....   | 40 |
| 3.6.2   | Le diabète.....  | 40 |
| 3.7     | Le profil neuropsychologique.....                                | 41 |
| 4       | Le diagnostic.....   | 41 |
| 4.1     | La réalisation du caryotype .....                                | 41 |
| 4.1.1.1 | Le prélèvement cellulaire .....                                  | 41 |
| 4.1.1.2 | L'obtention du caryotype .....                                   | 42 |
| 4.2     | Les signes d'alerte amenant au diagnostic .....                  | 42 |
| 4.3     | L'âge et les circonstances du diagnostic .....                   | 43 |
| 5       | Les traitements principaux.....                                  | 44 |
| 5.1     | Aspect législatif .....  | 44 |
| 5.1.1   | Généralités .....  | 44 |
| 5.1.2   | Cas particulier de l'hormone de croissance. ....                 | 45 |
| 5.2     | L'hormone de croissance .....                                    | 45 |
| 5.2.1   | La structure de l'hormone de croissance .....                    | 45 |
| 5.2.2   | La physiologie de l'hormone de croissance.....                   | 45 |
| 5.2.2.1 | La régulation de la sécrétion .....                              | 45 |
| 5.2.2.2 | La fixation de l'hormone de croissance à son récepteur .....     | 46 |
| 5.2.2.3 | Les effets de l'hormone de croissance.....                       | 47 |
| 5.2.2.4 | L'hormone de croissance endogène dans le syndrome de Turner..... | 49 |
| 5.2.3   | Protocole de traitement et suivi .....                           | 49 |
| 5.2.4   | Les résultats du traitement par hormone de croissance.....       | 50 |
| 5.2.5   | Le rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance .....     | 51 |
| 5.2.5.1 | Les différents dispositifs.....                                  | 52 |
| 5.2.5.2 | La conservation.....   | 54 |
| 5.2.5.3 | L'administration.....  | 55 |
| 5.2.5.4 | L'observance.....  | 56 |
| 5.2.5.5 | La survenue d'effets indésirables .....                          | 56 |



|         |   |    |
|---------|---|----|
| 5.3     | Le traitement hormonal substitutif .....                                | 58 |
| 5.3.1   | Physiologie du cycle menstruel.....                                     | 58 |
| 5.3.1.1 | L'axe gonadotrope .....   | 58 |
| 5.3.1.2 | La folliculogénèse.....   | 59 |
| 5.3.1.3 | Le développement mammaire .....   | 60 |
| 5.3.2   | Le protocole de traitement.....   | 61 |
| 5.3.3   | Les effets du traitement hormonal substitutif.....                      | 62 |
| 5.3.3.1 | Effets sur la minéralisation osseuse.....                               | 62 |
| 5.3.3.2 | Les effets métaboliques .....   | 62 |
| 5.3.3.3 | Les effets sur le foie .....  | 62 |
| 5.3.3.4 | Le traitement hormonal et le risque de cancers hormono- dépendants..... | 63 |
| 5.3.4   | Rôle du pharmacien lors de la délivrance .....                          | 63 |
| 6       | La prise en charge de l'infertilité .....                               | 65 |
| 6.1     | La cryoconservation : un nouvel espoir ?.....                           | 65 |
| 6.1.1   | Généralités .....   | 66 |
| 6.1.2   | Les critères de sélection des patientes .....                           | 66 |
| 6.2     | Rapport d'un cas d'allogreffe de tissu ovarien.....                     | 67 |
| 6.3     | Le don d'ovocyte .....  | 67 |
| 6.4     | Les risques de complications obstétricales .....                        | 68 |
| 7       | La prise en charge des autres atteintes .....                           | 69 |
| 7.1     | Le Lymphœdème .....   | 69 |
| 7.2     | Le système cardiovasculaire.....  | 70 |
| 7.2.1   | Les anomalies cardiovasculaires .....                                   | 70 |
| 7.2.1.1 | Anomalie morphologique.....   | 70 |
| 7.2.1.2 | Les anomalies électriques .....   | 71 |
| 7.2.1.3 | L'antibioprophylaxie.....   | 71 |
| 7.2.2   | L'hypertension artérielle .....   | 73 |
| 7.3     | Les malformations rénales.....  | 73 |
| 7.3.1   | La cystite.....   | 74 |
| 7.3.2   | La pyélonéphrite .....  | 74 |

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| 7.3.3   | Les infections urinaires lors de la grossesse ..... | 74  |
| 7.4     | Les pathologies auto-immunes .....                  | 75  |
| 7.4.1   | La maladie cœliaque .....                           | 75  |
| 7.4.1.1 | Prise en charge.....                                | 75  |
| 7.4.1.2 | Traitement.....                                     | 75  |
| 7.4.2   | Le diabète .....                                    | 76  |
| 7.4.3   | Les dysthyroïdies.....                              | 77  |
| 7.4.3.1 | Physiologie de l'axe thyroïdien .....               | 77  |
| 7.4.3.2 | Effets des hormones thyroïdiennes .....             | 78  |
| 7.4.3.3 | Prise en charge des dysthyroïdies.....              | 80  |
| 7.4.3.4 | La délivrance du traitement .....                   | 81  |
| 7.5     | L'ostéoporose .....                                 | 82  |
| 7.6     | Les troubles ORL.....                               | 83  |
| 7.6.1   | Les otites .....                                    | 83  |
| 7.6.2   | L'apnée du sommeil.....                             | 83  |
| 7.6.2.1 | Prise en charge.....                                | 83  |
| 7.6.2.2 | Le traitement .....                                 | 84  |
| 7.6.3   | Les anomalies dentaires.....                        | 85  |
| 7.7     | Les troubles hépato-digestifs .....                 | 86  |
| 7.7.1   | Les difficultés d'alimentation du nourrisson .....  | 86  |
| 7.7.2   | Les troubles hépatiques .....                       | 87  |
| 7.8     | Les dyslipidémies.....                              | 87  |
| 7.9     | La prise en charge psychologique.....               | 88  |
| 8       | L'éducation thérapeutique .....                     | 89  |
|         | Conclusion .....                                    | 90  |
|         | Références bibliographiques .....                   | 91  |
|         | Annexes.....  | 103 |
|         | Serment de Galien .....                             | 135 |

## Table des tableaux

---

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau 1</b> : Les pathologies ophtalmiques dans le syndrome de Turner d'après [42].  | 36 |
| <b>Tableau 2</b> : Les signes d'alerte évoquant un syndrome de Turner en fonction de la période de la vie d'après [126].          | 43 |
| <b>Tableau 3</b> : Interventions dentaire nécessitants ou non une antibioprophylaxie d'après [55].                                | 71 |
| <b>Tableau 4</b> : Antibiotiques utilisés pour l'antibioprophylaxie d'une intervention dentaire d'après [55].                     | 72 |
| <b>Tableau 5</b> : Germes potentiellement à l'origine d'une endocardite infectieuse selon le lieu de l'intervention d'après [55]. | 72 |

## Table des figures

---

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1</b> : Caryotype normal féminin d'après [92].  | 22 |
| <b>Figure 2</b> : Aspect d'un chromosome au moment de la réalisation du caryotype d'après [51].                                 | 23 |
| <b>Figure 3</b> : Schéma d'une chromatide d'un chromosome X d'après [30].   | 23 |
| <b>Figure 4</b> : Les dysmorphies possibles dans le ST d'après [126].   | 25 |
| <b>Figure 5</b> : L'origine génétique du risque de gonadoblastome d'après [30].   | 27 |
| <b>Figure 6</b> : Effets osseux et extra-osseux liés à la carence en œstrogènes d'après [26].                                   | 29 |
| <b>Figure 7</b> : Mécanismes supposés de l'action des œstrogènes sur la réabsorption tubulaire distale de calcium d'après [26]. | 30 |
| <b>Figure 8</b> : Anomalies cardiaques possibles dans le cadre du ST d'après [126].   | 33 |
| <b>Figure 9</b> : Dispositif click easy d'après [11].   | 52 |
| <b>Figure 10</b> : La reconstitution de la solution avec une cartouche double compartiment d'après [10].                        | 53 |
| <b>Figure 11</b> : Stylo jetable Nordiflex d'après [8].   | 54 |
| <b>Figure 12</b> : L'axe gonadotrope d'après [107].   | 59 |
| <b>Figure 13</b> : Le transport de l'iode dans les thyrocytes d'après [131].  | 77 |
| <b>Figure 14</b> : Le transport des hormones thyroïdiennes d'après [118].   | 78 |

# Table des abréviations

---

BU : Bandelette Urinaire

Ca : Calcium

CDES : Commission Départementale d'Education Spéciale

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

Cotorep : COMmission Technique d'Orientation et de REclassement Professionnel

CRP : Protéine C réactive (C Reactive Protein)

Cl : Chlore

DIT : Di-IodoThyrosine

DMO : Densité minérale osseuse

DS : Déviation Standard

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

FISH : Fluorescence In Situ Hybridation

FNH : Hyperplasie Nodulaire Focale (Focal Nodular Hyperplasia)

FSH : Folliculing Stimulating Hormone

GH : Hormone de croissance (Growth Hormone)

GHR : Récepteur de l'hormone de croissance (Growth Hormone Receptor)

GnRH : Gonadotrophine (Gonadotrophin Releasing Hormone)

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HT : Hormones Thyroïdiennes

HTA : HyperTension Artérielle

HGPO : HyperGlycémie Orale Provoquée

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

IU : Infection Urinaire

JaK : Janus Kinase

LH : Lutenizing Hormone

MII : Maladies Intestinales Inflammatoires

MIT : Mono-IodoThyrosine

Na : Sodium

NASH : Stéatose Hépatique Non Alcoolique (Non-Alcoholic SteatoHepatitis)

NRH : Hyperplasie Nodulaire Régénérative (Nodular Regenerative Hyperplasia)

ORL : Oto-rhino-laryngologique

PCR : Polymerase Chain Reaction

PNA : PyéloNéphrite Aigüe

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SAHOS : Syndrome Apnée-Hypopnée Obstructive du Sommeil

SOCS : Suppressor Of Cytokine Signalling

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

ST : Syndrome de Turner

STAT : Signal Transducer and Activator of Transduction

T3 (l) : Tri-iodotyrosine (libre)

T4 (l) : Tétrai-iodothyronine (libre)

TG : ThyroGlobuline

TGB : Thyroxin Binding Globulin

TBPA : Tyroxin Binding Pre-Albumin

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TRH : Thyreotropine Releasing Hormone

TSH : Thyroïd Stimulating Hormone

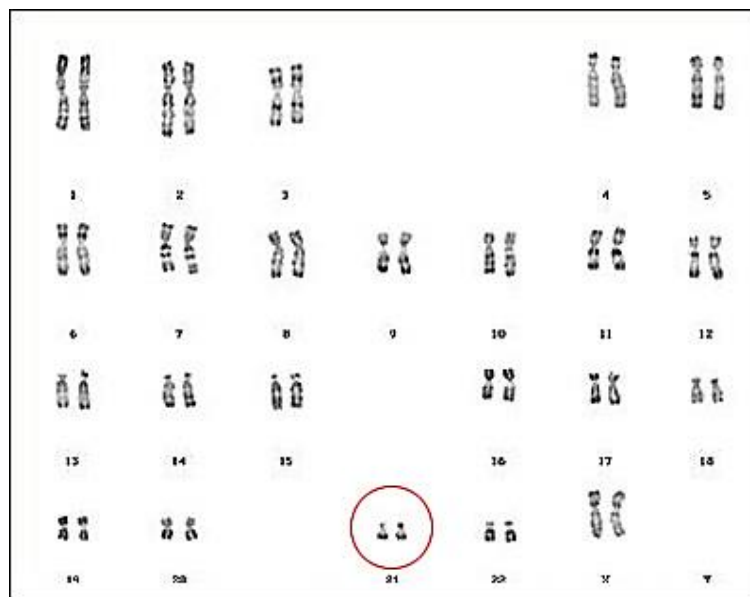
TK : Tyrosine Kinase

## Introduction

Touchant une naissance féminine sur 2500, le syndrome de Turner (ST) est l'anomalie génétique la plus fréquente. [46]. Sa prévalence est encore plus élevée chez le fœtus étant donné qu'il augmente le risque de fausse couche. En effet, il a été estimé que le syndrome représentait 10% de l'ensemble des avortements spontanés, et que seuls 2% des fœtus atteints arrivaient au terme de la grossesse. Le ST correspond à l'absence partielle ou totale de l'un des deux chromosomes X. [116]. Il a été décrit pour la première fois en 1938 par le docteur Henry Turner. Ce dernier donnera son nom au syndrome, et sera à l'origine de l'instauration du traitement œstroprogestatif dans le cadre de cette pathologie. L'Endocrinologue américain avait constaté chez sept patientes une petite taille, l'absence de puberté, un cou « palmé », un cubitus valgus et une implantation basse des cheveux. [27]. Devant cette association de symptômes, Henry Turner avait supposé une insuffisance hypophysaire. Cette hypothèse a été réfutée en 1942 par Varney, Kenyon et Koch, ainsi que par Albright, Smith et Fraser. En effet, ils ont constaté un taux élevé de gonadotrophines dans les urines des patientes. Cette observation les a orientés vers une insuffisance d'origine gonadique et non hypophysaire. C'est en 1956, que Ford, Jones, Polani, De Almeida et Briggs ont découvert, grâce au développement du caryotype, la forme monosomique du ST. Les autres anomalies génétiques seront ensuite décrites par Ulrich qui en déduira que l'absence d'une partie de l'un des chromosomes X suffit à l'apparition du syndrome. [120]. Ce dernier présente différentes manifestations, variables d'une personne à l'autre et dont les seuls symptômes quasiment constants sont le retard de croissance et l'insuffisance ovarienne. Ainsi, cette pathologie reste diagnostiquée tardivement, et nécessite une prise en charge pluridisciplinaire. L'objectif ici est de déterminer le rôle que pourrait jouer le Pharmacien d'officine en tant que professionnel de santé. En plus, d'étudier les différents traitements pouvant être prescrits au cours du ST ainsi que le suivi permettant de détecter la nécessité de leur instauration. Pour cela nous commencerons par un bref rappel de génétique. Celui-ci permettra de mieux comprendre la physiopathologie du ST qui sera décrite dans un deuxième temps. Ensuite, nous verrons les symptômes possibles et le diagnostic de cette anomalie génétique. Nous continuerons par la prise en charge des différentes atteintes et nous terminerons par les moyens mis en œuvre pour aider les patientes à mieux gérer leur maladie.

## 1 Les notions de base en génétique

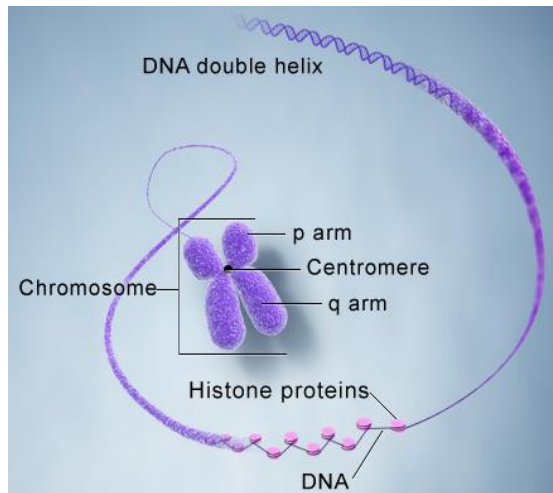
L'ensemble des informations héréditaires d'un individu est contenu dans l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique). Ce dernier est présent dans le noyau de chaque cellule de l'organisme. Il est divisé en gènes qui vont coder la synthèse des protéines de l'organisme. Lors de la division cellulaire, l'ADN se condense en chromosomes. Ces structures permettent la répartition des informations génétiques de la cellule mère entre les deux cellules filles. Ces chromosomes peuvent être classés par paire et par taille décroissante formant ainsi le caryotype (**Figure 1**). Ce dernier est une photographie des chromosomes à un moment précis de la division cellulaire. [38].



**Figure 1 :** Caryotype normal féminin d'après [92].

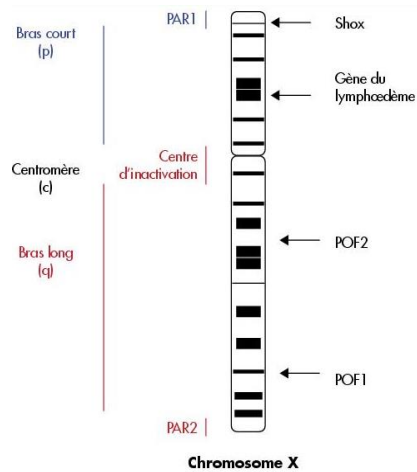
Le caryotype humain est constitué de 23 paires de chromosomes dont un exemplaire provient de la mère et l'autre du père. Vingt-deux paires sont communs aux hommes et aux femmes appelés autosomes. Quant à la dernière paire, elle est constituée des chromosomes sexuels à l'origine de la détermination du sexe d'un individu à savoir XY pour les hommes et XX pour les femmes. Par conséquent, le caryotype féminin est habituellement écrit 46, XX et le masculin 46, XY. [104].

Au moment où le caryotype est réalisé, le chromosome X est constitué de deux chromatides qui sont reliés au niveau d'une zone appelée centromère. Ce dernier va réaliser une constriction des chromatides qui seront, de ce fait, formées d'un bras court p et d'un bras long q (**Figure 2**). [51].



**Figure 2 :** Aspect d'un chromosome au moment de la réalisation du caryotype d'après [51].

A l'extrémité de chacun des bras se situe une région contenant des gènes communs au chromosome X et Y appelée région pseudoautosomale (PAR : PseudoAutosomal Region). Les PAR 1 et 2 se trouvent respectivement à l'extrémité des bras p et q (**figure 3**). [49].



**Figure 3 :** Schéma d'une chromatide d'un chromosome X d'après [30].



## **2 La définition du syndrome de Turner**

Le ST est une anomalie génétique touchant uniquement les personnes de sexe féminin. Il concerne les chromosomes X qui vont subir différents remaniements. Cette anomalie sera présente soit dans toutes les cellules dans ce cas elle sera qualifiée d'homogène, soit dans certaines cellules dans ce cas on parlera de mosaïcisme ou de forme mosaïque. [116].

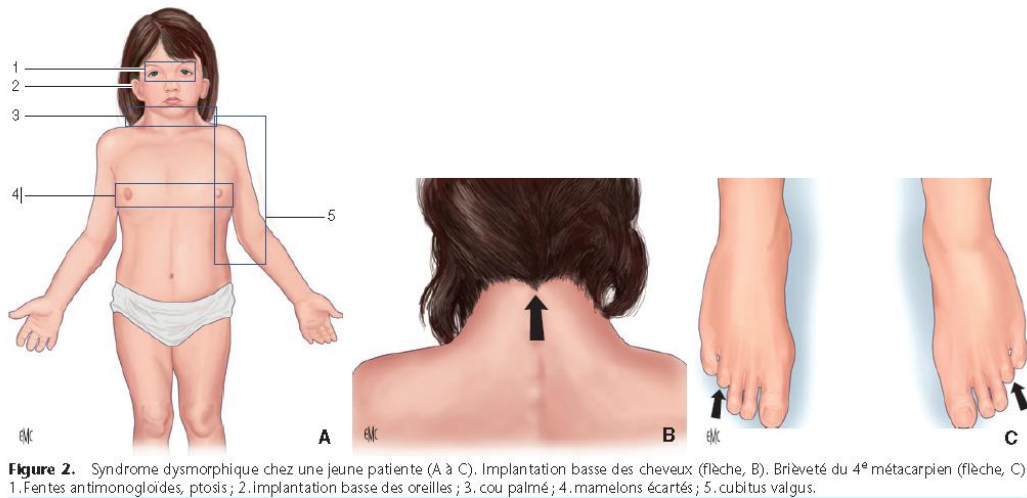
Ainsi, nous pouvons rencontrer différents type de caryotype dans le ST [3] :

- **La monosomie (45, X0) : 50%**
- **Les autres anomalies : 50%**
  - **Les mosaïcismes 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

Le chromosome X normal serait d'origine maternelle dans 60 à 80% des cas. [98]. Cette modification du caryotype va se traduire par différents signes cliniques.

### 3 La description clinique

L'expression du ST est très diversifiée tant sur les symptômes présents que sur leur sévérité (**figure 4**). Généralement une même patiente ne présente pas la totalité des caractéristiques cliniques. [116].



**Figure 2.** Syndrome dysmorphique chez une jeune patiente (A à C). Implantation basse des cheveux (flèche, B). Brièveté du 4<sup>e</sup> métacarpien (flèche, C). 1. Fentes antimonogloides, ptosis; 2. implantation basse des oreilles; 3. cou palmé; 4. mamelons écartés; 5. cubitus valgus.

**Figure 4 :** Les dysmorphies possibles dans le ST d'après [126].

#### 3.1 Le retard de croissance

Rencontré chez 95% des patientes turnériennes, le retard de croissance est l'une des manifestations les plus fréquemment rencontrées dans ce syndrome. Il est présent dès la vie fœtale dans la moitié des cas avec un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Ce retard statural se poursuit pendant l'enfance avec une taille moyenne inférieure de 2 DS (Déviation Standard) par rapport à la population française. Puis il s'aggrave à l'adolescence en raison de l'absence du pic de croissance pubertaire. (**Annexe 1**). Ce ralentissement de la croissance favorise l'installation d'un surpoids. Le plus souvent, il existe un défaut de la maturation osseuse permettant une croissance jusqu'à l'âge de 20 ans avec une taille finale chez les patientes non traitées inférieure de 20 cm par rapport à la moyenne des femmes originaires du même pays. [31]. En France, elle est en moyenne de 142,5 cm. [30].

Cette réduction de la taille est due au gène SHOX (Short stature homeobox) présent dans la PAR1 du chromosome X (**figure 3**). 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. [50]. 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. [112].

### 3.2 L'insuffisance ovarienne

Dans le cas d'un caryotype normal, le nombre de follicules ovariens décroît au cours de la vie d'une femme. En effet, il est de sept millions chez le fœtus au cinquième mois de grossesse pour atteindre ensuite un million à la naissance. Puis il diminue progressivement de la puberté à la ménopause puisque 500 follicules seulement vont entrer en maturation et libérer un ovocyte pendant cette période. Quant aux follicules restants, ils subissent une mort cellulaire programmée appelée atrophie folliculaire. Dans le ST, le stock folliculaire est normal à 18 semaines de gestation. En revanche, l'atrophie folliculaire est accélérée en raison de l'absence ou de l'altération de gènes nécessaires à la fonction ovarienne. [121].

Cependant les caractéristiques gynécologiques sont variables d'une patiente à l'autre comme le démontre l'étude menée au Portugal sur un groupe de 79 Turnériennes. Dans celle-ci, la majorité des patientes (74,7%) avait une insuffisance ovarienne et nécessitait une induction pubertaire par un traitement hormonal substitutif (THS). Cependant, 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). [4].

Chez les patientes impubères, une échographie réalisée avant le THS a montré dans la grande majorité des cas des ovaires limités à des bandelettes fibreuses (streak gonade) sans follicules et un utérus de taille réduite. En revanche, ces deux organes sont normaux chez les Turnériennes ayant un développement pubertaire. [4].

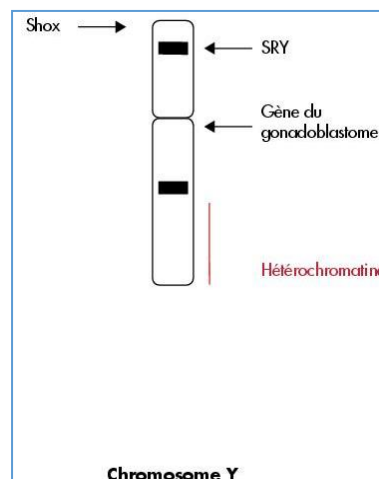
Au cours de cette étude, un dosage de la FSH a été réalisé avant l'induction pubertaire ou au premier bilan clinique pour les patientes avec ménarche. Cette hormone est sécrétée par l'hypophyse et stimule la maturation des follicules ovariens. Sa concentration est inversement proportionnelle à la quantité de follicules. Elle est plus élevée chez les patientes turnériennes sans signes de puberté, résultat qui va dans le sens d'une insuffisance ovarienne et qui est lié à l'absence des caractères sexuels secondaires. [4].

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 mosaïcisme 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. Ces observations sont en concordance avec le fait que le gène ZFX (Zinc Finger protein X-linked) est nécessaire au fonctionnement ovarien normal. En effet, ce gène situé sur le bras court du chromosome X subit une haploinsuffisance quand le ST est à l'origine de son remaniement. Il en est de même pour les gènes POF 1 et 2 (Premature Ovarian Failure) situés sur le bras long du chromosome X. [4].

Cette insuffisance ovarienne est responsable d'une stérilité dans la majorité des cas. En effet, les grossesses spontanées sont très rares (estimées entre 1 et 2%) et surviennent dans la plupart des cas chez les femmes possédant une forme mosaïque 45, X0 / 46, XX. De plus ces grossesses aboutissent uniquement dans 38% des cas à un enfant en bonne santé. Pour le restant, sont rapportés 32% d'avortements spontanés et répétés, 10% de mort-nés et 20% d'anomalies génétiques telles que la trisomie 21 et le ST. [20].

Dans le cas d'un ST avec un caryotype 45, X0 / 46, XY, la proportion de cellules XY ne serait pas suffisante pour conférer les caractères masculins. [3]. En revanche, il est estimé que les filles possédant du matériel chromosomique Y ont, selon les études, entre 7 et 30% de risque de développer un gonadoblastome. [31]. C'est une tumeur bénigne de l'ovaire qui est due au gène GBY situé à proximité du centromère du chromosome Y (figure 5). Cette tumeur aurait un risque d'apparition qui augmenterait avec l'âge et deviendrait maligne dans 60% des cas. [126]. Par conséquent, une ovariectomie est proposée à ces patientes. [54]. Si l'opération n'est pas acceptée, une surveillance échographique régulière doit être effectuée. [66].



**Figure 5** : L'origine génétique du risque de gonadoblastome d'après [30].

### 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 deuxième 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. [112].

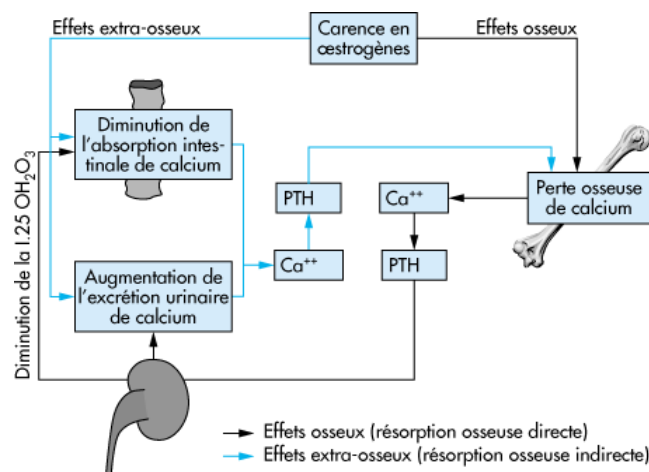
#### 3.3.1 L'ostéoporose

L'association entre l'ostéoporose et la ménopause étant reconnue, il est légitime de se demander si celle-ci existe avec le ST étant donné qu'il est responsable d'une insuffisance ovarienne. Par conséquent, une étude danoise, fondée sur un questionnaire, a été menée pour évaluer le risque de fracture dans le ST. Celle-ci a inclus 322 patientes turnériennes et 1888 témoins. Le groupe témoin a été sélectionné pour avoir un âge et une provenance géographique appariés au groupe des patientes atteintes du ST. 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. [52]. Cette élévation semble être la conséquence d'une anomalie de la structure et de la minéralisation de l'os cortical (paroi externe compacte de l'os), alors que l'os trabéculaire (réseau osseux interne alvéolé contenant la moelle) paraît normal. Cette altération de la formation osseuse est expliquée par l'atteinte du gène SHOX vu précédemment, mais également par l'insuffisance en œstrogène qui est impliquée par trois mécanismes différents. [73].

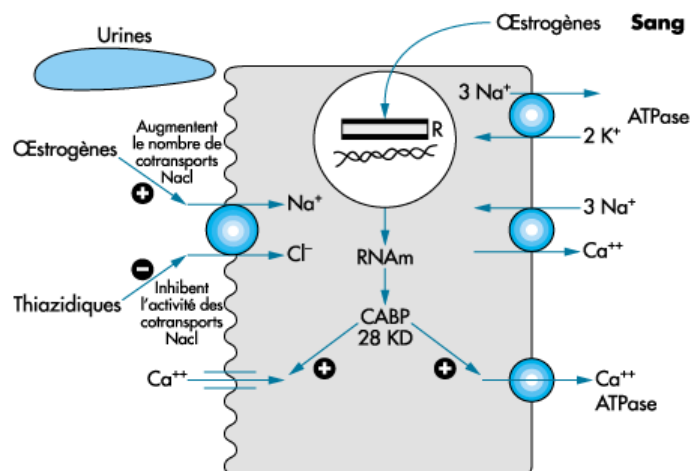
Tout d'abord, l'os se renouvelle grâce à l'action de deux types de cellules. Nous avons dans un premier temps les ostéoclastes qui vont dégrader l'os usé qui sera ensuite remplacé grâce à l'intervention des ostéoblastes qui vont former un nouveau tissu osseux. [128]. Au cours de la puberté, la concentration élevée en œstrogènes chez la fille va entraîner une diminution de la destruction de l'endoste et va augmenter l'activité des ostéoblastes au niveau du périoste. Cela va se traduire par une augmentation de l'épaisseur des os. [136].

Ensuite, les œstrogènes vont favoriser la minéralisation osseuse en agissant sur la sécrétion de l'hormone de croissance (GH). Cette dernière est sécrétée de façon pulsatile au cours de la journée par l'hypophyse. Les œstrogènes vont ainsi augmenter la fréquence mais aussi multiplier par 2 voire 3, l'amplitude des pics de sécrétion de GH. [88]. Cette hormone stimule la synthèse et la libération d'IGF-1 (Insuline-like Growth factor 1) par le foie qui seront ainsi augmentées d'un facteur 3. Les œstrogènes favoriseraient également la sécrétion d'IGF-1 par action directe sur le foie à faible concentration. La GH et l'IGF-1 participant à la minéralisation osseuse, la diminution de la concentration en œstrogènes dans le ST expliquerait l'ostéopénie observée. [88].

Enfin, les œstrogènes régulent indirectement la calcémie de plusieurs façons, la première étant l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium (Ca). Ce phénomène est la conséquence d'une action directe des œstrogènes sur leurs récepteurs intestinaux provoquant ainsi une augmentation de la sensibilité intestinale au calcitriol. La deuxième agirait au niveau rénal en augmentant la réabsorption tubulaire du Ca. Pour cela, les œstrogènes agissent par deux voies différentes. La première débute par la diminution de la résorption osseuse qui entraîne une réduction de la libération de Ca ionisé et par conséquent de sa concentration plasmatique. Afin de rétablir une concentration normale en Ca ionisé, la parathormone sera sécrétée, cette dernière stimulant la réabsorption tubulaire du Ca. La seconde serait par une action directe au niveau du tube contourné distal en augmentant la production de la calbindine D28. C'est une protéine cytosolique qui permet le passage transcellulaire du Ca. Cependant, les œstrogènes augmenteraient également l'expression des cotransporteurs NaCl au pôle apical qui diminuerait la réabsorption du Ca, il est ainsi nécessaire d'effectuer une mesure du transport du Ca au niveau du tube contourné distal en présence et en l'absence d'œstrogènes pour valider cette hypothèse. De plus, il a été démontré que les œstrogènes inhibent le cotransporteur Na/Phosphate, provoquant une diminution de la phosphatémie et de ce fait une élévation de la concentration en calcitriol. (**figure 6 et 7**). [26].



**Figure 6 :** Effets osseux et extra-osseux liés à la carence en œstrogènes d'après [26].



**Figure 7 :** Mécanismes supposés de l'action des œstrogènes sur la réabsorption tubulaire distale de calcium d'après [26].

### 3.3.2 Cervico-faciales

Les patientes turnériennes peuvent présenter un cou qui est court du fait d'un développement insuffisant des vertèbres cervicales qui sont alors qualifiées d'hypoplasiques. [31].

Une atteinte ORL est possible avec la présence d'un palais ogival, ce qui signifie qu'il est étroit et profond avec éventuellement un chevauchement des dents, mais aussi un micrognatisme et une implantation basse des oreilles. [31]. Ces anomalies maxillo-pharyngées peuvent être à l'origine d'un syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS). [119]. Ce sont des arrêts respiratoires (apnées) ou des diminutions importantes de la ventilation (hypopnées) répétés au cours du sommeil (jusqu'à 100 fois par heure), malgré un effort musculaire. Ces phénomènes sont dus à une obstruction totale ou partielle des voies aériennes supérieures. En effet, le pharynx possède peu de structures osseuses. Ainsi l'ouverture des voies aériennes supérieures se fait grâce à la contraction des muscles dilatateurs du pharynx. Cependant, ces muscles perdent leur tonus au cours du sommeil, et certaines configurations anatomiques vont favoriser l'obstruction au niveau pharyngé. Par conséquent, la pression partielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>) va diminuer contrairement à la pression partielle en dioxyde de carbone (PaCO<sub>2</sub>) qui va augmenter. Ainsi, la patiente va se réveiller pendant un très court instant afin de contracter les muscles dilatateurs du pharynx et rétablir une bonne circulation de l'air. Ces micro-réveils réguliers déstructurent le sommeil avec une très forte diminution voir une absence du sommeil profond. Cela va se traduire par des somnolences diurnes, une baisse de la concentration, une inattention, des troubles de la mémoire, ainsi qu'une augmentation du temps de réaction. Outre la fatigue, le SAHOS a également un effet délétère sur le système cardiovasculaire par l'intermédiaire des variations des PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> et de l'activation du système sympathique mais aussi par voie mécanique. En effet, les efforts des muscles respiratoires vont conduire à une diminution de la pression au sein de

la cage thoracique. Suite à cela, la précharge et la postcharge du ventricule gauche augmentent. L'augmentation de la vasoconstriction par la stimulation sympathique et de la précharge cardiaque aboutissent à une élévation cyclique de la pression artérielle. On suppose que ces élévations régulières diminueraient la sensibilité des capteurs de la pression artérielle (barorécepteurs) ce qui expliquerait le risque accru d'hypertension artérielle (HTA) permanente chez les patientes atteints de SAHOS. D'autres hypothèses ont été émises, comme l'augmentation du tonus sympathique associée à une diminution du tonus parasympathique qui persisterait au cours de la journée ou bien la libération d'une hormone vasoconstrictrice, l'endothéline. Il a été également rapporté que le SAHOS augmente le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), de mortalité après un AVC, d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque. Enfin, il a été démontré que le SAHOS augmente le risque d'intolérance au glucose et de résistance à l'insuline. [71]. Ainsi, une patiente turnérienne étant prédisposée aux atteintes cardiaques et métaboliques, il est nécessaire de traiter la présence d'un SAHOS.

Des signes buccaux ont également été signalés chez les patientes turnériennes avec notamment une fréquence faible des caries dentaires supposée être la conséquence de la carence en œstrogènes. De plus, une étude hongroise a recensé au moins une anomalie orthodontique chez la totalité des patientes, alors qu'il existait un taux de 43% dans le groupe témoin. Parmi celles-ci ont notamment été rapportés un prognathisme et une mauvaise occlusion dentaire avec la création d'une ouverture entre les incisives supérieures et inférieures. Cette béance serait due à une position basse de la langue au repos par rapport à la normale créant ainsi une pression des joues sur l'arcade dentaire supérieure dont la largeur est ainsi réduite. En revanche, la pression linguale est augmentée sur l'arcade dentaire inférieure provoquant de ce fait son élargissement. Ce trouble dans la position linguale pourrait résulter d'un trouble neuromoteur des muscles faciaux, d'un fonctionnement limité de la langue, ou d'une malformation palatine initiale. [119]. De même, il a été constaté une fréquence élevée des anomalies de la morphologie dentaire telles qu'une hypoplasie, une diminution de la couronne et de la racine, une racine bifide. Ainsi, on suppose que l'haplo-insuffisance des gènes de la croissance du chromosome X pourrait être la cause de toutes ces anomalies buccales. [77].

De plus, une étude a montré que les patientes turnériennes présentent une voix plus aiguë que les femmes non atteintes par ce syndrome. Ce phénomène est observé chez les femmes présentant une monosomie 45, X0 et une isochromie 46, Xi(Xq) quel que soit l'âge. En revanche, chez les femmes ayant une forme mosaïque ou une anomalie structurale de l'X, ce phénomène est présent seulement chez les plus jeunes. Il a également été rapporté que les femmes ayant une monosomie ou isochromosomie avaient une voix plus aiguë et auraient 3 à 4 fois plus de problèmes d'articulation et de voix que les femmes ayant une forme mosaïque ou une anomalie structurale de l'X. Ont notamment été signalés une fatigue vocale, un enrouement, une voix cassée, des difficultés à contrôler la voix. Cela pourrait



être dû à un larynx plus petit, des cordes vocales plus courtes et un mauvais développement des muscles oropharyngés en raison de l'implication du gène SHOX dans le développement des arcs pharyngés. Un lien avec une perte d'audition et un micrognathisme ont été également évoqués, contrairement au palais ogival qui ne serait pas mis en cause. [7].

### 3.3.3 Des membres supérieurs et inférieurs

Au niveau des membres supérieurs, dans la moitié des cas est observé un *cubitus valgus* (**Figure 4**) qui est une déviation de l'avant-bras vers l'extérieur. Occasionnellement une déformation de Madelung est présente, caractérisée par une longueur anormale des os de l'avant-bras. [31]. En effet, le radius est court et incurvé, alors que le radius est long. Ainsi il se produit 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). [70].

Quant aux membres inférieurs, la présence d'un *genu valgum* est possible. [66]. C'est la déviation du tibia vers l'extérieur donnant un aspect en X des jambes.

Des anomalies plus discrètes telles qu'un raccourcissement du quatrième métacarpien (**Figure 4**) peuvent être observées. [31].

### 3.3.4 Du tronc

Il a été montré que le gène SHOX s'exprime au niveau des cartilages de croissance des corps vertébraux et de ce fait est à l'origine de la scoliose observée chez 10 % des patientes turnériennes.[78].

Les patientes peuvent avoir un thorax qui est large et bombé (**figure 4**), qualifié parfois de thorax en bouclier, provoquant un écartement des mamelons. [31].

## 3.4 Les atteintes des organes

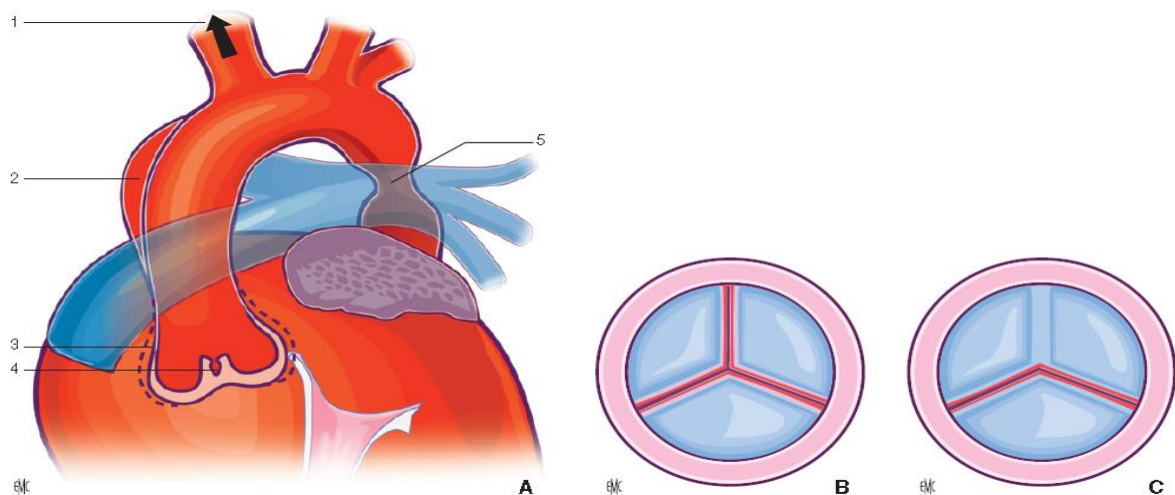
### 3.4.1 Le système cardiovasculaire

#### 3.4.1.1 Les malformations cardiaques

Il a été rapporté des pathologies cardiovasculaires chez 23 à 40 % des patientes [126] telles que :

- La bicuspidie aortique [126] autrement dit la présence de deux valvules (ou cuspides) au lieu de trois entre le ventricule gauche du cœur et l'aorte [1]. Anomalie cardiaque la plus fréquemment retrouvée dans le ST (20 à 32% des cas), elle peut se compliquer d'une insuffisance ou d'un rétrécissement aortique. [126].

- La coarctation de l'aorte [126] qui est un rétrécissement de l'artère entre sa partie horizontale et descendante [1]. Atteignant environ 10% des patientes, elle peut aboutir à une dissection aortique, une insuffisance cardiaque congestive et une HTA persistante. [126].
- Le prolapsus mitral [31] qui correspond au fait qu'une ou les deux valves entre l'oreillette et le ventricule gauche va en partie se retrouver à l'intérieur de l'oreillette au moment de la contraction du cœur (systole). Alors que la valve est normalement hermétique, il y aura dans ce cas un retour sanguin du ventricule vers l'oreillette gauche. [1].
- L'insuffisance aortique [31] qui est un reflux du sang de l'aorte au ventricule gauche au moment du remplissage cardiaque (diastole) [1].
- Le rétrécissement aortique [31] c'est-à-dire une diminution de la taille de l'orifice formé par les valvules entre le ventricule gauche et l'aorte [1].



**Figure 3.** Complications cardiovasculaires (A à C). Valve aortique normale (tricuspide) (B). Valve aortique anormale (bicuspide) (C). 1. Hypertension artérielle; 2. dissection aortique; 3. dilatation aortique; 4. bicuspidie aortique; 5. coarctation de l'aorte.

**Figure 8 :** Anomalies cardiaques possibles dans le cadre du ST d'après [126].

Il existe une corrélation entre la présence d'un *ptérygium colli* et la présence d'anomalies cardiaques, notamment la coarctation de l'aorte et la bicuspidie aortique. Ainsi deux hypothèses ont été émises. La première est l'haploinsuffisance d'un gène présent sur le chromosome X qui provoquerait indépendamment les pathologies cardiaques et le lymphoedème. La seconde est que la distension des sacs lymphatiques jugulaires entrainerait une compression de la racine aortique provoquant un faible débit en aval responsable des anomalies du cœur gauche, et d'une forte pression en amont responsable des anomalies du cœur droit. [97].

Les cardiopathies semblent être plus fréquentes chez les patientes présentant une monosomie 45, X0 pure. [46]. Elles sont la principale cause de mortalité dans le ST notamment par dissection de l'aorte ascendante. Cette dernière résulte d'une dilatation de cette artère. Elle est favorisée par les anomalies de la valve aortique ou du cœur gauche, mais aussi par l'HTA. [126]. Cette complication a été recensée chez une centaine de patientes de 35 ans d'âge moyen avec une mortalité de 60 à 75%. Sa fréquence plus élevée en cas de monosomie laisse supposer que l'haplo-insuffisance des gènes portés par le chromosome X pourrait être responsable d'une anomalie de la synthèse de collagène au niveau du tissu conjonctif. [87].

#### 3.4.1.2 Les anomalies de l'électrocardiogramme

L'électrocardiogramme (ECG) enregistre l'activité électrique cardiaque. Dans le cadre du ST, il a été observé des anomalies du tracé électrocardiographique traduisant des troubles de la conduction et de la repolarisation. Ainsi ont été décrits une déviation axiale droite, des anomalies de l'onde T, une conduction auriculo-ventriculaire accélérée, et un allongement du QT. [66]. Cependant, une étude a révélé que chez les patientes présentant un allongement de l'espace QT au repos, 40% des intervalles QT, mesurés sur un ECG enregistré sur 24 heures, étaient normaux et aucune arythmie n'a été recensée. De plus, celui-ci aurait tendance à diminuer vers des valeurs normales au cours d'un exercice physique et resterait stable lors de la récupération, période au cours de laquelle il augmente chez les personnes atteintes du syndrome du QT long congénital. Ainsi, les patientes turnériennes ayant un QT long peuvent effectuer une activité physique sans avoir d'événement cardiaque. En effet, si des cas de décès au cours d'un exercice physique ont été rapportés dans le cadre d'un ST, l'autopsie a permis de constater la présence d'une bicuspidie et d'une sténose aortique avec une rupture de l'aorte ascendante dilatée. [122].

#### 3.4.1.3 L'hypertension artérielle

Le risque d'HTA est augmenté dans le ST, et cela dès l'adolescence. [66]. En effet, sa fréquence est 3 fois plus importante que dans la population générale [126] et touche environ 50% des patientes adultes [66]. Environ 20% des cas d'HTA seraient la conséquence d'une anomalie cardiaque ou rénale. [126].

#### 3.4.2 Les reins

Le ST augmente le risque de malformation rénale. En effet, environ 30% des patientes ont une anomalie rénale, soit 9 fois plus que dans la population générale. [46].

La plus fréquente est le rein en forme de fer à cheval. [40]. C'est une fusion des deux reins généralement dans leur partie inférieure. Cette malformation est asymptomatique dans 90% des cas, mais dans 10% des cas, il peut y avoir une infection du fait d'un reflux, une hématurie (sang dans les

urines), des lithiases, ou des douleurs abdominales. [15]. Il peut également exister une duplication des voies excrétrices, une mauvaise rotation, ou bien une ectopie qui correspond au fait que le(s) rein(s) ne sont pas situé(s) dans les fausses lombaires. [14]. Ont été aussi recensés des cas d'hydronéphrose [30] autrement dit une dilatation des cavités pyélocalicielles dont l'origine est la présence d'un obstacle. [1].

Cependant, toutes ces anomalies n'altèrent pas la fonction rénale sauf en présence d'une uropathie grave. [30]. De plus, leur fréquence de survenue ne serait pas significativement différente selon le caryotype. [40].

### 3.4.3 Le foie

La prédisposition aux atteintes hépatiques est connue dans le ST. En effet, il a été observé une concentration sanguine anormale en enzymes hépatiques tels que l'ASAT, l'ALAT, la GGT, et la PAL chez 20 à 80% des patientes en fonction de l'âge. La valeur étant d'autant plus élevée que l'âge est avancé. La perturbation du bilan hépatique a plusieurs causes possibles. [125].

#### 3.4.3.1 La stéatose hépatique

La plus fréquente est la Stéatose Hépatique Non Alcoolique (NASH). C'est une accumulation de lipides dans le foie qui peut conduire à une inflammation (stéatohépatite). Si cet état inflammatoire existe, il peut aboutir à un épaissement du tissu hépatique qui devient fibreux. On parlera ainsi de stéatofibrose dont le stade suivant peut être la cirrhose. [125].

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. [125].

#### 3.4.3.2 Les modifications architecturales

Plusieurs anomalies de la structure du foie ont été rapportées dans le cadre d'un ST. La première est l'hyperplasie nodulaire régénérative (NRH) définie par la présence de nodules hépatiques qui ne sont pas entourés de fibrose annulaire et sans atteinte de l'espace porte. La deuxième est l'hyperplasie nodulaire focale (FNH) qui correspond à des nodules, fibreux ou non, séparés par des zones fibreuses avec de nombreuses artères et canalicules anormaux. Enfin, la cirrhose est 5 fois plus fréquente dans le ST que dans la population générale. [125]. Cette dernière est un bouleversement de l'architecture du foie résultant de lésions fibreuses irréversibles créant des nodules anormaux.

L'ensemble de ces anomalies architecturales peuvent entraîner une altération de la fonction hépatique

du fait de la réduction du nombre et de la vascularisation des hépatocytes. Outre l'insuffisance hépatocellulaire, la fibrose du foie cirrhotique est responsable d'une augmentation de la pression du système veineux porte (hypertension portale). Ce phénomène conduit à la formation de varices œsophagiennes susceptibles de se rompre. [127].

Ces modifications hépatiques seraient la conséquence d'une perturbation de la microcirculation sanguine à l'intérieur du foie qui entrainerait une adaptation de la structure de l'organe. Les anomalies cardiovasculaires précédemment décrites ont également été incriminées. [125].

### 3.4.3.3 Atteinte des voies biliaires

Il a été recensé chez les patientes atteintes du ST des anomalies au niveau des voies biliaires, notamment des cholangites sclérosantes correspondant à une fibrose non-inflammatoire, concentrique, des canalicules biliaires intrahépatiques. Celle-ci serait due à un défaut de la perfusion sanguine. Une diminution voire une absence des canaux biliaires a aussi été observée. [125].

Ces deux pathologies peuvent aboutir à une cholestase. De plus, elles seraient liées à des phénomènes d'auto-immunité accrus au cours du ST. [125].

### 3.4.4 Les yeux

Des troubles oculaires ont été observés chez 63% des femmes avec un ST. [126]. Ces atteintes seraient secondaires au lymphœdème congénital. [31]. Les différentes pathologies oculaires ont été résumées dans le tableau suivant publié dans la revue Eye. [42].

**Tableau 1 :** Les pathologies ophtalmiques dans le syndrome de Turner d'après [42].

| Anomalies relevées dans des séries de cas | Anomalies relevées à partir de cas sporadiques |
|---|--|
| <b><u>Commun (&gt; 25%)</u></b>           |  |
| Amblyopie                                 | Lymphoedème conjonctivale                      |
| Strabisme                                 | Le kératocône                                  |
| Troubles de l'accommodation               | Dysgénésie du segment antérieur                |
| L'insuffisance de convergence             | Lenticône antérieur                            |
| <b><u>Peu fréquents (5-25%)</u></b>       |  |
| Ptosis                                    | Une néovascularisation rétinienne              |
| Epicanthus                                | Membrane néovasculaire choroïdienne            |
| Hypertélorisme                            | Décollement de la rétine                       |
| Fentes palpébrales antimongoloïdes        |  |
| Carence en rouge-vert (incidence mâle)    |  |
| Nystagmus                                 |  |
| <b><u>Rare (&lt;5%)</u></b>               |  |
| La cataracte présénile                    |  |
| Le glaucome congénital                    |  |
| Sclérotiques bleues                       |  |

De plus, le ST augmentant la prévalence du diabète de type II (chapitre 4.6.1), il est important que les patientes aient un suivi régulier avec un ophtalmologiste afin de s'assurer de l'absence d'une rétinopathie diabétique. [42].

### 3.4.5 Les oreilles

Il est commun de constater chez les patientes présentant un ST des anomalies auditives, notamment des pertes d'auditions de sévérité variable et des otites moyennes chroniques. [19].

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). [113]. De plus, dans les formes mosaïques, plus le taux de cellules 45, XO est important, plus les problèmes auditifs sont sévères. Ces derniers étant également corrélés à une faible concentration en IGF-1 sérique. [19].

Ces observations suggèrent que les anomalies auditives sont liées à des gènes situés sur le bras court p tel que le gène SHOX, et que le retard de croissance serait impliqué dans ces symptômes. Ainsi, l'hypothèse du retard du cycle cellulaire a été émise. Celle-ci consiste en une augmentation de la durée du cycle cellulaire du fait de l'haploinsuffisance du gène SHOX. [19].

Par conséquent le nombre de divisions cellulaires diminue pendant le temps disponible pour la formation d'un organe notamment de la base crânienne et de l'os mastoïde. Ainsi, le positionnement et la fonction de la trompe d'Eustache sont affectés entraînant des otites à répétition responsables d'une baisse de l'audition. [19]. Ces infections prédominent entre 1 et 6 ans avec un pic à l'âge de 3 ans. [66].

De plus, le nombre de divisions cellulaires étant diminué, le nombre de cellules ciliées dans la cochlée est réduit. [19]. Ces cellules dont le rôle est important pour l'audition transforment les vibrations dues aux ondes sonores en signaux électriques qui sont transmis au cerveau. [41]. Cela expliquerait l'augmentation de la fréquence des hypoacusies dans le ST. [19].

### 3.4.6 La peau

Un certain nombre de manifestations cutanées peut être observé dans le ST. Il a été constaté chez les patientes turnériennes une augmentation du nombre de nævi pigmentaires (grains de beauté). En effet, on en compte en moyenne 115 chez les patientes contre 20 à 40 dans la population générale. Leur nombre et leur taille augmentent avec le traitement par hormone de croissance. Cette quantité importante de nævi augmente le risque de mélanome, cancer se développant à partir des mélanocytes cutanés. Cependant, les cas de mélanome chez les patientes turnériennes sont rares. [98].

Il peut également exister un lymphœdème qui est le résultat de deux phénomènes. Le premier est un développement insuffisant (hypoplasie) voire une absence de vaisseaux lymphatiques dans le derme

supérieur entraînant une incapacité à drainer le liquide interstitiel. Le second est une congestion des vaisseaux au niveau de la jonction entre le derme et l'hypoderme. [139]. Le lymphœdème persiste rarement après l'âge de deux ans. En revanche, il peut réapparaître au niveau des jambes de façon uni- ou bilatérale dans la préadolescence pendant le traitement par GH, le THS ou à l'âge adulte. Ce lymphœdème présent dès la naissance a plusieurs localisations possibles. Il peut se situer au niveau des mains et des pieds et peut également siéger au niveau du cou formant un hygroma kystique [98] qui est une accumulation de liquide provoquant un épaissement de la nuque [1]. Ce symptôme va avoir diverses répercussions. En effet, l'hygroma kystique va être à l'origine d'un pterygium colli [98], autrement dit d'un pli cutané situé de chaque côté du cou lui donnant un aspect palmé [1]. Au niveau des extrémités, l'œdème affecte les ongles qui sont hypoplasiques, concaves, avec un angle d'insertion augmenté. Le lymphœdème est aussi responsable d'un éventuel ptosis (chute de la paupière supérieure) [30], d'une implantation basse des cheveux et d'un cutis verticis gyrata [98], épaissement du cuir chevelu qui va former des replis donnant un aspect cérébriforme. [1].

Les patientes turnériennes ont une tendance aux cicatrices chéloïdes. Ainsi, cette prédisposition devra être prise en compte et faire l'objet d'une information notamment lorsqu'une éventuelle chirurgie cardiaque, réparatrice d'un pterygium colli, l'ablation d'un nævi ou une plastie mammaire sont envisagées. La patiente devra également avoir à l'esprit les difficultés de cicatrisation si elle souhaite réaliser un piercing. [66].

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). [98].

En raison de toutes ces manifestations cutanées, il est recommandé d'avoir une consultation annuelle chez le Dermatologue. [66].

### **3.5 Les atteintes du système digestif**

#### **3.5.1 Les maladies intestinales**

Le ST est associé à une fréquence accrue des maladies digestives. En effet, les maladies intestinales inflammatoires (MII), comprenant la rectocolite ulcéro-hémorragique et la maladie de Crohn, se manifestent deux fois plus souvent chez les patientes turnériennes que dans la population générale. [46]. Elles touchent d'avantage les patientes ayant une isochromie iXq qui représente 60% des cas de MII dans un contexte de ST. [69]. Ces maladies digestives auraient une origine auto-immune. [46]. En revanche, si certaines études retrouvent une augmentation de la fréquence du cancer colorectal, les MII n'en seraient pas la cause. [53]. Ainsi, 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. [66].

Quant à la maladie cœliaque, elle est présente chez 6,4% des patientes. [21]. C'est une pathologie intestinale inflammatoire chronique. Cette maladie est d'origine auto-immune et déclenchée par un antigène alimentaire, la gliadine du gluten. [66]. Elle se manifeste par un retard de croissance encore accru par rapport aux courbes de références du ST ainsi qu'une anorexie chez 28% des patientes. Plus rarement survient une distension abdominale, des diarrhées chroniques et des vomissements. En revanche, elle est asymptomatique dans 28% des cas nécessitant ainsi un dépistage. [21].

En outre, des malformations vasculaires ont également été recensées telle que la télangiectasie intestinale qui peut être à l'origine d'hémorragies digestives. [30].

### **3.5.2 Les difficultés de l'alimentation du nourrisson**

Dans une étude comparant la fonction oro-motrice de 10 nourrissons ayant un ST avec celle de 10 nourrissons témoins, les mères des nourrissons atteints ont signalé des difficultés lors de l'alimentation. 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 entraînant une accumulation de nourriture entre la mâchoire et la joue. De plus, il a été constaté une succion lente et faible lors de l'alimentation. Toutes ces complications amènent les mères qui allaitent à passer à l'allaitement artificiel plus rapidement et bien que ce mode d'alimentation rassure les mamans, il n'évite pas ces problèmes. [103].

En outre, des retards de la diversification de l'alimentation ont été rapportés, notamment pour l'introduction d'aliments solides de l'ordre de 21 semaines chez les nourrissons atteints de ST contre 13 semaines pour les enfants témoins. La majorité des nourrissons ayant un ST inclus dans l'étude ont plus d'un an, et cependant, la plupart d'entre eux sont encore exclusivement nourris par des purées. Le choix de la texture des aliments serait également influencé par deux facteurs. Le premier est le fait que le ST peut être à l'origine d'un palais ogival provoquant le blocage de la nourriture dans le creux du palais sans que l'enfant arrive à la retirer. Le second est la survenue d'épisodes de nausées, de fausse route en lien avec la présence d'aliments en morceaux. En revanche, les enfants ne rejettent pas ou ne refusent pas ces aliments, par conséquent ces complications ne sont pas d'origine comportementale, mais une mobilité réduite de la langue exacerberait les difficultés rencontrées avec la nourriture solide. [103].

A cela s'ajoute des vomissements fréquents et persistants en lien avec la période du repas traduisant un dysfonctionnement gastro-œsophagien et des régurgitations nasales pouvant être la manifestation d'une anomalie vélopharyngée. [103].

Tous ces phénomènes signalés seraient dus à un dysfonctionnement oro-moteur. Il a été suggéré que



ce trouble serait associé à la survenue d'œdèmes au niveau du dos des mains et des pieds visibles à la naissance. [103].

### 3.6 Les maladies endocriniennes

#### 3.6.1 Les dysthyroïdies

Une étude a été menée en 2005 afin de déterminer la fréquence des anomalies thyroïdiennes dans le ST. 91 patientes turnériennes et 221 témoins de sexe féminin du même âge ont été incluses dans l'étude. L'ensemble des personnes incluses dans l'étude ont été suivies pendant 5 ans. Au départ, 25% des patientes présentaient une hypothyroïdie contre 2% pour la population féminine témoin. Et parmi les patientes turnériennes ayant une hypothyroïdie, 43% avaient un titre d'anticorps antithyroperoxydase (TPO) élevé contre 22% chez les femmes sans hypothyroïdie révélant ainsi une origine auto-immune. A l'issue des 5 ans de suivi, 11 patientes turnériennes ont développé une hypothyroïdie. Cela montre que le risque augmente avec l'âge. Ainsi, il est important d'intégrer un suivi régulier de la fonction thyroïdienne au cours de la prise en charge du ST, d'autant plus que l'étude a permis de diagnostiquer une hypothyroïdie non connue chez 9% des patientes. [45]. Il semblerait que le risque est d'autant plus élevé que le caryotype présente un isochromosome 46, Xi(Xq). [46]. De plus, le diagnostic d'hypothyroïdie serait réalisé à un âge plus faible chez les patientes que dans la population générale. [45].

Quant à l'hyperthyroïdie, elle serait plus rare que l'hypothyroïdie puisqu'elle toucherait 3% des femmes atteintes d'un ST. [46].

#### 3.6.2 Le diabète

Le ST est associé à une augmentation du risque de diabète de type II. En effet, avec une prévalence de 25%, cette pathologie est 3 à 4 fois plus fréquente chez les femmes atteintes d'un syndrome par rapport à la population générale avec une apparition vers l'âge de 30-40 ans. [18].

Cela serait dû à une diminution de la sécrétion d'insuline en réponse à une élévation de la glycémie. Deux hypothèses ont été émises pour en expliquer le mécanisme. La première est fondée sur le fait que le diabète est plus fréquent chez les femmes présentant une monosomie 45, X0 (18%) et une délétion 46, Xdel(Xp) (23%) que dans le groupe 46, Xdel(Xq) (9%). Ainsi, il a été supposé que l'haploinsuffisance des gènes de la région PAR 1 serait à l'origine de ce phénomène [18].

La seconde est basée sur une prévalence élevée du diabète en présence d'une isochromie 46, Xi(Xq). La trisomie des gènes situés sur les bras q entraînerait une surexpression des facteurs de transcription. Ce phénomène est associé à une augmentation de la concentration en IGF2 (insuline-like growth factor 2), en CRP (protéine C réactive) montrant ainsi la présence d'un état inflammatoire. De plus, il a été

noté une fréquence plus élevée de la présence d'anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase) [18] dirigés contre une enzyme présente dans l'ensemble de l'organisme mais notamment dans le pancréas qui contient les cellules  $\beta$  produisant l'insuline.

En revanche, concernant le diabète de type 1, si certaines études trouvent une fréquence 11 fois supérieure dans le cadre du ST par rapport à la population générale, d'autres trouvent une fréquence identique entre les deux groupes. [18].

### 3.7 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. [66].

Dans 70% des cas, le ST se manifeste par des difficultés d'apprentissage telles que l'attention, la vision dans l'espace, la motricité fine, [66], la coordination motrice, la perception. Ces complications sont généralement responsables d'un mauvais sens de l'orientation, de difficultés à l'apprentissage de la conduite et de l'arithmétique [126] notamment en calcul et pour la résolution de problèmes [66]. Certaines patientes ont également rapporté des difficultés dans l'organisation, la planification et la hiérarchisation de tâches. [126]. 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. [126].

De plus, une anxiété, un isolement, et une certaine immaturité sont fréquemment rencontrés à l'adolescence. L'infertilité ou certaines complications (notamment ORL ou cardiaques) de même que l'âge de début de la puberté sont les facteurs qui influencent le plus la qualité de vie des patientes. Une éventuelle baisse de l'estime de soi peut entraîner des difficultés relationnelles, ainsi qu'une anxiété pouvant aller jusqu'à la dépression. [66].

## 4 Le diagnostic

### 4.1 La réalisation du caryotype

#### 4.1.1.1 Le prélèvement cellulaire

Le diagnostic du ST est réalisé par un caryotype. Celui-ci est effectué à partir d'un prélèvement cellulaire. Avant la naissance, trois catégories de cellules peuvent être utilisées : les amniocytes (cellules du liquide amniotique) obtenus par amniocentèse, les cellules du trophoblaste (futur placenta), prélevées par choriocentèse, les lymphocytes T du sang fœtal recueilli au niveau du cordon ombilical par cordocentèse. [89].

Après la naissance, le caryotype est effectué à partir des lymphocytes T périphériques. [108]. Pour cela, un prélèvement de sang est effectué sur tube hépariné. [89]. Il est réalisé au laboratoire de

cytogénétique, si ce n'est pas le cas, le sang doit être envoyé dans l'heure qui suit son prélèvement. [33].

Il est recommandé d'effectuer le caryotype à partir de 30 cellules sinon, celui-ci devra être obtenu à partir d'une analyse comportant au moins 20 cellules. [66].

#### **4.1.1.2 L'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. Pour cela, est ajoutée de la colchicine qui inhibe la polymérisation de la tubuline empêchant ainsi la formation du fuseau mitotique. Les cellules sont ensuite soumises à un choc hypotonique altérant leur membrane cytoplasmique et nucléaire. Puis elles sont mises 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. [89].

Ensuite, 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. Leur disposition permet d'identifier les chromosomes grâce à une nomenclature internationale et de les réunir par paire après observation avec un microscope adapté. Les paires de chromosomes ainsi constituées, sont classées par taille décroissante et en fonction de la position du centromère grâce à un programme informatique. [89].

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. [66].

#### **4.2 Les signes d'alerte amenant au diagnostic**

Le ST peut être évoqué à différents moments de la vie de la patiente du fait de la présence de certains signes qui seront différents en fonction de l'âge. Ces derniers sont résumés dans le tableau suivant.

**Tableau 2 :** Les signes d'alerte évoquant un syndrome de Turner en fonction de la période de la vie d'après [126].

| Période de la vie       | Signes d'alerte  |
|-------------------------|--|
| Anténatal (échographie) | <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> |
| Naissance               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Œdème du dos des mains et des pieds</li> <li>• Excès de peau au niveau de la nuque</li> <li>• Anomalies morphologiques typiques</li> <li>• Anomalies cardiaques</li> </ul>  |
| Enfance                 | <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> </ul>   |
| Adolescence             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retard de croissance</li> <li>• Retard ou stagnation pubertaire</li> <li>• Aménorrhée primaire ou secondaire</li> <li>• élévation du taux de FSH et LH</li> </ul>   |
| Adulte                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idem adolescence + stérilité</li> </ul>   |

### 4.3 L'âge et les circonstances du diagnostic

Dans la majorité des cas, le diagnostic prénatal est posé fortuitement au cours d'une choriocentèse ou amniocentèse qui peuvent être réalisées en raison [17] :

- de l'âge de la mère, bien que celui-ci n'augmente pas le risque d'apparition du ST
- d'une anomalie congénitale détectée à l'échographie,
- d'une anomalie biochimique, en particulier si celle-ci concerne 3 ou 4 valeurs du bilan sérique maternel à savoir l' $\alpha$ -foetoprotéine, l'hCG, l'inhibine A, et l'estriol non conjugué, qui peuvent suggérer l'existence d'un ST.

En revanche, les résultats des deux derniers examens cités ne constituent en aucun cas un test diagnostique de certitude, celui-ci devant être confirmé par un caryotype. De plus, un diagnostic prénatal, même réalisé par un caryotype, doit être vérifié à la naissance par une seconde analyse des chromosomes. [36].

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. [72]. Cette observation démontre la nécessité d'informer les professionnels de santé sur cette pathologie pour une prise en charge la plus précoce possible permettant de surveiller la survenue des éventuelles complications et de limiter l'impact psychologique du retard de croissance et de l'absence de puberté. En effet, 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 5<sup>ème</sup> percentile. [132]. 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 lymphoedème, d'une cardiopathie ou d'un syndrome dysmorphique. [102].

## **5 Les traitements principaux**

### **5.1 Aspect législatif**

#### **5.1.1 Généralités**

Le ST étant une anomalie génétique le traitement n'a pas pour objectif d'en traiter l'origine mais de corriger totalement ou en partie les symptômes. Ainsi, la prise en charge prend en compte le traitement du retard de croissance et de l'impubérisme qui sont les manifestations les plus constantes et qui ont le plus fort impact psychologique. Cependant, les autres anomalies éventuellement présentes peuvent également faire l'objet d'une médication. L'ensemble des médicaments prescrit dans cette pathologie appartiennent à la liste I des substances vénéneuses. Leur délivrance nécessite donc la présentation d'une ordonnance dans un délai de trois mois suivant la date de la prescription.

Le ST fait partie des affections de longue durée (ALD) hors listes. [67]. Cette qualification permet une prise en charge à 100% par la sécurité sociale des traitements instaurés dans le cadre de cette pathologie et de ses éventuelles complications. Pour cela il faut que les médicaments soient prescrits sur une ordonnance bizona. Celle-ci contient deux parties : l'une concernant l'ALD et l'autre pour les maladies intercurrentes non prises en charge à 100%. (Annexe 2).

### 5.1.2 Cas particulier de l'hormone de croissance.

La GH est un médicament à prescription initiale hospitalière. Elle doit être réalisée par un spécialiste en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés correspondants. [68]. Cette modalité est exigée en raison de la nécessité de réaliser un diagnostic qui ne peut être effectué qu'en milieu hospitalier. [114]. L'ordonnance, qui doit indiquer le nombre de renouvellements, est valable 1 an. Pendant cette période la prescription peut être renouvelée par un médecin de ville mais elle doit rester identique néanmoins, la posologie ou la durée de traitement peut être modifiée en cas de nécessité. [83].

De plus, la GH étant un traitement coûteux et ne pouvant être utilisée que dans certaines indications précises, il doit être prescrit sur une ordonnance de médicament d'exception pour être remboursé (Annexe 3).

## 5.2 L'hormone de croissance

### 5.2.1 La structure de l'hormone de croissance

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). Celui-ci est codé par le gène hGH-N (N pour normal) mais aussi par le gène hGH-V (V pour variant) exprimé dans le placenta. Ces deux gènes sont situés sur le chromosome 17. Le gène hGH-N va donner naissance à deux ARN aboutissant à deux protéines différentes. [86].

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. C'est cette forme qui est à l'origine de la majorité de l'activité biologique de la GH. La seconde fait 20 kDa en raison de l'absence des acides aminés 32 à 46. [86]. En réalité il existe d'avantage de formes moléculaires, mais généralement on admet que la GH existe sous ces 2 formes. [117].

### 5.2.2 La physiologie de l'hormone de croissance

#### 5.2.2.1 La régulation de la sécrétion

Physiologiquement, la GH, ou somatotropine, est produite et sécrétée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse. Cette sécrétion est pulsatile tout au long de la journée avec un pic de grande amplitude en stade 3 et 4 du sommeil lent. [95].

Sa sécrétion est régulée par l'hypothalamus via la GHRH (growth hormone – releasing hormone) qui stimule la libération de GH et la somatostatine qui l'inhibe. [95].

Ensuite, elle est libérée dans le sang où une partie se retrouvera libre, et l'autre liée à des protéines de

transport. En effet, la GH se fixe à l' $\alpha$ 2-macroglobuline, et de façon majoritaire à la GH-BP (growth hormone – binding protein). [86]. 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. [90].

### 5.2.2.2 La fixation de l'hormone de croissance à son récepteur

La GH se retrouvant dans la circulation générale se fixe ensuite à son récepteur GHR (growth hormone receptor). Celui-ci est présent sur la membrane de nombreuses cellules de l'organisme à l'exception de celles de certains organes tels que le cerveau et le thymus. [90]. Cette protéine appartient à la superfamille des récepteurs hématopoïétiques des cytokines de classe I. [141]. En effet, c'est une protéine de 626 acides aminés codée par un gène situé sur le chromosome 5. Celle-ci est constituée de 3 parties. La première, appelée peptide signal, est extracellulaire et fixe la GH. La deuxième est hydrophobe et traverse la membrane cellulaire une seule fois. C'est, par conséquent, un récepteur possédant un seul domaine transmembranaire. La dernière est intracellulaire et possède 10 résidus tyrosines susceptibles de subir une phosphorylation. [90].

Lors de la fixation de la GH, le récepteur initialement sous forme d'homodimère voit son domaine intracellulaire changer de position. Cette rotation entraîne une activation des tyrosines kinases (TK) à l'origine de la transmission du signal par différentes voies de signalisation. [29].

La première est la voie de la Janus kinase qui permet la croissance cellulaire et l'inhibition de l'apoptose. C'est une enzyme intracellulaire qui permet le dépôt d'un groupement phosphate sur les tyrosines intracellulaires du récepteur. Il en existe quatre classes, le GHR implique principalement celle de la Janus kinase 2 (Jak 2). Elles sont activées par le changement de conformation du GHR induit par la fixation de la GH qui leur permet de se transphosphoryler. [12]. Suite à cela, les Jaks phosphorylent les tyrosines qui forment un site de fixation pour les enzymes STAT (Signal Transducer and Activator of Transduction) 1, 3, 5a et 5b. Les STATs sont ensuite phosphorylés par les Jak 2 et forment des homo- ou des hétérodimères qui se déplacent jusqu'au noyau. C'est alors que les dimères se lient à l'ADN au niveau de son domaine sensible aux STATs et activent la transcription du gène. Cette voie de signalisation est ensuite désactivée de différentes façons. Premièrement par le retrait des groupements phosphate médié par des enzymes appelées phosphatases. [29]. Ensuite par des protéines SOCS (Suppressor Of Cytokine Signalling) qui sont codées par des gènes activés par des dimères de STATs [141] et qui bloquent la transmission du signal et enfin par autophosphorylation des Jak 2 au niveau d'un site particulier situé dans le domaine appelé FERM de cette enzyme. [29].

La deuxième voie est celle des MAP-kinases (Mitogen-Activated Protein Kinases) impliquée dans la différenciation, la prolifération et l'apoptose cellulaire. C'est une cascade de phosphorylation qui

début par l'activation d'une GTPase, la protéine Ras. Celle-ci est fixée à la membrane plasmique et lie en dehors de toute stimulation une molécule de GDP (guanine diphosphate). La fixation de la GH au GHR provoque l'échange du GDP par du GTP (guanine triphosphate). Cet échange est également sous le contrôle de GEF (guanine-nucleotide exchange factors). Le complexe Ras-GTP active ensuite une MAP-kinase kinase kinase appelée Raf. Celle-ci phosphoryle les acides aminés thréonine et sérine de la MAP-kinase kinase MEK. Cette dernière phosphoryle à son tour les sérines et tyrosines de MAP-kinases, ici il s'agit de la classe des ERK 1 et 2. Ces thréonines-sérine kinases migrent ainsi dans le noyau pour phosphoryler des facteurs de la croissance et du cycle cellulaire. Cette voie est désactivée lors de l'hydrolyse du GTP en GDP par la protéine Ras qui peut être activée par des GTPase activating factor (GAP). [12].

Enfin est mis en jeu la voie de la  $PI_3$ -kinase qui régule l'entrée dans le cycle cellulaire mais aussi la croissance, la migration et la survie cellulaire. Il en existe différentes classes, mais la principale est la Ia. Celle-ci est constituée d'une sous-unité régulatrice p85 qui garde la sous-unité catalytique p110 inactive. Lorsque la sous-unité p85 interagit avec les complexes phosphotyrosine, la sous-unité p110 va s'activer. Cette dernière forme alors le phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate ou  $PI(3,4,5)P_3$ , à partir de phosphatidylinositol 4,5 biphosphate ( $PIP_2$ ). Ce phospholipide permet à des protéines de signalisation et notamment l'Akt (ou protéine kinase B) de se fixer à la membrane cellulaire. Cette sérine/thréonine kinase est ensuite activée par la phosphoinositide-dépendant kinase 1 (PDK-1) qui est également une sérine-thréonine kinase qui se fixe au  $PI(3,4,5)P_3$ . L'Akt stimule des facteurs de la transcription, des régulateurs de l'apoptose et d'autres sérine/thréonines kinases telle que la glycogène synthase kinase 3 pouvant expliquer les effets de la GH sur la glycémie. La  $PI_3$ -kinase est ensuite désactivée par la déphosphorylation de son phospholipide membranaire d'ancrage, le  $PI(3,4,5)P_3$ . [12].

### 5.2.2.3 Les effets de l'hormone de croissance

La GH a un rôle anabolique en provoquant, comme son nom l'indique, la croissance des os et des tissus. Cependant, elle exerce également un rôle métabolique sur 3 substrats. [134].

Premièrement, elle est impliquée dans le métabolisme des lipides en favorisant la lipolyse qui est un processus transformant les acides gras en acétyl-CoA. Ce dernier étant utilisé comme source d'énergie au détriment du glucose et des protéines. Par conséquent, la GH entraîne une diminution de la masse grasse. Ce phénomène serait dû à une activation de la lipase hormono-dépendante. En effet, la GH agirait indirectement en augmentant la sécrétion d'hormones telles que l'adrénaline, la noradrénaline et le glucagon qui influencent la vitesse de lipolyse. De plus elle augmenterait la sensibilité ou la réponse des tissus adipeux à ces hormones. [134].



Ensuite, elle a un impact sur le métabolisme du glucose. En effet, elle augmente la glycémie en diminuant son utilisation à des fins énergétiques étant donné qu'elle privilégie celle des acides gras, et en augmentant sa synthèse et sa libération par le foie. De plus, elle réduit la captation cellulaire du glucose notamment en inhibant l'action de l'insuline en induisant une insulino-résistance du fait de la lipolyse. En revanche, elle augmente le glycogène cellulaire. Cela est le résultat d'une augmentation de l'insulinémie qui va augmenter la glycogénogénèse et de la quantité importante d'acétyl-CoA qui inhibe la dégradation du glucose et du glycogène. Le glycogène va atteindre le seuil de saturation produisant une hyperglycémie en empêchant la captation et l'utilisation du glucose. Tous ces phénomènes aboutissent à un effet diabétogène de la GH. [134].

Enfin, elle influence le métabolisme des protéines en augmentant le transport intracellulaire des acides aminés qui seront utilisés pour former les protéines. Elle stimule également la synthèse protéique en agissant sur les ribosomes, et limite le catabolisme protéique en favorisant l'utilisation des acides gras pour produire de l'énergie. Finalement, la GH augmente la masse maigre. [134].

Des modifications de la morphologie et des fonctions cardiaques ont été recensées chez des personnes ayant un excès de GH endogène en raison d'une tumeur ou dans un contexte d'acromégalie. Ce phénomène a également été observé lors du traitement par GH dans le cadre d'une déficience en GH, mais aussi chez des volontaires sains ayant reçu pendant 4 semaines une dose quotidienne proche de celle utilisée dans le ST (0,06 mg/kg). Ce dernier pouvant se manifester par des atteintes cardiaques, une étude a été menée afin d'évaluer l'impact de la GH recombinante sur le cœur des patientes turnériennes. Pour cela, des échocardiographies ont été réalisées et comparées entre 2 groupes. Le premier est constitué de 67 patientes ayant reçu un traitement par GH à la dose de 0,05 mg/kg pendant plusieurs années (en moyenne 4 à 5 ans). Le second comprend 19 patientes n'ayant pas reçu de GH. Le groupe traité a une taille moyenne plus élevée et par conséquent un cœur ayant des dimensions plus importantes par rapport au groupe non traité. Cependant si l'on adapte les dimensions cardiaques à la surface corporelle, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes. Ainsi des doses pharmacologiques de GH ne conduisent pas à une croissance anormale et à une hypertrophie du cœur chez les patientes turnériennes. [105].

Sur le même principe, une autre étude a évalué par IRM l'effet de la GH sur le diamètre de l'aorte ascendante et descendante des patientes. Celle-ci a permis de conclure que le diamètre aortique est également proportionnel à leur taille, et que le traitement n'entraîne aucune atteinte de la structure de l'aorte. [22].

Ainsi, la GH utilisée dans le cadre d'un ST ne présente pas d'effets indésirables sur le système cardiovasculaire, du moins sur le temps de l'étude. Un suivi des effets sur le long terme est donc nécessaire. [22].

La GH a aussi une action sur la fonction vocale. En effet, elle réduit les problèmes vocaux et l'articulation à l'âge adulte. Il a été supposé que le traitement permet une croissance du larynx qui atteint une taille normale conduisant à une normalisation de la fréquence vocale. [7].

#### 5.2.2.4 L'hormone de croissance endogène dans le syndrome de Turner

Des études ont été menées afin de déterminer s'il existe une diminution de la sécrétion de GH dans le ST. Les différents résultats sont contradictoires concluant dans certains cas à un déficit, et dans la majorité des cas à un taux normal de GH par rapport à une population témoin. Cependant, la GH a un effet bénéfique sur la taille finale des patientes, mais avec tout de même une réponse au traitement variable d'un individu à l'autre. En effet, différents facteurs interviennent tel que l'âge et la taille au début du traitement ou la dose injectée. Le retard de croissance dans le ST ne serait donc pas dû à une insuffisance en GH mais aux anomalies du tissu osseux associé à une sensibilité cellulaire diminuée à la GH. En effet, physiologiquement, l'IGF-1 hépatique va stimuler la formation de 6 types d'IGFBP (insuline-like growth facteur binding protein). Cette protéine forme un complexe avec l'IGF-1 diminuant par conséquent sa biodisponibilité et donc son activité. Or dans le ST, le taux d'IGFBP de type 3 est augmenté par rapport à la population générale. [140].

#### 5.2.3 Protocole de traitement et suivi

En France, la HAS préconise de débiter le traitement lorsque le retard statural atteint -2 DS. [66]. Il est administré à la dose de 0,045 à 0,067 mg/kg/jour en fonction des spécialités (**Annexe 5**). Il est ensuite arrêté lorsque la vitesse de croissance devient inférieure à 2 cm/an. [66].

Avant l'instauration du traitement un bilan est réalisé comprenant [66] :

- Un examen ORL
- Un dosage de l'IGF-1
- Une glycémie à jeun associée éventuellement à une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)
- Un âge osseux

Par la suite, afin de vérifier que la dose de GH est adaptée, le taux d'IGF-1 est mesuré tous les 6 à 12 mois. Si celui-ci reste élevé pendant plus de 6 mois, la dose de GH administrée devra être diminuée. De plus, un âge osseux sera réalisé tous les 2 à 3 ans avant la période prépubertaire et tous les deux

ans voire tous les ans au cours de la période pubertaire. De même, pour évaluer la tolérance au traitement, une glycémie à jeun pouvant être complétée par une HbA1c est effectuée tous les ans. [66]. En cas de réponse insatisfaisante au traitement, il est important de vérifier la bonne observance du traitement ainsi que la technique d'injection. Il est également nécessaire de dépister une hypothyroïdie, une éventuelle MII [66] ou une maladie coéliquaue qui entraîne un retard de croissance par rapport à la courbe de référence des patientes atteintes du ST [21].

#### 5.2.4 Les résultats du traitement par hormone de croissance

Pour évaluer les effets du traitement par la GH sur la taille finale, il est nécessaire d'avoir une référence. Pour cela, il est courant de calculer la taille cible selon la formule suivante :

$$Taille\ cible\ (cm) = \frac{Taille\ du\ père\ (cm) + Taille\ de\ la\ mère\ (cm)}{2} - 6,5$$

Elle correspond à la taille que la patiente devrait atteindre en tenant compte uniquement des facteurs génétiques. Cependant, cette valeur est approximative et elle ininterprétable si l'écart entre la taille des 2 parents est important. Elle est donc associée à la taille en DS qui est déterminée par le report de la taille en fonction de l'âge sur la courbe de croissance de référence des filles. 95% des filles sans problème de santé ont une taille comprise entre - 2 DS et + 2 DS respectivement proche du 3<sup>ème</sup> et 97<sup>ème</sup> percentile. Autrement dit, environ 3% des filles ont une taille inférieure à - 2 DS et 97 % ont une taille inférieure à + 2 DS. Cette courbe étant réalisée à partir de la taille moyenne au sein de la population générale, elle ne permet pas de prédire la taille finale dans le cadre du ST. [25]. Ainsi, A. J. Lyon et son équipe ont établi une courbe de référence pour les filles atteintes du ST à partir de 4 séries de patientes européennes. [100]. Une étude française a démontré que la taille finale des patientes n'ayant reçu aucun traitement par GH était plus proche de celle prédite par la technique de Lyon que de la taille cible. [32].

Les patientes françaises non traitées ont une taille finale moyenne de 142,5 cm. Une étude canadienne menée dans différents pays, publiée en 2005, a établi que l'administration d'une dose de 0,30 mg/kg/semaine pendant 5,7 ans permet de gagner environ 7,3 cm en moyenne. Ainsi, le traitement permet aux patientes françaises d'atteindre la taille de 150 cm.

Une analyse de la croissance a été effectuée chez 41 patientes qui ont, en moyenne, commencé le traitement à l'âge de 8 ans sur une période d'environ 4 ans. Celle-ci a révélé que la vitesse de croissance a quasiment doublé la première année grâce à l'administration d'une dose moyenne de 0,19 mg/kg/semaine. En effet, elle est passée de 3,5 à 6 cm/an. Cependant, la croissance a tendance à ralentir avec le temps passant à 4,3 cm/an après 5 ans de traitement. Cette vitesse restant tout de même supérieure à celle avant l'initiation du traitement. [123].

Afin de compenser ce ralentissement, l'augmentation progressive de la dose a été suggérée. Ainsi, un protocole a été étudié. Celui-ci consistait à débiter le traitement par l'administration d'une dose de 0,7 UI/kg/semaine, et de l'augmenter par palier de 0,7 UI/kg/semaine jusqu'à la dose maximale de 2,1 UI/kg/semaine dès que la vitesse de croissance passait en dessous du seuil de 200% de la vitesse avant traitement. Le groupe 1 ayant suivi ce schéma (14 patientes) a été comparé au groupe 2 (17 patientes) ayant reçu une dose moyenne fixe de 0,9 UI/kg/semaine. Après 4 ans, il a été constaté un gain de 25,6 cm pour le groupe 1 contre 21,8 cm pour le groupe 2. De même, 83% des patientes du groupe 1 et seulement 29% des patientes du groupe 2 ont atteint la taille de 152 cm. L'adaptation de la dose apporte donc un réel bénéfice mais cela est au détriment de l'initiation du traitement œstrogénique qui est retardée, avec un âge moyen dans cette étude de 15 ans. En effet, afin de ne pas compromettre l'efficacité du traitement par GH, le THS est débuté lorsque la vitesse de croissance passe en dessous d'un certain seuil. L'adaptation de dose permettant de prolonger la durée pendant laquelle cette vitesse est optimale, le THS est débuté plus tardivement. De plus, d'autres paramètres entrent en jeu dans l'efficacité du traitement tels que la taille des parents, mais également l'âge d'initiation du traitement par GH et du THS [34], qui sont corrélés à la durée de traitement [96].

Ainsi, la question de l'instauration du traitement par GH dans les premières années de vie se pose. En effet, il a été estimé que sur le retard total de croissance de 2 à 3 DS, environ 35 à 40% (0,7 à 1,2 DS) seraient acquis avant la naissance et 60 à 65% (1,3 à 1,8) au cours des 3 premières années de vie. Afin d'évaluer le bénéfice et la tolérance, le suivi d'une cohorte de 61 patientes âgées de moins de 4 ans et traitées par 0,035 à 0,05 mg/kg/jour de GH a été organisé mis en place. Il a été conclu que le traitement a permis à 81% des jeunes filles turnériennes d'atteindre une taille normale à l'âge de 6,6 ans et d'avoir un gain de 1,09 DS par rapport au groupe contrôle non traité et cela avec une bonne tolérance. [96].

L'origine du chromosome X intact n'aurait pas d'influence sur la réponse au traitement et sur la taille adulte de la patiente. De plus, la taille dans l'enfance et à l'âge adulte serait corrélée à celle des 2 parents, que le chromosome sain soit d'origine maternelle ou paternelle. Cela s'expliquerait par le fait que le chromosome X n'interviendrait pas dans les variations interindividuelles de la taille qui seraient dues à des gènes situés sur les autosomes. En revanche, le type et le nombre de chromosomes sexuels seraient des facteurs déterminants de la taille humaine, les anomalies du chromosome X entraînant une variation importante de celle-ci. [43].

### **5.2.5 Le rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance**

Sept spécialités sont commercialisées avec une indication dans le ST. Il s'agit des suivantes : Genotonorm<sup>®</sup>, Norditropine<sup>®</sup>, Nutropinaq<sup>®</sup>, Omnitrope<sup>®</sup>, Saizen<sup>®</sup>, Umatrope<sup>®</sup>, Zomacton<sup>®</sup>. (Annexe 4). Ce sont des protéines recombinantes obtenues par génie génétique et sont identiques à la GH

humaine. Elles sont appelées somatropine alors que la somatotropine correspond à la GH naturelle. Leur invention en 1985 a révolutionné le traitement par GH. En effet, jusqu'en 1987, celle-ci était extraite de l'hypophyse de cadavres sous le contrôle de l'association France-Hypophyse. Cependant la quantité obtenue étant faible, ses indications étaient limitées. De plus, il existait un risque important de contamination et la GH extractive a ainsi été incriminée dans l'apparition de cas de maladie de Creutzfeld-Jacob, les premiers cas ayant été recensés en 1985. [69].

Si jusqu'en 1996 sa prescription nécessitait la présentation d'un dossier devant une commission nationale d'experts médicaux, depuis 1997 elle est disponible en hôpital et en officine. [68]. Ainsi, le pharmacien a un rôle à jouer lors de la délivrance de la GH, notamment celui d'informer la patiente sur les différents aspects du traitement.

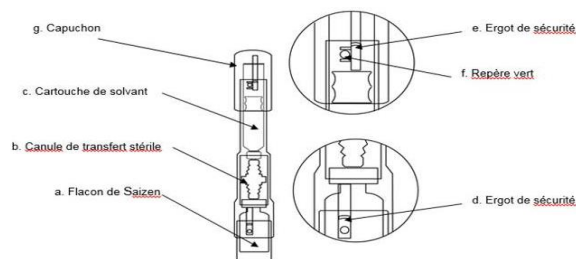
### 5.2.5.1 Les différents dispositifs

#### La cartouche :

Celle-ci contient la GH sous forme de poudre qui est remis en solution avec un solvant séparé qui est présent dans la même boîte.

Dans le cas d'une cartouche simple, le solvant est dans une seringue pré-remplie. La reconstitution se fera par l'injection du solvant dans la cartouche. Ce système est appliqué aux spécialités Umatrop® et Zomacton®.

Il existe également le dispositif Clickeasy pour la spécialité Saizen®. Celui-ci est un dispositif destiné à faciliter la reconstitution.

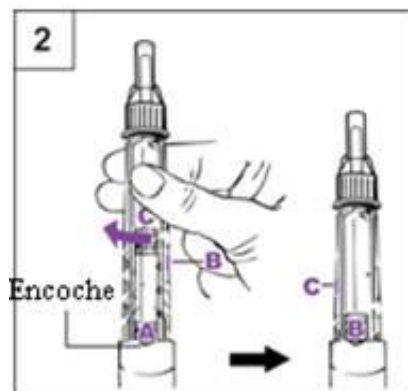


**Figure 9 :** Dispositif click easy d'après [11].

Il faut que la patiente pose le dispositif avec le flacon sur la table. Ensuite elle appuie sur le bouchon jusqu'à ressentir une résistance afin de casser l'ergot de sécurité. Puis elle tourne le capuchon jusqu'à ce que le repère vert soit dans la fente verticale. Après elle appuie à nouveau lentement sur le capuchon afin de transférer le solvant dans le flacon sans provoquer la formation de mousse, et cela jusqu'à l'obtention d'une nouvelle résistance. La patiente veillera à ce que la totalité du solvant ait été transférée et elle tournera le dispositif jusqu'à ce que la totalité de la poudre soit dissoute. L'étape

suivante consiste à retourner le dispositif en mettant le flacon vers le haut, et de tirer lentement sur le capuchon afin que la solution reconstituée soit transférée dans la cartouche. S'il reste plus d'1 ou 2 gouttes de solution dans la cartouche, il est nécessaire de repousser lentement le capuchon pour qu'une partie de la solution reparte dans le flacon, puis de retirer le capuchon pour que la solution retourne dans la cartouche. L'air qui s'est éventuellement introduit lors de la manipulation sera éliminé en poussant lentement sur le capuchon jusqu'à sa disparition, le dispositif étant toujours dans la même position. Enfin, le capuchon est enlevé en le dévissant et la cartouche peut être retirée du dispositif. Une étiquette blanche est présente sur la cartouche et peut être retirée à l'aide d'une languette, laissant place ainsi à une étiquette transparente où peut être écrit la date de reconstitution. [11].

Dans le cas d'une cartouche à double compartiment, le solvant est contenu dans la partie arrière et la poudre dans la partie avant. Les 2 parties de la cartouche sont séparées par un piston. Pour reconstituer la solution il faut dans un premier temps visser l'aiguille sur l'embout du porte cartouche. Ensuite, en tenant le stylo avec l'encoche (A) face à elle, la patiente doit tourner la cartouche jusqu'à ce que la partie B soit dans l'encoche. La solution est ensuite homogénéisée par retournement successif. Ce principe est utilisé pour toutes les spécialités Génotonorm<sup>®</sup> (y compris GoQuick<sup>®</sup> et MiniQuick<sup>®</sup>).



**Figure 10 :** La reconstitution de la solution avec une cartouche double compartiment d'après [10].

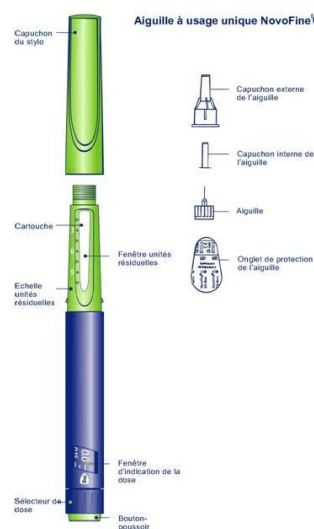
La cartouche peut également contenir la GH déjà sous forme de solution. Peuvent être citées en exemple les spécialités Norditropine<sup>®</sup> (Simplex<sup>®</sup> et Nordiflex<sup>®</sup>), Nutropinaq<sup>®</sup>, Omnitrope<sup>®</sup> et Saizen<sup>®</sup>.

Une cartouche peut être conçue pour réaliser plusieurs injections (multidoses), ce qui est le cas de toutes les spécialités à l'exception du Génotonorme miniquick<sup>®</sup> qui est prévu pour une seule administration (forme unidose).

## Le stylo :

Il existe deux catégories de stylo :

- Les stylos réutilisables : dans ce cas, seules les cartouches sont à renouveler. Selon les spécialités, le stylo peut être adapté que pour un dosage précis. Ce stylo peut être de 2 types :
  - Le stylo avec aiguille à usage unique
  - Le stylo sans aiguille ou transjecteur : un ressort contenu dans le stylo va exercer une pression importante. Celle-ci permet au volume de solution souhaité de passer à travers une micro-ouverture située à l'extrémité de la tête d'injection. La force exercée par le ressort sera assez importante pour que la solution traverse la peau et atteigne le tissu sous-cutané.
- Les stylos jetables : ils contiennent déjà la cartouche fixée. Ils sont qualifiés de pré-remplis (**figure 10**).



**Figure 11:** Stylo jetable Nordiflex d'après [8].

### 5.2.5.2 La conservation

La première est le mode de conservation (**Annexe 4**). En effet la GH, sauf exception, se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8°C dans son emballage extérieur d'origine pour le protéger de la lumière. Le produit ne doit pas subir de congélation qui le dégraderait. Dans la plupart des cas, après la première utilisation ou le cas échéant après la reconstitution, le médicament doit être conservé au maximum 28 jours entre 2 et 8°C. Il doit être placé au milieu du réfrigérateur où la température est la plus constante. Il sera mis à distance des parois et des aliments. En revanche, il ne doit en aucun cas être placé dans la porte ou le bac à légumes qui sont des endroits soumis à des variations de température lors de

l'ouverture du réfrigérateur.

Afin de ne pas rompre la chaîne du froid, le pharmacien fournira à la patiente une pochette de transport. Il lui conseillera ainsi de rentrer directement, et de ne pas mettre les médicaments au soleil notamment dans la voiture.

Lors d'un voyage en voiture, il existe deux possibilités de garder la GH à la bonne température. La première est l'utilisation d'un sac isotherme contenant des packs de glace qui ne doivent pas être en contact direct avec le médicament. La deuxième est la glacière qui se branche à l'allume cigare. Se le trajet se fait en avion, il est nécessaire de garder le traitement en cabine étant donné qu'il existe un risque de gel dans la soute. S'il est difficile de conserver la GH entre +2°C et +8°C au cours du séjour, il peut être judicieux de prescrire le Génotonorm miniquick®. En effet, cette spécialité se conserve à température ambiante. De plus, étant une forme unidose, il n'y a pas de conservation au frais après reconstitution contrairement aux formes multidoses. [101].

### 5.2.5.3 L'administration

Le deuxième domaine sur lequel des précisions sont nécessaires est l'administration. 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 lipoatrophie. 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 des bras, du ventre au-delà d'un périmètre de 5 cm autour du nombril, dans les cuisses et le quart supérieur externe des fesses (**Annexe 6**).

L'injection est un geste complexe, il est donc utile d'en expliquer les différentes étapes [48] :

- Sortir le stylo 15 minutes avant l'injection pour éviter la douleur provoquée par le passage du liquide froid.
- Se laver les mains à l'eau et au savon.
- Effectuer la reconstitution éventuelle.
- 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. Sinon ne pas injecter le médicament.
- Désinfecter le joint en caoutchouc de la cartouche à l'aide d'une compresse stérile imbibée d'alcool.
- Positionner dans l'axe du stylo et visser complètement une nouvelle aiguille à usage unique avec son capuchon extérieur sur la cartouche.
- Retirer la protection extérieure et intérieure de l'aiguille.



- Tourner une seule fois la molette sélectionnant la dose. Tenir le stylo injecteur verticalement, et tapoter doucement pour faire remonter les éventuelles bulles d'air. Appuyer sur le bouton poussoir jusqu'au maximum afin de faire sortir une goutte. Si ce n'est pas le cas, répéter l'opération jusqu'à son obtention.
- Choisir la dose à administrer en tournant la molette.
- Désinfecter la peau au niveau du site d'injection avec une compresse stérile imbibée d'alcool.
- Pour injecter, il est possible d'effectuer un pli cutané pour éviter les injections intramusculaires. Il faut ensuite insérer l'aiguille dans la peau perpendiculairement au site d'injection, enfoncer le bouton poussoir au maximum et attendre 10 secondes avant de retirer le stylo. Pour éviter la perte de produit, il faut effectuer le retrait lentement pour laisser la base de la peau se refermer et relâcher le pli cutané simultanément.
- Dévisser l'aiguille à l'aide de son capuchon extérieur.
- Jeter l'aiguille dans le conteneur DASRI (Déchet Associé au Soins à Risque infectieux).

Les DASRIs et les stylos injecteurs usagés seront rapportés à la pharmacie pour suivre un circuit de destruction spécifique aux médicaments.

#### 5.2.5.4 L'observance

Ensuite, le pharmacien a un rôle à jouer dans l'observance. En effet, il peut conseiller à la patiente de ritualiser l'injection en la faisant au moment du coucher par exemple. Cela est possible étant donné que l'hormone de croissance n'est pas un médicament nécessitant une extrême régularité dans l'horaire d'administration. Afin de favoriser l'observance, des dispositifs ont été mis en place comme le cache aiguille ou bien le stylo transjecteur qui permet de limiter la peur de l'injection. Il existe également le système électronique Easypod connect<sup>®</sup> utilisable avec la spécialité Saizen<sup>®</sup>. Celui-ci, en plus de cacher l'aiguille, permet d'envoyer des messages de rappel sur le téléphone portable ou par mail. Il automatise l'injection en programmant la dose à administrer, la profondeur de l'aiguille, la vitesse et le temps d'injection. Il mémorise également les dates et les heures des administrations qui sont ensuite envoyés à l'endocrinologue grâce au logiciel fourni. Ce dernier connaîtra ainsi l'efficacité réelle du traitement lui permettant, par conséquent, d'adapter les doses.

#### 5.2.5.5 La survenue d'effets indésirables

Enfin, en tant que spécialiste du médicament, il est important de rester vigilant vis-à-vis de la survenue d'effets indésirables, et le cas échéant effectuer la déclaration au centre régional de pharmacovigilance ou à l'Agence Nationale de la Santé et du Médicament (ANSM). En effet, lors d'un traitement chronique par hormone de croissance, il peut survenir une atteinte de différents organes [137] :

## Réactions au site d'injection

- **Le système musculosquelettique :**
  - douleurs articulaires,
  - rigidité musculo-squelettique
  - Epiphysiolyse de la hanche : c'est un glissement de la tête du fémur par rapport à son col en raison de la destruction du cartilage situé entre ces deux zones. Elle est favorisée par le surpoids et par des troubles endocriniens. Une douleur au niveau de la hanche ou du genou pouvant être à l'origine d'une boiterie doit orienter vers la réalisation d'une radiographie.
  - Aggravation d'une scoliose
- **Le système nerveux :**
  - possible survenue, notamment lors des premières semaines de traitement, d'une hypertension intracrânienne bénigne. Celle-ci se manifeste par des maux de têtes, des nausées, vomissements et des troubles visuels. Elle est diagnostiquée lors d'une consultation d'ophtalmologie par la mise en évidence d'un œdème papillaire, autrement dit de la naissance du nerf optique. Le cas échéant, le traitement est arrêté temporairement puis réinstauré à dose progressive avec une vigilance particulière à la survenue des symptômes.
  - Des cas de paresthésies (fourmillements, picotements) ont été recensés.
- **Le système endocrinien**
  - L'hormone de croissance réduit l'expression des récepteurs nucléaires à l'hormone thyroïdienne TR  $\alpha 1$  et  $\beta 1$ . Ainsi, l'action périphérique de l'hormone thyroïdienne (HT) est diminuée. De plus, elle augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3. Si le taux de T4 libre reste dans la norme pour le sujet sain, sa diminution peut révéler une hypothyroïdie infraclinique. [133].
  - Diabète de type II
  - Cortisolémie diminuée
- **Le système ORL**
  - Augmentation de la fréquence des otites. Il est donc recommander de consulter un spécialiste ORL avant l'instauration du traitement.

Le pharmacien devra également informer les patientes sportives que l'hormone de croissance est un médicament dopant. Elle appartient à la classe E (hormones peptidiques, substances mimétiques et analogues) des substances interdites du code antidopage du mouvement olympique et par le ministère

de la Jeunesse et des Sports français. En effet, l'hormone de croissance est utilisée par certains sportifs afin d'augmenter le volume et la force musculaire ainsi que pour réduire la masse graisseuse. De plus, elle permettrait de renforcer les tendons et de réduire le temps de récupération du fait de la réduction de la protéolyse. [117].

## 5.3 Le traitement hormonal substitutif

### 5.3.1 Physiologie du cycle menstruel

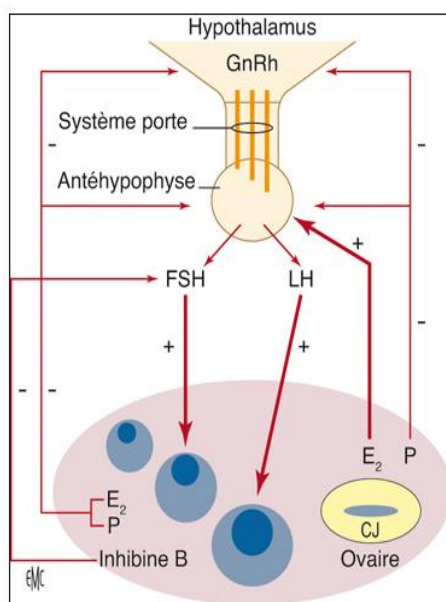
Les phénomènes hormonaux qui régissent le cycle menstruel de la femme sont sous le contrôle d'un système complexe à plusieurs niveaux appelé l'axe gonadotrope. [124].

#### 5.3.1.1 L'axe gonadotrope

Le premier étage est l'hypothalamus qui va synthétiser une hormone appelée gonadolibérine (GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone). Celle-ci est libérée de façon pulsatile par les neurones hypothalamiques dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. [124].

Ainsi, la GnRH est conduite au deuxième niveau de l'axe gonadotrope qui est l'hypophyse. La partie antérieure de cette glande contient des cellules qualifiées de gonadotropes. En effet, ces dernières ont la particularité de posséder à leur surface des récepteurs à la GnRH. La fixation de la GnRH à son récepteur va entraîner la synthèse et la libération par les cellules gonadotropes des gonadotrophines. Celles-ci sont au nombre de deux : la follicle stimulating hormone (FSH) et de la luténizing hormone (LH). [124].

Les gonadotrophines se fixent sur leur récepteur situé au dernier étage de l'axe gonadotrope, à savoir sur le follicule ovarien. Le récepteur de la FSH est situé à la surface des cellules de la granulosa. Le récepteur de la LH est localisé à la surface des cellules de la thèque interne, puis en fin de phase folliculaire également au niveau des cellules de la granulosa. Cette liaison entre la gonadotrophine et son récepteur aboutit à la stéroïdogénèse ovarienne. Le follicule ovarien synthétise de l'œstrogène dont le principal est la 17- $\beta$ -estradiol, mais aussi la progestérone, et en quantité moindre des androgènes ( $\delta$ 4 androstènedione et testostérone). En plus de ces hormones, sont aussi produites de nombreuses glycoprotéines, notamment l'inhibine A et B. Celles-ci exercent un rétrocontrôle négatif préférentiel sur la sécrétion de FSH au niveau des cellules gonadotropes hypophysaire. L'inhibine A est produite par le corps jaune sous l'action de la LH. Quant à l'inhibine B, elle est sécrétée par la granulosa des follicules pré-antraux et antraux précoces sous l'influence de la FSH. [124].



**Figure 5 :**  
Régulations hypothalamiques et hypophysaires de la sécrétion ovarienne et feedback. GnRH : gonadotropin releasing hormone ; FSH : follicle stimulating hormone ; LH : luteinizing hormone ; CJ : corps jaune ; E<sub>2</sub> : estradiol ; P : progesterone. + : action stimulatrice ; - : action inhibitrice.

**Figure 12:** L'axe gonadotrope d'après [107].

### 5.3.1.2 La folliculogénèse

Le stock de follicules qui sera disponible de la puberté à la ménopause commence à se former chez le fœtus dès le quatrième mois de grossesse. Ils sont appelés follicules primordiaux. Sous l'effet de facteurs de croissance intra-ovarien [16], à chaque cycle, environ 500 follicules primordiaux vont entrer en croissance. [107]. Ils vont ainsi passer au stade de follicule pré-antral. Celui-ci constitue la première classe d'une classification qui en comporte huit au total. Elle est basée sur l'aspect morphologique des follicules et le nombre total de cellules de la granulosa dans chaque follicule. Les classes représentent les différentes étapes du développement du follicule ovulatoire (**Annexe 8**). Le stade suivant est le follicule antral. Si jusqu'ici la folliculogénèse était indépendante de facteurs externes à l'ovaire, à ce stade la thèque va se vasculariser grâce à l'acquisition de capillaires. Elle sera par conséquent exposée aux différents facteurs circulant et notamment aux gonadotrophines. C'est à partir de ce moment que la croissance va devenir cyclique sous la dépendance de l'axe gonadotrope. [16].

#### **La phase folliculaire :**

Lors de la phase folliculaire précoce (du 1<sup>er</sup> au 7<sup>ème</sup> jour du cycle), la concentration en FSH va augmenter transitoirement. Cette élévation est qualifiée de « fenêtre FSH ». [124].

Au cours de la phase folliculaire tardive (du 8<sup>ème</sup> au 14<sup>ème</sup> jour du cycle), l'augmentation de la concentration en œstradiol et en inhibine B va provoquer un rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette inhibition va entraîner une diminution de la quantité de FSH, c'est

la fermeture de la « fenêtre FSH ». Ainsi, dès que le taux de FSH passe en dessous du seuil de sensibilité propre à un follicule, ce dernier rentre en atresie. Cependant, le plus grand follicule sain qui présentera par conséquent le plus grand nombre de récepteurs à la FSH, échappe à ce phénomène. Il est appelé follicule pré-ovulatoire ou follicule de De Graaf. [124]. Cela permet de maintenir la dominance d'un seul follicule pré-ovulatoire garantissant la mono-ovulation, les autres follicules subissant l'apoptose. [16].

### **L'ovulation :**

Tout au long de la phase folliculaire, la croissance des follicules entraîne une augmentation progressive du taux d'œstradiol circulant. Cela a pour effet d'augmenter la sensibilité des cellules gonadotrope à la GnRH. De plus, en fin de phase folliculaire, la sécrétion d'œstradiol plus rapide et conséquente, augmente la fréquence de libération de la GnRH. Ce rétrocontrôle positif sur l'axe gonadotrope provoque un pic important de LH, et un pic plus discret de FSH. [124].

### **Phase lutéale :**

Une fois l'ovulation réalisée, la sécrétion de GnRH ralentit permettant de maintenir une sécrétion pulsatile de LH. Ce phénomène a deux objectifs. Le premier est de reconstruire le follicule ovarien qui a subi des dommages lors de l'expulsion de l'ovocyte. Le deuxième est de former le corps jaune. Il va rester en place 14 jours pendant lesquels il va sécréter, sous l'influence de la LH, de la progestérone de l'œstradiol et de l'inhibine A. A l'issue de cette période, le corps jaune se désagrège en l'absence de grossesse. C'est ce que l'on appelle la lutéolyse. La concentration des trois hormones va ainsi diminuer. La baisse du taux d'œstradiol et de l'inhibine A va provoquer l'ouverture de la « fenêtre FSH », et celle de la progestérone va être à l'origine de la menstruation. [124].

#### **5.3.1.3 Le développement mammaire**

A l'heure actuelle, le mécanisme exact du développement mammaire à la puberté (thélarche) n'est pas totalement connu. Si l'implication de l'œstrogène et d'une hormone hypophysaire, la prolactine, est connue, leur action directe n'a jamais été mise en évidence in vitro. Par conséquent, il semblerait que l'œstrogène entrainerait la libération de facteurs de croissance par d'autres tissus permettant la prolifération des cellules de la glande mammaire. Ainsi, a notamment été cité la somatomédine C (ou IGF-1) produite par le foie. Cette hypothèse est soutenue par le fait que sa concentration augmente au cours de la puberté, et que cette élévation ne se produit pas en cas de carence estrogénique. Par cet intermédiaire, l'estrogène serait impliqué dans le développement des canaux galactophores et du tissu de soutien fibro-graisseux. En revanche, celui des compartiments sécréteurs, également appelé unité lobulo-alvéolaire, est sous l'influence de la progestérone. Cette dernière va agir en se fixant à ses récepteurs dont la synthèse est activée par l'estrogène. Il a été démontré que l'action de ces deux

hormones ovariennes nécessite la présence de prolactine dont la concentration double au moment de la puberté. [86]. De plus, elles agiraient en synergie avec la GH, l'insuline et glucocorticoïdes surrénaliens. [135].

### 5.3.2 Le protocole de traitement

Le THS a pour objectif d'obtenir la féminisation des jeunes filles turnériennes, mais aussi d'obtenir une densité minérale osseuse (DMO) normale et de réduire le risque cardiovasculaire. Il est débuté à l'âge pubertaire normal, c'est-à-dire vers l'âge de 12-13 ans et/ou si la patiente présente un âge osseux supérieur ou égal à 11 ans.[66].

Il consiste à administrer des œstrogènes sous forme de 17- $\beta$ -œstradiol. En effet, l'éthinyl-oestradiol n'étant pas commercialisé aux doses prescrites, et présentant des effets métaboliques néfastes, il est moins fréquemment utilisé. Le cas échéant, il devra être remplacé par la 17- $\beta$ -oestradiol à partir de 35-40 ans en raison du risque cardiovasculaire. [66]. De plus, ce choix est également justifié par le fait qu'il est recommandé d'utiliser un œstrogène naturel à dose physiologique, associé à un progestatif au moins 10 jours par mois. En effet, cela permet de ne pas augmenter le risque d'apparition de cancers hormonaux dépendant, notamment celui du sein et de l'endomètre. [126].

Ainsi, 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 qui pourrait compromettre l'efficacité du traitement par GH. C'est pour cela qu'en cas de diagnostic tardif, certains spécialistes préfèrent prescrire l'œstrogène après un an de traitement par somatotropine recombinante. La dose de 17- $\beta$ -œstradiol est ensuite augmentée progressivement tous les 6 mois jusqu'à la dose de 2 mg par jour quand la vitesse de croissance devient inférieure à 2 cm par an. Si au bout de 3 mois le développement mammaire est insuffisant, l'augmentation des doses pourra être plus rapide. De plus, si le diagnostic est effectué après l'âge pubertaire l'œstrogénothérapie peut être réduit à 6 mois. [66].

Après deux voire trois ans maximum d'œstrogénothérapie, un progestatif est introduit en plus du 17- $\beta$ -œstradiol. Cela est possible dès que la dose d'œstrogène atteint 0,8 mg/jour ou dès l'apparition de métrorragie sous 17- $\beta$ -œstradiol. Le progestatif permettra l'obtention des menstruations. Le traitement œstroprogestatif sera poursuivi au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (environs 50 ans). [66].

Pour les patientes présentant un développement pubertaire spontané, la phase d'induction par l'œstrogénothérapie seule ne sera pas réalisée. Cependant, un THS peut être nécessaire s'il y a un arrêt de la progression pubertaire. Chez ces patientes, en raison d'une possibilité de grossesse spontanée, il peut être prescrit une contraception en l'absence des contre-indications habituelles des contraceptifs oraux. [66].

### 5.3.3 Les effets du traitement hormonal substitutif

L'un des principaux objectifs du THS est la féminisation. Celle-ci est évaluée par la classification de Tanner qui consiste en une notation entre 1 et 5 des caractères sexuels secondaires, 1 correspondant à un aspect pré-pubère, et 5 à une puberté terminée. [28]. Cependant, le THS possède également d'autres propriétés.

#### 5.3.3.1 Effets sur la minéralisation osseuse

L'insuffisance ovarienne est responsable d'une ostéoporose dans le ST lié au déficit en œstrogène. Ainsi, l'effet du THS sur la DMO a été étudié. Celle-ci a montré une ostéoporose chez 90% dans le groupe des patientes non traitées, mais aussi dans celui des patientes traitées par de faibles doses d'œstrogène. En revanche, chez les femmes traitées par des doses adultes, la fréquence de l'ostéoporose diminue à 30%. Ainsi, la DMO est corrélée positivement à la dose d'œstrogène. Dans tous les cas, l'instauration ou la poursuite de l'œstrogénothérapie augmente la DMO. Cependant, son amélioration semble être d'autant plus importante que l'âge d'initiation du traitement est faible. De plus, la valeur maximale de la DMO est plus élevée quand l'instauration du traitement est précoce. Par conséquent, l'œstrogénothérapie devrait être débuté avant l'âge de 18 ans. [80]. Aucune différence sur l'amélioration de la DMO n'a été notée entre la forme orale et transdermique mis à part au niveau de la colonne vertébrale où le patch provoquerait une minéralisation plus rapide. [109].

#### 5.3.3.2 Les effets métaboliques

Une étude a comparé les effets métaboliques de l'œstrogène par voie orale et transdermique chez des patientes turnériennes traitée par GH lors de la phase d'initiation de la féminisation. Aucun changement n'a été observé au niveau du métabolisme des protéines, des lipides et des glucides. Il est en est de même pour le fibrinogène qui est un marqueur du risque d'accident cardiovasculaire du fait de son implication dans la thrombose et la formation des plaques d'athérome. De plus, les concentrations d'IGF-1 et d'IGFBP3 restent inchangées, montrant ainsi que l'œstrogène n'interfère pas avec le métabolisme de la GH lors de l'administration d'une dose faible d'œstrogène. Ainsi aucun effet néfaste du traitement n'a été rapporté et cela pour les deux voies d'administration malgré une concentration sanguine d'œstrogène 3 fois plus élevée avec la voie orale. [106].

#### 5.3.3.3 Les effets sur le foie

L'impact de l'œstrogénothérapie sur le foie reste controversé. En effet, certaines études montrent une détérioration des fonctions hépatiques sous œstrogène combiné et éthinyloestradiol. En revanche, une amélioration est notée sous valérate d'œstradiol (ester du 17- $\beta$ -œstradiol), que ce soit par voie orale ou transdermique. [47].

### 5.3.3.4 Le traitement hormonal et le risque de cancers hormono-dépendants

Le risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées sous THS depuis plus de 5 ans est reconnu. Ainsi, il est légitime de se poser la question chez les patientes turnériennes. En effet, le THS dure plusieurs décennies dans le cadre du ST. Ainsi, une équipe hongroise a mené une étude comprenant 62 patientes, toutes sous hormonothérapie substitutive depuis plus de 25 ans. Une mammographie est réalisée à l'âge de 35 ou 40 ans, puis tous les 1 à 2 ans. Aucune anomalie du sein n'a été retrouvée. L'équipe a conclu que le THS n'augmente pas le risque d'apparition d'un cancer du sein chez les patientes turnériennes. Ainsi, elle suppose que sont augmentation chez les femmes ménopausées sous THS impliquerait des facteurs ovariens. [24].

Ainsi, le risque de cancer de l'ovaire, du sein et de l'endomètre n'étant pas augmenté par rapport à la population féminine générale, et le THS étant adapté [126], le dépistage sera identique à celui de la population générale [66]. Une mammographie sera par conséquent réalisée tous les deux ans entre 50 et 74 ans [59], et un frottis cervical tous les 3 ans de 25 à 65 ans après deux frottis normaux effectués à 1 an d'intervalle. [63].

### 5.3.4 Rôle du pharmacien lors de la délivrance

Il existe plusieurs possibilités pour l'administration du THS en fonction de la phase de la féminisation, et du choix de la forme galénique du médicament (**Annexe 7**).

#### **a) La phase d'induction de la puberté**

Elle peut être effectuée par voie orale grâce aux spécialités suivantes : Oromone<sup>®</sup> 1 et 2 mg, Estrofem<sup>®</sup> 1 et 2 mg, Provames<sup>®</sup> 1 et 2 mg, Progynova<sup>®</sup> 1 et 2 mg. Tous ces médicaments se présentent sous forme de comprimé pelliculé. L'inconvénient de ces formes est la difficulté pour obtenir de faibles doses. Ils sont administrés une fois par jour à heure fixe. Si la patiente oublie de prendre un comprimé, celui-ci devra être pris dans les douze heures. Au-delà, celui-ci ne sera pas pris, et le traitement sera poursuivi selon le schéma initial. [136]. Il serait préférable d'effectuer l'administration de la 17- $\beta$ -estradiol le soir par rapport au matin. En effet, il semblerait que l'administration de l'œstrogène le soir avec la GH permettrait d'augmenter le ratio IGF1/IGFBP-3 et d'avoir une concentration plus faible en insuline et glucagon contrairement à l'administration le matin. [110].

L'estradiol peut également être administré sous forme de gel avec le Delidose<sup>®</sup>, l'Estreva<sup>®</sup>, et l'Estrodoze<sup>®</sup>. Le gel est appliqué sur une peau propre non lésée ni irritée, après la toilette, le matin ou le soir sur une surface correspondant à 1 ou 2 fois celle de la main. L'application peut se faire sur l'abdomen ou sur les cuisses. Il est important de préciser à la patiente de varier les sites d'applications,



et de ne pas appliquer le gel au contact des muqueuses, sur le visage et les seins. La pénétration ne nécessite pas de massage, mais il faut laisser sécher quelques minutes avant de mettre des vêtements, et ne pas mettre la surface d'application en contact avec l'eau dans l'heure qui suit. En cas d'oubli, si celui-ci date de moins de 12h, l'application doit être réalisée immédiatement, le traitement étant ensuite poursuivi selon le schéma prévu. Dans le cas contraire, la dose oubliée ne sera pas administrée et la patiente attendra la prochaine application qui sera effectuée à l'heure habituelle. [136].

Enfin elle peut être réalisée par des patchs commercialisés sous les noms de spécialité Demestril<sup>®</sup>, Œsclim<sup>®</sup>, Estrapatch<sup>®</sup>, Femsept<sup>®</sup>, Thais<sup>®</sup>, Thais sept<sup>®</sup>, Vivelledot<sup>®</sup>. Lors de la délivrance, il est important que le pharmacien fournisse un certain nombre d'information permettant de répondre aux éventuelles questions de la patiente concernant l'administration.

### **Comment appliquer le patch ?**

Après le retrait du film protecteur sans toucher la face adhésive, le patch est appliqué par une pression de la main sur toute sa surface. [9].

### **Quand appliquer le patch ?**

Un patch est appliqué une à deux fois par semaine en fonction des spécialités et du dosage. Chaque changement doit être réalisé à la même heure. [136].

### **Où peut-être placé le patch ?**

Le dispositif transdermique est collé sur une peau propre, sèche, et dépourvue de produit cosmétique et de toute lésion ou irritation. Pour éviter que le patch se décolle, il doit être placé sur un site avec une faible pilosité, où les frottements vestimentaires sont limités, et qui ne présente pas de plis cutanés importants. Ainsi, le pharmacien peut conseiller à la patiente de le coller sur l'abdomen, les fesses ou la région lombaire. En revanche, la patiente ne doit surtout pas mettre le dispositif transdermique sur la poitrine. De plus il ne faut pas appliquer le dispositif deux fois de suite au même endroit pour éviter les irritations cutanées. Enfin, l'estradiol étant dégradé par les rayons ultraviolets (UV), le patch doit être placé à l'abri de l'exposition solaire.

### **Le patch peut-il être gardé si l'on est en contact avec l'eau ?**

Le patch étant résistant à l'eau, il peut être gardé lors de la douche ou du bain. Cependant, pour éviter de l'abimer il faut éviter de le savonner. [9].

### **Quoi faire si le patch se décolle ?**

Si le patch se décolle, il est recommandé de le recoller sur la peau sèche si cela est possible. Dans le cas contraire, la patiente peut en placer un nouveau et le retirer à la date initialement prévue, puis reprendre le rythme de changement habituel. [136].

### **Quoi faire en cas d'oubli ?**

En cas d'oubli, la patiente doit appliquer immédiatement le patch puis appliquer le patch suivant à la date initialement prévue puis poursuivre avec le schéma habituel. [136].

### **Comment éliminer le patch usagé ?**

Le patch contenant encore une quantité non négligeable de médicament, il est nécessaire de le plier en deux avec la face adhésive vers l'intérieur. Cela étant fait, le dispositif usagé doit être placé dans l'emballage du patch. Enfin, la patiente se lavera les mains. Les patches usagés seront rapportés à l'officine pour suivre le circuit de destruction spécifique aux médicaments. [9].

#### **b) Phase œstroprogestative**

Après la phase initiale d'œstrogénothérapie, un progestatif est ajouté. Il peut s'agir de la dydrogesterone (Duphaston® 10 mg) à la posologie d'un comprimé matin et soir ou bien de la chlormadinone (Lutéran® 10 mg) à la posologie d'un comprimé par jour. Dans les deux cas, la prise s'effectuera du 14<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour de la phase œstrogénique. Pour améliorer l'observance, le nombre de médicaments peut être réduit en prescrivant un œstroprogestatif associant de l'œstradiol avec de la dydrogesterone (Climaston®) ou bien avec de la medroxyprogesterone (Divina®). Pour les deux spécialités, la posologie est de 1 comprimé par jour. Cependant, le Climaston® se prend de façon continue sans interruption, contrairement au Divina® qui s'administre avec un arrêt de 7 jours entre 2 plaquettes. [66].

## **6 La prise en charge de l'infertilité**

### **6.1 La cryoconservation : un nouvel espoir ?**

Chez les patientes ayant une puberté spontanée, des follicules ovariens ont été observés jusqu'à l'âge de 19 ans. Ils sont d'autant plus nombreux que la patiente est jeune, et qu'elle est porteuse d'une forme mosaïque avec une proportion de cellules 45, X0 faible. De plus, le taux de FSH est inversement proportionnel au nombre de follicules présents. Ainsi, des études sont menées sur la préservation de la fertilité par cryoconservation dans le cadre d'un ST. [76].

### 6.1.1 Généralités

Cela consiste à prélever une partie ou la totalité d'un ovaire. Le cortex ovarien, préalablement séparé de la médullaire, est imprégné d'une substance qualifiée de cryoprotecteur permettant au tissu de survivre à la congélation. Cette dernière se fera lentement contrairement à la décongélation qui se fera rapidement. Lors de la congélation, seuls les follicules primordiaux survivront. Ainsi, pour permettre la fécondation il sera nécessaire de poursuivre leur maturation. Pour cela, 3 techniques sont possibles : la greffe chez une autre espèce (la xénogreffe) et la croissance folliculaire *in vitro* ne sont pas réalisables pour des raisons techniques et éthiques. Actuellement, seule la réimplantation du tissu ovarien chez la patiente (autogreffe) peut être envisagée. [13].

### 6.1.2 Les critères de sélection des patientes

Cependant, la cryoconservation du cortex ovarien reste une solution expérimentale. Elle n'est pas systématiquement proposée aux patientes ayant des ovaires encore fonctionnels en France. [39]. En effet, une équipe française mène une étude à l'échelle nationale sur les paramètres permettant de déterminer les patientes pouvant bénéficier de cette méthode. Ainsi, dans chaque groupe de caryotype est analysée la présence de follicules, et le cas échéant leur densité par mm<sup>3</sup> de tissu ovarien. Ces données seront comparées à la valeur des concentrations sériques de facteurs hormonaux tels que la FSH, l'AMH, l'estradiol, et l'inhibine B. [35]. Dans ce même but, une étude réalisée par une équipe danoise est arrivée à la conclusion qu'une biopsie ovarienne pourrait être proposée aux patientes âgées de 13 à 17 ans, qui est une tranche d'âge permettant de définir la balance bénéfique/risque de la cryoconservation, et d'avoir un nombre suffisant de follicules. Ces jeunes filles devant également présenter un des 3 critères suivants :

- Un forme mosaïque (45, X0/46, XX/47, XXX)
- L'apparition d'une puberté spontanée avec un caryotype 45, X0 ou 45, X0/46, X avec un deuxième X présentant une anomalie structurale.
- Un taux de FSH normal et/ou avec un taux d'AMH supérieur à 2 pmol/L avec ou sans apparition d'une puberté spontanée.

Si ces critères ne sont pas respectés mais que la patiente souhaite tout de même avoir une biopsie ovarienne, l'équipe danoise suggère la réalisation d'une IRM afin de visualiser la présence d'un tissu ovarien. [23].

La réalisation d'une cryoconservation de cortex ovarien nécessite au préalable une consultation d'information et un avis favorable suite à une réunion de concertation pluridisciplinaire. [39].

Si des cryoconservations ont été réalisées, pour le moment aucune naissance n'a été recensée chez

des femmes turnériennes suite à une autogreffe de cortex ovarien. [39]. Il n'existe donc aucune garantie que le greffon reprenne son activité après réimplantation dans le cadre du ST. [35]. En revanche, une grossesse a eu lieu suite à une allogreffe entre deux sœurs jumelles monozygote.

## 6.2 Rapport d'un cas d'allogreffe de tissu ovarien

L'opération a été effectuée en Belgique. Celle-ci a consisté au prélèvement et à la greffe simultanée de cortex ovarien. La receveuse avait une aménorrhée primaire, et la donneuse avait eu 4 grossesses dont 2 ont abouti à une fausse couche et 2 autres à la naissance de deux garçons en bonne santé. Toutes les deux avaient une forme mosaïque. L'analyse cytogénétique des ovaires a montré que la receveuse avait une proportion de cellules 45, X0 de 12%, alors que la donneuse avait une proportion de 23%. Cette différence de fonctionnement ovarien serait due à une séparation inégale des embryons au moment de la formation des cellules souches germinales (qui donneront les ovocytes). Ce phénomène entraîne ainsi un déséquilibre dans le stock folliculaire entre les deux jumelles. La receveuse a poursuivi le traitement hormonal substitutif pendant huit semaines après l'opération. Quatre semaines après l'arrêt du traitement, ses taux plasmatiques d'œstradiol et de FSH étaient normaux. Trois mois après la transplantation, la patiente est tombée naturellement enceinte et a donné naissance à une petite fille avec un caryotype 46, XX. [44].

## 6.3 Le don d'ovocyte

Dans la grande majorité des cas, le seul moyen pour une femme turnérienne d'obtenir une grossesse est de recourir à la procréation médicalement assistée. Elles représentent ainsi environ 10% des demandes de don d'ovocyte. Celui-ci consiste à prélever un ovocyte chez une donneuse dont l'ovulation est stimulée par un traitement, et à procéder à la fécondation in vitro. Parallèlement, l'administration d'œstrogènes est réalisée chez la receveuse pour obtenir une maturation de l'endomètre permettant une fixation de l'embryon. Pour cela, une adaptation du THS pendant un à deux ans est nécessaire. En effet, le ST entraîne une réponse insuffisante de l'endomètre aux doses standard prescrites pour la préparation endométriale. Cette dernière entraînant un taux de grossesse identique aux autres indications mais avec un taux de fausse-couche atteignant 40 à 60%. Ces avortements spontanés seraient dus à une hypoplasie et une hypovascularisation de l'endomètre. [111].

La préparation endométriale par une dose suffisante d'œstrogènes permet ainsi un taux de grossesse identique à ceux obtenus dans les autres indications, tout en ayant un risque de fausse couche équivalent. Cependant, une grossesse chez une patiente atteinte du ST expose à des complications obstétricales pouvant être fatales pour la mère et l'enfant. [111].

#### 6.4 Les risques de complications obstétricales

Les plus redoutées sont celles touchant le système cardiovasculaires avec la dilatation, la dissection et la rupture aortique chez la mère. Celles-ci sont favorisées par les malformations cardiaques congénitales, l'HTA et l'obésité. Les femmes turnériennes nécessitent donc une surveillance par un cardiologue avant et tout au long de la grossesse, et cela même si l'examen est normal avant le don d'ovocyte. En effet, le risque de décès par dissection aortique au cours de la grossesse serait d'au moins 2%, soit 100 fois plus élevé que dans la population générale. De plus la moitié des accidents aortiques ont lieu au cours du troisième trimestre ou en post-partum. [111]. Cela s'explique par des changements hémodynamiques physiologiques qui se produisent au cours de la grossesse. En effet, les œstrogènes vont activer le système rénine-angiotensine-aldostérone à l'origine d'une rétention hydro-sodée. Il en résulte une augmentation du volume plasmatique. [99]. De plus, le débit cardiaque va augmenter de 50% au cours des 9 mois. Au début de grossesse elle est due à une augmentation du volume d'éjection. Celle-ci est la conséquence d'une diminution de la résistance périphérique et de la pression artérielle [79] en raison d'une vasodilatation provoquée par la progestérone [99]. En revanche, en fin de grossesse les causes majoritaires sont l'hypervolémie et l'accélération de la fréquence cardiaque [79] provoquée par les œstrogènes [99]. L'augmentation du débit cardiaque sera encore plus importante au moment de l'accouchement non seulement du fait de l'augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection mais aussi de l'anxiété et de la douleur. Par conséquent la césarienne et les techniques anesthésiques permettent de limiter l'élévation de la pression artérielle. Au moment de la naissance, la veine cave n'est plus comprimée par le fœtus, et le sang de l'utérus repart dans la circulation systémique. Ainsi, la pression de remplissage, le volume d'éjection et le débit cardiaque vont encore augmenter. [7].

Les femmes turnériennes ont un risque accru d'HTA gravidique. En effet, elles sont susceptibles d'avoir des anomalies rénales prédisposant à l'HTA. De plus, la grossesse est généralement développée à un âge plus avancé que dans la population générale et elles sont, pour la majorité, primipares. Enfin, le don d'ovocyte constitue un facteur de risque pouvant provoquer une HTA. En effet, l'HTA gravidique est plus fréquente dans le cas d'un don d'ovocyte que lors d'une grossesse spontanée, et cela quelle qu'en soit l'indication. [111].

Le ST est caractérisé par des anomalies osseuses qui sont souvent à l'origine d'une disproportion fœto-pelvienne. C'est une incompatibilité entre le volume fœtal et celui du bassin osseux maternel. Par conséquent, le taux d'accouchement par césarienne dans un contexte de ST est proche de 100%. [111].

De plus, le ST augmentant le risque d'hépatopathie, d'hypothyroïdie et de diabète, ces troubles pourraient être à l'origine de complications au cours de la grossesse. Il est donc nécessaire d'en faire

le dépistage avant la conception. [111].

Toutes ces complications ont amené à recommander le transfert d'un embryon unique pour éviter les risques supplémentaires que pourrait représenter une grossesse multiple, notamment la décompensation hypertensive. De plus, à la suite du décès par dissection aortique de 2 patientes turnériennes au cours de leur grossesse après un don d'ovocyte, l'agence de biomédecine a demandé l'expertise du CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France). Cette collaboration a conduit à la rédaction, en 2009, de recommandations pour une prise en charge optimale des grossesses dans un contexte de ST. [111].

## **7 La prise en charge des autres atteintes**

### **7.1 Le Lymphoedème**

Le pharmacien pourra informer la patiente de la possibilité de réaliser des séances de drainage manuel par un kinésithérapeute. [66].

Le médecin pourra également prescrire une contention par un bandage peu élastique la nuit et le port de chaussettes ou de bas de contention le jour [66]. Dans ce cas, le pharmacien devra conseiller sur la mise en place de ces dispositifs :

- Tout d'abord la patiente devra enlever les bagues ou mettre des gants pour éviter d'effiler le tissu ce qui entraînerait une perte de son efficacité.
- Introduire la main à l'intérieur du bas et saisir le talon.
- Retourner le bas jusqu'au talon.
- Saisir la partie double au niveau des orteils et enfiler le bas jusqu'à la cheville
- Saisir à nouveau la partie double au niveau de la cheville puis le retourner progressivement jusqu'au point de repère pour la prise de mesure en haut de la cuisse.
- Libérer les orteils en tirant sur le bout du bas.
- Lisser avec la main en cas de plis.

Le mieux est de les mettre le matin avant le lever, la station debout entraînant une augmentation de volume des jambes par la stase du liquide lymphatique.

Quant à l'entretien des bas, il est important que le pharmacien précise de laver les bas après chaque utilisation pour des raisons d'hygiène, mais aussi pour rétablir la compression qui diminue légèrement par son extension sur la jambe. En effet, le lavage permet de rétablir la forme initiale du tissu. Il peut être lavé à la main ou bien à la machine à laver à 40°C. Dans la dernière option, les mettre à l'envers. Cela a pour objectif d'éviter que les bandes adhésives anti-glisse se collent et referme le bas empêchant le bon lavage. Il est également recommandé de le placer dans un filet le protégeant ainsi des risques

d'accros et d'abrasion par frottement avec le tambour de la machine. Il ne faut pas utiliser d'adoucissant qui bouche les pores du tissu et colle les fibres empêchant de ce fait une compression optimale.

Pour le séchage, enrouler les bas mouillés dans une serviette, retirer le maximum d'humidité et les étendre jusqu'au lendemain.

Généralement le médecin prescrit deux bas de contention pour permettre l'utilisation de l'une pendant le séchage de l'autre. La prescription sera reconduite tous les 6 mois sur une ordonnance bizonne. En effet, les bas de contention font partie des actes et prestations d'affection de longue durée en cas de lymphœdème dans un contexte de ST.

Lors de la délivrance de l'ordonnance, le pharmacien devra définir la taille du bas. Pour cela il effectuera 3 mesures :

- le tour de cheville à son niveau le plus fin, c'est-à-dire environ 2 cm au-dessus de la malléole.
- Le tour de cuisse à son niveau le plus fort. Celui-ci est situé environ 5 cm en dessous du pli formé par le muscle fessier.
- La hauteur entre le sol et le point de repère permettant de mesurer le tour de cuisse. Afin d'obtenir la mesure la plus précise possible, celle-ci sera prise sur la face interne de la jambe étant donné qu'elle présente moins de courbe que la face externe.

Pour faciliter la prise de mesure, il est recommandé que la patiente soit située de profil afin que le pharmacien ait une meilleure vision de la silhouette facilitant ainsi la localisation des points de repère.

## **7.2 Le système cardiovasculaire**

### **7.2.1 Les anomalies cardiovasculaires**

#### **7.2.1.1 Anomalie morphologique**

Lors du diagnostic du ST, il est recommandé d'effectuer une consultation avec un cardiologue afin d'effectuer un examen cardiovasculaire complet comprenant une auscultation ainsi que la mesure de la pression artérielle et des pouls périphériques. Une échographie cardiaque sera réalisée systématiquement vers l'âge de 16 ans. Elle sera ensuite effectuée tous les 5 ans. En cas de facteur de risque de dilatation de l'aorte, l'échographie sera réalisée plus précocement et de façon plus rapproché, à savoir tous les ans. Une IRM (imagerie par résonance magnétique) de l'aorte peut être demandée dans certaines situations (la non visualisation de la totalité de l'aorte, un doute échographique ou le suivi d'une dilatation par exemple). Une intervention chirurgicale (remplacement prothétique de l'aorte proximale) peut être envisagée en fonction du diamètre aortique maximal ou s'il y a

augmentation du diamètre aortique de plus de 10% par an. [66].

Il existe des publications sur l'utilisation des bêtabloquants pour la prévention de la dilatation aortique. Cependant, ces études concernent des patients atteints d'un syndrome de Marfan qui correspond à une anomalie systémique du tissu conjonctif d'origine génétique, provoquant notamment un risque accru de dissection aortique. Ainsi, du fait de l'absence de données dans le cadre d'un ST, il n'est pas conseillé d'administrer un bêtabloquant si la pression artérielle est normale. De plus, en fonction de la situation clinique de la patiente et de son évolution, le cardiologue décidera du traitement à instaurer. [66].

### 7.2.1.2 Les anomalies électriques

Un ECG sera réalisé et en cas d'allongement de l'espace QT, il sera nécessaire de préciser les médicaments qui sont contre-indiqués. Une liste sera fournie par le cardiologue. [66]. Le pharmacien contrôlera l'absence de médicaments contre-indiqués non seulement lors de la dispensation des ordonnances, mais aussi en cas d'automédication.

### 7.2.1.3 L'antibioprophylaxie

Si une anomalie valvulaire est détectée, une antibioprophylaxie devra être prescrite afin d'éviter la survenue d'une endocardite lors des actes médicaux à risque tels que des soins dentaires ou chirurgicaux. [66].

Dans le cas d'une intervention dentaire, elle sera effectuée uniquement dans certaines situations [55] :

**Tableau 3:** Interventions dentaire nécessitant ou non une antibioprophylaxie d'après [55].

|   |   |
|---|---|
| <b>Antibioprophylaxie nécessaire</b>              | Intervention au niveau de la région gingivale ou périapicale de la dent                     |
|   | Perforation de la muqueuse buccale.   |
| <b>Antibioprophylaxie non recommandée</b>         | Anesthésie locale dans les tissus non infectés  |
|   | Traitement d'une carie superficielle  |
|   | Retrait de sutures  |
|   | La mise en place ou l'ajustement d'une prothèse, d'un appareil orthodontique, ou des bagues |
|   | Panoramique dentaire  |
|   | La perte des dents de lait  |
| Traumatisme de la lèvre ou de la muqueuse buccale |   |



Elle consiste en l'administration par voie orale ou intraveineuse (IV) d'une dose unique d'un antibiotique efficace sur les streptocoques, 30 à 60 minutes avant les soins. [55]. Les molécules suivantes sont ainsi utilisées lors des soins dentaires :

**Tableau 4 :** Antibiotiques utilisés pour l'antibioprophylaxie d'une intervention dentaire d'après [55].

| Situation   | Antibiotique                              | Adulte | Enfant   |
|---|---|--------|----------|
| Pas d'allergies aux pénicillines ou ampicillines      | Amoxicilline ou ampicilline (orale ou IV) | 2 g    | 60 mg/kg |
| Alternatives  | Cefalexine IV                             | 2 g    | 50 mg/kg |
|   | Cefazoline ou ceftriaxone IV              | 1 g    | 50 mg/kg |
| En cas d'allergie aux pénicillines ou à l'ampicilline | Clindamycine (orale ou IV)                | 600 mg | 20 mg/kg |

Les céphalosporines ne doivent pas être utilisées en cas de choc anaphylactique, d'angio-œdème ou d'urticaire après la prise de pénicilline ou d'ampicilline du fait d'une sensibilité croisée. [55].

Concernant les opérations chirurgicales, l'antibiothérapie prophylactique sera réalisée uniquement si l'intervention se déroule dans un contexte infectieux, et lors d'une chirurgie cardiaque. Le spectre d'activité de la molécule devra couvrir le germe potentiellement à l'origine d'une endocardite infectieuse [55] :

**Tableau 5:** Germes potentiellement à l'origine d'une endocardite infectieuse selon le lieu de l'intervention d'après [55].

| Lieu de l'intervention               | Germes possiblement en cause                                |
|--------------------------------------|---|
| Tractus respiratoire                 | Staphylocoque   |
| Gastro-intestinal ou génito-urinaire | Entérocoque   |
| Peau et tissus mous                  | Staphylocoque<br>Streptocoque $\beta$ hémolytique           |
| Cardiaque                            | Staphylocoque à coagulase négative<br>Staphylococcus aureus |

### 7.2.2 L'hypertension artérielle

En cas d'HTA, une cause d'origine rénale sera recherchée par une échographie doppler des artères rénales. En cas d'augmentation nocturne de la tension artérielle, une apnée du sommeil sera recherchée par une polysomnographie instaurée par un pneumologue. [66].

L'HTA sera traitée soit par un bêtabloquant ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion, en revanche un inhibiteur calcique est à éviter. Ce dernier, en raison de son action vasodilatatrice qui peut aggraver une dilatation de l'aorte et du risque d'entraîner un lymphoedème auquel prédispose déjà le ST. [66].

En cas de grossesse, les IEC sont déconseillés en raison de l'insuffisance de données cliniques et contre-indiqués au deuxième et troisième trimestre du fait de leur toxicité sur les reins et la voûte crânienne du fœtus. [94]. Ainsi, le traitement de choix sera le bêta-bloquant dont l'effet sera contrôlé par un holter tensionnel. [93]. Au sein de cette classe de médicaments, la molécule de première intention sera le labétolol pour laquelle on a le plus de données chez la femme enceinte. De plus, elle est utilisable au cours de l'allaitement de même que le propranolol. Si l'utilisation du labétolol n'est pas possible, un autre bêta-bloquant peut être prescrit quel que soit le terme de la grossesse. Si le traitement est continué jusqu'à l'accouchement, la patiente devra en informer l'équipe médicale afin de surveiller la survenue d'une bradycardie et d'une hypoglycémie chez le nouveau-né. [91].

### 7.3 Les malformations rénales

Même si dans la plupart des cas les malformations rénales sont sans conséquences, elles peuvent être responsables d'une HTA, d'infections urinaires ou d'hydronéphrose. Cette dernière est une dilatation de la cavité pyélocalicielle récupérant les urines des tubules rénaux.

Ainsi, l'HAS recommande de rechercher une anomalie par une échographie rénale au moment du diagnostic et lors de la première consultation à l'âge adulte en l'absence d'informations préexistantes. Si cet examen révèle une malformation, ou si la patiente présente une HTA, la fonction rénale sera évaluée par le dosage de la créatinémie. Le bilan rénal sera complété par une échographie doppler des artères rénales en cas d'HTA. La surveillance ainsi que la prise en charge seront ensuite soumis à l'avis d'un spécialiste. [66]. Le CNGOF et l'Agence de biomédecine recommandent également d'effectuer ce bilan rénal avant tout projet de grossesse. Celui-ci comprendra en plus la mesure de l'urémie, un ionogramme sanguin et urinaire ainsi qu'un examen bactériologique des urines (ECBU) afin de dépister une infection urinaire (IU). [93].

De plus, selon la définition de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), une IU chez une personne présentant une malformation organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit est considérée comme à risque de complication. [130]. Ainsi, en cas d'IU une patiente

turnérienne ayant une anomalie rénale doit être prise en charge avec une antibiothérapie adaptée.

### 7.3.1 La cystite

Si la personne présente des symptômes cliniques de cystite, celle-ci doit être confirmée par la réalisation d'une bandelette urinaire (BU). Si le résultat est négatif, un autre diagnostic devra être recherché. En revanche, en cas de résultat positif, un ECBU devra être réalisé. L'idéal est de d'effectuer une antibiothérapie différée, c'est-à-dire après les résultats de l'antibiogramme, afin d'initier un traitement adapté. Si l'antibiothérapie ne peut être différée en raison d'une symptomatologie mal supportée ou si la patiente présente un terrain particulier, un traitement probabiliste sera mis en place, puis adapté dès les résultats de l'antibiogramme. **(Annexe 9)**. Le traitement a pour objectif d'éviter l'évolution vers une pyélonéphrite. **[130]**.

Un ECBU complémentaire sera réalisé uniquement si l'évolution de l'infection est défavorable avec une persistance des symptômes au-delà de 3 jours, ou dans le cas d'une récurrence dans les 2 semaines. **[130]**.

### 7.3.2 La pyélonéphrite

En cas de pyélonéphrite on distingue les pyélonéphrites aiguës (PNA) non graves et graves qui diffèrent par la présence ou non **[130]** :

- d'un sepsis grave,
- d'un choc septique,
- d'une indication de drainage chirurgical ou interventionnel.

Dans les deux cas, un traitement antibiotique probabiliste est débuté immédiatement après la réalisation de l'ECBU **(Annexe 10 et 11)**. Il doit être adapté en fonction des résultats de l'antibiogramme (environ 48 heures de délai), en choisissant un antibiotique au spectre le plus étroit possible, à bonne diffusion rénale. **[130]**.

### 7.3.3 Les infections urinaires lors de la grossesse

Le bilan rénal des patientes désirant une grossesse comprend un ECBU **[93]**. En cas d'ECBU positif, le traitement antibiotique adapté à l'antibiogramme sera réalisé dès la réception du résultat du fait du risque important de PNA gravidique. **(Annexe 12)**. En cas de cystite et de PNA, un traitement probabiliste sera immédiatement mis en place puis réévalué en fonction des résultats de l'antibiogramme. **(Annexe 13 à 15)**. Il est préconisé d'effectuer dans tous les cas un ECBU de contrôle 8 à 10 jours après la fin de l'antibiothérapie, puis de le renouveler tous les mois jusqu'à l'accouchement. **[130]**.

## 7.4 Les pathologies auto-immunes

### 7.4.1 La maladie cœliaque

#### 7.4.1.1 Prise en charge

En raison d'une fréquence accrue de la maladie cœliaque dans le ST, un dépistage par dosage des anticorps antitransglutaminase (IgA) est réalisé lors du diagnostic à partir de l'âge de 4 ans, puis régulièrement tous les 2 ans. En cas de positivité du résultat et d'apparition des signes cliniques évocateurs tels qu'une diarrhée, stéatorrhée ou un syndrome carenciel, une fibroscopie avec une biopsie duodénale est effectuée. Cet examen permet de confirmer le diagnostic par l'observation d'une atrophie des villosités intestinales. En revanche, si la patiente présente un déficit immunitaire portant sur les immunoglobulines, le résultat peut être faussement négatif. Ainsi, la recherche d'anticorps antitransglutaminase nécessite un dosage pondéral des immunoglobulines pour éliminer cette possibilité. [66].

#### 7.4.1.2 Traitement

En cas de maladie cœliaque, un régime sans gluten est prescrit à vie. [66]. Le gluten est la fraction protéique de la farine de blé, de seigle et d'orge. Le régime est basé sur la suppression des aliments contenant ces trois céréales. Ils seront remplacés par des produits à base d'amidon de maïs, de riz ou de fécule de pomme de terre. Ce traitement permet de réduire le risque de lymphome de l'intestin grêle et d'améliorer les signes généraux. En effet, il permet d'améliorer les signes cliniques en 1 mois, une disparition des auto-anticorps en quelques semaines et une diminution des atrophies des villosités intestinales en 12 à 18 mois. Seules ces améliorations par le régime sans gluten permettent d'effectuer le diagnostic définitif de la maladie cœliaque. [63].

Pour que les patientes puissent se repérer, les aliments portent la mention "sans gluten" s'ils possèdent moins de 20 mg de gluten par kg de produit fini. En revanche, sur des produits fabriqués avec des dérivés de céréales (généralement, un amidon de blé sélectionné), apparaît l'allégation "très faible teneur en gluten". Leur concentration maximale en gluten se situe entre 21 et 100 mg/kg de produit fini. Cependant, leur consommation est déconseillée en cas de maladie cœliaque. [81].

Depuis mars 2015, la caisse d'assurance maladie peut prendre en charge le remboursement des aliments diététiques sans gluten. Cela nécessite plusieurs conditions. Premièrement, le médecin traitant doit proposer un protocole de soins au médecin conseil de la sécurité sociale. S'il est accepté, la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) délivre à l'assuré(e) un accord de prise en charge. Ce dernier est valable pour une durée d'un an, et le médecin traitant peut en demander le renouvellement. Ensuite, les aliments doivent être inscrits sur la liste des produits et prestations

remboursables (LPPR). Enfin, l'assuré(e) doit compléter et envoyer tous les mois le formulaire « aliment sans gluten » de la CPAM. Celui-ci doit être accompagné des justificatifs de paiement (ticket de caisse, factures) sur lesquels sont cochées les références et le prix des produits. De plus, les étiquettes ou vignettes détachables des produits indiquant le code LPPR seront collées sur le formulaire. Le montant mensuel du remboursement est limité à 33,54 € pour les enfants de moins de 10 ans et à 45,73 € au-delà de cet âge. [85]. Ces aliments sont pris en charge à 100% dans le cadre du ST. [67].

#### 7.4.2 Le diabète

En raison de l'augmentation du risque de survenue d'une intolérance glucidique ou d'un diabète, un dépistage est réalisé. A cet effet, une recherche des antécédents familiaux de diabète est réalisée. De même, une mesure de la glycémie à jeun associée éventuellement à celle de l'hémoglobine glyquée (Hba1c) est effectuée avant l'instauration d'un traitement par GH avant l'âge de 10 ans, et tous les deux ans chez l'enfant plus âgé. Si les valeurs sont modérément élevées, une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est réalisée. Ce test est réalisé avant la mise en place du traitement par GH, et systématiquement en cas de grossesse. Elle consiste en l'absorption de 75 g de glucose et à mesurer la glycémie 2 heures après. Cette mesure se fait sur le sang total ou plasmatique via un prélèvement veineux ou capillaire. [5]. Chez l'adulte, la mesure de la glycémie à jeun est faite tous les ans. [66]. La valeur de la glycémie à jeun complétée éventuellement de l'HGPO (**Annexe 16**) permet ainsi de diagnostiquer un diabète par la présence de l'une des 3 possibilités suivantes :

- Symptômes de diabète (polyurie, polydypsie, amaigrissement inexpliqué, somnolence voire coma) et glycémie au hasard > 2 g/L (11,1 mmol/L)
- Glycémie à jeun > 1,26 g/L (7,0 mmol/L)
- Glycémie à 2 heures après une charge de 75 g de glucose > 2 g/L (11,1 mmol/L).

En l'absence d'une élévation franche de la glycémie, le diagnostic doit être confirmé par une deuxième mesure. [5].

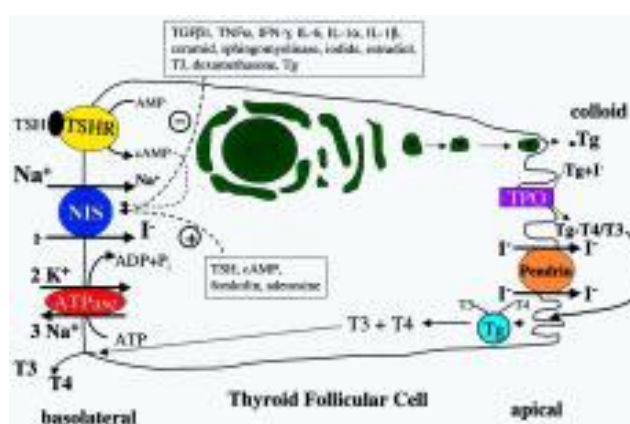
Si la patiente présente un diabète, le médecin généraliste ou le diabétologue fixera un taux d'HbA1c à atteindre selon le profil de la patiente (**Annexe 17**). Pour atteindre l'objectif, le premier traitement sera le suivi des mesures hygiéno-diététiques adaptées tels que l'exercice physique, d'intensité même modérée, pendant au moins 2,5 heures par semaine, et la limitation de la consommation des aliments à index glycémique élevé. [60]. Si cela n'est pas suffisant, un traitement adapté à la patiente sera mis en place en complément des mesures hygiéno-diététiques. Il comportera soit une insulinothérapie et/ou des antidiabétiques oraux selon qu'il s'agit d'un diabète de type I ou II (**Annexe 18**). L'efficacité du traitement sera contrôlée par la mesure trimestrielle de l'HbA1c. [66].

### 7.4.3 Les dysthyroïdies

#### 7.4.3.1 Physiologie de l'axe thyroïdienne

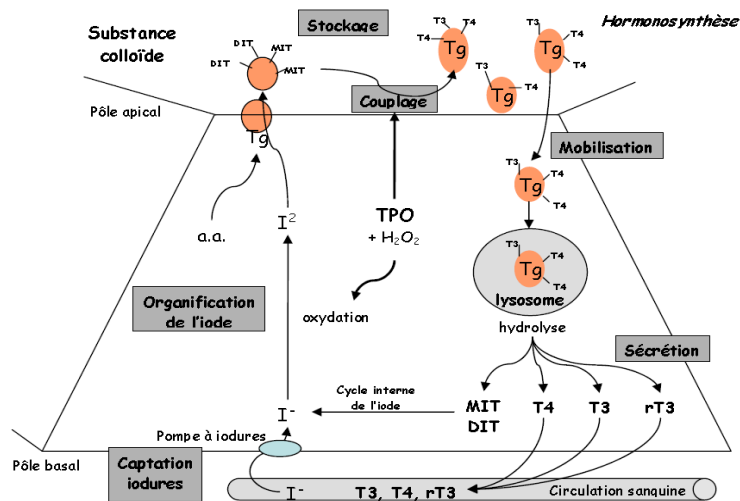
La thyroïde est une glande située au niveau de l'axe médian du cou dans sa partie basse. Elle est constituée de deux lobes reliés par l'isthme thyroïdien. Elle est formée de follicules. Ces derniers possèdent une cavité centrale contenant la substance colloïde et délimitée par un épithélium composé de cellules appelées thyrocytes. Ces cellules vont produire les hormones thyroïdiennes (HT) qui seront déversées dans la circulation sanguine ou vers la cavité folliculaire. [118].

Pour cela, les thyrocytes vont capter l'iode circulant (**Figure 13**). L'iode est ensuite acheminé vers la substance colloïde par l'intermédiaire de la pendrine située au pôle apical des thyrocytes. [131].



**Figure 13 :** Le transport de l'iode dans les thyrocytes d'après [131].

Une fois arrivé dans la substance colloïde, l'iode est incorporé aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline (TG) (**Figure 14**). Sont ainsi formés la mono-iodothyrosine (MIT) qui possède un atome d'iode et la di-iodothyrosine (DIT) qui en possède deux. Ces précurseurs vont être couplés par la TPO. La condensation d'une MIT et d'une DIT va conduire à la production de la tri-iodothyrosine (T<sub>3</sub>) et à la T<sub>3</sub> réverse qui est une forme inactive. L'association de deux DIT va aboutir à la synthèse de la tétra-iodothyronine également appelée thyroxine (T<sub>4</sub>). Les HT, portées par la TG, seront ensuite stockées dans la substance colloïde. La réserve en HT correspondant à deux mois, elle permet de compenser les variations. En effet, selon les besoins les HT sont acheminées dans les thyrocytes par pinocytose puis elles sont libérées dans la circulation sanguine après hydrolyse par des lysosomes. [118].



**Figure 14 :** Le transport des hormones thyroïdiennes d'après [118].

Les HT étant hydrophobes, elles se lient à différentes protéines : l'albumine, la thyroxin binding globulin (TGB) et la thyroxin binding pre-albumin (TBPA). Cependant, seule la fraction libre des hormones est active. Elle va être le substrat d'enzymes qui vont effectuer la désiodation [118].

Les HT exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse freinant ainsi leur synthèse. [118].

En effet, l'hypothalamus produit la thyrotropin releasing hormone (TRH). Cette dernière va stimuler la libération de thyroïd stimulating hormone (TSH) par les cellules thyroïdiques de l'antéhypophyse. La TSH se retrouvant dans la circulation sanguine va se fixer sur ses récepteurs TSH-R se situant sur la surface externe des thyrocytes. La TSH régule les différentes étapes de la synthèse des HT et de sa sécrétion. Elle permet également le maintien du phénotype des thyrocytes en agissant sur l'expression et la synthèse de la TG, des pompes à iode et de la TPO. Enfin, la TSH intervient dans l'axe thyroïdien en tant que facteur de croissance de la thyroïde. [118].

En plus de l'axe thyroïdien, il existe une autorégulation au niveau de la thyroïde. Celle-ci va inhiber l'iodation et la sécrétion si la concentration en iode est trop élevée. En revanche, en cas de carence en iode, les thyrocytes vont être plus sensibles à l'action de la TSH. Le dernier mécanisme est la régulation de la captation de l'iode en fonction de sa concentration thyroïdienne. [118].

### 7.4.3.2 Effets des hormones thyroïdiennes

Les HT ont une action sur une grande diversité de tissus entraînant ainsi des effets sur l'ensemble de l'organisme.

### **La croissance :**

Les HT vont permettre la différenciation et la maturation osseuse au cours de la vie fœtale mais aussi après la naissance. En revanche elles n'interviennent pas dans la croissance du fœtus contrairement à la période post-natale où elles compléteront l'action de la GH. En effet, la GH va stimuler la chondrogénèse et la croissance du cartilage alors que les HT vont conduire à la maturation et à l'ossification du cartilage. De plus elles vont agir sur l'axe somatotrope en favorisant la libération de GH et en potentialisant les effets de l'IGF1. [118].

### **Le métabolisme basal :**

Les HT augmentent la consommation d'oxygène mais aussi la production de chaleur. Ce phénomène explique l'un des symptômes des dysthyroïdies. En effet, en cas d'hypothyroïdie la personne va avoir une tendance à la frilosité, alors que l'hyperthyroïdie va provoquer une thermophobie. [118].

### **Le métabolisme du glucose :**

Les HT, en augmentant l'absorption intestinale des glucides et en stimulant la production de glucose, sont de ce fait hyperglycémiantes. [118].

### **Le métabolisme lipidique :**

Les HT augmentent la synthèse du cholestérol tout en favorisant sa dégradation et en augmentant le nombre de récepteur du LDL-cholestérol. De plus, elles stimulent la lipogénèse et l'oxydation des acides gras libres. Au total, elles possèdent un effet hypocholestérolémiant. Ainsi, une hypercholestérolémie peut être la conséquence d'une hypothyroïdie. [118].

### **Le métabolisme protéique :**

Les HT potentialisent la synthèse des protéines mais ont également un effet catabolique qui devient majoritaire lorsque leur concentration est au-dessus de la norme physiologique. [118].

### **L'équilibre hydro-électrolytique :**

Les HT augmente le débit rénal mais également la filtration glomérulaire. Ainsi, l'hypothyroïdie, en diminuant l'élimination rénale d'eau, peut provoquer un œdème. [118].

### **Les effets cardiaques :**

Les HT augmentent la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif) et la force de contraction du cœur (effet inotrope positif). Par conséquent, l'hypothyroïdie conduira à un bradychardie alors que l'hyperthyroïdie entrainera une tachycardie. [118].



### **Les effets musculaires :**

Les HT est impliquée dans la régulation de la contraction musculaire et du métabolisme de la créatine. La carence en HT provoque ainsi une infiltration des muscles par une substance gélatineuse (infiltration mucoïde) et vont devenir de ce fait plus volumineux. Quant à l'hyperthyroïdie, elle se traduit par une hyperexcitabilité musculaire et une amyotrophie dans les formes sévères. [118].

### **Les effets digestifs :**

Les HT facilitent le transit. De ce fait, l'hypothyroïdie se manifeste souvent par une constipation. [118].

#### **7.4.3.3 Prise en charge des dysthyroïdies**

La dysthyroïdie la plus fréquente dans le cadre du ST est l'hypothyroïdie. Elle sera recherchée à partir de l'âge de 4 ans, par un dosage de la TSH, des anticorps anti-TPO et éventuellement de la T4 libre (T4L) qui sera réalisé au moment du diagnostic. Cet examen sera répété tous les 1 à 2 ans si le dosage des anticorps anti-TPO est négatif. En revanche, si celui-ci est positif avec un profil thyroïdien normal (euthyroïdie), le contrôle de la TSH associé éventuellement à celui de la T4L se fera tous les ans. Si le dépistage des anticorps anti-TPO se révèle positif, il sera inutile de le reconstrôler. [66].

Lors des consultations médicales, une palpation de la thyroïde sera réalisée à la recherche d'un nodule ou d'un goitre thyroïdien. Une échographie thyroïdienne complémentaire sera prescrite si les résultats de la prise de sang indiquent une dysthyroïdie. [66].

Afin d'obtenir des concentrations normales de TSH et la disparition des symptômes (euthyroïdie), une hypothyroïdie sera prise en charge par un traitement hormonal substitutif, la lévothyroxine. [66]. Cette dernière sera le traitement de référence du fait qu'elle nécessite moins de prises, et par conséquent, favorise une meilleure observance. En effet, ayant une demi-vie de 6 à 7 jours [118], elle permet l'administration en une seule prise quotidienne contrairement à la T3 qui en nécessite trois [137] étant donné qu'elle a une demi-vie de 24 heures [118]. Ce traitement sera pris à vie. [137].

Au cours du traitement, une consultation et un contrôle de la TSH et de la T4L seront programmés tous les 6 mois à l'âge pédiatrique, et tous les 6 à 12 mois à l'âge adulte. Cela sera également nécessaire avant tout projet de grossesse afin d'adapter le traitement ou de dépister une éventuelle hypothyroïdie. En effet, lors de la grossesse les besoins en HT augmentent de moitié. Or, l'hypothyroïdie maternelle peut entraîner une fausse couche, une prématurité, un hématome rétro-péritonéale une détresse respiratoire néonatale ainsi qu'un retard psychomoteur de l'enfant. Par conséquent, une réévaluation du traitement ou bien son instauration en cas de révélation d'une hypothyroïdie infra-clinique peut être nécessaire. Ainsi, il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique et un bilan thyroïdien avec adaptation du traitement tous les deux mois au cours de la grossesse et de réaliser un

bilan de la fonction thyroïdienne du nouveau-né. [66].

#### 7.4.3.4 La délivrance du traitement

La lévothyroxine se présente sous trois formes : le comprimé à avaler, la solution buvable et l'injection intramusculaire. Ainsi, le pharmacien pourra s'assurer que la forme galénique est adaptée à la situation de la patiente.

Ainsi, en cas de difficultés à avaler les comprimés la solution buvable sera la plus adaptée. Dans ce cas, si la posologie n'est pas exprimée en nombre de gouttes mais en quantité de principe actif, il faudra faire la conversion en sachant qu'une goutte contient 5 µg de principe actif. Cela permet de reformuler et de s'assurer de la compréhension de la prescription par les parents ou la patiente elle-même. De plus, chaque flacon contenant 450 gouttes, cette donnée permet de déterminer le nombre de conditionnements nécessaires lors de la délivrance. Il sera également nécessaire de préciser que cette forme galénique se conserve au réfrigérateur entre +2 et +8 °C. [137].

En revanche si la patiente ne peut pas déglutir, la solution injectable intra-musculaire sera prescrite. Celle-ci se présente sous forme d'ampoules de 1 ml contenant 200 µg de lévothyroxine. Elle se conserve à température ambiante. [137].

Le médicament sera administré en une seule prise quotidienne. Pour les formes orales, l'administration se fera au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée. Le traitement est débuté à dose faible, en générale 25 à 50 µg voire même 12,5 µg en cas de risque cardiaque (antécédents ou âge supérieur à 70 ans). Le dosage sera ensuite augmenté par paliers progressifs de 25 à 50 µg toutes les 2 à 4 semaines. [137]. En effet, l'hypothyroïdie diminuant la fonction cardiaque, celle-ci sera restaurée par le traitement et risque ainsi de provoquer une décompensation cardiaque. [138]. Une vigilance accrue est donc nécessaire, d'autant plus que le ST prédispose à des anomalies morphologiques et fonctionnelles du système cardio-vasculaire.

Le pharmacien devra être vigilant aux signes d'hypothyroïdie indiquant un sous-dosage, ou d'hyperthyroïdie signalant un surdosage (thyrotoxicose). La thyrotoxicose se manifeste notamment par une aggravation des pathologies cardiaques préexistantes et une tachycardie qui peut être traitée par un bêta-bloquant à effet bradycardisant. Elle se traduit également par une perte de poids rapide, des insomnies, une excitabilité, des céphalées, des diarrhées, une augmentation de la température corporelle avec sueurs. Dans cette situation, le pharmacien doit conseiller à la patiente de consulter le plus rapidement possible, et après appel au médecin, d'arrêter le traitement quelques jours. Celui-ci sera ensuite repris à dose plus faible. [137].

Chez l'enfant, en plus de la thyrotoxicose, un surdosage prolongé peut provoquer une hypercalciurie

ainsi qu'une accélération de la maturation osseuse [137] pouvant réduire l'efficacité du traitement par GH.

### 7.5 L'ostéoporose

En raison du risque accru de diminution de la DMO, un dépistage de l'ostéopénie par ostéodensitométrie est réalisé avant l'induction pubertaire, lors de l'arrêt du traitement par GH, et au cours de la transition entre le secteur pédiatrique et adulte. Si le résultat de l'examen est normal, un contrôle sera réalisé tous les cinq ans. En revanche, en présence d'une DMO diminuée, les contrôles seront plus fréquents, et les facteurs de risque seront recherchés tels que la non-compliance au THS, la consommation d'alcool et de tabac, une maladie cœliaque et la carence en vitamine D. [66].

Pour éviter l'apparition de l'ostéoporose il sera conseillé à la patiente d'avoir un apport en calcium supérieur à 1000 mg par jour à la préadolescence et de 1200 à 1500 mg par jour à partir de l'âge de 11 ans [36] en raison de la constitution de la masse osseuse. L'apport journalier devra être équivalent chez l'adulte et la personne âgée. [62].

Ainsi le pharmacien peut prodiguer des conseils hygiéno-diététiques notamment la consommation d[e trois produits laitiers par jours tel que le recommande l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES). En cas d'intolérance au lactose, il est possible de combler ces besoins par une eau riche en calcium. Si malgré cela la patiente est carencée en calcium une supplémentation pourra être envisagée. Cependant, le plus souvent la carence ne concerne par le calcium mais la vitamine D, surtout en cas de faible exposition solaire. [62]. Pour éviter cela, une exposition solaire du visage et des avant-bras pendant 15 minutes par jour suffit, le cas contraire une supplémentation en vitamine D peut être prescrite. De même, la patiente devra être sensibilisée à la pratique d'une activité physique afin de favoriser le renouvellement osseux du fait des contraintes mécaniques et de lutter contre le risque d'obésité qui est un facteur aggravant l'ostéopénie. De plus, le pharmacien pourra accompagner la patiente dans le sevrage tabagique si elle le souhaite.

C'est uniquement si toutes ces précautions n'ont pas empêché l'apparition d'une ostéoporose, que le traitement antiostéoporotique habituel pourra éventuellement être instauré après l'avis d'un spécialiste car les bisphosphonates ainsi que les autres médicaments antiostéoporotiques ne sont pas indiqués pour le traitement de l'ostéopénie chez les jeunes femmes turnériennes. En effet, il n'a pas été démontré que la diminution de la DMO corticale dans le cadre du ST entraîne une augmentation du risque de fractures, et que les bisphosphonates soient efficaces dans cette situation. De plus, ils sont contre-indiqués chez les femmes qui tenteraient de démarrer une grossesse. [36].

## 7.6 Les troubles ORL

### 7.6.1 Les otites

Les otites seront traitées par une antibiothérapie adaptée qui suit les recommandations de la HAS applicables à l'ensemble de la population (**Annexe 19**). [66].

Pour cela, la clinique sera importante car elle permettra d'orienter sur l'agent infectieux en cause [129] :

- Si l'otite est associée à une fièvre supérieure à 38,5°C la bactérie suspectée est *Streptococcus pneumoniae*.
- En cas d'otite moyenne purulente associée à une conjonctivite, l'infection est probablement due à *Haemophilus influenzae*.
- Si la symptomatologie est discrète (forte probabilité pour une étiologie virale), il convient d'attendre sous surveillance.

Le traitement anti-infectieux peut être accompagné par un traitement antalgique et antipyrétique. Ainsi, le paracétamol sera prescrit en première intention, alors que l'aspirine ou l'ibuprofène seront les traitements de deuxième intention. Uniquement sur ordonnance, l'acide niflumique ou l'acide tiaprofénique ont une indication dans le traitement des douleurs liées à une otite. En cas de douleurs persistantes il sera possible d'utiliser l'association de paracétamol et de codéine à partir de l'âge de 12 ans. [138].

La fréquence élevée des otites peut entraîner à long terme une diminution de l'audition. Pour limiter ce risque, il peut être nécessaire d'effectuer l'ablation des végétations (adénoïdectomie) et de mettre en place, chirurgicalement et sous anesthésie générale, un aérateur transtympanique afin de faciliter l'écoulement. A chaque épisode il est recommandé de consulter un spécialiste ORL afin de visualiser le tympan (otoscopie). [66].

### 7.6.2 L'apnée du sommeil

#### 7.6.2.1 Prise en charge

Si un SAHOS est suspecté lors d'une consultation médicale, le diagnostic sera confirmé par un examen spécifique si la patiente présente [61] :

- une somnolence diurne
- et au moins 3 des symptômes cliniques suivants : ronflements nocturnes, céphalées matinales, vigilance réduite, troubles de la libido, HTA, nycturie.

Ainsi, deux examens s'effectuant sur au moins 6 heures sont possibles :

- Le premier est la polygraphie ventilatoire nocturne qui s'effectue à domicile.
- Le second, plus complet, est réalisé dans un laboratoire du sommeil ou dans un établissement de santé en hospitalisation.

L'analyse des résultats permet ainsi d'évaluer la sévérité du SAHOS en déterminant les stades du sommeil ainsi que le nombre, la durée et la gravité des apnées. [61].

A partir de cela est déterminé un indice d'apnée hypopnée (IAH) qui correspond au nombre d'apnées par heure. La sévérité du SAHOS est considérée comme [61]:

- légère si l'IAH est compris entre 5 et 15 par heure,
- modérée si l'IAH est compris entre 15 et 30 par heure
- sévère, si l'IAH est supérieur à 30 par heure.

### 7.6.2.2 Le traitement

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de traiter une SAHOS si l'IAH est supérieur à 15 et si la patiente présente au moins trois des symptômes évoqués précédemment. [58]. Deux dispositifs sont utilisables.

La Pression Positive Continue (PPC) qui est constitué d'un compresseur qui va permettre une arrivée d'air qui se fera grâce à un masque qui est relié par un tuyau et qui est maintenu par un harnais. Par conséquent la pression va augmenter au sein du pharynx permettant ainsi le maintien de son ouverture. [71]. C'est le traitement de première intention lorsque l'IAH est supérieur à 30 et lorsqu'il est compris entre 15 et 30 avec au moins 10 micro-réveils par heure ou une pathologie cardiaque associée. [58]. Depuis son invention, des améliorations ont été apportées à ce dispositif en le rendant plus silencieux, plus petit et plus performant. En effet, certains sont capables de détecter les apnées et d'adapter la pression en fonction des besoins. Cependant, il n'est pas toléré par toutes les patientes en raison de la sensation d'étouffement, une irritation cutanée au niveau du masque, une sécheresse nasale et buccale, et parfois des conjonctivites en cas de fuite d'air se dirigeant vers les yeux. [71]. Le choix du type de masque est important [37] :

- Le masque nasal : le plus souvent utilisé, il est adapté aux personnes respirant par le nez et chez les personnes âgées portant un dentier.
- Le masque bucco-nasal ou facial : sera conseillé aux patientes respirant majoritairement par la bouche.

- Narinaire : la pression arrive directement au niveau des narines. Par conséquent il n'y a plus d'appuis au niveau du nez.

De même, le harnais doit être bien réglé afin d'éviter les frottements, et la matière doit être adaptée aux éventuelles allergies que peut présenter la patiente. De plus, la PPC peut-être difficilement accepté d'un point de vue psychologique en altérant l'image de soi. Dans ce cas une alternative est possible. [58].

Il s'agit de l'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM). Il est composé de deux empreintes dentaires qui sont reliées entre elles par un ressort ou un élastique. Ce système permet d'avancer la mâchoire inférieure (mandibule) et la langue empêchant l'obstruction du pharynx. En revanche il peut provoquer des douleurs des articulations temporo-mandibulaires, des déplacements dentaires, une salivation excessive ou des blessures de la muqueuse buccale [71]. L'OAM est le traitement de première intention si l'IAH est situé entre 15 et 30 en l'absence de pathologies cardiaques. [58].

Enfin des traitements chirurgicaux sont envisageables tels que l'avancée maxillo-mandibulaire. Chez l'enfant, le traitement de premier choix est l'amygdalectomie avec ou sans adénoïdectomie. Si le SAHOS persiste malgré l'intervention, la PPC sera utilisée. [71].

Dans tous les cas il est recommandé de suivre certaines règles hygiéno-diététique notamment perte de poids en cas d'obésité en raison du dépôt lipidique cervical qui favorise l'obstruction pharyngée. De même, l'arrêt du tabac provoquant un œdème du pharynx ainsi que de l'alcool et des somnifères provoquant une myorelaxation des muscles pharyngés est conseillé. Il est également préférable de dormir en position latérale en disposant un oreiller dans le dos. Si cela ne suffit pas, il existe à cet effet un harnais de positionnement nocturne. [71].

### 7.6.3 Les anomalies dentaires

Du fait des anomalies dentaires que peuvent présenter les patientes, une consultation avec un dentiste est préconisé dans l'enfance afin d'éduquer à l'hygiène bucco-dentaire et de prescrire éventuellement du fluorure sous forme de compresseur ou de dentifrice. Il est ensuite recommandé d'effectuer un examen orthodontique à l'âge de 7 ans ou avant en cas d'anomalies. Un panoramique dentaire, ainsi qu'un renouvellement des conseils d'hygiène bucco-dentaire et de la prescription de fluorure sera éventuellement réalisé lors de ce rendez-vous. Un suivi orthodontique sera poursuivi selon le contexte en particulier chez les patientes sous traitement par GH. Si une prise en charge orthodontique se révèle nécessaire, celui-ci prendra en compte le risque de déchaussement dentaire. [66].

Le fluorure de sodium aura pour objectif de reminéraliser les dents. Cependant, la supplémentation sous forme de gouttes ou comprimés est contre-indiquée dans les régions où l'eau potable contient

plus de 0,3 mg par litre. Si 85% de la population vit dans une région où l'eau contient une concentration inférieure ou égale en fluorure, par prudence il est préférable de se renseigner auprès de la mairie du taux local. De même, elle ne doit pas être prescrite en cas d'utilisation d'un sel de table fluoré qui doit porter une étiquette avec la mention « sel fluoré ». [65].

Le fluor pourra également être apporté par un dentifrice. Son utilisation est préconisée dès l'apparition des premières dents (à environ 6 mois). Jusqu'à l'âge de 6 ans le dentifrice devra comporter une teneur en fluor inférieure ou égale à 500 ppm et être utilisé en très faible quantité (l'équivalent d'un petit pois sur la brosse à dent). A partir de 6 ans, les dentifrices doivent être dosés entre 1 000 et 1 500 ppm de fluor. Si nécessaire, des dentifrices plus concentrés peuvent être prescrit à partir de 10 ans. [65]. S'ils sont dosés à plus de 1500 ppm de fluor, ces derniers sont soumis à l'obtention d'une AMM, et sont par conséquent considérés comme des médicaments et ne peuvent être vendus qu'en pharmacie. [2].

## 7.7 Les troubles hépato-digestifs

### 7.7.1 Les difficultés d'alimentation du nourrisson

Si le poids de naissance après standardisation est peu différent par rapport à la population féminine générale, les nourrissons atteints du ST ont un gain de poids qui est faible et deviennent significativement plus léger à partir de l'âge de 6 mois. Il est probable que cette faible prise de poids soit en relation avec les difficultés alimentaires. [103]. Ainsi, il est nécessaire de sensibiliser les mamans à ces troubles oro-moteurs, et de conseiller une tétine adaptée ou un bout de sein en plastique en cas d'allaitement [66]. Un traitement du reflux gastro-oesophagien (RGO) par l'Inexium® 10 mg et/ou par le Gaviscon® nourrisson [138] peut également se révéler nécessaire [66]. Celui-ci suit les recommandations applicables aux nourrissons en général. Il sera instauré uniquement si les règles hygiéno-diététiques ne suffisent pas. En effet, le RGO est physiologique en raison de l'immaturation du système digestif avec un manque de tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et une vidange gastrique lente. De même l'alimentation liquide qui est dans un premier temps exclusif puis majoritaire, ainsi que la position couchée favorise les RGO. Le pharmacien peut rassurer les parents en leur expliquant que ce phénomène est bénin, qu'il diminuera avec l'épaississement de la nourriture lors de la diversification alimentaire, et l'acquisition de la position assise puis debout. En attendant, il peut prodiguer certains conseils. [84].

Dans un premier temps le pharmacien pourra effectuer des conseils positionnels en recommandant aux parents de ne pas coucher l'enfant directement après le repas mais en l'installant dans un siège surélevé ou une chaise haute, et de surélever la tête du lit de 30° avec un oreiller. Il est possible également d'agir sur l'alimentation. En effet, une amélioration peut être obtenue en fractionnant les repas et en faisant des pauses. Ce temps sera utilisé pour évacuer l'air ingurgité qui augmente la

pression gastrique en faisant faire le rot. [84]. Pour limiter ce phénomène il existe des tétines à faible débit qui oblige le nourrisson à manger plus lentement. Pour diminuer la pression abdominale, il est préférable de desserrer la couche et les vêtements. Le pharmacien pourra orienter sur un lait anti-régurgitation qui est pré-épaissi soit par de l'amidon qui permet de gélifier le lait en contact de l'acidité gastrique soit par la farine de caroube qui épaissit directement le lait dans le biberon en 30 minutes. Avec la dernière option il faudra utiliser une tétine avec une fente élargie permettant de laisser passer le liquide épais. Certains laits contiennent les deux épaississants simultanément. Si les parents ne souhaitent pas changer de lait, le pharmacien pourra informer sur l'existence des épaississants à base d'amidon ou de gélopectose à ajouter au lait habituel.

Une consultation médicale chez un médecin généraliste ou un pédiatre sera nécessaire en l'absence d'amélioration ou si l'enfant présente les signes de gravité suivants [84] :

- Des vomissements douloureux qui s'accompagnent de pleurs ou de traces de sang,
- Des vomissements abondants, en particulier chez les enfants de moins de 2 mois,
- L'enfant pleure, remue pendant la prise du biberon et a des difficultés pour le terminer,
- Le nourrisson refuse de manger entraînant une stagnation voire une perte de poids,
- Présence de troubles du sommeil,
- L'enfant est pâle et manque de tonus.

### 7.7.2 Les troubles hépatiques

Un bilan hépatique comprenant le dosage des ASAT, ALAT, gamma-GT, et PAL sera réalisé lors du diagnostic. Il pourra être effectué à partir de l'âge de 6 ans puis tous 2 ans pendant l'enfance et tous les ans chez l'adulte. Si les résultats sont anormaux le médecin vérifiera l'absence d'une hépatosplénomégalie et represcriera un bilan hépatique 6 à 12 mois après. Si celui-ci révèle la persistance des anomalies, ou en cas d'hépatosplénomégalie ou de signes d'hypertension portale, une échographie hépato-biliaire sera effectuée, et une consultation chez un spécialiste sera recommandée. Dans tous les cas le traitement hormonal substitutif ne sera pas arrêté. [66].

### 7.8 Les dyslipidémies

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. [126].

Etant donné le risque accru d'accumulation de facteur de risque cardiovasculaire, un bilan lipidique



comprenant le dosage du cholestérol total, HDL et LDL est réalisé régulièrement. Celui-ci est effectué au moment du diagnostic à partir de l'âge de 10 ans, et sera répété tous les 2 ans dans l'enfance, et tous les ans à l'âge adulte. [66].

### 7.9 La prise en charge psychologique

La HAS recommande de dépister les troubles neurocognitifs par des tests psychométriques afin de mettre en place une prise en charge adaptée si nécessaire. Ces examens seront réalisés vers l'âge de 4 ou 5 ans ou avant en cas de signes d'appels, ou lors du diagnostic quel que soit l'âge de l'enfant. De même, il est préférable d'effectuer une évaluation psychologique régulière ainsi que des entretiens adaptés à l'âge de la patiente pour évaluer et compléter ses connaissances.

Certaines manifestations du ST telles que le ptérygium colli ou la dysplasie mammaire peuvent être corrigées au cours d'une opération. Ainsi, l'orientation vers un chirurgien plastique peut aider à améliorer la qualité de vie de la patiente.

En cas de difficultés à l'insertion professionnelle, il peut être proposé l'aide d'un assistant social ou une autre aide personnalisée. Dans certaines situations il est possible d'orienter la patiente vers les maisons départementales pour les personnes handicapées (MDPH). Créées par la loi du 11 février 2005, elle est composée de la commission départementale d'éducation spéciale (CDES) et de la commission technique d'orientation et de reclassement professionnel (Cotorep). Son rôle est d'informer, d'accueillir et de conseiller mais aussi d'accompagner et de suivre la personne par l'intermédiaire de la commission des droits et de l'autonomie. Les MDPH évaluent également les besoins afin d'établir un plan personnalisé de compensation. [66].

Enfin, il est utile d'informer la patiente sur l'existence d'associations telles que AGAT (Association des Groupes Amitié Turner) qui est une association de patientes (<http://www.agat-turner.org>) ou bien l'association Grandir (<http://grandir.asso.fr>) dédiée aux enfants traités par GH. [66].

## **8 L'éducation thérapeutique**

Le ST peut entraîner de nombreuses complications dont certaines sont responsables d'une surmortalité (3 fois supérieure à celle de la population générale) avec une espérance de vie qui pourrait être diminuée de 10 ans. Les patientes nécessitent donc un suivi médical pluridisciplinaire, or il a été estimé que seul 3% des Turnériennes françaises ont une prise en charge adaptée. En effet, si le pronostique psychologique des patientes a été nettement amélioré grâce à l'instauration du traitement par GH et par œstroprogestatif à l'âge pédiatrique, beaucoup quittent le parcours de soin lors du passage au secteur adulte. Afin de sensibiliser les patientes et leur entourage, un programme d'éducation thérapeutique a été mise en place à l'hôpital Saint Antoine de Paris après avoir obtenu l'autorisation de la HAS en 2014. Celui-ci est basé sur des ateliers dirigés par différents professionnels de santé (**Annexe 20**). Ces séances ont pour objectif de permettre à la patiente d'acquérir des compétences d'auto-soin en lui expliquant notamment la maladie, les différentes complications possibles et leur traitement. Ainsi, la patiente va pouvoir identifier sa situation, ses médicaments et leur intérêt. Par conséquent la patiente va se sentir actrice dans la prise en charge de sa pathologie, et le fait qu'elle se sente impliquée va éventuellement la rendre plus observante non seulement dans la prise de son traitement mais aussi dans le parcours de soins afin de dépister les possibles complications résultant du syndrome. De plus, ce programme d'éducation thérapeutique prend en compte le côté diététique afin d'éviter une prise de poids trop importante mais aussi psychologique avec des groupes de paroles afin de mieux vivre la maladie. [75].

Cependant, chaque patiente n'a pas les mêmes besoins, ni le même niveau de connaissance sur le syndrome. De ce fait, un diagnostic éducatif est réalisé par un professionnel de santé afin de définir les compétences que la patiente doit acquérir afin de devenir plus autonome dans la prise en charge de sa pathologie. Suite à cela, les compétences seront priorisées avec la patiente afin d'en choisir un nombre limité. Un programme des séances sera ainsi proposé sous forme de contrat que la patiente pourra accepter ou refuser. A la fin du programme, une évaluation des séances et des compétences sera réalisée qui sera résumée dans un dossier éducatif. Si la patiente le souhaite, un nouveau programme pourra être défini afin de répondre aux autres besoins. [75].

## Conclusion

Afin d'évaluer l'efficacité des traitements et déterminer la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du ST, un questionnaire à destination des patientes a été créé (**Annexe 21**). L'adresse internet permettant d'y répondre leur a été transmise par l'association AGAT. Cependant, n'ayant obtenu que 5 réponses (**Annexe 22**), cela n'a pas été suffisant pour effectuer une étude interprétable notamment d'un point de vue statistique. En revanche, celles-ci ont permis d'illustrer les informations obtenues par la recherche bibliographique, et notamment le fait que la prise en charge du ST a nettement évolué. Ainsi le pronostic tant du point de vue médical que psychologique a été amélioré. Cela s'explique par le suivi pluridisciplinaire permettant de dépister et de traiter les différents symptômes du ST. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine a tout à fait son rôle à jouer et cela à différents niveaux. En effet, même si l'âge au moment du diagnostic a tendance à baisser, il reste tout de même tardif. 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 comme l'a fait remarquer l'ensemble des patientes ayant répondu au questionnaire (**Annexe 22**). En effet, cela permettrait une prise en charge plus précoce et par conséquent, une efficacité optimale des traitements et le contrôle de certaines complications. Ensuite, une fois le diagnostic établi, de nombreux traitements peuvent être instaurés pour lesquels il est nécessaire d'informer la patiente non seulement sur les modalités d'administration des médicaments (horaires et techniques de prise) mais aussi sur leurs conditions de conservation. De plus, une vigilance sur les interactions médicamenteuses est indispensable. Enfin, l'infertilité est une épreuve qui requiert un soutien moral pouvant être apporté, entre autre, par le pharmacien qui peut également faire part à la patiente de l'existence d'un programme d'éducation thérapeutique et d'associations dédiées au syndrome de Turner.

# Références bibliographiques

---

- [1] Académie de médecine. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2016-1. <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>, consulté le 25 mars 2016.
- [2] AFFSAPS. Utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7db1d82db7f5636b56170f59e844dd3a.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7db1d82db7f5636b56170f59e844dd3a.pdf), consulté le 5 mars 2016.
- [3] Akbas E., Altintas Z.M., Celik S K., Dilek U.K., Delibas A., Ozen S. *et al.* (2012). Types of Turner syndrome : clinical presentation and cytogenetics in five cases. *Lab Med*, 43 : 197-204.
- [4] Alves M., Bastos M., Almeida Santos T. et Carrilho F. (2013). Gonadal function in Turner syndrome. *Acta Med Port*, 26 : 655-663.
- [5] ANAES. Principes de dépistage du diabète de type 2. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete\\_rap\\_2003.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_rap_2003.pdf), consulté le 23 avril 2016.
- [6] Almange C., Schleich J. M. et Laurent M. Cardiopathies et grossesse. *EMC - Cardiologie*, 2003 : 1-12 [Article 11-940-K-40]. <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/18674/11-31432.pdf>, consulté le 22 mai 2016.
- [7] Andersson-Wallgren G., Ohlsson A. C., Albertsson-Wikland K. et Barrenäs M. L. (2008). Growth promoting treatment normalizes speech frequency in Turner syndrome. *Laryngoscope*, 118 : 1125-1130.
- [8] ANSM. Notice de Nordiflex 15 mg/1,5ml. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63063028&typedoc=N&ref=N0213779.htm>, consulté le 13 avril 2016.
- [9] ANSM. Informations importantes à connaître sur les dispositifs transdermiques (patch). [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/72e7693d9a7f9b73304d6cafb3ba72f8.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/72e7693d9a7f9b73304d6cafb3ba72f8.pdf), consulté le 19 avril 2016.
- [10] ANSM. Notice du génotonorm 12 mg. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66702538&typedoc=N&ref=N0221224.htm>, consulté le 13 avril 2016.
- [11] ANSM. Notice du Saizen Clickeasy 8 mg. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60446594&typedoc=N&ref=N0251981.htm>, consulté le 9 mars 2016.

- [12] Assié G., Rosenberg D., Clauser E. et Bertherat J. Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action : récepteurs membranaires. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, 2004 : 1-22 [Article 10-001-C-10]. <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/28570/10-25922.pdf>, consulté le 12 avril 2016.
- [13] Aubard Y., Poirot C. et Piver P. (2002). La congélation du tissu ovarien. *Gynécol Obstét Fertil*, 30 : 358-366.
- [14] Avérous M. et Veyrac C. Malformations congénitales du rein. *EMC - Urologie*, 1995 : 1-0 [Article 18-125-A-10]. <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/22687>, consulté le 28 mars 2016.
- [15] Avni F., Massez A. et Schulman C. (2004). Anomalies de nombre, de localisation et/ou de fusion rénale. <http://www.sfip-radiopediatrie.org/SFIPoldpages/EPUTRO04/AV1TRO04.HTM>, consulté le 27 mars 2016.
- [16] Bachelot A. Physiologie ovarienne. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, 2013 ; 10(3) : 1-11 [Article 10-027-A-10]. [http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/813829/10-50291\\_plus.pdf](http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/813829/10-50291_plus.pdf), consulté le 15 avril 2016.
- [17] Baena N., De Vigan C., Cariati E., Clementi M., Stoll C., Caballin M.R. *et al.* (2004). Syndrome : evaluation of prenatal diagnosis in 19 european registries. *Am J Med Genet*, 129 A : 16-20
- [18] Bakalov V. K., Cheng C., Zhou J. et Bondy C. A. (2009). X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 : 3289-3296.
- [19] Barrenäs M., Landin-Wilhelmsen K. et Hanson C. (2000). Ear and hearing in relation to genotype and growth in Turner syndrome. *Hear Res*, 144 : 21-28.
- [20] Battin J. Dysgénésies gonadiques de phénotype féminin. *EMC - Gynécologie*, 1998 : 1-0 [Article 802-A-24]. <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1960>, consulté le 7 juin 2015.
- [21] Bonamico M., Pasquino A. M., Mariani P., Danesi H. M., Culasso F., Mazzanti L., Petri A. et Bona G. (2002). Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 : 5495-5498.
- [22] Bondy C. A., Van P. L., Bakalov V. K. et Ho V. B. (2005). Growth hormone treatment and aortic dimensions in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 : 1785-1788.

- [23] Borgström B., Hreinsson J., Rasmussen C., Sheikhi M., Fried G., Keros V. *et al.* (2009). Fertility preservation in girls with Turner syndrome : prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 : 74-80.
- [24] Bösze P., Tóth A. et Török M. (2006). Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med*, 355 : 2599-2600
- [25] Bouhours-Nouet N., Donzeau A. et Coutant R. Conduite pratique devant une anomalie de la croissance. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses*, 2015 ; 10(3) : 1-22 [Article 4-005-A-10]. [http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/994501/04-69248\\_plus.pdf](http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/994501/04-69248_plus.pdf), consulté le 1<sup>er</sup> mai 2016.
- [26] Boulanger H. (2001). Œstrogènes et régulation du bilan du calcium : les effets extra-osseux sont-ils importants ? *Médecine thérapeutique*, 7 : 120-125.
- [27] Bradley Schaefer G. et Riley H.P.D. Jr. (2004). A tribute to Henry Turner, (1892-1970) : a pioneer endocrinologist. *Endocrinologist*, 23 : 179-184.
- [28] Brauner R. Puberté normale et pathologique. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses*, 2001:1-10 [Article 4-107-B-10]. <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/1766/04-27423.pdf>, consulté le 22 décembre 2015.
- [29] Brooks A. J., Wooh J. W., Tunny K. A. et Waters M. J. (2008). Growth hormone receptor ; mechanism of action. *Int J Biochem Cell Biol*, 40 : 1984-1989.
- [30] Cabrol S. (2006). Le syndrome de Turner, de l'enfance à l'âge adulte. *Médecine thérapeutique/pédiatrie*, 9 : 231-241.
- [31] Cabrol S. (2007). Le syndrome de Turner. *Ann Endocrinol*, 68 : 2-9.
- [32] Cabrol S., Saab C., Gourmelen M., Raux-Demay M. C. et Le Bow Y. (1996). Syndrome de Turner : croissance staturopondérale et maturation osseuse spontanées. *Arch Pédiatr*, 3 : 313-318.
- [33] Caquet R. *250 examens de laboratoire : prescription et interprétation*. 11<sup>ème</sup> éd. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson SAS, 2010.
- [34] Carel J. C. (1999). Traitement du syndrome de Turner. *Médecine thérapeutique / Endocrinologie*, 1 : 21-27.
- [35] Carel J. C., Chanson P., Christin Maitre S., Cabrol S., Léger J., Polak M. *et al.* Séminaire maladies rares : syndrome de Turner. 12 Mars 2010, Paris, France.
- [36] Carolyn A. (2007). Care of girls and women with Turner syndrome : a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 : 10-25

- [37] Casse J. P. Le syndrome d'apnées du sommeil de l'adulte et sa prise en charge. Th D Pharm, Bordeaux, 2014.
- [38] Centre National de la Recherche Scientifique. La cellule. <http://www.cnrs.fr/cnrs-images/sciencesdelavieaulycee/cellule/adn.htm>, consulté le 25 mai 2015.
- [39] Chakhtoura Z. et Touraine P. (2013). Fertilité chez les femmes ayant un syndrome de Turner. *Presse Med*, 42 : 1508-1512.
- [40] Chang P., Tsau Y-K, Tsai W-Y, Tsai W-S., Hou J-W, Hsiao P-H *et al.* (2000). Renal malformations in children with Turner's syndrome *J Formos Med Assoc*, 99 : 796-798.
- [41] CHU de Rouen. Cellules ciliées auditives. <http://www.chu-rouen.fr/page/cellules-ciliees-auditives>, consulté le 28 mars 2016.
- [42] Denniston A. K. O. et Butler L. (2004). Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye*, 18 : 680-684.
- [43] Devernay M., Bolca D., Kerdjana L., Aboura A., Gérard B., Tabet A. C. *et al.* (2012). Parental origin of the X-chromosome does not influence growth hormone treatment effect in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 97 : 1241-1248.
- [44] Donnez J., Dolmans M. M., Squifflet J., Kerbrat G. et Jadoul P. (2011). Live birth after allografting of ovarian cortex between monozygotic twins with Turner syndrome (45,XO/46,XX mosaicism) and discordant ovarian function. *Fertil Steril*, 96 : 1407-1411.
- [45] El-Mansoury M., Bryman I., Berntorp K., Hanson C., Wilhelmsen L. et Wilhelmsen L. (2005). Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 : 2131-2135
- [46] Elsheikh M., Dunger D. B., Conway G. S. et Wass J. A. H. (2002). Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Re*, 23 : 120-140
- [47] Elsheikh M., Hodgson H. J. F., Wass J. A. H. et Conway G. S. (2001). Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol*, 55 : 227-231.
- [48] Gautheret L. Traitement par hormone de croissance : conseils techniques, 2013. [http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/09/Traitement\\_par\\_Hormone\\_de\\_Croissance.\\_Conseils\\_techniques.pdf](http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/09/Traitement_par_Hormone_de_Croissance._Conseils_techniques.pdf), consulté le 27 avril 2016.
- [49] Genetic home reference. PAR gene family. <http://ghr.nlm.nih.gov/geneFamily/par>, consulté le 27 mai 2015.

- [50] Genetic home reference. SHOX. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/SHOX>, consulté le 27 mai 2015.
- [51] Genetic home reference. What is a chromosome ? <https://ghr.nlm.nih.gov/handbook/basics/chromosome>, consulté le 20 mars 2016.
- [52] Gravholt C. H., Vestergaard P., Hermann A. P., Mosekilde L., Brixen K. et Christiansen J. S. (2003). Increased fracture rates in Turner's syndrome : a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 59 : 89-96.
- [53] Gravholt C. H., Juulb S., Naeraac R. W., Hansend J. (1998). Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol*, 51 : 147-158.
- [54] Gravholt C.H., Fedder J., Naeraa R.W. et Müller J. (2000). Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y Chromosome material : a population study. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 : 3199-3202.
- [55] Habib G., Lancellotti P., Antunes M. J., Bo ngiorni M. G., Casalta J. P., Del Zotti F. *et al.* (2015). Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*, 36 : 3075-3128.
- [56] HAS et ANSM. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_synth\\_diabete\\_type\\_2\\_objectif\\_glycemique\\_messages\\_cles.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf), consulté le 27 avril 2016.
- [57] HAS. Algorithme : diabète de type II. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/12e\\_memo\\_algo-diabete\\_a3\\_080213.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/12e_memo_algo-diabete_a3_080213.pdf), consulté le 28 février 2016.
- [58] HAS. Apnées du sommeil : de nouvelles recommandations de prise en charge des patients. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1761160/fr/apnees-du-sommeil-de-nouvelles-recommandations-de-prise-en-charge-des-patients](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761160/fr/apnees-du-sommeil-de-nouvelles-recommandations-de-prise-en-charge-des-patients), consulté le 7 février 2016.
- [59] HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage), consulté le 5 mars 2016.
- [60] HAS. Diabète de type 2 : quand et quels médicaments prescrire pour le contrôle glycémique ? [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1359987/fr/diabete-de-type-2-quand-et-quels-medicaments-prescrire-pour-le-controle-glycemique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1359987/fr/diabete-de-type-2-quand-et-quels-medicaments-prescrire-pour-le-controle-glycemique), consulté le 28 février 2016.



- [61]** HAS. Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/place\\_et\\_conditions\\_de\\_realisation\\_de\\_la\\_polysomnographie\\_et\\_de\\_la\\_polygraphie\\_respiratoire\\_dans\\_les\\_troubles\\_du\\_sommeil\\_-\\_rapport\\_devaluation\\_2012-06-01\\_11-50-8\\_440.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/place_et_conditions_de_realisation_de_la_polysomnographie_et_de_la_polygraphie_respiratoire_dans_les_troubles_du_sommeil_-_rapport_devaluation_2012-06-01_11-50-8_440.pdf), consulté le 7 février 2016.
- [62]** HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose\\_synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf), consulté le 24 avril 2016.
- [63]** HAS. Recherche d'anticorps dans la maladie cœliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_maladie\\_coeliaque.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_maladie_coeliaque.pdf), consulté le 31 janvier 2016.
- [64]** HAS. Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/fiche\\_de\\_synthese\\_recommandations\\_depistage\\_cancer\\_du\\_col\\_de\\_luterus.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/fiche_de_synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf), consulté le mars 2016
- [65]** HAS. Stratégie de prévention de la carie dentaire. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/corriges\\_rapport\\_cariedentaire\\_version\\_postcollege-10sept2010.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/corriges_rapport_cariedentaire_version_postcollege-10sept2010.pdf), consulté le mars 2016.
- [66]** HAS. Syndrome de Turner : protocole national de diagnostic et de soins. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds\\_turner\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_turner_web.pdf), consulté le 22 décembre 2015.
- [67]** HAS. Syndrome de Turner : protocole national de diagnostic et de soins, actualisation mars 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap\\_turner\\_\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_turner__web.pdf), consulté le 31 janvier 2016.
- [68]** HAS. Synthèse d'avis de la commission de la transparence sur l'hormone de croissance synthétique chez l'enfant non déficitaire. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/hormones\\_de\\_croissance\\_14122011\\_synthese\\_2012-05-25\\_14-39-0\\_547.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/hormones_de_croissance_14122011_synthese_2012-05-25_14-39-0_547.pdf), consulté le 3 avril 2016.
- [69]** Hayward P. A. R., Satsangi J. et Jewell D.P. (1996). Inflammatory bowel disease and the X chromosome. *QJM*, 89 : 713-718
- [70]** Heath K. Encyclopédie orphanet : déformation de madelung. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=35688](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=35688), consulté le 1<sup>er</sup> juin 2015.

- [71] Heinzer R. et Aubert J-D. (2007). Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil. *Forum Med Suisse*, 34 : 686–691.
- [72] Hjerrild B. E., Mortensen K. H. et Gravholt C. H. (2008). Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull*, 86 : 77-93.
- [73] Holroyd C. R., Davies J. H., Taylor P., Jameson K., Rivett C., Cooper C. *et al.* (2010). Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome. *Osteoporos Int*, 21 : 2093-209.
- [74] Hôpital Robert Debré. Traitement par hormone de croissance disponible en 2015. <http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/12/Marques-GH-disponibles-28-05-2015-site-CR.pdf>, consulté le 9 mars 2016.
- [75] Hôpital Saint-Antoine. ETP : le syndrome de Turner à l'âge adulte. <http://endocrino-sat.aphp.fr/education-therapeutique/etp-le-syndrome-de-turner-a-lage-adulte>, consulté le 9 mars 2016.
- [76] Hreinsson J. G., Ojala M., Fridström M., B. Borgström, Rasmussen C. et Lundqvist M. (2002). Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 : 3618-3623.
- [77] Ionescu O., Sonnet E., Roudaut N., Prédine-Hug F. et Kerlan V. (2004). Signes buccaux de la pathologie endocrinienne. *Ann Endocrinol*, 69 : 459-465.
- [78] Jour G., Szvetko A., Griffiths L., McPhee IB., Tuffley J., Labrom R. *et al.* (2009). SHOX gene is expressed in vertebral body growth plates in idiopathic and congenital scoliosis : implications for the etiology of scoliosis in Turner syndrome. *J Orthopaed Res*, 27 : 807-813.
- [79] Karnis M. F., Zimon A. E., Lalwani S. I., Timmreck L. S., Klipstein S. et Reindollar R. H. (2003). Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome : a national survey. *Fert Steril*, 80 : 498-501.
- [80] Kodama M., Komura H., Kodama T., Nishio Y. et Kimura T. (2012). Estrogen therapy initiated at an early age increases bone mineral density in Turner syndrome patients. *Endocr J*, 59 : 153-159.
- [81] L'assurance maladie. Intolérance au gluten : un traitement basé sur un régime alimentaire strict. <http://www.ameli-sante.fr/intolerance-au-gluten/intolerance-au-gluten-un-traitement-base-sur-un-regime-alimentaire-strict.html?xtmc=maladie%20coeliaque&xtcr=2>, consulté le 31 janvier 2016.
- [82] L'assurance maladie. L'ordonnance Bizone. [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/formulaires/S3321.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3321.pdf), consulté le 27 avril.

- [83] L'assurance maladie. Médicament. <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/prescriptions/medicaments/regles-particulieres-de-prescription.php>, consulté le 3 avril 2016.
- [84] L'assurance maladie. Que faire et quand consulter en cas de reflux gastro-œsophagien du nourrisson ? <http://www.ameli-sante.fr/reflux-gastro-oesophagien-du-nourrisson/que-faire-et-quand-consulter-en-cas-de-reflux-gastro-oesophagien-du-nourrisson.html>, consulté le 24 février 2016.
- [85] L'assurance maladie. Remboursement d'aliments sans gluten. [http://www.ameli.fr/assures/votre-caisse-haut-rhin/vous-informer/remboursement-d-aliments-sans-gluten\\_haut-rhin.php](http://www.ameli.fr/assures/votre-caisse-haut-rhin/vous-informer/remboursement-d-aliments-sans-gluten_haut-rhin.php), consulté le 31 janvier 2016.
- [86] Lahlou N. et Roger M. (2002). Physiologie de la sécrétion de l'hormone de croissance. *Médecine thérapeutique/endocrinologie*, 4 : 4-14.
- [86] Lamothe-Guay M., Lefebvre Y. et Lamothe-Laforest L. Physiologie du sein. *EMC - Gynécologie*, 1991 : 1-0 [Article 810-A-10]. <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1967>, consulté le 5 mars 2016.
- [87] Lansac E. et Di centa I. Trente-troisièmes journées nationales du CNGOF : les problèmes cardiologiques et vasculaires des femmes atteintes d'un syndrome de Turner. 2009, Paris, France.
- [88] Le Bouc Y. (2008). Facteurs de croissance GH et IGF : physiologie de cet axe somatotrope. 8<sup>ème</sup> colloque national fondation sport et santé. 14 et 15 mars 2008. Paris, France.
- [89] Le Caignec C. Caryotype humain : technique - indications. <http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique18/site/html/cours.pdf>, consulté le 27 décembre 2015.
- [90] Le Cam A. et Legraverend C. (1993). Mode d'action de l'hormone de croissance. *Med Sci*, 9 : 1352-1361.
- [91] Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Antihypertenseurs : grossesse et allaitement. [http://lecrat.fr/articleSearch.php?id\\_groupe=16](http://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=16), consulté le 21 avril 2016.
- [92] Le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal du CHU de Saint-Etienne. PVC - ponction de villosité chorale ou biopsie de trophoblaste. <http://www.chu-st-etienne.fr/Reseau/reseau/cpdpn/PVCTrophoblaste.asp?img=2>, consulté le 20 mars 2016.
- [93] Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et l'Agence de biomédecine. (2009). Syndrome de Turner et grossesse : recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 38 : 669-688.

- [94] Le CRAT. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans). [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=485](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=485), consulté le 21 avril 2016.
- [95] Léger J. Hypophyse. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses*, 2010 : 1-16 [Article 4-107-D-10]. [http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/243142/04-53784\\_plus.pdf](http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/243142/04-53784_plus.pdf), consulté le 3 avril 2016.
- [96] Linglart A., Cabrol S., Berlier P., Stuckens C., Wagner K., de Kerdanet M. *et al.* (2011). Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*, 164 : 891-897.
- [97] Loscalzo M. L., Van P. L., Ho V. B., Bakalov V. K., Rosing D. R., Malone C. A. *et al.* (2005). Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner Syndrome. *Pediatrics*, 115 : 732-735.
- [98] Lowenstein E. J., Kim K. H., et Glick S. A. (2004). Turner's syndrome in dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 50 : 767-776.
- [99] L'UVMaF (L'Université Virtuelle de Maïeutique Francophone). Modifications physiologiques de la grossesse. <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/modificationsphysiologiques/site/html/cours.pdf>, consulté le 22 mai 2016.
- [100] Lyon A. J., Preece M. A. et Grant D. B. (1985). Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child*, 60 : 932-935.
- [101] Maillou P. Rôles du pharmacien d'officine dans la délivrance des traitements par hormone de croissance chez l'enfant. Th D Pharm, Anger, 2014.
- [102] Massa G., Verlinde F., De Schepper J., Thomas M., Bourguignon J. P., Craen M. *et al.* (2005). Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child*, 90 : 267-268.
- [103] Mathisen B., Reilly S. et Skuse D. (1992). Oral-motor dysfunction and feeding disorders of infants with Turner syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 34 : 141-149.
- [104] Mattei J-F., Mattei M-G. et Moncla A. « Chromosomes - Le caryotype humain », *Encyclopædia Universalis*. <http://www.universalis.fr/encyclopedie/chromosomes-le-caryotype-humain/>, consulté le 21 décembre 2015.
- [105] Matura L. A., Sachdev V., Bakalov V. K., Rosing D. R. et Bondy C. A. (2007). Growth hormone treatment and left ventricular dimensions in Turner syndrome. *J Pediatr*, 150 : 587-591.

- [106] Mauras N., Shulman D., Hsiang H. Y., Balagopal P., et Welch S. (2007). Metabolic effects of oral versus transdermal estrogen in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 : 4154-4160.
- [107] Merviel P., Cabry R., Brzakowski M., Dupond S., Boulard V., Lourdel E. *et al.* Cycle menstruel. *EMC - Gynécologie*, 2011 : 1-17 [Article 30-A-10]. [http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/275704/00-43083\\_plus.pdf](http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/275704/00-43083_plus.pdf), consulté le 15 avril 2016.
- [108] Morgan T. 2007. Turner syndrome : diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 76 : 405-417.
- [109] Nabhan Z. M., DiMeglio L. A., Qi R., Perkins S. M. et Eugster E. A. (2009). Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome : a pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 : 2009-2014.
- [110] Naeraa R.W., Gravholt C.H., Kastrup K.W., Svenstrup B. et Christiansen J.S. (2001). Morning versus evening administration of estradiol to girls with Turner syndrome receiving growth hormone : impact on growth hormone and metabolism. A randomized placebo-controlled crossover study. *Acta Paediatr*, 90 : 526-531.
- [111] Ohl J. (2008). Don d'ovocytes et syndrome de Turner. *Gynécol Obstét Fertil*, 36 : 886-990.
- [112] Oliveira C. et Alves C. (2011). The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinol Nutr*, 58 : 433-442.
- [113] Oliveira C. S., Ribeiro F. M., Lago R. et Alves C. (2013). Audiological abnormalities in patients with Turner syndrome. *Am J Audiol*, 22 : 226-32.
- [114] Ordre national des pharmaciens (ONDP). Médicaments à prescription initiale hospitalière. <http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-a-prescription-initiale-hospitaliere/Criteres-et-conditions-d-administration#nav-buttons>, consulté le 2 avril 2016.
- [115] Ordre national des pharmaciens (ONDP). Médicaments d'exception. <http://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/Criteres#nav-buttons>, consulté le 3 avril 2016.
- [116] Orphanet : portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Syndrome de Turner : article pour tout public. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Turner-FRfrPub44v02.pdf>, consulté le 31 mai 2015.
- [117] Pélissier-Alicot A.L. et Léonetti G. (2003). Hormone de croissance et dopage. *Ann Biol Clin*, 61 : 41-48.

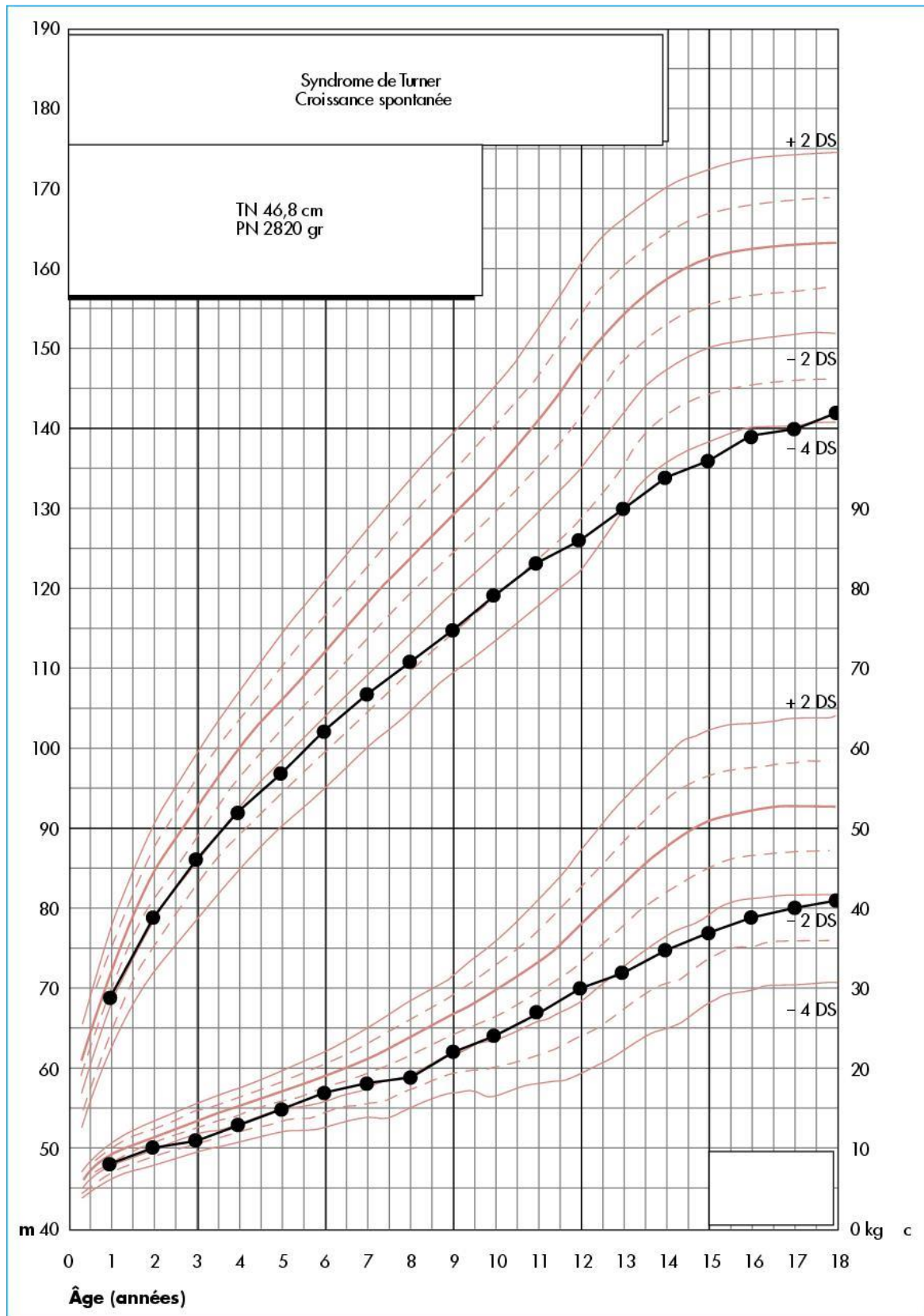
- [118] Pérez-Martin A. Physiologie de la glande thyroïde, cours PCEM2 année 2006-2007. [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_1/pcem2/mod-integres/mi6\\_regulation\\_hormonale\\_chronobiologie/ressources\\_locale/physio\\_hormone/pcem2\\_mi6\\_physio\\_thyroid.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/pcem2/mod-integres/mi6_regulation_hormonale_chronobiologie/ressources_locale/physio_hormone/pcem2_mi6_physio_thyroid.pdf), consulté le 26 janvier 2016.
- [119] Perkiömäki M. R. et Alvesalo L. (2008). Palatine ridges and tongue position in Turner syndrome subjects. *Eur J Orthod*, 30 : 163-168.
- [120] Pienkowski C. et Tauber M. *Le syndrome de Turner*. Paris, Springer, 2009.
- [121] Pienkowski C., Menendez M., Cartault A., Lorenzini F., Lesourd F. et Tauber M. (2008). Syndrome de Turner et procréation : fonction ovarienne et syndrome de Turner. *Gynécol Obstét Fertil*, 56 : 1030-1034.
- [122] Pozza R. D., Bechtold S., Urschel S., Netz H. et Schwarz H-P. (2009). QTc interval prolongation in children with Turner syndrome : the results of exercise testing and 24-h ECG. *Eur J Pediatr*, 168 : 59-64
- [123] Ramos A. V., Silva I. N. et Goulart E. M. A. (2008). Turner syndrome : searching for better outcomes. *Clinics (Sao Paulo)*, 63 : 173-178.
- [124] Robin G., Ferte-Delbende C., Proust-Richard C., Karouz W., Dewailly D. et Catteau-Jonard S. Infertilités féminines d'origine endocrinienne. *EMC - Gynécologie*, 2012 ; 7(3) :1-26 [Article 739-B-10]. [http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/709108/00-54741\\_plus.pdf](http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/709108/00-54741_plus.pdf), consulté le 15 avril 2016.
- [125] Roulot D. (2013). Liver involvement in Turner syndrome. *Liver int*, 33 : 24-30. (1998).
- [126] Serrano F. et Courtillot C. Syndrome de Turner. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, 2015 ; 12(3) : 1-10 [Article 10-027-C-30]. [http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/984564/10-50292\\_plus.pdf](http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/984564/10-50292_plus.pdf), consulté le 31 janvier 2016.
- [127] Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE). Cirrhose. <http://www.snfge.org/content/cirrhose>, consulté le 28 mars 2016.
- [128] Société Française de Rhumatologie. Qu'est ce que le remodelage osseux. [http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/OA-dossier-osteoporose/B2\\_remodelage.asp](http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/OA-dossier-osteoporose/B2_remodelage.asp), consulté le 10 juin 2015.
- [129] SPILF. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>, consulté le 21 avril 2016.

- [130] SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>, consulté le 21 avril 2016.
- [131] Spitzweg C. et Morris J. C. (2002). Sodium iodide symporter (NIS) and thyroid. *Hormones (Athens)*, 1 : 22-34.
- [132] Stochholm K., Juul S., Juel K., Naeraa R. W. et Gravholt C. H. (2006). Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 : 3897-3902.
- [133] Susperreguy S., Miras M. B., Montesinos M. M., Mascanfroni I. D., Muñoz L., Sobrero G. *et al.* (2007). Growth hormone (GH) treatment reduces peripheral thyroid hormone action in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol*, 67 : 629-636.
- [134] Szeszycki E. E., Puckett A. P. et Ziegler T. R. (1996). Les effets métaboliques de l'hormone de croissance. *Nutr Clin Métabol*, 10 : 311-323.
- [135] Touraine P. et Goffin V. Physiologie de la prolactine. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, 2005 : 1-19 [Article 10-017-M-10]. <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/29161/10-39550.pdf>, consulté le 5 mars 2016.
- [136] Trémollières F. et Ribot C. (2008). Rôle des estrogènes dans l'acquisition osseuse au cours de la croissance. [http://www.lesjta.com/article.php?ar\\_id=1230](http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1230), consulté le 22 mars 2016.
- [137] Vidal 2016. <https://www.vidal.fr>, consulté le 24 février 2016.
- [138] Vidal recos. 2016. <https://www.vidal.fr/recommandations>, consulté le 24 avril 2016.
- [139] Von Kaisenberg C.S., Nicolaidis K.H. et Brand-Saberi B. (1999). Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod*, 14 : 823-826.
- [140] Westwood M., Tajbakhsh S. H., Siddals K. W., Whatmore A. J. et Clayton P. E. (2011). Reduced pericellular sensitivity to igf-i in fibroblasts from girls with Turner syndrome : a mechanism to impair clinical responses to GH. *Pediatr Res*, 70 : 25-30.
- [141] Zhu T., Goh E. L. K., Graichen R., Ling L. et Lobie P. E. (2001). Signal transduction via the growth hormone receptor. *Cell Signal*, 13 : 599-616.

# **Annexes**



**Annexe 1 : courbe de la croissance staturopondérale spontanée à partir des valeurs moyennes [30]**



## Annexe 2 : L'ordonnance bizona [82]

|  |  |
|--|--|
| <br>n° 14465*01   | <h3>Ordonnance bizona</h3> <p>Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.</p>   |
| <b>Identification du prescripteur</b><br><i>(nom, prénom et identifiant)</i>   | <b>Identification de la structure</b><br><i>(raison sociale du cabinet, de l'établissement n° AM, FINESS ou SIRET)</i> |
| <b>Identification du patient</b><br><i>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu) (à compléter par le prescripteur))</i><br><br><i>n° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))</i> |  |
| <b>Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)</b><br><b>(AFFECTIION EXONÉRANTE)</b>   |  |
| <b>Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée</b><br><b>(MALADIES INTERCURRENTES)</b>   |  |

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal, articles L. 114-13 et L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).

## Annexe 3 : L'ordonnance d'exception [115]

**cerfa**  
n° 12708\*02

# ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

**VOLET 1  
à conserver  
par l'assuré(e)**

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

| personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)   |   |
|--|---|
| <b>personne recevant les soins</b> (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)   |   |
| nom et prénom  |   |
| <small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>  |   |
| numéro d'immatriculation   | <small>nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)</small> |
| date de naissance  |   |
| <b>assuré(e)</b> (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))   |   |
| nom et prénom  |   |
| <small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>  |   |
| numéro d'immatriculation   |   |
| <b>adresse de l'assuré(e)</b>  |   |
|  |   |
| identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce  |   |
| nom et prénom  | raison sociale  |
|  | adresse   |
| identifiant  | n° structure<br><small>(AM, FINESS ou SIRET)</small>  |
| à compléter par le prescripteur  |   |
| <input type="checkbox"/> médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :  |   |
| <input type="checkbox"/> produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :  |   |
| <b>s'il s'agit d'un médicament</b> , préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration  |   |
|  |   |
| <b>s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation</b> , préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie   |   |
|  |   |
| <b>durée du traitement, le cas échéant</b>   |   |
|  |   |
| conditions de prise en charge  |   |
| <b>maladie</b> <input type="checkbox"/> soins en rapport avec une ALD : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <b>soins dispensés au titre de l'art. L. 115</b> <input type="checkbox"/>  |   |
| <b>accident du travail ou maladie professionnelle</b> <input type="checkbox"/> date  |   |
|  |   |
| Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient. |   |
| si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement   |   |
| date   | signature du prescripteur   |
|  |   |
| identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce  |   |
| nom et prénom  | raison sociale  |
|  | adresse   |
| identifiant  | n° structure<br><small>(AM, FINESS ou SIRET)</small>  |
| à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation   |   |
| mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance  |   |
|  |   |
| date de délivrance   |   |
|  |   |

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal et articles L. 144-13 et L.162-1-14 du Code de la sécurité sociale).  
La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.

S 3326b

## Annexe 4 : les spécialités disponibles en 2015 [74]



### TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE DISPONIBLE EN 2015

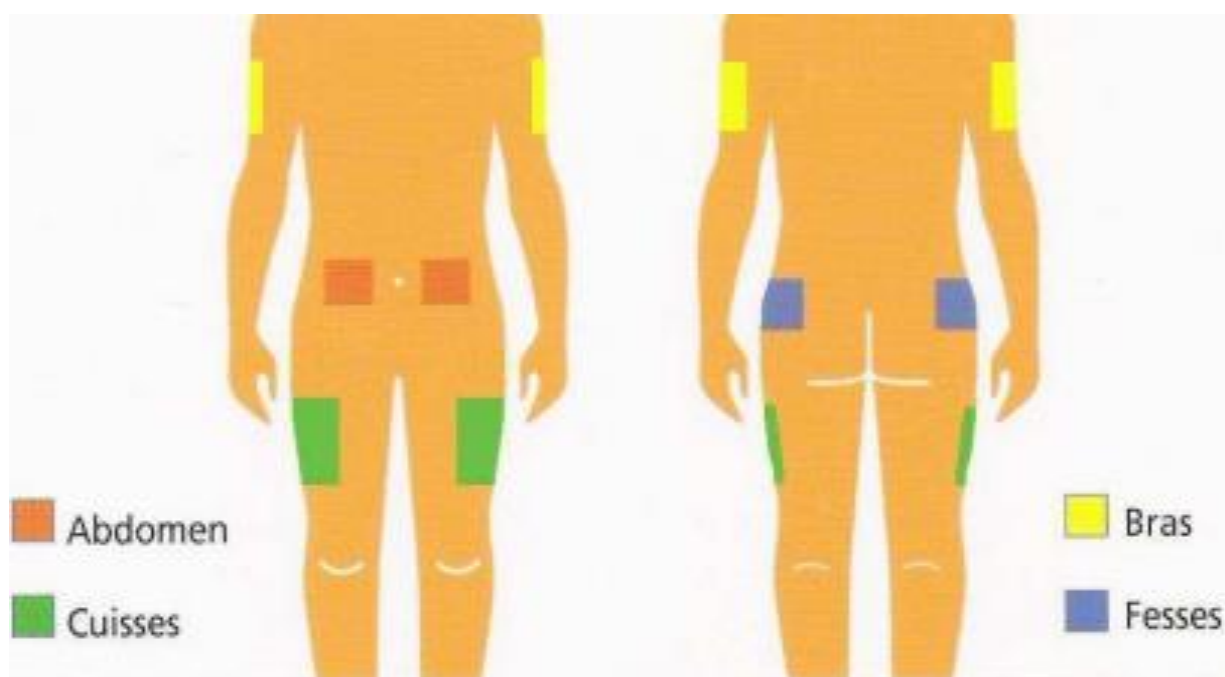
| LABORATOIRE                                   | SYSTEME INJECTEUR                    | CARTOUCHE   | DOSE/INJECTION                                       | CONSERVATION   | AIGUILLE   |
|---|--------------------------------------|---|--|--|--|
| <b>IPSEN</b><br><br>N° Vert<br>0 800 105 013  | <b>Nutropin Aq Pen</b>               | NUTROPIN Aq 10 mg : 2 ml<br><i>Sans reconstitution</i>            | Mini : 0,1 mg<br>Maxi : 4 mg<br>Click = 0,1 mg       | Après 1 <sup>ère</sup> utilisation : 28 jours entre 2° et 8°                   | BD microfine<br>4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm<br><br>Novofine 6 mm, 8 mm           |
| <b>LILLY</b><br><br>N° Vert<br>0 800 00 36 36 | <b>Humatropen 6</b><br>(blanc)       | Umatrope 6mg (bleu) : 3ml   | Mini : 0,025 mg<br>Maxi : 1,5 mg<br>Click = 0,025 mg | Après reconstitution : 28 jours entre 2° et 8°                                 | BD microfine<br>4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm<br><br>Novofine 6 mm, 8 mm           |
|   | <b>Humatropen 12</b><br>(vert clair) | Umatrope 12mg (mauve) : 3ml                                       | Mini : 0,05 mg<br>Maxi : 3 mg<br>Click = 0,05 mg     |  |  |
|   | <b>Humatropen 24</b><br>(vert foncé) | Umatrope 24 mg (jaune) : 3ml                                      | Mini : 0,1 mg<br>Maxi : 6 mg<br>Click = 0,1 mg       |  |  |
| <b>NOVO</b><br><br>N° Vert<br>0 800 80 30 70  | <b>Nordipen 5</b><br>(orange)        | Norditropine simplex 5 mg : 1,5 ml<br><i>Sans reconstitution</i>  | Mini : 0,05 mg<br>Maxi : 1,25 mg<br>Click = 0,05 mg  | Entre 2° et 8° Cartouche non utilisée  | Novofine 6 mm, 8 mm  |
|   | <b>Nordipen 10</b><br>(bleu)         | Norditropine simplex 10 mg : 1,5 ml<br><i>Sans reconstitution</i> | Mini : 0,1 mg<br>Maxi : 2,5 mg<br>Click = 0,1mg      |  |  |
|   | <b>Nordipen 15</b><br>(vert)         | Norditropine simplex 15 mg : 1,5 ml<br><i>Sans reconstitution</i> | Mini : 0,1 mg<br>Maxi : 4 mg<br>Click = 0,1mg        |  |  |
|   | <b>Nordiflex 5</b><br>(orange)       | Stylo pré rempli jetable<br><i>Sans reconstitution</i>            | Mini : 0,025 mg<br>Maxi : 1,5 mg<br>Click = 0,025 mg | Entre 2° et 8° Stylo non utilisé   | Novotwist 5 mm , 8mm<br>Novofine 6 mm, 8 mm<br>BD microfine 4, 5, 8, 10, 12 mm |
|   | <b>Nordiflex 10</b><br>(bleu)        | Stylo pré rempli jetable<br><i>Sans reconstitution</i>            | Mini : 0,05 mg<br>Maxi : 3 mg<br>Click = 0,05 mg     |  |  |
|   | <b>Nordiflex 15</b><br>(vert)        | Stylo pré rempli jetable<br><i>Sans reconstitution</i>            | Mini : 0,075 mg<br>Maxi : 4,5 mg<br>Click = 0,075 mg | Novotwist 5 mm , 8mm<br>Novofine 6 mm, 8 mm<br>BD microfine 4, 5, 8, 10, 12 mm |  |

|   |  |   |   |   |   |
|---|--|---|---|---|---|
| <b>PFIZER</b><br>N° laboratoire<br>01 58 07 34 40   | <b>GoQuick 5,3</b><br>(logo bleu)            | GoQuick 5,3 jetable   | Mini : 0,1 mg<br>Maxi : 1,5 mg<br>Click = 0.05 mg                             | Jetable (cartouche poudre + liquide)<br>Avant reconstitution : possibilité<br>1 mois temp ambiante (inf 25°)<br>Après reconstitution : 28 jours entre<br>2° et 8° | BD microfine<br>4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm<br>Novofine 6 mm, 8 mm  |
|   | <b>GoQuick 12</b><br>(logo violet)           | GoQuick 12 jetable  | Mini : 0,3 mg<br>Maxi : 4,5 mg<br>Click = 0.15 mg                             |   |   |
|   | <b>Genotonorm Pen 5,3</b>                    | Genotonorm 5,3 mg (bleu) 1 ml   | Mini : 0,1 mg<br>Maxi : 2 mg<br>Click = 0.1 mg                                | Avant reconstitution : possibilité<br>1 mois temp ambiante (inf 25°)<br>Après reconstitution : 28 jours entre<br>2° et 8°   |   |
|   | <b>Genotonorm Pen 12</b>                     | Genotonorm 12 mg (violet) 1 ml  | Mini : 0,2 mg<br>Maxi : 4 mg<br>Click = 0.2 mg                                |   |   |
|   | <b>Miniquick</b><br>seringues<br>préremplies | Seringues 0,25 ml (boite 7 seringues)<br>0,6 - 0,8 - 1 - 1,2 - 1,4 - 1,6 - 1,8 - 2 mg<br><i>(fournie avec aiguilles 8 mm)</i> | Seringues à usage unique  | Avant reconstitution : possibilité<br>6 mois à température ambiante<br>Après reconstitution : utilisation<br>immédiate  |   |
| <b>SANDOZ</b><br>N° laboratoire<br>01 49 64 48 00<br><br><i>(Stylo fourni par labo)</i>                 | <b>Omnitrope 5 Surepal</b> (blanc)           | 5 mg - 1,5ml<br><i>Sans reconstitution</i>  | Mini : 0,05 mg<br>Maxi 2,7 mg<br>Click = 0.05 mg                              | Après 1ère utilisation : 28 jours entre<br>2° et 8°   | BD microfine<br>4mm, 5mm, 8mm, 10mm, 12mm   |
|   | <b>Omnitrope 10 Surepal</b> (vert)           | 10 mg - 1,5 ml<br><i>Sans reconstitution</i>  | Mini : 0,1mg<br>Maxi : 5,4 mg<br>Click = 0.1 mg                               |   |   |
|   | <b>Omnitrope 15 Surepal</b> (bleu)           | 15 mg - 1,5ml<br><i>Sans reconstitution</i>   | Mini : 0,1mg<br>Maxi : 5,4 mg<br>Click = 0.1 mg                               |   |   |
| <b>SERENO</b><br>N° Vert<br>0 800 888 024<br><br><i>(Stylo, aiguilles, piles<br/> fournis par labo)</i> | <b>One Click</b>                             | <b>Saizen Click Easy 8 mg</b> = 1,37 ml<br><i>Avec reconstitution</i>   | Mini : 0,12 mg<br>Maxi : 3,4 mg<br>Click = 0,12mg                             | Avant reconstitution possibilité<br>température ambiante (inf à 25°)<br>Après reconstitution entre 2° et 8°<br>pendant 28 jours                                   | Fournies par laboratoire<br><br>Transjection<br>Tête à changer 1x/semaine<br>Adaptateur à chaque flacon |
|   | <b>Easypod</b>                               | <b>Saizen 6mg</b> (5,83 mg/ml)<br><b>Saizen 20mg</b> (8 mg/ml)<br><i>Sans reconstitution</i>                                  | 6 mg Mini : 0,15 mg<br>Maxi : 4,66 mg<br>20 mg Mini : 0,5 mg<br>Maxi : 6,4 mg | Conservation 28 jours entre 2°et 8°<br>Après 1 <sup>ère</sup> utilisation possibilité<br>< 25° pendant 7 jours consécutifs  |   |
|   | <b>Cool – Click 2</b>                        | <b>Saizen 6mg</b> (5,83 mg/ml)<br><b>Saizen 20mg</b> (8 mg/ml)<br><i>Sans reconstitution</i>                                  | 6 mg Mini : 0,3 mg<br>Maxi : 2,92 mg<br>20 mg Mini : 0,4 mg<br>Maxi : 4 mg    |   |   |
| <b>FERRING</b>  | <b>ZOMAJET 2 vision</b>                      | Flacon ZOMACTON 4 mg<br>Solvant 1,3 ml  | Mini ; 0,2 mg<br>Maxi : 1,66 mg   | 14 j après reconstitution entre 2° et 8°<br>Avant reconstitution T° ambiante<br>28 j après reconstitution entre 2° et 8°  | Transjection<br>Tête à changer 1x/semaine<br>Adaptateur à chaque flacon                                 |
|   | <b>ZOMAJET vision X</b>                      | Flacon ZOMACTON 10 mg<br>Solvant 1ml  | Mini : 0,1 mg<br>Maxi : 5 mg  |   |   |

**Annexe 5 :** Posologie des hormones de croissance d'après [137].

| Spécialité  | Posologie  |
|-------------|--|
| Genotonorm  | 0,045 à 0,050 mg/kg/jour                                       |
| Noditropine | 0,045 à 0,067 mg/kg/jour, ou 1,3 à 2,0 mg/m <sup>2</sup> /jour |
| Nutropinaq  | Jusqu'à 0,05 mg/kg   |
| Omnitrope   | 0,045 à 0,050 mg/kg/jour ou 1,4 mg/m <sup>2</sup> /jour        |
| Umatrope    | 0,045 à 0,050 mg/kg/jour                                       |
| Saizen      | 0,045 à 0,050 mg/kg/jour ou 1,4 mg/m <sup>2</sup> /jour        |
| Zomacton    | 0,05 mg/kg/jour  |

**Annexe 6 :** Les sites d'injections [48]

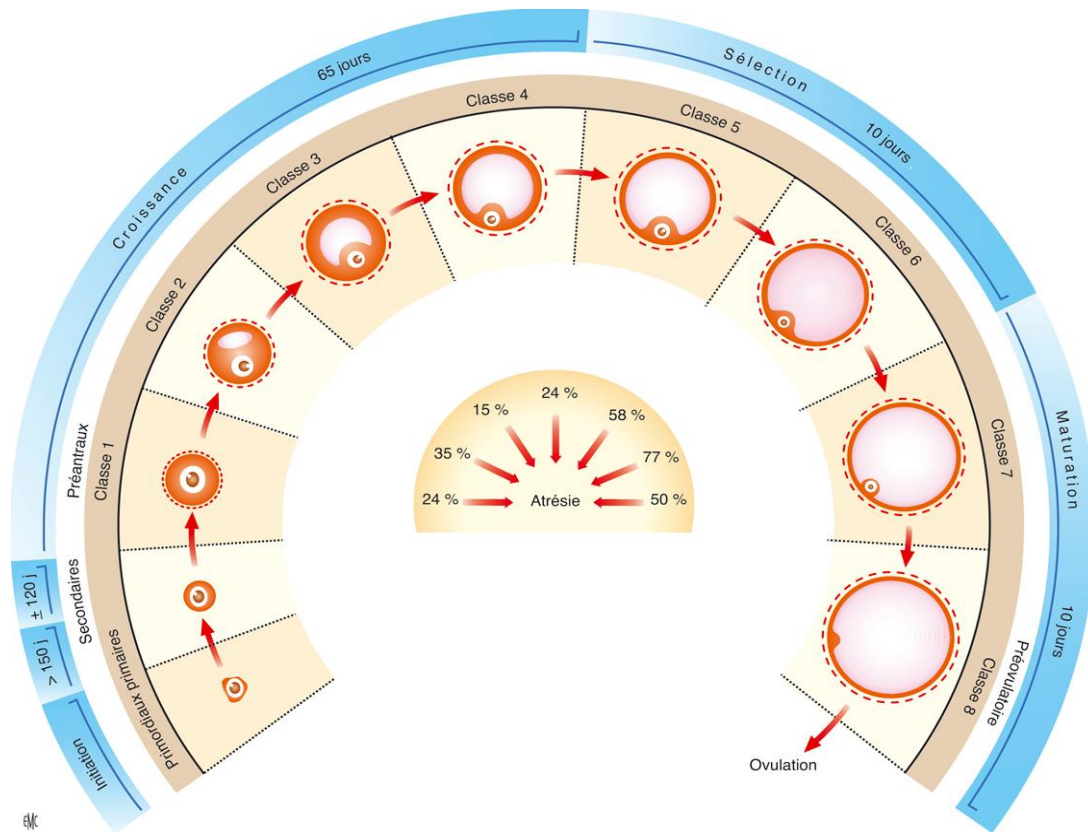


## Annexe 7 : Les traitements disponibles [137]

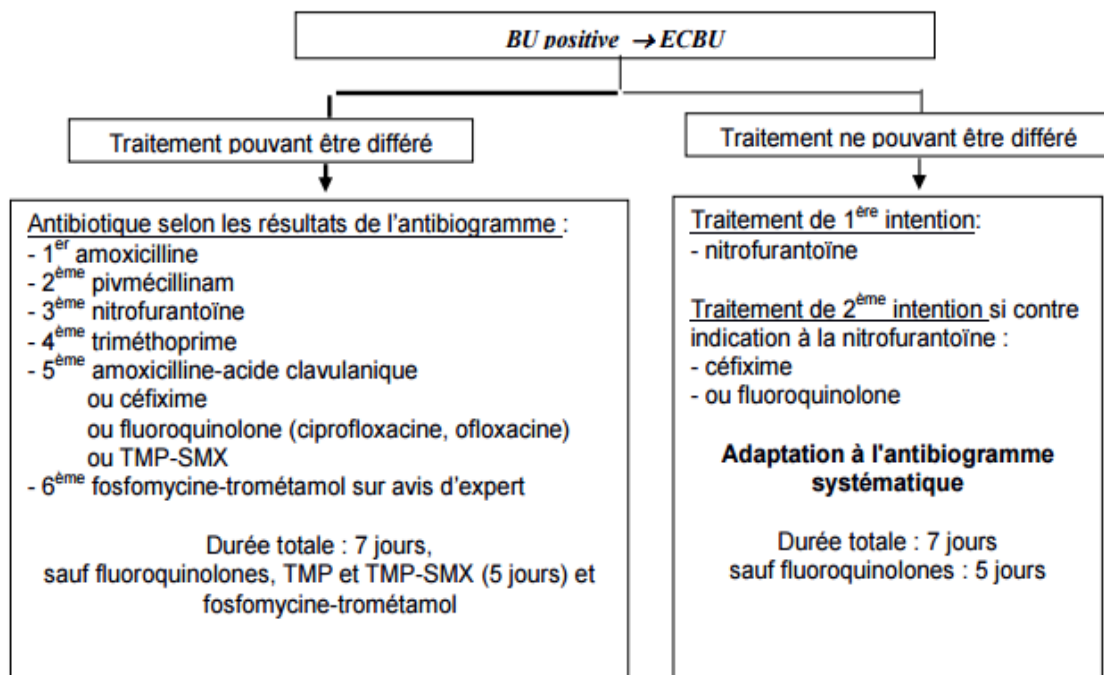
| Principe(s) actif(s)           | Voie d'administration | Forme pharmaceutique | Posologie   | Présentation                                   | Nom de spécialité              | Dosage                                      |
|--------------------------------|-----------------------|----------------------|---|--|--------------------------------|---|
| Estradiol                      | Cutanée               | Gel                  | 1 application / jour  | Sachet dose de 0,5 et 1g                       | Delidose                       | 0,5 et 1 mg / sachet                        |
|                                |                       |                      |   | Pompe doseuse                                  | Estreva 0,1%                   | 0,5 mg / pression                           |
|                                |                       |                      |   |  | Oestrodose 0,6 %               | 0,75 mg / pression                          |
|                                | Orale                 | Comprimé pelliculé   | 1 comprimé / jour   | Plaquette de 28 comprimés                      | Oromone                        | 1 et 2 mg                                   |
|                                |                       |                      |   |  | Estrofem                       | 1 et 2 mg                                   |
|                                |                       |                      |   |  | Provames                       | 1 et 2 mg                                   |
|                                |                       |                      |   | Plaquette de 20 comprimés                      | Progynova                      | 1 et 2 mg                                   |
|                                | Transdermique         | Patch                | 2 patchs / semaine soit 1 patch à renouveler tous les 2 ou 3 jours          | Boîte de 8 patchs                              | Dermestril                     | 25 et 50 µg / 24 h                          |
|                                |                       |                      |   |  | Oesclim                        | 25 37,5 et 50 µg / 24 h                     |
|                                |                       |                      |   |  | Thais                          | 25 et 50 µg / 24h                           |
| Vivelledot                     |                       |                      |   |  | 25 35,5 50 75 et 100 µg / 24 h |   |
| 1 patch / semaine              |                       |                      | Boite de 4 patchs   | Thais sept                                     | 25 et 50 µg / 24h              |   |
| Chlormadinone                  | Orale                 | Comprimé pelliculé   | 1 comprimé / jour du 14 <sup>ème</sup> au 25 <sup>ème</sup> jour du cycle   | Plaquette de 10 (5 mg) ou 12 (10 mg) comprimés | Lutéran                        | 5 et 10 mg                                  |
| Dydrogestérone                 | Orale                 | Comprimé pelliculé   | 1 comprimé matin et soir du 14 <sup>ème</sup> au 25 <sup>ème</sup> du cycle | Plaquette de 20 comprimés                      | Duphaston                      | 10 mg                                       |
| Oestradiol-dydrogestérone      | Orale                 | Comprimé pelliculé   | 1 comprimé par jour   | Plaquette de 28 comprimés                      | Climaston                      | 0,5/2,5 (non remboursé) 1/5 1/10 et 2/10 mg |
| Oestradiol-médroxyprogestérone | Orale                 | Comprimé pelliculé   | 1 comprimé / jour du 1 <sup>er</sup> au 21 <sup>ème</sup> jour du cycle     | Plaquette de 21 comprimés                      | Divina                         | 2/10 mg                                     |
|                                |                       |                      | 1 comprimé / jour   | Plaquette de 28 comprimés                      | Duova                          | 1/2,5 1/5 et 2/5 mg                         |



## Annexe 8 : La folliculogénèse pré-antrale et antrale [16]



## Annexe 9 : Antibiothérapie d'une cystite à risque de complication [130]

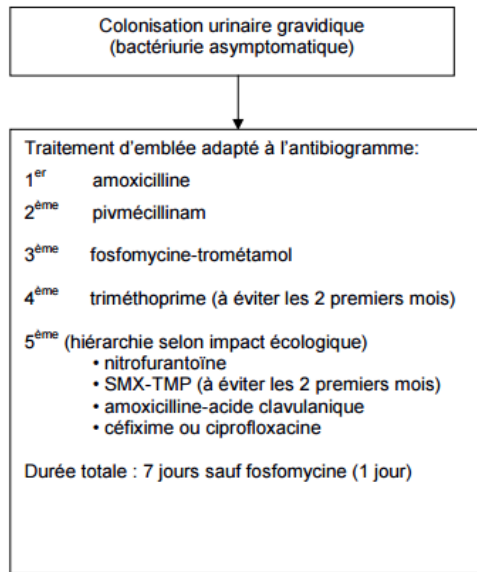




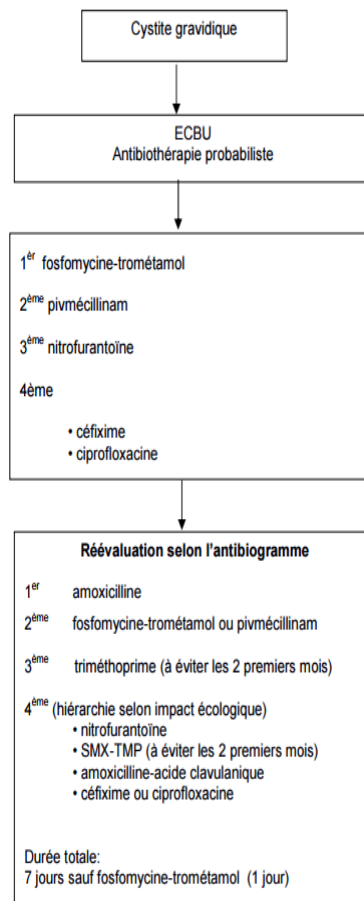


## Annexe 12 : Antibiothérapie de la colonisation urinaire chez la femme enceinte

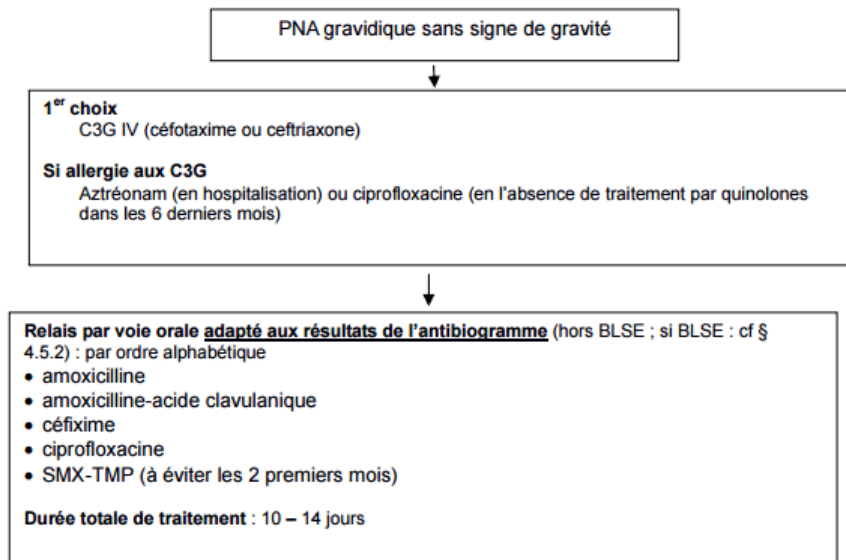
[130]



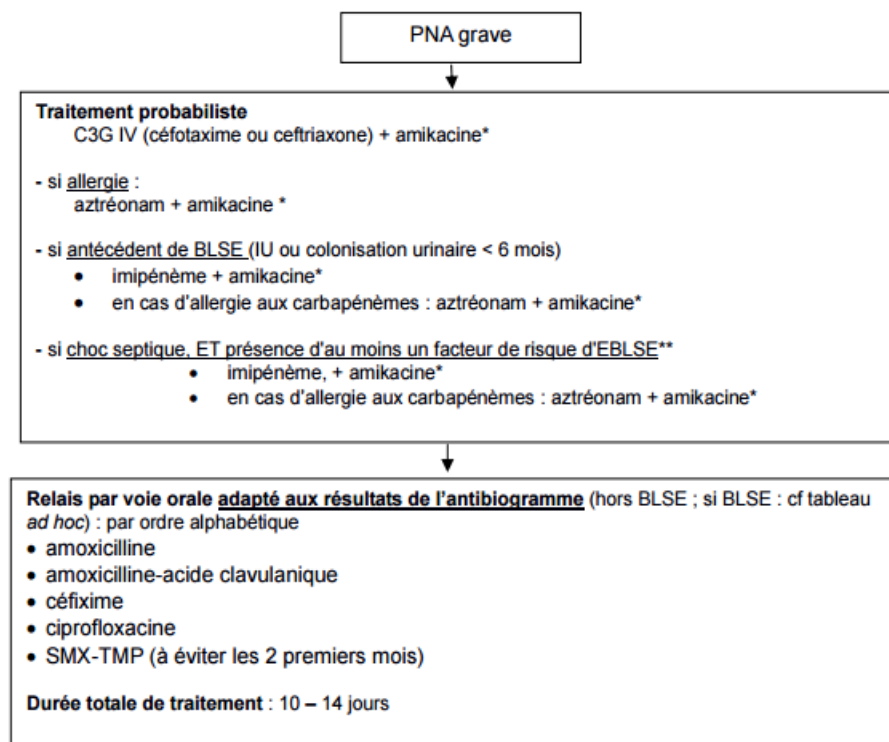
## Annexe 13 : Antibiothérapie de la cystite chez la femme enceinte [130]



## Annexe 14 : Antibiothérapie de la PNA non grave chez la femme enceinte [130]



## Annexe 15 : Antibiothérapie de la PNA grave chez la femme enceinte [130]



\* Durée de traitement pour les aminosides entre 1 et 3 jours.

\*\* Facteurs de risque d'EBLSE : colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois, antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération, ou fluoroquinolone < 6 mois, voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, hospitalisation < 3 mois, vie en long-séjour

## Annexe 16 : Les valeurs diagnostiques du diabète de type II [5]

**Tableau 1.** Valeurs diagnostiques définies pour le diabète, l'IGT et l'IFG, suivant le test et le prélèvement d'après la *World Health Organization*, 1999 (7).

|                                      | Concentration de glucose g/L (mmol/L) |                      |                      |                     |
|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|                                      | Sang total                            |                      | Sang plasmatique     |                     |
|                                      | Veineux                               | Capillaire           | Veineux              | Capillaire          |
| <b>Diabète</b>                       |                                       |                      |                      |                     |
| Glycémie à jeun ou HGPO              | ≥ 1,10 (6,1)                          | ≥ 1,10 (6,1)         | ≥ 1,26 (7,0)         | ≥ 1,26 (7,0)        |
|                                      | ≥ 1,80 (10,0)                         | ≥ 2,0 (11,1)         | ≥ 2,0 (11,1)         | ≥ 2,2 (12,2)        |
| <b>IGT</b>                           |                                       |                      |                      |                     |
| Glycémie à jeun (si mesurée) et HGPO | < 1,10 (6,1)                          | < 1,10 (6,1)         | < 1,26 (7,0)         | < 1,26 (7,0)        |
|                                      | 1,20-1,79 (6,7-9,9)                   | 1,40-1,99 (7,8-11,0) | 1,40-1,99 (7,8-11,0) | 1,60-2,1 (8,9-12,1) |
| <b>IFG</b>                           |                                       |                      |                      |                     |
| Glycémie à jeun et HGPO (si mesurée) | 1,0-1,09 (5,6-6,0)                    | 1,0-1,09 (5,6-6,0)   | 1,10-1,25 (6,1-6,9)  | 1,10-1,25 (6,1-6,9) |
|                                      | < 1,20 (6,7)                          | < 1,40 (7,8)         | < 1,40 (7,8)         | < 1,60 (8,9)        |

IGT : intolérance au glucose. IFG : hyperglycémie modérée à jeun.

## Annexe 17 : Objectifs glycémiques [56]

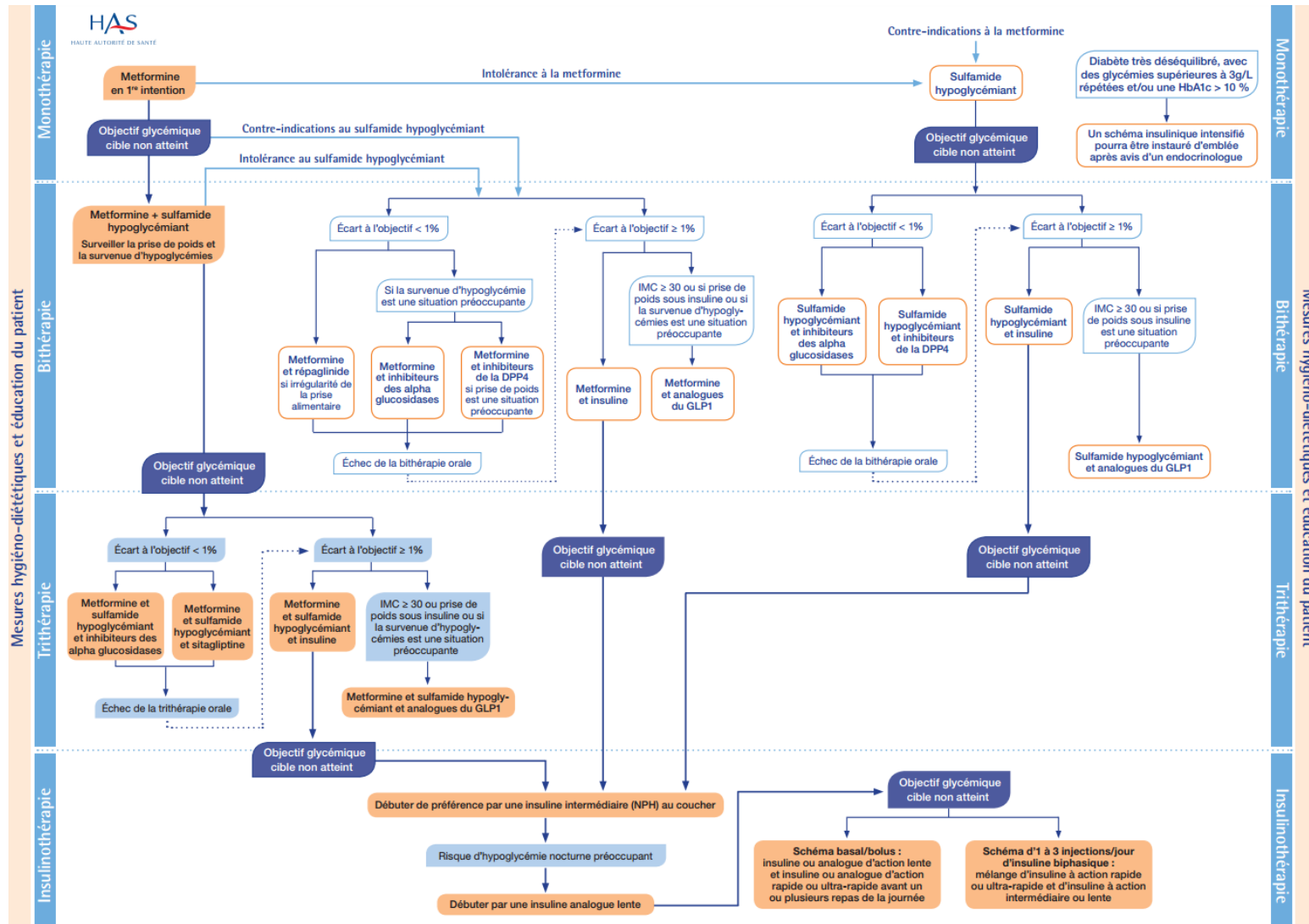
### Objectifs glycémiques selon le profil du patient

| Profil du patient                                   | HbA1c cible  |   |
|---|--|---|
| Cas général   | La plupart des patients avec DT2   | ≤ 7 %   |
|   | DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire   | ≤ 6,5 % <sup>1</sup>  |
|   | DT2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (&lt; 5 ans)</li> <li>ou avec des complications macrovasculaires évoluées</li> <li>ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (&gt; 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères</li> </ul>  | ≤ 8 %   |
| Personnes âgées                                     | Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante  | ≤ 7 %   |
|   | Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades  | ≤ 8 %   |
|   | Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social  | < 9 %<br>et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l                 |
| Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires | Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée  | ≤ 7 %   |
|   | Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> <li>infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque</li> <li>atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal)</li> <li>atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques)</li> <li>artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique</li> <li>accident vasculaire cérébral récent (&lt; 6 mois)</li> </ul> | ≤ 8 %   |
| Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)   | IRC modérée (stades 3A <sup>2</sup> et 3B)   | ≤ 7 %   |
|   | IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)  | ≤ 8 %   |
| Patientes enceintes ou envisageant de l'être        | Avant d'envisager la grossesse   | < 6,5 %   |
|   | Durant la grossesse  | < 6,5 %<br>et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures |

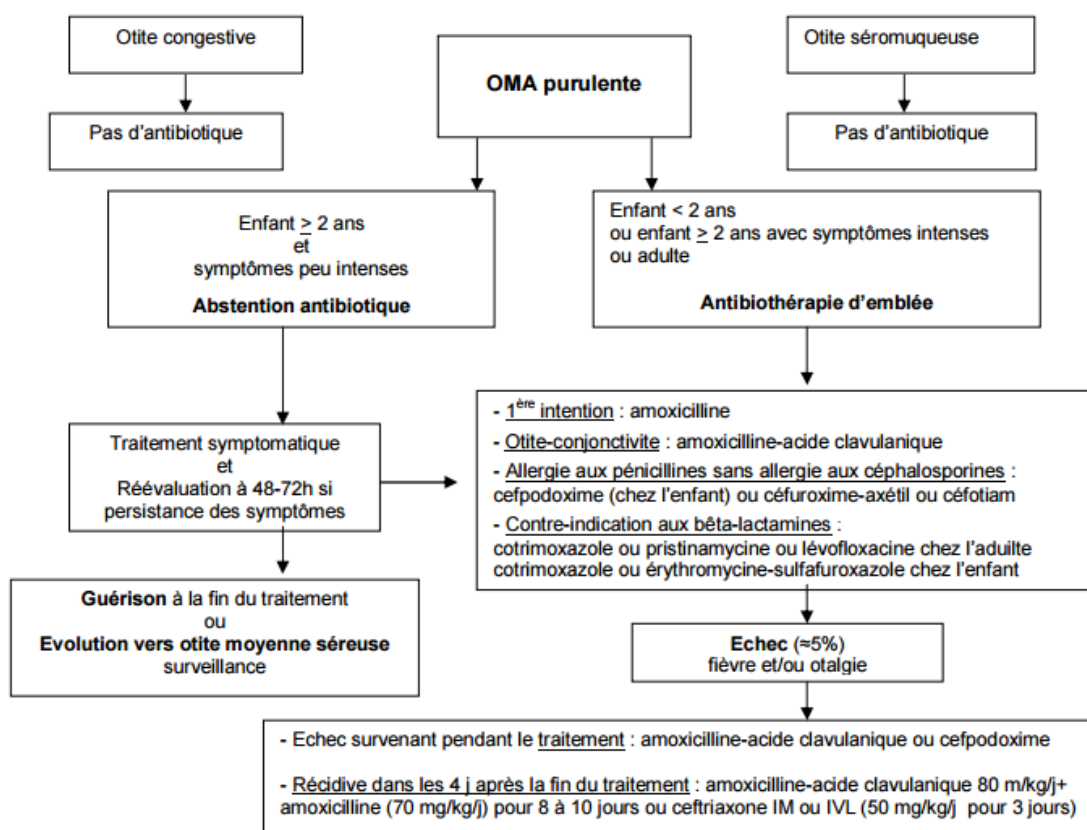
1. Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglucoosidases).

2. Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 5 : < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## Annexe 18 : Algorithme de décision du traitement du diabète de type II [57]



## Annexe 19 : L'antibiothérapie des otites [129]



### AMM : POSOLOGIES ET DUREES DE TRAITEMENT DES ANTIBIOTIQUES UTILISABLES DANS LES OMA PURULENTES

| Antibiotiques                   | Posologies<br>(posologies quotidiennes établies pour un adulte/enfant à la fonction rénale normale)   | Durée de traitement  |
|---------------------------------|---|--|
| <b>β-LACTAMES</b>               |   |  |
| Pénicilline :                   |   |  |
| Amoxicilline                    | - Enfant :<br>En première intention : 80 à 90 mg/kg/j en 2 à 3 prises<br>En cas d'échec : 150 mg/kg/j en 3 prises<br>- Adulte : 2 ou 3 g/j en 2 ou 3 prises | 8-10 jours avant 2 ans<br>5 jours à partir de 2 ans<br>5 jours |
| Amoxicilline-acide clavulanique | - Enfant : 80 mg/kg/j (dose exprimée en amoxicilline) en 3 prises<br>- Adulte : 2 ou 3 g/j en 2 ou 3 prise  | 8-10 jours avant 2 ans<br>5 jours                              |
| Céphalosporines :               |   |  |
| C2G : Céfuroxime-axétil         | - Adulte : 500 mg/j en 2 prises   | 5 jours  |
| C3G : Céfotiam                  | - Adulte : 400 mg/j en 2 prises à 12 heures d'intervalle  | 5 jours  |
| Cefpodoxime                     | - Enfant : 8 mg/kg/j en 2 prises<br>- Adulte : 400 mg/j en 2 prises en 12 heures d'intervalle   | 5 jours à partir de 2 ans<br>5 jours                           |
| <b>Autres</b>                   |   |  |
| Erythromycine-sulfafurazole     | - Enfant : 50 mg/kg/j d'érythromycine et 150 mg/kg/j de sulfafurazole   | 10 jours   |
| Cotrimoxazole                   | - Enfant : sulfaméthoxazole 30 mg/kg/j / triméthoprim 6 mg/kg/j en 2 prises<br>- Adulte : sulfaméthoxazole 800 mg / triméthoprim 160 mg en 2 prises         | 8-10 jours avant 2 ans<br>5 jours à partir de 2 ans            |
| Pristinamycine                  | - Adulte : 2 g/j en 2 prises  | 5 jours  |
| Lévofloxacine                   | - Adulte : 500 mg/j en une prise  | 5 jours  |

L'amoxicilline est recommandée en première intention dans les infections respiratoires hautes

|               | Otite moyenne aiguë  | Sinusite                            | Angine à streptocoque A                       |
|---------------|--|-------------------------------------|---|
| <b>Enfant</b> | 80-90 mg/kg/j<br>pendant 8-10 jours ( $\leq 2$ ans)<br>et 5 jours ( $> 2$ ans) | 80-90 mg/kg/j<br>pendant 8-10 jours | 50 mg/kg/j (après 30 mois)<br>pendant 6 jours |
| <b>Adulte</b> | 2-3 g/j<br>pendant 5 jours   | 2-3 g/j<br>pendant 7-10 jours       | 2 g/j<br>pendant 6 jours                      |

Si le temps entre les 3 prises quotidiennes d'amoxicilline ne peut être équidistant (environ 8 h), il est préférable de répartir la dose journalière en 2 prises.

Les autres antibiotiques ont un rapport bénéfice-risque moins favorable. Ils peuvent être prescrits dans les situations suivantes :

|   | Otite moyenne aiguë   | Sinusite  | Angine à streptocoque A                                      |
|---|---|---|--|
| Allergie vraie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines | <u>Adulte</u> : céfuroxime-axétil ou cefpodoxime ou céfotiam (excepté en cas d'otite)<br><u>Enfant</u> : cefpodoxime                    |   |  |
| Contre-indication aux bêta-lactamines*                            | <u>Adulte</u> : pristinamycine <sup>2</sup><br>ou cotrimoxazole **<br><u>Enfant</u> : cotrimoxazole**<br>ou érythromycine-sulfafurazole | <u>Adulte</u> : pristinamycine<br>ou télichromycine <sup>3</sup><br><u>Enfant</u> :<br>cotrimoxazole ** | Macrolide : azithromycine, ou clarithromycine, ou josamycine |
| Echec   | Amoxicilline – acide clavulanique<br>ou lévofloxacine ou moxifloxacine <sup>4</sup> si échec en cas de sinusite maxillaire              |   |  |

\* Bêta-lactamines = pénicillines + céphalosporines

\*\* cotrimoxazole = triméthoprime-sulfaméthoxazole

## **Annexe 20** : Programme d'éducation thérapeutique de l'hôpital Saint Antoine

[75]

### **RECAPITULATIF DU DEROULEMENT DES SEANCES COLLECTIVES :**

| SEANCES ET OBJECTIFS   | TECHNIQUE   | OUTILS  | COMPETENCES   |
|--|---|---|---|
| <p>1- QU'EST-CE QUE LA MALADIE ?<br/>connaissances générales et vécu</p> <p>(Atelier animé par l'infirmière IDE)</p>           | <p>Echange général autour du syndrome de Turner selon les patientes et du rôle du traitement</p> <p>et</p> <p>Exposé interactif</p> | <p>Table ronde interactive</p> <p>Powerpoint</p>  | <p>.Connaître et se situer par rapport à la maladie<br/>.Comprendre l'intérêt principal du dépistage cardiologique</p> <p>.Comprendre l'intérêt du dépistage des autres aspects de la maladie<br/>.Savoir citer et reconnaître son traitement</p>   |
| <p>2- ATELIER DIETETIQUE</p> <p>(Atelier animé par diététicienne)</p>  | <p>Exposé interactif</p> <p>et</p> <p>Commentaires autour des supports</p>  | <p>Cartes et imagiers sur l'alimentation équilibrée,</p> <p>Manipulation d'aliments fictifs</p> | <p>Comprendre les principes d'une alimentation équilibrée pour lutter contre la prise de poids</p>  |
| <p>3. LE PARCOURS DE SOINS MEDICAL : s'impliquer dans son traitement</p> <p>(Atelier animé par Médecin 1)</p>                  | <p>Discussion autour d'un support imagé du parcours de soins</p> <p>et</p> <p>Commentaires autour du support</p>                    | <p>Imagier</p> <p>et</p> <p>Powerpoint</p>  | <p>Comprendre les différents aspects des diverses pathologies qu'elles doivent faire dépister pour éviter les complications cardiologiques</p> <p>Et l'intérêt du traitement :<br/>Prendre conscience de l'importance de l'observance (prise quotidienne, formes)</p> <p>Avoir une attitude adaptée face à l'oubli,<br/>Savoir qu'il faut signaler à tous les professionnels son traitement</p> |
| <p>4. VIE INTIME, ASPECTS GYNECOLOGIQUES :</p> <p>Connaissances et vécu gynécologique</p> <p>(Atelier animé par Médecin 2)</p> | <p>Discussion autour d'un support imagé du parcours de soins</p> <p>et</p> <p>Commentaires autour du support</p>                    | <p>Imagier</p> <p>et</p> <p>Powerpoint</p>  | <p>Comprendre les différents aspects de l'insuffisance ovarienne et de son traitement</p>   |
| <p>5. VIVRE AVEC LA MALADIE :<br/>Faire face</p> <p>(Atelier animé par psychiatre)</p>   | <p>Groupe de parole</p>   | <p>Entretien collectif</p>  | <p>Acceptation de la maladie chronique, et du regard des autres.</p>  |



## **Annexe 21 : Questionnaire transmis à l'association**

### **Note d'information pour les participants à l'enquête intitulée**

**« Syndrome de Turner : thérapeutiques et rôle du pharmacien d'officine »**

Investigateur :

Elodie Huet, Etudiante en Pharmacie

Madame, (*Monsieur,*)

**Le présent document décrit l'étude à laquelle il vous est proposé de participer. Il résume les informations actuellement disponibles en répondant aux différentes questions que vous pouvez vous poser dans le cadre de votre participation à cette recherche.**

#### **1) Pourquoi me propose-t-on de participer à cette étude?**

Vous êtes une personne, ou les parents d'un enfant, présentant un syndrome de Turner.

#### **2) Quels sont les objectifs de cette enquête ?**

Cette enquête est réalisée dans le cadre de la rédaction d'une thèse en vue de l'obtention du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie.

Notre objectif principal est d'évaluer l'efficacité des traitements prescrits ainsi que l'observance des patientes.

Nous étudierons également les attentes des patientes ou de leurs parents concernant le domaine de compétence du pharmacien d'officine.

#### **3) Comment va se dérouler l'enquête ?**

- Les patientes, ou les parents des patientes, vont répondre à un questionnaire directement en ligne à l'adresse suivante : <http://goo.gl/forms/aydF5VPjJi>.

## **IMPORTANT :**

Ce questionnaire anonyme n'étant pas nécessaire à votre prise en charge, les réponses ne seront pas communiquées à votre médecin : elles seront conservées uniquement par l'investigateur (et la confidentialité sera strictement respectée).

## **4) Que se passera-t-il à la fin de ma participation à cette enquête ?**

A la fin de votre participation aucun suivi particulier n'est prévu. Toutefois, les principaux résultats de l'enquête pourront vous être adressés par l'intermédiaire du site internet de l'association AGAT (Association des Groupes Amitié Turner) : [www.agat-turner.org](http://www.agat-turner.org)

## **5) Quels sont les bénéfices attendus ?**

Au cours de cette enquête, nous espérons mieux caractériser les traitements ainsi que le rôle du pharmacien dans la prise en charge du syndrome de Turner.

## **6) Quels sont mes droits en tant que participant à cette enquête ?**

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette enquête.

Dans le cadre de l'enquête, un traitement de vos réponses, dans des conditions assurant leur confidentialité, sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'enquête au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. *Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette enquête et d'être traitées.* Ces droits s'exercent auprès de la personne qui vous a proposé de participer à cette étude.

Si vous le souhaitez, vous obtiendrez communication des résultats globaux de l'enquête e à la fin de celle-ci en vous rapprochant de :

Elodie HUET par mail : [elodie.huet.90@gmail.com](mailto:elodie.huet.90@gmail.com)

## **7) A qui dois-je m'adresser en cas de questions ou de problèmes ?**

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez, avant, pendant et après l'enquête en vous adressant à:

Mlle Elodie Huet par mail : [elodie.huet.90@gmail.com](mailto:elodie.huet.90@gmail.com)

# Le syndrome de Turner : thérapeutique et rôle du pharmacien d'officine

Si vous cochez la réponse autre, la longueur de la réponse n'est pas limitée

\*Obligatoire

## Généralités

**Quel âge avez-vous ? \***

**Quel âge aviez-vous au moment du diagnostic ? \***

**Connaissez-vous le résultat de votre caryotype ? \***

- Non
- 45,X0 (Monosomie)
- 45,X0 / 46 XX (Mosaïque)
- 46, X i(Xq) (Isochromosome)
- 46 X del(Xp) (Délétion)
- Autre :

## L'hormone de croissance

**Avez-vous été traitée par hormone de croissance ? \***

- Oui
- Non

**Si oui, à quel âge avez-vous commencé le traitement par hormone de croissance ?**

**Quelle hormone de croissance vous a été prescrite ?**

- GENOTONORM
- NORDITROPINE
- NUTROPINAQ
- OMNITROPE
- SAIZEN
- UMATROPE
- ZOMACTON
- Autre :

**Pendant combien de temps avez-vous été traité par hormone de croissance ?**

**Combien de centimètres avez-vous gagné grâce au traitement ?**

**Si vous avez terminé votre traitement par hormone de croissance, quelle est votre taille finale ? \***

Ou bien votre taille actuelle si aucun traitement n'a été prescrit.

**En êtes-vous satisfaite ? \***

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas du  
tout

Totalement  
satisfaite

**Qui réalisait vos injections ?**

- Moi-même
- Une infirmière
- Une personne de mon entourage
- Autre :

**Si vous réalisiez vos injections seule, la préparation et l'administration vous semblaient-elles faciles à effectuer ?**

- Oui parfaitement
- Quelques difficultés (précisez pourquoi dans la question suivante)
- Non pas du tout

**Si vous avez rencontré des difficultés pour les injections quelles sont-elles ?**

**Si vous réalisez vos injections seule, qui vous a formé ?**

Plusieurs réponses possibles

- Le pédiatre
- L'infirmière
- Le pharmacien
- Personne
- Autre :

## Le traitement hormonal substitutif

### Prenez-vous un traitement hormonal substitutif ? \*

- Oui
- Non car je n'ai pas encore terminé mon traitement par hormone de croissance
- Non car j'ai eu spontanément une puberté
- Autre :

### Si oui quel est-il ?

Nom, forme (patch, comprimé ...), dosage du médicament et posologie

### A quel âge avez-vous débuté le traitement ?

### Etes-vous satisfaite du changement physique apporté par les hormones féminines ?

|             |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |
|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|             | 0                     | 1                     | 2                     | 3                     | 4                     | 5                     | 6                     | 7                     | 8                     | 9                     | 10                    |                       |
| Pas du tout | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Totalement satisfaite |

## La procréation médicalement assistée

### Combien d'enfants avez-vous ? \*

### Avez-vous eu recours à la procréation médicalement assistée ? \*

Plusieurs réponses possibles

- Oui
- Non car j'ai eu spontanément une grossesse
- Non car j'envisage l'adoption
- Non car j'ai des contre-indications médicales
- Non car je ne souhaite pas devenir mère pour le moment
- Autre :

**Si oui quels ont été les traitements prescrits ?**

Nom, forme, dose, posologie

**Combien de fois y avez-vous eu recours ?**

**Combien de naissances a-t-elle permis ?**

## La santé

**Avez-vous d'autres problèmes de santé ?**

- Oui
- Non

**Si oui lesquels ?**

**Quels sont les médicaments que vous prenez pour les traiter ?**

Nom, forme (comprimé, patch...), dosage et posologie

## Observance

**Vous arrive-t-il de ne pas prendre vos traitements oraux ou injectables ? \***

- Oui
- Non

**Si oui lesquels et pourquoi ?**

## Les connaissances sur le syndrome de Turner

**Quel est, selon vous, votre niveau de connaissance sur le syndrome de Turner ? \***

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Aucune            Excellent

**Avez-vous connaissance de l'existence de séances d'éducation thérapeutique avec différents professionnels de santé ?**

- Oui  
 Non

**Y avez-vous participé ? \***

- Non je n'en ressens pas le besoin  
 Non mais j'aimerais  
 Oui  
 Autre :

**Si oui, quelles sont les séances auxquelles vous avez participé ?**

Thème de la séance et profession de l'intervenant

## Le rôle du pharmacien

**Allez-vous toujours à la même pharmacie ?**

- Oui  
 Non  
 Autre :

**Votre pharmacien est-il informé que vous êtes atteinte du syndrome de Turner ?**

Plusieurs réponses possibles

- Non car il ne m'a pas posé la question
- Non car je n'ai pas envie qu'il le soit
- Non mais ça ne me dérangerait pas qu'il le soit
- Oui je lui en ai spontanément parlé
- Oui car il m'a demandé pourquoi je prenais le traitement
- Autre :

**Pensez-vous que votre pharmacien a un rôle à jouer dans la prise en charge du syndrome de Turner et de ses éventuelles complications ? \***

Plusieurs réponses possibles

- Non
- Informer sur les traitements
- Informer sur le parcours de soins
- Détecter la nécessité de consulter
- Aider à l'interprétation des résultats des prises de sang
- Autre :

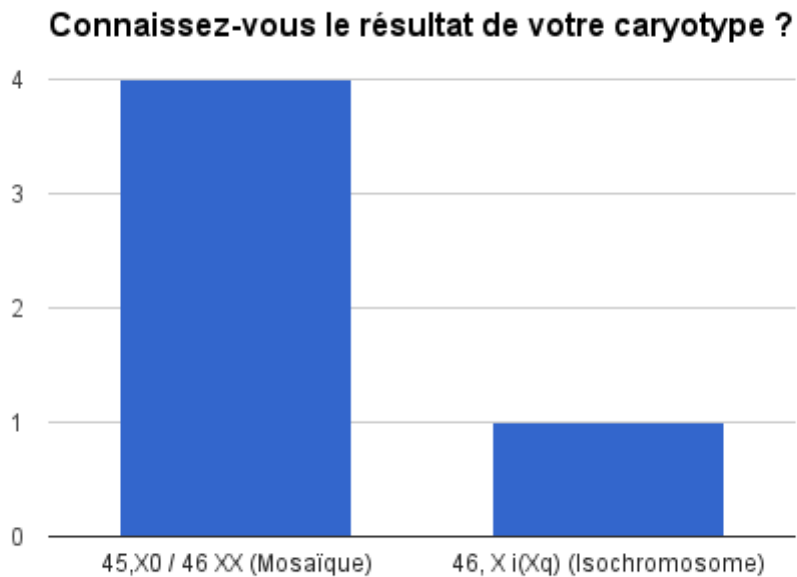
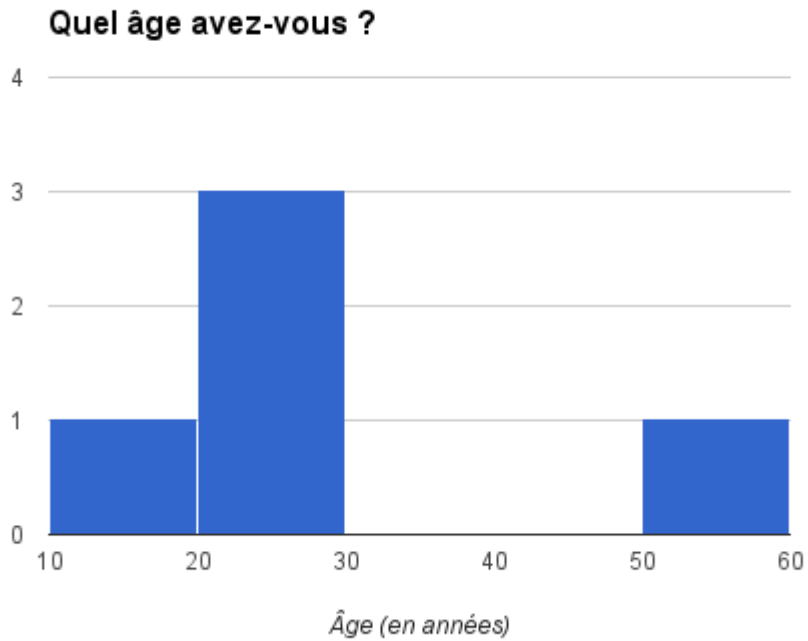
**Pensez-vous que les pharmaciens devraient être informés sur le syndrome de Turner ? \***

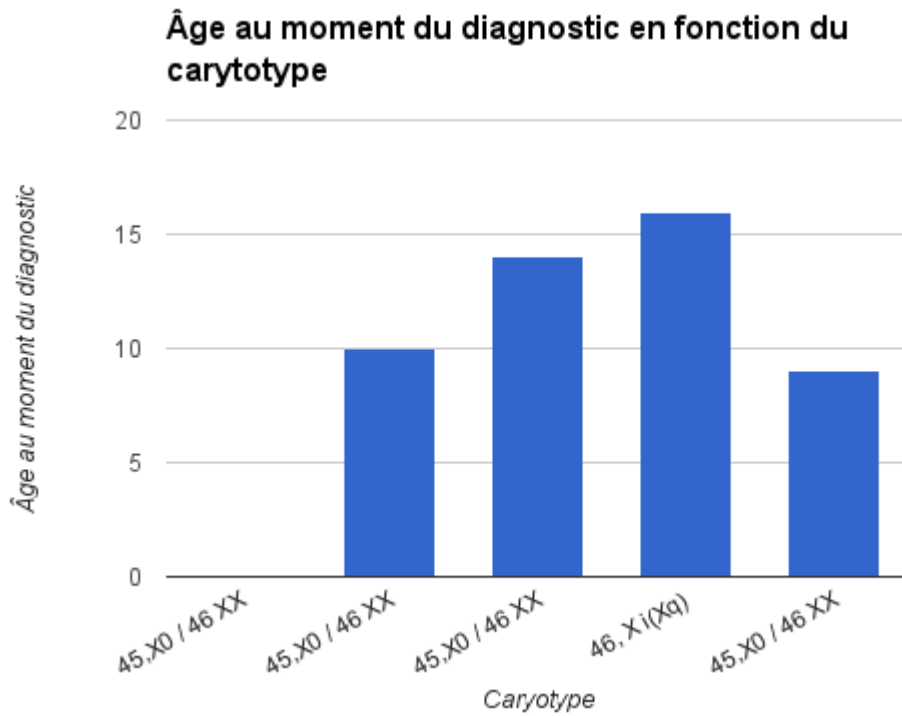
- Oui
- Non



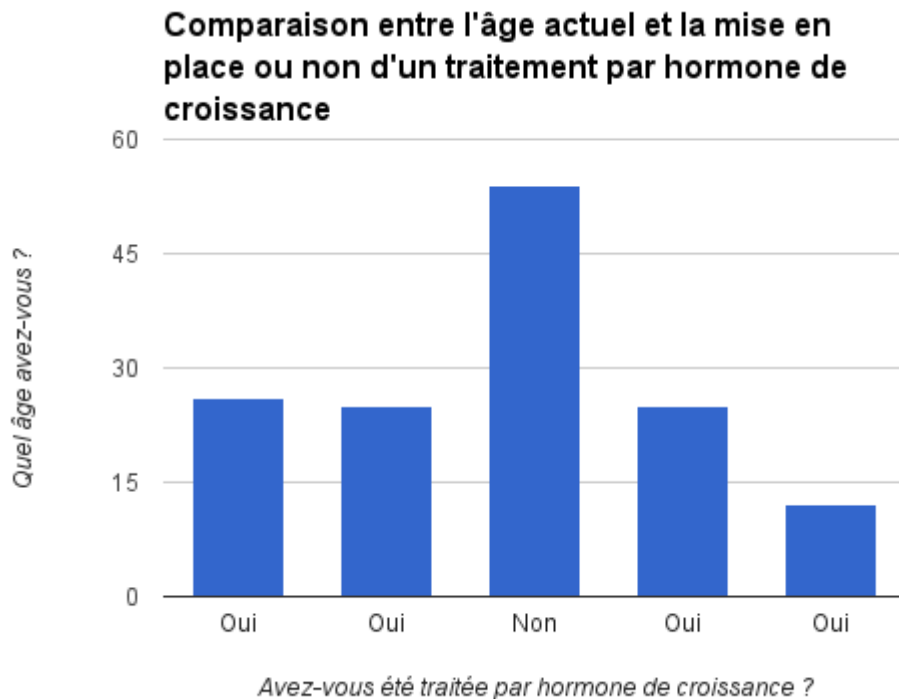
## **Annexe 22** : Réponses obtenues après envoi du questionnaire

### **Généralités** :





**Traitement par hormone de croissance :**



### Efficacité du traitement

| Âge au début du traitement | Traitement prescrit | Durée du traitement | Gain de taille | Taille finale | Satisfaction |
|----------------------------|---------------------|---------------------|----------------|---------------|--------------|
| 3 ans                      | UMATROPE            | 13 ans              | 0 cm           | 1,32 m        | 0            |
| 10 ans                     | Aucune idée...      | 6 ans               | 10 cm          | 1,54 m        | 9            |
| 16 ans                     | UMATROPE            | 2 ans               | 14 cm          | 1,62 m        | 9            |
| 9 ans                      | NORDITROPINE        | toujours en cours   | 30 cm          | pas terminé   | 8            |

### Administration du traitement

| Qui réalisait vos injections ? | Si vous réalisiez vos injections seule, la préparation et l'administration vous semblaient-elles faciles à effectuer ? | Difficultés éventuelles à l'injection                       | Personne qui a formé à l'injection |
|--------------------------------|--|---|------------------------------------|
| Une personne de mon entourage  |  |   |                                    |
| Moi-même                       | Oui parfaitement   |   | Personne                           |
| Moi-même                       | Oui parfaitement   |   |                                    |
| Moi ou mes parents             | Quelques difficultés   | Parfois difficile de visser ou dévisser l'aiguille du stylo | L'infirmière                       |

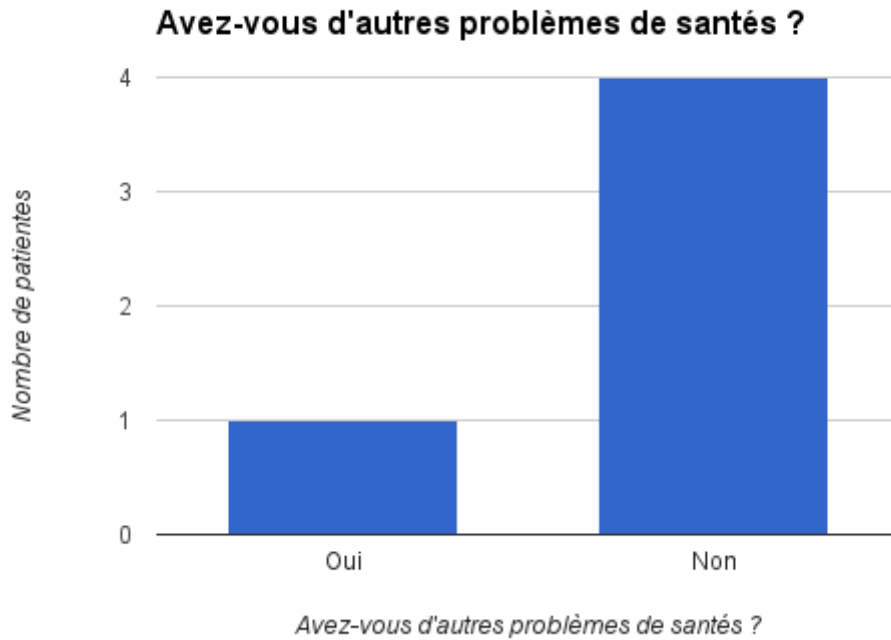
### Traitement hormonal substitutif :

| Prenez-vous un traitement hormonal substitutif ?                            | Si oui quel est-il ?  | Âge au début du traitement | Satisfaction |
|---|---|----------------------------|--------------|
| Oui   | Androcur® 25mg et Provames® du 1er au 20ème jour du cycle remplacé depuis 1 an par Climaston® 10mg : 1/jour | 17 ans                     | 6            |
| Oui   | Estreva® 0,1% 2 pressions + Duphaston® Puis Climaston® 2/10   | 15 ans                     | 9            |
| Arrêté à l'âge de la ménopause  | Trisequens® pendant 20ans   | 16ans                      | 6            |
| Oui   | Climaston® 2/10 mg : 1/jour   | 18 ans                     | 9            |
| Non car je n'ai pas encore terminé mon traitement par hormone de croissance |   |                            |              |

### La procréation médicalement assistée :

| Avez-vous eu recours à la procréation médicalement assistée ? | Si oui quels ont été les traitements prescrits ? | Combien de fois y avez-vous eu recours ? | Combien de naissances a-t-elle permis ? | Combien d'enfants avez-vous ? |
|---|--|--|---|-------------------------------|
| J'ai 12 ans!  |  |  |   | 0                             |
| Non car je ne souhaite pas devenir mère pour le moment        |  |  |   | 0                             |
| Déficience intellectuelle                                     |  |  |   | 0                             |
| Oui   | utrogestan gelules : 2/jour progynova            | 1  | 1                                       | 1                             |
| Non car je ne souhaite pas devenir mère pour le moment        |  |  |   | 0                             |

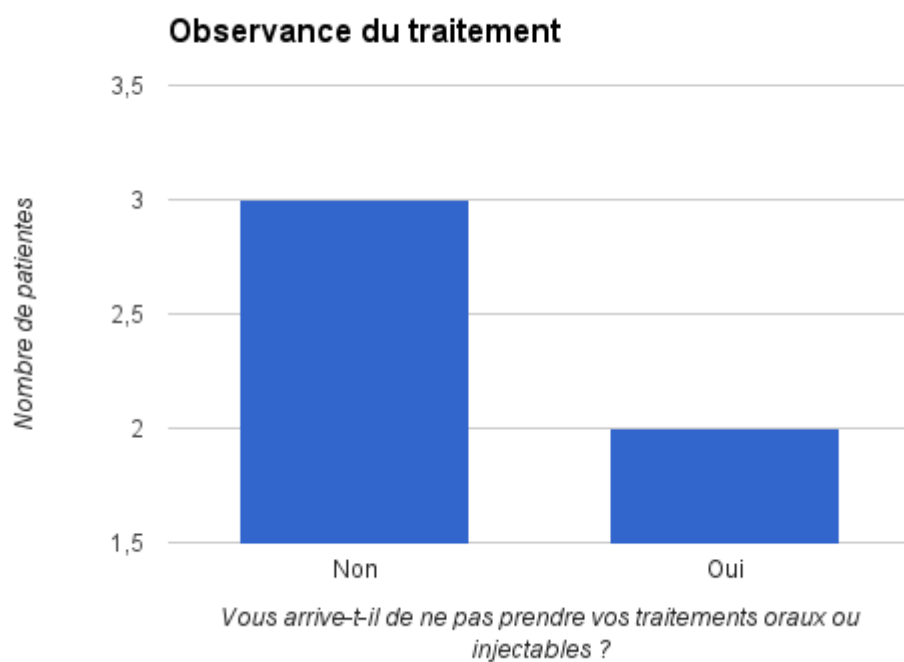
## Les complications :



### Complications de la patiente

| Pathologie                        | Traitement(s)                              |
|-----------------------------------|--|
| Dilatation aortique               | bisoprol 5 mg le matin et 2,5 mg le soir   |
| Troubles rares liés à l'épilepsie | lamictal 150 mg le matin et 50 mg le soir  |
| Troubles gastro-intestinaux       | spasfon 3/j<br>imodium 3/j<br>débridat 2/j |
| Scoliose infantile grave          | arthrodèse en 2001                         |
| Ostéoporo                         |  |

## Observance :



Dans les 2 cas :

- Raison de la non observance : oubli
- Médicament concerné : Climaston® 2/10 mg

## Connaissances des patientes sur le syndrome de Turner :

| Niveau de connaissance sur le syndrome de Turner | Connaissance de l'existence de séances d'éducation thérapeutique | Participation                     | Si oui, quelles sont les séances auxquelles vous avez participé ?  |
|--|--|-----------------------------------|--|
| 5  | Non  | Non je n'en ressens pas le besoin |  |
| 7  | Non  | Non mais j'aimerais               |  |
| 8  | Oui  | Non mais j'aimerais               | Je viens d'en prendre connaissance dans le bulletin d'AGAT, mais je ne connais pas du tout. Pourtant le cardiologue exerce à l'hôpital Saint-Antoine |
| 8  | Non  | Non mais j'aimerais               |  |
| 9  | Oui  | Non je n'en ressens pas le besoin |  |

## Rôle du pharmacien d'officine :

| Allez-vous toujours à la même pharmacie ? | Votre pharmacien est-il informé que vous êtes atteinte du syndrome de Turner ?             | Pensez-vous que votre pharmacien a un rôle à jouer dans la prise en charge du syndrome de Turner et de ses éventuelles complications ?                                | Pensez-vous que les pharmaciens devraient être informés sur le syndrome de Turner ? |
|---|--|---|---|
| Oui                                       | Oui car il m'a demandé pourquoi je prenais le traitement                                   | je ne sais pas  | Oui   |
| Oui                                       | Non car il ne m'a pas posé la question,<br>Non mais ça ne me dérangerait pas qu'il le soit | Informé sur les traitements,<br>Informé sur le parcours de soins,<br>Détecter la nécessité de consulter,<br>Aider à l'interprétation des résultats des prises de sang | Oui   |
| Oui                                       | Oui je lui en ai spontanément parlé  | Informé sur les traitements, Informé sur le parcours de soins, Détecter la nécessité de consulter   | Oui   |
| Oui                                       | Non car il ne m'a pas posé la question   | Informé sur les traitements   | Oui   |
| Oui                                       | Non mais ça ne me dérangerait pas qu'il le soit  | Informé sur les traitements   | Oui   |

## Serment de Galien

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.





## **HUET Elodie**

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 136 p.

---

**RESUME :** Le syndrome de Turner (ST) correspond à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X chez une personne de sexe féminin. Cette anomalie génétique se traduit essentiellement par un retard de croissance, mais également par une insuffisance ovarienne responsable, dans la majorité des cas, d'une infertilité. Cependant, le ST peut être aussi à l'origine d'un certain nombre d'atteintes notamment cardiovasculaires, endocriniennes (diabète, dysthyroïdie), digestive, rénales et ORL. Les patientes nécessitent donc une surveillance, et le cas échéant, une prise en charge pluridisciplinaire.

Afin d'établir la place du pharmacien au sein de l'équipe médicale dans le cadre du ST, une recherche bibliographique a été effectuée. Cela a permis de réaliser un rappel des notions de base en génétique. Celui-ci étant indispensable pour aborder la physiopathologie expliquant les signes cliniques, mais également le diagnostic effectué par un caryotype. Le traitement de la cause étant impossible celui-ci est symptomatique et fait appel à une stratégie thérapeutique impliquant diverses disciplines.

---

**MOTS CLES :** Syndrome de Turner - Pharmacien d'officine - Hormone de croissance - Traitement hormonal substitutif - Anomalies cardiovasculaires.

---

### **JURY**

Président : M. GARGALA Gilles, MCU-PH

Membres : M. VAUGEOIS Jean-Marie, Professeur

M. VITTECOQ Stéphane, Docteur en pharmacie

---

**DATE DE SOUTENANCE :** le 11 octobre 2016