



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Syndrome de Turner

Protocole national de diagnostic et de soins

Janvier 2008

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine
CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Liste des abréviations	3
Définition du syndrome de Turner	5
Synthèse médecin généraliste.....	6
Introduction.....	9
1. Bilan initial	11
2. Prise en charge thérapeutique	18
3. Suivi	24
4. Dépistage et prise en charge des maladies associées	28
Annexe 1. Phénotype clinique et maladies associées possibles.....	40
Annexe 2. Courbe de croissance dans le syndrome de Turner	42
Annexe 3. Bilan initial au diagnostic du syndrome de Turner	43
Annexe 4. Suivi du syndrome de Turner.....	45
Annexe 5. Fiche de repères de mesure du calibre aortique	49
Annexe 6. Traitement œstroprogestatif substitutif.....	50
Annexe 7. Liste des participants à l'élaboration du PNDS	51
Références	53

Mise à jour des PNDS / ALD

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour le syndrome de Turner a été élaboré par le(s) centre(s) de référence labellisé(s) avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection de longue durée
AMH	<i>Anti-müllerian hormon</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Assistance médicale à la procréation
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ASAT	Aspartate aminotransférase
CDES	Commission départementale d'éducation spéciale
Cotorep	Commission technique d'orientation et de reclassement professionnel
CRMERC	Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance
DMO	Densité minérale osseuse
DS	Déviaton standard
ECG	Électrocardiogramme
FISH	<i>Fluorescent in situ hybridization</i>
FSH	<i>Follicle stimulating hormon</i>
gamma-GT	Gamma-glutamyltransférase
GH	Hormone de croissance
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1C	Hémoglobine glycosylée
HDL	<i>High-density lipoproteins</i>
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	Hypertension artérielle
IGF-I	<i>Insulin-like growth factor I</i>
IMC	Indice de masse corporelle (P/T^2)
LDL	<i>Low-density lipoproteins</i>
LH	<i>Luteinizing hormon</i>
MDPH	Maison départementale pour les personnes handicapées
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PA	Pression artérielle

PAL	Phosphatases alcalines
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PPC	Pression positive continue
ST	Syndrome de Turner
T4L	Thyroxine libre
TPO	Thyroperoxydase
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i>

Définition du syndrome de Turner

Le syndrome de Turner (ST) est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, affectant 1/2 500 nouveau-nés de sexe féminin. Il associe de manière quasi constante un retard statural et une insuffisance ovarienne avec infertilité. Les autres anomalies sont inconstantes : particularités morphologiques d'intensité variable, malformations associées ainsi qu'un risque accru de maladies acquises ultérieures (annexe 1). Les patientes peuvent parfois présenter des difficultés dans certains apprentissages bien que les performances cognitives soient globalement satisfaisantes.

Le diagnostic de certitude est établi après la réalisation d'un caryotype qui retrouve une monosomie 45,X dans environ 50 % des cas, les autres formes étant constituées essentiellement par des formes en mosaïque (45,X/46,XX, etc.) et plus rarement par des anomalies de structure du chromosome X.

Synthèse médecin généraliste

Le syndrome de Turner est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X (caryotype 45,X, mosaïque, etc.), associant de manière quasi constante un retard statural et une insuffisance ovarienne avec infertilité. Les autres anomalies sont inconstantes : particularités morphologiques d'intensité variable, malformations associées ainsi qu'un risque accru de maladies acquises ultérieures (annexe 1). Les patientes peuvent parfois présenter des difficultés dans certains apprentissages bien que les performances cognitives soient globalement satisfaisantes.

- Évoquer le diagnostic chez la fille le plus précocement possible devant :
 - **nouveau-né de sexe féminin** : lymphœdème des extrémités ;
 - **nourrisson, enfant de sexe féminin** : déficit statural (taille \leq -2 DS ou taille \leq -2 DS par rapport aux tailles moyennes parentales) quelle que soit la vitesse de croissance, ou ralentissement statural, avec ou sans phénotype clinique évocateur de ST (annexe 1), antécédent de coarctation aortique ;
 - **adolescente** : déficit statural \leq -2 DS avec ou sans phénotype clinique évocateur (annexe 1), retard pubertaire avec absence de développement mammaire après l'âge de 13 ans, non progression du développement pubertaire, aménorrhée primaire ou secondaire avec élévation des gonadotrophines sériques ;
 - **adulte** : petite taille, phénotype clinique évocateur, aménorrhée primaire, secondaire, ou infertilité avec élévation des gonadotrophines sériques.
- Confirmer le diagnostic par un caryotype sanguin
L'annonce diagnostique doit faire partie du processus de prise en charge globale.
- Adresser la patiente en consultation spécialisée hospitalière (pédiatre endocrinologue ou ayant une expertise dans le ST, endocrinologue, gynécologue médical) pour l'annonce diagnostique et une prise en charge multidisciplinaire spécialisée (déficit statural, insuffisance ovarienne, malformations cardiaque ou rénale, dépistage d'affections éventuelles associées (auto-immunes, métaboliques, ORL...) (annexe 1).
- Prise en charge multidisciplinaire, coordonnée par un centre de référence ou centre de compétence à l'âge pédiatrique en lien avec le pédiatre et/ou le généraliste, ou par un endocrinologue ou gynécologue

médical de ville à l'âge adulte en lien avec un centre de référence ou centre de compétence.

- Prise en charge thérapeutique hospitalière :
 - retard statural : traitement par hormone de croissance, débuté précocement lorsque la taille est ≤ -2 DS ou lorsque le ralentissement statural est important ;
 - insuffisance ovarienne : induction pubertaire par œstrogènes débutée à un âge pubertaire normal (hormis pour les rares formes avec démarrage pubertaire spontané pouvant cependant nécessiter un traitement secondairement en cas de non progression pubertaire). Traitement œstroprogestatif adapté à l'âge adulte (en dehors des contre-indications), à poursuivre au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (50 ans) et à réévaluer ensuite avec le médecin de manière individuelle, afin de prévenir le risque cardio-vasculaire et osseux. Succès possible de l'assistance médicale à la procréation (don d'ovocytes) ;
 - dépistage et traitement adapté des maladies associées éventuelles (déficit auditif, hypertension artérielle (HTA), dysthyroïdie, diabète, dyslipidémie...) et des difficultés scolaires ou d'insertion socioprofessionnelle éventuelles.

- Surveillance par le médecin pédiatre et/ou généraliste (annexe 4) :
 - traitements prescrits (effets indésirables, compliance) ;
 - surveillance tensionnelle régulière ;
 - dépistage des maladies associées (signes fonctionnels) ;
 - mode de vie, état psychologique, prévention des facteurs de risque cardio-vasculaire, prévention et prise en charge d'un surpoids ;
 - antibioprophylaxie préventive de l'endocardite si besoin.

- Soutien psychologique adapté (psychologue, psychiatre) avec une aide personnalisée si nécessaire :
 - pédiatrique : orthophonie, soutien scolaire, psychomotricité, etc.
 - adulte : relations sociales, insertion professionnelle, etc.

- Informer sur l'existence d'une association de patients (Association des groupes amitié Turner, source Internet : www.agat-turner.org)

- Le suivi doit être régulier (tous les 6 à 12 mois) en milieu hospitalier à tout âge, ou en ville à l'âge adulte en lien avec un centre de référence ou centre de compétence.
En cas de suivi spécialisé en ville à l'âge adulte (endocrinologue, gynécologue expérimentés dans la prise en charge du ST), un bilan (examen clinique, examens paracliniques) en milieu hospitalier au sein

d'un centre de référence ou centre de compétence est souhaitable au minimum tous les 5 ans, avec un suivi hospitalier plus rapproché selon les maladies éventuelles associées.

- Traitement par le médecin généraliste (ou pédiatre) des maladies intercurrentes en relation si besoin avec un médecin du centre de référence ou centre de compétence :
 - traitement antibiotique efficace en cas d'otite moyenne aiguë avec contrôle otoscopique systématique au décours du traitement, en raison du risque accru de surdité ;
 - antibioprophylaxie en cas de bicuspidie aortique (soins dentaire, chirurgie...);
 - dépistage et traitement des infections urinaires en cas de malformation des voies urinaires.

Informations utiles

- Informations générale, source Internet : <http://www.orphanet.net> (rubrique « syndrome de Turner »)
- Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance (CRMERC), source Internet : <http://crmerc.aphp.fr>
- Centres de compétence des maladies rares endocriniennes, source Internet : <http://crmerc.aphp.fr>
- Association des groupes amitié Turner (AGAT), source Internet : <http://www.agat-turner.org>
- Association Grandir, source Internet : <http://www.grandir.asso.fr>

Introduction

Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de la santé susceptibles de prendre en charge ces patientes la prise en charge optimale et le parcours de soins d'une patiente atteinte de syndrome de Turner (ST), de l'âge pédiatrique à l'âge adulte.

Ce travail a été réalisé selon la « méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare ». Il s'appuie sur plusieurs publications internationales originales, des revues et une conférence de consensus internationales (2007). Dans certains cas, en l'absence d'évidence dans la littérature, nous avons proposé des attitudes consensuelles fondées sur l'expérience des membres du groupe et complétées par des avis d'experts lorsque les données étaient manquantes. Ce PNDS sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Ce PNDS ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin spécialiste à l'égard de son patient.

Ce travail a permis d'identifier des aspects méconnus de l'affection, qui rendent nécessaires des protocoles de suivi prospectifs sur de larges cohortes de patientes.

L'objectif principal de ce PNDS est de permettre aux professionnels de la santé d'optimiser la prise en charge des patientes atteintes de ST :

- Améliorer la prise en charge anténatale et l'annonce du diagnostic
- Dépister et prendre en charge les maladies associées possibles afin de diminuer la morbidité
- Optimiser la croissance et l'induction pubertaire
- Assurer la continuité des soins en facilitant la transition pédiatrique/adulte
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte

Le syndrome de Turner

Le syndrome de Turner est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, affectant 1/2 500 nouveau-nés de sexe féminin. Il associe de manière quasi constante un retard statural et une insuffisance ovarienne avec infertilité. Les autres anomalies sont inconstantes : particularités morphologiques d'intensité variable, malformations associées ainsi qu'un risque accru de maladies acquises

ultérieures (annexe 1). Les patientes peuvent parfois présenter des difficultés dans certains apprentissages bien que les performances cognitives soient globalement satisfaisantes.

Les patientes présentent une intelligence le plus souvent normale avec parfois un profil neuropsychologique particulier (difficultés en mathématiques, difficultés d'orientation visuospatiale, troubles de l'attention, difficultés de la motricité fine, troubles mnésiques, diminution de l'estime de soi, etc.).

Le diagnostic est établi après la réalisation d'un caryotype (sang, tissu, liquide amniotique) qui retrouve une monosomie 45,X dans environ 50 % des cas, les autres formes étant constituées essentiellement par des formes en mosaïque (45,X/46,XX, etc.) et plus rarement par des anomalies de structure du chromosome X. En cas de diagnostic anténatal, il est souhaitable de réaliser un caryotype postnatal.

Un traitement par hormone de croissance est le plus souvent proposé à l'âge pédiatrique afin d'améliorer la taille de ces patientes. L'induction de la puberté est le plus souvent nécessaire par de faibles doses d'œstrogènes et est suivie du traitement substitutif par oestroprogestatifs de l'insuffisance ovarienne.

Le syndrome de Turner s'associe à un risque accru (non constant) de malformations congénitales et de maladies associées possibles (cardio-vasculaires, rénales, osseuses, ORL, métaboliques, endocriniennes, auto-immunes, stomatologiques, psychologiques, etc).

Un document plus détaillé ayant servi de base à la rédaction de ce PNDS est accessible dans la rubrique « espace médecin » du site Internet du Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance (CRMERC) (<http://crmerc.aphp.fr>).

Pour toute information sur le ST, des documents peuvent être consultés sur les sites Internet suivants :

- Orphanet : www.orphanet.net
- Association de patientes « Association des groupes amitié Turner » (AGAT) : www.agat-turner.org
- Association Grandir : <http://www.grandir.asso.fr>
- Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance (CRMERC) : <http://crmerc.aphp.fr>

La prise en charge des sujets de sexe masculin porteurs de caryotype 45,X/46,XY ne sera pas abordée dans ce document, bien que certaines complications et donc prises en charge puissent être parfois similaires.

1. Bilan initial

1.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic de ST
- Rechercher les malformations (cardiaques, rénales) et/ou maladies associées potentielles
- Informer du risque de petite taille et d'insuffisance ovarienne avec infertilité et de leurs traitements respectifs. Succès possibles de l'assistance médicale à la procréation (AMP), avec don d'ovocytes, en dehors des exceptionnelles grossesses spontanées
- Informer du risque potentiel de maladies auto-immunes, de maladies cardio-vasculaires acquises, d'atteinte ORL, du risque métabolique ultérieur (HTA, dyslipidémie, surpoids, intolérance glucidique, diabète, etc.)
- Informer de l'existence possible de difficultés dans certains apprentissages, bien que les performances cognitives soient globalement satisfaisantes
- Proposer une prise en charge psychologique si nécessaire
- Proposer une prise de contact avec une association de patientes (www.agat-turner.org)
- Informer de la nécessité de la réalisation d'un caryotype postnatal en cas de diagnostic anténatal

1.2 Professionnels impliqués

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge de la patiente (dépistage et traitement des maladies associées) reposent sur une coopération multidisciplinaire entre les différents médecins et professionnels paramédicaux, coordonnée par le médecin spécialiste hospitalier (pédiatre endocrinologue, pédiatre hospitalier expérimenté dans le ST, endocrinologue ou gynécologue pour adulte), dans le cadre d'une hospitalisation de courte durée, d'une hospitalisation de jour, lors de consultations en milieu hospitalier, au sein d'un centre de référence ou centre de compétence et/ou en lien avec celui-ci.

- Médecin référent spécialiste : pédiatre endocrinologue, pédiatre hospitalier expérimenté dans le ST, endocrinologue, gynécologue
- Autre médecin spécialiste : cardiologue, ORL, généticien clinicien
- Si besoin spécialiste : néphrologue, orthopédiste, rhumatologue, gastro-entérologue, stomatologue, dentiste, orthodontiste, ophtalmologue, dermatologue, pédopsychiatre ou psychiatre, médecin de la reproduction, chirurgien plasticien

- Professionnels paramédicaux : psychologue, diététicien(ne), kinésithérapeute, psychomotricien(ne), orthophoniste, infirmier(ère) d'éducation en endocrinologie
- Autre professionnel : assistant(e) de service social (si besoin)

Cette prise en charge multidisciplinaire est nécessaire pour améliorer la qualité de vie de ces patientes à tout âge et diminuer la morbidité.

Des documents (fiche résumé du suivi pédiatrique, fiche résumé du suivi à l'âge adulte) à l'attention des professionnels de la santé souhaitant travailler en collaboration avec le Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et les centres de compétences en endocrinologie sont disponibles sur le site Internet du CRMERC <http://crmerc.aphp.fr>. Ils faciliteront la prise en charge et le suivi des patientes, dans un souhait d'homogénéiser les pratiques et d'optimiser la qualité de la prise en charge aux âges pédiatrique et adulte.

1.3 Contenu de l'évaluation initiale

L'évaluation initiale en consultation permettra de :

- Réaliser un examen clinique complet
- Faire l'annonce diagnostique du ST
- Programmer les examens paracliniques nécessaires pour dépister d'éventuelles malformations et/ou maladies associées

1.3.1 Caryotype

La réalisation d'un caryotype pour rechercher un ST est indiquée dans les situations suivantes :

- **En anténatal** : signes d'appel échographiques (annexe 1).
- **Nouveau-né de sexe féminin**: lymphœdème des extrémités, nuque épaisse, anomalies du cœur gauche (coarctation aortique, bicuspidie aortique, hypoplasie du cœur gauche, etc.), phénotype clinique évocateur de ST (annexe 1).
- **Nourrisson, enfant de sexe féminin** : déficit statural (taille ≤ -2 DS ou taille ≤ -2 DS par rapport à la taille cible parentale), quelle que soit la vitesse de croissance, ou ralentissement statural, avec ou sans phénotype clinique évocateur de ST (annexe 1) ; otites à répétition ; antécédent de coarctation aortique.
- **Adolescente** : déficit statural ≤ -2 DS avec ou sans phénotype clinique évocateur, retard pubertaire avec absence de développement mammaire après l'âge de 13 ans, non progression du développement pubertaire, aménorrhée primaire ou secondaire avec élévation des gonadotrophines sériques.

- **Adulte** : petite taille, impubérisme, aménorrhée primaire, secondaire, ou infertilité avec élévation des gonadotrophines sériques.

Le diagnostic de certitude est établi sur le **caryotype** (sang, liquide amniotique...). La recherche de corpuscule de Barr par frottis buccal ne doit pas être utilisée en dépistage ou à visée diagnostique en raison d'une sensibilité et d'une spécificité médiocres. Une analyse sur 30 cellules est recommandée par la dernière conférence de consensus publiée en 2007. Un caryotype effectué sur 20 cellules au minimum est sinon souhaitable.

Une étude par technique de FISH (sang, frottis buccal) est souvent réalisée en complément par les laboratoires de cytogénétique en cas de forme homogène avec monosomie 45,X pour éliminer un éventuel mosaïcisme sur un nombre plus important de noyaux cellulaires (100-200 cellules).

1.3.2 Examen clinique

À l'âge pédiatrique

- Évaluer poids, taille, stade pubertaire, indice de masse corporelle (IMC), pression artérielle (PA). Pouls périphériques et examen des hanches du nourrisson.
- Rechercher des particularités morphologiques (annexe 1).
- Éliminer une scoliose, une cyphose.
- Dépister une hypoacousie.
- Analyser la croissance (courbe standard \pm courbe de Turner) (annexe 2).
- Informer de manière progressive et adaptée à l'âge de l'enfant :
 - du risque quasi constant de petite taille et d'insuffisance ovarienne avec retard pubertaire et infertilité, et de leurs traitements respectifs ;
 - du risque possible de malformations cardiaque ou rénale, d'atteinte ORL, de maladies cardio-vasculaires acquises, de maladies auto-immunes, d'anomalies métaboliques ultérieures (HTA, dyslipidémie, surpoids, intolérance glucidique, diabète...) ;
 - de l'existence possible de difficultés dans certains apprentissages bien que les performances cognitives soient globalement satisfaisantes.
- Apprécier niveau et adaptation scolaires.

À l'âge adulte

- Examen clinique : âge, poids, taille, IMC, PA, particularités morphologiques (annexe 1), développement des caractères sexuels secondaires. Rechercher à l'interrogatoire des signes fonctionnels : cardiaques, digestifs (diarrhées, sang dans les selles), de carence œstrogénique, dysthyroïdie, difficultés d'audition.
- Informer sur l'insuffisance ovarienne et ses conséquences en termes d'infertilité, son traitement. Informer de l'importance, en l'absence de

contre-indication, d'un traitement œstroprogestatif substitutif adapté, à poursuivre au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (50 ans) et à réévaluer ensuite avec le médecin de manière individuelle, afin de prévenir les risques cardio-vasculaire et osseux.

- Discuter des possibilités de grossesse par AMP en évoquant les rares succès (don d'ovocytes) et en précisant les possibles risques encourus en cas de grossesse, du fait d'une maladie cardio-vasculaire à risque et de la contre-indication à toute grossesse dans certains cas.
- Informer sur la prise en charge actuelle et future et sur le dépistage des maladies associées potentielles mais non constantes : maladies cardio-vasculaires acquises, maladies ORL, maladies auto-immunes, risque métabolique ultérieur (HTA, dyslipidémie, surpoids, intolérance glucidique, diabète, etc.), en insistant sur l'importance d'un suivi régulier prolongé multidisciplinaire.
- Évaluer la qualité de vie, l'estime de soi et l'insertion socioprofessionnelle.
- Des documents (fiche résumé du suivi pédiatrique, fiche résumé du suivi à l'âge adulte), disponibles sur le site Internet du CRMERC <http://crmerc.aphp.fr>, pourront être remplis lors de cette consultation initiale.

1.3.3 Examens paracliniques

Les **examens paracliniques** lors de la prise en charge initiale sont décrits dans l'annexe 3.

Ils sont adaptés à l'âge de la patiente et aux circonstances diagnostiques. L'objectif de ces examens paracliniques est de dépister des éventuelles malformations cardiaques ou rénales ainsi que d'autres maladies potentiellement associées (ORL, cardio-vasculaire, auto-immune, hépatique, métabolique, ophtalmologique, orthopédique, etc.).

1.3.4 En cas de diagnostic anténatal

Les informations seront à fournir avec précaution en anténatal devant l'absence de corrélation dans la grande majorité des cas entre le caryotype et le phénotype clinique et les risques de maladies acquises ultérieures. Évoquer le phénotype parfois moins sévère voire normal en cas de mosaïcisme. L'existence cependant dans certains cas de signes de gravité échographiques en anténatal (hygroma kystique cervical, anasarque, cardiopathie sévère) devra être prise en considération lors de l'annonce diagnostique.

- Consultation des parents (les deux si possible) avec un généticien clinicien et avec un pédiatre endocrinologue.

- Informer les parents du risque de petite taille, d'insuffisance ovarienne et de ses conséquences en termes d'infertilité, de leurs traitements respectifs.
- Informer des risques possibles (non constants) de dysmorphologie, d'atteinte ORL, de maladies cardio-vasculaires acquises, de maladies auto-immunes, et du risque métabolique ultérieur (HTA, dyslipidémie, surpoids, intolérance glucidique, diabète, etc.) nécessitant une surveillance multidisciplinaire prolongée.
- Informer de l'existence possible d'un profil neurocognitif particulier, avec parfois des difficultés modérées dans les apprentissages (non constantes), associé à une intelligence le plus souvent normale.
- Rechercher par échographie fœtale des malformations cardiaques ou rénales possiblement associées (non constantes).
- Proposer une prise en charge psychologique des parents.
- Proposer une prise de contact avec l'association de patientes (AGAT, source Internet : <http://www.agat-turner.org>)
- Informer de la nécessité de la réalisation d'un caryotype postnatal.
- Du fait de la sévérité potentielle du diagnostic dans certaines formes, la demande éventuelle, par la femme concernée ou par le couple, d'une interruption de grossesse peut être examinée par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

1.3.5 Prise en charge néonatale

Elle est organisée par le pédiatre de la maternité, en relation avec un généticien clinicien ou un pédiatre endocrinologue.

- Examen clinique détaillé avec recherche de particularités morphologiques.
- Recherche de coarctation aortique (pouls périphérique, PA aux quatre membres), examen des hanches.
- Caryotype sanguin postnatal avec recherche de mosaïcisme (20 cellules au minimum, 30 cellules recommandé).
- Consultation avec un cardiologue en milieu pédiatrique avec échographie cardiaque (recherche de malformations) et électrocardiogramme (ECG) (mesure du QT).
- Échographie rénale à la recherche de malformations éventuelles.
- Consultation avec un pédiatre endocrinologue vers l'âge de 6 à 12 mois ou avant en cas de demande des parents.
- Dosage de FSH ± LH.
- Dosage de créatinine plasmatique si anomalie rénale.
- Recherche de matériel chromosomique Y (FISH ou PCR) uniquement si virilisation et/ou présence d'un chromosome marqueur (petit fragment chromosomique d'origine indéterminée) sur le caryotype.

1.3.6 Prise en charge au diagnostic à l'âge pédiatrique

- Examen clinique (poids, taille, IMC, PA, pouls périphériques, recherche de particularités morphologiques, examen des hanches chez le nourrisson) ; éliminer une scoliose, une cyphose.
- Analyse de la croissance sur courbe standard \pm courbe spécifique Turner.
- Informer du risque de petite taille et d'insuffisance ovarienne avec retard pubertaire et infertilité, de leurs traitements respectifs. Informer du risque possible de maladies cardio-vasculaires acquises, du risque d'atteinte ORL, de maladies auto-immunes, du risque métabolique ultérieur (HTA, dyslipidémie, surpoids, intolérance glucidique, diabète, etc.).
- Informer de l'existence d'un profil neurocognitif particulier, avec parfois des difficultés modérées dans les apprentissages, associé à une intelligence le plus souvent normale.
- Consultation avec un cardiologue en milieu pédiatrique avec échographie cardiaque (recherche de malformations) et ECG (mesure du QT) ; liste des médicaments contre-indiqués en cas de QT long fournie par le cardiologue.
- Échographie rénale à la recherche de malformations éventuelles.
- Échographie pelvienne (avant induction pubertaire par œstrogènes ou en cas de démarrage pubertaire spontané).
- Consultation ORL en milieu pédiatrique avec étude de l'audition par une technique adaptée à l'âge.
- Consultation en ophtalmologie pédiatrique (à partir de l'âge de 12 mois) pour dépister certaines anomalies associées (amblyopie...).
- Consultation avec un dentiste dans la petite enfance (hygiène buccodentaire, fluorures). Consultation de stomatologie à partir de l'âge de 7 ans pour évaluation orthodontique avec radiographie panoramique dentaire éventuelle et renouvellement des mesures d'hygiène buccodentaire, prescription de fluorures.
- Prélèvements sanguins :
 - FSH \pm LH ;
 - TSH \pm T4L, anticorps (Ac) antithyroïdiens (anti-TPO) à partir de l'âge de 4 ans ;
 - avant le début du traitement par GH : glycémie à jeun (\pm HGPO) ;
 - glycémie à jeun \pm HbA1C, à partir de l'âge de 10 ans ;
 - HGPO si élévation modérée de la glycémie à jeun et/ou de HbA1C ;
 - triglycérides, cholestérol total, HDL et LDL à jeun à partir de l'âge de 10 ans ou avant en cas d'antécédents familiaux de dyslipidémie ;
 - ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL, à partir de l'âge de 6 ans ;
 - Ac antitransglutaminase (IgA), à partir de l'âge de 4 ans ;
 - créatininémie si anomalies rénales ou HTA.

- Recherche de matériel chromosomique Y (FISH ou PCR) si virilisation et/ou présence d'un chromosome marqueur (petit fragment chromosomique d'origine indéterminée) sur le caryotype.
- Réalisation d'un âge osseux (radiographie poignet + main gauche) avant la mise sous GH.
- Évaluation neuropsychologique par des tests psychométriques éventuels à partir de l'âge de 4 ou 5 ans selon la clinique ou avant en cas de signes d'appel.
- Proposer une prise en charge psychologique si nécessaire.
- Proposer une rencontre avec les associations de patientes.

1.3.7 Prise en charge au diagnostic à l'âge adulte

- Examen clinique détaillé (taille, poids, IMC, PA...); recherche de particularités morphologiques et de signes fonctionnels.
- Informer du risque d'insuffisance ovarienne, et de ses conséquences en termes d'infertilité, de son traitement et de l'importance d'un traitement substitutif prolongé au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (50 ans).
- Informer du risque possible (non constant) de maladies cardiovasculaires acquises, d'atteinte ORL, de maladies auto-immunes, du risque métabolique (HTA, dyslipidémie, surpoids, intolérance glucidique, diabète, etc.).
- Informer de la nécessité d'une surveillance multidisciplinaire prolongée (endocrinologique, cardio-vasculaire, ORL, etc.).
- Informer de l'existence d'un profil neurocognitif particulier, associé à une intelligence le plus souvent normale, et proposer une évaluation.
- Échographie cardiaque à la recherche de malformations éventuelles et ECG (mesure du QT). Liste des médicaments contre-indiqués en cas de QT long fournie par le cardiologue à la patiente.
- Échographie rénale à la recherche de malformations éventuelles.
- Consultation ORL avec évaluation de l'audition par audiogramme.
- Réalisation d'un panoramique dentaire en cas de prognathisme ou trouble de l'articulé dentaire.
- Ostéodensitométrie (DMO ajustée à taille de la patiente)
- Échographie pelvienne avec mesure de l'épaisseur de l'endomètre et recherche de malformations utérines éventuelles.
- Prélèvements sanguins :
 - FSH ± LH ;
 - TSH ± T4L, Ac antithyroïdiens (anti-TPO) ;
 - glycémie à jeun, HbA1C si diabète ;
 - cholestérol (total, HDL, LDL), triglycérides à jeun ;
 - ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL ;
 - Ac antitransglutaminase (IgA) ;
 - créatininémie si anomalies rénales ou HTA.

- Réalisation d'un caryotype si le premier caryotype date de plus de 20 ans. Recherche de matériel chromosomique Y (FISH ou PCR) uniquement si virilisation et/ou présence d'un chromosome marqueur (petit fragment chromosomique d'origine indéterminée) sur le caryotype.
- Proposer une prise en charge psychologique si nécessaire.
- Proposer une aide personnalisée en cas de difficultés socioprofessionnelles.
- Proposer une rencontre avec les associations de patientes.

2. Prise en charge thérapeutique

2.1 Objectifs principaux

- Éduquer la patiente et/ou les parents
- Dépister et traiter les maladies associées potentielles
- Optimiser la croissance et l'induction pubertaire
- Assurer une prise en charge multidisciplinaire de la patiente
- Évaluer le retentissement psychologique et les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte

2.2 Professionnels impliqués

La prise en charge multidisciplinaire de la patiente pourra être coordonnée par le médecin endocrinologue spécialiste, dans le cadre d'hospitalisation de courte durée, d'hospitalisation de jour, lors de consultations au sein d'un centre de référence ou centre de compétence ou en lien avec celui-ci.

- Médecin référent spécialiste : pédiatre endocrinologue, pédiatre expérimenté dans le ST, endocrinologue adulte, gynécologue
- Autres médecins : cardiologue, ORL, généticien clinicien, médecin généraliste, pédiatre
- Si besoin : néphrologue, orthopédiste, rhumatologue, gastro-entérologue, stomatologue, dentiste, orthodontiste, ophtalmologue, dermatologue, pédopsychiatre ou psychiatre, médecin de la reproduction, chirurgien plasticien
- Professionnels paramédicaux : infirmier(ère) d'éducation en endocrinologie, infirmier(ère) libéral(e), psychologue, diététicien(ne), orthophoniste, psychomotricien(ne), kinésithérapeute
- Médecin scolaire, médecin de PMI
- Assistant(e) de service social (si besoin)

2.3 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique doit permettre l'évaluation et la diffusion des connaissances sur le syndrome de Turner et ses traitements, et veiller à la bonne compréhension du patient et de ses proches ainsi qu'à l'adhésion à une prise en charge régulière et adaptée.

Elle requiert le concours de différents professionnels de la santé pouvant intervenir au moyen d'actes individuels en milieu hospitalier ou en ville : médecin, infirmier(ère), diététicien(ne), psychologue, orthophoniste, psychomotricien(ne), kinésithérapeute, etc.

Cette activité d'éducation peut s'envisager sous la forme de consultations individuelles ou d'une éducation de groupe (prévention du surpoids, aspects psychologiques, insertion professionnelle, etc.).

Elle aura lieu soit lors de consultations individuelles, soit lors d'hospitalisations de jour (organisées tous les 1 à 2 ans selon l'âge et selon les maladies et complications associées).

L'éducation thérapeutique portera sur les points suivants :

- Connaissances sur le syndrome de Turner, afin de délivrer une information claire et précise qui permette d'améliorer l'observance ultérieure des traitements et du suivi multidisciplinaire prolongé.
- Traitements médicamenteux :
 - éducation au traitement par hormone de croissance à l'âge pédiatrique ;
 - information sur les différents traitements, leurs effets indésirables potentiels à tout âge ;
 - information sur l'importance d'une bonne observance thérapeutique et le dépistage des complications potentielles.
- Mode de vie :
 - prévention de la surcharge pondérale (éducation diététique, activité physique régulière) ;
 - mise en place d'un régime adapté en cas d'intolérance glucidique ou de diabète, en cas de dyslipidémie, en cas de surpoids ;
 - favoriser l'intégration scolaire, l'insertion professionnelle ;
 - orienter selon les cas vers une prise en charge psychologique, psychomotrice, orthophonique.

Rôle des associations de patients

- Les professionnels de la santé et les patientes doivent être informés de l'existence d'associations de patientes (AGAT, source Internet : <http://www.agat-turner.org>) par les centres de référence ou de compétence, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

- Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale du syndrome de Turner par le biais d'une coopération avec les patientes et leurs familles ainsi que les soignants.

2.4 Traitements médicamenteux spécifiques

Pour des raisons de simplicité, les guides médecin citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la maladie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

2.4.1 Traitement par hormone de croissance (GH)

Le **retard statural** affecte environ 95 % des patientes et est responsable d'une réduction spontanée de la taille adulte d'environ 20 cm par rapport à celle des femmes de même origine ethnique. Le ralentissement statural est progressif et survient en moyenne à partir de l'âge de 18 mois. Dans certains cas, l'absence de puberté et donc de pic de croissance pubertaire, lié à l'insuffisance ovarienne, peut être le seul signe d'appel, bien qu'il s'associe à un déficit statural. L'efficacité du traitement par hormone de croissance a été démontrée par les essais thérapeutiques réalisés depuis plus de vingt ans.

Traitement par hormone de croissance

- Proposé afin d'améliorer le pronostic statural spontané et donc la taille adulte des patientes.
- Mise en route par un médecin hospitalier habilité à la prescription de GH, lorsque la taille est ≤ -2 DS ou en cas de ralentissement statural important quel que soit l'âge (début en moyenne vers l'âge de 2 à 4 ans).
- Posologie recommandée (AMM) de GH : 0,050 mg/kg/jour, en une injection sous-cutanée quotidienne, le soir (0,35 mg/kg/semaine).
- Fournir une information sur les effets bénéfiques et indésirables du traitement par GH : douleurs aux sites d'injections, céphalées avec hypertension intracrânienne bénigne transitoire, œdèmes périphériques, arthralgies, intolérance glucidique voire diabète, manifestations orthopédiques (épiphysiolyse de hanche, aggravation d'une scoliose), augmentation du risque d'otites. Le risque potentiel de survenue de tumeur sous traitement par GH n'est pas démontré.

- Bilan préthérapeutique : glycémie à jeun (\pm HGPO), IGF-I sérique, âge osseux et consultation ORL (risque d'aggravation d'otites sous traitement).
- Suivi sous traitement par GH : IGF-I tous les 6 à 12 mois, glycémie à jeun +/- HbA1c 1 fois par an ; âge osseux tous les 2 à 3 ans en période prépubertaire et tous les 1 à 2 ans en période pubertaire.
- Adaptation du traitement par GH en cas de taux d'IGF-I très élevé persistant > 6 mois.
- En cas de réponse insuffisante sous GH, rechercher une erreur dans la technique d'injection, une observance insuffisante, une hypothyroïdie, une maladie cœliaque ou une maladie inflammatoire digestive.
- Arrêt du traitement par GH le plus souvent lorsque la vitesse de croissance est inférieure à 2 cm/an.

2.4.2 Traitement de l'insuffisance ovarienne

L'**insuffisance ovarienne** affecte plus de 95 % des patientes. Un démarrage pubertaire spontané peut s'observer chez jusqu'à 30 % des patientes (surtout les formes avec mosaïcisme), avec des menstruations spontanées dans 2 à 5 % des cas. Dans la majorité des cas, cette activité ovarienne cesse rapidement : absence de progression de la puberté, aménorrhée secondaire. Des grossesses spontanées ont été exceptionnellement décrites.

La surveillance des patientes ayant une activité ovarienne permettra de déterminer si un traitement substitutif sera utile dans un second temps. Dans tous les autres cas, la puberté sera induite par un traitement hormonal substitutif.

Différents protocoles impliquant des molécules et des formes galéniques différentes, des posologies variables, sont utilisés en fonction des pratiques de prescription de chaque centre, avec une efficacité souvent comparable quelle que soit la forme galénique utilisée. L'objectif est de maintenir des faibles doses d'œstrogène jusqu'à la fin de la croissance, suffisantes pour induire un développement pubertaire satisfaisant sans induire de progression excessive de la maturation osseuse.

À l'âge adulte, le traitement œstroprogestatif substitutif, en l'absence de contre-indication, doit être maintenu au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (50 ans) et réévalué ensuite avec le médecin de manière individuelle, afin de prévenir les risques cardio-vasculaire et osseux.

Traitement de l'insuffisance ovarienne à l'âge pédiatrique

- Discussion sur la nécessité de l'induction pubertaire et sur l'infertilité.
- Traitement par œstrogènes le plus souvent débuté à un âge pubertaire normal, vers l'âge de 12 ou 13 ans et/ou lorsque l'âge osseux est \geq 11 ans , afin d'induire la puberté, hormis dans les rares cas de

démarrage pubertaire spontané pouvant cependant nécessiter un traitement secondairement en cas de non progression pubertaire (annexe 6).

- Bilan préthérapeutique pour les œstrogènes :
 - recherche à l'interrogatoire de facteurs de risque de maladie thromboembolique, d'antécédents de maladie hépatique, ou de dyslipidémie ;
 - dosage de FSH ± LH ± AMH (*anti-müllerian hormone*, activité ovarienne résiduelle) ;
 - bilan de thrombophilie en cas de facteurs de risque de maladie thromboembolique ;
 - bilan lipidique, cholestérol (total, HDL, LDL) et triglycérides ;
 - échographie pelvienne ;
 - ostéodensitométrie osseuse.

- L'âge, la dose, la nature et la séquence, pour le traitement par œstrogènes, restent controversés. La dose initiale correspond habituellement à environ 1/10^{ème} de la dose de substitution œstrogénique de l'adulte (0,2 mg/jour de 17-bêta-œstradiol). Dans les formes diagnostiquées tardivement, certains préfèrent attendre 1 an de traitement par GH pour débiter le traitement œstrogénique, afin d'optimiser la croissance prépubertaire sous GH.

- Poursuite du traitement par œstrogènes à faible dose au moins 2 ans afin de permettre un développement mammaire et utérin satisfaisants et d'éviter une progression excessive de la maturation osseuse.

- Augmentation des doses d'œstrogènes à la fin de la période de croissance (vitesse de croissance < 2 cm/an) pour atteindre la dose de substitution adulte et introduction des progestatifs. L'adjonction d'un progestatif est cependant possible à partir d'une dose de 0,8 mg de 17-bêta-œstradiol/jour ou en cas de survenue de métrorragies sous œstrogènes à faibles doses. Ce traitement permettra la survenue des menstruations, qui surviennent en général dès la fin du 1^{er} cycle sous traitement œstroprogestatif substitutif.

- Ne pas attendre plus de 2 ou 3 ans d'œstrogénothérapie seule pour introduire les progestatifs, sauf si la dose de 17-bêta-œstradiol prescrite reste faible ($\leq 0,4$ mg/jour). L'introduction des progestatifs peut alors être retardée et pourra être débutée même si la dose de 17-bêta-œstradiol n'atteint pas encore 2 mg/jour. Dans certains cas, un traitement par progestatifs seuls pourra être introduit après 2 ou 3 ans en cas de démarrage pubertaire spontané avec anomalies de la durée des cycles menstruels ou ménorragies.

- Si l'hypogonadisme est reconnu après l'âge pubertaire, la phase d'œstrogénisation initiale pourra être raccourcie à 6 mois.

Traitement de l'insuffisance ovarienne à l'âge adulte

- Poursuite (ou mise en route en cas de diagnostic tardif, après réalisation d'un bilan de thrombophilie en cas de facteurs de risque de maladie thromboembolique) d'un traitement œstroprogestatif (annexe 6).
- Ce traitement comprend dans la majorité des cas du 17-bêta-œstradiol associé à un progestatif. Mais une pilule contenant de l'éthinylestradiol peut parfois être prescrite. À partir de 35-40 ans, si un traitement œstroprogestatif comportant de l'éthinylestradiol a été prescrit, il sera remplacé par un traitement hormonal de substitution comportant du 17-bêta-œstradiol associé à un progestatif, en raison du risque cardio-vasculaire.
- Informer de l'importance de poursuivre le traitement œstroprogestatif au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (autour de 50 ans).
- Informer les patientes ayant des cycles spontanés de la nécessité d'une contraception, qui ne doit pas retarder tout projet de grossesse, en raison du risque d'insuffisance ovarienne prématurée. En l'absence de contre-indication habituelle aux pilules contraceptives, celles-ci peuvent être prescrites.
- Suivi gynécologique à l'âge adulte identique à celui de la population féminine générale (frottis cervical, mammographie, etc.).
- Informer des possibilités de grossesse spontanée (exceptionnelle) ou par assistance médicale à la procréation (don d'ovocytes) en l'absence de contre-indication cardio-vasculaire, et de la nécessité avant toute grossesse d'une préparation de l'endomètre pendant 1 ou 2 ans par une adaptation du traitement hormonal substitutif.
- Considérer toute grossesse (exceptionnelle) comme à plus haut risque de complications et orienter la patiente vers une maternité de niveau 2 ou 3.
- Informer de la nécessité d'une surveillance cardio-vasculaire régulière pendant toute la grossesse (PA, calibre aortique).

2.5 Autres traitements non spécifiques

Traitement non chirurgicaux

- Régime pauvre en sucres rapides si intolérance glucidique, si diabète
- Traitement du diabète (antidiabétiques oraux, insuline si besoin)
- Traitement hormonal en cas de dysthyroïdie
- Traitement antihypertenseur en cas d'HTA
- Régime sans gluten en cas de maladie coéliqua

- Régime pauvre en lipides en cas de dyslipidémie, voire traitement médicamenteux
- Traitement adapté en cas de maladie hépatique
- Kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie
- Traitement orthodontique
- Appareillage auditif en cas de baisse de l'audition
- Drainages lymphatiques, port de bas de contention, bandes de contention nocturnes

Traitements chirurgicaux

- Chirurgie cardiaque (coarctation, dilatation aortique à risque, etc.)
- Chirurgie ORL (adénoïdectomie, cholestéatome, etc.), stomatologique
- Chirurgie ophtalmologique (strabisme)
- Chirurgie urologique (en cas de reflux vésico-urétéral)
- Chirurgie plastique (pterygium colli, hypoplasie mammaire)
- Chirurgie ou appareillage orthopédique
- Chirurgie adaptée en cas de maladie tumorale (nævi)

3. Suivi

3.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les possibles maladies associées
- Surveiller l'efficacité, la tolérance et l'observance des traitements
- Évaluer régulièrement les connaissances sur le ST de la patiente et/ou sa famille
- Poursuivre l'éducation thérapeutique de la patiente et de sa famille
- Apprécier le retentissement social et assurer un soutien si nécessaire : scolaire, socioprofessionnel ; reconnaissance d'un éventuel handicap
- Informer médecin traitant et autres spécialistes (suivi multidisciplinaire)

3.2 Professionnels impliqués

Les différents professionnels impliqués dans le suivi ont déjà été listés dans les parties concernant l'évaluation initiale et la prise en charge thérapeutique.

3.3 Rythme des consultations

Dans tous les cas au sein d'un centre de référence, ou un centre de compétence, ou en lien avec celui-ci :

- À l'âge pédiatrique : tous les ans en l'absence de traitement par GH, tous les 6 mois en cas de traitement par GH.
- À l'âge adulte : tous les 6 à 12 mois en fonction des maladies associées éventuelles et de la fréquence nécessaire du suivi.
- En cas de suivi en ville à l'âge adulte (endocrinologue, gynécologue), un bilan (consultation, examens paracliniques) au sein d'un centre de référence, ou de compétence, est souhaitable tous les 1 à 5 ans (selon les maladies éventuelles associées).
- Modalités :
 - le suivi régulier se fait en consultation, en hospitalisation de jour ou hospitalisation de courte durée ;
 - certains examens complémentaires peuvent être réalisés en ville de manière ponctuelle ;
 - dans l'intervalle des visites avec le spécialiste, le médecin généraliste traite les maladies intercurrentes, en relation avec si besoin un médecin référent du centre de référence ou centre de compétence.

3.4 Contenu des consultations

Un tableau récapitulatif du suivi, en fonction de l'âge, de la prise en charge du ST, est disponible en annexe 4.

3.4.1 À chaque visite

- Examen clinique, poids, taille, stade pubertaire, IMC, PA
- Surveiller la croissance à l'âge pédiatrique (courbes standard ± courbes Turner)
- Rechercher à l'interrogatoire d'éventuels signes fonctionnels (de dysthyroïdie, cardiaques, digestifs, de carence œstrogénique, difficultés d'audition, etc.)
- Vérifier l'observance des traitements et rechercher des possibles effets indésirables
- Rechercher des difficultés dans les apprentissages scolaires
- Évaluer mode de vie, activité professionnelle, relations sociales

3.4.2 Si nécessaire

- Consultation avec un(e) infirmier(ère) d'éducation en endocrinologie
- Consultation diététique (surpoids, intolérance glucidique, diabète, dyslipidémie, maladie cœliaque)
- Consultation avec un(e) psychologue
- Évaluation par un(e) psychologue, prise en charge en psychomotricité
- Consultation avec l'assistant(e) de service social
- Consultation spécialisée (gynécologie, ORL, cardiologie, hépatologie, ophtalmologie, stomatologie, orthopédie, etc.)

3.4.3 Évaluation régulière

Évaluation et mise à jour régulières des connaissances sur le ST adaptées à l'âge de la patiente (réponse aux questions, reprise de l'annonce diagnostique)

- Donner à l'âge pédiatrique une information progressive et adaptée à l'enfant en particulier pendant les phases de préadolescence et d'adolescence, afin d'évaluer ses connaissances et sa perception sur le ST.
- Le déficit statural, l'insuffisance ovarienne et le dépistage des maladies associées potentielles seront progressivement expliqués à la patiente en fonction de son âge.

3.4.4 Transition de l'âge pédiatrique à l'âge adulte

- Préparation progressive de la transition à la fin de l'adolescence, afin d'organiser le transfert des soins vers une structure d'endocrinologie adulte, proposant une prise en charge multidisciplinaire adaptée. L'âge optimal n'est pas déterminé, mais cette transition pourra être envisagée vers l'âge de 18 ans. Le pédiatre s'assurera si possible de la poursuite de la prise en charge de sa patiente en service adulte.
- Identifier les structures d'endocrinologie adultes proposant une prise en charge multidisciplinaire qui s'attachera à assurer la continuité du suivi des maladies diagnostiquées durant l'enfance et à dépister les maladies associées potentielles à l'âge adulte.
- Transmission du dossier médical pédiatrique : une **fiche résumé du suivi pédiatrique** est disponible sur le site Internet du CRMERC (source Internet : <http://crmerc.aphp.fr>).

3.4.5 Première consultation en service adulte

Le diagnostic de ST étant le plus souvent porté à l'âge pédiatrique, la première consultation en service adulte permettra de :

- Faire un examen clinique, poids, taille, IMC, PA, caractères sexuels secondaires, particularités morphologiques, et rechercher à l'interrogatoire d'éventuels signes fonctionnels de maladies associées (cardiaques, digestifs, carence œstrogénique, dysthyroïdie, difficultés d'audition, etc.).
- Évaluer la qualité de vie, le niveau d'étude et l'insertion socioprofessionnelle.
- Évaluation des connaissances et du vécu du ST.
- Insister sur l'importance d'un suivi prolongé multidisciplinaire.
- Insister sur l'importance du traitement hormonal substitutif par œstroprogestatifs prolongé, au moins jusqu'à l'âge physiologique de la

ménopause (50 ans), et des autres traitements en général, en expliquant les conséquences si les traitements ne sont pas correctement suivis.

- Discuter des possibilités d'assistance médicale à la procréation (don d'ovocytes).
- Recueillir les données cliniques et paracliniques du suivi pédiatrique :
 - circonstances et âge au diagnostic, résultat du caryotype, âges de début et de fin de traitement par GH, démarrage pubertaire induit ou spontané, maladies associées et complications connues ;
 - liste des traitements (œstroprogestatifs, hormones thyroïdiennes, antihypertenseur, antidiabétiques, etc.) avec recherche d'effets secondaires et d'éventuels motifs d'arrêt des traitements ;
 - dates et résultats des derniers examens biologiques et morphologiques.
- Élaborer une fiche résumé du suivi adulte, disponible sur le site Internet du CRMERC (source Internet : www.crmmerc.aphp.fr).

3.5 Cas particulier de la grossesse

Les grossesses spontanées sont exceptionnelles. Néanmoins, devant toute grossesse, spontanée ou après don d'ovocytes :

- Évaluation et préparation hormonale préalables de l'utérus (don d'ovocytes).
- Réalisation d'un bilan préalable si désir ou diagnostic de grossesse :
 - cardio-vasculaire : PA, ECG, évaluation du calibre aortique (échographie, voire IRM) ;
 - TSH, T4L, glycémie à jeun ;
 - échographie pelvienne à réaliser avant la programmation de toute grossesse.
- Considérer toute grossesse comme à plus haut risque de complications et orienter la patiente vers une maternité de niveau 2 ou 3.
- Évaluation de la tolérance glucidique (test de O'Sullivan) pendant la grossesse.
- Surveillance cardio-vasculaire pendant toute la grossesse : mesure de la PA à chaque consultation, du calibre aortique par échographie à la fin des 1^{er} et 2^e trimestres et mensuellement lors du dernier trimestre, avec contrôle dans les 8 à 15 jours post-partum (réalisation d'une IRM aortique en fonction de l'avis cardiologique spécialisé).
- Informer d'un risque accru de fausse couche, de survenue d'anomalies chromosomiques en cas de grossesse spontanée avec possibilité de diagnostic prénatal.
- Prévenir la patiente d'une possibilité accrue de césarienne.

3.6 Examens paracliniques

Un **tableau récapitulatif du suivi**, en fonction de l'âge, est disponible en annexe 4.

Le rythme de certains examens sera adapté à l'avis du médecin spécialiste.

4. Dépistage et prise en charge des maladies associées

4.1 Prise en charge des endocrinopathies

Certaines maladies auto-immunes sont plus fréquemment retrouvées dans le syndrome de Turner : thyroïdite auto-immune, maladie coéliqua, diabète de type 1, plus rarement maladie de Basedow. Les études sur la tolérance glucidique ont montré que le risque d'intolérance au glucose et de diabète sont modérément augmentés, indépendamment du traitement par GH ou par œstrogènes. Le traitement par GH peut induire une insulino-résistance, en général réversible à l'arrêt du traitement. Les deux types de diabète (1 et 2) peuvent être observés dans le ST.

4.1.1 Thyroïde

- Dosage de TSH, \pm T4L, et Ac anti-TPO, lors du diagnostic à partir de l'âge de 4 ans, puis tous les 1 à 2 ans en cas de négativité des Ac anti-TPO. En cas de positivité des Ac anti-TPO avec euthyroïdie, contrôle TSH \pm T4L tous les ans. En cas de positivité des Ac anti-TPO, leur contrôle ultérieur est inutile.
- Échographie thyroïdienne en cas de dysthyroïdie, palpation d'un nodule thyroïdien et/ou goitre.
- Traitement substitutif par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie, avec consultation et contrôle de TSH et T4L tous les 6 mois à l'âge pédiatrique, tous les 6 à 12 mois à l'âge adulte.

4.1.2 Tolérance glucidique et diabète

- Informer du risque accru d'intolérance glucidique voire de diabète.
- Recherche à l'interrogatoire d'antécédents familiaux de diabète.
- En dehors du traitement par GH, surveillance de la glycémie à jeun, +/- de HbA1C, tous les 2 ans à partir de l'âge de 10 ans.
- Réalisation d'une HGPO en cas d'élévation modérée de la glycémie à jeun et/ou de l'HbA1C à l'âge pédiatrique et systématique en cas de grossesse.
- Dosage annuel de la glycémie à jeun à l'âge adulte.

- Mesures hygiéno-diététiques en cas d'intolérance glucidique ou de diabète (alimentation pauvre en glucides à index glycémique élevé).
- Traitement médicamenteux adapté en cas de diabète (insulinothérapie, antidiabétique oral).
- Surveillance de l'HbA1C tous les 3 mois en cas de diabète à tout âge.

4.1.3 Maladie cœliaque

- Recherche de signes évocateurs de maladie cœliaque (diarrhée, stéatorrhée, syndrome carenciel),
- Dépistage par dosage des Ac antitransglutaminase (IgA) lors du diagnostic à partir de l'âge de 4 ans, puis régulièrement tous les 2 ans.
- En cas de suspicion clinique et de positivité des Ac antitransglutaminase : fibroscopie avec biopsies duodénales
- La négativité des Ac antitransglutaminase n'élimine pas le diagnostic chez un patient ayant un déficit immunitaire portant sur les immunoglobulines (dosage pondéral immunoglobulines).
- Prise en charge spécialisée en cas de maladie cœliaque.

4.2 Prise en charge cardio-vasculaire

Des malformations cardiaques congénitales sont retrouvées chez environ 30 % des patientes, les deux plus fréquentes étant la bicuspidie aortique et la coarctation aortique.

Des complications cardio-vasculaires acquises et potentiellement sévères sont également décrites : HTA, dilatation/anévrisme ou dissection aortique, athérosclérose, accidents vasculaires cérébraux. Il existe un risque accru d'HTA dès l'adolescence, avec une HTA retrouvée chez près de 50 % des patientes à l'âge adulte.

Les facteurs de risque de survenue d'anévrisme et de dissection sont l'HTA, la bicuspidie ou coarctation aortique.

Le rôle de l'hormone de croissance sur la survenue de la dilatation aortique n'est pas établi (absence d'effet délétère de l'hormone de croissance sur la compliance aortique et l'évolution du diamètre aortique dans la littérature).

Des anomalies électrocardiographiques (troubles de la conduction ou de la repolarisation : déviation axiale droite, anomalies de l'onde T, conduction auriculo-ventriculaire accélérée, allongement du QT) ont été rapportées dans le ST.

4.2.1 Recherche de malformations cardiaques congénitales et analyse de l'arc aortique

- **Échographie bidimensionnelle** avec Doppler couleur (vue parasternale gauche grand axe en télédiastole ; recommandations du groupe de travail des cardiologues ; normes de Roman *et al.* rapportées à la surface corporelle et l'âge dans la population générale), bien reproductible auprès d'un opérateur entraîné, est suffisante en première intention. Elle permet la recherche de malformations aortiques (bicuspidie, coarctation, anomalies de forme de l'aorte) et d'éventuelles anomalies du retour veineux, le dépistage de maladies acquises aortiques (anévrismes, dilatation) et le suivi ultérieur. Chez l'enfant, elle visualise en général parfaitement toute l'aorte et est donc suffisante en première intention.
- **IRM aortique** : elle n'est pas indiquée de manière systématique, mais sera recommandée en cas de doute ou de visualisation incomplète à l'échographie de l'aorte dans son ensemble (hypoéchogénéicité thoracique, problème technique), d'antécédent de bicuspidie ou coarctation aortique. Elle permettra de valider la dimension mesurée en échographie d'une dilatation aortique évolutive, de faire un contrôle dans le cadre d'un bilan préopératoire ou en cas de grossesse.

Les modalités de *mesure du calibre aortique* sont décrites en annexe 5.

La normalisation (pour l'âge et la taille) des données de surveillance est délicate en raison de la petite taille des patientes. Le diagnostic de dilatation aortique sera retenu lorsque le diamètre aortique mesuré au-delà de la jonction sino-tubulaire est supérieur à celui de la jonction sino-tubulaire, et pour tout calibre supérieur à 2 DS au-dessus de la moyenne. Les valeurs de calibre aortique seront sinon au mieux ajustées à la surface corporelle pour l'âge. Toute dilatation nécessitera un suivi cardiologique régulier avec un contrôle tensionnel efficace.

En l'absence d'étude prospective spécifique, il est difficile de définir un seuil de calibre aortique à risque. Des valeurs de calibre aortique supérieures à 28-32 mm (non ajustées) sont à considérer pour certains comme pathologiques. Au vu des cas isolés rapportés de dissection aortique dans la littérature, il nous semble cependant souhaitable de recourir à un avis médico-chirurgical spécialisé en cas de calibre aortique supérieur 35 mm ou supérieur à 25 mm/m² de surface corporelle et en cas de progression du calibre aortique de plus de 10 % par an.

Rythme de surveillance aortique proposé (après le bilan au diagnostic) :

- En l'absence de bicuspidie aortique, de coarctation aortique, ou d'HTA : surveillance échographique à la fin de l'adolescence, systématique avant la transition en service adulte, puis tous les 5 ans à l'âge adulte et avant tout désir de grossesse.

- En cas d'antécédent de bicuspidie aortique, de coarctation aortique et/ou HTA : surveillance échographique annuelle à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte.

Un suivi plus rapproché, tous les 6 mois, pourra être réalisé en cas d'anomalie du calibre aortique avec indication chirurgicale aortique limite. Un contrôle échographique sera réalisé en cas de diagnostic récent d'HTA ou de grossesse. Une IRM aortique pourra être prescrite en complément, selon l'avis du cardiologue spécialiste.

4.2.2 Indication à un remplacement prothétique aortique chirurgical

Par assimilation avec les autres dystrophies aortiques, une intervention chirurgicale (remplacement prothétique de l'aorte proximale) sera discutée d'après le diamètre aortique maximal ou la cinétique de la dilatation avec augmentation du diamètre aortique de plus de 10 % par an.

Contrairement au syndrome de Marfan, il n'existe pas d'étude publiée dans le ST sur l'intérêt d'un éventuel traitement préventif de la dilatation aortique par bêtabloquants. En cas de dilatation ou bicuspidie aortique, si la PA est normale, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement par bêtabloquants. En l'absence de données publiées, le choix d'un traitement éventuel pourra être laissé au cardiologue en charge de la patiente au vu des données cliniques et de l'évolution.

4.2.3 Surveillance et prise en charge des manifestations cardio-vasculaires

- Consultation lors du diagnostic avec un cardiologue pédiatre ou cardiologue spécialiste des cardiopathies congénitales à l'âge adulte : examen cardio-vasculaire complet (auscultation, PA, pouls périphériques). Fréquence du suivi cardiologique ultérieur adapté aux malformations ou maladies cardio-vasculaires associées éventuelles.
- Recherche échographique de malformations cardiaques (coarctation, bicuspidie aortique, etc.) et évaluation de l'arc aortique.
- Réalisation d'un ECG (mesure du QT) lors du diagnostic, puis contrôle ultérieur selon avis. Liste de médicaments contre-indiqués en cas de QT long fournie à la patiente par le cardiologue.
- Surveillance annuelle : PA au repos (Dynamap), recherche d'une cause secondaire en cas d'HTA (échographie Doppler des artères rénales).
- Discuter Holter tensionnel si les chiffres tensionnels sont limites à plusieurs reprises.
- Rechercher un syndrome d'apnées du sommeil en cas d'élévation nocturne de la tension artérielle.

- Traitement antihypertenseur efficace (normalisation stricte de la PA) en cas de confirmation de l'HTA. En pratique, par analogie avec le syndrome de Marfan, les bêtabloquants peuvent être utilisés, ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les inhibiteurs calciques devront être évités en raison de leur action vasodilatatrice et du risque de lymphœdème.
- Surveillance échographique cardiaque tous 5 ans en l'absence de facteurs de risque à partir de la fin d'adolescence (systématique au moment de la transition en secteur adulte) et plus précoce, annuelle, à l'âge pédiatrique en présence de facteurs de risque de dilatation (HTA, coarctation, bicuspidie aortique, dilatation connue).
- Réalisation d'une imagerie complémentaire par IRM aortique selon l'avis spécialisé cardiologique (doute échographique, hypoéchogénicité, non visualisation de l'ensemble de l'aorte, contrôle d'une dilatation, indication opératoire, etc.).
- Consultation chirurgicale spécialisée en cas d'indication de remplacement prothétique aortique.
- Contrôler les facteurs de risque cardio-vasculaire (surpoids, tabagisme, diabète, dyslipidémie), favoriser une activité physique régulière.
- Information et prescription d'une antibioprophylaxie préventive de l'endocardite lors des gestes à risque (soins dentaires, chirurgie...) si valvulopathie à risque.

4.2.4 Cas particulier de la grossesse

La grossesse peut être possible (après don d'ovocytes, exceptionnelle spontanément) sous stricte surveillance, tensionnelle notamment, en l'absence de dilatation ou bicuspidie aortique, et en l'absence d'HTA.

- Contre-indication : dilatation aortique et/ou progression de la dilatation de 10 % en un an. Antécédents de dissection aortique opérée.
- Surveillance échographie aortique avant la grossesse, en fin de 1^{er} trimestre, en fin de 2^e trimestre, tous les mois lors du dernier trimestre, puis dans les 8 à 15 jours post-partum.
- Évoquer le risque de transmission du ST en cas de grossesse spontanée.

4.3 Prise en charge ORL

Le ST favorise la survenue d'otites moyennes aiguës, souvent entre l'âge de 1 et 6 ans avec un pic de fréquence vers l'âge de 3 ans (hypoplasie et dysfonctionnement des trompes d'Eustache, dysfonctionnement vélopalatin), facteur de risque de surdité de transmission communément retrouvé dans le ST.

Une surdité neurosensorielle est parfois présente dès l'enfance. La surdité neurosensorielle est fréquente à l'âge adulte (70 % des patientes ont une hypoacousie entre l'âge de 15 et 35 ans) et elle s'aggrave avec l'âge. Son lien avec les épisodes ORL dans l'enfance n'est pas clairement établi.

Surveillance et prise en charge ORL

- Informer du risque d'hypoacousie et sensibiliser les parents.
- Suivi en consultation ORL régulier (tous les 1 à 3 ans chez l'enfant, tous les 2 ou 3 ans au minimum chez l'adulte) avec étude de l'audition par technique adaptée à l'âge (dépistage de la surdité).
- En cas de maladie ORL, prise en charge adaptée avec suivi ORL plus rapproché.
- Informer du risque d'otites à répétition chez l'enfant, de leurs possibles complications, de la nécessité d'un traitement efficace adapté (antibiotiques) avec contrôle par otoscopie systématique au décours de l'épisode d'otite.
- Discuter les aérateurs transtympaniques et une adénoïdectomie selon l'avis ORL.
- Prise en charge orthophonique en cas de troubles du langage.
- Consultation ORL avant la mise en route du traitement par GH, en raison du risque d'augmentation des otites.
- Appareillage auditif adapté en cas d'hypoacousie.
- Dépistage d'éventuelles apnées du sommeil chez adulte.
- Traitement adapté si besoin : ventilation spontanée en pression positive continue (PPC), prothèse d'avancée mandibulaire ou chirurgie maxillo-faciale.

4.4 Prise en charge néphrologique

Des malformations rénales sont présentes dans environ 30 % des cas (rein en fer à cheval, malrotation, rein ectopique, agénésie rénale, duplication ou duplicité). Sans conséquence dans la majorité des cas, certaines peuvent être responsables d'HTA, d'infection urinaire et parfois d'hydronéphrose.

Surveillance et prise en charge néphrologique

- Recherche échographique de malformation du rein et/ou des voies excrétrices lors du diagnostic et lors de la première consultation adulte, en l'absence d'information au préalable.
- Évaluation de la fonction rénale (créatininémie) en cas de malformation rénale ou d'HTA, avec surveillance ultérieure fixée par le spécialiste.
- Échographie rénale avec Doppler des artères rénales si découverte d'une HTA.
- Prise en charge et suivi spécialisé néphrologique (clinique, radiologique) adapté en fonction de l'anomalie rénale.

- Prévention du risque d'infection urinaire en cas d'anomalies favorisant les infections urinaires. Traitement adapté en cas d'infection urinaire.

4.5 Prise en charge du surpoids et des anomalies métaboliques

Une surcharge pondérale survient souvent à partir de l'adolescence et peut s'associer à des anomalies du métabolisme glucidique : intolérance au glucose, hyperinsulinisme, insulino-résistance ou plus rarement diabète (type 1 ou type 2). Les recommandations concernant les anomalies du métabolisme glucidique ont été abordées dans le paragraphe 4.1.2.

- Prévenir du risque accru de surcharge pondérale avec mise en place de mesures diététiques précoces, lutter contre la sédentarité et encourager l'activité physique.
- En l'absence de surpoids, fournir des conseils diététiques (médecin et/ou diététicien). En cas de surpoids, les apports caloriques quotidiens devront être évalués, et des mesures hygiéno-diététiques mises en place par le médecin référent ou par un(e) diététicien(ne).
- Bilan lipidique [cholestérol (total, HDL, LDL), triglycérides] lors du diagnostic à partir de l'âge de 10 ans avec contrôle tous les 2 ans à l'âge pédiatrique puis tous les ans chez l'adulte.
- Prise en charge orthopédique et de l'ostéopénie

Les patientes avec ST ont un risque accru de scoliose et de cyphose à l'adolescence (10 à 20 %) et un risque accru d'ostéopénie et de fractures en raison de la carence œstrogénique, que le traitement substitutif adapté et prolongé cherche à prévenir.

L'œstrogénothérapie progressive instituée à un âge pubertaire approprié permet d'optimiser le pic d'acquisition de masse osseuse et de prévenir ainsi l'ostéopénie et le risque de fractures ultérieures.

Surveillance et prise en charge orthopédique

- Recherche de cyphose ou scoliose en particulier à partir de l'âge de 8-10 ans, avec si besoin radiographies de rachis et avis spécialisé en cas d'anomalie à l'examen clinique.
- Vérifier les apports calciques (calcium 1 000 mg/jour en prépubertaire et 1 200-1 500 mg/jour pendant la puberté) et de vitamine D appropriés à l'adolescence et à l'âge adulte.
- Dépistage de l'ostéopénie par ostéodensitométrie (DEXA) avant l'induction pubertaire, en fin de croissance et lors de la première consultation adulte, puis tous les 5 ans en l'absence d'anomalies (densité minérale osseuse (DMO) ajustée à la taille).
- Prévoir un contrôle par ostéodensitométrie plus rapproché en cas de diminution de la DMO et rechercher des facteurs favorisants (mauvaise

compliance, consommation d'alcool et/ou de tabac, maladie coéliquue, carence en vitamine D).

- Expliquer l'importance de la poursuite du traitement hormonal substitutif au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (50 ans) pour prévenir le risque d'ostéoporose.
- Consultation spécialisée souhaitable en cas d'ostéoporose pour une prise en charge thérapeutique et un suivi adapté.
- Inciter à la pratique régulière d'une activité physique.

4.6 Prise en charge dermatologique

4.6.1 Lymphœdème

Plus fréquent en période postnatale, il touche les mains et/ou les pieds et régresse en général avant l'âge de 2 ans. Il peut récidiver à tout âge, et notamment lors de la mise en route du traitement par hormone de croissance ou par œstrogènes.

La mise en place (par la jeune fille ou ses parents après apprentissage avec un kinésithérapeute) d'une contention par bandages peu élastiques (bandes à allongement court) pendant la nuit et le port de compressions élastiques (chaussettes) dans la journée pourront être proposés. Des séances de drainages lymphatiques manuels peuvent apporter un certain confort. Les diurétiques et la chirurgie vasculaire sont à éviter.

4.6.2 Nævi cutanés

La fréquence des nævi est augmentée dans le ST, mais le risque de mélanome ne semble pas augmenté spontanément ou sous traitement par hormone de croissance. Les nævi semblent s'accroître à l'adolescence, période durant laquelle une surveillance accrue est souhaitable.

4.6.3 Cicatrices

L'existence d'une tendance aux cicatrices chéloïdes devra faire poser scrupuleusement toute indication chirurgicale dans le ST. De même, il faudra prévenir les patientes de possibles problèmes de cicatrisation au décours de *piercing*.

4.7 Prise en charge stomatologique

Certaines anomalies à type de palais ogival ou beaucoup plus rarement de fente palatine, ainsi que des anomalies dentaires (hypoplasies voire agénésies dentaires, anomalies de l'émail, racines dentaires plus courtes) et des parodontopathies sont décrites. Une éruption prématurée dentaire est

parfois constatée avec par ailleurs une fréquence moindre des caries. L'existence d'une hypoplasie mandibulaire avec rétrognathie est parfois responsable de problèmes de malocclusion associée.

Surveillance et prise en charge stomatologique

- Consultation avec un dentiste durant la petite enfance avec éducation à l'hygiène bucco-dentaire, prescription de fluorures (comprimés, dentifrice).
- Consultation stomatologie à partir de l'âge de 7 ans (ou avant en cas d'anomalies), pour une évaluation orthodontique avec une radiographie panoramique dentaire éventuelle et un renouvellement des mesures d'hygiène bucco-dentaire, de la prescription de fluorures.
- Suivi orthodontique régulier en fonction de la clinique (recherche de trouble de l'articulé dentaire...), notamment sous traitement par GH.
- Prise en charge orthodontique adaptée et prudente (risque de déchaussement dentaire) en cas de besoin.

4.8 Prise en charge ophtalmologique

Les anomalies ophtalmologiques ont une fréquence accrue dans le ST et sont à type de strabisme, ptosis, amblyopie, cataracte.

Surveillance et prise en charge ophtalmologique

- Rechercher un éventuel strabisme et adresser alors en consultation spécialisée.
- En cas de diagnostic précoce du ST, examen ophtalmologique systématique à l'âge de 12-18 mois (dépistage de l'amblyopie) avec examen de contrôle vers l'âge de 2 ou 3 ans.
- Sinon examen ophtalmologique systématique lors du diagnostic jusqu'à l'âge de 4 ans voire ultérieurement selon les symptômes.
- Prise en charge adaptée en fonction de la maladie ophtalmique.

4.9 Prise en charge des maladies gastro-intestinales et hépatiques

Des difficultés alimentaires (suction et/ou réflexe de déglutition parfois peu efficace et/ou reflux gastro-œsophagien associé) sont parfois retrouvées durant les premiers mois ou années de vie. Par ailleurs, des maladies inflammatoires digestives (maladie de Crohn, recto-colite ulcéro-hémorragique, diarrhée chronique) ont été rapportées dès l'adolescence (plus fréquentes en cas d'isochromosome Xq).

Le risque accru de maladie cœliaque a été discuté dans le paragraphe 4.1.3.

Une cytolysse hépatique (souvent asymptomatique) peut être observée à l'âge adulte et plus rarement à l'âge pédiatrique, la fréquence de cette anomalie augmentant avec l'âge. Une cholestase est parfois retrouvée.

L'atteinte hépatique associée au ST est souvent très peu évolutive, mais des rares cas de cirrhose hépatique et d'hypertension portale ont été décrits.

Des anomalies vasculaires gastro-intestinales ont été décrites, à type de télangiectasies et plus rarement d'hémangiomes pouvant entraîner des hémorragies digestives intermittentes (méléna, voire parfois des hémorragies massives pour lesquelles la chirurgie est souvent impossible en raison du caractère diffus des lésions). Les œstrogènes semblent stabiliser les saignements, ce qui expliquerait une atténuation des symptômes avec l'âge, sous traitement substitutif.

Surveillance et prise en charge hépato-digestive

- Prévenir les parents de possibles difficultés d'alimentation pouvant nécessiter l'utilisation de mamelons en plastique ou de tétines spéciales pour le biberon. Traitement d'un éventuel reflux gastro-œsophagien.
- Prévenir du risque d'atteinte hépatique, d'hémorragies digestives intermittentes, et rechercher à l'interrogatoire des signes évocateurs.
- Surveillance orientée par l'interrogatoire et l'examen clinique afin de dépister les maladies digestives possibles.
- Consultation spécialisée de gastro-entérologie avec fibroscopie digestive (haute ou coloscopie selon la clinique) en cas de saignement digestif et évaluation du retentissement (PA, tolérance clinique, NFS).
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL) lors du diagnostic à partir de l'âge de 6 ans puis tous 2 ans pendant l'enfance et annuellement chez l'adulte.
- En cas d'anomalies du bilan hépatique (valeurs > N), éliminer une hépato-splénomégalie associée et contrôler le bilan 6 à 12 mois après.
- En cas de persistance des anomalies biologiques, d'hépato-splénomégalie ou de signes d'hypertension portale, réaliser une échographie hépato-biliaire et adresser la patiente en consultation spécialisée.
- En présence d'anomalies hépatiques, l'arrêt du traitement hormonal n'est pas indiqué.

4.10 Prise en charge des difficultés neurocognitives et psychosociales

La majorité des patientes ont une intelligence tout à fait normale, mais environ 10 % d'entre elles présentent un retard de développement. Le risque de retard mental (très rare en général dans le ST) semble plus élevé lorsqu'il existe un chromosome marqueur ou un chromosome X en anneau.

Un profil neuropsychologique particulier, avec des difficultés dans certains apprentissages spécifiques (calcul, résolution de problèmes mathématiques, orientation visuospatiale, attention, motricité fine) est retrouvé dans environ 70 % des cas. Un profil de type hyperactif avec déficit de l'attention est parfois rencontré.

L'identité de genre des patientes atteintes de ST est normale et clairement féminine.

Des comportements d'isolement, d'anxiété, et un certain degré d'immaturation sont fréquents à l'adolescence. Une baisse de l'estime de soi peut s'observer chez certaines patientes avec alors un risque accru d'anxiété ou de dépression et des difficultés dans leur vie relationnelle, en particulier affective. L'infertilité ou certaines complications (notamment ORL ou cardiaques) ainsi que l'âge de début de la puberté semblent être des facteurs déterminants de la qualité de vie.

Surveillance et prise en charge sur le plan neurocognitif et psychosocial

- Informer les parents d'un possible profil neuropsychologique particulier, avec des difficultés dans certains apprentissages spécifiques mais une intelligence le plus souvent normale, afin de les sensibiliser.
- Informer du risque de troubles cognitifs en cas de chromosome X en anneau ou chromosome marqueur (petit fragment d'origine indéterminée).
- Dépister les troubles neurocognitifs par des tests psychométriques (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) en fonction de la clinique, avec une réévaluation selon les symptômes.
- Instaurer une prise en charge adaptée en cas de troubles neurocognitifs.
- Faire une évaluation psychologique régulière, avec une prise en charge adaptée si nécessaire.
- Prévoir des entretiens réguliers adaptés à l'âge de la patiente pour évaluer et compléter les connaissances sur le ST.
- Orienter la patiente vers un chirurgien plastique si besoin.
- Rechercher des difficultés d'insertion socioprofessionnelle. Proposer l'aide d'un assistant de service social ou d'autres formes d'aide personnalisée.
- Informer sur l'existence d'associations de patientes.

Le cas échéant, la patiente pourra être dirigée vers les maisons départementales pour les personnes handicapées (MDPH), créées par la loi du 11 février 2005, regroupant la commission départementale d'éducation spéciale (CDES) et la commission technique d'orientation et de reclassement professionnel (Cotorep) : il s'agit d'un guichet unique, ayant

pour missions l'information, l'accueil et le conseil, évaluant les besoins et proposant un plan personnalisé de compensation, un accompagnement et un suivi par le biais d'une commission des droits et de l'autonomie.

4.11 Risque tumoral

La présence de matériel chromosomique Y est associée à un risque de survenue de gonadoblastome (7 et 30 % selon les séries).

L'incidence des cancers du sein, de l'endomètre et des ovaires ne semble pas plus élevée dans le ST. En revanche, certaines études épidémiologiques ont retrouvé un risque accru de cancer du côlon, ce qui n'a pas été confirmé par d'autres.

Surveillance du risque tumoral

- Étude du gène SRY (FISH, PCR) uniquement en cas de virilisation et/ou présence d'un chromosome marqueur (petit fragment chromosomique d'origine indéterminée) sur le caryotype
- Gonadectomie préventive en présence de matériel provenant du chromosome Y. Surveillance échographique régulière en cas de refus de gonadectomie.
- Dépistage du cancer du sein et du col de l'utérus similaire à celui qui est pratiqué dans la population générale.
- Recherche à l'interrogatoire de troubles digestifs, de douleurs abdominales, de sang dans les selles, qui orienteront vers une coloscopie diagnostique.
- Informer d'un possible risque accru de néoplasie colique (non retrouvé dans toutes les études).
- Proposer une coloscopie de dépistage à partir de l'âge de 45 ans, à renouveler tous les 5 ans en l'absence d'anomalie.

4.12 ST et chirurgie plastique

- Informer des possibilités thérapeutiques esthétiques chirurgicales (pterygium colli, malformation de l'oreille, plastie mammaire, nœvi, etc.).
- Informer du risque accru de cicatrices chéloïdes (ablation de nœvi, *piercing*), qui doit faire discuter toute indication chirurgicale.

Annexe 1. Phénotype clinique et maladies associées possibles

En dehors du retard statural et de l'insuffisance ovarienne, la présence de ces signes est très variable d'une patiente à l'autre

Phénotype	Malformations et maladies associées	
Dysgénésie gonadique	Nouveau-née Lymphœdème mains/pieds Nuque épaisse	Cou Cheveux implantés bas Pterygium colli, cou court
	Yeux Épicanthus Fentes antimongoloïdes Strabisme, ptosis	Bouche Micrognathie Palais ogival Anomalies dentaires
	Thorax Thorax bombé Mamelons écartés Mamelons ombiliqués	Oreilles Implantation basse Malformations Otites à répétition Surdité
	Squelette Cubitus valgus Brachym��tarpie du 4 ^e m��tarpie Genu valgum Déformation de Madelung Scoliose, cyphose Retard de maturation osseuse Déminéralisation osseuse	Cœur – Aorte Bicusp��die aortique Coarctation aortique Sténose aortique Insuffisance aortique Prolapsus mitral Hypoplasie du cœur gauche Dilatation aortique (�� anévrisme, �� rupture)

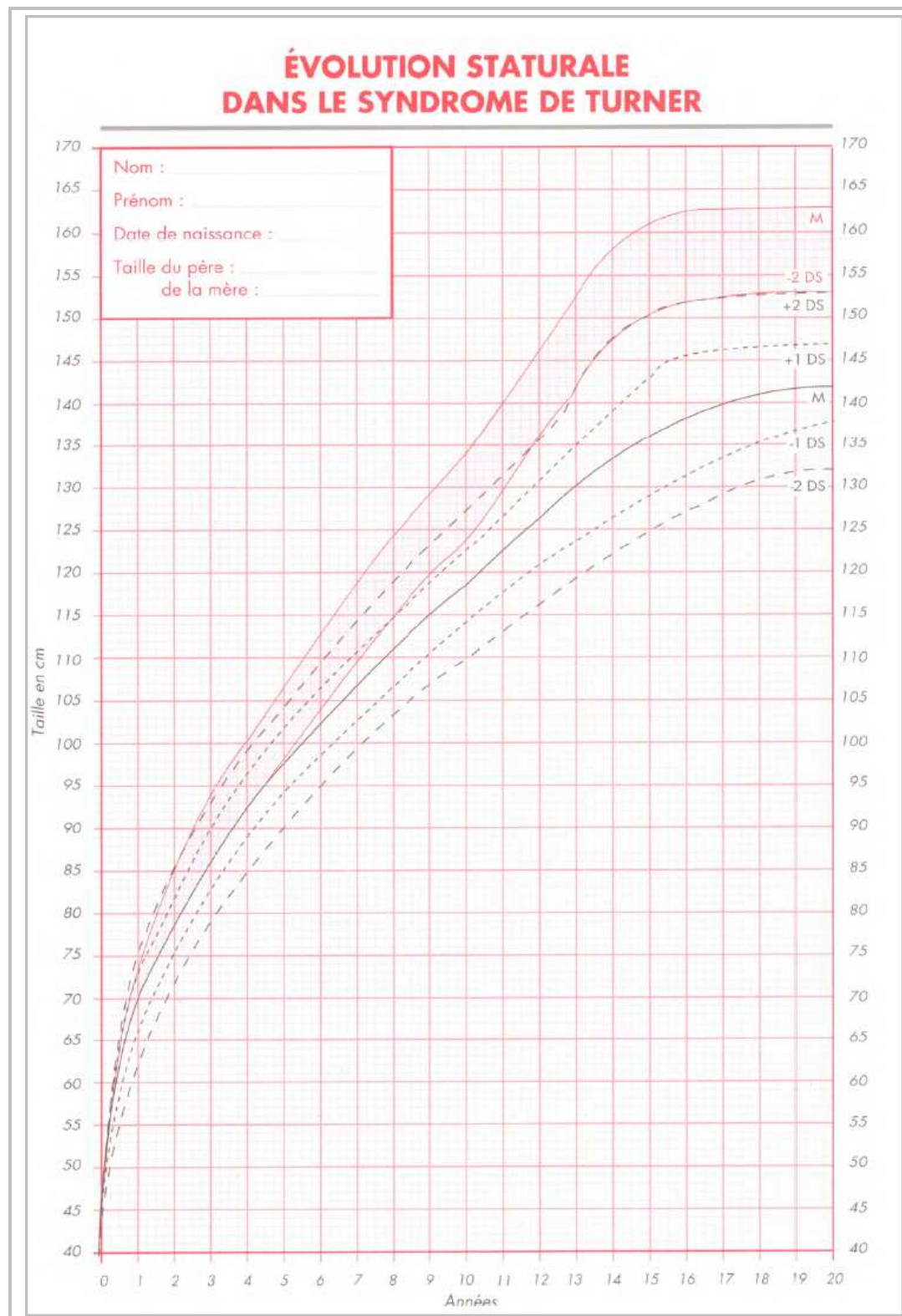
Phénotype	Malformations et maladies associées	
	Peau et phanères Nævi multiple Lymphœdèmes mains/pieds Vitiligo Alopécie Ongles hypoplasiques	Rein Rein en fer à cheval Malrotation Rein ectopique Agénésie rénale Duplication
	Aspect psychologique Difficultés des apprentissages Déficits neurocognitifs Immaturité psychologique	Glandes endocrines Thyroïdite auto-immune Intolérance glucidique Diabète type 1 Diabète type 2
	Autres Cytolyse hépatique HTA Infections urinaires (malformations) Maladie cœliaque Maladies inflammatoires digestives	

Signes d'appel échographiques en anténatal

Nuque épaisse, hygroma kystique, *hydrops fetalis* (anasarque)
 Coarctation aortique, anomalies cardiaques gauches (cf. tableau précédent)
 Anomalies rénales (cf. tableau précédent)
 Brachycéphalie
 Polyhydramnios, oligohydramnios
 Retard de croissance modéré

Annexe 2. Courbe de croissance du syndrome de Turner

Cette courbe a été élaborée à partir des données de Cabrol *et al.*, 1996



Annexe 3. Bilan initial au diagnostic du syndrome de Turner

	Néonatal	< 6 ans	6-12 ans	12-18 ans	Adulte
Examen clinique détaillé, PA, recherche strabisme, cyphose, scoliose	X	X	X	X	X
Courbe croissance N +/- Turner	X	X	X	X	
Contrôle caryotype (+/- recherche de SRY)	X (X)	(X)	(X)	(X)	(X)
FSH +/- LH	X	X	X	X	X
TSH +/- T4L		> 4 ans	X	X	X
Anticorps anti TPO		> 4 ans	X	X	X
Glycémie à jeun			X (> 10ans)	X	X
+/- HbA1c			X (> 10ans)	X	
+/- HGPO		Avant GH	Avant GH	Avant GH	
ASAT, ALAT, γ GT, PAL			X	X	X
Ac antitransglutaminase (IgA)		X (> 4 ans)	X	X	X
Créatininémie	Si malfo rénale	Si malfo rénale ou HTA	Si malfo rénale ou HTA	Si malfo rénale ou HTA	Si malfo rénale ou HTA
Cholestérol T/HDL/LDL Triglycérides			X (> 10ans)	X	X
Bilan de thrombophilie				Avant œstrogènes / OP si facteurs de risque thrombo embolique	
Consultation cardiologue	X	X	X	X	X

PNDS - ALD 31 « Syndrome de Turner »

	Néonatal	< 6 ans	6-12 ans	12-18 ans	Adulte
Échographie cardiaque	X	X	X	X	X
Électrocardiogramme	X	X	X	X	X
IRM aortique		Selon avis cardio	Selon avis cardio	Selon avis cardio	Selon avis cardio
Échographie rénale	X	X	X	X	X
Échographie thyroïdienne		Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule
Âge osseux		X	X	X	
Échographie pelvienne				Avant induction pubertaire / après puberté	X
Ostéodensitométrie				Avant induction pubertaire / après puberté	X
Consultation ORL et étude audition (adaptée âge)		X	X	X	X
Consultation Ophtalmologie	Si strabisme	X	X	X	X
Consultation stomatologie Panoramique dentaire		Si anomalie clinique	X	X	X
Consultation diététique		Si surpoids, intolérance glucidique, diabète, dyslipidémie			
Consultation psychologue ± Tests psychométriques		X	X	X	X

Annexe 4. Suivi du syndrome de Turner

Suivi pédiatrique

	< 6 ans	6 à 12 ans	12 à 18 ans
Examen clinique détaillé	1 fois/an	/6 mois sous GH (1 fois/ an sans GH)	/ 6 mois sous GH (1 fois / an sans GH)
Mesure PA	1 fois/an	1 fois/an	1 fois/an
Recherche de cyphose, scoliose (à partir de 8-10 ans ++)	1 fois/an	1 fois/an	1 fois/an
Courbe croissance N ± Turner	1 fois/an	À chaque consultation	À chaque consultation
IGF1	Début traitement GH / 6-12 mois si traitement GH	Début traitement GH / 6 à 12 mois si traitement GH	
FSH ± LH			Contrôle avant induction pubertaire
TSH ± T4L Ac anti-TPO	À partir de l'âge de 4 ans	TSH ± T4L, Ac/2 ans si Ac anti-TPO négatifs TSH ± T4L 1 fois/an si Ac anti-TPO positifs T4L, TSH /6 mois si traitement par L-thyroxine	
Glycémie à jeun ± HbA1C ± HGPO	Avant traitement par GH	> 10 ans : glycémie à jeun ± HbA1C 1 fois /2 ans HbA1C /3 mois si diabète HGPO avant traitement par GH et si élévation modérée de glycémie à jeun ou de HbA1c	
ASAT, ALAT, gamma-GT		1 fois /2 ans	1 fois /2 ans
Ac antitransglutaminase (IgA)	> 4 ans : 1 fois /2 ans	1 fois /2 ans	1 fois /2 ans
Cholestérol Total/HDL/LDL Triglycérides		> 10 ans : 1 fois /2 ans	1 fois /2 ans
Consultation cardiologie pédiatrique avec échographie cardiaque	Selon maladie cardiaque	1 fois/an si cardiopathie ou HTA 1 fois /5 ans : systématique en l'absence de facteurs de risque Systématique avant passage en secteur adulte	
IRM aortique	Selon avis cardiologue	Selon avis cardiologue	
Échographie thyroïdienne	En cas de dysthyroïdie, palpation nodule et/ou goitre		

PNDS - ALD 31 « Syndrome de Turner »

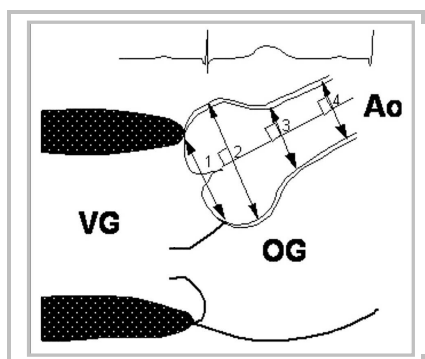
	< 6 ans	6 à 12 ans	12 à 18 ans
Consultation ORL et étude audition	1 fois/an si otites à répétition	Selon avis ORL avec consultation au minimum tous 2 ou 3 ans	
Consultation Ophtalmologie	Vers 12 -18 mois Contrôle vers 2-3 ans	Selon avis ophtalmologique	
Âge osseux	1 fois /1 à 3 ans sous GH		
Ostéodensitométrie		Avant induction pubertaire Contrôle en fin de croissance ou puberté	
Échographie pelvienne		Avant induction pubertaire Contrôle en fin de croissance ou puberté	
Consultation de stomatologie	Selon clinique	Selon clinique	
Consultation diététique	Si surpoids, intolérance au glucose, diabète, dyslipidémie		
Consultation psychologue ± tests psychométriques	Vers l'âge de 4 ou 5 ans (avant si signes d'appel)	Réévaluation selon les symptômes	
Consultation avec infirmier d'éducation (si disponible)	1 fois/an sous traitement par GH	1 fois/an sous traitement par GH	

Suivi adulte

	Âge adulte
Examen clinique détaillé	1 fois / an
Mesure PA	1 fois / an et plus rapproché si traitement antihypertenseur
Contrôle du caryotype (+/- FISH)	si le premier date de plus de 20 ans
TSH +/- T4I Anticorps anti TPO	TSH +/- T4I, Ac / 1 à 2 ans si Ac anti TPO négatifs TSH +/- T4I / an si Ac anti TPO positifs T4, TSH / 6 mois si traitement par Lévothyrox
Glycémie à jeun HbA1c	1 fois / an 1 fois / 3 mois si diabète
ASAT, ALAT, γ GT, PAL	1 fois / an
Créatininémie	Fréquence selon avis néphrologique (selon malformation) Si hypertension artérielle
Ac antitransglutaminase (IgA)	1 fois / 2 ans
Cholestérol (Total/HDL/ LDL) Triglycérides	1 fois / an
Consultation cardiologique + Échographie cardiaque	1 fois / 5 ans si absence de cardiopathie et TA annuelle normale 1 fois / an si pathologie cardiaque connue et/ou HTA
IRM aortique	Selon avis cardiologique
Échographie thyroïdienne	Si dysthyroïdie / nodule palpé / goitre
Échographie pelvienne	Préparation utérine hormonale ou suivi de grossesse
Consultation ORL et étude audition	tous les 2 à 3 ans minimum ou plus rapproché selon avis ORL
Consultation ophtalmologie	Selon symptômes

	Âge adulte
Consultation diététique	Si surpoids, intolérance glucose, diabète, dyslipidémie
Consultation psychologue	Selon symptômes
Surveillance mammographie et frottis cervical	Identique aux recommandations de la population générale
Coloscopie	Proposée à partir de l'âge de 45 ans +/- puis tous les 5 ans
Ostéodensitométrie	1 fois / 5ans

Annexe 5. Fiche de repères de mesure du calibre aortique



- **Mesure systématique du diamètre aortique à 4 niveaux différents :**

1. Anneau aortique
2. Sinus de Valsalva
3. Jonction sino-tubulaire
4. Aorte ascendante 10 mm au-dessus du sinus de Valsalva.

Échographie bidimensionnelle en vue parasternale gauche grand axe en télédiastole :

Nécessité de visualiser la totalité de l'aorte et d'en mesurer le plus grand diamètre en association avec les 4 repères de mesures sus-cités.

En cas d'hypoéchogénéicité ou de non-visualisation de l'aorte dans son ensemble, faire une **IRM aortique**, dont l'indication de prescription pourra être laissée au choix du cardiologue spécialiste.

Prendre les normes citées dans la conférence de consensus 2007 (Bondy) :

- Roman, *et al.* (Am J Cardiol 1989), normes rapportées à la surface corporelle et l'âge dans la population générale.
- Ostberg, *et al.* (JCEM 2004), patientes avec syndrome de Turner.
- Elsheikh, *et al.* (Clin Endocrinol 2001), patientes avec syndrome de Turner.

Des valeurs de calibre aortique supérieures à 28-32 mm (non ajustées à la taille) sont à considérer pour certains comme pathologiques.

En pratique, il est souhaitable de recourir à un avis médico-chirurgical spécialisé en cas de **calibre aortique supérieur à 35 mm et/ou supérieure à 25 mm/m² de surface corporelle et/ou en cas de progression du calibre aortique de plus de 10 % par an.**

Annexe 6. Traitement œstrogéstatif substitutif

Hormonothérapie substitutive

Indication pubertaire	À quel moment ?	Médicaments
Œstrogènes	Vers l'âge de 12 ou 13 ans (AO autour de 11 ans)	17-bêta-œstradiol : 0,2 mg/j <i>(soit 0,4 mg 1 jour/2)</i>
	Après 12 à 24 mois	17-bêta-œstradiol : 0,4 mg/j
	Puis lorsque vitesse de croissance < 2 cm/an : augmentation progressive ou directe des doses	17-bêta-œstradiol : 2 mg /j de J1 à J25
+ Progestatifs (*)	À débiter pour certains quand la dose d'œstradiol atteint 0,8 mg/j	De J14 à J25
	Ou association d'œstrogéstatifs (**)	<i>Per os</i> : dose substitutive

(*) Progestatifs

En association avec œstradiol après 2-3 ans au maximum d'œstrogénothérapie seule :

chlormadinone 1 cp/j de J14 à J25
ou dydrogestérone 2 cp/j de J14 à J25

(**) Œstro-progestatifs à dose substitutive

œstradiol-dydrogestérone 1 cp/j tous les jours
ou œstradiol-médroxyprogestérone 1 cp/j de J1 à J21 (puis arrêt 7 jours)

L'absence de développement des seins après trois mois de traitement par œstrogènes ou une progression insuffisante du développement mammaire conduiront à proposer une augmentation des doses plus rapidement que dans le schéma thérapeutique proposé. Il est souhaitable de ne pas attendre plus de 3 ans d'œstrogénothérapie seule pour introduire les progestatifs, sauf si la dose d'œstradiol prescrite reste faible ($\leq 0,4$ mg/jour). L'introduction des progestatifs peut alors être retardée et pourra être débutée même si la dose d'œstradiol n'atteint pas encore 2 mg/jour.

Si l'hypogonadisme est reconnu après l'âge pubertaire, la phase d'œstrogénisation initiale pourra être raccourcie à 6 mois.

Annexe 7. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le P^r Juliane Léger et le D^r Delphine Zenaty, Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance, hôpital Robert-Debré, en liaison avec le D^r Marie-Claude Hittinger, chef de projet au service Affections de longue durée et accords conventionnels, soumis à l'avis de l'Afssaps et de la Commission de transparence, et à la participation des experts suivants :

Groupe de rédaction

Médecins du Centre de référence (CRMERC) :

- Endocrinologues pédiatres

P^r Léger, P^r Carel, D^r Zenaty, D^r Simon, D^r Paulsen (Robert-Debré)
P^r Polak, D^r Samara-Boustani (Necker)

- Endocrinologues adultes

P^r Chanson, D^r Salenave (Bicêtre)
P^r Christin-Maitre, D^r Donadille (Saint-Antoine)
P^r Touraine, Dr Courtilot (Pitié-Salpêtrière)

- Gynécologues

D^r Thibaud (Necker), D^r Leroyer (Robert-Debré)

Avis d'experts

- Cardiologues pédiatres

P^r Bonnet (Necker), D^r Lupoglazoff, D^r Magnier (Robert-Debré)

- Cardiologues adultes

P^r Jondeau (Bichat), P^r Assayag (Kremlin-Bicêtre), P^r Cohen (Saint-Antoine),
D^r Iserin (HEGP), D^r Meuleman (Saint-Antoine), D^r Allali (Pitié-Salpêtrière)

- ORL

P^r Van Den Abbeele (Robert-Debré)

- Hépatologue

D^r Roulot (Jean-Verdier)

- Stomatologues

D^r Bailleul (Robert-Debré), D^r Bloch-Zupan (Strasbourg)

- Radiologues

P^r Sebbag, Dr Chalard (Robert-Debré)

Groupe de lecture

D ^r Jean Belaisch, gynécologue endocrinologue adulte, Paris	P ^r Pierre Gourdy, endocrinologue diabétologue, Toulouse
D ^r Joëlle Belaisch-Allart, gynécologue, Sèvres	P ^r Pierre Lecomte, endocrinologue, Tours
D ^r Anne-Marie Bertrand, endocrinologue pédiatre, Besançon	Dr Nathalie Leporrier, généticienne médicale, Caen
D ^r Claire Bouvattier, endocrinologue pédiatre, Paris	D ^r Joëlle Françoise Lorenzini, diabétologue, Toulouse
D ^r Sylvie Cabrol, endocrinologue pédiatre, Paris	P ^r Sylvie Manouvrier, généticien, Lille
P ^r Régis Coutant, endocrinologue pédiatre, Angers	D ^r Chantal Metz, endocrinologue pédiatre, Brest
P ^r Didier Dewailly, endocrinologue reproduction, Lille	D ^r Cathy Pienkowski, gynécologue pédiatre, Toulouse
P ^r Renato Fanchin, gynécologue obstétricien, Clamart	P ^r Pierre Sarda, généticien, Montpellier
	P ^r Maithé Tauber, endocrinologue pédiatre, Toulouse
	P ^r Alain Verloes, généticien, Paris

Groupe de travail

P ^r Philippe Chanson, endocrinologue adulte, Le Kremlin-Bicêtre	D ^r Laurence Lardrière, médecin-conseil, direction du Service médical national, CNRSI, La Plaine Saint-Denis
P ^r Bruno Leheup, pédiatre, Vandœuvre-lès-Nancy	
M ^{elle} Claire de Montmarin, présidente de l'Association des groupes amitiés Turner, Paris	
M ^{me} Marguerite de Warren, vice-présidente de l'Association des groupes amitiés Turner, Paris	
P ^r Juliane Léger, coordonnateur du Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance, Paris	
D ^r Delphine Zenaty, Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance, Paris	
P ^r Sophie Christin-Maitre, endocrinologue adulte, Paris	
D ^r Elisabeth Thibaud, gynécologue pédiatre, Paris	

Références

- Bodri D, Vernaev V, Figueras F, Vidal R, Guillén JJ, Coll O. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Hum Reprod* 2006;21(3):829-32.
- Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5495-8.
- Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):10-25.
- Cabrol S, Saab C, Gourmelen M, Raux-Demay MC, Le Bouc Y. Syndrome de Turner: croissance staturopondérale et maturation osseuse spontanées. *Arch Pediatr* 1996;3(4):313-8.
- Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Léger J, Cabrol S, et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2972-9.
- El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):2131-5.
- Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002;23(1):120-40.
- Haute autorité de santé. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare. Guides pratiques. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
- Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007;116(15):1663-70.
- Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Léger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5197-204.
- Stephure DK, Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3360-6.
- Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3897-902.
- Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351(12):1227-38.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr