

Syndrome de Turner

Protocole national de diagnostic et de soins

Texte du PNDS

Centre de Référence des maladies endocriniennes rares de la
croissance et du développement

2021

Sommaire

Sommaire	2
Liste des abréviations	5
1. Définition du syndrome de Turner	7
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
3. Diagnostic et évaluation initiale	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués	9
3.3 Contenu de l'évaluation initiale	10
3.3.1 Analyse des chromosomes sexuels	10
3.3.2 Examen clinique	11
3.3.3 Examens paracliniques	13
3.3.4 En cas de diagnostic anténatal	13
3.3.5 Prise en charge néonatale	14
3.3.6 Prise en charge au diagnostic à l'âge pédiatrique	14
3.3.7 Prise en charge au diagnostic à l'âge adulte	16
4. Prise en charge thérapeutique	18
4.1 Objectifs principaux	18
4.2 Professionnels impliqués	18
4.3 Éducation thérapeutique	18
4.4 Traitements médicamenteux du retard statural et de l'insuffisance ovarienne	20
4.4.1 Traitement par hormone de croissance (GH)	20
4.4.2 Traitement de l'insuffisance ovarienne	21
4.5 Autres traitements	25
4.5.1 Règles hygiéno-diététiques, traitements médicamenteux et non chirurgicaux	25
4.6 Traitements chirurgicaux	26
5. Suivi	26
5.1 Objectifs	26
5.2 Professionnels impliqués	27
5.3 Rythme des consultations	27
5.4 Contenu des consultations	27
5.4.1 À chaque visite	27
5.4.2 Si nécessaire	28
5.4.3 Éducation thérapeutique régulière	28
5.4.4 Transition de l'âge pédiatrique à l'âge adulte	28
5.4.5 Première consultation en service adulte	29

5.5	Cas particulier de la grossesse	30
5.6	Examens paracliniques	31
6.	Dépistage et prise en charge des maladies associées	31
6.1	Prise en charge des endocrinopathies	31
6.1.1	Thyroïde	31
6.1.2	Intolérance glucidique et diabète	31
6.2	Maladie cœliaque	32
6.3	Prise en charge cardio-vasculaire	33
6.3.1	Recherche de malformations cardiaques congénitales et analyse de l'arc aortique	33
6.3.1.1	Le dépistage cardiologique	33
6.3.1.2	Le suivi cardiologique ultérieur	34
6.3.2	Indication à un remplacement prothétique chirurgical de l'aorte thoracique ascendante	36
6.3.3	Surveillance cardio-vasculaire	37
6.3.4	Cas particulier de la grossesse	38
6.4	Prise en charge ORL	40
6.5	Prise en charge néphrologique	40
6.6	Prise en charge des anomalies métaboliques, du surpoids et du tissu osseux	41
6.7	Prise en charge dermatologique	42
6.7.1	Prise en charge lymphœdème	42
6.7.2	Prise en charge nævi cutanés	43
6.7.3	Prise en charge cicatrices	43
6.7.4	Prise en charge psoriasis, alopecie	43
6.8	Prise en charge dentaire	43
6.9	Prise en charge ophtalmologique	44
6.10	Prise en charge des atteintes gastro-intestinales et hépatiques	44
6.11	Fertilité, contraception, sexualité :	46
6.12	Prise en charge des difficultés neurocognitives, psychiques et psychosociales	46
6.13	Risque tumoral	48
6.13.1	Surveillance du risque tumoral	48
6.14	ST et chirurgie plastique	49
Annexe 1. Phénotype clinique et maladies associées possibles		50
Annexe 2. Courbe de croissance du syndrome de Turner		52
Annexe 3. Fiches d'annonce diagnostique		53
Annexe 4. Bilan initial au diagnostic du syndrome de Turner		55
Annexe 5. Suivi du syndrome de Turner		57

Suivi pédiatrique _____	57
Suivi adulte _____	59
Annexe 6. Fiche résumée du suivi pédiatrique (transition) _____	61
Annexe 7. Fiche de repères de mesure du calibre aortique _____	62
Annexe 8. Fiche de suivi cardiologique _____	63
Annexe 9. Fiche de suivi ORL _____	67
Annexe 10. Traitement œstroprogestatif substitutif _____	68
Annexe 11. Liste des participants _____	73
Rédacteurs _____	73
Groupe de travail multidisciplinaire _____	73
Groupe de relecture _____	74
Annexe 12. Coordonnées _____	76
Filières de Santé _____	76
Centre de référence (CRM) et de compétence (CCM) _____	76
Association de patients _____	78
Autres ressources _____	78
Références _____	79

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection de longue durée
AMH	Anti-Müllerian hormone
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
BH	Bilan hépatique
COA	Coarctation de l'aorte
CRMERCD	Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement
DMO	Densité minérale osseuse
DS	Déviations standard
ECG	Électrocardiogramme
FISH	Fluorescent in situ hybridization
FIV	Fécondation in vitro
FSH	Follicle stimulating hormone
Gamma-GT	Gamma-glutamyltransférase
GH	Growth hormone = Hormone de croissance
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glycosylée
HDL	High-density lipoproteins = Lipoprotéine de haute densité
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	Hypertension artérielle
IGF-I	Insulin-like growth factor I
IMC	Indice de masse corporelle (P/T^2)
LDL	Low-density lipoproteins
LH	Luteinizing hormone
MDPH	Maison départementale pour les personnes handicapées
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PA	Pression artérielle
PAL	Phosphatases alcalines
PCR	Polymerase chain reaction

PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PPC	Pression positive continue
RCIU	Retard de Croissance Intra Utérin
SNC	Système nerveux central
ST	Syndrome de Turner
TA	Tension artérielle
THS	Traitement hormonal substitutif
T4L	Thyroxine libre
TPO	Thyroperoxydase
TSH	Thyroid stimulating hormone
VAB	Valve aortique bicuspidé
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
HOMA	Homeostasis Model Assessment of insulin resistance

1. Définition du 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. Les autres anomalies sont inconstantes : particularités morphologiques d'intensité variables, malformations congénitales associées ainsi qu'un risque accru de comorbidités acquises ultérieures ([Annexe 1](#)). Les performances cognitives sont en général satisfaisantes, même si quelques patientes présentent des difficultés dans certains apprentissages et que certaines anomalies très particulières du chromosome X (anneau) peuvent s'accompagner d'une déficience intellectuelle.

Les patientes présentent une intelligence le plus souvent normale avec parfois un profil neuropsychologique particulier et une anxiété accrue pouvant nécessiter une prise en charge appropriée (difficultés en mathématiques, difficultés d'orientation visuo-spatiale, 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 ou d'une FISH sur les chromosomes sexuels (sang, tissu comme le frottis jugal, liquide amniotique) qui retrouve une monosomie 45,X dans environ 40-50 % 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 mosaïcisme, un taux minimum de 5% de cellules 45,X est nécessaire pour établir le diagnostic. Il peut exister des formules mosaïques 45,X/46,XY contenant du matériel du chromosome Y. En cas de diagnostic anténatal, un caryotype postnatal doit être réalisé.

Un traitement par hormone de croissance est 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 hormonal substitutif associant des œstrogènes et un traitement de progestérone/progestatif de l'insuffisance ovarienne prématurée.

Le syndrome de Turner s'associe à un risque accru (non constant) de malformations congénitales et de comorbidités associées possibles (cardiaque et/ou vasculaire, rénales, osseuses, ORL, métaboliques, endocriniennes, auto-immunes, hépatiques et gastroentérologiques, stomatologiques, psychologiques, etc.).

La prise en charge des sujets de sexe masculin porteurs de caryotype 45,X/46,XY ne sera pas abordée dans ce document. Chez ces patients, la prise en charge et la recherche des comorbidités sont similaires à celles des patientes avec Syndrome de Turner.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi que le parcours de soins d'une patiente atteinte de syndrome de Turner (ST), de l'âge pédiatrique à l'âge adulte.

Le présent PNDS a été réalisé selon la méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Il s'appuie sur plusieurs publications internationales originales, des revues et les conférences de consensus internationales. Dans certains cas, en l'absence de données issues de la littérature, les rédacteurs ont 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.

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie), en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

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 comorbidités associées possibles afin de diminuer la morbidité et la mortalité ;
- Optimiser la croissance et l'induction pubertaire ;
- Assurer la continuité des soins en facilitant la transition âge pédiatrique/âge adulte ;
- Indiquer le suivi nécessaire à l'âge adulte, tout au long de la vie ;
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte.

Un document complémentaire comportant les sources bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du

Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement-CRMERCD- (<http://crmerc.aphp.fr>).

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic de Syndrome de Turner (ST) ;
- Informer de la nécessité de la réalisation d'un caryotype post natal en cas de caryotype anténatal ;
- Rechercher les malformations congénitales (cardiaques/vasculaires et rénales) et/ou des comorbidités associées ;
- Informer du risque de petite taille et d'insuffisance ovarienne prématurée et de leurs traitements respectifs. Informer du succès possible de l'assistance médicale à la procréation (AMP), avec don d'ovocytes. Rares cas de grossesses spontanées (7%). Informer des risques de la grossesse et de la nécessité d'une surveillance adaptée au ST. En cas de puberté spontanée et de cycles naturels persistants, discuter d'une préservation de la fertilité ;
- Informer du risque de maladies auto-immunes, de maladies cardiovasculaires acquises, d'atteinte ORL, du risque métabolique ultérieur (HTA, dyslipidémie, surpoids, intolérance glucidique, diabète, etc.) et de pathologies hépatiques et gastroentérologiques ;
- Informer de l'existence possible de difficultés dans certains apprentissages pouvant être pris en charge, bien que les performances cognitives soient globalement satisfaisantes ;
- Proposer une consultation psychologique systématique et une prise en charge psychologique ;
- Proposer une prise de contact avec les associations de patientes (www.agat-turner.org, <https://www.turneretvous.org/>) ;
- Informer de la nécessité de la réalisation d'un caryotype postnatal en cas de diagnostic anténatal, et de la recherche de matériel Y compte tenu de son impact sur la prise en charge gonadique ;
- En cas d'anomalie de structure du chromosome X, un caryotype parental est préconisé à titre systématique, bien que ces anomalies surviennent le plus souvent de novo. Un conseil génétique peut-être nécessaire.

3.2 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

de santé, 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, gynécologues, généticien clinicien, cytogénéticien, néphrologue, orthopédiste, rhumatologue, gastro-entérologue, hépatologue, stomatologue, ophtalmologue, dermatologue, pédopsychiatre ou psychiatre, médecin de la reproduction, chirurgien plasticien.
- Autres professionnels de santé : psychologue, psychomotricien(ne) et/ou orthophoniste, assistant(e) de service social (si besoin), infirmier(e) d'éducation thérapeutique.

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 résumée du suivi pédiatrique, fiche résumée du suivi à l'âge adulte) à l'intention des professionnels de la santé souhaitant travailler en collaboration avec le Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement 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.

3.3 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.

3.3.1 Analyse des chromosomes sexuels

La réalisation d'un caryotype ou d'une FISH sur les chromosomes sexuels 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, antécédent de coarctation aortique ; avec ou sans phénotype clinique évocateur de ST ([Annexe 1](#)).
- **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 même modérée des gonadotrophines sériques.
- **Adulte** : petite taille, impubérisme, aménorrhée primaire ou secondaire, avec élévation des gonadotrophines sériques, fausses-couches à répétition et/ou infertilité.
- Le diagnostic de certitude est établi sur étude par technique de FISH sur les chromosomes sexuels ou caryotype (sang, liquide amniotique, frottis buccal...). Une analyse sur au moins 20 cellules est recommandée par la dernière conférence de consensus publiée en 2017 (1). Dans certains cas la recherche d'un éventuel mosaïcisme sur un nombre plus important de noyaux cellulaires peut être recherchée sur 100 ou 200 cellules (réalisé en routine par la technique FISH) (2).

3.3.2 Examen clinique

À l'âge pédiatrique

- Évaluer poids, taille, stade pubertaire, indice de masse corporelle (IMC), pression artérielle (PA) après 10 minutes de repos, au mieux aux deux bras, et sinon au bras droit (surtout si antécédent de coarctation aortique), auscultation cardiaque, surveillance des naevi. 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 prématurée avec, en fonction de l'âge de survenue de l'IOP, retard pubertaire, troubles du cycle et infertilité, et de leurs traitements respectifs ;
 - Du risque possible de malformations cardiaque ou rénale, d'atteinte ORL, de maladies cardio-vasculaires acquises (HTA et dilatation aortique), de maladies auto-immunes, d'anomalies métaboliques ultérieures (dyslipidémie, surpoids, intolérance glucidique, diabète...) ;

- ▶ De l'existence possible de difficultés dans certains apprentissages bien que les performances cognitives soient le plus souvent satisfaisantes.
- Apprécier niveau et adaptation scolaire.

À l'âge adulte

- Examen clinique : âge, poids, taille, IMC, PA après 10 minutes de repos, au mieux aux deux bras, et sinon au bras droit (surtout si antécédent de coarctation aortique), auscultation cardiaque, palpation des pouls périphériques, particularités morphologiques, surveillance des naevi ([Annexe 1](#)), développement des seins. Rechercher à l'interrogatoire des signes fonctionnels : cardiaques (dyspnée, angor, syncope), digestifs (diarrhées, sang dans les selles), troubles du cycle ou saignements liés au THS, carence œstrogénique, dysthyroïdie, difficultés d'audition.
- Informer sur l'insuffisance ovarienne prématurée, ses conséquences en termes d'infertilité et son traitement. Informer de l'importance, en l'absence de contre-indication, d'un traitement hormonal substitutif adapté, à poursuivre au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (environ 50 ans) et à réévaluer ensuite avec le médecin de manière individuelle, afin de prévenir les risques cutanés, cardio-vasculaires et osseux et optimiser la sexualité.
- Discuter des possibilités de grossesse par AMP (fécondation in vitro avec 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 la grossesse dans certains cas. Discuter d'une préservation de la fertilité (cryoconservation ovocytaire) en cas de cycles spontanés.
- Informer sur la prise en charge actuelle et future et sur le dépistage des comorbidités associées potentielles mais non constantes : maladies cardio-vasculaires acquises (HTA, dilatation aortique), maladies ORL, maladies auto-immunes (thyroïdite, maladie cœliaque, ...), risque métabolique ultérieur (dyslipidémie, surpoids, intolérance glucidique, diabète, etc.), en insistant sur l'importance d'un suivi régulier prolongé multidisciplinaire.
- Évaluer le vécu du ST, la qualité de vie, l'estime de soi, sexualité et l'insertion socioprofessionnelle.
- Des documents (fiche résumée du suivi pédiatrique (transition), fiche résumée du suivi à l'âge adulte, fiche de recueil cardiologique, fiche de consultation ORL), disponibles sur le site Internet du CRMERCDC <http://crmerc.aphp.fr>, pourront être remplis lors de cette consultation initiale.

3.3.3 Examens paracliniques

Les **examens paracliniques** lors de la prise en charge initiale sont décrits dans l'[Annexe 4](#).

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.).

3.3.4 En cas de diagnostic anténatal

Les informations seront à fournir avec précaution en anténatal devant l'absence, dans la grande majorité des cas, de corrélation entre le caryotype et le phénotype clinique et les risques de maladies acquises ultérieures. Le phénotype parfois moins sévère voire normal en cas de mosaïcisme, ou d'anomalie mineure du caryotype, doit être évoqué. Cependant l'existence 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. Pour cette annonce délicate et nécessitant une expertise génétique et endocrinologique, il est essentiel d'organiser au plus vite :

- Une consultation des parents (les deux si possible) avec un généticien clinicien ou un cytogénéticien et avec un pédiatre endocrinologue. Idéalement cette consultation sera réalisée en binôme et les deux spécialistes seront accompagnés d'un psychologue.
- Informer les parents du risque de petite taille, d'insuffisance ovarienne et de ses conséquences en termes d'infertilité ainsi que de leurs traitements respectifs.
- Informer des risques possibles (non constants) de particularités morphologiques, d'atteinte ORL, de maladies cardiaques (bicuspidie aortique) et vasculaires (coarctation aortique et dilatation de l'aorte ascendante), de maladies auto-immunes, d'anomalies hépatiques 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, troubles des habiletés sociales, avec parfois des difficultés modérées dans les apprentissages (non constantes, souvent associées à certaines anomalies cytogénétiques, comme certains chromosomes X en anneau). L'intelligence est le plus souvent normale.
- Rechercher par échographie fœtale des malformations cardiaques ou rénales possiblement associées (non constantes).
- Proposer un accompagnement psychologique des parents.

- Proposer une prise de contact avec les associations de patientes (AGAT, source Internet : <http://www.agat-turner.org>, Turner et vous, source Internet : <https://www.turneretvous.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 pour raisons médicales peut être examinée par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

3.3.5 Prise en charge néonatale

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

- Examen clinique détaillé avec recherche de particularités morphologiques.
- Recherche de coarctation aortique (pouls périphériques, PA), examen des hanches.
- FISH sur chromosomes sexuels ou caryotype. Recherche de matériel chromosomique Y (FISH ou PCR). En cas de chromosome X en anneau, analyse par puce à ADN afin de vérifier la présence du gène *XIST*.
- Consultation avec un cardiologue en milieu pédiatrique avec échographie cardiaque (recherche de malformations) et éventuellement électrocardiogramme (ECG) (mesure du QT).
- Échographie rénale à la recherche de malformations.
- 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 en fonction de l'anomalie rénale éventuelle.

3.3.6 Prise en charge au diagnostic à l'âge pédiatrique

Annnonce diagnostique (fiche résumée, Annexe 3):

- Informer du risque de petite taille et d'insuffisance ovarienne avec retard pubertaire et infertilité, de leurs traitements respectifs : GH, THS, don d'ovocyte à l'âge adulte ; cryoconservation des ovocytes en période post pubertaire dans de rares cas après puberté spontanée, et dont les résultats à long terme restent incertains.
- Informer du risque possible de maladies cardiaques (bicuspidie aortique) et vasculaires (coarctation aortique et dilatation de l'aorte ascendante) et de leurs conséquences en termes de prise en charge, du risque d'atteinte ORL, de maladies auto-immunes, du risque métabolique ultérieur (HTA, dyslipidémie, surpoids, intolérance glucidique, diabète, etc.).

- Informer de l'existence possible d'un profil neurocognitif particulier, avec parfois des difficultés modérées dans les apprentissages devant être pris en charge, souvent associé à certaines anomalies cytogénétiques particulières comme certains chromosome X en anneau. Le ST est associé à une intelligence le plus souvent normale.

Évaluation clinique et paraclinique :

- Analyse de la croissance sur courbe standard et courbe spécifique Turner.
- Examen clinique (poids, taille, IMC, stade pubertaire, recherche d'un souffle cardiaque, d'un souffle vasculaire, PA après 10 minutes de repos, au mieux aux deux bras, et sinon au bras droit (surtout si antécédent de coarctation aortique), pouls périphériques, recherche de particularités morphologiques, signes cutanés, examen des hanches chez le nourrisson) ; éliminer une scoliose, une cyphose.
- Prélèvements sanguins à la recherche des comorbidités possiblement associées :
 - FSH, LH, AMH à partir de l'âge de 10 ans ;
 - Anticorps anti thyroïdien (anti TPO), TSH, \pm T4L à partir de l'âge de 4 ans ou à partir du diagnostic ;
 - HbA1c \pm glycémie, à partir de l'âge de 10 ans ou avant le début du traitement GH ;
 - HGPO si élévation modérée de HbA1c et/ou de la glycémie; insulinémie à jeun (HOMA) en cas de surpoids ;
 - triglycérides, cholestérol total, HDL et LDL à jeun à la fin de la puberté puis entre 17 et 21 ans ou avant en cas de facteurs de risque (surcharge pondérale, 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 2-3 ans ou avant en cas de prise de poids insuffisante et/ou douleurs abdominales ;
 - créatininémie et dépistage de microalbuminurie si anomalies rénales ou HTA ;
 - NFS à la recherche d'une anémie ;
 - 25 OH vitamine D.
- Recherche de matériel chromosomique Y (FISH ou PCR), si celui-ci n'a pas été fait précédemment.
- Réalisation d'un âge osseux (radiographie poignet + main gauche) avant la mise sous GH.
- Échographie (voire IRM) pelvienne en cas de présence de matériel Y à la recherche d'un gonadoblastome éventuel.
- Consultation avec un cardiologue en milieu pédiatrique avec échographie cardiaque (recherche de malformations, utilisation des Z-scores pour les dimensions aortiques) 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.
- Consultation ORL en milieu pédiatrique avec étude de l'audition par une technique adaptée à l'âge.
- Consultation en ophtalmologie au mieux si le diagnostic a été précoce à 12-15 mois pour dépister les anomalies associées responsables d'amblyopie (strabismes, anomalies réfractives), et consultation comme dans la population générale entre 3 et 4 ans ; et au moment du diagnostic si le diagnostic a été plus tardif ; et à tout âge en cas de signes d'alerte ou d'appel visuels, un examen ophtalmologique est requis.
- Consultation annuelle voire biannuelle si nécessaire avec un dentiste dès la petite enfance (hygiène buccodentaire, fluorures, scellement préventif des sillons...) et pendant toute la croissance. Si nécessaire, une radiographie panoramique est possible à partir de 7 ans. Une consultation est souhaitable avec un orthodontiste si le dentiste le juge nécessaire.
- Évaluation des apports alimentaires calciques et vitaminique D.
- Évaluation neuropsychologique complétée éventuellement par des tests psychométriques en cas de difficultés des apprentissages à partir de l'âge de 4 ou 5 ans selon la clinique ou avant en cas de signes d'appel, avec prise en charge appropriée si nécessaire.
- Proposer une consultation psychologique systématique et une prise en charge psychologique.
- Proposer une rencontre avec l'assistante sociale, MDPH si nécessaire.
- Proposer une rencontre avec les associations de patientes.

3.3.7 Prise en charge au diagnostic à l'âge adulte

- Examen clinique détaillé (taille, poids, et si possible tour de taille et tour de taille/taille, IMC, recherche d'un souffle cardiaque, d'un souffle vasculaire, PA après 10 minutes de repos, au mieux aux deux bras, et sinon au bras droit (surtout si antécédent de coarctation aortique); recherche de particularités morphologiques et de signes fonctionnels.
- Informer de l'impact du ST sur le déficit statural, pour lequel le traitement par hormone de croissance ne peut être proposé lorsque les cartilages de croissance sont soudés.
- Informer du risque d'insuffisance ovarienne prématurée, 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). Proposer une préservation de la fertilité en l'absence d'insuffisance ovarienne prématurée, dont les résultats à long terme sont encore mal connus. Informer des possibilités de grossesse par don d'ovocytes en cas d'insuffisance ovarienne prématurée et en précisant la nécessité d'un suivi régulier lors de la grossesse en raison des possibles risques encourus, du fait d'une

maladie cardiovasculaire à risque et/ou d'une pathologie hépatique. Il peut exister une contre-indication à toute grossesse dans certains cas.

- 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, pathologies hépatiques, etc).
- Informer de la nécessité d'une surveillance multidisciplinaire prolongée (endocrinologique, cardio-vasculaire, ORL, dermatologie, etc.).
- Informer que les difficultés éventuellement constatées des apprentissages et/ou de l'insertion sociale (inconstantes) pourraient être en lien avec le ST, mais que les capacités intellectuelles sont le plus souvent normales, et proposer une évaluation si nécessaire.
- Échographie cardiaque et/ou IRM cardiaque non injectée 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) et évaluation des apports alimentaires calciques et vitaminique D.
- Échographie pelvienne avec mesure de la taille de l'utérus (recherche d'hypoplasie utérine), de l'épaisseur de l'endomètre, taille des ovaires s'ils sont visualisés, compte des follicules antraux. Recherche de gonadoblastome si présence de matériel Y.
- Prélèvements sanguins :
 - FSH, LH, estradiol, AMH ;
 - Ac antithyroïdiens (anti-TPO), TSH, \pm T4L ;
 - HbA1c +/- glycémie et insulïnémie à jeun ;
 - cholestérol (total, HDL, LDL), triglycérides à jeun ;
 - ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL ;
 - Ac antitransglutaminase (IgA) ;
 - créatininémie et dépistage de microalbuminurie si anomalies rénales ou HTA ;
 - 25 OH vitamine D.
- Réalisation d'un caryotype et FISH sur les chromosomes sexuels si le premier caryotype date de plus de 20 ans. Recherche de matériel chromosomique Y sur le caryotype +/- frottis buccal +/- frottis urinaire.
- Proposer une prise en charge psychologique.
- Proposer une aide personnalisée en cas de difficultés socioprofessionnelles.
- Proposer une rencontre avec l'assistante sociale, MDPH si nécessaire.
- Proposer une rencontre avec les associations de patientes.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs principaux

- Éducation thérapeutique pour la patiente et/ou les parents.
- Dépister et traiter les malformations associées et les comorbidités.
- Optimiser la croissance, l'induction pubertaire, le THS.
- Assurer une prise en charge multidisciplinaire.
- Évaluer le retentissement psychologique et les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles.
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte.

4.2 Professionnels impliqués

La prise en charge multidisciplinaire de la patiente pourra être coordonnée par le médecin endocrinologue spécialiste, dans le cadre d'une hospitalisation de courte durée, d'hospitalisation de jour, ou 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 médical.
- Autres médecins : cardiologue, ORL, généticien clinicien, médecin généraliste, pédiatre, néphrologue, orthopédiste, rhumatologue, gastro-entérologue, hépatologue, dentiste, orthodontiste, ophtalmologiste, dermatologue, pédopsychiatre ou psychiatre, médecin de la reproduction, chirurgien plasticien.
- Autres professionnels de santé : psychologue, orthophoniste, assistant(e) de service social (si besoin), infirmier(e) d'éducation thérapeutique.

4.3 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 de la patiente et de ses proches ainsi qu'à l'adhésion à une prise en charge régulière et adaptée (3).

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

Cette activité d'éducation peut s'envisager sous la forme de consultations individuelles ou d'une éducation de groupe organisée selon l'âge (prévention du surpoids, aspects psychologiques, insertion professionnelle, etc.), en consultation ou dans le cadre d'un hôpital de jour.

L'éducation thérapeutique portera sur les points suivants :

- Vécu de l'enfant ou de l'adulte et de sa famille sur le ST, ses traitements, ses complications, ainsi que les difficultés rencontrées, et le retentissement sur la vie de la patiente et de sa famille.
- Connaissances sur le ST, l'hétérogénéité des formes cliniques, afin de délivrer une information claire et précise qui permette de développer les compétences d'auto-soin et d'améliorer l'observance ultérieure des traitements et du suivi multidisciplinaire prolongé.
- Déterminer les priorités des compétences à acquérir.
- Traitements médicamenteux :
 - éducation au traitement par hormone de croissance à l'âge pédiatrique et sur le traitement hormonal substitutif de type oestroprogestatif à l'adolescence et à l'âge adulte ;
 - information sur les différents traitements, leurs buts, leurs effets indésirables potentiels à tout âge ;
 - information sur l'importance d'une bonne observance thérapeutique et le dépistage des complications potentielles ;
 - Informer sur les possibilités de grossesse avec ou sans assistance médicale à la procréation (AMP).
- 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, de maladie coeliaque, de dyslipidémie, de surpoids ; apports calciques et vitaminique D appropriés ;
 - 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> ; Association Turner et Vous, source Internet : <https://www.turneretvous.org/>) par les centres de référence ou de compétence des maladies rares endocriniennes, 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. Elles peuvent contribuer à l'amélioration du parcours de santé en s'appuyant sur les réseaux de prise en charge reconnus, et sensibilisent les familles à l'importance de la continuité du suivi dans un centre expert. Elles favorisent la création de liens entre patientes et familles afin de rompre

l'isolement, assurent une présence quotidienne et une écoute permanente des familles. Elles mènent des actions locales et nationales en lien avec les professionnels de santé (ateliers thématiques, journées nationales, régionales, accompagnement de programmes ETP,...).

4.4 Traitements médicamenteux du retard statural et de l'insuffisance ovarienne

4.4.1 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 (4). 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 les années 1990 (5-10).

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 une fois le diagnostic posé. La limite inférieure d'âge de mise sous traitement est débattue. Lorsque le diagnostic est fait précocement dans le jeune âge, le traitement peut être débuté lorsque le retard de croissance est important. Néanmoins les résultats des études sont discordants sur l'impact d'un début de traitement avant ou après l'âge de 4-6 ans, sur la taille adulte (11).
- Posologie recommandée (AMM) de GH : 0,045-0,050 mg/kg/jour, en une injection sous-cutanée quotidienne, le soir.
- Fournir une information sur les effets 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) (12-15). Il n'existe pas de risque accru de survenue de tumeur cérébrale sous traitement par hormone de croissance (16, 17).
- Bilan pré-thérapeutique : HbA1c +/- glycémie à jeun (\pm HGPO si facteurs de risque : obésité, antécédents familiaux), IGF-I sérique, âge osseux.

- Suivi sous traitement par GH : IGF-I tous les 12 mois, HbA1c +/- glycémie 1 fois par an ; âge osseux tous les 2 à 3 ans.
- Adaptation du traitement par GH avec diminution de la posologie en cas de taux d'IGF-I > +2.5 SDS persistant pendant au moins 6 mois.
- En cas de vitesse de croissance insuffisante sous GH, rechercher une erreur dans la technique d'injection, une observance insuffisante, une hypothyroïdie, une maladie cœliaque, une maladie inflammatoire digestive, ou une maladie de Biermer.
- Arrêt du traitement par GH à la fin de la puberté lorsque la vitesse de croissance est inférieure à 2 cm/an.

4.4.2 Traitement de l'insuffisance ovarienne

L'**insuffisance ovarienne prématurée**, se définit par des troubles du cycles menstruels (aménorrhée ou spanioménorrhée importante) évoluant depuis plus de 4 mois associés à une FSH supérieure à 25 mUi/ml contrôlée à deux reprises, avant l'âge de 40 ans. Elle affecte plus de 95 % des patientes avec un ST. Un démarrage pubertaire spontané peut s'observer jusqu'à 30 % des patientes (surtout dans les formes avec mosaïcisme 45,X/46,XX), avec des menstruations spontanées dans 10 à 20 % des cas. Dans la majorité des cas, cette activité ovarienne cesse en quelques années : absence de progression de la puberté, aménorrhée primaire ou secondaire. Des grossesses spontanées ont été décrites dans 7% des cas, surtout en cas de mosaïcisme 45,X/46,XX (18).

La surveillance des patientes ayant une activité ovarienne spontanée permettra de déterminer si un traitement hormonal substitutif sera utile dans un second temps (19). 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. La voie percutanée a l'avantage de réduire le premier passage hépatique et de moins perturber la coagulation que la voie orale (20-22). 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 trop rapide de la maturation osseuse.

À l'âge adulte, le traitement hormonal substitutif, en l'absence de très rares contre-indications (thromboembolique en cas d'utilisation des œstrogènes par voie orale, cancers hormono-dépendants), doit être maintenu au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (autours de 50 ans) et réévalué chaque année avec le médecin de manière individuelle. Les principaux buts du THS sont de prévenir les risques cardio-vasculaire et osseux et d'améliorer la fonction sexuelle.

Traitement de l'insuffisance ovarienne à l'âge pédiatrique

- Discussion sur la nécessité de l'induction pubertaire et sur l'infertilité.
- Traitement par œstrogènes afin d'induire la puberté le plus souvent débuté vers l'âge de 11-12 ans et/ou lorsque l'âge osseux est aux environs de 11 ans, et lorsque les taux de FSH sont élevés (>10 UI/L). Dans les rares cas de démarrage pubertaire spontané, il est nécessaire de surveiller la progression de la puberté et de la fonction ovarienne par un examen clinique et biologique comprenant œstradiol, FSH, LH et AMH annuel, pour dépister les situations de non-progression de la puberté qui pourrait nécessiter secondairement un traitement hormonal substitutif (Annexe 10).
- Bilan pré-thérapeutique pour les œstrogènes :
 - Recherche à l'interrogatoire de facteurs de risque de maladie thrombo-embolique (antécédent familial thrombo-embolique au 1^{er} degré), d'antécédents de maladie hépatique, ou de dyslipidémie, prise de PA après 10 minutes de repos, au mieux aux deux bras, et sinon au bras droit (surtout si antécédent de coarctation aortique) pour évaluer le risque vasculaire ;
 - Rarement bilan de thrombophilie en cas d'antécédent familial thromboembolique au 1^{er} degré (à réaliser chez l'apparenté concerné dans un premier temps) et/ou antécédent personnel thromboembolique veineux ;
 - Dosages de l'œstradiol, FSH, LH, AMH (*anti-Müllerian hormone*, activité ovarienne résiduelle) ;
 - Triglycérides, cholestérol total, HDL et LDL à jeun à la fin de la puberté puis entre 17 et 21 ans ou avant en cas de facteurs de risque (surcharge pondérale, antécédents familiaux de dyslipidémie) ;
 - Bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL).
- L'âge, la dose, la nature et la séquence, pour le traitement par œstrogènes, restent mal établies. La dose initiale correspond habituellement à environ 1/10^{ème} de la dose de substitution œstrogénique de l'adulte (soit 0,2 mg/jour de 17-bêta-œstradiol), au mieux par voie percutanée et avec du 17-bêta-œstradiol et non pas de l'éthinylestradiol (23).

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 optimum et d'éviter une progression excessive de la maturation osseuse. L'augmentation des doses d'œstrogènes est réalisée à la fin de la période de croissance (vitesse de croissance < 2 cm/an, et/ou soudure des cartilages de conjugaison) pour atteindre la dose de substitution adulte et l'introduction des progestatifs.

- L'adjonction d'un progestatif est possible à partir d'une dose de 1 mg de 17-bêta-œstradiol/jour ou en cas de survenue de saignements sous œstrogènes seuls à faibles doses. Ce traitement œstroprogestatif discontinu permettra la survenue des menstruations, en général dès la fin du 1^{er} cycle sous traitement œstroprogestatif substitutif (24). La progestérone naturelle 200 mg ou la dydrogestérone 10 mg est préférable à l'utilisation de progestatifs de synthèse pour le traitement hormonal substitutif en raison de l'augmentation du risque de cancer du sein et de méningiomes avec une utilisation prolongée des progestatifs de synthèse.
- Ne pas attendre plus de 2 ou 3 ans d'œstrogénothérapie seule pour introduire les progestatifs. Dans certains cas, un traitement par progestérone/progestatifs seuls en séquentiel (10 jours/mois) pourra être introduit après la ménarche, en cas de démarrage pubertaire spontané avec anomalies de la durée des cycles menstruels. Le traitement par la progestérone naturelle sera favorisé, et ceci aussi pour éviter le risque de méningiome associé à la prise, à la durée et à la dose de certains progestatifs (Cf. ANSM 2021).
- Si l'hypogonadisme est reconnu après l'âge pubertaire, la phase d'œstrogénisation initiale pourra être raccourcie à 6 mois, mais devra rester très progressive pour un développement mammaire harmonieux.
- On proposera à la jeune fille une consultation avec un(e) gynécologue ainsi qu'une vaccination vis-à-vis du papillomavirus et de l'hépatite B, comme pour toutes les autres jeunes filles. Il est souhaitable que l'adaptation du traitement par les œstrogènes soit suivie en collaboration avec le gynécologue.
- La présence de matériel Y en cytogénétique, complété d'une FISH, doit faire discuter la présence ou non de la région de susceptibilité au gonadoblastome GBY (Gonadoblastome Locus on the Y chromosome) sur un chromosome Y qui peut être remanié (iso(Y), anneau...) avec des sondes adaptées. Une gonadectomie avec préservation de la fertilité en congelant du tissu ovarien selon la fonction ovarienne résiduelle est à discuter au cas par cas, en RCP.
- Préservation de la fertilité à discuter en fonction de l'âge (supérieur à 10 ans), et de la fonction ovarienne résiduelle.
- Contraception à discuter selon la fonction ovarienne résiduelle.

Traitement de l'insuffisance ovarienne à l'âge adulte

- Poursuite (ou mise en route en cas de diagnostic tardif), d'un traitement œstroprogestatif ([Annexe 10](#)). Le traitement devra être introduit après évaluation de différents facteurs de risque afin de choisir la voie d'administration la plus adaptée.
- Bilan pré-thérapeutique pour le traitement hormonal substitutif :

- ▶ Recherche à l'interrogatoire de facteurs de risque de maladie thromboembolique (antécédent familial thrombo-embolique au 1^{er} degré), d'antécédents de maladie hépatique, de facteurs de risque cardiovasculaire dont la dyslipidémie, le diabète et l'HTA ;
- ▶ Bilan de thrombophilie en cas d'antécédent familial thromboembolique au 1^{er} degré (à réaliser chez l'apparenté concerné dans un premier temps) et/ou antécédent personnel thromboembolique veineux ;
- ▶ Si nécessaire, dosage de l'oestradiol, FSH, LH, AMH (activité ovarienne résiduelle) en l'absence d'au moins 2 mois de THS ;
- ▶ Bilan lipidique, cholestérol (total, HDL, LDL) et triglycérides (surtout si traitement par contraception oestro progestative envisagé) ;
- ▶ Bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL).
- Ce traitement comprend, dans la majorité des cas du 17-bêta-œstradiol à 2 mg/jour associé à de la progestérone ou plus rarement à un progestatif au moins 12 jours par mois en cas de traitement oestrogénique discontinu et 14 jours en cas de traitement oestrogénique continu, afin d'éviter une prolifération endométriale excessive. Différents schémas sont possibles selon le souhait de la patiente d'avoir des hémorragies de privation mais également selon les symptômes de carence œstrogénique de la patiente pendant les phases sans traitement ([Annexe 10](#)).
- Un traitement œstroprogestatif contenant de l'éthinylestradiol peut parfois être prescrite en respectant les contre-indications de la population générale (HAS 2019 : contraception chez la femme à risque cardiovasculaire, et contre-indication en cas d'antécédent personnel de cancer hormonodépendant). Cependant, même si ce traitement peut dans certains cas améliorer la compliance, celui-ci est peut-être moins favorable que le traitement par 17-bêta-oestradiol sur la minéralisation osseuse, le métabolisme glucido-lipidique et il présente un risque artériel et veineux majoré.
- 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 au mieux par voie percutanée, associé à de la progestérone ou un progestatif, en raison du risque cardio-vasculaire et thromboembolique veineux.
- En cas de risque de maladie thromboembolique veineuse ou en cas de risque cardiovasculaire (HTA, obésité, diabète, migraines avec aura, tabagisme), l'utilisation de 17-bêta-œstradiol par voie transdermique doit être préférée à la voie orale et à l'utilisation de l'éthinylestradiol.
- Les effets bénéfiques du THS comprennent l'impact sur la masse osseuse, le système cardio vasculaire, les fonctions cognitives, et la vie sexuelle, qu'il est important d'expliquer à la patiente afin de favoriser la compliance au traitement (25-27).
- Informer de l'importance de poursuivre le traitement œstroprogestatif au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (autour de 50 ans).

- En cas de pathologie hépatique, il n'y a pas de contre-indication à utiliser l'une ou l'autre voie (orale et transdermique) (28). En cas de maladie cœliaque non contrôlée, la voie transdermique est à privilégier (malabsorption).
- Informer les patientes ayant des cycles spontanés de la nécessité d'une contraception. Il est important de discuter du projet de grossesse, en raison du risque d'insuffisance ovarienne prématurée. En l'absence de contre-indication habituelle aux contraceptions œstroprogestatives, celles-ci peuvent être prescrites.
- Suivi gynécologique à l'âge adulte identique à celui de la population féminine générale (frottis cervical, mammographie, etc.). Le risque de cancer du sein n'est pas majoré sous THS.
- Informer des possibilités de grossesse spontanée (7%) ou par assistance médicale à la procréation (don d'ovocytes) en l'absence de contre-indication cardio-vasculaire.
- En cas de cycles spontanés, discuter la réalisation d'une préservation de la fertilité en fonction du bilan de réserve ovarienne comprenant œstradiol, FSH, LH et AMH. Surveillance de la fonction ovarienne annuelle par un bilan hormonal comprenant œstradiol, FSH, LH et AMH.
- Considérer toute grossesse comme à plus haut risque de complications et orienter la patiente vers une maternité de niveau 2 ou 3.
- Informer de la nécessité d'un bilan pré-conceptionnel et d'une surveillance cardio-vasculaire régulière pendant toute la grossesse (PA après 10 minutes de repos, au mieux aux deux bras, et sinon au bras droit (surtout si antécédent de coarctation aortique), calibre aortique). L'imagerie cardiovasculaire doit dater de moins de 2 ans, avant le début de la grossesse.

4.5 Autres traitements

4.5.1 Règles hygiéno-diététiques, traitements médicamenteux et non chirurgicaux

- Règles hygiéno-diététiques (alimentation équilibrée et pauvre en sucres simples) si intolérance glucidique ou diabète.
- Traitement du diabète (antidiabétiques oraux et/ou insuline selon le mécanisme auto-immun ou non du diabète).
- Traitement en cas de dysthyroïdie (Lévothyroxine, antithyroïdiens de synthèse).
- Traitement antihypertenseur en cas d'HTA, bêta-bloquants en cas de dilatation aortique.
- Régime sans gluten en cas de maladie cœliaque.

- Régime pauvre en lipides en cas de dyslipidémie, traitement médicamenteux.
- Traitement adapté en cas de maladie hépatique.
- Kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, orthophonie.
- Traitement orthodontique.
- Appareillage auditif en cas de baisse de l'audition, port de lunettes si nécessaire.
- Drainages lymphatiques, port de bas de contention, bandes de contention nocturnes.
- Vitamine D, calcium voire prise en charge d'une ostéoporose.
- Conseils hygiéno-diététiques (alimentation équilibrée, exercice physique régulier).
- Traitement adapté en cas de problème dermatologique.

4.6 Traitements chirurgicaux

- Chirurgie cardiaque / vasculaire (coarctation, dilatation aortique à risque, etc.).
- Chirurgie ORL (pose d'aérateurs trans-tympaniques, cholestéatome, etc.), stomatologique.
- Chirurgie ophtalmologique (en cas de strabisme par exemple).
- Chirurgie urologique (en cas de reflux vésico-urétéral, de complication sur une malformation urologique).
- Chirurgie plastique (hypoplasie ou anomalie de développement mammaire, pterygium colli controversé en raison du risque de chéloïdes).
- Chirurgie ou appareillage orthopédique en cas de scoliose sévère.
- Chirurgie adaptée en cas de pathologie tumorale (cutanée le plus souvent).
- Discuter en RCP la gonadectomie prophylactique en cas de présence de matériel Y dans le caryotype, compte tenu du risque théorique de transformation tumorale (gonadoblastome avec le risque de dysgerminome) à long terme.

5. Suivi

5.1 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, poursuivre la demande d'ALD.
- Informer médecin traitant et autres spécialistes (suivi multidisciplinaire).

5.2 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.

5.3 Rythme des consultations

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

- À l'âge pédiatrique : tous les ans en l'absence de traitement par GH et d'autre pathologie associée, 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 médical), 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 de compétences.

5.4 Contenu des consultations

Un tableau récapitulatif du suivi, en fonction de l'âge, de la prise en charge du ST, est disponible en [Annexe 5](#).

5.4.1 À chaque visite

- Examen clinique, poids, taille, tour de taille, stade pubertaire, IMC, PA après 10 minutes de repos, au mieux aux deux bras, et sinon au bras droit (surtout si antécédent de coarctation aortique), recherche de souffle vasculaire.

- Surveiller la croissance à l'âge pédiatrique (courbes standard ± courbes Turner).
- Rechercher à l'interrogatoire d'éventuels signes fonctionnels (de dysthyroïdie, cardiaques, digestifs, saignement sous THS, troubles du cycle menstruel, de carence œstrogénique, difficultés d'audition, etc.).
- Vérifier l'observance des traitements et rechercher des possibles effets indésirables.
- Évaluer les apprentissages scolaires.
- Évaluer mode de vie, activité professionnelle, relations sociales.
- Apprécier l'état psychologique de la patiente.
- Évaluer les connaissances de la maladie, et des traitements reçus et de l'importance du dépistage des complications, en fonction de l'âge de la patiente.

5.4.2 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, appréciation du vécu du ST et de l'estime de soi, évaluation neurocognitive si nécessaire.
- Évaluation par un(e) psychologue, prise en charge en psychomotricité, et évaluation de la nécessité éventuelle d'une assistance de vie scolaire (AVS).
- Consultation avec l'assistant(e) de service social.
- Consultation spécialisée (gynécologie, génétique, ORL, cardiologie, hépatologie, ophtalmologie, stomatologie, orthopédie, etc.).

5.4.3 Éducation thérapeutique 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 du ST. Vérifier les connaissances des parents.
- Le déficit statural, l'insuffisance ovarienne prématurée et le dépistage des maladies associées potentielles seront progressivement expliqués à la patiente en fonction de son âge.

5.4.4 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 16 à 18 ans. Le pédiatre s'assurera 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 résumée de l'état de santé actuel du patient comprenant un résumé du suivi pédiatrique est disponible sur le site Internet du CRMERC (source Internet : <http://crmerc.aphp.fr>).

5.4.5 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 après 10 minutes de repos, au mieux aux deux bras, et sinon au bras droit (surtout si antécédent de coarctation aortique), recherche de souffle vasculaire, caractères sexuels secondaires, particularités morphologiques et rechercher à l'interrogatoire d'éventuels signes fonctionnels de maladies associées (cardiaques, digestifs, troubles du cycle menstruel ou carence œstrogénique, dysthyroïdie, difficultés d'audition, etc.).
- Évaluer la qualité de vie, la sexualité, le niveau d'étude et l'insertion socioprofessionnelle.
- Évaluer les connaissances et le vécu du ST.
- Insister/sensibiliser sur l'importance d'un suivi prolongé multidisciplinaire.
- Insister/sensibiliser sur l'importance du traitement hormonal substitutif prolongé, en cas d'insuffisance ovarienne primaire, 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 de la possibilité de préservation de la fertilité en cas de fonction ovarienne persistante (cryoconservation des ovocytes) et des possibilités d'assistance médicale à la procréation en cas de projet parental (fécondation *in vitro* avec 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 (œstrogènes et progestatifs, hormones thyroïdiennes, antihypertenseurs, 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.crmerc.aphp.fr).
- Une consultation en présence du conjoint/partenaire peut être proposée pour échanger au sein du couple sur le retentissement du ST.

5.5 Cas particulier de la grossesse

Les grossesses spontanées sont rares (29). Néanmoins, devant toute grossesse, spontanée ou après don d'ovocytes :

- Réaliser un bilan pré-conceptionnel si désir et dans tous les cas si diagnostic de grossesse :
 - ▶ cardio-vasculaire : PA après 10 minutes de repos, au mieux aux deux bras, et sinon au bras droit (surtout si antécédent de coarctation aortique), ECG, évaluation précise du calibre aortique indexé sur la surface corporelle (échographie par praticien expert, voire IRM) ;
 - ▶ Ac anti TPO, TSH, T4L, glycémie à jeun, HbA1c, créatinine ;
 - ▶ échographie pelvienne à réaliser avant la programmation de toute grossesse.
- Considérer toute grossesse comme à haut risque de complications et orienter la patiente vers une maternité de niveau 2 ou 3 avec possibilité de transfert vers un service de chirurgie cardio-thoracique à proximité (30, 31).
- Évaluer la glycémie à jeun au premier trimestre de la grossesse et la tolérance glucidique (HGPO) au deuxième trimestre de la grossesse (si la glycémie à jeun au premier trimestre est normale).
- Adresser la patiente à un cardiologue spécialisé pour la 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) (32).
- Informer d'un risque accru de fausse couche, de survenue d'anomalies chromosomiques (gonosomes) en cas de grossesse spontanée avec possibilité de diagnostic anténatal.
- Informer la patiente des risques d'une possibilité accrue de complication cardio-vasculaire, de prématurité et de RCIU, et de la possibilité d'une césarienne.

5.6 Examens paracliniques

Un **tableau récapitulatif du suivi**, en fonction de l'âge, est disponible en [Annexe 5](#).

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

6. Dépistage et prise en charge des maladies associées

6.1 Prise en charge des endocrinopathies

Certaines maladies auto-immunes sont plus fréquemment retrouvées dans le syndrome de Turner : thyroïdite auto-immune, maladie cœliaque, diabète de type 1, plus rarement maladie de Basedow, anémie de Biermer (33-37). Les deux types de diabète (1 et 2) peuvent être observés dans le ST. 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 (38). Le traitement par GH peut induire une insulino-résistance, en général réversible à l'arrêt du traitement.

6.1.1 Thyroïde

- Dosage des anticorps anti-TPO, TSH \pm T4L au diagnostic, à partir de l'âge de 4 ans, puis annuellement.
- Échographie thyroïdienne en cas de dysthyroïdie, recherche d'un nodule thyroïdien et/ou goitre.
- Traitement substitutif par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie, avec consultation et contrôle de TSH, T4L tous les 6 mois à l'âge pédiatrique, tous les 6 à 12 mois à l'âge adulte.
- Traitement par anti-thyroïdien de synthèse en cas de maladie de Basedow, avec surveillance du bilan biologique tous les 3-4 mois.

6.1.2 Intolérance glucidique et diabète

- Informer du risque accru d'intolérance glucidique voire de diabète.
- Rechercher à l'interrogatoire des antécédents familiaux de diabète.
- Surveiller HbA1c +/- glycémie annuellement à partir de l'âge de 10 ans (diabète si glycémie \geq 7 mmol/L à jeun à 2 reprises et 11 mmol/L à tout moment de la journée ; hyperglycémie modérée à jeun si glycémie entre 5.5 mmol/L et 6.9 mmol/L à jeun).

- Réaliser une HGPO en cas d'élévation modérée de l'HbA1c (entre 5.8 et 6.4%) et/ou de la glycémie à jeun (entre 5.5 et 6.9 mmol/L) à l'âge pédiatrique ; avant un traitement par GH en cas de facteurs de risque (obésité, antécédents familiaux) et systématique en cas de grossesse.
- Mettre en place des mesures hygiéno-diététiques en cas d'intolérance glucidique (glycémie à T120 min de HGPO entre 7.7 et 11mmol/l) ou de diabète (alimentation équilibrée pauvre en sucre, exercice physique modéré à intense au moins 30 minutes par jour).
- Recherche systématique des auto-anticorps (anti-cellules bêta, anti-îlots de Langerhans, anti-GAD65, anti-IA2, anti-ZnT8) en cas de trouble de la tolérance glucidique / diabète.
- Instaurer un traitement médicamenteux adapté en cas de diabète (antidiabétique oral et/ou insulinothérapie selon le mécanisme auto-immun ou non du diabète).
- Surveillance de l'HbA1c tous les 3 à 4 mois en cas de diabète à tout âge.

6.2 Maladie cœliaque

- Recherche de signes évocateurs de maladie cœliaque (infléchissement pondéral, douleurs abdominales, diarrhée, croissance insuffisante sous GH, anémie par carence martiale, autres signes de malabsorption).
- Dépistage par dosage des IgA anti-transglutaminase lors du diagnostic (avec dosage pondéral des IgA totales pour éliminer un déficit en IgA) à partir de l'âge de 2-3 ans, puis tous les 2 ans en pédiatrie, et tous les 3 ans à l'âge adulte, ou avant en cas de symptômes
- En cas de déficit en IgA, il est nécessaire de rechercher la maladie cœliaque par un dosage des IgG anti-transglutaminase et non par un dosage des IgA anti-transglutaminase.
- En accord avec les recommandations de l'ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), le diagnostic de maladie cœliaque peut être fait sur des critères clinico-biologiques uniquement si tous les critères suivants sont réunis : symptômes évocateurs, dosage d'IgA anti-transglutaminase supérieur à 10 fois la normale, et IgA anti-endomysium positives. Dans tous les autres cas, une endoscopie digestive haute avec biopsies duodénales est nécessaire pour confirmer le diagnostic.
- La réalisation d'un génotypage HLA de classe II (pour recherche de HLA DQ2 ou DQ8) peut être discutée avec un pédiatre/gastro-entérologue soit en cas de doute diagnostique, soit afin de déterminer l'intérêt d'un dépistage itératif (en cas d'absence de HLA-DQ2 ou -DQ8,

il est très improbable de développer une maladie cœliaque et le dépistage n'est donc pas nécessaire).

- Prise en charge spécialisée en cas de maladie cœliaque confirmée.

6.3 Prise en charge cardio-vasculaire

Des malformations cardiaques congénitales sont retrouvées chez environ 50 % des patientes, les deux plus fréquentes étant la bicuspidie aortique (autour de 30%) et la coarctation aortique (autour de 15%) (39-41). Des malformations veineuses sont également possibles (42).

Les complications cardio-vasculaires acquises et potentiellement sévères sont : HTA, dilatation (anévrisme) aortique avec potentiel risque de dissection aortique, plus rarement athérosclérose, accidents vasculaires cérébraux (43-52). Il existe un risque accru d'hypertension artérielle (HTA) dès l'âge pédiatrique, avec une HTA décrite chez environ la moitié des patientes à l'âge adulte (53-57). La prise en charge a pour principal objectif de limiter la dilatation aortique et le risque de dissection. Des anomalies électrocardiographiques (troubles de la conduction ou de la repolarisation : déviation axiale droite, anomalies de l'onde T, conduction auriculo-ventriculaire accélérée, allongement de l'intervalle QT) ont été rapportées (58). Il semble qu'il n'y ait pas d'effet délétère de l'hormone de croissance sur la survenue de ces complications.

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

6.3.1.1 Le dépistage cardiologique

Arguments cliniques : l'objet du dépistage est la prise en charge des complications cardiaques et vasculaires tels que bicuspidie aortique, dilatation de l'aorte thoracique, coarctation aortique et HTA. L'examen clinique cardio-vasculaire insistera sur la palpation des pouls périphériques, la mesure de la pression artérielle, qui dans le cas particulier d'une coarctation aortique sera prise aux deux bras à la recherche d'une asymétrie tensionnelle ; l'auscultation cardio-thoracique à la recherche d'un souffle au foyer valvulaire aortique ; d'un souffle vasculaire (thrill sous-clavier, souffle dorsal).

Arguments paracliniques :

-Échocardiographie doppler transthoracique bidimensionnelle (ETT) : cette technique est largement utilisée en première intention (cf [PNDS](#) dédié). L'ETT recherche une dilatation aortique en mesurant les diamètres aux niveaux de référence : anneau aortique, sinus de Valsalva, jonction sino-tubulaire, aorte tubulaire ascendante, crosse aortique, aorte thoracique

descendante et aorte abdominale ([Annexe 7](#)). Elle permet aussi la recherche de malformations (étude du type de bicuspidie, coarctation/élongation de l'arche aortique).

Enfant : Dans la population avec syndrome de Turner, les normes publiées sont celles de [Quezada et col.](#) (59), ce qui permet d'exprimer le diamètre qui doit figurer dans le compte rendu avant l'âge de 15 ans en déviation standard par rapport à la moyenne (Z-score), puis avec utilisation de l'indexation à la surface corporelle après 16 ans. Si l'ETT visualise bien toute l'aorte elle peut donc être suffisante en première intention chez l'enfant.

Adulte : Dans la population générale, les normes publiées sont celles de [Roman et col.](#) (60) selon la surface corporelle et l'âge ; la progression normale du diamètre aortique adulte avec l'âge est de +0.7 mm/an tous les 10 ans, chez la femme ([ESC 2014](#)).

-Imagerie de coupe par angio-IRM (ou angio-TDM) :

Enfant : Cette imagerie est recommandée en cas de doute ou de visualisation incomplète à l'échographie de l'aorte dans son ensemble (hypoéchogénéité thoracique, problème technique), d'une bicuspidie, de la coarctation aortique ou d'un suivi de dilatation aortique en cardiologie.

Adulte : Elle est recommandée lors du bilan initial. Elle permettra de visualiser l'ensemble de l'arche aortique, aorte ascendante et descendante et de dépister d'autres anomalies vasculaires. Elle permet aussi de valider la dimension mesurée en échographie d'une dilatation aortique évolutive, de faire un contrôle dans le cadre d'un bilan préopératoire ou lors d'un bilan préconceptionnel.

-Interprétation des données de morphologie aortique :

La normalisation des données avec l'indexation à la surface corporelle peut être mise en défaut en cas de surpoids. Néanmoins, le diagnostic de dilatation aortique sera retenu lorsque le diamètre de l'aorte tubulaire ascendante indexé à la surface corporelle (index aortique) est supérieur à 20 mm/m² après 16 ans.

6.3.1.2 Le suivi cardiologique ultérieur

Arguments cliniques :

La surveillance sera adaptée selon la patiente en tenant compte de la présence de facteurs de risque de dilatation aortique congénitaux ou acquis (présence de bicuspidie ou HTA), du diamètre aortique, voire d'une progression de dilatation aortique (diamètre aortique) qui nécessitera un suivi cardiologique spécialisé. Les patientes adultes déjà suivies en cardiologie seront prévenues de consulter rapidement en cas de symptômes thoraciques. Après diagnostic d'HTA par holter tensionnel des 24h, un contrôle tensionnel efficace est indiqué avec un objectif de 130/80 mmHg.

Arguments paracliniques :

Enfant : L'indexation du diamètre aortique à la surface aortique surestimant l'index aortique, l'utilisation du Z-score dédié à la population avec syndrome de Turner est recommandée. La dilatation aortique est rare en pédiatrie et se définit par un Z-score ≥ 3 SDS. Ces mesures sont adaptées par le cardiopédiatre spécialiste du syndrome de Turner.

Adulte : ETT ou IRM de l'ensemble de l'aorte sont indiquées pour une évaluation anatomique complète. Un contrôle ETT sera réalisé en cas de diagnostic récent d'HTA. En l'absence d'étude spécifique comparant des femmes adultes de même taille sans ST, il est difficile de définir un seuil de calibre aortique à risque. Des valeurs publiées de calibre aortique supérieures à 33 mm au sinus de Valsalva et de 31 mm à l'aorte ascendante sont à considérer pour certains comme pathologiques (61). Pour une surface corporelle moyenne de 1,6 m², il est à noter qu'un diamètre à l'aorte ascendante indexé > 25 mm/m² correspond à un diamètre de 40 mm, soit un Z-score spécifique du syndrome de Turner > 4 . En cas de surpoids, le diamètre en valeur absolue pourra être utilisé.

Rythme de surveillance (fiche, annexe 8) :

Pédiatrie (après le bilan au diagnostic) :

- FAIBLE RISQUE- en l'absence de facteurs de risque (définis par une bicuspidie aortique, une coarctation aortique ou son équivalent qui est une élongation de l'arche transverse, une HTA) et avec un Z score aortique $\leq +3$ SDS : surveillance échographique tous les 5 ans, puis à la fin de l'adolescence, systématique avant la transition en service adulte.
- RISQUE MODÉRÉ- en l'absence de facteurs de risque et avec un Z score aortique $\geq +3$ SDS : surveillance échographique tous les ans par le cardiopédiatre, puis à la fin de l'adolescence, systématique avant la transition en service adulte.
- RISQUE MODÉRÉ- en présence de facteurs de risque mais avec un Z score aortique $\leq +3$ SDS : surveillance échographique tous les un à deux ans par le cardiopédiatre, puis à la fin de l'adolescence, systématique avant la transition en service adulte.
- RISQUE ÉLEVÉ- en présence de facteurs de risque et avec un Z score aortique $\geq +3$ SDS : surveillance échographique tous les 6 mois à un an par le cardiopédiatre, puis à la fin de l'adolescence, systématique avant la transition en service adulte.

Adulte (après le bilan au diagnostic) :

- FAIBLE RISQUE- en l'absence de facteurs de risque (pas de bicuspidie, pas de dilatation, pas d'HTA) et index aortique ≤ 20 mm/m² : surveillance échographique transthoracique ou IRM cardiaque et aortique tous les 5 à 10 ans.

- RISQUE MODÉRÉ- en l'absence de facteurs de risque et index aortique de 20 à 23 mm/m² : surveillance échographique/IRM tous les 3 à 5 ans.
- RISQUE MODÉRÉ- en présence de facteurs de risque (bicuspidie, HTA en particulier) mais avec un index aortique ≤ 23 mm/m² : surveillance échographique/IRM tous les 2 à 3 ans.
- RISQUE MODÉRÉ- en présence de facteurs de risque et avec un index aortique ≥ 23 mm/m² : surveillance échographique/IRM tous les ans.
- RISQUE ÉLEVÉ- en présence de facteurs de risque et avec un index aortique > 23 mm/m² : surveillance IRM tous les 6 mois à 1 an. Un suivi plus rapproché, décidé par le cardiologue, pourra être réalisé en cas d'anomalie du calibre aortique pour laquelle l'indication chirurgicale est discutée.

L'activité physique (sport) est recommandée chez les patientes mais sera à adapter en fonction de la présence ou non d'une dilatation aortique et de son importance : la présence d'une dilatation >20 mm/m² fera éviter les efforts à glotte fermée (ex : haltérophilie) et les compétitions sportives seront contre-indiquées en cas de dilatation >23 mm/m². La liste des sports contre-indiqués et autorisés sera fournie à la patiente par le cardiologue.

En cas de dilatation ou bicuspidie aortique, quel que soit le niveau de la PA (y compris si normale), un traitement par bêta-bloquants sera discuté et prescrit par le cardiologue.

Au vu des cas rapportés de dissection aortique dans la littérature et par assimilation avec les autres aortopathies, il est souhaitable de recourir à un avis médico-chirurgical spécialisé, avec ou sans facteurs de risque, en cas de :

- Calibre aortique > 40 mm
- Index aortique > 25 mm/m² (Z score > + 4DS)
- Progression aortique > + 5 mm/an (Z score > +1 DS/an)

6.3.2 Indication à un remplacement prothétique chirurgical de l'aorte thoracique ascendante

- Une chirurgie prophylactique de remplacement de la racine aortique ou de l'aorte thoracique ascendante peut être envisagée chez les patientes âgées < 16 ans, devant une aorte ascendante avec un Z score ≥ 4 SDS avec ou sans marqueurs de risque associés de dissection (bicuspidie aortique, élévation de l'arche aortique transverse, coarctation aortique et HTA).
- Une chirurgie prophylactique de remplacement de la racine aortique ou de l'aorte thoracique ascendante est indiquée chez les patientes ≥ 16

ans avec un diamètre aortique indexé ≥ 25 mm/m² associé à des marqueurs de risque de dissection (bicuspidie aortique, élévation de l'arche aortique transverse, coarctation aortique et HTA).

- Une chirurgie prophylactique de remplacement de la racine aortique ou de l'aorte thoracique ascendante peut être envisagée chez les patientes ≥ 16 ans avec un diamètre aortique indexé ≥ 25 mm/m² sans marqueurs de risque de dissection (bicuspidie aortique, élévation de l'arche aortique transverse, coarctation aortique et HTA).

6.3.3 Surveillance cardio-vasculaire

- Consultation lors du diagnostic avec un cardiologue pédiatre ou cardiologue spécialiste des cardiopathies congénitales à l'âge adulte : examen cardio-vasculaire complet (auscultation, PA après 10 minutes de repos, au mieux aux deux bras, et sinon au bras droit (surtout si antécédent de coarctation aortique), souffle cardiaque, souffle vasculaire, 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 (+ IRM chez l'adulte au diagnostic).
- Réalisation d'un ECG (mesure du QT) lors du diagnostic, puis contrôle ultérieur selon avis. En cas de dépistage d'un intervalle QT allongé > 460 ms (calculé avec la formule de Hodge qui tient compte de la présence d'une tachycardie), une consultation de cardiologie avec Holter ECG des 24h et ECG d'effort est recommandée. La liste de médicaments contre-indiqués en cas de QT long sera fournie à la patiente par le cardiologue.
- Surveillance annuelle : PA après 10 minutes de repos, au mieux aux deux bras, et sinon au bras droit (surtout si antécédent de coarctation aortique) (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, et/ou d'obésité, ronflements nocturnes.
- Traitement antihypertenseur efficace (objectif thérapeutique 130/80 mmHg) en cas de confirmation de l'HTA. En pratique, par analogie avec le syndrome de Marfan, les bêtabloquants peuvent être utilisés, ainsi que les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA 2). Les inhibiteurs calciques devront être évités en raison de leur action vasodilatatrice et du risque de lymphœdème.

- Surveillance IRM cardiaque et aortique et/ou échocardiographie par voie transthoracique (**cf 6.2.1.2**) tous 5 ans en l'absence de facteurs de risque (systématique au moment de la transition en secteur adulte) et plus précoce, annuelle, dès l'âge pédiatrique en présence de facteurs de risque de dilatation (HTA, coarctation, bicuspidie aortique, dilatation connue).
- Après l'IRM cardiaque et aortique initiale chez l'adulte, réalisation d'une imagerie complémentaire par IRM aortique tous les 10 ans en l'absence d'anomalie et plus fréquemment 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), proposer la réalisation d'un score calcique si nécessaire, favoriser une activité physique régulière.
- Information sur l'hygiène dentaire et prescription d'une antibioprophylaxie préventive de l'endocardite lors des gestes à risque (soins dentaires invasifs, chirurgie...) selon les recommandations du cardiologue.

6.3.4 Cas particulier de la grossesse

La grossesse peut être possible (rare spontanément mais après FIV avec don d'ovocytes), mais doit être programmée. Une consultation pré-conceptionnelle est recommandée avec examen clinique, auscultation, contrôle strict de la PA avec un objectif tensionnel gravidique < 135/85 mmHg, en plus du contrôle systématique thyroïdienne, hépatique et glycémique. Une imagerie cardio-aortique est obligatoire dans l'année qui précède la grossesse et/ou au moment où une grossesse est envisagée, de même qu'un bilan hépatique et une glycémie.

Les contre-indications à une future grossesse sont actuellement : un antécédent de remplacement valvulaire aortique ou de dissection aortique, un diamètre de l'aorte ascendante indexé >25 mm/m² ou >20 mm/m² en présence de facteurs de risque de dilatation (valve aortique bicuspide (VAB), coarctation de l'aorte (CAO) ou élongation de l'arche transverse : contre-indication définitive ; HTA non contrôlée : contre-indication temporaire), la présence d'une hépatopathie non contrôlée avec risque de cholestase gravidique.

Ces grossesses à haut risque, qui peuvent être naturelles ou le plus souvent suite à un don d'ovocytes, sont à discuter au cas par cas en réunion multidisciplinaire (RCP) afin d'encadrer l'autorisation d'une grossesse.

Le suivi cardiologique pendant la grossesse est recommandé dans un centre médico-chirurgical, avec examen clinique, mesure de la PA après 10 minutes de repos, au mieux aux deux bras, et sinon au bras droit (surtout si antécédent de coarctation aortique), auscultation puis une ETT et/ou une IRM non injectée en cas de mauvaise visualisation de l'ensemble de l'arche aortique. L'imagerie aortique est recommandée pendant le 1^{er} et 2^e trimestre de la grossesse, puis mensuellement au 3^e trimestre, < 8 jours du post-partum et 2 mois après (62). La prise en charge comprend dès le début de la grossesse un contrôle des comorbidités liées au ST avec le contrôle de la fonction thyroïdienne, du bilan hépatique et glucidique.

La prise en charge de la grossesse comprend des particularités (63, 64). En cas de don d'ovocytes, un seul embryon doit être transféré afin d'éviter le stress hémodynamique aortique d'une grossesse multiple. Le risque plus élevé de (pré-)éclampsie peut justifier une prescription de 75 mg d'aspirine dès 12 SA puis une surveillance tensionnelle attentive. Chez la patiente avec facteurs de risque (dilatation, bicuspidie, HTA), une surveillance plus fréquente pendant et après la grossesse peut être nécessaire. La dilatation aortique ou l'hypertension gravidique pourront être traitées médicalement par des bêtabloquants, avec la collaboration d'un cardiologue. La prise en charge de la grossesse et de l'accouchement est à encadrer par une approche multidisciplinaire en amont intégrant anesthésiste, obstétricien, cardiologue, endocrinologue. L'accouchement sera programmé dans un centre spécialisé, avec possibilité de chirurgie thoracique maternelle urgente, indépendamment de la présence d'une réanimation néonatale.

En cas de dissection aortique avant que le fœtus soit viable, une aortoplastie maternelle en urgence est indiquée, avec un risque de perte du fœtus. Si la dissection survient à un terme fœtal viable, l'urgence est à l'aortoplastie maternelle (5). La délivrance se fera par césarienne.

L'accouchement par voie basse est indiqué chez les patientes ST avec un diamètre de l'aorte thoracique ascendante indexé < 20 mm/m² et si la largeur du bassin de la patiente le permet. En cas d'index aortique de 20 à 25 mm/m², un accouchement par voie basse avec anesthésie épidurale peut s'envisager, en informant la patiente de la possibilité de césarienne. L'accouchement par césarienne est indiqué chez les patientes ST avec un diamètre de l'aorte thoracique ascendante indexé > 25 mm/m² (5). Dans le post partum, un contrôle de l'échographie cardiaque devra être réalisé au mieux dans les 2 mois.

Évoquer le risque potentiel de transmission du ST (en cas d'anomalie de structure de l'X) ou d'autres anomalies chromosomiques plus élevées que dans la population générale en cas de grossesse spontanée. Dans ces cas, discuter de la réalisation éventuelle d'un diagnostic génétique lors de la grossesse (il n'est pas réalisé si don d'ovocytes et ce n'est pas une indication de diagnostic préimplantatoire).

6.4 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. Elle est fréquente à l'âge adulte (plus de 50% des patientes ont une hypoacousie entre l'âge de 15 et 35 ans) et s'aggrave avec l'âge (65-70).

Surveillance et prise en charge ORL (fiche, Annexe 9)

- Informer du risque d'hypoacousie et sensibiliser les parents.
- Suivi en consultation ORL avec otoscopie et étude de l'audition (dépistage de la surdité) au diagnostic, puis tous les 2 à 5 ans.
- 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 la pose d'aérateurs trans-tympaniques.
- Prise en charge orthophonique en cas de troubles du langage.
- Appareillage auditif adapté en cas d'hypoacousie.
- Dépistage d'éventuelles apnées du sommeil.
- Traitement adapté si besoin : ventilation spontanée en pression positive continue (PPC), prothèse d'avancée mandibulaire ou chirurgie maxillo-faciale.

6.5 Prise en charge néphrologique

Des malformations rénales sont présentes dans environ 1/3 des cas (rein en fer à cheval, malrotation, rein ectopique, agénésie rénale, duplication ou duplicité) (71-74). Sans conséquence dans la majorité des cas, certaines peuvent être responsables d'HTA, d'infection urinaire et parfois d'hydronéphrose (75).

Surveillance et prise en charge néphrologique

- Recherche échographique de malformation du rein et/ou des voies excrétrices lors du diagnostic.
- 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.

6.6 Prise en charge des anomalies métaboliques, du surpoids et du tissu osseux

Prise en charge des anomalies métaboliques et du surpoids

- Une surcharge pondérale survient souvent à partir de l'adolescence et peut s'associer à des anomalies du métabolisme glucidique : insulino-résistance ; intolérance au glucose, hyperinsulinisme, insulino-résistance ou plus rarement diabète (type 1 ou type 2) (76-80). Les recommandations concernant les anomalies du métabolisme glucidique ont été abordées dans le paragraphe **6.1.2**.
- Prévenir du risque accru de surcharge pondérale avec mise en place de mesures diététiques précoces, lutter contre la sédentarité et encourager la compétence éducative de la mise en pratique d'une activité physique (81).
- En l'absence de surpoids, fournir des conseils diététiques (médecin et/ou diététicien(e)). 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] entre 9 et 11 ans en cas de facteurs de risque (surpoids ou antécédents familiaux en cas de dyslipidémie) puis entre 17 et 21 ans, puis tous les 3-4 ans et 1 fois par an en cas de facteurs de risque cardiovasculaire.

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 (82, 83).
- L'œstrogénothérapie progressive instituée à un âge pubertaire approprié permet d'optimiser le pic d'acquisition de masse osseuse et ainsi de prévenir au moins en partie l'ostéopénie et le risque de fractures ultérieures (84-86).

Surveillance et prise en charge orthopédique

- Recherche de cyphose ou scoliose en particulier à partir de l'âge de 8-10 ans, de manière annuelle et tous les 6 mois en cas de traitement par

la GH, 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 période 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), à la fin de la période pédiatrique ou 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/ou rechercher des facteurs favorisants (mauvaise compliance du THS, consommation d'alcool et/ou de tabac, maladie cœliaque).
- 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.
- Prise en charge de malformations du pied qui peuvent s'accroître avec l'âge (hallux valgus, pieds plats) ainsi que des chaussures appropriées en cas de gêne d'un 4^{ème} métatarse court.

6.7 Prise en charge dermatologique

6.7.1 Prise en charge 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 (87).

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.

Des informations complémentaires sur la prise en charge du lymphœdème peuvent être consultées sur le site Internet suivant : <https://www.favamulti.fr/pathologies-prises-en-charge/œstradiol-primaire/>.

6.7.2 Prise en charge nævi cutanés

La fréquence des nævi est augmentée dans le ST, mais le risque de mélanome ne semble pas augmenté spontanément ni sous traitement par la GH (88). Un examen dermatologique est souhaitable au diagnostic puis annuellement. L'apprentissage d'un auto-examen des nævi à la recherche de lésions suspectes pourra être réalisé. Les nævi semblent s'accroître à l'adolescence, période durant laquelle une surveillance accrue est souhaitable.

6.7.3 Prise en charge 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*.

6.7.4 Prise en charge psoriasis, alopecie

Ces manifestations ne sont pas particulièrement fréquentes et ont été décrites de manière épisodique. Les traitements ne diffèrent pas de ceux recommandés auprès de la population générale.

6.8 Prise en charge dentaire

Certaines anomalies oro-faciales de type palais ogival ou beaucoup plus rarement fente palatine, ainsi que des anomalies dentaires (agénésies dentaires, anomalies de l'émail -hypoplasies-, racines dentaires plus courtes) et une susceptibilité accrue aux parodontites ont été rapportées (89, 90). Une éruption dentaire prématurée est parfois observée. L'existence d'une hypoplasie mandibulaire avec rétrognathie est parfois responsable de problèmes associés de malocclusion.

Surveillance et prise en charge dentaire

- Consultation annuelle voire biannuelle avec un dentiste dès la petite enfance et durant toute la croissance avec éducation à l'hygiène bucco-dentaire, prescription de fluorures (comprimés, dentifrice au dosage en fluorures adapté à l'âge du patient), scellement préventif des sillons... Une radiographie panoramique peut être réalisée après 7 ans si le dentiste le juge nécessaire.
- Consultation avec un orthodontiste à partir de l'âge de 7 ans (ou avant en cas d'anomalies), pour une évaluation orthodontique si le dentiste le juge nécessaire.

- Suivi orthodontique régulier en fonction de la clinique (recherche de trouble de l'articulé dentaire...).
- Prise en charge orthodontique adaptée et prudente (risque de déchaussement dentaire) en cas de besoin. Bilan et rééducation en orthophonie si nécessaire.
- Chez l'adulte, consultation annuelle avec un dentiste avec en particulier un suivi méticuleux de l'état parodontal (risque accru de parodontite).

6.9 Prise en charge ophtalmologique

Les anomalies ophtalmologiques ont une fréquence accrue dans le ST mais ne sont pas spécifiques : anomalies réfractives, strabismes, malformations orbito-palpébrales... Elles sont à risque d'amblyopie pendant la période sensible du développement visuel (première décennie de la vie) (91, 92).

Surveillance et prise en charge ophtalmologique

- Rechercher à tout âge des signes d'appel ou d'alerte :
 - Nystagmus / Mouvements anormaux des yeux ;
 - Comportement de malvoyance ;
 - Aspect anatomique des yeux : tache blanche sur l'œil ou dans l'œil, œil trop gros ou trop petit ;
 - Tailles différentes des pupilles ;
 - Paupière(s) qui tombe(nt) ;
 - Reflets anormaux blanc ou jaune ou gris ou rouge dans les yeux ;
 - Déviation des yeux / yeux non parallèles / strabisme vrai.
- En cas de diagnostic précoce du ST, examen ophtalmologique systématique à l'âge de 12-15 mois (dépistage de facteurs amblyogènes = strabismes et/ou anomalies réfractives et/ou anomalies organiques).
- Sinon, examen ophtalmologique systématique lors du diagnostic.
- Examen entre 3 et 4 ans comme dans la population générale, puis examens ou non selon : 1/ la présence d'une anomalie ophtalmologique, nécessitant un suivi et une prise en charge spécifique et adaptée dont la fréquence est décidée par l'ophtalmologiste ; 2/ l'apparition de signes d'appel sensoriel ou moteur.

6.10 Prise en charge des atteintes gastro-intestinales et hépatiques

Des difficultés alimentaires (succion 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 **6.1.2**.

Les anomalies biologiques hépatiques sont fréquentes au cours du ST et augmentent avec l'âge (30-50% à 35 ans) (93-95). Il s'agit d'une cytolysé avec ALAT>ASAT, d'une cholestase avec souvent augmentation isolée de la GGT ou des 2 associées. On note souvent une augmentation isolée des GGT. Les trois types de lésions hépatiques les plus fréquents sont (par ordre de fréquence) : 1) atteinte métabolique de type stéatose et stéato-hépatite ; 2) atteinte vasculaire avec hyperplasie nodulaire régénérative. Des observations d'hyperplasie nodulaire focale (HNF), tumeur bénigne hépatique, ont également été décrites ; 3) atteinte biliaire de type cholangite sclérosante primitive et auto-immune de type cholangite biliaire primitive (CBP). L'échographie-doppler abdominale est importante pour détecter une stéatose, un nodule, une fibrose, des signes d'hypertension portale (splénomégalie). Alors qu'une biopsie hépatique est un geste invasif qui n'est pas systématique. Le fibroscan avec l'élastométrie, permet actuellement de quantifier la fibrose et la stéatose, et pourrait mieux sélectionner les patientes à biopsier et celles chez lesquelles un suivi plus rapproché est indiqué. En cas de dépistage positif de ces anomalies, les bilans sérologiques des hépatites B et C seront réalisés et les patientes seront adressées en hépatologie pour le diagnostic et le suivi. La recherche de complications telles que l'hypertension portale, qui pourrait nécessiter un traitement médical par bêta-bloquants, sera faite par endoscopie digestive. En cas d'atteinte cholestatique isolée avec échographie normale, l'acide ursodésoxycholique sera discuté en hépatologie en cas d'atteinte biliaire.

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-gastroentérologique

- Traitement d'un éventuel reflux gastro-œsophagien.
- Prévenir du risque 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.
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL) à réaliser annuellement à partir de l'âge de 6 ans, échographie hépatique si nécessaire (stéatose ou hépatomégalie).

- En cas d'anomalies du bilan hépatique (valeurs > N), réaliser le bilan sérologique viral, et contrôler le bilan 6 à 12 mois après.
- En cas de persistance des anomalies biologiques, d'hépatosplénomégalie ou de signes cliniques d'hypertension portale, réaliser une échographie hépato-biliaire et adresser la patiente en consultation spécialisée.
- En présence d'anomalies hépatiques, il n'est pas nécessaire d'arrêter le traitement hormonal par les œstrogènes (sauf avis contraire du spécialiste). En cas d'anomalies hépatiques, il n'y a pas de contre-indication à utiliser la voie orale ou transdermique. Néanmoins la voie transdermique évite le premier passage hépatique.
- La perte de poids est indiquée pour prévenir ou faire régresser une stéatose.
- Consultation spécialisée de gastro-entérologie avec exploration endoscopique (vidéocapsule de l'intestin grêle voire endoscopies digestives haute ou iléocoloscopie selon la clinique) en cas de saignement digestif et évaluation du retentissement (PA, tolérance clinique, NFS, ferritine).

6.11 Fertilité, contraception, sexualité :

- Fertilité : consultation dédiée avec un(e) gynécologue spécialisé(e) ou endocrinologue spécialisé en médecine de la reproduction, sur les difficultés rencontrées, informations systématiques sur les possibilités de préservation de la fertilité et sur les possibilités d'assistance médicale à la procréation et notamment de fécondation *in vitro* avec don d'ovocytes en l'absence de contre-indication à la grossesse.
- Préservation de la fertilité chez les enfants avec fonction ovarienne préservée (mosaïcisme) avec cryoconservation de tissu ovarien chez l'enfant prépubère. Cette technique demeure expérimentale car aucune grossesse n'a été rapportée à ce jour après greffe. Elle n'est pas recommandée à ce jour, avant l'âge de 10 ans. Vitrification des ovocytes après stimulation ovarienne chez les jeunes femmes après la puberté. Là encore, très peu de données sont disponibles sur l'efficacité de la réutilisation des gamètes congelés.
- Contraception à discuter en cas de cycles spontanés.
- Sexualité : à évaluer au cours d'une consultation spécifique dédiée.

6.12 Prise en charge des difficultés neurocognitives, psychiques et psychosociales

La majorité des patientes ont des capacités intellectuelles tout à fait normales, mais environ 10 % d'entre elles présentent un décalage des

acquisitions (96, 97). Le risque de retard mental (très rare en général dans le ST) est plus élevé lorsqu'il existe un chromosome marqueur ou un chromosome X en anneau, ne contenant pas le gène *XIST*. Il est alors lié à l'absence d'inactivation physiologique du matériel chromosomique présent sur ce chromosome marqueur ou en anneau. Rappelons, en effet que, chez le sujet XX, un des chromosomes X est inactivé dans sa quasi-totalité.

Un profil neuropsychologique particulier, avec des difficultés dans certains apprentissages spécifiques (calcul, résolution de problèmes mathématiques, orientation visio-spatiale, attention, motricité fine) est retrouvé dans environ 70 % des cas (98, 99). Un profil de type hyperactif avec déficit de l'attention est parfois rencontré (100).

Des comportements d'isolement, l'anxiété, la dépression et un certain degré d'immaturation sont fréquents à l'adolescence et à l'âge adulte (101). Une baisse de l'estime de soi peut s'observer chez certaines patientes avec des difficultés dans leur vie relationnelle, en particulier affective (102-104). 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 et de l'image de soi (105-108). L'identité de genre est clairement féminine.

Le dépistage des difficultés neurocognitives, psychiques et psychosociales et des troubles du comportement doivent faire partie de chaque évaluation, et de manière plus attentive, au moment des âges clés de transition lors de la vie scolaire.

Surveillance et prise en charge sur le plan neurocognitif, psychique et psychosocial

- Informer les parents d'un possible profil neuropsychologique particulier, avec des difficultés dans certains apprentissages spécifiques mais des capacités intellectuelles le plus souvent normales, afin de les sensibiliser.
- Informer du risque de troubles cognitifs en cas de chromosome X en anneau (absence du gène *XIST*).
- 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 et de la qualité de vie 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 : 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.

6.13 Risque tumoral

L'incidence des cancers du sein est moindre que dans la population générale (45). En revanche, il existe un risque accru de tumeur bénigne du système nerveux central (méningiome), de nævi cutanés et de cancer colorectal (109, 110).

La présence de matériel chromosomique Y est associée à un risque de survenue de gonadoblastome (environ 10 %), le plus souvent bénin (111). La malignité est très rare.

6.13.1 Surveillance du risque tumoral

- Étude de la présence de matériel Y (FISH, PCR, voire CGH-array), et si positif du locus GBY, localisé sur le bras court de l'Y, proche du centromère.
- Gonadectomie prophylactique en présence de matériel Y à discuter en RCP. Surveillance morphologique par imagerie régulière (échographie, IRM) en cas de refus de gonadectomie. Chez la jeune fille après la fin de la puberté, s'il existe une réserve ovarienne satisfaisante, une consultation de préservation de fertilité devra être systématiquement proposée avant la gonadectomie et après consentement de la jeune fille.
- Dépistage du cancer du sein et du col de l'utérus similaire à celui qui est pratiqué dans la population générale : surveillance mammaire clinique annuelle dès l'âge de 25 ans et mammographie tous les 2 ans à partir de 50 ans et jusqu'à 75 ans ; test HPV et frottis cervical à partir de l'âge de 25 ans chez les femmes sexuellement actives et jusqu'à l'âge de 65 ans ; vaccination HPV selon schéma vaccinal recommandé par la HAS.
- 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 modéré de néoplasie colorectale. Une coloscopie de dépistage peut être proposée à partir de l'âge de 45 ans et tous les 5 ans.
- Surveillance cutanée en consultation dermatologique chez l'adulte au mieux annuelle et chez l'enfant à discuter en fonction de l'importance des nævi.

6.14 ST et chirurgie plastique

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

Annexe 1. Phénotype clinique et maladies associées possibles

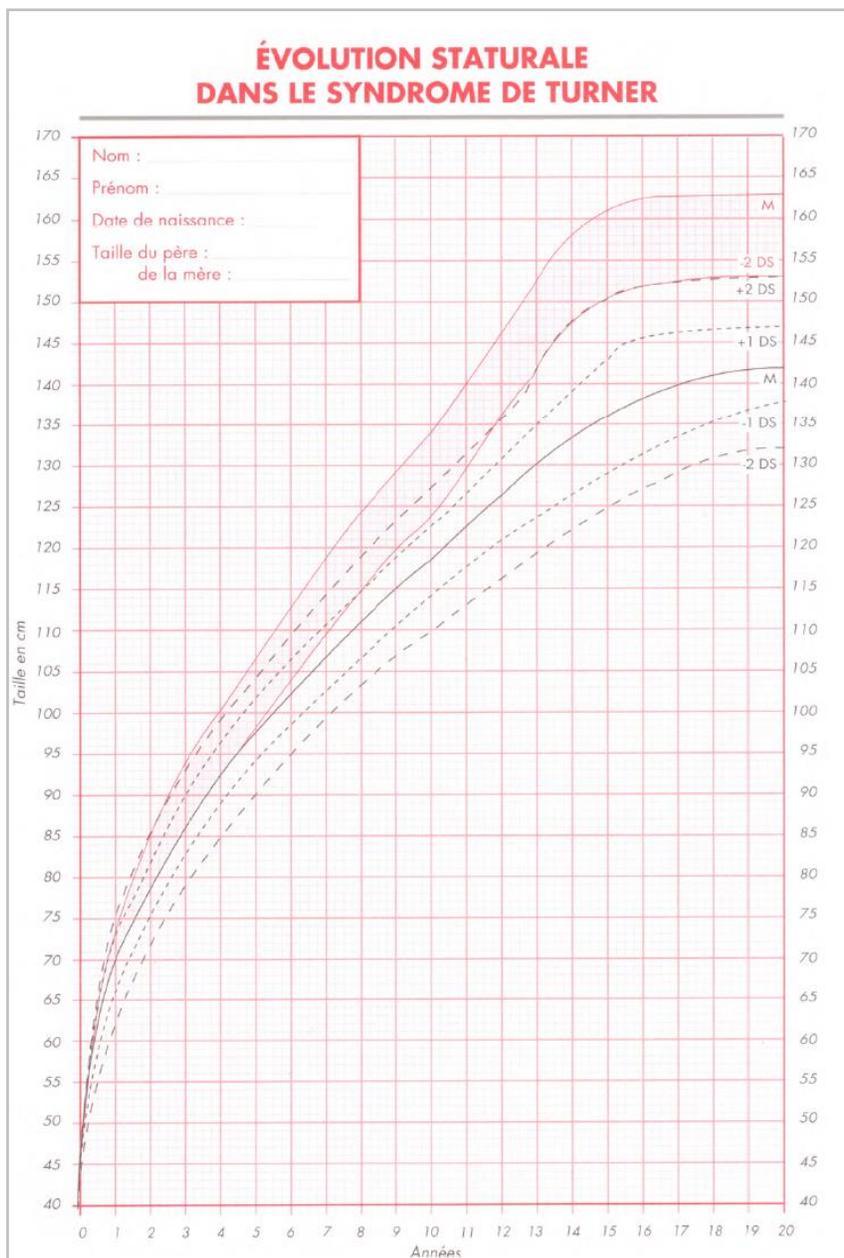
En dehors du retard statural et de l'insuffisance ovarienne prématurée, la présence de ces signes est très variable d'une patiente à l'autre.

Phénotype, malformations et maladies associées	
<p>Signes d'appel échographiques en anténatal</p> <p>Nuque épaisse, hygroma kystique, hydrops fœtal (anasarque) Coarctation aortique, anomalies cardiaques gauches Anomalies rénales Brachycéphalie Hydramnios / Oligoamnios Retard de croissance intra-utérin modéré</p>	
<p>Nouveau-née</p> <p>Lymphœdème mains/pieds Nuque épaisse Retard de croissance intra-utérin</p>	<p>Enfant / Adulte</p> <p>Retard statural Insuffisance ovarienne prématurée</p>
<p>Yeux</p> <p>Anomalies orbito-palpébrales (Épicanthus, Fentes antimongoloïdes, ptosis), strabisme, anomalies réfractives</p>	<p>Bouche</p> <p>Micrognathie Palais ogival Anomalies dentaires (agénésies, anomalie de structure de l'émail....)</p>
<p>Oreilles</p> <p>Implantation basse Malformations Otites à répétition Surdité</p>	<p>Cou</p> <p>Cheveux implantés bas Pterygium colli, cou court</p>
<p>Squelette</p> <p>Cubitus valgus Brachymétacarpie du 4^e métacarpin Genu valgum Déformation de Madelung Scoliose, cyphose Retard de maturation osseuse Diminution de la densité minérale osseuse</p>	<p>Cœur – Aorte – Cardiovasculaire</p> <p>Bicuspidie aortique Coarctation aortique Sténose aortique Insuffisance aortique Prolapsus mitral Hypoplasie du cœur gauche Dilatation aortique (± anévrisme, ± rupture)</p> <p>HTA</p>

Phénotype, malformations et maladies associées	
Thorax Thorax bombé Mamelons écartés Mamelons ombiliqués	Foie - Digestif Cytolyse hépatique Maladie cœliaque Maladies inflammatoires digestives
Glandes endocrines Thyroïdite auto-immune Intolérance glucidique Diabète type 1 Diabète type 2	Rein - Vessie Rein en fer à cheval Malrotation Rein ectopique Agénésie rénale Duplication Hypodysplasie Infections urinaires
Peau et phanères Nævus multiples Lymphœdèmes mains/pieds Vitiligo Alopécie Ongles hypoplasiques	Aspects neuro-psychologiques Difficultés des apprentissages Déficits neurocognitifs Immaturité psychologique

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. Fiches d'annonce diagnostique



Annonce diagnostique du Syndrome de Turner en pédiatrie

Document destiné aux soignants impliqués dans l'annonce de syndrome de Turner (au moment de l'annonce et dans les semaines qui suivent).

L'objectif de « l'annonce du syndrome de Turner » est :

- d'expliquer le caryotype et de décrire le syndrome de Turner.
- d'expliquer les traitements médicaux qui peuvent être proposés, ainsi que la surveillance et le dépistage d'éventuelles pathologies associées et leur prise en charge tout au long de la vie.
- de préciser l'importance d'une surveillance multidisciplinaire régulière tout au long de la vie.

Il est important de donner une information la plus complète possible, de manière progressive, et de s'assurer de la bonne compréhension des parents et de l'enfant (en fonction de son âge) tout au long de l'entretien. Leur donner la parole à tout moment pour des remarques ou questions éventuelles est essentiel. Les familles ne comprennent, ni ne retiennent toutes les informations qui devront être reprises et détaillées lors d'entretiens ultérieurs.

L'annonce du syndrome de Turner dépend des circonstances du diagnostic selon qu'il est réalisé en anténatal, pendant l'enfance ou après la fin de la croissance.

- ◆ Pendant l'enfance, la discussion est le plus souvent centrée sur ce qui a conduit au diagnostic, le plus fréquent étant la petite taille qui est présente chez quasiment toutes les patientes, ainsi que l'insuffisance ovarienne responsable du retard pubertaire.
- ◆ Enoncer clairement le diagnostic et expliquer le résultat du caryotype avec une copie du caryotype à remettre aux parents.
- ◆ Expliquer sur le plan génétique qu'il s'agit d'un accident lors de la division cellulaire survenu juste après la procréation.
- ◆ Informer de la nécessité de dépister des malformations (cardiaques et rénales) et/ou des pathologies associées éventuelles et de les prendre en charge.
- ◆ Informer du risque de petite taille, du risque de pathologies associées autoimmunes, ORL (otites à répétition avec risque de baisse de l'audition), cardiovasculaire (HTA, surveillance échographique cardiaque), métaboliques (surcharge pondérale, surveillance glycémique).
- ◆ Aborder les conséquences de l'insuffisance ovarienne en termes de retard pubertaire et d'infertilité et les perspectives en termes de procréation médicale assistée (don d'ovocyte), de recherche actuelle (cryoconservation d'ovaire...).
- ◆ Expliquer l'intérêt et les modalités du traitement hormonal pour l'induction pubertaire en cas de non démarrage pubertaire (traitement par œstrogènes puis oestroprogestatifs).
- ◆ Expliquer l'intérêt et les modalités du traitement par hormone de croissance, en expliquant que la réponse au traitement est meilleure si ce dernier est commencé le plus tôt possible, permettant en général un gain statural moyen sous traitement de 8 cm (par rapport à la taille spontanée sans traitement), l'objectif étant d'atteindre voir de dépasser une taille de 150 cm.
- ◆ Informer de l'importance d'un suivi multidisciplinaire régulier tout au long de la vie et de l'importance de l'observance des traitements.
- ◆ Informer de l'existence d'une intelligence normale et d'un possible profil neuropsychologique particulier avec difficultés dans certains apprentissages (se repérer dans l'espace, logicomathématique...).
- ◆ Prévenir les parents qui souhaiteraient chercher des informations sur Internet de l'existence d'un document sur le Syndrome de Turner à l'attention du grand public sur le site internet Orphanet ainsi que des documents disponibles sur les sites internet des associations de patientes «AGAT (groupe amitiés Turner)», et «Turner et vous», ainsi que sur le site internet du Centre de Référence Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement.
- ◆ Prévenir les parents que les informations trouvées sur Internet sont très diverses et méritent d'être discutées et adaptées avec le médecin référent.
- ◆ Proposer un soutien psychologique voire social si nécessaire.
- ◆ Proposer une prise de contact avec les associations de patientes.
- ◆ Prévenir les parents et l'enfant de l'existence de particularités morphologiques très variables dans le syndrome de Turner et parfois plus marquées que chez leur enfant, notamment si ces derniers sont amenés à assister aux réunions des associations de patientes.

Conclusion de l'entretien

- Faire une synthèse en s'orientant sur la prise en charge et le suivi dans un futur proche avec programmation prochaine des examens complémentaires et d'un RDV de consultation ultérieure.
- Demander aux parents et à l'enfant selon l'âge s'ils ont des questions éventuelles.
- Inscrive clairement dans le dossier médical les informations données, ainsi que les documents remis afin de permettre une cohérence dans le suivi ultérieur avec les différents professionnels de l'équipe.
- Faire une demande de prise en charge à 100%.
- En cas de suivi par un pédiatre hospitalier non endocrinologue, il est souhaitable d'adresser la patiente à un endocrinologue au sein d'un centre de référence ou de compétence pour assurer un suivi ultérieur commun et optimiser la prise en charge.
- La reprise des informations auprès des parents et de l'enfant selon l'âge est indispensable tout au long du suivi.

Octobre 2021



Annonce diagnostique du Syndrome de Turner en service Adulte

Document destiné aux médecins

L'objectif de « l'annonce du syndrome de Turner » est :

- de décrire le syndrome de Turner et d'expliquer le caryotype.
- d'expliquer les traitements médicaux qui sont proposés, ainsi que la surveillance et le dépistage d'éventuelles pathologies associées et leur prise en charge.
- de préciser l'importance d'une surveillance multidisciplinaire régulière tout au long de la vie.

Il est important de donner une information la plus complète possible, de manière progressive, et de s'assurer de la bonne compréhension de la patiente (en fonction de son âge) tout au long de l'entretien. Lui donner la parole à tout moment pour des remarques ou questions éventuelles est essentiel. La patiente et son entourage ne comprennent, ni ne retiennent toutes les informations qui devront être reprises et détaillées lors d'entretiens ultérieurs.

L'annonce du syndrome de Turner dépend des circonstances du diagnostic selon qu'il est réalisé en anténatal, pendant l'enfance ou après la fin de la croissance pendant la transition, à l'âge adulte ou dans un contexte d'infertilité.

- ◆ Enoncer clairement le diagnostic et expliquer le résultat du caryotype avec une copie du caryotype à remettre à la patiente en main propre.
- ◆ Chez l'adulte, la discussion est le plus souvent centrée sur ce qui a amené au diagnostic, le plus fréquent étant les troubles des règles ou l'infertilité, qui caractérisent ce diagnostic.
- ◆ Expliquer sur le plan génétique qu'il s'agit d'un accident lors de la division cellulaire survenu juste après la procréation.
- ◆ Informer de la nécessité de dépister des malformations (cardiaques et rénales) et/ou des pathologies associées éventuelles et de les prendre en charge.
- ◆ Informer de la petite taille, du risque de pathologies associées autoimmunes, ORL (risque de baisse de l'audition séquellaire d'otites à répétition), cardiovasculaires, métaboliques avec risque de surpoids et de diabète qui nécessitent des règles hygiéno-diététiques.
- ◆ Expliquer l'intérêt et les modalités de traitement hormonal pour l'induction pubertaire en cas de non démarrage pubertaire et de la poursuite du traitement hormonal substitutif en cas d'insuffisance ovarienne a priori jusqu'à l'âge physiologique de ménopause.
- ◆ Aborder les perspectives de prise en charge de la fertilité avec éventuellement le don d'ovocyte et l'adoption. Détailler les modalités de la procédure du don, insister sur le long temps d'attente possible. Les grossesses chez les femmes avec un syndrome de Turner sont à risque et contre-indiquées en cas de complications hépatique ou cardiovasculaire.
- ◆ Informer d'une intelligence normale et d'un possible profil neuropsychologique particulier avec difficultés dans certains apprentissages (se repérer dans l'espace, logicomathématique).
- ◆ Informer de l'importance d'un suivi multidisciplinaire régulier tout au long de la vie et de l'importance de l'observance des traitements.
- ◆ Proposer un soutien psychologique voire social si nécessaire.
- ◆ Proposer une prise de contact avec les associations de patientes «AGAT (Groupe Amitié Turner)» et «Turner et vous».
- ◆ Prévenir les patientes qui souhaiteraient chercher des d'informations sur Internet de l'existence d'un document sur le Syndrome de Turner à l'attention du grand public sur le site internet Orphanet ainsi que des documents disponibles sur le site internet des associations de patientes «AGAT (groupe amitié Turner)» et le site internet du Centre de Référence Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement. Les informations trouvées sur Internet sont très diverses et méritent d'être discutées et adaptées avec le médecin référent.

Conclusion de l'entretien

- Faire une synthèse en s'orientant sur la prise en charge et le suivi dans un futur proche avec programmation prochaine des examens complémentaires et d'un RDV de consultation ultérieure.
- Demander aux personnes présentes en consultation si elles ont des questions éventuelles.
- Inscrire clairement dans le dossier médical les informations données, ainsi que les documents remis afin de permettre une cohérence avec les différents professionnels de l'équipe.
- Faire une demande de prise en charge à 100%.
- En cas de suivi par un médecin non endocrinologue, il est souhaitable d'adresser la patiente à un endocrinologue au sein d'un centre de référence ou de compétence pour assurer un suivi ultérieur commun afin d'optimiser la prise en charge.
- La reprise des informations est indispensable tout au long du suivi.

Octobre 2021

Annexe 4. 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	
FSH +/- LH +/- œstradiol +/- AMH	X FSH, LH	X FSH, LH	X E2, FSH, LH, AMH	X E2, FSH, LH, AMH	X E2, FSH, LH, AMH
TSH, ± T4L		> 4 ans	X	X	X
Anticorps anti TPO		> 4 ans	X	X	X
HbA1c ± Glycémie à jeun ± Insulinémie à jeun (HOMA)			X (> 10ans)	X	X
± HGPO		Avant GH si gly et/ou HbA1c élevée	Avant GH si gly et/ou HbA1c élevée	Avant GH si gly et/ou HbA1c élevée	
ASAT, ALAT, γGT, PAL			X (> 6 ans)	X	X
IgA antitransglutaminases IgA totales		X (> 2 ans)	X	X	X Selon symptômes
Créatininémie, Microalbuminurie/créatininurie	Si malfo rénale	Si malfo rénale ou HTA	Si malfo rénale ou HTA	Si malfo rénale ou HTA	Si malfo rénale ou HTA
Cholestérol Total/HDLc/LDLc/ Triglycérides				X	X
NFS			X	X	X
25 OH vitamine D		X	X	X	X
Bilan de thrombophilie				Avant œstrogènes / OP si facteurs de risque thrombotique (chez apparenté du	Avant œstrogènes / OP si facteurs de risque thrombotique (chez

PNDS Syndrome de Turner

	Néonatal	< 6 ans	6-12 ans	12-18 ans	Adulte
				premier degré)	apparenté du premier degré)
Consultation cardiologue	X	X	X	X	X
Échographie cardiaque	X	X	X	X	X
Électrocardiogramme	X	X	X	X	X
IRM aortique et cardiaque		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				Après la puberté	X
Ostéodensitométrie				Après la puberté	X
Consultation ORL et étude audition (adaptée âge)		X	X	X	X
Consultation Ophtalmologie	Si signe d'appel	12-15 mois et 3-4 ans	si anomalie sensorielle ou motrice	si anomalie sensorielle ou motrice	si anomalie sensorielle ou motrice
Consultation dentaire ± panoramique dentaire		Si anomalie clinique	X	X	X
Consultation diététique		Si surpoids, intolérance glucidique, diabète, dyslipidémie			
Consultation psychologue ± Tests psychométriques	Parents, si nécessaire	X	X	X	X
Éducation thérapeutique	Parents, si nécessaire	X	X	X	X

Le caryotype sera refait si fait en anténatal, de même que la recherche de matériel Y.

Annexe 5. Suivi du syndrome de Turner

Suivi pédiatrique

	< 6 ans	6 à 12 ans	12 à 18 ans
Consultation endocrinologue pédiatre	/1-3 ans sans GH /6 mois sous GH	/1 ans sans GH /6 mois sous GH	/6 mois
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 Tous les 6 mois sous GH	1 fois/an Tous les 6 mois sous GH	1 fois/an Tous les 6 mois sous GH
Courbe croissance N ± Turner	1 fois/an	À chaque consultation	À chaque consultation
IGF-I	Début traitement GH / 12 mois si traitement GH	Début traitement GH / 12 mois si traitement GH	
Œstradiol, FSH, LH, AMH			Contrôle avant induction pubertaire ou 1 fois/ an en cas de puberté spontanée
Ac anti-TPO TSH, ±T4L	À partir de l'âge de 4 ans	1 fois / an Si traitement d'une hypo ou hyperthyroïdie : TSH, T4L / 3-12 mois	
HbA1C ± Glycémie ± Insulinémie à jeun		> 10 ans : 1 fois par an HbA1C /3 mois si diabète	
± HGPO	Avant traitement par GH si glycémie et/ou HbA1c élevés	HGPO avant traitement par GH si facteurs de risque et si élévation modérée de glycémie ou de HbA1c	
ASAT, ALAT, gamma-GT		> 6 ans : 6 à 10 ans : 1 fois / 2 ans > 10 ans : 1 fois / an	
IgA antitransglutaminase, IgA totales	> 2 ans : 1 fois /2 ans	1 fois /2 ans	1 fois /2 ans
Cholestérol Total / HDLc / LDLc / Triglycérides		> 10 ans : 1 fois /3-4 ans	1 fois /3-4 ans
Créatininémie, microalbuminurie /créatininurie	Si malformation rénale ou HTA		
25 OH vitamine D	/2-3 ans	/2-3 ans	/2-3 ans

PNDS Syndrome de Turner

	< 6 ans	6 à 12 ans	12 à 18 ans
Consultation cardiologue (pédiatre) 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 et cardiaque	Selon avis cardiologue	Selon avis cardiologue	
Échographie thyroïdienne	En cas de dysthyroïdie, palpation nodule et/ou goitre		
Consultation ORL et étude audition	1 fois /an si otites à répétition	Selon avis ORL avec consultation au minimum tous 5 ans en l'absence de facteurs de risque	
Consultation ophtalmologie	Dépistage systématique entre 12 et 15 mois et entre 3 et 4 ans (comme dans la population générale)	Consultation uniquement si besoin : signe d'appel, anomalie sensorielle ou motrice, suivi strabisme, suivi anomalies réfractive, suivi anomalie organique	
Consultation dermatologique	Selon symptômes		
Âge osseux	1 fois /2 à 3 ans sous GH		
Ostéodensitométrie		Contrôle en fin de croissance ou puberté	
Échographie pelvienne		Contrôle en fin de croissance ou puberté	
Consultation dentaire	Annuelle à moduler selon clinique	Annuelle à moduler Selon clinique	
Consultation diététique	Si surpoids, intolérance au glucose, diabète, dyslipidémie Supplémentation calcique et vitamine D si nécessaire		
Dépistage des troubles du comportement	Tous les ans lors de l'évaluation clinique		
Consultation psychologue ± tests psychométriques	Vers l'âge de 4 ou 5 ans (avant si signes d'appel)	Tous les 5 ans et réévaluation selon les symptômes	
Education thérapeutique	Tous les 1-2 ans		
Consultation gynécologique		Au cours de l'induction pubertaire puis /2-3 ans	

Suivi adulte

	Âge adulte
Consultation endocrinologue ± gynécologue	1 à 2 fois /an
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
Anticorps anti TPO	Ac /1 à 2 ans si Ac anti TPO négatifs
TSH	TSH / an si Ac anti TPO positifs ou si traitement par Lévothyroxine
HbA1c ± Glycémie à jeun ± insulïnémie à jeun	1 fois /an HbA1c 1 fois / 3 mois si diabète
Œstradiol, FSH, LH, AMH	1 fois / an en cas de cycles spontanés, après arrêt d'au moins 2 mois si pilule oestroprogestative
ASAT, ALAT, γGT, PAL	1 fois /an
Créatininémie, microalbuminurie/créatininurie	Fréquence selon avis néphrologique (selon malformation) Si hypertension artérielle
IgA antitransglutaminase, IgA totales	1 fois /2-3 ans ou en cas de symptomatologie évocatrice
Cholestérol (Total/HDL/ LDL) Triglycérides	1 fois /an
Consultation cardiologique + Échographie cardiaque	1 fois /5 ans si absence de cardiopathie et PA annuelle normale 1 fois /6 mois - 1 an si pathologie cardiaque connue et/ou HTA
IRM aortique et cardiaque	Selon avis cardiologique
Échographie thyroïdienne	Si dysthyroïdie / nodule palpé / goitre
Échographie pelvienne	Préconceptionnel Utile aussi en cas de saignements anormaux

PNDS Syndrome de Turner

	Âge adulte
	sous THS ou autre symptomatologie gynécologique
Consultation ORL et étude audition	Tous les 2 à 3 ans ou plus rapproché selon avis ORL
Consultation ophtalmologie	Selon symptômes
Consultation dermatologique	Selon symptômes
Consultation dentaire	Annuelle (surveiller état parodontal)
Consultation diététique	Si surpoids, intolérance glucose, diabète, dyslipidémie
Consultation psychologue et assistante sociale	Si besoin
Education thérapeutique	Tous les 1-5 ans et selon besoin
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 / 5 ans (plus fréquemment si anomalie)

Annexe 6. Fiche résumée du suivi pédiatrique (transition)

Fiche de transition, Syndrome de Turner

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

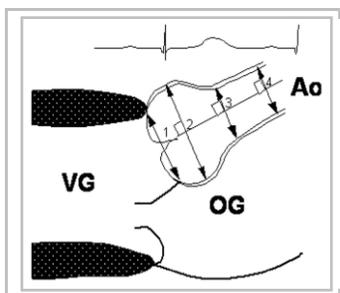
Date / Age du diagnostic :	
Circonstance(s) du diagnostic : - retard statural - autre : - retard pubertaire	Résultat du caryotype et/ou FISH gonosomes et date :
Malformation cardiaque : OUI / NON (à entourer) Si oui, préciser :	Malformation rénale : OUI / NON (à entourer) Si oui, préciser :

Croissance	Traitement par hormone de croissance : OUI / NON (à entourer) Si oui : -Date de début : - Date de fin : Dernière évaluation taille et poids :	Puberté	Début de puberté spontanée : OUI / NON Traitement d'induction pubertaire : OUI / NON Si oui : Date de début : Traitement actuel : Dernière ostéodensitométrie : Date : Z score rachis lombaire :
------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Suivi cardiologique	Dernier examen réalisé : Échographie / IRM (à entourer) - Date de l'examen : - Résultat : Pathologie au cours du suivi : OUI / NON Si oui : - Diagnostic : - Age au diagnostic : - Traitement actuel :	Bilan lipidique	Date du dernier bilan : Résultat : normal : OUI / NON - (CT : g/l ou mmol/l - HDLc : g/l ou mmol/l - LDLc : g/l ou mmol/l - TG : g/l ou mmol/l) Pathologie au cours du suivi : OUI / NON Si oui : - Diagnostic : - Age au diagnostic : - Traitement actuel :
Bilan thyroïdien	Dernier bilan datant du : TSH = T4= Anticorps anti-thyroperoxydase = Pathologie au cours du suivi : OUI / NON Si oui : - Diagnostic : - Age au diagnostic : - Traitement actuel :	Bilan hépatique	Date du dernier bilan : Résultat : normal : OUI / NON - (ASAT - ALAT - GGT - PAL - Bili T/C) Pathologie au cours du suivi : OUI / NON Si oui : - Diagnostic ou anomalie retrouvée : - Age au diagnostic : - Traitement actuel :
Maladie cœliaque	Date du dernier bilan : Résultat : normal ou non - Ig A anti transglutaminases : - IgA totaux : Pathologie au cours du suivi : OUI / NON Si oui : - Age au diagnostic : - Régime d'éviction :	Consultation ORL	Date de la dernière consultation ORL : Résultats : Pathologie au cours du suivi : OUI / NON Si oui : - Diagnostic : - Age au diagnostic : - Traitement actuel :
Métabolisme glucidique	Résultat et date du dernier bilan : HbA1c : % Pathologie au cours du suivi : OUI / NON Si oui : - Diagnostic : - Age au diagnostic : - Traitement actuel :	Suivi neuro-psychologique / Niveau d'étude	Évaluations réalisées : OUI / NON Dates de leurs réalisations et données importantes à communiquer : Scolarité / niveau d'étude en cours / insertion professionnelle :

Autres informations à communiquer :

Annexe 7. 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 de défaut d'échogénicité ou de non-visualisation de l'aorte dans son ensemble, faire une **IRM aortique**, dont l'indication de prescription pourra être laissé au choix du cardiologue spécialiste.

Prendre les normes citées dans le consensus de 2017 ([Gravholt et col.](#)):

- [Roman et col.](#), normes rapportées à la surface corporelle et l'âge dans la population générale.
- [Quezada et col.](#) chez les patientes avec syndrome de Turner.

En pratique, il est souhaitable de recourir à un avis médico-chirurgical spécialisé en cas de **calibre aortique anormal**.

Annexe 8. Fiche de suivi cardiologique

Aorte et syndrome de Turner

NOM :	Poids (Kg):
PRENOM :	Taille (cm) :
Date de naissance :	Surface corporelle (m ²) :
Age :	

Cardiologue : Dr

Date de l'examen :

INFORMATIONS CARDIOLOGIQUES DE LA PATIENTE

- | | | |
|-----------------------------------|-------------|------------------------------------------|
| * Bicuspidie Aortique | • NON • OUI | Indéterminé |
| Insuffisance Aortique | • NON • OUI | Minime/modérée/moyenne/importante |
| Rétrécissement Aortique | • NON • OUI | Surface Aortique : ...cm /m ² |
| Peu/modérément/moyennement/serrée | | Gradient Moyen : ...mmHg |
| * Coarctation Aortique | • NON • OUI | |
| Élongation arc transverse | • NON • OUI | |
| * Insuffisance Mitrale | • NON • OUI | Minime/modérée/moyenne/importante |
| Rétrécissement Mitral | • NON • OUI | Peu/modérément/moyennement/serré |
| * Anomalies malformatives | • NON • OUI | Préciser : |
| * Antécédent de chirurgie | • NON • OUI | Préciser : |

IMAGERIE DE L'AORTE

AORTE	Mesure (mm)	AORTE	Mesure (mm)
1-Anneau aortique	...	Crosse	...
2-Sinus de Valsalva	...	Proximale descendante	...
3-Jonction Sino-Tubulaire	...	Thoracique descendante	...
4-Aorte ascendante	...	Abdominale	...

Mesures réalisées selon les recommandations de l'American Society of Cardiology (bord d'attaque à bord d'attaque, en incluant la paroi antérieure et excluant la paroi postérieure). Coupe parasternale gauche grand axe (perpendiculairement au grand axe de l'aorte, en fin de diastole et en moyennant sur au moins 3 cycles).

CONCLUSION du cardiologue:

.....

Conduite à tenir :

Prochain RV de consultation cardiovasculaire souhaité dans :

.....

Prochaine imagerie cardiovasculaire souhaitée dans :

.....

Par : Échographie • IRM aortique

Nécessité d'une antibioprophylaxie péri-opératoire si valvulopathie NON • OUI

CUMUL DES MESURES AORTIQUES :

Suivi du diamètre Aortique		20...	20...	20...	20...	20...
Poids /Taille	(Kg)/(cm)	.../...	.../...	.../...	.../...	.../...
Surface corporelle <i>selon Dubois & Dubois</i>	(m2)					
1- Anneau	ECHO					
	IRM					
2-Valsalva	ECHO					
	IRM					
3-Jonction	ECHO					
	IRM					
4-Ao. Ascendante	ECHO					
	IRM					
5-Crosse aortique	ECHO					
	IRM					
Indexation (mm/m2)	ECHO					
	IRM					

SUIVI cardiologique rapproché si le plus grand diamètre de l'aorte ascendante est :

- 2cm/m² (Matura LN, Circulation 2007;116 :1663)
- ou 2,1cm/m² (Roman MJ, Am J Cardiol, 1989)

AVIS chirurgical spécialisé si le plus grand diamètre de l'aorte ascendante est > 2,5 cm/m²

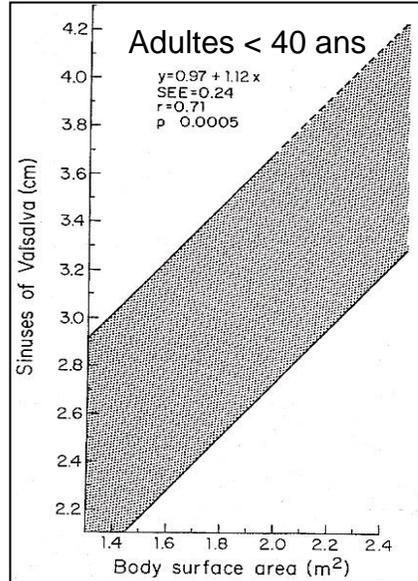
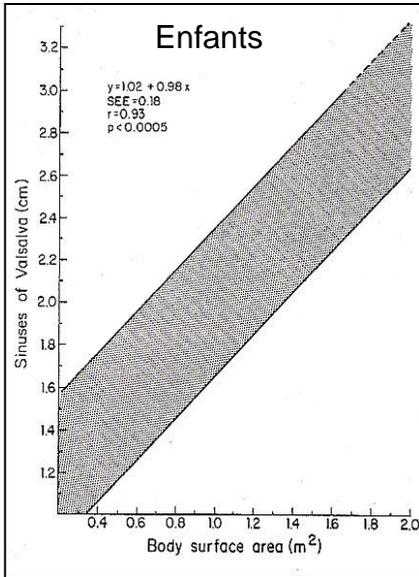
-Calcul de la surface corporelle selon Dubois (Matura LN, Circulation 2007;116 :1663):
 $SC = 0,007184 \times T^{\text{puissance } 0,725} \times P^{\text{puissance } 0,425}$ SC (m²) -T (cm) -P (Kg)

ou simplifié si <30 Kg (pédiatrie) :
 $SC = (4 \times P + 7) / (P + 90)$

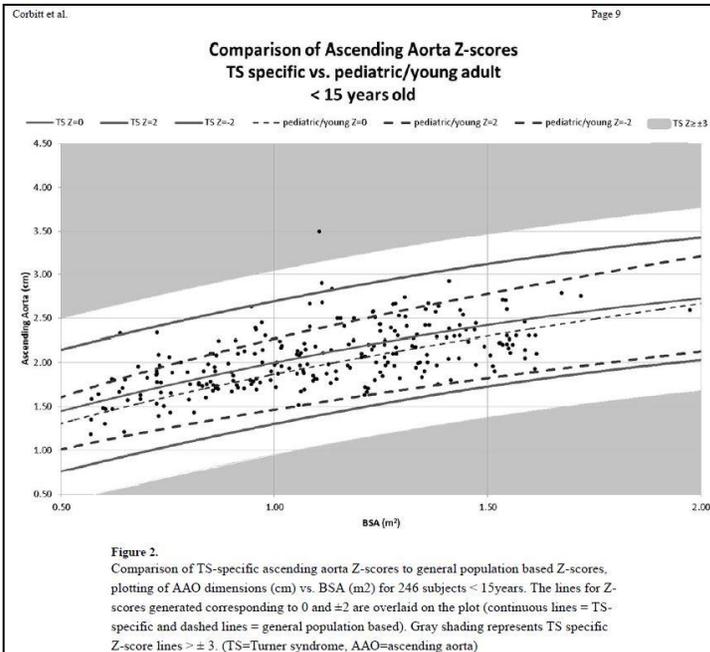
ANNEXE 6 (1):

RELATION AORTE / SURFACE CORPORELLES

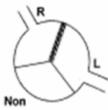
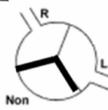
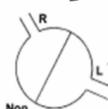
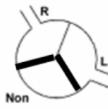
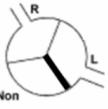
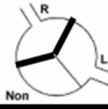
Par rapport à la population générale ([Roman et col. 1989](#)):



Par rapport à la population avec un syndrome de Turner ([Corbitt et col. 2018](#))



ANNEXE 7:

TYPE DE BICUSPIDIE AORTIQUE					
Morphologie basée sur la coupe parasternale petit axe					
<i>Raphé visualisé</i>					
OUI «pseudo bicuspidé»			NON «vraiment bicuspidé»		
<i>Raphé = 1</i>		<i>Raphé = 2</i>			
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Fusion: Droite-Gauche				Gauche - Droite	Antero- Postérieur
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fusion: Droite-NC					
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		
Fusion: Gauche-NC					
Cocher la case correspondante					

Annexe 10. Traitement œstroprogestatif substitutif

Indication pubertaire	À quel moment ?	Médicaments
Œstrogènes	Vers l'âge de 11 ou 12 ans (AO autour de 11 ans)	17-bêta-œstradiol : 0,2 mg/j <i>(soit 0,5 mg 1 jour/2) soit per os soit au mieux transcutané : gel percutané ou ¼ de patch à 25µg/24H à mettre 10-12h la nuit</i>
	Après 12 à 24 mois	17-bêta-œstradiol : 0,5 mg/j per os ou mieux par voie transcutanée en gel percutané ou ½ patch à 25µg/24h sur 10-12 heures la nuit
	Puis lorsque vitesse de croissance < 2 cm/an : augmentation progressive ou directe des doses	Augmentation des doses de 17-bêta-œstradiol jusqu'à 2 mg/j per os ou en gel (1 à 1.5 mg/jour) ou par patch à 50-75 µg/24h soit 2 patchs par semaine en voie transcutanée
+ progestérone/ Progestatifs (*)	À débiter pour certains quand la dose d'œstradiol atteint 0,8 à 1 mg/j ou en cas de métrorragies	Minimum 12 jours par mois si traitement oestrogénique discontinu et 14 jours par mois ou chaque jour si traitement continu
	Ou association d'œstroprogestatifs (**) non contraceptive ou contraceptive	<i>Per os</i> : dose substitutive

(*) Progestatifs

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

Schéma séquentiel discontinu (hémorragies de privation en fin de mois)

17-bêta-Oestradiol 2 mg/j par voie orale ou 1 à 1,5 mg /j gel percutané 0,1%, (ou 50-75 µg /j patch) par voie transcutanée de J1 à J25

- + Progesterone micronisée 200 mg 1 cp/j de J14 à J25 (12 jours)
ou dydrogestérone 2 cp/j de J14 à J25 (12 jours)

Schéma séquentiel continu (hémorragies de privation en début de mois)

17-bêta-Oestradiol 2 mg/j voie orale ou gel percutané 1-1.5 mg/jour ou patch à 50-75 µg /24h en continu

- + Progesterone micronisée 200 mg 1 cp/j les 14 derniers jours du mois
ou dydrogestérone 2 cp/j les 14 derniers jours du mois

Schéma continu (pas d'hémorragie de privation)

17-bêta-Oestradiol 2 mg/j voie orale ou gel percutané 1-1.5 mg/jour ou patch à 50-75 µg /24h en continu

- + Progesterone micronisée 100 mg 1 cp/j en continu
ou dydrogestérone 1 cp/j en continu

() Œstro-progestatifs non contraceptifs**

œstradiol 2mg -dydrogestérone 10mg (14 jours) : 1 cp/j tous les 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 ou à changer la voie d'administration pour la voie orale, après avoir éliminé une non-adhérence au traitement. 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 ($\leq 0,5$ 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, voire un traitement oestroprogestatif pourra être prescrit d'emblée selon le développement mammaire (par exemple 17-bêta-oestradiol 1mg et dydrogestérone 5 mg 14 jours par mois pendant 3 à 6 mois) en fonction de l'imprégnation oestrogénique clinique et sur l'échographie utérine.

[Lien vers Hormonothérapie substitutive](#)

Liste des œstroprogestatifs actuellement disponibles et recommandés en France.

Traitements œstrogéniques	Doses disponibles	Posologie initiale pour l'induction de puberté	Posologie adulte	Remarques
Patchs transdermiques		3-7 µg /jour, correspondant à 1/8 à ¼ de patch à 25 ug à mettre sur 10 à 12 heures la nuit	25-100 µg /jour, correspondant à 1 patch de 25-100 µg/jour à changer 1 à 2 fois /semaine	
Vivelledot®	25, 37.5, 50, 75, 100 µg /24 h	x	x	2 / semaine
Thais®	25, 50 ug /24 h	x	x	2 / semaine
Oesclim®	25, 37.5, 50 ug /24 h	x	x	2 / semaine
Thaissept®	25, 50 ug/24h	x	x	1 / semaine
Dermestril®	25, 50, 100 ug/24h	x	x	2 / semaine
Dermestril SEPTEM®	25, 50, 75 ug/24h	x	x	1 / semaine
Femsept®	50, 75, 100 µg /24h		x	1 / semaine
Estrapatch®	40, 60, 80 µg /24h		x	2 / semaine
Gels percutanés		0,5 mg 1 jour sur 2	1 à 2 mg / jour	
Estreva gel 0.1 %®	0.5 mg / pression	x	x	
Delidose sachets®	0.5 - 1 mg / sachet-dose	x	x	Sachet à reconstituer
Oestrodose 0.06%®	0.75 mg/pression		x	
Traitements oraux			1 à 2 mg / jour	
Estrofem®	1-2 mg		x	
Oromone®	1-2 mg		x	
Provames®	1-2 mg		x	
Progynova®	1-2 mg		x	

Dose initiale pour induire la puberté : 1/10 ° de la dose adulte

Équivalences :

25 µg Ethinylestradiol - 2 mg 17 beta œstradiol per os - 1,5 mg percutané – 50-75 µg transdermique

Introduction des progestatifs après les premiers saignements ou après 2 à 3 ans d'œstrogénothérapie.

PNDS Syndrome de Turner

Traitements progestatifs	Doses disponibles	Posologie : 100 mg si traitement continu 200 mg si traitement séquentiel (12-14 jours par mois)	Remarques
Progestérone Biogaran®	100, 200 mg	x	Voie orale (rarement vaginale)
Progestérone Mylan®	100 mg	x	Voie orale (rarement vaginale)
Progestérone Sandoz®	100 mg	x	Voie orale (rarement vaginale)
Progesterone micronisée (Utrogestan®)	100-200 mg	x	Voie orale (rarement vaginale)
Progestan®	100-200 mg	x	Voie orale (rarement vaginale)
Estima®	100-200 mg	x	Voie orale (rarement vaginale)
Dydrogestérone (Duphaston®)	10 mg	1 à 2 comprimés 12 à 14 jours par mois ou en continu	Voie orale
Traitements combinés séquentiels (avec saignement)	Doses disponibles	Posologie	Remarques
Femseptcombi®	50 ug d'estradiol / 10 ug de lévonorgestrel /24h	1 patch par semaine en continu	Patch
Climaston®	Estradiol / dydrogestérone 1/10 ou 2/10 mg	1 comprimé par jour en continu	28 comprimés oraux
Novofemme®	1 mg d'estradiol + acétate de noréthistérone	1 comprimé par jour en continu	28 comprimés oraux
Trisequens®	2/2/1 mg d'estradiol + acétate de	1 comprimé par jour en continu	28 comprimés oraux

PNDS Syndrome de Turner

	noréthistérone		
Traitements combinés continus (pas de saignements)	Doses disponibles	Posologie	Remarques
Femseptevo®	50 ug d'estradiol / 7 ug de lévonorgestrel /24h	1 patch par semaine en continu	Patch
Climaston®	Estradiol/dydrogestérone 0.5/2.5 ou 1/5	1 comprimé par jour en continu	28 comprimés oraux
Activelle®	1 mg d'estradiol + NETA	1 comprimé par jour en continu	28 comprimés oraux
Angeliq®	1 mg/2 mg estradiol + drospirénone	1 comprimé par jour en continu	28 comprimés oraux
Duova 1/2.5 – 1/5®	Valérate d'estradiol + acétate de médroxyprogestérone	1 comprimé par jour en continu	28 comprimés oraux
Kliogest®	2 mg d'estradiol + acétate de noréthistérone	1 comprimé par jour en continu	28 comprimés oraux

NB : Climène® et Divina® ne sont pas actuellement recommandés en raison de la présence d'acétate de cyprotérone / médroxyprogestérone.

Annexe 11. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Juliane Léger et le D^r Elodie Fiot, Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement, hôpital Robert-Debré, Paris.

Rédacteurs

- *Endocrinologues pédiatres*

Pr Juliane Léger, Pr Jean-Claude Carel, Dr Gianpaolo De Filippo, Dr Elodie Fiot (AP-HP. Hôpital Robert-Debré)

Pr Michel Polak, D^r Dinane Samara-Boustani (AP-HP. Hôpital Necker)

Pr Irène Netchine, Dr Muriel Houang (AP-HP. Hôpital Trousseau)

- *Endocrinologues adultes*

Pr Sophie Christin-Maitre, D^r Bruno Donadille, Dr Nathalie Bourcigaux (AP-HP. Hôpital Saint-Antoine)

Pr Philippe Touraine, Pr Anne Bachelot (AP-HP. Hôpital Pitié-Salpêtrière)

- *Gynécologues*

Dr Clémence Delcour (AP-HP. Hôpital Robert-Debré)

Dr Sabrina Da Costa (AP-HP. Hôpital Necker)

- *Assistante de rédaction*

Mme Bertille Alauze, chargée de mission (AP-HP. Hôpital Robert-Debré)

Groupe de travail multidisciplinaire

- *Cardiologue pédiatre*

Dr Constance Beyler (AP-HP. Hôpital Robert Debré)

- *Cardiologues adultes*

D^r Laurence Iserin (AP-HP. Hôpital Européen Georges Pompidou), Pr Ariel Cohen, Dr Stéphane Ederhy (AP-HP. Hôpital Saint-Antoine)

- *Néphrologue pédiatre*

Dr Claire Dossier (AP-HP. Hôpital Robert-Debré)

- *Gastro-entérologue pédiatre*

Pr Jérôme Viala, Dr Hélène Lengliné (AP-HP. Hôpital Robert-Debré)

- *Hépatologues*

Pr Dominique Roulot (AP-HP. Hôpital Avicenne)
Dr Armelle Pujol-Robert (AP-HP. Hôpital Saint Antoine)

- *ORL*

Dr Emilie Bois (AP-HP. Hôpital Robert-Debré)

- *Ophthalmologiste*

Dr Emmanuel Bui Quoc (AP-HP. Hôpital Robert-Debré)

- *Dermatologue*

Dr Emmanuelle Bourrat (AP-HP. Hôpital Saint-Louis, Hôpital Robert-Debré)

- *Chirurgien Dentiste*

Pr Catherine Chaussain (AP-HP. Hôpital Bretonneau)

- *Radiologue*

Dr Monique Elmaleh (AP-HP. Hôpital Robert-Debré)

- *Rhumatologue*

Pr Martine Cohen-Solal (AP-HP. Hôpital Lariboisière)

Groupe de relecture

Dr Elise Bismuth, diabétologue
pédiatre, Paris

Dr Lise Duranteau, endocrinologue-
gynécologue, Paris

Dr Claire Bouvattier, endocrinologue
pédiatre, Paris

Pr Régis Coutant, endocrinologue
pédiatre, Angers

Pr Michael Grynberg, gynécologue
obstétricien, Clamart

Pr Florence Eustache, biologiste de la
reproduction, Jean-Verdier

Pr Nathalie Chabbert Buffet,
Endocrinologue Médecin de la
Reproduction, Tenon

Pr Rachel Reynaud, endocrinologue
pédiatre, Marseille

Dr Vanessa Vautier, endocrinologue,
pédiatre, Bordeaux

Dr Valérie Bernard, endocrinologue,
Bordeaux

Dr Aude Brac, endocrinologue, Lyon

Pr Igor Tauveron, endocrinologue,
Clermont Ferrand

Pr Yves Reznik, endocrinologue,
Caen

Dr Claire Gourbesville,
endocrinologue, Caen

Dr Patricia Bretones, endocrinologue
pédiatre, Lyon

Dr Christine Lefevre, endocrinologue
pédiatre, Lille

Pr Véronique Kerlan, endocrinologue,
Brest

D^r Françoise Lorenzini,
endocrinologue, Toulouse

P^r Sylvie Manouvrier, généticien, Lille

D^r Catherine Pienkowski,
gynécologue pédiatre, Toulouse

P^r Maithé Tauber, endocrinologue
pédiatre, Toulouse

Pr Jean-Pierre Siffroi, cytogénéticien,
Paris

Pr Anne-Claude Tabet,
cytogénéticienne, Paris

Dr Frederique Albarel,
endocrinologue, Marseille

Pr Philippe Chanson, endocrinologue,
Paris

Dr Georges Gelwane, pédiatre, Paris

Mme Lydie Gautheret, infirmière
d'éducation, Paris

Mme Charlotte Lebrun, psychologue,
Paris

Mme Karinne Gueniche, psychologue
clinicienne, Paris

Mme Carina Jorgensen, psychologue,
Paris

M^{me} Marguerite de Warren, présidente de l'Association des Groupes Amitiés
Turner (AGAT).

Mr Sébastien Wambre, président de l'association Turner et vous.

M^{me} Béatrice Demaret, présidente de l'Association Grandir.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du (des) centre(s) de référence.

Annexe 12. Coordonnées

Filières de Santé

Filière FIRENDO

Filière Maladies Rares Endocriniennes en France :
<http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>

Filière de Santé Européenne

European Reference Network on Rare Endocrine Condition (EndoERN):
<https://endo-ern.eu/>

Centres de référence (CRMR) et de compétence (CCMR)

Centre de référence des maladies endocriniennes de la croissance et du développement (Coordonnateur Pr Juliane Léger)

- CRMR coordonnateur

Pr Juliane Léger, Pr Jean-Claude Carel, Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, AP-HP Nord, Université de Paris, Hôpital Universitaire Robert Debré, 49 Bd Sérurier, 75019 Paris, Tél : 01 40 03 53 03

- CRMRs constitutifs

Pr Michel Polak, Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, AP-HP, Université de Paris, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, 147 rue de Sevres, 75015. Paris, Tel : 01 44 49 48 02

Pr Irène Netchine, Endocrinologie Pédiatrique-Explorations fonctionnelles, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Trousseau, Rue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, Tel : 01 44 73 66 31

Pr Sophie Christin-Maitre, Service d'Endocrinologie, diabétologie et médecine de la reproduction, AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital Saint Antoine, Rue du Fg Saint Antoine, 75012. Paris, Tel : 01 49 28 24 10

Pr Philippe Touraine, Service d'Endocrinologie et médecine de la reproduction, AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, 83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris, Tel : 01 42 16 02 12

- CCMRs

- AP-HP, site Cochin, Jérôme Bertherat (endocrinologue adulte)
- CHU Amiens, Karine Braun (endocrinologue pédiatre), Rachel Dessailoud (endocrinologue adulte)
- CHU Angers, Régis Coutant (endocrinologue pédiatre), Patrice Rodien (endocrinologue adulte),
- CHU Besançon, Brigitte Mignot (endocrinologue pédiatre), Franck Schillo (endocrinologue adulte)
- CHU Brest, Karine Bourdet (endocrinologue pédiatre), Véronique Kerlan (endocrinologue adulte),
- CHU Caen, Virginie Ribault (endocrinologue pédiatre), Yves Reznik (endocrinologue adulte),
- CHU Clermont-Ferrand, Helene Malpuech-Rouffet (endocrinologue pédiatre), Igor Tauveron (endocrinologue adulte)
- CHU Dijon, Candace Bensignor (endocrinologue pédiatre), Bruno Vergès (endocrinologue adulte),
- CHU Grenoble, Clementine Dupuis (endocrinologue pédiatre), Olivier Chabre (endocrinologue adulte),
- CHU Limoges, Anne Lienhardt (endocrinologue pédiatre), Marie-Pierre Teissier (endocrinologue adulte)
- CHU Marseille, Rachel Reynaud (endocrinologue pédiatre), Thierry Brue (endocrinologue adulte)
- CHU Montpellier, Françoise Paris (endocrinologue pédiatre), Eric Renard (endocrinologue adulte),
- CHU Nancy, Emeline Renard (endocrinologue pédiatre), Eva Feigerlova (endocrinologue adulte)
- CHU Nantes, Sabine Baron (endocrinologue pédiatre), Delphine Drui (endocrinologue adulte)
- CHU Nice, Marie Hoflack (endocrinologue pédiatre), Nicolas Chevalier (endocrinologue adulte)
- CHU Reims, Pierre François Souchon (endocrinologue pédiatre), Brigitte Delemer (endocrinologue adulte),
- CHU Rennes, Sylvie Nivot-Adamiak (endocrinologue pédiatre), Isabelle Guilhem (endocrinologue adulte)
- CHU Réunion (Saint Pierre), Laure Houdon (endocrinologue pédiatre)
- CHU Rouen, Mireille Castanet (endocrinologue pédiatre), Hervé Lefebvre (endocrinologue adulte)
- CHU Saint-Etienne, Odile Richard (endocrinologue pédiatre), Natacha Germain (endocrinologue adulte)
- CHU Strasbourg, Sylvie Soskin (endocrinologue pédiatre), Nathalie Jeandidier (endocrinologue adulte),
- CHU Toulouse, Tauber (endocrinologue pédiatre), Philippe Caron, Marie-Thérèse (endocrinologue adulte)
- CHU Tours, Myriam Bouillo (endocrinologue pédiatre), Peggy renoult-Pierre (endocrinologue adulte)

Autres CRMRS de la filière FIRENDO

Centre de référence des pathologies gynécologiques rares (PGR)

Centre de référence des pathologies gynécologiques rares :

<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/pgr/#1550156126339-60b4f0f6-0e8f>

Centre de référence du développement génital du fœtus à l'adulte (DEVGEN)

Centre de référence du développement génital du fœtus à l'adulte :

<https://www.developpement-genital.org/centres-de-competences/>

Associations de patients

Association AGAT

Crée à l'initiative d'un groupe de parents, A.G.A.T (Association des Groupes Amitié Turner) poursuit plusieurs buts : regrouper les personnes ayant un syndrome de Turner, développer l'information, soutenir les jeunes filles, accompagner, aider dans la mesure du possible la recherche médicale, agir collectivement.

Site web : www.agat-turner.org

Mail de l'association : association_agatts@yahoo.fr

Association Turner et vous

En favorisant la rencontre, le partage d'activités communes entre membres de l'association, en agissant au quotidien autour des turnerien(ne)s mais aussi en produisant des supports ludiques et compréhensifs pour tous, l'association Turner et vous a pour but de permettre une meilleure compréhension du syndrome par les personnes atteintes par le syndrome et ceux qui en partagent le quotidien.

Site web : www.turneretvous.org

Mail de l'association : contact@turneretvous.org

Autres ressources

- Association Grandir : <https://www.grandir.asso.fr/>
- Orphanet abstract : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=881
- Alliance Maladies Rares Alliance maladies rares : <https://www.alliance-maladiesrares.org>
- Maladies Rares Info Service : <https://www.maladiesraresinfo.org/>
- Tous à l'Ecole : <https://www.tousalecole.fr/>

Références

1. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70.
2. Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, et al. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child.* 2005;90(3):267-8.
3. Bernard V, Donadille B, Le Poulennec T, Nedelcu M, Martinerie L, Christin-Maitre S. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Transition of care for young adult patients with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(1):R1-R7.
4. Fiot E, Zenaty D, Boizeau P, Haignere J, Santos SD, Leger J, et al. X-chromosome gene dosage as a determinant of impaired pre and postnatal growth and adult height in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(3):X1.
5. Lin AE, Prakash SK, Andersen NH, Viuff MH, Levitsky LL, Rivera-Davila M, et al. Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years. *Am J Med Genet A.* 2019;179(10):1987-2033.
6. Li P, Cheng F, Xiu L. Height outcome of the recombinant human growth hormone treatment in Turner syndrome: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2018;7(4):573-83.
7. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Leger 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.
8. Ranke MB, Lindberg A, Ferrandez Longas A, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Dunger D, et al. Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: analysis of 987 patients from KIGS. *Pediatr Res.* 2007;61(1):105-10.
9. Gault EJ, Cole TJ, Casey S, Hindmarsh PC, Betts P, Dunger DB, et al. Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner syndrome: final analysis of the UK randomised placebo-controlled trial. *Arch Dis Child.* 2021;106(1):74-6.
10. Lanes R, Lindberg A, Carlsson M, Chrysis D, Aydin F, Camacho-Hubner C, et al. Near Adult Height in Girls with Turner Syndrome Treated with Growth Hormone Following Either Induced or Spontaneous Puberty. *J Pediatr.* 2019;212:172-9 e1.
11. Quigley CA, Fechner PY, Geffner ME, Eugster EA, Ross JL, Habiby RL, et al. Prevention of Growth Failure in Turner Syndrome: Long-Term Results of Early Growth Hormone Treatment in the "Toddler Turner" Cohort. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(1-2):18-35.

12. Child CJ, Zimmermann AG, Chrousos GP, Cummings E, Deal CL, Hasegawa T, et al. Safety Outcomes During Pediatric GH Therapy: Final Results From the Prospective GeNeSIS Observational Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):379-89.
13. 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.
14. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):167-77.
15. Davenport ML, Roush J, Liu C, Zagar AJ, Eugster E, Travers S, et al. Growth hormone treatment does not affect incidences of middle ear disease or hearing loss in infants and toddlers with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(1):23-32.
16. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Butler G, Carel JC, Cianfarani S, et al. Risk of Meningioma in European Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: Results From the SAGhE Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(3):658-64.
17. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgstrom B, Butler G, Carel JC, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1661-72.
18. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perriere A, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31(4):782-8.
19. Donaldson M, Kristrom B, Ankarberg-Lindgren C, Verlinde S, van Alfen-van der Velden J, Gawlik A, et al. Optimal Pubertal Induction in Girls with Turner Syndrome Using Either Oral or Transdermal Estradiol: A Proposed Modern Strategy. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(3):153-63.
20. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, et al. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1790-803.
21. Zaiem F, Alahdab F, Al Nofal A, Murad MH, Javed A. Oral Versus Transdermal Estrogen in Turner Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2017;23(4):408-21.
22. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, et al. Metabolic effects of oral versus transdermal 17beta-estradiol (E(2)): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2716-24.
23. Bondy CA, Turner Syndrome Study G. 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.
24. Folsom LJ, Slaven JE, Nabhan ZM, Eugster EA. Characterization of Spontaneous and Induced Puberty in Girls with Turner Syndrome. *Endocr Pract.* 2017;23(7):768-74.

25. Cameron-Pimblett A, Davies MC, Burt E, Talaulikar VS, La Rosa C, King TFJ, et al. Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2820-6.
26. Christ JP, Gunning MN, Palla G, Eijkemans MJC, Lambalk CB, Laven JSE, et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2018;109(4):594-600 e1.
27. Viuff MH, Berglund A, Juul S, Andersen NH, Stochholm K, Gravholt CH. Sex Hormone Replacement Therapy in Turner Syndrome: Impact on Morbidity and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(2).
28. Roulot D, Degott C, Chazouilleres O, Oberti F, Cales P, Carbonell N, et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology.* 2004;39(1):239-47.
29. Cadoret F, Parinaud J, Bettiol C, Pienkowski C, Letur H, Ohl J, et al. Pregnancy outcome in Turner syndrome: A French multi-center study after the 2009 guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;229:20-5.
30. Chevalier N, Letur H, Lelannou D, Ohl J, Cornet D, Chalas-Boissonnas C, et al. Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):E260-7.
31. Donadille B, Bernard V, Christin-Maitre S. How can we make pregnancy safe for women with Turner syndrome? *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(1):100-7.
32. Chalas Boissonnas C, Davy C, Marszalek A, Duranteau L, de Ziegler D, Wolf JP, et al. Cardiovascular findings in women suffering from Turner syndrome requesting oocyte donation. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2754-62.
33. Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, Zhou J, Sheth P, Shah K, et al. Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. *J Autoimmun.* 2012;38(4):315-21.
34. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(2):205-10.
35. Marild K, Stordal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner Syndrome and Celiac Disease: A Case-Control Study. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20152232.
36. Wegiel M, Antosz A, Gieburowska J, Szeliga K, Hankus M, Grzybowska-Chlebowczyk U, et al. Autoimmunity Predisposition in Girls With Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:511.
37. Wasniewska M, Salerno M, Corrias A, Mazzanti L, Matarazzo P, Corica D, et al. The Evolution of Thyroid Function after Presenting with Hashimoto Thyroiditis Is Different between Initially Euthyroid Girls with and Those without Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):403-9.

38. Ibarra-Gasparini D, Altieri P, Scarano E, Perri A, Morselli-Labate AM, Pagotto U, et al. New insights on diabetes in Turner syndrome: results from an observational study in adulthood. *Endocrine*. 2018;59(3):651-60.
39. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome--integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev*. 2012;33(5):677-714.
40. Corbitt H, Gutierrez J, Silberbach M, Maslen CL. The genetic basis of Turner syndrome aortopathy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(1):117-25.
41. Bondy C, Bakalov VK, Cheng C, Olivieri L, Rosing DR, Arai AE. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *J Med Genet*. 2013;50(10):662-5.
42. Kim HK, Gottliebson W, Hor K, Backeljauw P, Gutmark-Little I, Salisbury SR, et al. Cardiovascular anomalies in Turner syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a pediatric and young adult population. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(2):454-60.
43. Mortensen KH, Hjerrild BE, Andersen NH, Sorensen KE, Horlyck A, Pedersen EM, et al. Abnormalities of the major intrathoracic arteries in Turner syndrome as revealed by magnetic resonance imaging. *Cardiol Young*. 2010;20(2):191-200.
44. Subramaniam DR, Stoddard WA, Mortensen KH, Ringgaard S, Trolle C, Gravholt CH, et al. Continuous measurement of aortic dimensions in Turner syndrome: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):20.
45. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, United Kingdom Clinical Cytogenetics G. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4735-42.
46. Fuchs MM, Attenhofer Jost C, Babovic-Vuksanovic D, Connolly HM, Egbe A. Long-Term Outcomes in Patients With Turner Syndrome: A 68-Year Follow-Up. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e011501.
47. Thunstrom S, Krantz E, Thunstrom E, Hanson C, Bryman I, Landin-Wilhelmsen K. Incidence of Aortic Dissection in Turner Syndrome. *Circulation*. 2019;139(24):2802-4.
48. Duijnhouwer AL, Bons LR, Timmers H, van Kimmenade RRL, Snoeren M, Timmermans J, et al. Aortic dilatation and outcome in women with Turner syndrome. *Heart*. 2019;105(9):693-700.
49. Donadille B, Tuffet S, Cholet C, Nedelcu M, Bourcigaux N, Iserin L, et al. Prevalence and progression of aortic dilatation in adult patients with Turner syndrome: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):463-70.
50. Mortensen KH, Wen J, Erlandsen M, Trolle C, Ringgaard S, Gutmark EJ, et al. Aortic growth rates are not increased in Turner syndrome-a prospective CMR study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(10):1164-70.

51. Silberbach M, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, Braverman AC, Brown N, Collins RT, et al. Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(10):e000048.
52. Viuff MH, Trolle C, Wen J, Jensen JM, Norgaard BL, Gutmark EJ, et al. Coronary artery anomalies in Turner Syndrome. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10(6):480-4.
53. Wen J, Trolle C, Viuff MH, Ringgaard S, Laugesen E, Gutmark EJ, et al. Impaired aortic distensibility and elevated central blood pressure in Turner Syndrome: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):80.
54. De Groote K, Demulier L, De Backer J, De Wolf D, De Schepper J, T'Sjoen G, et al. Arterial hypertension in Turner syndrome: a review of the literature and a practical approach for diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2015;33(7):1342-51.
55. Sandahl K, Wen J, Erlandsen M, Andersen NH, Gravholt CH. Natural History of Hypertension in Turner Syndrome During a 12-Year Pragmatic Interventional Study. *Hypertension.* 2020;76(5):1608-15.
56. Los E, Quezada E, Chen Z, Lapidus J, Silberbach M. Pilot Study of Blood Pressure in Girls With Turner Syndrome: An Awareness Gap, Clinical Associations, and New Hypotheses. *Hypertension.* 2016;68(1):133-6.
57. Brun S, Berglund A, Mortensen KH, Hjerrild BE, Hansen KW, Andersen NH, et al. Blood pressure, sympathovagal tone, exercise capacity and metabolic status are linked in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(1):148-55.
58. Noordman ID, Duijnhouwer AL, Coert M, Bos M, Kempers M, Timmers H, et al. No QTc Prolongation in Girls and Women with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11).
59. Quezada E, Lapidus J, Shaughnessy R, Chen Z, Silberbach M. Aortic dimensions in Turner syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(11):2527-32.
60. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol.* 1989;64(8):507-12.
61. Pater CM, Gutmark-Little I, Tretter JT, Martin LJ, Backeljauw P, Brown NM. Clinical characteristics and rate of dilatation in Turner syndrome patients treated for aortic dilatation. *Am J Med Genet A.* 2021;185(1):141-9.
62. Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, Donadille B, Felten ML, Gaxotte V, et al. Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(1):18-24.
63. Grewal J, Valente AM, Egbe AC, Wu FM, Krieger EV, Sybert VP, et al. Cardiovascular outcomes of pregnancy in Turner syndrome. *Heart.* 2021;107(1):61-6.

64. Calanchini M, Aye CYL, Orchard E, Baker K, Child T, Fabbri A, et al. Fertility issues and pregnancy outcomes in Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2020;114(1):144-54.
65. Fiot E, Zenaty D, Boizeau P, Haignere J, Dos Santos S, Leger J, et al. X chromosome gene dosage as a determinant of congenital malformations and of age-related comorbidity risk in patients with Turner syndrome, from childhood to early adulthood. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):397-406.
66. King KA, Makishima T, Zalewski CK, Bakalov VK, Griffith AJ, Bondy CA, et al. Analysis of auditory phenotype and karyotype in 200 females with Turner syndrome. *Ear Hear*. 2007;28(6):831-41.
67. Bonnard A, Hederstierna C, Bark R, Hultcrantz M. Audiometric features in young adults with Turner syndrome. *Int J Audiol*. 2017;56(9):650-6.
68. Alvarez-Nava F, Racines-Orbe M, Witt J, Guarderas J, Vicuna Y, Estevez M, et al. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Sensorineural Hearing Loss in Adult Patients with Turner Syndrome. *Appl Clin Genet*. 2020;13:25-35.
69. Bonnard A, Bark R, Hederstierna C. Clinical update on sensorineural hearing loss in Turner syndrome and the X-chromosome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(1):18-24.
70. Hamberis AO, Mehta CH, Dornhoffer JR, Meyer TA. Characteristics and progression of hearing loss in children with turner's syndrome. *Laryngoscope*. 2020;130(6):1540-6.
71. Lippe B, Geffner ME, Dietrich RB, Boechat MI, Kangaroo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics*. 1988;82(6):852-6.
72. Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tukul T, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(12):1111-4.
73. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(12):1227-38.
74. Je BK, Kim HK, Horn PS. Incidence and Spectrum of Renal Complications and Extrarenal Diseases and Syndromes in 380 Children and Young Adults With Horseshoe Kidney. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(6):1306-14.
75. Ogawa T, Takizawa F, Mukoyama Y, Ogawa A, Ito J. Renal morphology and function from childhood to adulthood in Turner syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25(6):633-40.
76. O'Gorman CS, Syme C, Lang J, Bradley TJ, Wells GD, Hamilton JK. An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):907-13.
77. Davis SM, Geffner ME. Cardiometabolic health in Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(1):52-8.

78. Sun L, Wang Y, Zhou T, Zhao X, Wang Y, Wang G, et al. Glucose Metabolism in Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:49.
79. Lebenthal Y, Levy S, Sofrin-Drucker E, Nagelberg N, Weintrob N, Shalitin S, et al. The Natural History of Metabolic Comorbidities in Turner Syndrome from Childhood to Early Adulthood: Comparison between 45,X Monosomy and Other Karyotypes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:27.
80. Cameron-Pimblett A, La Rosa C, King TFJ, Davies MC, Conway GS. The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(5):532-8.
81. Thompson T, Zieba B, Howell S, Karakash W, Davis S. A mixed methods study of physical activity and quality of life in adolescents with Turner syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(2):386-96.
82. Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(1):89-96.
83. Nour MA, Burt LA, Perry RJ, Stephure DK, Hanley DA, Boyd SK. Impact of Growth Hormone on Adult Bone Quality in Turner Syndrome: A HR-pQCT Study. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(1):49-59.
84. Shi K, Liu L, He YJ, Li D, Yuan LX, Lash GE, et al. Body composition and bone mineral status in patients with Turner syndrome. *Sci Rep*. 2016;6:38026.
85. Holroyd CR, Davies JH, Taylor P, Jameson K, Rivett C, Cooper C, et al. Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome. *Osteoporos Int*. 2010;21(12):2093-9.
86. Soucek O, Schonau E, Lebl J, Willnecker J, Hlavka Z, Sumnik Z. A 6-Year Follow-Up of Fracture Incidence and Volumetric Bone Mineral Density Development in Girls With Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):1188-97.
87. Atton G, Gordon K, Brice G, Keeley V, Riches K, Ostergaard P, et al. The lymphatic phenotype in Turner syndrome: an evaluation of nineteen patients and literature review. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(12):1634-9.
88. Brazzelli V, Larizza D, Martinetti M, Martinoli S, Calcaterra V, De Silvestri A, et al. Halo nevus, rather than vitiligo, is a typical dermatologic finding of turner's syndrome: clinical, genetic, and immunogenetic study in 72 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):354-8.
89. Cazzolla AP, Lo Muzio L, Di Fede O, Lacarbonara V, Colaprico A, Testa NF, et al. Orthopedic-orthodontic treatment of the patient with Turner's syndrome: Review of the literature and case report. *Spec Care Dentist*. 2018;38(4):239-48.
90. Ahiko N, Baba Y, Tsuji M, Horikawa R, Moriyama K. Investigation of maxillofacial morphology and oral characteristics with Turner syndrome and early mixed dentition. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019;59(1):11-7.
91. Denniston AK, Butler L. Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye (Lond)*. 2004;18(7):680-4.

92. Wikiera B, Mulak M, Koltowska-Haggstrom M, Noczynska A. The presence of eye defects in patients with Turner syndrome is irrespective of their karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):842-8.
93. Roulot D. Liver involvement in Turner syndrome. *Liver Int*. 2013;33(1):24-30.
94. Lee MC, Conway GS. Liver dysfunction in Turner syndrome and its relationship to exogenous oestrogen. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(10):1141-5.
95. Calanchini M, Moolla A, Tomlinson JW, Cobbold JF, Grossman A, Fabbri A, et al. Liver biochemical abnormalities in Turner syndrome: A comprehensive characterization of an adult population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(5):667-76.
96. Hutaff-Lee C, Bennett E, Howell S, Tartaglia N. Clinical developmental, neuropsychological, and social-emotional features of Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(1):126-34.
97. Bispo AV, Dos Santos LO, Buregio-Frota P, Galdino MB, Duarte AR, Leal GF, et al. Effect of chromosome constitution variations on the expression of Turner phenotype. *Genet Mol Res*. 2013;12(4):4243-50.
98. Temple CM, Shephard EE. Exceptional lexical skills but executive language deficits in school starters and young adults with Turners syndrome: implications for X chromosome effects on brain function. *Brain Lang*. 2012;120(3):345-59.
99. Anaki D, Zadikov-Mor T, Gepstein V, Hochberg Z. Normal Performance in Non-Visual Social Cognition Tasks in Women with Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:171.
100. Green T, Bade Shrestha S, Chromik LC, Rutledge K, Pennington BF, Hong DS, et al. Elucidating X chromosome influences on Attention Deficit Hyperactivity Disorder and executive function. *J Psychiatr Res*. 2015;68:217-25.
101. Morris LA, Tishelman AC, Kremen J, Ross RA. Depression in Turner Syndrome: A Systematic Review. *Arch Sex Behav*. 2020;49(2):769-86.
102. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA*. 2006;295(12):1374-6.
103. Hong DS, Dunkin B, Reiss AL. Psychosocial functioning and social cognitive processing in girls with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2011;32(7):512-20.
104. Stochholm K, Hjerrild B, Mortensen KH, Juul S, Frydenberg M, Gravholt CH. Socioeconomic parameters and mortality in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(6):1013-9.
105. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Leger 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.
106. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Leger J, et al. Quality of life determinants in young women with turner's syndrome

- after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):1992-7.
107. Krantz E, Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, Bryman I, Wide U. Health-Related Quality of Life in Turner Syndrome and the Influence of Growth Hormone Therapy: A 20-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5073-83.
108. van den Hoven AT, Bons LR, Dykgraaf RHM, Dessens AB, Pastoor H, de Graaff LCG, et al. A value-based healthcare approach: Health-related quality of life and psychosocial functioning in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92(5):434-42.
109. Larizza D, Albanesi M, De Silvestri A, Accordino G, Brazzelli V, Maffe GC, et al. Neoplasia in Turner syndrome. The importance of clinical and screening practices during follow-up. *Eur J Med Genet.* 2016;59(5):269-73.
110. Viuff MH, Stochholm K, Lin A, Berglund A, Juul S, Gravholt CH. Cancer occurrence in Turner syndrome and the effect of sex hormone substitution therapy. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(1):79-88.
111. Kwon A, Hyun SE, Jung MK, Chae HW, Lee WJ, Kim TH, et al. Risk of Gonadoblastoma Development in Patients with Turner Syndrome with Cryptic Y Chromosome Material. *Horm Cancer.* 2017;8(3):166-73.