

En quoi le syndrome de Klinefelter peut-il intéresser le psychiatre et le pédopsychiatre?

F. KEBERS⁽¹⁾, S. JANVIER⁽²⁾, A. COLIN⁽¹⁾, J.-J. LEGROS⁽³⁾, M. ANSSEAU⁽⁴⁾

(1) *Assistentes, Service de Psychiatrie, CHU Liège.*

(2) *Étudiante en médecine, Université de Liège.*

(3) *Professeur, Service d'Endocrinologie, CHU Liège.*

(4) *Professeur, Service de Psychiatrie, CHU Liège, Belgique.*

KEYWORDS: androgénothérapie, syndrome de klinefelter ; troubles psychoaffectifs

ABSTRACT

À partir de la prise en charge psychiatrique et endocrinologique à l'âge de 22 ans d'un patient atteint d'un trouble schizoaffectif et d'un syndrome de Klinefelter (SK), nous présentons les aspects psychopathologiques de ce syndrome qui est fréquent (près d'un garçon sur 500 à la naissance) et dont, le plus souvent, le diagnostic n'est pas posé. Les garçons atteints de ce syndrome ont généralement un retard d'acquisition du langage, un QI verbal inférieur à la moyenne et un QI global dans les limites de la normale. Sans suivi spécifique, le risque de troubles psychiatriques (de tous types) est plus élevé que celui de la population générale, comme le prouvent des études réalisées en milieu psychiatrique. En cas d'hypotestostéronémie (très fréquente), un traitement substitutif par undécanoate de testostérone devrait être instauré (idéalement entre 11 et 15 ans, mais le diagnostic est souvent posé à l'âge adulte) pour ses effets bénéfiques somatiques et psychiques. Jusqu'à présent, aucune donnée fiable dans la littérature ne contre-indique formellement un traitement par androgènes en cas de trouble psychiatrique grave. Cependant, chaque situation devra être évaluée attentivement ; l'éventuelle androgénothérapie doit être introduite progressivement et sera associée à une évaluation psychiatrique très régulière.

Introduction

Le syndrome de Klinefelter (SK) touche les hommes, avec une fréquence estimée d'un garçon sur 700 (22) à un garçon sur 500 (12) à la naissance. Dans la majorité des cas, ce syndrome est caractérisé à l'âge adulte par une grande taille, une atrophie testiculaire et une stérilité, symptôme souvent révélateur. Dans la moitié des cas, on trouve des caractères sexuels peu marqués et une gynécomastie. Classiquement, ce syndrome correspond au génotype 47, XXV c'est-à-dire la présence dans chaque cellule d'un chromosome X surnuméraire. Plus rarement, il s'agit de mosaïques et autres anomalies génétiques. La testostéronémie des hommes atteints est en moyenne inférieure à celle d'hommes eugonadiques du même âge (32). On estime que 10 % des SK sont diagnostiqués lors d'une amniocentèse, et 26 % durant l'enfance ou l'âge adulte, suite à une consultation pour infertilité, hypogonadisme, gynécomastie ou retard du développement. 64 % des SK ne seraient donc pas diagnostiqués (22). Lorsque la testostéronémie est anormalement basse, une androgénothérapie substitutive est conseillée dès l'adolescence afin de prévenir l'ostéoporose et favoriser le développement normal des caractères sexuels secondaires (17).

Nous rapportons ici le cas d'un patient atteint du syndrome de Klinefelter et d'un trouble schizoaffectif, récemment hospitalisé en Psychiatrie pour mise au point pluridisciplinaire. Ensuite, nous proposons une revue de la littérature concernant les aspects psychologiques et psychiatriques du syndrome de Klinefelter, en abordant les différentes hypothèses concernant la cause des troubles psychiatriques, et l'aspect thérapeutique ; enfin, nous terminons par une réflexion sur l'enjeu du diagnostic précoce de ce syndrome, et plus particulièrement du rôle du psychiatre.

Vignette clinique

Les parents de Monsieur X n'ont pas d'antécédents particuliers et sont en bonne santé, ainsi que son frère aîné. Son père est commerçant et sa mère ne travaille pas. Selon celle-ci, il a toujours été "trop grand et trop lent". Enfant, il était effacé, timide, obéissant, et avait peu de copains. Il a doublé la troisième année primaire, et un psychologue aurait alors vivement conseillé une thérapie familiale, refusée par les parents. En cinquième année primaire, il a changé d'école suite à des accusations (injustes, dit-il) d'attouchements sur une fille de son âge. Il s'intégrait difficilement et était souvent le bouc émissaire de sa classe. À l'âge de 13 ans, la médecine scolaire a repéré un retard pubertaire et conseillé une consultation en endocrinologie. Le spécialiste, consulté un an après, pose un diagnostic de syndrome de Klinefelter, confirmé par caryotypage des lymphocytes. Un traitement par androgènes a été entamé, mais le patient l'a arrêté rapidement, ne sentant aucun effet. La seule information qu'il a retenue était sa stérilité définitive. Les parents n'ont jamais abordé ce diagnostic avec leur fils ; le suivi endocrinologique a été interrompu.

Monsieur X a obtenu un diplôme, de pâtissier-boulangier en enseignement professionnel. A l'âge de 19 ans, des ulcères variqueux sont apparus aux deux jambes, interdisant la station debout

prolongée, et il a dû abandonner cette profession. Il s'est alors inscrit à une formation en marketing associant des cours du soir et des stages en entreprise, qu'il a débutés chez son père.

À l'âge de 20 ans, Monsieur X fait part à ses parents d'idées « très bizarres », et parle de suicide. Le médecin traitant est averti, et l'adresse à la consultation de Psychiatrie.

Lors des consultations, Monsieur X explique qu'il a plusieurs personnages dans la tête depuis des années, dont un maléfique, apparu vers l'âge de 14 ans, qui le pousse à commettre des crimes. Il tente de résister, mais à deux reprises il a commis des actes de violence (mutilations) sur des animaux, sous son emprise. Il décrit des hallucinations auditives et visuelles en rapport avec ces différents personnages. Les idées suicidaires sont présentes depuis des mois, associées à une autodévalorisation intense et la peur de ne pas résister à « ce monstre ».

Par ailleurs, le patient décrit une humeur changeante avec alternance de phases d'euphorie accompagnées de logorrhée, de dépenses inconsidérées, de légère désinhibition, et de phases de mutisme et repli dépressif durant plusieurs jours. La mère confirme ces changements d'humeur.

Un diagnostic de trouble schizoaffectif dans le cadre d'un syndrome de Klinefelter est posé ; le patient refuse une hospitalisation. Un traitement est instauré par lithium et rispéridone. Après plusieurs mois, le patient accepte finalement une hospitalisation en service psychiatrique pour mise au point pluridisciplinaire.

Monsieur X accepte de rencontrer l'endocrinologue avec qui nous collaborons habituellement. Celui-ci confirme par l'examen clinique les caractéristiques du SK ; le patient mesure 2m 07, pèse 120 kg, présente une atrophie testiculaire, une gynécomastie, est imberbe. Le caryotype « 47, XXY » est confirmé. La biologie montre les taux hormonaux suivants : testostérone : 0,84 mcg/l (2,5-10,00), DHEAS : 1 523 mcg/l (900-3 700), Δ 4-androstènedione : 1 365 ng/l (600-3 100), LH : 23 mUI/ml (2-10) et FSH : 28 mUI/ml (1-8). L'ostéodensitométrie osseuse est normale ; l'électroencéphalogramme et les potentiels évoqués endogènes de type « variation contingente négative » sont normaux. Le patient participe aux activités de groupe, tout en se tenant à l'écart. C'est la première fois qu'il loge hors de chez lui.

Après discussion avec l'endocrinologue et revue de la littérature, nous introduisons très progressivement un traitement substitutif par undécanoate de testostérone (Pantestone®) après avoir augmenté la rispéridone. Durant toute l'hospitalisation, le syndrome d'influence diminue. Après 25 jours d'hospitalisation, le patient retourne à domicile ; son taux sanguin de testostérone est à la limite normale inférieure. Dans les mois qui suivent, le syndrome d'influence réapparaît et le patient développe un trouble dépressif majeur qui nécessite l'introduction d'un antidépresseur sérotoninergique (citalopram, Seropram®). Il est très étonné d'apprendre qu'il a réussi ses examens. Il se consacre de plus en plus à sa passion pour les cigares, s'intéresse ensuite aux vins, et s'intègre dans un club d'amateurs de cigares. Par ailleurs, quelques mois après l'hospitalisation, il commence à sortir le week-end avec des amis. Il est moins effacé à la maison et s'oppose parfois aux décisions de sa mère.

Discussion

En ce qui concerne les troubles psychiatriques, ceux-ci sont plus fréquents chez les individus SK mais aucune étude n'a pu rassembler un échantillon suffisamment important pour établir l'incidence de chaque affection psychiatrique. On a rapporté des cas de schizophrénie (11, 24), de délire paranoïaque (11), d'anorexie mentale (6), de troubles bipolaires et de dépressions (13), de troubles de la personnalité (9, 25), de pyromanie (15).

Annell *et al.* ont réalisé un caryotypage systématique de 620 enfants fréquentant un département de psychiatrie infantile et ont détecté 10 SK, soit une incidence 10 fois supérieure à la moyenne : 1,3 % (2). Une étude réalisée en hôpitaux psychiatriques a mis en évidence une incidence du SK deux à trois fois supérieure à la norme parmi les patients schizophrènes hospitalisés (27). Forssman *et al.*, parmi 1 625 hommes hospitalisés en hôpitaux psychiatriques, ont détecté 10 cas de SK soit 1/163 (7). Nielsen *et al.* ont détecté 1 % de SK parmi les patients d'hôpitaux psychiatriques (16).

Ces études, dont la population de départ est biaisée (recrutement en milieu psychiatrique), n'éclairent pas sur le développement psychologique habituel des individus atteints du SK (23). L'étude psychologique approfondie d'enfants atteints du SK, diagnostiqués lors d'une amniocentèse ou à la naissance, révèle une tendance marquée à la timidité, la passivité, une instabilité émotionnelle et une tendance au repli et à l'isolement social. Ils ont peu de contacts avec leurs pairs et pleurent plus souvent que la moyenne des enfants de leur âge (6, 9). À l'adolescence, on retrouve une capacité d'abstraction significativement inférieure à la moyenne, un manque d'affirmation de soi, une curiosité sexuelle plus pauvre que la moyenne des garçons du même âge. L'agressivité et la violence ne sont pas accrues (19, 23).

Sur le plan neuropsychologique, toutes les études démontrent une diminution significative du QI verbal liée au SK, alors que le QI de performance est comparable à celui des sujets témoins. Le QI global se situe dans la moyenne basse (avec des variations individuelles importantes allant du retard mental sévère à l'obtention de diplômes universitaires). Dès l'âge de 3 ans, on repère un retard d'acquisition du langage. Celui-ci est associé à une pauvreté du vocabulaire, un déficit en mémoire auditive, une difficulté d'expression orale et des difficultés d'apprentissage de la lecture ; enfin, ces enfants éprouvent des difficultés à comprendre des ordres complexes (4, 10, 31). Pour exemple, Ratcliffe (22) décrit, dans sa série, 77 % d'enfants SK ayant présenté des difficultés d'apprentissage de la lecture et une prise en charge en logopédie chez 42 % d'entre eux.

Nielsen et son équipe ont publié des études de follow-up de 10 et 20 ans, qui suivent l'évolution d'hommes atteints du SK en comparaison à des hommes hypogonadiques au caryotype XV (18, 19). Au moment du diagnostic, 41 % des individus SK (âgés de 17 à 37 ans) avaient souffert ou souffraient de troubles psychiatriques, contre 0 % des individus hypogonadiques (différence significative). 20 ans plus tard, l'anamnèse des sujets montre un taux d'hospitalisation en milieu psychiatrique en dix ans de 17 %, contre 8 % parmi les hommes hypogonadiques (différence non significative) ; le pourcentage de criminalité est comparable à celui de la population générale (19). Autrement dit, les troubles psychiatriques étaient nettement plus élevés chez les SK au moment du diagnostic, mais après 20 ans (la plupart ont bénéficié d'un traitement par

androgènes) on ne retrouve plus de différence significative pour les troubles psychiatriques ; les niveaux d'activité professionnelle sont comparables également.

L'équipe de Porter a comparé un groupe de 10 hommes adultes XXV, un groupe de 17 hommes hypogonadiques et un groupe témoin de 15 hommes ; ils ont noté le déficit en QI verbal dans le groupe SK, mais n'ont pas mis en évidence de différence significative entre ces 3 groupes en ce qui concerne la situation professionnelle et le niveau d'études (20).

Sorensen, lors d'un dépistage scolaire systématique basé sur l'examen clinique au Danemark, a diagnostiqué 16 cas de SK, auparavant non connus, parmi 25 000 élèves âgés de 15-16 ans ; ces adolescents montraient également une diminution du QI verbal, et 12 d'entre eux (75 %) avaient été adressés au centre psychologique scolaire ; parmi un groupe témoin d'élèves hypogonadiques, seuls 33 % y avaient été adressés (26).

Dans certaines de ces études, des cas de mosaïques ont été inclus ; actuellement, on ne dispose pas de données sur les aspects psychiatriques spécifiques des formes de SK qui ne sont pas associées au génotype 47, XXV.

Comment expliquer les difficultés comment d'apprentissage du langage et la fréquence plus élevée de troubles psychiatriques associées au SK ?

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées :

- Le trouble psychiatrique pourrait être une réaction à l'infertilité, la faible libido, l'atrophie testiculaire et les réactions des autres à celle-ci. Cependant, les études de follow-up réalisées par l'équipe de Nielsen, et qui ont comparé des hommes hypogonadiques au caryotype normal à une population appariée de patients atteints du SK, montrent qu'avant le diagnostic et pendant les dix années qui suivent celui-ci, les patients atteints de SK souffraient de plus de troubles psychiatriques. Par ailleurs, les sujets hypogonadiques ne présentaient pas la baisse du QI verbal retrouvée chez les SK.

- Les affections psychiatriques pourraient être favorisées par le trouble de personnalité sous-jacent, lui-même déterminé par l'hypogonadisme, caractérisé par : la passivité, la dépendance, la mauvaise intégration sociale et le développement psychosexuel incomplet (30). Cela n'explique cependant pas la liaison entre le trouble de personnalité et le chromosome X surnuméraire.

- Les troubles psychiatriques pourraient être liés à une sécrétion hormonale inadéquate durant le développement cérébral. Cependant, le taux de testostérone dans le liquide amniotique des fœtus SK est normal ; à la naissance et dans l'enfance, les taux sanguins d'androgènes sont également normaux ; ce n'est que vers l'âge de 14-16 ans que les taux deviennent anormalement bas, et entraînent une hausse de la LH et la FSH (22).

- Enfin, une hypothèse intéressante est avancée par Barlow : il a observé que le chromosome X surnuméraire allonge légèrement le temps de la mitose cellulaire, et réduit son taux de division. Ceci pourrait mener à des changements de proportions relatives des différentes populations neuronales et mener à une structure cérébrale anormale (18).

Cependant, aucune de ces hypothèses n'explique la spécificité des troubles du langage associés au SK.

Approche thérapeutique

Lorsque la testostéronémie est en-dessous des normes, les auteurs s'accordent pour conseiller un traitement substitutif par androgènes (l'undécanoate de testostérone, Pantestone®, est le plus adapté) dès la puberté, entre 12 et 14 ans, avant l'élévation de LH et FSH (3, 9, 19, 22, 26).

Chez les hommes hypogonadiques (toutes étiologies confondues), il est prouvé que le traitement par testostérone induit une amélioration de l'humeur, une augmentation d'énergie, une baisse de l'irritabilité, une augmentation de la libido et de l'activité sexuelle (2). En ce qui concerne les patients atteints du SK, ces mêmes effets ont été rapportés, en plus d'une amélioration de la concentration et des résultats scolaires (17, 19, 22, 26). Nielsen *et al.*, dans une étude concernant 30 patients porteurs du SK traités par testostérone, décrit des effets bénéfiques chez 77 % d'entre eux (17). Becker, parmi 104 patients suivis, pour lesquels le diagnostic a été généralement posé à l'âge adulte, décrit également un effet positif des androgènes sur le comportement : irritabilité diminuée, augmentation de l'assurance, des prises d'initiatives, amélioration de la vie sexuelle (3).

Lorsque le diagnostic est posé à l'âge adulte, le traitement hormonal de l'éventuel hypogonadisme est également recommandé et a des effets bénéfiques sur le plan psychique, plus faibles qu'à l'adolescence (19, 33).

Par ailleurs, l'équipe de Graham qui a décrit les difficultés concernant le langage écrit et oral chez des garçons SK âgés de 5 à 12 ans, propose des mesures éducatives préventives : une information des parents, une prise en charge orthophonique (acquisition de vocabulaire, construction de phrases et de récits de plus en plus complexes), des consignes courtes et claires ; ces garçons ont besoin de conditions d'apprentissage particulièrement calmes et stables.

Dans le cas clinique présenté ci-dessus, une des questions soulevées a été celle-ci : l'introduction de testostérone, indiquée pour des raisons somatiques déjà développées, risquait-elle d'aggraver les symptômes psychotiques ou de favoriser un passage à l'acte auto- ou hétéroagressif ? Etant donné que les hallucinations auditives suggéraient au patient de défigurer une infirmière ou de violer un enfant, l'enjeu était de taille.

Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé d'études concernant l'effet des androgènes sur les troubles psychotiques. Par contre, de nombreuses études démontrent que la restauration d'un taux physiologique de testostérone chez des hommes ou adolescents hypogonadiques augmente la libido et l'activité sexuelle, ce qui incite à la plus grande prudence en cas de paraphilie ; l'effet sur l'humeur et l'agressivité est plus controversé (1, 9, 28, 29).

Miller et Sulkes ont rapporté 4 cas d'hommes atteints du SK et pyromanes. L'un d'eux est resté en institut de défense sociale ; les trois autres ont bénéficié de probation. Un traitement par androgènes a été instauré, et ils auraient présenté une amélioration du comportement ; aucun d'eux n'a récidivé (15).

A contrario, des hommes présentant un taux sanguin d'androgènes très bas peuvent perpétrer des meurtres, comme l'ont rapporté Raboch *et al.* : ne pas administrer d'androgènes ne constitue pas une prévention efficace d'actes criminels (21).

Étant donné que la majorité des données plaident pour un effet favorable de la restauration du taux de testostérone sur le fonctionnement mental des patients atteints du SK, et qu'aucune donnée fiable ne plaide pour une augmentation de l'agressivité par un traitement par testostérone administré progressivement à doses physiologiques, nous avons opté pour une introduction très progressive d'undécanoate de testostérone (Pantestone®), en milieu hospitalier, interrogeant quotidiennement le patient sur le syndrome d'influence et ses hallucinations. Les symptômes psychiatriques ont globalement régressé durant l'hospitalisation, mais sont revenus à l'état antérieur lors du retour à domicile. Une décompensation dépressive lui a succédé ; durant les mois qui suivirent (nous avons actuellement 7 mois de recul), le patient a montré une augmentation et une diversification de son intérêt pour le monde environnant ; il a rencontré un groupe de copains avec qui il sort régulièrement, ce qu'il ne faisait jamais auparavant. Il a une meilleure image de lui-même et formule des projets d'avenir ; les signes psychotiques ont partiellement régressé. Son traitement actuel est le suivant : rispéridone (Risperdal ®) 5 mg/jour ; carbonate de lithium (Maniprex ®) 500 mg, 2/jour ; undécanoate de testostérone (Pantestone®) 40 mg, 7/jour ; citalopram (Seropram®) 1 cp/Jour.

Certes, nous ne pouvons distinguer les rôles respectifs des androgènes, des autres médicaments, du suivi ambulatoire, de l'hospitalisation et de l'évolution naturelle de l'affection dans cette amélioration.

En quoi le psychiatre et le pédopsychiatre sont-ils concernés ?

Le diagnostic de SK est difficile à poser avant l'âge adulte (5). Les signes qui peuvent attirer l'attention du médecin sont les suivants : un retard mental ou des difficultés scolaires, une puberté différée ou incomplète, la macroskélie, une hypotrophie testiculaire (14).

Étant donné que ces patients présentent plus d'affections psychiatriques que la population générale, le pédopsychiatre et le psychiatre ont de fortes chances d'être consultés un jour par un garçon ou un homme atteint du syndrome de Klinefelter. Parmi 1 625 hommes hospitalisés en hôpitaux psychiatriques, Forssman *et al.* ont détecté 10 cas de KS soit 1/163 (7).

Outre l'évocation du diagnostic, le psychiatre et le pédopsychiatre sont concernés dans la prise en charge pluridisciplinaire de ce syndrome. En ce qui concerne l'introduction d'une androgénothérapie, leur collaboration est indispensable afin d'évaluer de façon répétée la tolérance à ce traitement, même s'il ne semble pas augmenter l'agressivité.

Enfin, ce syndrome soulève de nombreux questionnements quant au rôle du chromosome X surnuméraire et celui des androgènes dans le développement de la personnalité, des troubles psychiatriques et dans l'apprentissage.

Conclusion

À partir de la prise en charge psychiatrique et endocrinologique à l'âge de 22 ans d'un patient atteint d'un trouble schizoaffectif et d'un syndrome de Klinefelter (SK), nous avons résumé les aspects psychopathologiques de ce syndrome qui, rappelons-le, est fréquent (près d'un garçon sur 500 à la naissance) et largement sous-diagnostiqué (seuls 40 % des SK seraient diagnostiqués à l'heure actuelle). Dès l'âge de 3 ans, les garçons atteints d'un SK ont un retard d'acquisition du langage. Leur QI verbal est généralement inférieur à la moyenne, alors que le QI de performance est normal. Les patients atteints d'un SK, sans suivi spécifique, présentent plus de troubles psychiatriques (de tous types) que la population générale et consultent plus fréquemment en psychiatrie. Des screenings réalisés en hôpitaux psychiatriques ont décelé 0,5 à 1 % de SK parmi les patients masculins (enfants et adultes).

Le diagnostic de syndrome de Klinefelter est rarement posé avant l'âge adulte (5) ; le pédopsychiatre et le pédiatre peuvent l'évoquer en cas de retard mental ou difficultés scolaires, puberté différée ou incomplète, macroskélie, hypotrophie testiculaire (14). En cas de confirmation du diagnostic par le caryotypage, un traitement par undécanoate de testostérone devrait être instauré à la puberté lorsque le taux de testostérone est anormalement bas. Ceci prévient l'ostéoporose et favorise l'apparition des caractères sexuels secondaires ; de plus, ce traitement a un effet favorable sur l'état psychologique : réduction de la fatigue, capacités accrues de concentration et au travail, thymie améliorée, meilleures relations avec les pairs. Des études de follow-up montrent qu'un suivi endocrinologique et psychologique (si nécessaire) peuvent assurer à ces patients une bonne qualité de vie et une insertion socio-professionnelle satisfaisante dans la majorité des cas.

Références

1. ANDERSON RA, BANCROFT J, WU FC. The effects of exogenous testosterone on sexuality and mood of normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 75 (6) : 1503-7.
2. ANNELL A, GUSTAVSON K, TENSTAM J. Symptomatology in school-boys with positive sex chromatin. *Acta Psychiatr Scand* 1970 ; 46 : 71-80.
3. BECKER KL. Clinical and therapeutic experiences with Klinefelter syndrome. *Fertil Steril* 1972 ; 23 (8) : 568-78.
4. BENDER BG, LINDEN MG, ROBINSON A. Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 1993 ; 48 (3) : 169-73.
5. BOUDAILLIEZ B, CHAUSSAIN JL, GARNIER P *et al.* Le syndrome de Klinefelter chez l'enfant et à l'âge de la puberté : exploration endocrinienne. *Ann Péd* 1981 ; 28 (3) : 195-201.
6. EL-BADRI SM, LEWIS MA. Anorexia nervosa associated with KS. *Compr Psychiatry* 1991 ; 32 : 317-9.
7. FORSSMAN H, HAMBERT G. Incidence of Klinefelter's syndrome among mental patients. *Lancet* 1963 ; 1 : 1327.
8. GABRILOVE JL, FREIBERG EK, THORNTON JC *et al.* Effect of age on testicular function in patients with Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol* 1979 ; 11 : 343-7.
9. GAUTIER D, BAUDUCEAU B. Syndrome de Klinefelter. *Encycl Méd Chir (Paris, France), Glandes Endocrines-Nutrition*, 10032 E²⁰, (1990).
10. GRAHAM JM, BASHIA AS, STARK RE *et al.* Oral and written language abilities of XXV boys : implications for anticipatory guidance. *Pediatrics* 1988 ; 81 (6) : 795-806.
11. HAMBERT G. Psychiatrie symptoms in males with chromatin positive Klinefelter's syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1964 ; (Suppl 180) 40 : 101-4.
12. JACOBS PA, MELVILLE M, RATCLIFFE S *et al.* A cytogenetic survey of 11680 newborn infants. *Ann Hum Genet* 1974 ; 37 : 359-76.
13. KING D, RUSSEL M, SMITH D. Response to dexamethasone suppression and total night sleep deprivation in an affectively disordered Klinefelter patient. *J Nerv Ment Dis* 1983 ; 171(1) : 59-61.
14. LARON Z, HOCHMAN IH. Small tests in prepubertal boys with KS. *J Clin Endocrinol Metabol* 1971 ; 32 (5) : 671-2.
15. MILLER M, SULKES S. Fire-setting behavior in individuals with KS. *Pediatrics* 1988 ; 82 : 115-7.
16. NIELSEN J, FISHER R. Sex-chromatin and sex-chromosome abnormalities in male hypogonadal mental patients. *Br J Psychiatry* 1965 ; 111 : 641-7.
17. NIELSEN J, PELSEN B, SORENSEN K. Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clin Genet* 1988 ; 33 : 262-9.
18. NIELSEN J, JOHNSEN S, SORENSEN K. Follow-up 10 years later of 34 Klinefelter males with karyotype 47,XXY and 16 hypogonadal males with karyotype 46,XY. *Psychol Med* 1980 ; 10 : 345-52.
19. NIELSEN J, PELSEN B. Follow-up 20 years later of 34 Klinefelter males with karyotype 47,XXY and 16 hypogonadal males with karyotype 46, XY. *Hum Genet* 1987, 77 : 188-92.

20. PORTER ME, GARDNER HA, DE FEUDIS P *et al.* Verbal deficits in KS adults living in the community. *Clin Genet* 1988, 33 (4) : 246-53.
21. RABOCH J, CERNA H, ZEMEK P. Sexual aggressivity and androgens. *Brit J Psychiatry* 1987 ; 151 : 398-400.
22. RATCLIFFE S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999 ; 80 : 192-5.
23. RATCLIFFE S, BANCROFT J, AXWORTHY D *et al.* Klinefelter's syndrome in adolescence. *Arch Dis Child* 1982 ; 57, 6-12.
24. ROY A. Schizophrenia and Klinefelter syndrome. *Can J Psychiatry* 1981 ; 26 :262-4.
25. SALBENBLATT JA, BENDER BG, PUCK MH *et al.* Development of eight pubertal males with 47,XXY karyotype. *Clin Genet* 1981 ; 20 (2) : 141-6.
26. SORENSEN K. Physical and mental development of adolescent males with KS. *Horm Res* 1992 ; 37 (suppl 3) : 55-61.
27. SWANSON D. Psychiatric aspects of Klinefelter syndrome. *Am J Psychiatry* 1972 ; 2 : 139-54.
28. THIBAUT F, CORDIER B, KUHN JM. Gonadotrophin Hormone Releasing Hormone agonist in cases of severe paraphilia : a lifetime treatment ? *Psychoneuroendocrinology* 1996 ; 21 (4) : 411-9.
29. THIBAUT F, KUHN JM, COLONNA L. A possible antiaggressive effect of cyprosterone acetate. *Br J Psychiatry* 1991, 159, 298-299.
30. WAKELING A. Comparative study of psychiatric patients with Klinefelter's syndrome and hypogonadism. *Psychol Med* 1972 ; 2 : 139-54.
31. WALZER S. X Chromosome abnormalities and cognitive development : implications for understanding normal human development. *J Child Psychol Psychiatry* 1985 ; 26(2) : 177-84.
32. WELLEN JJ, SMALS AG, AIJKEN JC *et al.* Testosterone and delta 4-androstenedione in the saliva of patients with Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol* 1983 ; 18 (1) : 51-9.
33. WU FC, BANCROFT J, DAVIDSON D *et al.* The behavioural effects of testosterone undecanoate in adult men with Klinefelter's syndrome : a controlled study. *Clin Endocrinol* 1982 ; 16 : 489-97.