

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2012

Thèse N° 076/12

LE SYNDROME DE TURNER CHEZ L'ENFANT (A propos de 09 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/05/2012

PAR

Mme. AZEGRAR MERYEM

Née le 26 Juillet 1985 à Tahla

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Syndrome de Turner - Caryotype - Fille - Retard statural

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
M. OULDIM KARIM.....	
Professeur agrégé de Génétique	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Pédiatrie	

PLAN

INTRODUCTION	3
ETUDE DES DOSSIERS	5
I. MATERIELS ET METHODES	6
II. RESULTATS	14
DISCUSSION	33
I. EPIDEMIOLOGIE	34
II. GENETIQUE	35
III. ASPECTS CLINIQUES.....	37
IV. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	57
V. DIAGNOSTIQUES DIFFERENTIELS.....	64
VI. PRISE EN CHARGE.....	66
VII. CONSEIL GENETIQUE	81
VIII. PRONOSTIC	82
CONCLUSION	87
BIBLIOGRAPHIE	89

INTRODUCTION

Le syndrome de Turner est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X.

La description du syndrome du Turner faite en 1938 par Henry Turner, associait une petite taille, un pterygium colli, cubitus valgus et un impubérisme, actuellement il associe plusieurs signes cliniques, biologiques et radiologiques.

Le tableau clinique est très hétérogène et la dysmorphie est souvent modérée, voire absente. Dans tous les cas, il existe un retard statural dont le pronostic final a été amélioré par le traitement par hormone de croissance, et souvent une insuffisance ovarienne à début variable et une infertilité

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

La prise en charge du syndrome du Turner est multidisciplinaire (pédiatrique, cardiaque, endocrinologique, gynécologique, ORL....)

Dans ce travail, nous rapportons 9 cas suivies au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès dont l'objectif est de :

Décrire les aspects cliniques et thérapeutiques de ce syndrome à travers notre série

Etablir des recommandations pratiques pour la prise en charge en insistant sur l'intérêt de la prise en charge multidisciplinaire

1^{ERE} PARTIE :

ETUDE

DE DOSSIERS

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, étalée sur une période de 2ans 1/2, entre janvier 2010 et avril 2012, ayant intéressé 9 patientes présentant un syndrome de Turner, suivies en service de pédiatrie CHU HASSAN II FES. L'exploitation des dossiers a permis de recueillir les données de l'anamnèse, de l'examen clinique, du bilan biologique et radiologique, de la prise en charge thérapeutique et de l'évolution sous traitement.

La fiche d'exploitation comprend :

Au niveau de chaque observation, certains critères ont été retenus, il s'agit :

- De la date de naissance,
- De l'âge de la consultation,
- Du motif de consultation,
- De la taille en centimètre (cm)
- Du poids exprimé en kilogramme (kg),
- Des signes dysmorphiques,
- Du stade pubertaire,
- De pathologies associées, notamment cardiaque
- Du bilan biologique réalisé
- Du bilan radiologique (l'âge osseux a été évalué sur la radiographie de la main et du poignet gauche de face par comparaison avec l'atlas de GRELICH et PYLE,)
- De l'examen cytogénétique (le caryotype),
- Du traitement,
- De l'évolution.

On a rapporté une observation avec un tableau récapitulatif.

Observation Type :

Il s'agit de I.K.I née le 19/12/1999 , ainée d'une fratrie de 2, bien vaccinée selon le PNI, scolarisée en 1^{ère} année collège, mère et père fonctionnaires, sans notion de consanguinité parentale ,mutualiste, habitante à FES.

Suivie pour syndrome de Turner découvert 1 mois après la naissance, avec antécédent de pharyngites et bronchites à répétition traitées par des antibiotiques, traitée pour LCH bilatérale à la naissance (traitement orthopédique), traitée pour reflux vésico-urétéral (à l'âge de 6 mois), déjà opéré pour hernie inguinale il ya 3ans.

Poids à la naissance : 3kg080

Taille à la naissance : 45 cm

Périmètre crânien : 34cm

Ø Examen physique :

Aspect somatique :

La taille est de 133 cm (-4DS), le poids est de 30 kg (-2DS)

Taille mère : 165cm Taille père : 167cm Taille cible : 159,5 cm

Signes dysmorphique :

visage triangulaire

Cou court

Ptyregium colli

Oreilles décollées

Cheveux bas implanté

Lymphodème des mains et pieds

Naevus (visage et tronc)

Cubitus valgus

Ecartement mamelonnaire



Examen des organes génitaux externes : A₁P₂S₂ selon stadification de Tanner

Ø Examen clinique :

L'examen clinique ne trouve aucune anomalie cardiaque notamment pas de souffle ou bruit surajouté TA normale.

Le reste de l'examen, digestif, ORL et respiratoire n'a montré aucune anomalie

Ø Examen cytogénétique :

Caryotype : 45 X (gène SRY négatif)

Ø Examen biologique :

Métabolique et général :

Hg = 13,8g/100ml

Plaquettes = 251000/mm³

Leucocytes = 6100/mm³

Glycémie à jeun = 1,02g/l

HBA1C = 5,50%

Urée = 0,22g/l

Créatinine = 6mg/l

Ca⁺⁺ = 101mg/l

GOT = 46 UI / l GPT = 12 UI / l

Dosage hormonal:

FSH = 25,85mUI/ml [VN : 1,79-5,12mUI/ ml]

LH = 9,26mUI/ml [VN : 1,20-12,86mUI/ml]

Oestradiol = < 10 pg/ml [VN : 80-273UI/ml]

TSHus = 1,69 ng/l [VN : 0,35-4,94]

T₄ = 1,16 ng/l [VN : 0,70-1,48]

IGF1 = 109 ng/ml après 6 mois IGF1 = 83 ng/ml

Sérologique: AC Antitransglutaminase IgA négatifs.

Ø Examen radiologique

Age osseux : 11 ans (âge chronologique 12 ans).

Anomalies sur la Radiographie :

Quatrième métacarpien court

Ascension de la styloïde radiale

Fermeture de l'angle carpien

Pincement de l'épiphyse radiale

Aspect grillagé de la trame osseuse



Echographie abdomino-pelvienne : trouve une splénomégalie estimée à 12cm

Le reste de l'échographie est normale.

Echographie cardiaque : faite dans le cadre malformatif est normale.

Ø Traitement :

GH biosynthétique démarré le 25/10/2011

0,05mg/kg/jr

Une injection sous- cutanée quotidienne

Ø Evolution :

3mois : +1cm
6mois : + 2cm
12 mois : +4,5cm
18 mois : +5cm

Ø Au total :

- I.K.I ,13ans
- Turner : 45X0 (SRY négatif)
- Syndrome dysmorphique +++, aspect très évocateur d'un ST.
- Taille < 4DS
- Poids < 2DS
- AO : 11 ans (AC : 12 ans)
- FSH ↗ ↗
- Pathologies associées :
LCH bilatérale traitée
Infections respiratoires à répétition traitées
RVU traité
Hernie inguinale opérée
- Traitement GH démarré le 25 /10/2011 (18mois : +5cm)

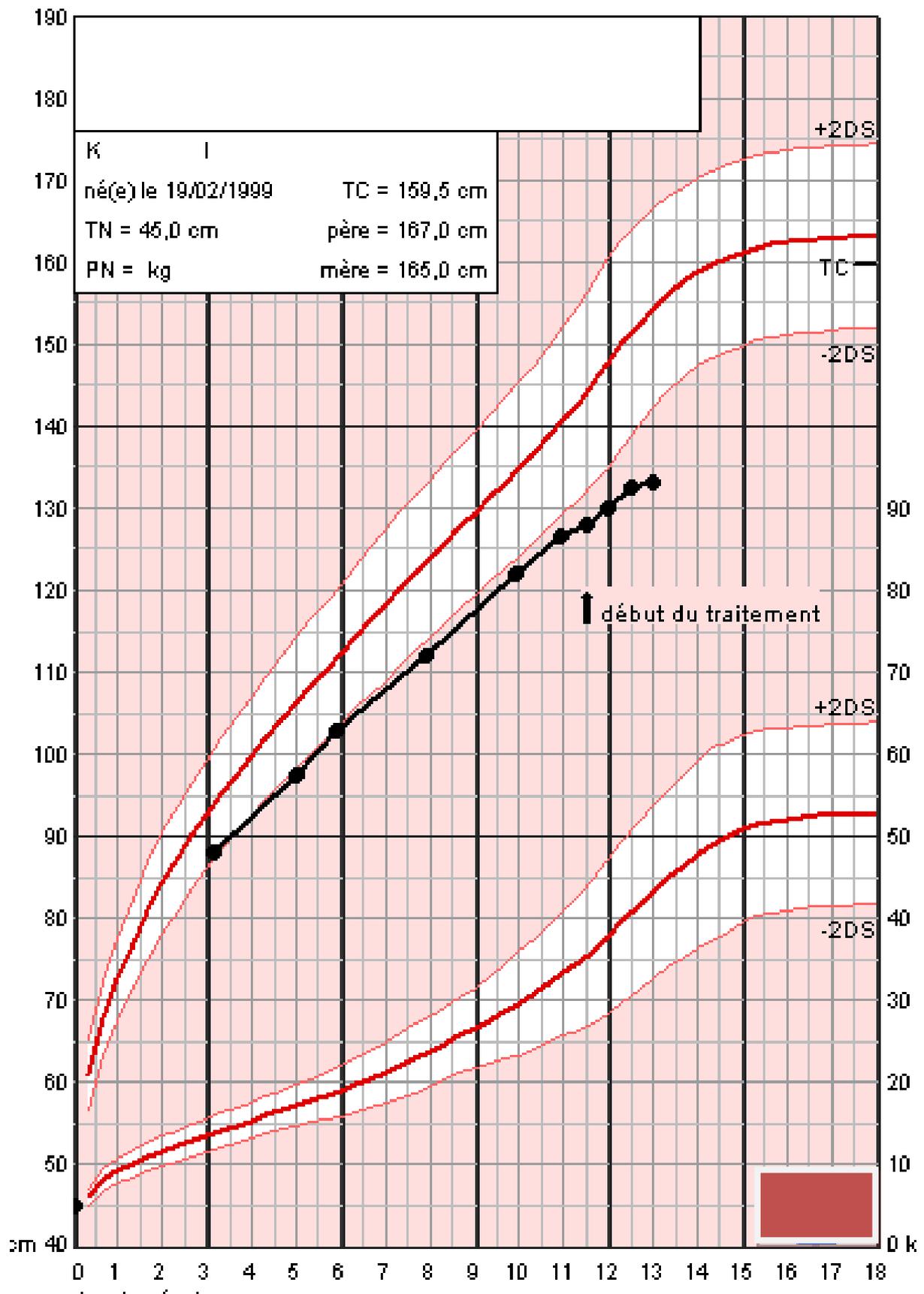


Figure 1 : courbe de croissance de la patiente I.K.I

Tableau récapitulatif :

Nom	Age	Motif de consultation	Taille	Poids	Signes dysmorphiques	Signes pubertaires	Pathologies associées	Examen complémentaires				Traitement	Evolution
								cytogénétique	Biologie	Age osseux	Autres		
H.K	12 ans	Retard statural	117,5cm (-4DS)	25kg (-2,5DS)	+++	A1P1S1	-Souffle systolique -hyoacousie	45X	normal	9ans (AC 12ans)	Echo cœur+ échographie abdomino-pelvienne normales		
Z.R	5ans	Retard statural	94cm (-3DS)	19kg (-1DS)	+/-	A1P1S1	-Hypertrophie amygdalienne+VA -Hyoacousie	46X (ix) 1q10	FSH / /	3ans ½ (AC 5ans)	Echo cœur normale		
K.A	12 ans	Retard statural Retard pubertaire	121cm (-4DS)	24kg (-2DS)	+	A1P1S1	-Anémie hypochrome microcytaire -hyoacousie -hypertrophie VA+ amygdalienne	46X (ix) 1q10	normal	10ans ½ (AC 12 ans)	Echo cœur+ échographie abdomino-pelvienne normales	GH 0,04mg/inj/jr Démarré le 14/09/2010	3mois : + 3cm 6mois : + 3cm 12 mois : +5cm 18 mois: +7cm
A.Z	3ans 1/2	Retard statural	83,5cm (-3DS)	10kg ½ (-4DS)	++	A1P1S1	-Hypertrophie amygdalienne+VA	45X	normal	2ans (AC 3 ans 1/2)	Echo cœur : fuite mitrale sur valve légèrement épaissie		
M.A	13 ans	Retard statural Retard pubertaire	127cm (-4DS)	30kg (-2,5DS)	++	A1P1-2S1	-maladie cœliaque ? Biopsie en cours	45X	normal	11ans ½ (AC 13 ans)	Echographie abdomino-pelvienne normale	GH 0,035mg/kg/jr Démarré le 19/11/2010	3mois : +1,6cm 6 mois : +5cm 12mois : +8,3cm 18mois : +9,3
D.D	9ans	Retard statural	115cm (-4DS)	21kg (-2,5DS)	+	A1P1S1	FOGD+biopsie : maladie cœliaque	45X	FSH / /	7ans ½ (AC 9 ans)	Echo cœur normale		
K.M	10ans 1/2	Retard statural	114cm (-4DS)	17kg (-3DS)	+++	A1P1S1	-Hypertrophie amygdalienne+VA	45X	normal	8ans (AC 10ans 1/2)	Echo cœur+ échographie abdomino-pelvienne normales	GH 0,04mg/inj/jr Démarré le 10/05/2011	3 mois : +1,7cm 6 mois : +3cm 12 mois ; +5,4cm 18 mois : +6cm
A.K	1an 1/2	Retard psychomoteur	65cm (-4DS)	8kg (-3DS)	++	A1P1S1	-Hypertrophie amygdalienne+VA -Cyphoscoliose -Rigidité périphérique	45X, 46XX	normal		Echo cœur : membrane sous aortique, VG légèrement dilaté et lésions d'insuffisance aortique.		
I .K.I	13 ans (âge de diagnostic ; 1 mois)	Retard statural Dysmorphie	133cm (-4DS)	30kg (-4DS)	++++	A1P2S2	-Reflux vésico-urétéral traité -LCH bilatérale traitée -hernie opérée	45X	FSH / /	11 ans (AC 12 ans)	Echo cœur : normale Echographie abdomino pelvienne : splénomégalie	GH 0.05mg/kg/jr Démarré le 25/10/2011	3mois : +1cm 6mois : + 2cm 12 mois : +4,5cm 18 mois: +5cm

N .B : Les signes dysmorphiques retrouvés chez nos patientes sont les suivants :

Les naevus ; Le pterygium colli ; L'écartement mamelonnaire ; Le visage triangulaire ; Les oreilles décollées ; L'œdème des mains et pieds ; L'implantation basse de cheveux ; Le cubitus valgus ; Le cou court ; Le palais ogival

RESULTATS

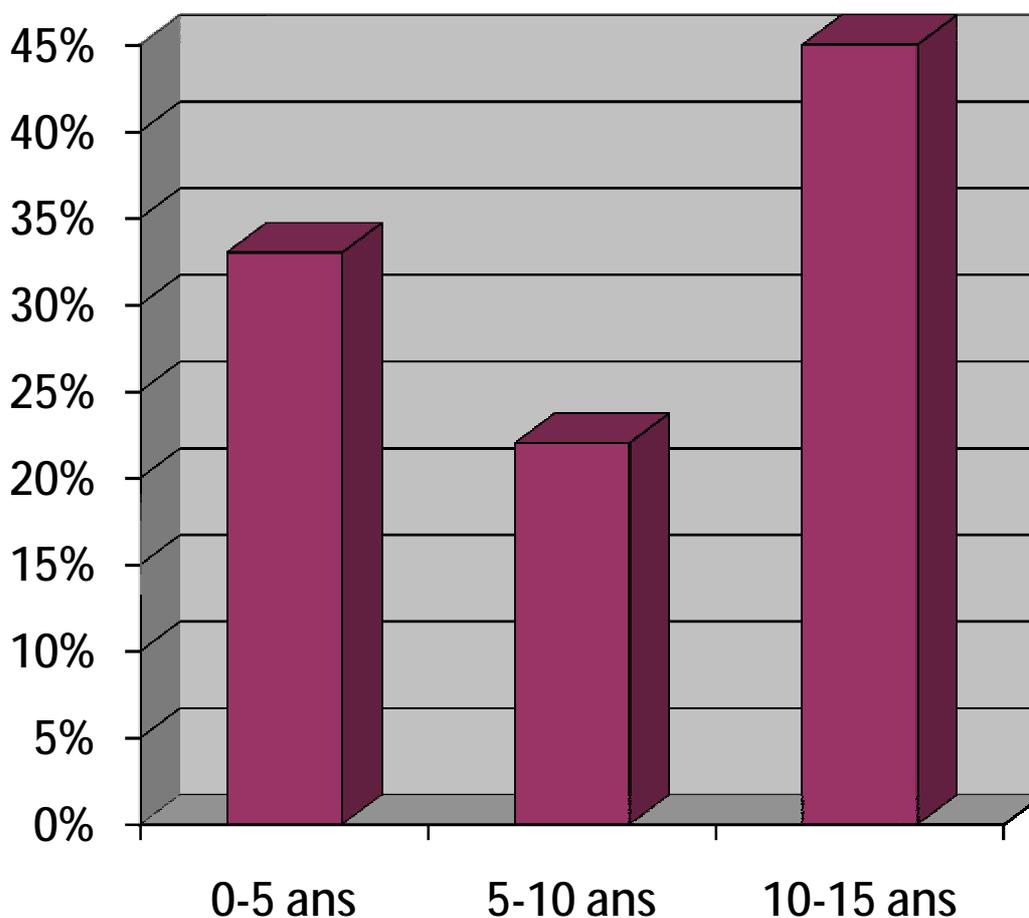
Notre série d'étude comporte 9 cas, diagnostiqués comme étant turnériennes après la réalisation des caryotypes.

1. Age de consultation :

Tableau 1 : Répartition des patientes selon l'âge de consultation

	0-5 ans	5-10 ans	10-15 ans
Nombre	3	2	4
%	33%	22%	45%

L'âge moyen de nos patientes au moment du diagnostic est de 8 ans variant entre 1mois et 13ans, mais il se situe remarquablement entre 10 et 15 ans, cette tranche d'âge représente 45% des cas.



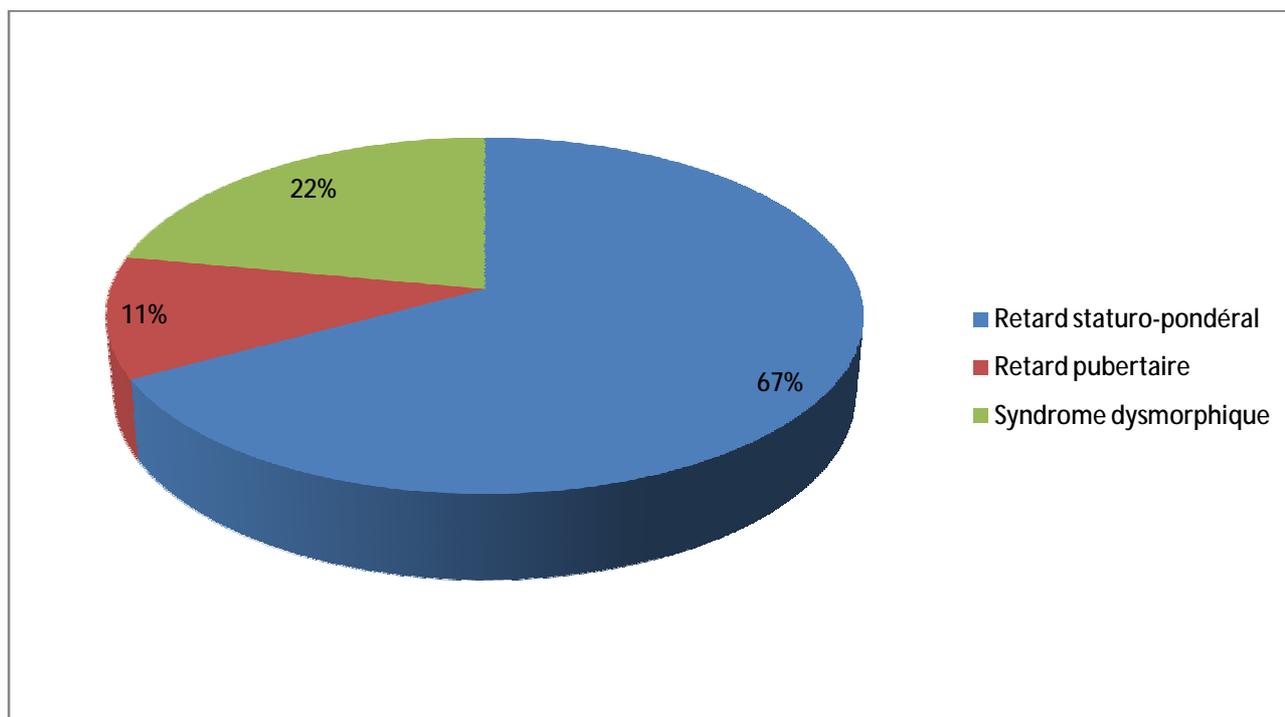
Histogramme 1: répartition des patients selon l'âge de consultation

2. Motif de consultation :

Tableau 2 : répartition des patients en fonction du motif de consultation

Motif de consultation	Nombre	%
Retard staturo-pondéral	6	67%
Retard pubertaire	1	11%
Syndrome dysmorphique	2	22%

Le retard de croissance staturo-pondérale est le motif de consultation le plus fréquent 67% contre 11% des cas se présentant pour retard pubertaire. Le syndrome dysmorphique représente également 22% des cas dans notre série



Histogramme 2 : motif de consultation chez nos patientes

3. Les antécédents :

Une consanguinité est retrouvée chez 3 patientes soit 34 %.

La notion de prématurité est retrouvée chez une de nos patientes soit 11 %.

La notion d'infections à répétition est retrouvée chez 3 de nos patientes soit 34%.

Le poids et la taille à la naissance n'a été mentionné que chez 2 de nos patientes.

4. Les signes cliniques :

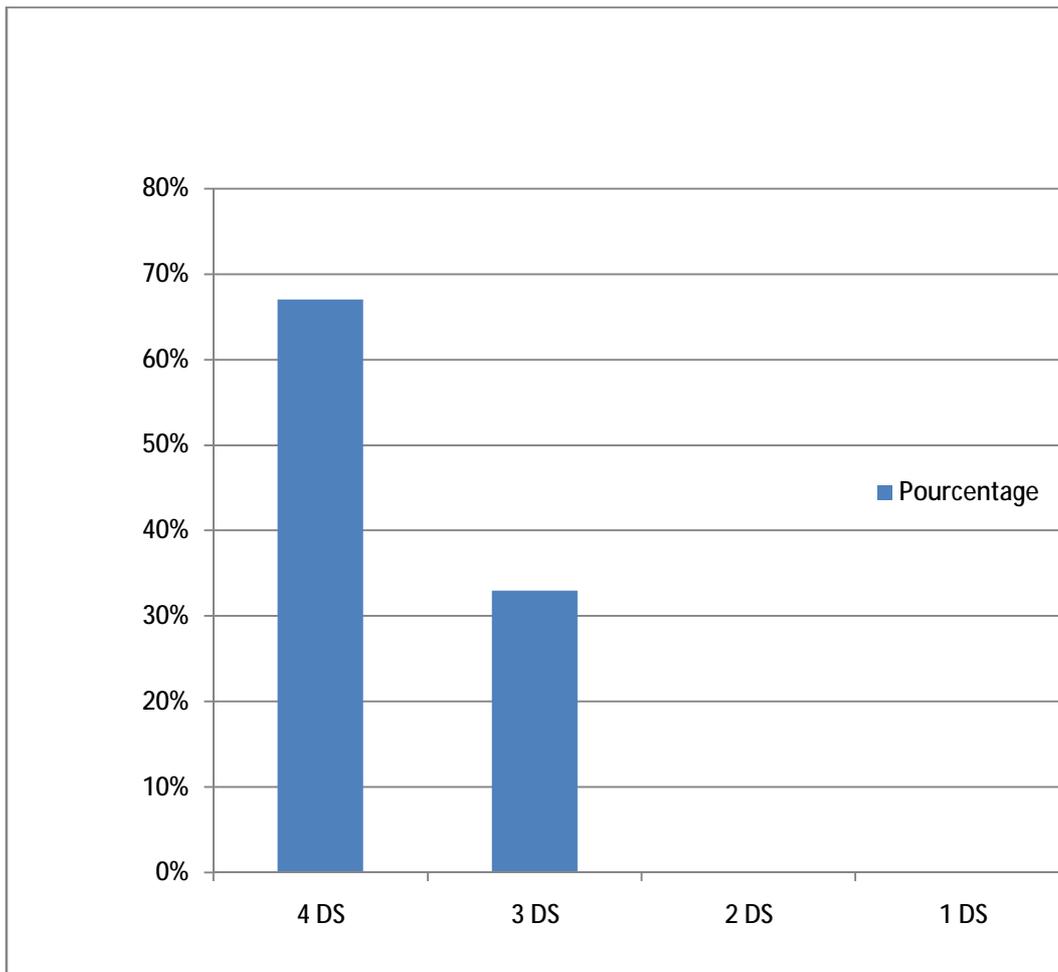
La taille :

Tableau 3 : sévérité du retard statural chez les patientes turnériennes

Déviatión standard	Nombre de patientes	pourcentage
-4 DS	6	67 %
-3 DS	3	33 %
-2 DS	0	0%
-1 DS	0	0%

Le retard statural est retrouvé chez toutes nos patientes globalement sévère dans tous les cas :

Il est sévère dans 67% des cas (-4DS), modéré dans 33% (-3DS).



Histogramme 3 : Répartition des patientes en fonction de la sévérité du retard staturo-pondéral

Le syndrome dysmorphique :

Tableau 4 : Répartition des patientes turnériennes en fonction des signes dysmorphique

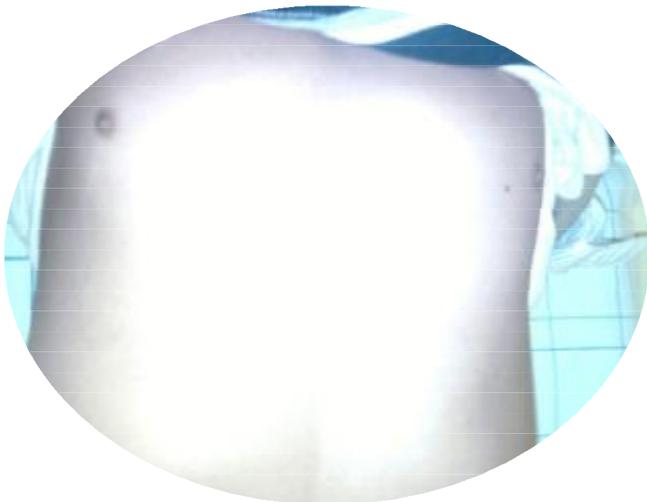
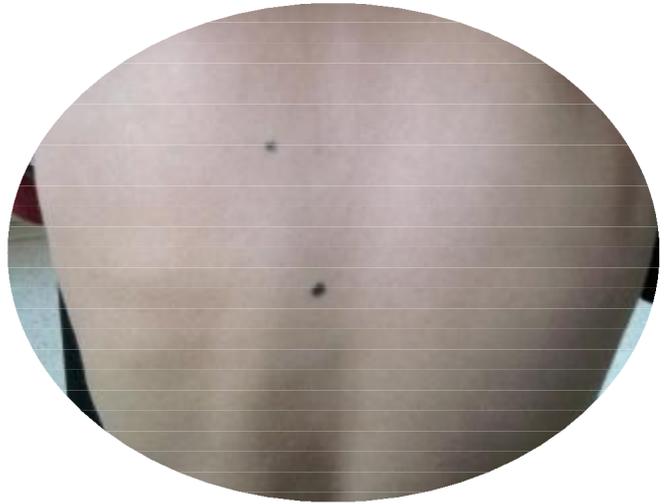
Signes dysmorphique	Nombre	Pourcentage
Naevus	7	7/9
Visage triangulaire	5	5/9
oreilles décollées	3	3/9
Implantation basse des cheveux	2	2/9
Ptyregium colli	7	7/9
Ecartement des mamelons	5	5/9
Œdème des mains et des pieds	4	4/9
Cubitus valgum	4	4/9
Palais ogival	1	1/9
Cou court	4	4/9

Les signes dysmorphiques remarquablement présents chez nos patientes turnériennes sont le ptyregium colli et les naevus chez 7/9 des cas, l'écartement des mamelons et le visage triangulaire chez 5/9 des filles, le cou court, le cubitus valgum et l'œdème des mains et pieds chez 4/9 des cas, des oreilles décollées 3/9, et enfin une implantation basse des cheveux 2/9 et un palais ogival chez une seule patiente.

Album photo :









Signes pubertaires :

Parmi les 9 patientes 4 dépassent l'âge de 12 ans, selon la classification de Tanner 2 filles sont à un stade A₁P₁S₁ et une fille est stadifiée A₁P₁₋₂S₁ et une A₁P₂S₂.

Niveau intellectuel :

Parmi les 9 patientes 7 sont scolarisées et suivent normalement leurs études soit 78%.

Retentissement psychique :

Chez la majorité des filles turnériennes la famille rapporte la notion de timidité de tendance à l'isolement et d'un manque d'estime en soi.

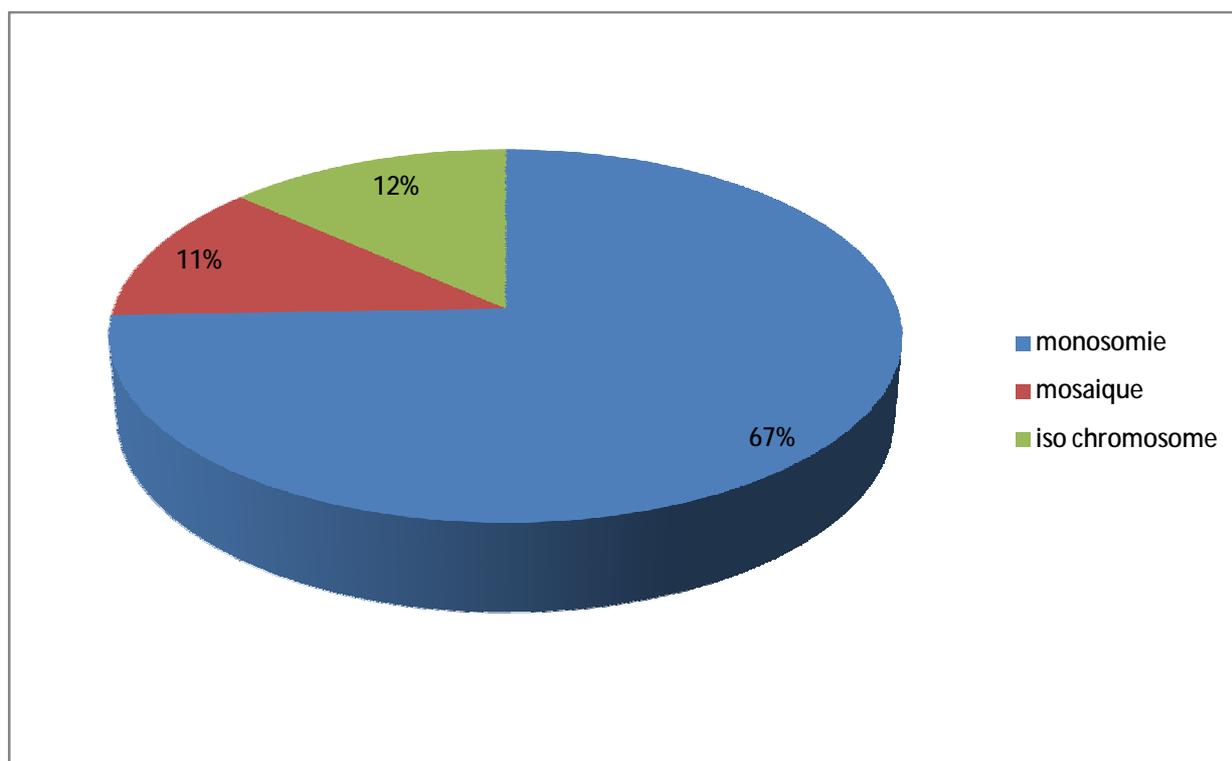
5. Les examens complémentaires :

a) Caryotype :

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un caryotype dont les résultats étaient les suivantes :

Tableau 5 : Etude cytogénétique des patientes turnérienne

Formule		Nombre	Pourcentage
Monosomie	45X0	6	67%
Mosaïque	45X, 46XX	1	11%
Iso chromosome	46XiXq	2	22%



Histogramme 4 : Etude cytogénétique des patientes de notre série

b) les dosages hormonaux :

-L'axe gonadotrope :

3 patientes ont bénéficié d'un dosage de FSH, son taux est toujours augmenté.

-L'axe thyroïdienne :

8 patientes de notre série ont bénéficié d'un bilan thyroïdien aucune anomalie n'a été notée.

c) Bilan standard :

-La glycémie à jeun a été réalisée chez 6 patientes dont la moyenne est de 0,9g/l aucun cas de diabète n'a été noté.

-Le bilan hématologique a mis en évidence une anémie hypochrome microcytaire chez une patiente.

-Le bilan hépatique a été perturbé chez une patiente avec des transaminases 2 fois la normale.

-Sérologies : les anticorps anti transglutaminase IgA sont positifs chez 2 patientes.

d) Bilan radiologique :

-L'âge osseux :

L'âge osseux a été déterminé pour 8 patientes, il est toujours inférieur à l'âge chronologique avec une moyenne de 8 ans.

La différence entre l'âge chronologique et l'âge osseux est de 2 ans en moyenne avec une extrême supérieure de 3 ans et inférieure de 1 an.

-L'échographie abdomino-pelvienne :

Dans notre étude l'échographie abdomino-pelvienne a été faite pour 6 de nos patientes soit 67% elle n'a objectivé aucune anomalie.

-L'échographie cardiaque :

Faite dans le cadre du bilan malformatif pour toutes nos patientes, 2 cardiopathies ont été noté soit 22% (une insuffisance mitrale et une insuffisance aortique).

-IRM :

Faite chez une seule patiente dans le cadre d'explorer l'axe hypothalamo hypophysaire chez une patiente ayant un retard psychomoteur, l'IRM a montré un aspect en faveur d'une leucodystrophie diffuse non spécifique.

6. les pathologies associées :

Tableau 6 : pathologie associées chez les patientes turnérienne

Pathologie	Type	Nombre	Pourcentage
Cardiaque	-Insuffisance mitrale	1	11%
	-Insuffisance aortique	1	11%
Osseuse	-cubitus valgus	4	44%
	-métacarpiens courts	5	55,5%
	-cyphoscoliose	1	11%
ORL	-hypertrophie adénoïdienne	5	55,5%
	-hypertrophie amygdalienne	5	55,5%
	-Hypoacousie	3	33%
	-Palais ogival	1	11%
Cutanée	-naevi cutanés	6	67%
Digestive	-maladie cœliaque	2	22%
Neurologique	-Rigidité des membres	1	11%
Psychique	-retard de développement psychomoteur	1	11%

7. Traitement :

a) Cure d'hypertrophie des végétations adénoïdiennes et amygdaliennes :

On a diagnostiqué cette hypertrophie chez 5 patientes soit 55,5%, toutes ces patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical.

b) Mesures hygiéno-diététiques :

Un régime spécifique sans gluten a été prescrit pour la patiente ayant une maladie coéliquaue.

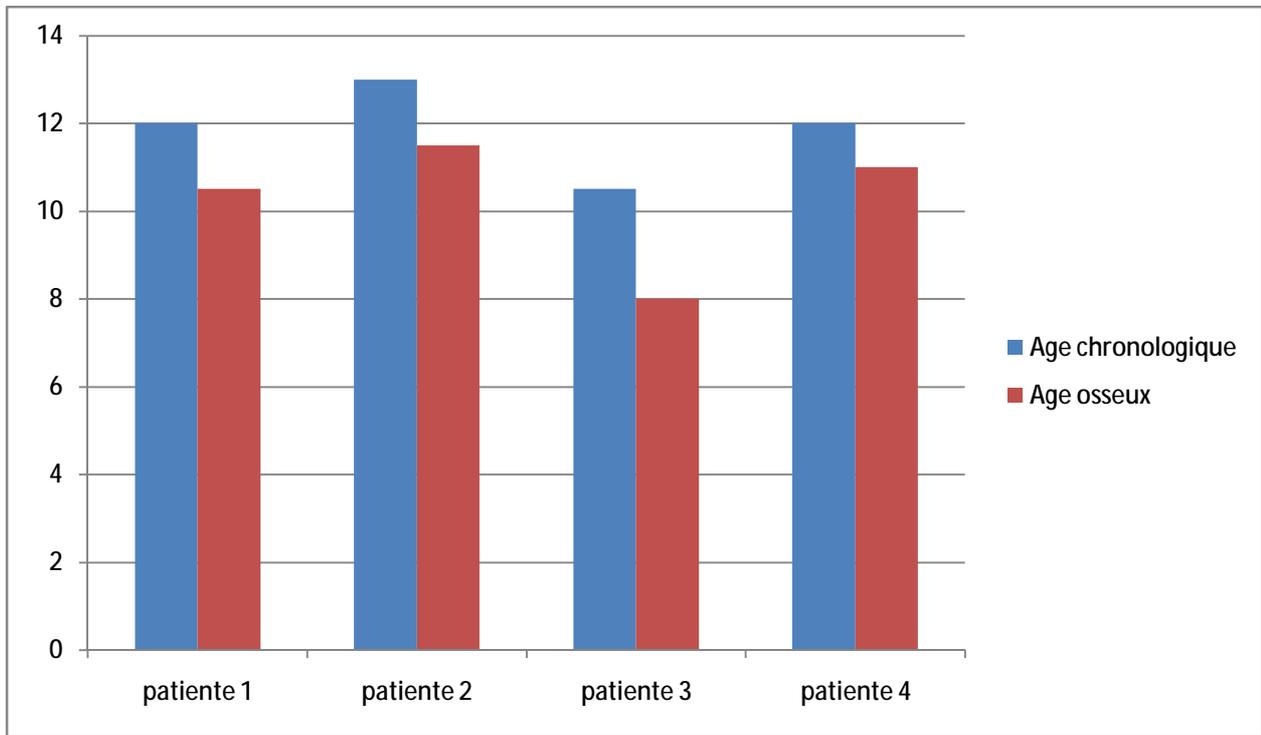
c) Hormone de croissance :

Le traitement par hormone de croissance a été prescrit pour 4 de nos patientes turnériennes soit 44 %.

-L'âge de début de traitement :

L'âge chronologique moyen de prescription de traitement chez nos patientes est de 12 ans avec un extrême inférieur de 10ans ½ et supérieur de 13ans.

L'âge osseux moyen de prescription de traitement est de 10 ans $\pm 1,75$.



Histogramme 5: Age chronologique et osseux de début de traitement par hormone de croissance

-Posologie du traitement :

La posologie du traitement par hormone de croissance GH dans notre série est de 0,035-0,05 mg/kg/jour.

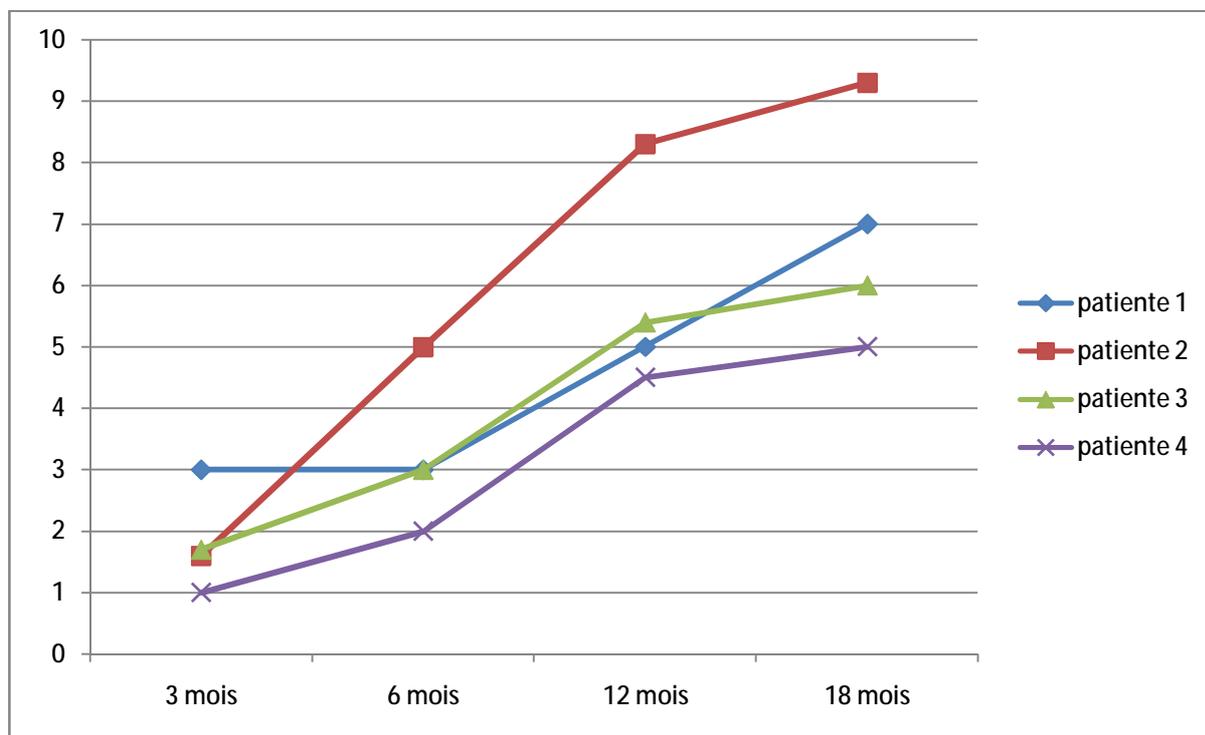
Il s'agit d'injections sous cutanées administrées 6jour/7 ou 7jour /7.

-La durée du traitement :

La durée moyenne de traitement chez nos patientes était de 18 mois, elles sont toujours sous traitement.

-Gain statural :

Après 18 mois de traitement un gain statural a été remarqué à la moyenne de 7,5 cm avec des extrêmes 9,3-5 cm.



Histogramme 6 : Gain statural chez les patientes sous traitement

b) Les oestropregestatifs :

Dans notre étude aucune de nos patientes n'a encore bénéficié d'un traitement oestropogestatif, prévu pour une de nos patientes.

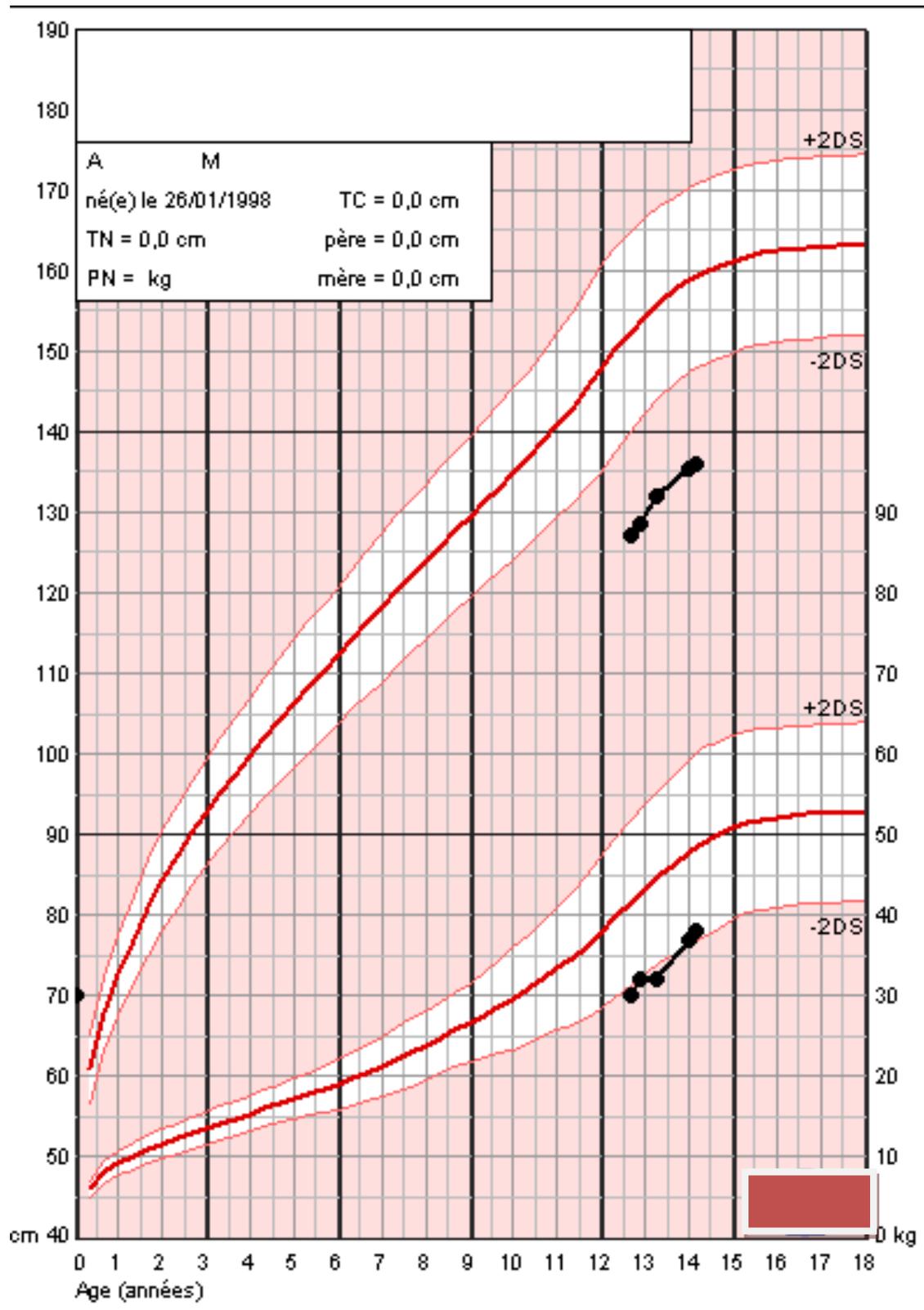


Figure 2 : Gain statural chez une patiente de notre série (M.A) sous traitement GH depuis 18 mois

2^{EME} PARTIE :

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

L'épidémiologie du syndrome de Turner est largement inconnue.

La prévalence à la naissance est de 1/2500 nouveaux nés de sexe féminin, durant la grossesse, la totalité des embryons atteints de syndrome de Turner est éliminée in utéro et représente 10 à 20% des avortements spontanés précoces. [1]

La prévalence prénatale est plus importante que la prévalence post natale [2, 3], la biopsie trophoblastique à la 10^{ème} semaine de grossesse découvre des chiffres très élevés, 392 pour 100000 comparativement à une prévalence de 176 pour 100000 découvertes lors d'amniocentèse (16^{ème} semaine de grossesse), sur ces chiffres il n'y a que 31% des grossesse qui arrivent à terme, d'où la grande mortalité de ce syndrome dont le pic se situe à la 13^{ème} semaine de grossesse.

Le diagnostic prénatal n'est pas toujours fiable surtout les cas mosaïques [2, 4, 5, 6,7] et c'est encore plus compliqué dans le cas des jumeaux [8]

Au Maroc, nous disposons d'aucune étude à large échelle reflétant le profil épidémiologique de ce syndrome

Les études concernant l'âge maternel sont controversées, pour certains auteurs l'âge maternel avancé est un facteur de risque [9,10], par d'autre le plus jeune âge est plus incriminé dans la conception des turnérienne [4].

Cependant, il n'y a aucune mention concernant l'influence de l'âge paternel, bien que certaines études aient montré que la qualité du sperme serait un facteur de risque surtout pour les sujets âgés [11,12].

II. Génétique :

Le phénotype des turnériennes résulterait de l'absence d'un chromosome sexuel ou d'une haplo insuffisance de gènes échappant au mécanisme de l'inactivation de l'X.

L'analyse de différents phénotypes cliniques comparés aux variations observées en génétique et en biologie moléculaire (délétion, point de cassure), a permis de préciser des zones du chromosomes X impliquées notamment dans la taille et la fonction ovarienne .

La perte de la partie distale de l'X entraîne une petite taille, ainsi que des anomalies squelettique typique du syndrome de Turner liées à l'haplo insuffisance du gène SHOX située dans la région pseudo autosomale de l'X (Xp11-12) et de l'Y (Yp11) [13].

Le gène SHOX, n'est probablement pas le seul gène dont l'haplo insuffisance entraîne une petite taille, l'aneuploidie elle-même peut en être responsable.

De plus, les patientes ayant une large délétion du bras long de l'X présentant une taille réduite de 10 cm par rapport à la taille cible [14]

Le maintien de la fonction ovarienne est lié à l'existence de gènes situés sur le bras long du chromosome X, Xq26(POF1) et Xq13-21(POF2) [15], d'autres gènes sont présents sur le bras court, et en cas de délétion proximale du bras court Xp on observe une puberté spontanée, avec possibilité de grossesse et une ménopause précoce [16]

Seule une délétion distale du bras court est compatible avec une fonction ovarienne normale [17].

Le lymphodème congénital serait lié à la région Xp11, 4 [16]. Les malformations cardiaques et la coarctation de l'aorte sont plus fréquentes en cas de monosomie (45X).

La délétion du gène SRY (testis determining factor) sur le bras court du chromosome Y peut entraîner un phénotype typique de syndrome de Turner.

7 à 12% des syndromes de Turner ont une mosaïque avec matériel Y [19], les patientes ayant une mosaïque comportant un chromosome Y sont à risque de gonadoblastome estimé entre 7 et 30% et la recherche de matériel Y est conseillée dans tous les cas de monosomie de l'X [19].

La région critique pour le développement du gonadoblastome semble être localisée à proximité du centromère du chromosome Y.

Enfin le centre de l'inactivation de l'X se situe en Xq11, 2

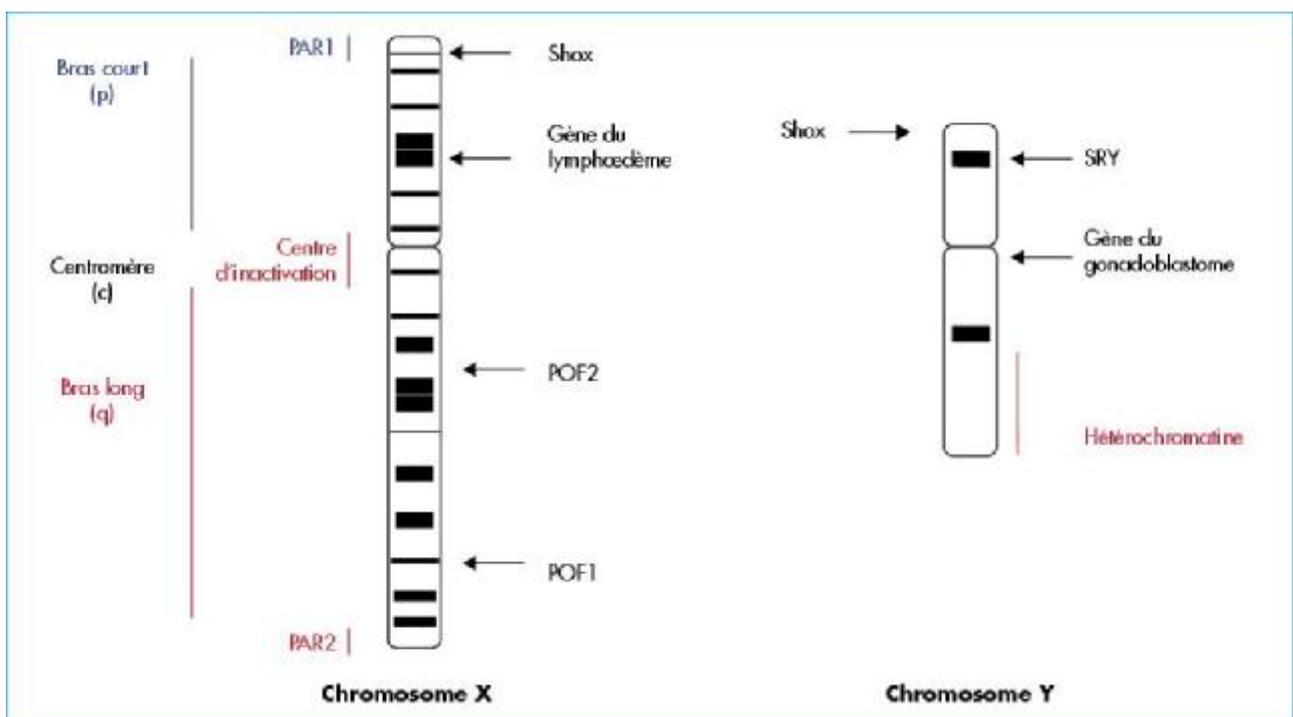


Figure 3 : chromosome X et Y. PAR-régions pseudoautosomales

Le gène SHOX est commun à l'X et à l'Y. POF - primary ovarien failure. SRY = testis-determining factor [110]

III. Aspects cliniques :

A-Diagnostic de syndrome Turner

Le diagnostic du syndrome du Turner peut se faire à n'importe quel âge.

1) Diagnostic anténatal :

Plusieurs techniques sont utilisées,

a) Echographie :

Le dépistage précoce du syndrome de Turner est maintenant plus facile grâce aux progrès de l'échographie fœtale qui peut être pratiquée à la 15-20^{ème} semaines d'aménorrhées.

De ce fait, l'association syndrome de Turner et hygroma colli est bien décrite en littérature, il s'agit d'une structure liquidienne cloisonnée uni ou bilatérale de la région cervico-occipitale correspondant à des sacs jugulaires qui n'arrivent pas à se vider correctement dans la circulation [20, 21, 22] ; le pronostic vital est compromis lors de l'ouverture d'un hygroma colli.

D'autres signes moins constants peuvent faire penser au diagnostic du syndrome de Turner, comme la diminution de la longueur des fémurs et les malformations cardiovasculaires comme l'hypoplasie de l'arc aortique.

b) Amniocentèse :

Réalisée pour âge maternel avancé ou en présence d'un des marqueurs sériques maternels (alpha fœtoprotéine, HCG) associés à des anomalies échographiques. [23]

L'amniocentèse permet le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par prélèvement trans-abdominal écho guidé du liquide amniotique entre les 12-17^{ème} semaines d'aménorrhée. Elle permet d'établir un caryotype sur les amniocytes. Cette méthode invasive est associée à une majoration du risque

d'avortement de 0,5%. Quand elle est réalisée avant la 14^{ème} semaine elle augmente la survenue de pied bot varus équin [24].

L'attitude à prendre devant une conception turnérienne dépend de plusieurs paramètres : psychiques, sociaux, éthiques concernant l'interruption de la grossesse.

Le diagnostic anténatal reste encore à développer dans notre pays.

2) Chez le nouveau né et le nourrisson :

Le syndrome de Turner doit être suspecté chez le sexe féminin en présence d'un lymphodème (œdème des mains et des pieds, il s'agit d'un œdème dur et non inflammatoire, disparaît au cours de la 2^{ème} année), on note aussi des naevi cutanés, une basse implantation des cheveux avec distension de la peau du cou siège de multiples replis horizontaux. [25,26]

L'excès de peau de la nuque est souvent discret avec une simple laxité de la peau (cutis laxa), il se transforme en Pterygium colli, ce dernier associé au lymphodème définit le syndrome de BONNEVIE-ULLRICH. [27]

3) chez la petite fille :

Tout retard de croissance ou petite taille sans cause évidente doit bénéficier d'un caryotype pour éliminer le syndrome de Turner.

4) chez l'adolescente :

Toute fille avec impubérisme ou aménorrhée primaire particulièrement quand associés à une petite taille doit être suspectée d'être turnérienne.

L'impubérisme avec hypogonadisme hypergonadotrophique, et l'aménorrhée primaire ou secondaire sont très en faveur d'un syndrome de Turner chez les patientes.

Les premières séries d'études rapportent 95 à 100% présentant un impubérisme total.

Les séries les plus récentes montrent qu'un développement pubertaire spontané se produisait dans 30% à 40% des cas [28, 29]

Le développement pubertaire est complet dans 20-25% des cas et 16% des sujets atteindront la ménarche.

Au Danemark [30], le diagnostic est fait avant l'âge de 5 ans dans 48% des cas, et avant l'âge de 10 ans dans 60% des cas, permettant ainsi un traitement aussi précoce que possible afin d'obtenir un effet maximal de l'hormone de croissance sur la taille finale

Dans notre série, aucun cas n'a été diagnostiqué en anténatal, le diagnostic a été fait avant l'âge de 5ans dans 33% des cas seulement, et avant 10 ans dans 22% des cas alors que presque la moitié des cas ont été diagnostiqué après l'âge de 10 ans.

Ce retard de diagnostic retentit sur la prise en charge de nos patientes

B. Manifestations cliniques du syndrome de Turner :

1) La petite taille :

La petite taille du syndrome de Turner est manifeste et, pourtant, le diagnostic reste tardif.

Le retard statural s'installe tôt dans l'enfance (cassure de la courbe de croissance dès la 2^{ème} année), s'aggrave après l'âge de 9ans du fait de l'absence de pic pubertaire et est responsable d'une taille adulte spontanée aux environs de 142 cm en France (environ -20 cm de la taille moyenne des femmes). Il faut suspecter un ST pendant l'enfance devant toute fille dont la taille ne correspond pas à la taille familiale et rechercher systématiquement des « petits signes » devant tout retard statural en utilisant la technique de Lyon ou taille projetée sur une courbe de référence [31].

La taille finale spontanée est variable, avec des extrêmes allant de 136 cm à 161 cm selon les populations, et est fortement corrélée à la taille parentale. Le retard statural du ST est plurifactoriel, associant à des degrés variables des dysfonctionnements génétiques (gène SHOX), des malformations osseuses (ostéopénie, scoliose) et hormonale (déficit en GH après l'âge de 9ans).

Ainsi l'intensité du retard de croissance, l'âge de survenue de la cassure sont variables. Lorsqu'il existe au départ un RCIU, un rattrapage initial est observé avant que la croissance ne ralentisse secondairement. De nombreux travaux ont permis d'établir des courbes de croissances spécifiques du ST : ces dernières ont l'avantage de fournir au clinicien un document de référence. Cependant, elles ne permettent pas toujours en consultations de suspecter la cause de la petite taille quand le ralentissement est tardif.

Il faut en outre prendre en considération la taille des parents : s'ils sont grands, on doit s'étonner que leur fille, au lieu d'évoluer naturellement au dessus de

la taille moyenne, se positionne en dessous : d'où l'importance du calcul de la taille cible inter parentale.

Dans notre étude, le retard statural était constant chez toutes nos patientes constituant le premier motif de consultation (67 %), il est globalement sévère avec -4DS chez 67% et -3DS chez 33%. Ce qui confirme que la petite est une condition nécessaire au diagnostic du syndrome de Turner.

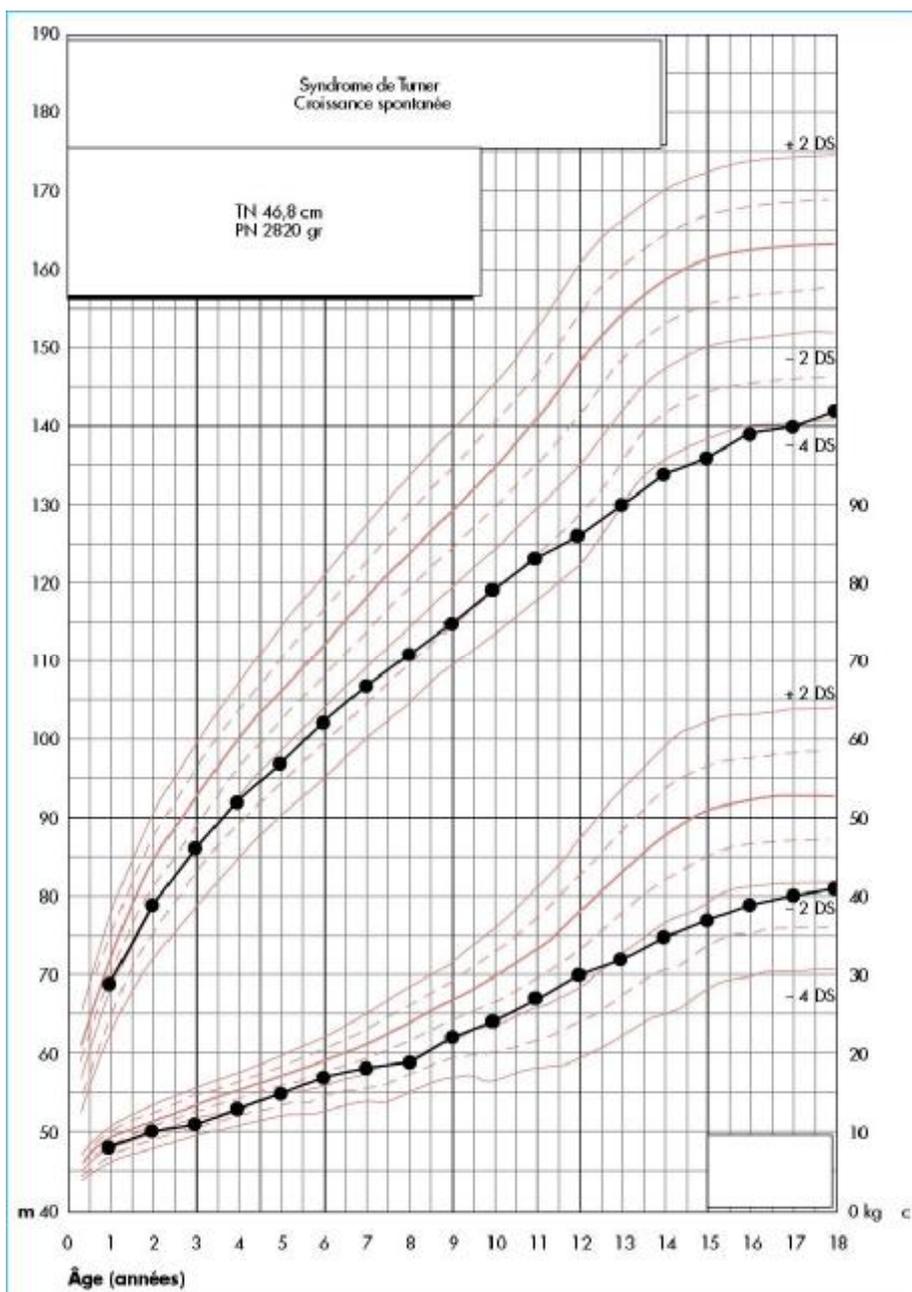


Figure 4 : Croissance spontanée dans le syndrome de Turner (valeurs moyennes)

[110]

2) Syndrome dysmorphique : [32,33]

Les manifestations somatiques sont présentes dès la naissance et s'accroissent avec l'âge. Très rarement elles sont réunies chez la même personne.

a) *Dysmorphie faciale* : elle est parfois absente, le syndrome de Turner se résumant ainsi à un simple retard statural ; l'obstruction des canaux lymphatiques fœtaux et la dysplasie osseuse probablement responsable de cette dysmorphie ;

On note les signes suivants :

§ Visage triangulaire

§ Fentes palpébrales obliques anti mongoloïdes ; ptôsis, épicanthus ; hypertélorisme voire strabisme

§ Commissure labiale abaissées, dents mal implantées, voûte palatine très ogivale

§ Hypoplasie du maxillaire inférieur, rétrognatisme.

§ Oreilles bas implantées, décollées mal ourlées

D'après BATTIN [33'], elles se retrouvent dans environ 2/3 des cas du syndrome de Turner, mais ne lui sont pas spécifiques.

b) *Anomalies du cou et thorax* :

Pterygium colli ou cou palmé dans 50% des cas, il s'agit de replis cutanés triangulaires dépourvus de muscles et s'étendant de la pointe de la mastoïde jusqu'à l'acromion.

Brièveté du cou.

Basse implantation des cheveux sur la nuque avec des prolongements latéraux en forme de M donnant un aspect de trident sur la nuque.

Thorax bombé en bouclier élargi avec des mamelons hypoplasiques distancés l'un de l'autre de l'autre.

D'après BATTIN [33'] dans une série portant sur 139 cas de dysgénésie gonadique de phénotype féminin recueillis en milieu pédiatrique.

Le pterygium colli est retrouvé chez 60 % des cas,

Dans notre série 7/9 cas le présente soit 78%

La basse implantation des cheveux dans 85% des cas,

Dans notre série 2/9 cas soit 22%

c) Anomalies cutané-phanériennes[25,26]

Les naevus pigmentaires 60-70''% des cas, ils sont importants au diagnostic et se localisent au niveau du visage, de l'avant bras et du thorax.

Dans notre série 7 patientes parmi les 9 présentent des naevus soit 78%

Les angles sont hypoplasiques et exagérément convexes avec tendance aux cicatrices chéloïdes.

d) Organes génitaux et caractères sexuels secondaires :

Les premières séries rapportées faisaient état d'impubérisme total, dans 95-100 % des cas

Malgré le fait que l'anatomie des organes génitaux externes et internes soit féminines.

Des séries plus récentes ont montré qu'un développement pubertaire spontané se produisait dans 30 à 40 % des cas

Le développement pubertaire est complet (développement mammaire stade 4-5 de TANNER) dans 20 à 25% des cas, et seulement 16% des sujets atteindront la ménarche

Dans notre travail les signes dysmorphiques étaient présents avec des proportions différentes et ils sont rarement associés chez la même patiente.

3) La dysgénésie gonadique :

Elle explique l'impubérisme et l'aménorrhée primaire qui ne doivent plus être aujourd'hui la cause d'un diagnostic trop tardif.

Contrairement à l'opinion initiale qui invoquait un défaut de migration des cellules germinales, celles-ci sont présentes dans l'ovaire turnérien qui est semblable à une gonade normale jusqu'au 3^{ème} mois de la vie intra-utérine ; cependant, à partir de du 5^{ème} mois, la régression des gonocytes est accéléré, ils restent en amas ou isolés avec de rares ébauches de follicules, leur dégénérescence paraissent liée à l'absence de formations folliculaires. L'aneuploïdie paraît responsable de la mauvaise prolifération des gonocytes, de leur disparition précoce et du défaut d'organisation folliculaire des cellules épithéliales, cependant que la prolifération mésenchymateuse en réseau n'étant plus induite, il en résulte la formation d'un tissu conjonctif cicatriciel qui abouti à un reliquat qui sont les bandelettes fibreuses.

En effet à la naissance, la morphologie ovarienne peut varier de la bandelette résiduelle à une gonade macroscopiquement normale (près de la moitié des cas), et dans certains cas, il existe une fonction ovarienne à la puberté [34].

Des dysgénésies gonadiques de même type sont constatées dans d'autres aneuploïdies, ce qui suggère qu'elles sont la conséquence d'un défaut d'appariement chromosomique lors de la méiose. La dysgénésie gonadique et la stérilité sont une des caractéristiques des hybrides inters espèces en raison des différences caryotypiques des génomes parentaux.

La présence des deux chromosomes X se révèle donc nécessaire à la maintenance des ovaires et des ovocytes avec des déterminants géniques que l'on a tenté de localiser en corrélant l'aménorrhée ou les menstruations spontanées avec les points de cassure de certaines délétions. Ainsi les patientes avec une mosaïque

45,X/46 XX ou 45, X/46,XrX et surtout les délétions de bras court du chromosome X, à savoir 46,XXp-, ont une haute incidence de puberté spontanée avec des menstruations. On connaît aussi des cas de transmission de syndrome de Turner de mère à fille [34] et des formes familiales de ménopause précoce à transmission dominante.

Dans nos dossiers chez les 4 filles dépassant l'âge de 12 ans l'impubérisme constant.

Cela ne peut être expliqué que par le défaut de sécrétion hormonale ovarienne qui entre dans la définition du syndrome de Turner.

4) Malformation et troubles liés au syndrome de Turner :

a) Malformations congénitales :

Ø Cardiovasculaire [35]:

L'angiographie par résonance magnétique (ARM) au gadolinium a permis de découvrir qu'environ 50% des phénotypes féminins avec syndrome de Turner présentaient des tortuosités ou ectasies de l'arc aortique, ce qui montre que ces individus sont candidats à faire des anévrismes de l'aorte ou des dissections aortiques ainsi que des anomalies veineuses majeurs avec des problèmes du retour veineux pulmonaire

La coarctation de l'aorte reste la malformation la plus redoutable et peut s'associer à une HTA ou insuffisance cardiaque gauche en période périnatale.

On a décrit des anomalies de la valve aortique à type de bicuspidie dans 10%, ce diagnostic doit être fait correctement vu que les sujets atteints doivent être mis sous antibiothérapie prophylactique, avec surveillance stricte de la dilatation de l'aorte ; dégénération de la valve ou dissection de l'aorte qui reste une complication catastrophique du syndrome de Turner

On décrit par ailleurs une atteinte vasculaire cérébrale qui serait responsable de la mortalité de 50% des turnériennes avec âge compris entre 6 et 13 ans.

Ces implications thérapeutiques et prophylactiques nécessitent une évaluation cardiologique comportant ARM, écho-doppler du cœur, avec un ECG minutieusement interprété

Dans notre travail, il existe 2 cas (A.Z et A.K) chez qui on a diagnostiqué une cardiopathie : une insuffisance mitrale et une insuffisance aortique soit 22% des cas.

Ø Anomalies rénales :

Les anomalies rénales sont présentes dans presque la moitié des cas, mais le plus souvent sont asymptomatiques c'est-à-dire avec une fonction rénale préservée [33] et sont découvertes alors par des échographies et autres examens spécifiques de l'appareil urinaire (UIV) des 25 à 30 % [36].

- Anomalies rénales majeures :
 - Rein en fer a cheval 10 a 16% en cas de syndrome de Turner alors que moins de 0,8% chez les sujets normaux [37,38]
 - Ectopie rénale
 - Rein multi ou poly kystique
 - Sténose de la jonction pyélo-urétrale
- Anomalies mineures :
 - Duplication de la voie excrétrice
 - Malformation rénale
 - Anarchie calicielle avec ou sans dilatation

Aucune anomalie rénale n'a été notée dans notre série.

b) anomalies ophtalmologiques et otologiques [39, 40]:

Ø Ophtalmologique :

Segment antérieur : amblyopie 42%, strabisme 33-38%, sclérotique bleue 28%, ptôsis 16-29%, épicanthus 10-46%, hypermétropie 42% déficit de la vision du vert et du rouge, 10% cataracte congénitale

Segment postérieur à type de néo vascularisation, décollement de rétine, œdème papillaire, donc un fond d'œil doit être pratiqué précocement pour le dépistage de ces anomalies afin de mieux préserver sur le pronostic fonctionnel de l'œil.

Ø Otologique :

§ Oreille externe : malformée avec basse implantation des oreilles 30-50%

§ Oreille moyenne : l'otite moyenne aigüe est fréquente chez les turnériennes et peut aboutir à une mastoïdite et un cholé stéatome normalement entre 1 et 6 ans avec incidence maximale à l'âge de 3 ans. Les causes sont inconnues mais le retard de croissance de l'os temporal et l'altération de la position de la trompe d'eustache peuvent en être la cause.

§ Oreille interne : d'après plusieurs études 64 à 91% des turnériennes ont un déficit auditif plus au moins important [40, 41], il s'agit le plus souvent d'une hypoacousie de perception qui débute dans l'enfance entre 5 à 9ans [40]

En moyenne de déficit est de 30DB, 40 à 42% des patientes ont un déficit moins de 20DB, à noter que le déficit s'accroît avec l'âge.

Une hypoacousie a été décrite chez 3 de nos patientes (H.K et K.A et R.Z) soit 33 % des cas.

Des otites à répétition chez une patiente soit 11% des cas.

c) Anomalies squelettiques [42,43]

Ø Au niveau des mains :

Présence du signe d'ALCHIBALD : c'est la brièveté du 4ème métacarpien qui est présente dans la moitié des cas dès la naissance.

Ø Poignet :

L'ovalisation du carpe est due à l'ascension du semi lunaire

Déformation de Madelug : extrémité du radius un peu trop oblique en bas et en dehors.



Figure 5 : anomalies radiologiques dans le syndrome de Turner [110]

- Quatrième métacarpien court
- Ascension de la styloïde radiale ($< 120^\circ$)
- Fermeture de l'angle carpien
- Pincement de l'épiphyse radiale
- Aspect grillagé de la trame osseuse

Ø Genou :

Le plateau tibial est abaissé, il est légèrement oblique en bas et en dedans et déborde la métaphyse sous jacente c'est le signe de KOSOWICZ il s'observe surtout a l'âge de 7ans. Cette dysmorphie s'accompagne d'une hypertrophie du condyle fémoral en regard et parfois une déformation de l'enclume de l'extrémité supérieure et interne du péroné.

Ø Autres anomalies squelettiques [44]

L'examen radiologique montre :

- Transparence excessive du squelette sans fracture
- Hypoplasie de la 1ère vertèbre cervicale
- Inégalité de croissance des plateaux vertébraux dorsolombaires
- Retard de croissance du maxillaire inférieur
- Diminution de la taille de la selle turcique
- Brachycéphalie

Dans notre série 4 patientes présentent un cubitus valgus soit 44%, 5 patientes présentent des métacarpiens courts soit 55,5%, et une patiente présentant une cyphoscoliose soit 11% des cas.

5) Pathologie associées au syndrome de Turner :

a) pathologie thyroïdienne :

Qu'elle soit auto immune (Hashimoto) ou non (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, goitre, cancer de la thyroïde) est très fréquente au cours du syndrome de Turner, avec anomalies structurales du chromosome X [31, 45,46]

Les anticorps antithyroïdiens sont présents chez plus de 50% des patientes, seulement 15 a 37% ont une hyperthyroïdie et 3% une thyrotoxicose [47]

La pathologie thyroïdienne peut survenir durant l'enfance et sa fréquence avec l'âge, l'hypothyroïdie serait plus fréquente en iso chromosome 46, Xi(Xq).[51,52]

Etant donné la fréquente association de cette pathologie et le syndrome de Turner il faut la rechercher systématiquement chez tout nouveau né dès que le diagnostic de ce syndrome de Turner a été posé ou suspecté, dans le but d'une prise en charge afin de réduire l'handicap dû à l'hyperthyroïdie chez ces patientes.

Dans notre série aucune anomalie thyroïdienne n'a été signalée.

b) diabète sucré :

Décrit la première fois par FORBES et ENGEL [49] en 1963 sur 6 cas de diabète clinique dans une série de 41 observations de dysgénésies gonadiques.

Les tests de tolérance au glucose par voie orale se sont révélés meilleurs que la glycémie à jeun et post prandiale dans la détection précoce des anomalies du métabolisme des hydrates de carbone. [50]

Dans le syndrome de Turner cette intolérance débuterait durant l'adolescence et serait corrélée à l'âge et à l'indice de masse corporelle et donc à l'obésité [34]

La prévalence de l'insulino-résistance et du diabète type 2 est augmentée dans le syndrome de Turner [51,52]

La physiopathologie peut être expliquée par la résistance périphérique à l'insuline [36]. A noter que l'absence d'anticorps anti-îlots de Langerhans [2,53].

Aucun cas de diabète n'a été signalé dans notre série.

c) anomalies hépatiques [54,55] :

La prévalence des anomalies hépatiques est augmentée dans une population de turnériennes âgées de plus de 35ans ; 80% auraient des anomalies de la fonction hépatique (augmentation des enzymes hépatiques, cirrhose du foie, HTP), des biopsies hépatiques ont montré de nombreuses anomalies allant de l'infiltration graisseuse à une fibrose hépatique souvent liée à des anomalies vasculaires.

Une légère élévation des taux sériques des enzymes hépatiques a été décrite chez une de nos patientes (K.A) soit 11%.

d) maladie cœliaque [56] :

Des cas de maladies cœliaques ont également été rapportés avec une prévalence de 4,2-6,4% chez les patientes turnériennes. La maladie était asymptomatique dans le 1/3 des cas, faisant discuter l'intérêt d'un dépistage systématique.

Dans notre série 2 cas de maladies cœliaques ont été signalés soit 22% une confirmée par biopsie (D.D) et l'autre chez qui les AC antitransglutaminases IgA étaient positifs, la biopsie est en cours (M.A).

e) Syndrome de Turner et cancer :

La détection précoce des séquences Y au niveau du génome des turnériennes est d'une grande importance à cause du risque relativement élevé de développement de tumeurs gonadiques ; gonadoblastome ; dysgérminome.

Une gonadectomie prophylactique est recommandée chez les turnériennes avec des séquences Y détectée par PCR (polymerase Chain reaction) [60]

Les cas de leucémies associées à un syndrome de Turner sont très rares, jusqu'à ces jours seulement 23 cas ont été reportés dont 6 cas de leucémie myéloïde aigue [61].

On décrit par ailleurs des tumeurs issues de cellules provenant des cellules neurales : neuroblastome, il s'agit dans ce cas de tumeurs de bas grade de malignité le plus souvent [62]

Le phéochromocytome, schwannome, tumeurs carcinoïdes, synoviosarcomes ainsi que les mélanomes ont aussi été décrit en littérature [63,64,65]

Vu la fréquence relativement élevée de neuroblastomes chez ces patients, certains auteurs [62] conseillent de pratiquer le dosage des catabolites des catécholamines de manière systématiquement chez les turnériennes.

Aucun cas de cancer n'a été signalé dans notre série

f) autres :

Une étude portant sur des adolescentes a montré un taux de cholestérol élevé lorsqu'elles n'étaient pas traitées par hormonothérapie substitutive, le taux serait corrélé au poids et au BMI [57,58]

6) syndrome de Turner et pathologies psychiatrique :

Le syndrome de Turner est associé à des altérations du développement de plusieurs systèmes physiologiques incluant le cerveau [66].

Des études récentes basées sur la neuroimagerie rapportent des différences anatomiques et fonctionnelles de certaines régions du cerveau entre les turnériennes et les autres filles. [67,68] Ces régions du cerveau jouent un rôle important dans plusieurs processus : cognitif, comportement social, état affectif de la personne. [69]

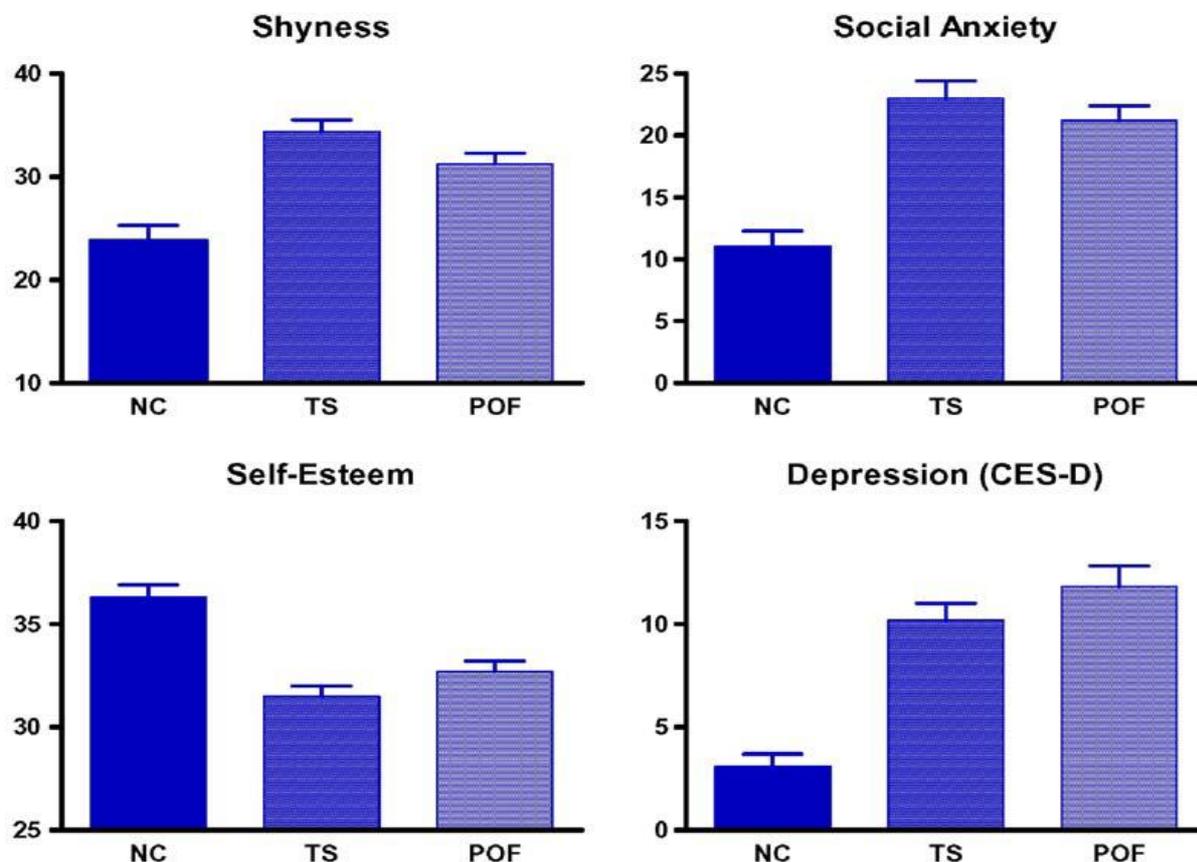
Les turnériennes ont démontré avoir un profil neurocognitif différent ou l'habilité verbale serait normale en général alors qu'on note que les fonctions spatio-temporales, la fonction exécutive et la mémoire à long terme seraient altérées. [70]

La prévalence des maladies psychologiques était décrite dans très peu d'études ; des observations cliniques ont montré que les turnériennes montraient une certaine immaturité, un manque d'auto estime, et des relations sociales difficiles, de même, l'anxiété (phobie sociale) et la timidité sont très fréquentes chez les turnériennes.

Les facteurs intervenant dans la survenue des altérations psychologiques n'étaient pas très bien élucidés à cause des différences de taille, poids, et fonction ovarienne chez ces patientes

Pour en déduire les facteurs incriminés une étude a penché sur la mesure de la fonction psychologique chez les turnériennes et les sujets avec caryotype normal

mais avec insuffisance ovarienne prématurée (POF) qui présentent une structure et une apparence normale [71]



L'étude montre que les jeunes formes POF et celles avec syndrome de Turner avaient un profil psychologique similaire en dépit de la taille et le génotype qui sont totalement différents.

Ce qui démontre l'implication certaine de l'insuffisance ovarienne dans l'avènement de ces troubles psychiatriques d'où l'importance de l'instauration précoce d'un traitement substitutif bien adapté afin de faire face aux différents troubles psychologiques liés au syndrome de Turner.

Dans notre série un seul cas de retard psychomoteur (A.K) a été noté chez nos patientes soit 11%, 7 patientes suivent normalement leurs études soit 78%.

Figure 6 : Manifestations cliniques du syndrome de Turner :

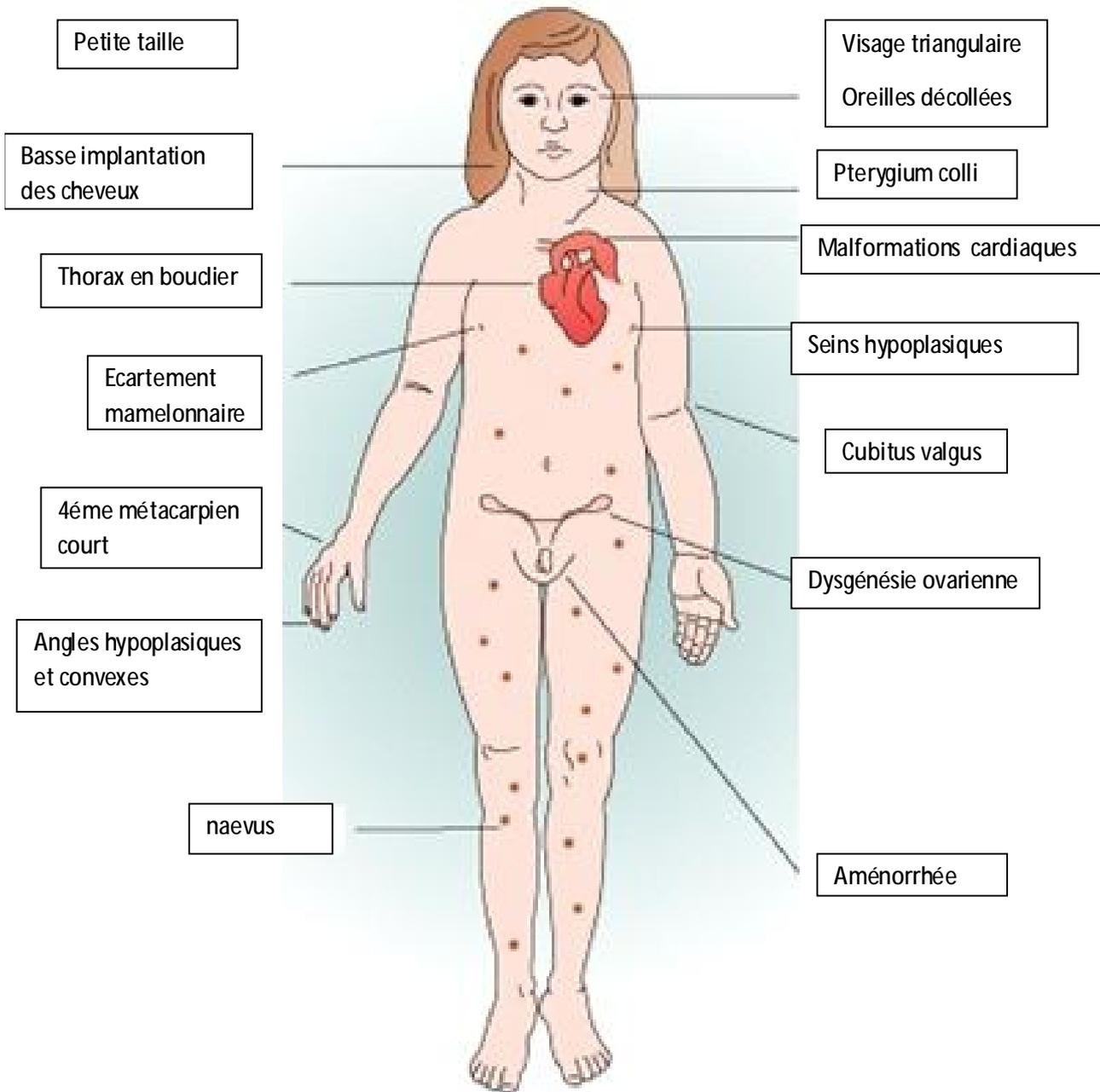


Tableau 7 : Pathologies associées au syndrome de Turner :

Cardiovasculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Coarctation de l'aorte • Bicuspidie de l'aorte • Rétrécissement ou insuffisance aortique • HTA ou insuffisance cardiaque gauche dissection de l'aorte
Rénales	<ul style="list-style-type: none"> • Rein en fer à cheval • Ectopie rénale • Rein multi kystique • Sténose la jonction pyélo-urétrale • Malformation rénale
ORL	<ul style="list-style-type: none"> • Otites à répétition (végétations adénoïdiennes) • Hypoacousie
ophtalmologique	<ul style="list-style-type: none"> • Amblyopie, strabisme, ptôsis, hypermétropie
Endocriniennes	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothyroïdie • Diabète type II
Osseuses	<ul style="list-style-type: none"> • 4ème métacarpiens court • Cubitus valgus • Déformation de Madelug (Poignet) • Déformation de Kosowick (Genou)
Digestives	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie cœliaque • Anomalies hépatiques
Cancers	<ul style="list-style-type: none"> • Gonadoblastome ,dysgérminome • Leucémie, neuroblastome, phéochromocytome, shwanome, tumeurs carcinoïde
Psychiatriques	<ul style="list-style-type: none"> • Retard psychomoteur • Timidité • Isolement social • Dépression • Diminution d'estime en soi

IV. Examens complémentaires :

A) Examen d'orientation :

1) La biologie :

Dans le cas de syndrome de Turner, la biologie met en évidence une insuffisance ovarienne primitive hypergonadotrophique responsable de l'impubérisme et de l'infertilité.

L'élévation des gonadotrophines et tout d'abord de la FSH est l'élément biologique le plus constant au cours de l'insuffisance ovarienne. Elle est élevée jusqu'à l'âge de 2-4 ans, puis diminue pendant la phase dite de quiescence et s'élève à nouveau entre 10 et 14 ans [72].

La disparition de l'activité ovarienne attestée par le syndrome anovulatoire (courbe thermique plate, progestérone plasmatique et pregnandiolurie constamment basses) et par un taux inférieur à celui des adolescentes normales [72,73].

Dans notre série 3 patientes ont bénéficié d'un dosage de gonadotrophine soit 33% leurs taux toujours élevé.

2) L'échographie :

L'échographie n'est pas indispensable au diagnostic du syndrome de Turner, cependant elle demeure particulièrement utile d'une part pour détecter la présence ou l'absence des ovaires [74] (souvent réduits à des bandelettes fibreuses), et d'une autre pour apprécier l'état de l'utérus.

En effet, des études ont montrées que le volume moyen, utérin et ovarien, chez les turnériennes est significativement plus faible par rapport à la population générale [74,75], et que des taux élevés de détection ovarienne bilatérale et de volume ovarien se rencontrent dans la forme mosaïque [74].

L'échographie a été faite pour 6 de nos patientes soit 67% normale dans tous les cas.

3) La coélio-scopie :

Elle n'est pas nécessaire pour le diagnostic, mais si elle est effectuée, elle permet d'une part de visualiser directement le tractus génital interne, et d'autre part de préciser le degré de dysgénésie gonadique impossible à préciser à partir du caryotype, puisqu'il n'existe pas de corrélation anatomo-clinique stricte.

Les gonades sont le plus souvent réduites à des bandelettes fibreuses (streak), mais malgré la dysgénésie, le volume se rapproche de celui de l'ovaire normal. La coélio-scopie permet aussi de pratiquer des biopsies : l'étude histologique révèle un stroma conjonctif tourbillonnant, au sein duquel persistent parfois quelques follicules primordiaux.

Il faut se rappeler, à cet égard, que l'ovaire des fœtus XO contient des follicules primordiaux en quantité normale jusqu'au 4^{ème} mois et que ceci se raréfie ultérieurement pour disparaître à la puberté. On peut conclure de ces faits que si un seul chromosome X est suffisant pour entraîner la formation des ovaires, les deux chromosomes X sont indispensables à la conservation du stock d'ovocytes [76].

La coélio-scopie n'a été pratiquée chez aucune patiente dans notre série.

B) Examen de certitude :

1) cytogénétique :

C'est l'étude des chromosomes et de leurs anomalies

On distingue deux types d'anomalies chromosomiques dans le syndrome de Turner

- Les anomalies de nombre
- Les anomalies de structure

Nous avons adopté la classification admise par la plupart des auteurs

a) Les anomalies de nombre :

Ø La monosomie X homogène (caryotype 45, X ou haplo X)

Toutes les cellules examinées ne comportent que 45 chromosomes, dont 22 paires autosomiques et un seul chromosome X, c'est le caryotype classique du syndrome de Turner pur. Cette forme est plus fréquente : 50% à 60% des cas.

La monosomie X décrite la première fois par FORD en 1959, résulte de la perte d'un chromosome X par la non disjonction des gonosomes à la méiose.

Il s'agit le plus souvent de la perte du chromosome d'origine maternelle. C'est la seule monosomie viable, la monosomie Y étant létale.

On estime que 1% des monosomies sont viables, le reste étant éliminé avant la 28ème semaine d'aménorrhée

Ø Les mosaïques :

Les mosaïques comportent 2 à 3 populations différentes, elles résultent de la non jonction post-zygotique, on trouve à côté des cellules normales 46, XX des cellules 45X ou 47XXX

La mosaïque la plus fréquente est 45X/46XX avec une fréquence de 36% les proportions respectives des deux clones détermineraient en principe un phénotype intermédiaire entre la turnérienne et la fille normale.

b) Les anomalies de structure :

Peuvent porter sur les chromosomes sexuels X et Y

∅ Chromosomes X :

- L'iso chromosome de l'X
- Délétion du chromosome X
- Chromosome X en anneau (noté « r » ou ring)

∅ Chromosomes Y

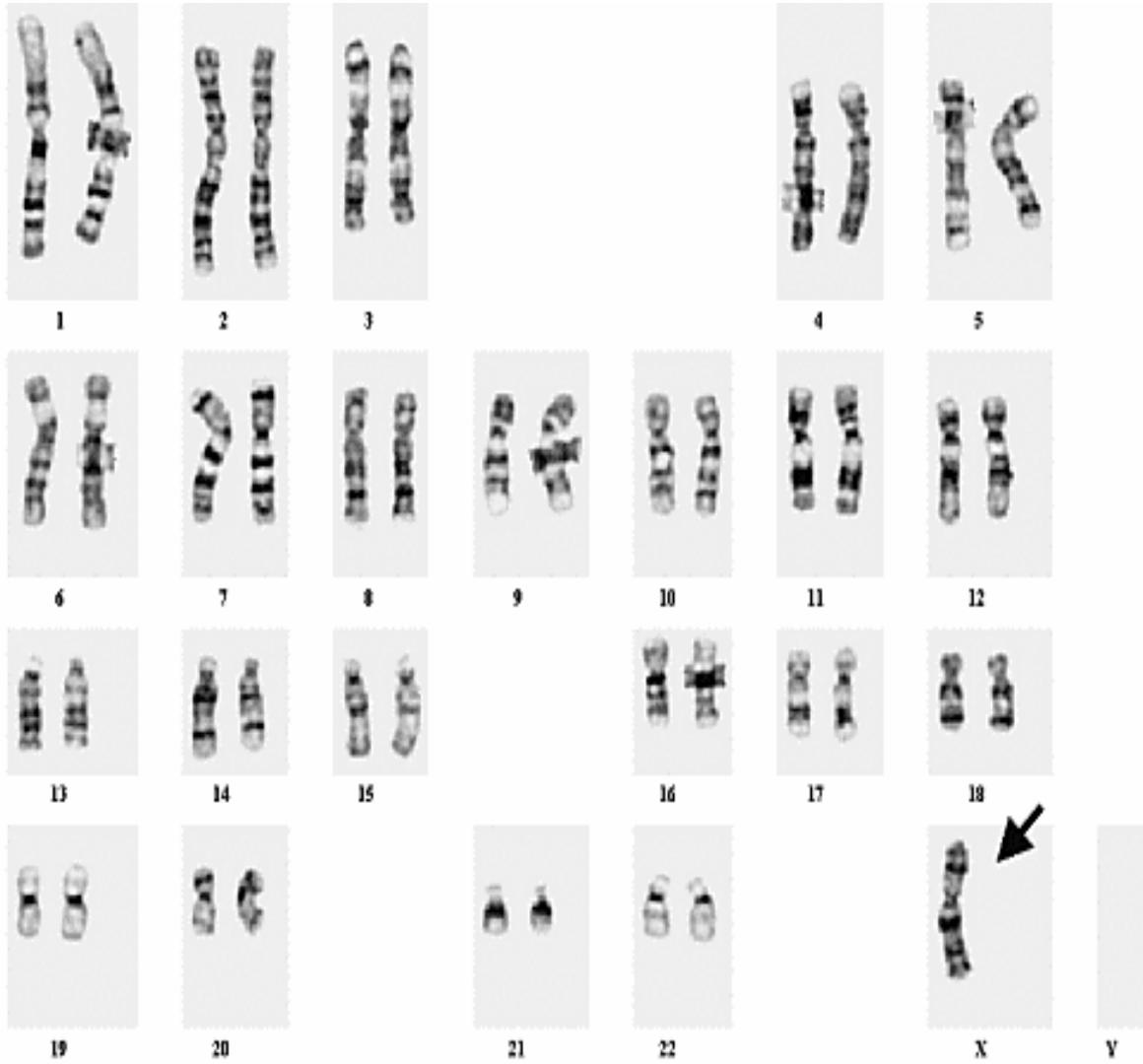


Figure 7: Caryotype typique de syndrome de Turner (monosomie 45X0)

C) Résumé [77]:

La fréquence du caryotype 45X est classiquement de 50 à 60% des cas, mais si au lieu d'une dizaine de cellule, on en étudie une centaine par cytogénétique ou plusieurs milliers par biologie moléculaire, le pourcentage de mosaïque peut s'élever jusqu'à 65% , chiffre qui serait encore supérieur si l'analyse portait sur d'autres tissus en plus des leucocytes, comme les fibroblastes cutanés et les bandelettes gonadiques et si cette recherche était complétée par des techniques de cytogénétique moléculaire comme l'hybridation in situ en fluorescence (FISH). Certains pensent même que la monosomie homogène 45X serait létale, et qu'un certain degré de mosaïcisme serait nécessaire pour la survie, mais n'est pas encore démontré.

Toutefois, chez certains patients à caryotype 45X, il ne peut pas être identifié de mosaïque par des études moléculaire sur différents tissus. La monosomie du chromosome X affecterait 1 à 2 % des produits de la fécondation et représente environ 10% des produits des avortements spontanés précoces. Il est estimé que 99% des fœtus 45X ne survivent pas jusqu'au terme et meurent avant 28 semaines de grossesse. La cause de cette mortalité fœtale élevée serait un trouble de la stéroïdogénèse placentaire. Le chromosome sexuel perdu est dans 75% des cas d'origine paternelle

De nombreuses anomalies de structure d'un chromosome X, homogènes ou en mosaïque, sont rapportées : délétions d'un bras court au long, chromosome X en anneau, iso chromosome pour le bras long, rarement translocation X-autosome. Ainsi le syndrome de Turner se distingue des autres anomalies des chromosomes sexuels, en particulier du syndrome de Klinefelter, par une très grande variété caryotypique.

Les mosaïques comportent deux ou trois populations différentes sont les résultats d'une perte chromosomique après la formation du zygote, et sont une particularité du ST.

Dans notre série, la formule classique 45X, représente 67%, ce taux est proche des chiffres avancés par la littérature qui sont de l'ordre de 50 à 60%.

Cependant, le taux de la mosaïque dans notre série étant 22% supérieur au taux du 10% retrouvé dans la littérature.

Quand aux anomalies de structure de chromosome X, l'isochromosomie de l'X représente 33% supérieur a celle reportée dans la littérature 20%, les autres formes n'ont pas été retrouvé dans notre série

V. Diagnostiques différentiels :

Le diagnostic différentiel du syndrome de Turner se discute selon que le syndrome dysmorphique est manifeste ou non.

En l'absence de syndrome dysmorphique évocateur, il se fait essentiellement avec les autres étiologies de retard de croissance et d'impubérisme et d'hypogonadisme hypergonadotrophique.

Autrement le syndrome de Turner doit être différencié de deux syndromes suivants.

A-Syndrome de NOONAN [78]:

Il s'agit d'un syndrome qui se transmet selon le mode autosomique dominant.

Le syndrome de NOONAN représente le syndrome le plus fréquent observé chez des enfants affectés de cardiopathies congénitales en plus des malformations cardiaques caractéristiques, certains signes sont comparables à ceux du syndrome de Turner comme la petite taille, pterygium colli, thorax bombé, cubitus valgus, strabisme et les oreilles bas implantées.

La mutation du gène PTPN11 serait la responsable de ce syndrome.

B-Syndrome de KABUKI ou syndrome de NIIKAWA-KUROKI [79] :

C'est l'association de retard mental et de malformations congénitales multiples décrit pour la première fois au JAPON. Il est caractérisé par quatre manifestations cardinales :

- Face particulière rappelant les personnages du théâtre japonais
- Anomalies dermatologiques
- Retard mental

- Déficit de croissance post natal

Dans ce cas, la transmission est autosomique dominante avec possibilité d'association avec le syndrome de Turner

A noter la présence d'infections récurrentes à type d'otite moyenne et des infections respiratoires supérieures.

VI. Prise en charge :

Le syndrome de Turner n'est évidemment pas accessible à une thérapeutique étiologique. Cependant, la plupart des anomalies phénotypiques rencontrées peuvent être corrigées, totalement ou en partie, par un traitement symptomatique. Le traitement par l'hormone de croissance vient au premier plan, et ce d'autant que la petite taille est une des plaintes majeures des patientes. Une dizaine d'années après les premiers essais thérapeutiques utilisant l'hormone de croissance dans cette indication, les données sur la taille finale sont disponibles. Elles permettent de mettre indications et résultats de ces traitements en perspective. A côté des traitements par hormone de croissance, d'autres thérapeutiques doivent être envisagées : induction pubertaire, substitution oestroprogestative et dépistage et prise en charge des anomalies associées au syndrome de Turner.

A) Hormone de croissance :

Le traitement par hormone de croissance GH accélère la vitesse de croissance dans le syndrome de Turner, de ce fait de nombreux pays ont étendu les indications de traitement par GH au début des années 1990.

Le journal officiel de 1977 [80,81] détermine les modalités thérapeutiques en France : la posologie est fixée 0,25-0,35 mg/kg/ semaine et la date de début de traitement est en fonction statural de la patiente.

L'efficacité du traitement dépend principalement de sa précocité et de sa durée, aussi de la posologie utilisée ; du retard de la maturation osseuse au début du traitement, du nombre d'injections hebdomadaires, des tailles parentales, de la taille de naissance, de l'âge au début de la puberté et de la modalité du traitement oestrogénique (per os ou transcutané). En effet la taille adulte est meilleure lorsque

le traitement est débuté tôt avant l'âge de 8-9ans, est lorsque les traitements durent plus de 4 ans [82,83.84].

A court terme, les effets secondaires sont minimes : une insulino-résistance est fréquente et disparaît à l'arrêt du traitement, une surveillance cardiovasculaire est nécessaire chez ces patientes à risque d'hypertension et d'anomalies cardiovasculaires. Comme tout traitement par hormone de croissance le taux d'IGF-1 doit être surveillé et la posologie diminuée si le taux d'IGF-1 devient supérieur à 2 DS par rapport au taux habituel pour le même âge [85].

Le traitement par hormone de croissance peut être poursuivi jusqu'à un âge osseux de 14 ans ou lorsque la vitesse de croissance devient inférieure à 2cm/an.

Les premières études sur l'effet de la GH sur la taille adulte dans le syndrome de Turner remontent au milieu des années 1980, d'abord aux USA, puis en Europe : il est difficile d'établir une comparaison car R.Rosenfeld, aux USA, a utilisé la GH en association avec l'oxandrolone, médicament anabolisant interdit en France. Quoiqu'il en soit, on trouvera dans la revue de P.Rochiccioli, une analyse des tailles finales qui concerne, au moins pour les études françaises, des filles traitées tardivement, après l'âge de 10 ans.

Dans les 117 cas, pour une dose moyenne de GH de 0,7UI /kg/semaine, la taille finale est de 150+/- 5,6 cm dans la série française, soit un gain moyen de 8 cm par rapport à la taille finale moyenne spontanée rapportée par le même auteur [80].

Sur le tableau, sont indiquées les tailles finales dans d'autres séries étrangères. La plupart sauf au Japon, indiquent une taille finale avoisinant de 1m50 ce qui ramène la stature chez l'adulte à -2 DS, limite inférieure de la population française normale.

Tableau 8 : Tailles finales chez les Turnériennes (d'après P. Rochiccioli et al)

	N	Dose GH (U/kg/sem)	Taille finale (cm)
Takano (Japon)	15	0,5	142,2±6,5
	15	1,0	144,3±3,9
Rosenfeld (Etats-Unis)	8	1,0	151,7±4,6
	34	1,0	151,6±5,6
Van den Broeck (Europe)	56	0,8	150,7±4,9
Massa (Hollande)	45	1,0	152,3±5,3
Rochiccioli (France)	117	0,74	150,1±5,6
Nilsson (Suède)	44	0,7	152,2±5,9
Haeusler (Autriche)	20	0,7	152,9±3,5
Pasquino (Italie)	18	1,0	147,6±7,3
Attanasio (Allemagne)	6	0,9	150,9±4,7
Notre série	4	0,035-0,05	125,56±7,2

Dans notre série la taille finale des patientes traitées était inférieure à la taille finale dans d'autres série ceci peut être expliqué par le fait que les patientes suivies au service de pédiatrie n'ont pas encore achevé leur traitement par hormone de croissance.

En revanche, la GH biosynthétique, bien qu'il n'existe pas de déficit somatotrope patent, a une action pharmacodynamique en accélérant la vitesse de croissance de 4cm avant traitement par GH à 8-9 cm par an la première année. Comme dans les autres indications du traitement par GH, on constate ensuite une diminution du gain annuel dont le mécanisme est inconnue avec une stabilisation entre 4 et 6cm par an. Le recul est maintenant suffisant pour disposer des tailles finales après traitement.

Le gain statural peut être évalué par rapport aux séries contrôles sans traitement par le GH et par la taille projetée sur les courbes de référence spécifiques. Le gain s'avère variable selon les pays. S'il est de 8 cm en France et de 11 cm en Autriche, il est seulement de 4cm en Allemagne.

On comprend ainsi que lorsque le rapport coût /efficacité est mauvais avec un gain limité à 3 cm, le remboursement est mis en cause.

Les résultats de notre étude rejoignent celles de la littérature concluant à l'amélioration de la vitesse de croissance sous traitement par hormone de croissance dans le syndrome de Turner (gain de 7,5 cm en moyenne après 18 mois de traitement).

Nous avons indiqué sur le tableau les éléments qui influencent cette réponse et expliquent la variabilité des tailles finales.

Tableau 8 : Facteurs de la réponse staturale chez les turnériennes traitées par l'hormone de croissance [80]

Age au début du traitement
dose de GH utilisée
influence négative de la puberté spontanée ?
degré de maturation osseuse requis lors de l'introduction des œstrogènes
taille des parents
intensité du retard statural au début du traitement (effet plus favorable de la GH si retard important)
type d'anomalie de l'X

On ne connaît pas l'influence respective de ces différents facteurs et leur intrication. Celui qui apparaît le plus important, après une quinzaine d'années de recul, est la dose de GH utilisée. En France la posologie varie dans d'étroites limites : traiter avec 0,7 ou 1 UI/kg/semaine n'apporte pas de gain appréciable. En revanche, une posologie plus forte de 1,4 à 2,1 UI/kg /semaine améliore le pronostic de taille, selon l'étude de JC Carel et al [86] : la taille finale est de > 2 DS des cas contre 29% dans le groupe des filles recevant des doses conventionnelles de GH (correspondant à l'AMM).

L'ensemble des investigateurs insistent sur l'adaptation individuelle des doses de GH selon la réponse au traitement : certains sujets n'ont pas de vitesse de croissance de rattrapage lors de l'introduction de la GH. La plupart des séries

montrent d'autre part, un effet d'épuisement du rythme statural après le rattrapage initial : c'est dire qu'il reste beaucoup à faire pour optimiser le traitement.

Dans notre série, il n'y avait pas une influence de la dose d'hormone de croissance utilisée sur la vitesse de croissance ce qui oppose aux résultats de littérature, et ce ne peut être expliqué que par le fait que la dose utilisée était insuffisante.

Le traitement par hormone de croissance n'a été prescrit que pour 4 patientes (44,5% des cas), qui avait un âge osseux de $10 \text{ ans} \pm 1,75$,

L'hormone de croissance occupe une place importante dans le traitement médical des patientes présentant un syndrome de Turner. Ce traitement permet d'améliorer la taille adulte. Le diagnostic précoce de ce syndrome est cependant nécessaire pour bénéficier de manière optimale de ce traitement.

Le traitement par GH est toutefois discuté, et plusieurs questions restent actuellement sans réponse : quel est l'âge idéal pour induire la puberté ?

L'association de GH à des faibles doses d'oestrogènes est-elle plus avantageuse que GH seule ?

Ces questions sans réponses actuellement, devraient faire l'objet d'études afin de nous permettre d'optimiser le traitement et la prise en charge des patientes turnériennes.

B) substitution hormonale :

Le traitement par les œstrogènes est indispensable chez les patientes ayant une insuffisance ovarienne, le but du traitement est d'induire un développement des caractères sexuels secondaires, sans accélérer le processus de soudure des cartilages de croissance.

De plus le traitement améliore l'estime de soi et l'insertion sociale [86], il prévient l'ostéoporose et la maladie cardiovasculaire.

Le principe du traitement est d'imiter la puberté physiologique quelque soit le mode d'administration (per os ou transdermique), la dose faible au début du traitement est augmentée progressivement jusqu'à une dose d'adulte après 2 à 3 ans [87,88, 89].

La date de début de traitement par les œstrogènes reste encore controversée.

L'âge de début du traitement substitutif dépend de la vitesse de croissance et de l'âge osseux, il est important de noter que si le traitement par GH est débuté précocement (8ans en moyenne) il est alors possible de débuter le traitement féminisant à 12 ans sans perturber la taille finale [85,90].

Il est préférable d'utiliser les œstrogènes naturels par voie transdermique, percutané ou per os, que les œstrogènes de synthèse [87,88]. Il est recommandé de débuter par de faibles doses (1/10^{ème} des doses substitutifs de l'adulte) soit 0,25mg/jour de 17 β oestradiol (½ comprimé à 1 mg 1 jour/2) soit 0,25 μ g/jour d'œstradiol percutané ou 4 μ g d'œstrogène transdermique (1/6^{ème} le patch à 25 μ g/jour à appliquer la nuit).

La dose est ensuite progressivement augmentée tout les 6 mois en fonction des résultats cliniques sur le développement mammaire, la vitesse de croissance, et la maturation osseuse.

Un traitement progestatif, pendant 10 à 15 jours par mois est débuté après 18 à 24 mois de traitement oestrogénique.

On a recours de préférence à la progestérone naturelles (Duphaston, Utrogeston), plutôt qu'aux progestatif de synthèse pregnane.

Par la suite un traitement combiné oestroprogestatif peut être utilisé pour améliorer l'observance thérapeutique.

Sous traitement substitutif est nécessaire pour maintenir une minéralisation osseuse et une vie sexuelle normale.

Les effets sur la fonction hépatique, le risque d'hypertension, de cancer, et d'obésité chez ces patientes sont incertains et une surveillance régulière s'impose.

Si des anomalies de la fonction hépatique (augmentation des transaminases, gamma GT, hypertriglycéridémie) peuvent être observées lors des traitements prolongés, ils existent également lors de carence oestrogénique et peuvent s'améliorer sous traitement substitutif [91].

Le traitement par les stéroïdes sexuels est indispensable à l'acquisition d'un capital osseux satisfaisant et à sa préservation à l'âge adulte. Le traitement d'entretien comporte un œstrogène, donné du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle. On associe obligatoirement un progestatif, du 10^{ème} au 25^{ème} jour, du fait du risque d'une hyperplasie endométriale et d'un cancer de l'endomètre auxquels expose une oestrogénothérapie isolée. Des schémas comportant du valérate d'œstradiol ou de l'œstradiol micronisé, associés à un progestatif, sont possibles [92 ,93].

La seule indication de la prescription d'œstrogène par voie percutanée est une hypertriglycéridémie.

Le traitement hormonal des femmes ménopausées est associé à une amélioration du profil de risque lipidique et à une diminution des événements coronariens. Cette donnée s'applique aux patientes turnériennes.

L'hypercholestérolémie ne constitue pas, au contraire, une contre-indication à la prescription d'œstrogènes par voie orale.

Les patientes turnériennes, chez qui un traitement substitutif est mis en route à l'adolescence, voient parfois s'élever, sous œstrogène, la concentration des enzymes hépatiques. L'adjonction d'un progestatif ramène généralement les chiffres à la normale [94,95]. L'élévation de cette concentration persiste, le passage à un traitement par œstrogènes par voie transdermique (patch, par exemple) est recommandé.

Malheureusement, plusieurs enquêtes montrent que les patientes abandonnent souvent, transitoirement ou même définitivement, le traitement hormonal substitutif. Le pourcentage tend à diminuer dans les enquêtes les plus récentes, les patientes étant mieux informées sur l'intérêt et l'importance du traitement hormonal substitutif [96, 97,98]. C'est chez les jeunes patientes que la prise du traitement est la plus irrégulière [97]

On admet en général qu'il doit être entrepris quand les possibilités de croissance sont largement engagées, c'est-à-dire lorsque la maturation osseuse est voisine de 12 ans à 13 ans ; encore convient-il de ne pas sous-estimer l'influence psychologique du retard pubertaire ainsi « consenti » puisque ces jeunes filles sont alors âgées de 14 ou 15 ans.

C) Autres aspects thérapeutiques :

La prise en charge d'une patiente turnérienne ne se limite pas à la mise en œuvre de thérapeutiques modifiant la croissance. Nous passerons donc rapidement en revue les principaux points à connaître.

Dépistage et traitement des endocrinopathies auto-immunes :

La fréquence accrue des affections auto-immunes de la thyroïde dans le syndrome de Turner est bien connue [99,100]. La positivité des anticorps antithyroïdiens augmente avec l'âge, allant de 15%, pendant la première décennie, à 30% pendant la troisième. Les patientes ayant des auto-anticorps ont clairement un risque accru de dysthyroïdie clinique (environ 50% [99]). Ces données justifient le dépistage régulier (tous les 2 ou 3 ans par exemple) des affections auto-immunes thyroïdiennes.

L'incidence du diabète sucré, est dite élevée dans le syndrome de Turner [101]. Cependant, on manque de données prospectives sur sa fréquence et sa caractérisation dans le syndrome de Turner. Le traitement par l'hormone de croissance n'a pas d'effet diabétogène dans cette affection.

Aspects psychologiques :

L'intelligence est habituellement normale dans le syndrome de Turner sauf quand l'anomalie caryotypique comporte un petit chromosome X en anneau. Cependant, des anomalies de l'organisation visio-spatiale et de l'attention ont été identifiées, peut-être avec une plus grande fréquence quand le chromosome X est d'origine maternelle [102]. Ces troubles doivent être détectés et pris en charge de façon appropriée. De même, un suivi psychologique est important autour de la puberté.

Autres aspects de la prise en charge thérapeutique :

Chacune des anomalies malformatives associées au syndrome de Turner nécessite une prise en charge appropriée.

La fréquence des otites moyennes justifie leur dépistage et leur traitement agressif dans l'enfance afin de prévenir l'hypoacousie, fréquente à l'âge adulte [103].

De même, la fréquence des scoliozes justifie un examen clinique orienté.

Les malformations cardiovasculaires et rénales doivent être dépistées et prise en charge, en particulier par la prévention de la greffe aortique sur bicuspidie aortique. La morbidité cardio-vasculaire semble augmentée dans le syndrome de Turner.

Elle pourrait être liée à des anomalies lipidiques (hypercholestérolémie) [104], à une augmentation de la masse grasse [104] et à une fréquence accrue de l'hypertension artérielle. Ces facteurs de risque doivent être dépistés et pris en charge de façon appropriée.

Des données récentes suggèrent une augmentation du risque de cancer colique dans le syndrome de Turner, alors que l'association avec des maladies inflammatoires du tube digestif est classique [105].

La survenue d'un gonadoblastome doit être prévenue par la gonadectomie chez les patientes ayant du matériel chromosomique dérivé du chromosome Y [106].

La prise en charge du Turner doit être multidisciplinaire, des médecins ne sont pas les seuls impliqués, il faut que les familles adhèrent au projet médical, qu'une guidance appropriée assure une relation affective de bonne qualité et un support psychologique précoce, continu, garant d'une adaptation optimale.

Dans cet esprit la création de groupe de contact, d'association de familles de ces patientes et des patientes elles même à encourager.

Annexe 1 : recommandation pour la prise en charge initiale du syndrome de Turner

[109]

	Néonatal	< de 6ans	6-12 ans	12-18ans
Examen clinique détaillé, PA, recherche strabisme, cyphose, scoliose	+	+	+	+
Courbe de croissance	+	+	+	+
Contrôle caryotype	+			
FSH+/-LH	+	+	+	+
Age osseux		+	+	+
TSH+/-T4		A partir de 4ans	+	+
Aticorps anti TPO		A partir de 4ans	+	+
Glycémie à jeun			A partir de 10 ans	+
+/- HbA1c			A partir de 10ans	+
+/-HGPO		Avant GH	Avant GH	Avant GH
ASAT, ALAT, PAL, gamma GT			+	+
Anticorps anti glutaminase		À partir de 4ans	+	+
créatinine	Si malformation rénale	Si malformation ou HTA	Si malformation ou HTA	Si malformation ou HTA
cholestérol, triglycéride			A partir de 10ans	

Bilan de thrombophilie				Avant oestrogène si facteur de risqué thrombo- embolique
Consultation cardiologie	+	+	+	+
Echo cardiaque	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+
IRM aortique		Selon avis cardio	Selon avis cardio	Selon avis cardio
Echo rénale	+	+	+	+
Echo thyroïdienne		Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule
Echo pelvienne				Avant induction pubertaire/après puberté
Ostéo densitométrie				Avant induction pubertaire/après puberté
Consultation ORL		+	+	+
Consultation ophtalmologique	Si strabisme	+	+	+

Annexe 2: recommandation pour le suivi du syndrome de Turner

	Moins de 6ans	6 à 12 ans	12 à 18 ans
Examen clinique détaillé	1 fois/an	/ 6mois sous GH	/6mois sous GH
Mesure de la PA	1fois/an	1fois/an	1 fois/an
Recherche de cyphose, scoliose	1fois/an	1fois/an	1 fois/an
Courbe de croissance	1fois/an	A chaque consultation	A chaque consultation
IGF1	Début de traitement de GH/6 à 12 mois si traitement par GH	Début de traitement de GH/ 6 à 12 mois si traitement par GH	
FSH/LH			Contrôle avant induction pubertaire
TSH/T4, anticorps anti TPO	A partir de l'âge de 4ans	TSH+/- T4L, AC/2ans si Ac anti-TPO négatifs TSH+ /-T4L 1 fois/an si Ac anti-TPO positifs T4L, TSH/6mois si traitement par L thyroxine	
Glycémie à jeun +/- HBA1c +/-HGPO	Avant traitement par GH	>10ans : glycémie à jeun +/- Hb1c 1fois/2ans HbA1C/3mois si diabète HGPO avant traitement par GH et si élévation modérée de glycémie à jeun ou de HbA1c	
ASAT, ALAT, gamma GT		1 fois/2ans	1 fois/2ans
AC anti transglutaminase	>4ans 1fois/2ans	1 fois/2ans	1 fois/2ans
Cholestérol,		>10 ans	1 fois/2ans

triglycérides		1fois /2ans	
Consultation de cardiologie	Selon maladie cardiaque	1fois/an si cardiopathie ou HTA 1fois/5ans : systématique en l'absence de facteur de risque systématique avant passage en secteur adulte	
IRM aortique	Selon avis cardio	Selon avis cardio	
Consultation ORL	1 fois/an si otites à répétition	Selon avis ORL avec consultation au minimum tous 2 ou 3 ans	
Consultation d'ophtalmologie	Vers 12-18 mois contrôle vers 2-3 ans	Selon avis ophtalmologique	
Age osseux	1fois /1 à 3 ans sous GH		
Ostéo densitométrie		Avant induction pubertaire contrôle en fin de croissance ou puberté	
Consultation psychologique	Vers l'âge de 4 ou 5ans (avant si signes d'appel)	Vers l'âge de 4 ou 5 ans (avant si signes d'appel)	

VII. Conseil génétique :

Sur le plan pratique, la réalisation d'un diagnostic anténatal soigneux est indispensable.

Le diagnostic anténatal du ST est possible durant la grossesse. Il est évoqué devant des anomalies échographiques, principalement une augmentation de l'épaisseur de la clarté nucale ou un aspect d'hygroma, un œdème plus au moins généralisé, voire une anasarque, et confirmé par caryotype [107]. Ailleurs, il peut s'agir d'un RCIU, d'une anomalie cardiaque ou rénale. Enfin, le diagnostic peut être également fortuit, à l'occasion d'une amniocentèse pour âge maternel avancé, alors qu'il n'existe aucune anomalie échographique.

La décision de poursuite ou d'interruption de la grossesse doit être laissée au couple après l'information complète sur le pronostic et les moyens thérapeutiques [108].

VIII. Pronostic :

Le retard statural a été amélioré par le traitement par l'hormone de croissance s'il est débuté précocement.

Cependant, le syndrome de Turner nécessite un traitement au long cours et une surveillance à vie, afin de détecter et de traiter les autres anomalies liées à ce syndrome dont les plus fréquentes sont la surcharge pondérale, la surdité, la cardiopathie, l'hypertension artérielle, l'ostéoporose, les anomalies thyroïdiennes et hépatiques.

RESUME

RESUME :

Le syndrome de Turner est une anomalie chromosomique intéressant 1/2500 naissance filles, et se définit par l'association d'un syndrome dysmorphique et malformatif dont les principaux éléments sont la petite taille et la dysgénésie gonadique.

Dans notre travail nous rapportons dans une première partie, une étude de 9 cas de patientes atteintes du syndrome de Turner suivies en consultation endocrinopédiatrique au CHU HASSAN II FES.

L'âge de nos patientes au moment de diagnostic est de 8ans variant entre 1 mois et 13 ans. Les patientes de plus de 10 ans sont majoritaires représentant 45% des cas. Le retard statural constitue le principal motif de consultation (67%), dans les 2/3 des cas il est inférieur à 4 déviations standards. Les signes dysmorphiques les plus fréquents chez nos patientes turnériennes sont le pterygium colli et les naevus(7/9 cas).

Le syndrome de Turner s'accompagne d'anomalies somatiques variables, la cardiopathie, la maladie coeliaque, les anomalies osseuses et neurologiques ont été présentes dans notre série, d'où l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire des turnériennes.

Les explorations para cliniques sont dominé par :

Le caryotype qui a montré les résultats suivants : 6 cas de monosomie, 2 cas d'iso chromosome et 1 cas de mosaïque.

Le bilan hormonal qui a objectivé une hypergonadotrophinémie chez les 3 patientes ayant bénéficié de ce bilan.

Le traitement est instauré chez 4 patientes ayant un âge osseux moyen de 10ans +1,75, nos patientes ont bien évolué sous traitement.

SUMMARY:

Turner syndrome is a female chromosomal abnormality interesting 1/2500 births girls, and defined by the association of malformation and dysmorphic syndrome whose main elements are the short stature and gonadal dysgenesis.

In our work we report in the first part, a study of 9 cases of patients with Turner syndrome in pediatric consultation followed in Fes university hospital Hassan II.

The mean age of discovery was 8 years, ranging from 1 month to 13 years. Patients over 10 years represented the majority with 45% of cases. Short stature was the main reason for consultation (67%), in 2/3 cases it was less than -4DS. The most common dysmorphic features in our patients was webbed neck and nevi (7/9 cases).

Turner syndrome was associated with variable somatic abnormalities. Heart disease, coeliac disease, bone abnormalities and neurological disorders were present in our serie, hence the importance of a multidisciplinary management of patients with turner syndrome.

Paraclinical explorations were dominated by:

The karyotype which showed the following results: 6 cases of monosomy, two cases of iso chromosome and one case of mosaic.

The hormonal assessment, done in 3 cases, showed an hypergonadotropic hypogonadism.

Treatment with growth hormone was initiated in 4 patients with a bone age of 10 years 1.75 average; our patients did well on treatment.

ملخص:

متلازمة تورنر خلل جيني أنثوي يحدث بمعدل ولادة واحدة لكل 2500 أنثى حديثة الولادة ، يعرف بمتلازمة تشوهية أساسها قصر القامة و خلل في تكون الغدد التناسلية .

في بحثنا ننقل في جزء أول ، دراسة لتسع حالات تعاني من متلازمة تورنر وتتابع علاجها في قسم الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني فاس

وكان معدل عمر مريضتنا عند التشخيص 8 سنوات يتراوح بين الشهر الواحد و13 سنة ، أغلبهن تجاوزن 10 سنوات بنسبة بلغت 45%.

وشكل قصر القامة الدافع الأول لزيارة الطبيب وذلك بنسبة 67 % ، في ثلثي الحالات يتجاوز هذا التأخر 4 انحرافات معيارية .

العلامات التشوهية الأكثر شيوعا عند مريضتنا التورنوريات كانت مكنن الرقبة والوحمة (7/9 من الحالات) .

يصاحب متلازمة تورنر، أمراض متنوعة، كأمراض القلب ، اضطرابات الجهاز الهضمي، تشوهات العظام ، واضطرابات عصبية كانت كلها متواجدة في سلسلتنا ، مما يوضح أهمية متابعة متعددة الاختصاصات لهاته المريضات .

أهم الاستكشافات السريرية كانت :

النمط النووي الذي أبان عن النتائج التالية : ست حالات أحادي الصبغي، حالة واحدة من الصبغي المتساوي الأذرع ، وحالة فسيفساء واحدة.

التقييم الهرموني أظهر فرط قصور الغدد التناسلية عند المريضات الثلاث اللواتي قمن بهذا التقييم .

تم بدأ العلاج بهرمون النمو عند أربع مريضات ، سنهن العظمي 10 سنوات \pm 1,75 ، استجبن بشكل جيد للعلاج.

CONCLUSION

Au terme de ce travail il nous paraît important de soulever quelques remarques afin de concevoir une nouvelle façon d'envisager la prise en charge du syndrome de Turner.

Dans la majorité des cas, le diagnostic a été posé tardivement, il devrait être posé le plus précocement possible et cela par :

L'échographie fœtale en période anténatale ou par amniocentèse s'il ya une forte suspicion.

La surveillance de la taille, la réalisation systématique d'une courbe de croissance et d'un caryotype chez toutes les filles de petite taille.

Dans notre étude on a trouvé un polymorphisme clinique important, le retard statural sévère présent chez toutes nos patientes, le syndrome dysmorphique variant d'une patiente à l'autre avec prédominance des naevus et pterygium colli, et le retard pubertaire chez nos adolescentes.

Le syndrome de Turner a par ailleurs de nombreuses répercussions cliniques qu'il faut dépister, expliquer et traiter, de manière à améliorer la qualité de vie et de prévenir les complications. Des pathologies cardiaques, osseuses, digestives, ORL, cutanées et neurologiques ont été notées dans notre série.

Le diagnostic précoce ainsi posé permettra au praticien de prescrire un traitement par hormone de croissance, qui a montré son efficacité dans notre étude avec un gain statural assez important, permettant ainsi de commencer plus tôt le traitement par les œstrogènes sans obérer le pronostic de la taille finale. Cette façon de faire aura une influence aussi favorablement sur la minéralisation osseuse et l'équilibre psychoaffectif de ces jeunes filles trop longtemps laissées impubères.

BIBLIOGRAPHIE

[1] CLAUS HØBJERG GRAVHOLT, KIRSTINE STOCHHOLM

The epidemiology of Turner's syndrome

International congress series 1298 (2006) : 139-145

[2] NIELSON .J, WOHLERT M

Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: incidence study
in arthus Denmark

Human genetics.1991, 87:81-83

[3] GRAVHORT CH, SEVEND

Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study

BMJ 1996, 312: 16-21

[4] AMIEL A, KIDRAI I

Are all phenotypically-normal Turner's syndrome mosaics

Prenatal diagnosis 1996;16(9) :791-795

[5] D D Koeberl, B McGillivray, and V P Sybert

Prenatal diagnosis of 45X/46XX mosaicism and 45X implications for postnatal
outcome

Am J Hum Genet 1995 ; 57(3) : 661-666

[6] BLAIR J, TOLMIE J, HOLLMAN AS DONALDSON

Phenotype, ovarian function, and growth in patients with 45X/47XXX turner
mosaicism, implication for prenatal counselling and oestrogen therapy at puberty

J pediatr.2001; 139 (5) : 724-728

[7] HUANG B, THANGAVELU M, BHATT S, J SANDLING, WANG S

Prenatal diagnosis of 45X and 45X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and prenatal diagnosis, 2002 ; 22(2) : 105-110

[8] GILBERT B, YARDING C, BRIAULT S

Prenatal diagnosis of female monozygotic twin's discordance for Turner syndrome: implication for prenatal genetic counselling

Prenatal dig 2002 Aug ;22 (8) : 697-702

[9] BERNASIM, LARIZZAD

Turner's syndrome in Italy: familial characteristics, neonatal data, standards for birth weight and for height and weight from infancy to adulthood

Acta paediatrica 1985; 83: 292-298

[10] CAROTHERS AD, DEMEY R

A collaborative study of the aetiology of Turner syndrome

Ann hum genet 1980; 43: 355-368

[11] CARLSEN E, KEIDING N

Evidence for decreasing quality of semen during post 50 years

BMJ 1992; 305:609-613

[12] KEIDING N, CARLSEN E

Failing sperm quality

Bmj 1994; 309-331

[13] CABROL S, SAAB C, GOURMELENM, RAUX-DEMAY MC, LE BOUC Y

Syndrome de Turner : croissance staturo-pondérale et maturation osseuse

Arch pediatr 1996 ; 3 : 313-8

[14] RAO E, WEISS B, FUKAMI M, RUMP A, NIESLER B, MERTZ A, EL AL

Pseudoautosomal deletion encompassing a novel homeobox gene causes growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome

Nat genet 1997; 16: 54-63

[15] DAVISON RM, FOX M, CONWAY GS

Mapping of the POF1 locus and identification of putative genes for premature ovarian failure Mol hum reprod 2000; 6: 314-8

[16] LACHLAN KL, YOUING S, COSTA T, JACOBS PA, THOMAS NS

A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletion

Hum genet 2006; 118:640-651.

[17] OGATA T, MUROYA K, MATSUO N SHINOHARA O, YORIFUJI T, NISHI Y, ET AL

Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients

J Clin Endocrinol Metab 2001; 38: 591-8

[18] BOUCHER CA, SARGENT CA, OGATA T, AFFARA NA

Break Point analysis of Turner patients with partial Xp deletions : implication for the lymphodema gene location

J Med Genet 2001; 38: 591-8

- [19] GRAVHOLT CH, FEDDER J, NAERAA RW, MULLER J, FISKE S, CHRISTIANSEN JS
Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study
J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3199-202
- [20] BLUM K, KAMBICH MP
Maternal genetic disease and pregnancy
Clin prenatal; 1997 Jun 24 (2) : 451-465
- [21] MAZZANTIL, NIZZOLI G, TASSINARI, BERGAMACCHI
Spontaneous growth and pubertal development in Turner syndrome with different karyotypes
Acta paediatrica 1994 ; 83 : 289-304
- [22] BROUSSIN B
Syndrome de Turner : les signes échographiques
Médecine fœtale échographique en gynécologie 1998 ; 38 : 15-19
- [23] MORICHON ; DELVALEZZ N
Le syndrome de Turner
Encyclopédie orphane avril 2002
- [24] EISENBERG B, WAPNER RJ
Clinical procedures in prenatal diagnosis
Best pract res clin obstet 2002 oct 16; (5) :611-627

[25] AUDA MP, CINTRA ML, PUZZI MB, VIANNA D, VAVALCATI

Scalop lesions in turner syndrome: results of lymphodema?

Clin dysmorph 2004 Jul 13; (3) : 165-168

[26] LOWESTON EJ, KIM KH, GLICK SA

Turner's syndrome in dermatology

J Am acad dermatol 2004 may 50 ;(5) :767-776

[27] VAN DER PUTTE SC

Lymphatic malformations in human foetuses a study of foetuses with Turner's syndrome or status Bonnevie Ulrich

VIRCHOWS ARCH A PATHOL ANAT HISTO 1997 NOV 25; 376 (3): 233-246

[28] PASQUINO AM, PASSERIF F, PUCARDLI I, SEGNI M, MUNICHI

Spontaneous pubertal development in turner syndrome

J clin endocrinol metab 1997 ; 82 : 1810-03

[29] VOINOT C

Appréciation du développement mammaire et utérin dans le syndrome de Turner : étude de l'influence du caryotype et des modalités d'induction pubertaire

Mémoire, université d'Angers 2003

[30] GRAVHOLT CH, JUUL S, NAERAA, RW, HANSEN J

Morbidity in turner syndrome

J clin epidemiol 1998 Feb ; 51(2): 147-158

[31] LYON AJ, PREECE MA, GRANT DB.

Growth curve for girls with Turner syndrome

Arch dis child 1985; 60 : 932-935.

[32] DAVID L

Le syndrome de Turner et de Klinefelter diagnostic

La revue du praticien (paris) 1994, 44,8 p : 1123-1126

[33] BRIARD ML ET MORICHON DELVALLEZ N

Anomalies chromosomiques

Encyclopédie med ch. (elsevier-paris)

Pédiatrie 4-002-t-30 1997

[33'] - BATTIN M.J., SRVILLE F.

Etude d'une série de 139 cas de dysgénésie gonadique de phénotype féminin
recueillis en milieu pédiatrique.

Bordeaux Médical 14, 2045 - 2060, 1973.

[34] STANHOPE R, MASSARANO A, BROOK CG;

"The natural history of ovarian demise in Turner syndrome". In: I Hibi, K Takano
eds. basic and clinical approach to Turner syndrome.

Elsevier, Amsterdam, 1993 : pp 93-100

[35] CAROLYN A, VLADIMIR BAKALOV

Investigation of cardiac status and bone mineral density in turner syndrome

Growth hormone and IGF research 16 (2006): s103-s110

[36] BOUNOUA H

Le syndrome de Turner à la réunion : aspects génétiques Cliniques et sociaux d'une population adulte et pédiatrique

These n 00lil 2m002, 2000 Lille

[37] SHULMAN CC, GLANAPOULS X

Les malformations rénales de la dysgénésie gonadique

Chi pediat 1980 21; 387-390

[38] SAENG RP

Recommendations for the diagnosis and management of turner syndrome (5th international symposium on TS)

J clin endocrinol metab 1986, 3061-3069

[39] P SAENGER, HNUSSBAM, B LIPPE

Ophthalmological and otological problems in turner syndrome

International congress series 1298, 2006 p 49-57

[40] MORIMOTO ET AL

Hearing loss in TS

J. pediatr 2006, 149: 697-701

[41] HULTCRANTZ M, SYLVAN L

Turner's syndrome and hearing disorders in women aged 16-34

Hear res. 1997 Jan; 103 (1-2): 69-47

[42] SCULERATI N, ODDOUX C, CLAYTON CM, LIM JW, OSTER H

Hearing loss in turner syndrome Laryngoscope. 1996 Aug; 106 (8): 992-7

[43] OGATA T, MUROYA K, MATSUO N, SHINOHARA O, YORIFUJI T, NISHI Y,
HASEGAWA Y, HORIKAWA Y, TACHIBANA K

Turner syndrome and Xp deletions : clinical and molecular studies in 47 patients

J clin endocrinol metab 2001; Nov; 86(11): 5498-5508

[44] LUBAN M.B, GRUBER HE

Skeletal abnormalities in the turner syndrome

Marcel Dekker, 1990: 281-300

[45] VLADIMIR K, JOANNE FOODIM, CAROLYN A

Bone mineral density and fractures in turner syndrome

International congress series 1298(2006) : 160-167

[46] CHIVATOL; LARIZZA D ET AL

Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with turner's
syndrome

Eur j endocrinol 1996, 134: 568-575

[47] VANDER SHEREN, LODEWYCK M

Autoimmunity problems in ts

Amsterdam Elsevier 1995:267-272

[48] EL MANSOURY M, BRYMANI, BERNTORPK

Hypothyroidism is common in ts

Clin endocrinol Metab 2005; 90 : 2131-5

[49] FORBES A.P, ENGEL.E, 1963

The high incidence of diabetes mellitus in 41 patients with gonadal dysgenesis and their close relative's metabolism I; 428-433

[50] CHOI IK, KIM DH, KIM HS

The abnormalities of carbohydrate metabolism in turner syndrome: analysis of risk factors with impaired glucose tolerance

Eur pdiatr. 2005 Jul; 164 (7): 442-7. Epub 2005 apr 23

[51] GAWLIK A, JAROSZ-CHOBOT P.

Diabetes mellitus type 1 among the patients with turner syndrome or turner syndrome among the patients with diabetes type1?

Endokrynol diabetol chor przemiany materii wieku rozw. 2002; 8(1): 47-51

[52] FRANZESE A, DE FILIPO G, ARGENZIANO A, SALERNO MC

Turner syndrome and insulin dependent diabetes mellitus

Arch pediatr. 1994 Aug ; 1(8) : 727-729

[53] HOOK EB, WARBURTON D

The distribution of chromosomal genotypes associated with ts

Live birth prevalence rates and evidence for diminished foetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism

Human genetics 1983; 64:24-27

[54] MILKKIEWICKZ, HEALTHCOTE J

Can ts teach us about the pathogenetic of chronic cholestasis?

Hepatology 2004; 40, 1226-8

[55] ROULOT D, DEGOTT C, CHAZUNILLERE O, O BRET

Vascular involvement of liver in Turner's syndrome

Hepatology 2004, 39: 239-47

[56] L.MAZZANTI, RW NAERAA

Autoimmune disease in turner syndrome

International congress series 1298 (2006) : p 42-48

[57] SALERNO M, DI MAIO S, GASPARINI N, RIZZO M, FERRI P VAJRO P

Liver abnormalities in turner syndrome

Eur j pediatr. 1999 Aug; 158(8): 618-23

[58] ROSS JL, FEUILLAN P, LONG LM, KOWAL K, KUSHNER H, CUTLER GB JR

Lipid abnormalities in turner syndrome

J pediatr. 1995 Feb; 126(2): 242-5

[59] LIMAL. J.M

Syndrome de turner et de klinefelter diagnostique

Le revue du praticien 200, 50, p1011-1017

[60] PATRICIA CANTO ET AL

Gonadoblastoma in turner syndrome patients with monosomiq b45, X karyotype and Y chromosome sequences

Cancer genetics and cytogenetics 150(2004) : 70-77

[61] MANOLA KAN ET AL

Leukemia's associated with turner syndrome: report of 3 cases and review of the literature

Lekemias res (2007) doi: 10.1016/jleukres.2007.06.04

[62] BONAKDAR MI, PEISMER DB

Neuroblastoma and related tumors in Turner's syndrome

Obstet gynecol 1991; 56: 748-50

[63] KINSLEY AS, SWEENEY K, AMBER MW

Pheochromocytoma and sudden death as a result of cerebral infraction in ts report of a cese

J forensic scie 1988; 33: 1479-502

[64] TURC CAREL; DAL CIN P, LIMON J ET AL

Involvement of chromosome X in primary cytogenetic change in human neoplasia non randon translocation in synovial sarcoma

Proc natl ascal sci USA 1987; 84: 1981-5

[65] GARE M, CLAN Y, SHERMAN Y

Malignant melanoma in Turner's syndrome

Inty j dermatol 1993; 32: 743-4

[66] B LIPPE

Turner syndrome

Endocrinol metabol clin am 20 (1991) : 121-152

[67] D.G.M MURPHY ET AL

X chromosome effects on female brain a magnetic resonance imaging study of ts

Lancet 342(1993) : 1197-1200

[68] A.L REISS ET AL

The effect of x monosomy on brain development of amygdale and orbito frontal

cortex and fear recognition in humans brain 126 (2003) :2431-2446

[69] C RAE ET AL

Enlarged temporal bobes in turner syndrome and X chromosome effect

Cereb.cortex 14 (2004) :156-164

[70] S.R KESLER ET AL

Effects of X monosomy and x linked imprinting on superior temporal gyrus morphology in ts

Boil psychiatry 54 (2003) :636-646

[71] PETER J, SCHMIDT, DAVID R, RUBINOW, CAROLYN A

Adult woman with ts: a systematic evaluation of current and past psychiatric illness social functioning and self esteem

International congress series 1298(2006) 100-107

[72] LIPPE B, WERTRAS.J AND BOECHAT M.T

Ovarian function in turner syndrome: recognizing the spectrum: basic and clinical approach to turner syndrome hibi and takano .K.

Editor's elsvier science publishers Bv 1993: 117-122

[73] LIMAL J.M

Syndrome de Turner et de klinefelter diagnostique

La revue du praticien 2000, 50 : 1011-1017

[74] MAZZANI L, CACCIARI E, BERGAMASCHI R TASSINARI D, MAGNANIC, PERRI A, SCARANO E, PLUCHINOTTA V

Pelvic ultrasonography in turner syndrome: standards for uterine and ovarian volume

J ultrasound med. 1997 jul; 131(1pt1): 135-140

[75] HARBER HP, RANK MB

Pelvic ultrasonography in turner syndrome standards: age related finding in different karyotypes

J pediatr 1997 jul 131 (1pt) 135-140

[76] DAVID VM LAURA S

Diagnostic précoce du syndrome de Turner

Schweiz med wochenschr 2000; 130: 13339-43

[77] LONGOD LD

Classic pages in obstetrics and gynecology the chromosome number in man

Hereditas vol 42 : p 1-6, 1959

[78] TARGLIA ET AL

Ptpn 1 mutation in human disease

Am j hum genet 2006; 78: 270-290

[79] MUSTAPHA TEKIN ET AL

Nikawa Kuroki syndrome with congenital deafness evidence

International journal of pediatric otorhinolaryngology vol 70 issues 5 may 2006: p

885-889

[80] ROCHICCIOLIP, TAUBER MT, PIENKOWSKI C.

Syndrome de Turner. Croissance spontanée et après traitement par l'hormone de croissance.

Ibidem : p.57-64.

[81] CAREL JC, MATHIVON L, GENDREL C, DUCRET JP, CHAISSAIN JI.

Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome.

J. Clin Endocrinol metab, 1998 : 83:1462-1466.

[83] STEPHURE D.

Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: result of canadian randomized controlled trial.

J CLIN Endocrinol metab 2005 ; 90 : 3360-6.

[84] LUBIN M.B, GRUBER HE.

Skeletal abnormalities in the Turner syndrome, Marcel Dekker, 1990 : 28-300.

[85] VAN PAREREN YK, DE MUIJCK KEISER-SCHRAMA SM, STIJNEN T, SAS TC, JANSEN M.

Optimal final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in the dosage and low dose estrogens.

J CLIN Endocrinol metab 2003 ; 88 : 1119-25.

[86] CAREL JC, ECOSSE E, BASTIE-SIGEAC I, CABROL S, TAUBERM, LEGER J, ET AL.

Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the stature population-based cohort study.

J CLIN Endocrinol metab 2005 ; 90 : 1992-7.

[87] ANKARBERG- LINDGREN C, ELFVING M, WIKLAND KA, NORJAVAARA E.

Nocturnal application of transdermal estradiol patches produce levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls.

J CLIN Endocrinol metab 2001 ; 86 : 3038-44.

[88] PIIPPO S, LENKO H, KAINULAINEN P, SIPIL I.

Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome.

J CLIN Endocrinol metab 2004 ; 89 : 3241- 7.

[89] SAENGER P, WIKLAND KA, CONWAY GS, DAVENPORT M, GRAVHOLT CH, HINTZ R, ET AL.

Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome.

J CLIN Endocrinol metab 2001 ; 86 : 3061-9.

[90] REITER EO, BLETHEN SL, BAPTISTA J, PRICE L.

Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome.

J CLIN Endocrinol metab 2001 ; 86 : 1936-41.

[91] ELSHEIMER M, HODGSON H, WASS JAH, CONWAY GS.

Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome.

CLIN Endocrinol (oxf) 2001 ; 55 : 227-31.

[92] CALLE EE, MIRACLE-MC MAHILL, THUN MJ, HEATH CW JR.

Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a Prospective cohort of postmenopausal women.

J Nalt Cancer Inst, 1995, 87 : 517-523.

[93] GRAVHOLT CH, CHRISTIAN KLAUSEN I, WEEKE J SANDAHL, CHRISTIANSEN.

J.Lp (a) and lipids in adult Turner's syndrome : impact of

1126800QA_C108. Fm Page 816 Samedi, 17 fevrier 2007 11 : 52 11.

SYNDROME DE TURNER 817 treatment with 17 beta-estradiol and norethisterone. Atherosclerosis, 2000, 150 : 201-208.

[94] GRAVHOLT CH, NAERAA RW, FISKE S, CHRISTIANSEN JS.

Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-insulin-like growth factor axis aberrations in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17 beta estradiol.

J CLIN Endocrinol metab 1997, 82 : 2570-2577.

[95] WEMME H, POHLENZ J, SCHONBERGER W, 1995.

Effect of oestrogen/gestagen replacement therapy on liver enzymes in patients with Ulrich-Turner's syndrome.

Eur J Pediatr 154 : 807-810.

[96] TOUBLANC J.E, THIBAUD F, LECOINTRE C. 1997.

Enquete sur l'avenir socio-psycho-affectif des femmes atteintes de syndrome de Turner.

Contracept fertil sex 25 : 633-638.

[97] JOB J.C, CHICAUD J, CHIBAUDEL B. 1993.

Le devenir des adolescentes turnériennes.

Arch Fr Pediatr 50 : 463-467.

[98] STEPAN J.J, MUSILOVA J, PACOVSKY V. 1989.

Bone demineralization, biochemical indice of bone remodeling, and estrogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome.

J Bone Miner Res. 4 : 193-198.

[99] CHIOVATOL, LARIZZA D ET AL.

Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome.

Eur J Endocrinol 1996, 134 : 568-575.

[100] WILSON R, CHU C.E, DONALDSON M.D, THOMSON J.A, MCKILLOP J.H, CONNOR J.M, 1996.

An increased incidence of thyroid antibodies in patients with Turner's Syndrome and their first degree relatives. Autoimmunity 25 : 47-52.

[101] VANDER SHEREN, LODEWYCK M.

Autoimmunity problems in Turner syndrome.

Amsterdam Elsevier 1995 : 267-272.

[102] SKUSE D.H, ET AL. 1997.

Evidence from Turner's syndrome of an imprinted x-linked locus affecting cognitive function.

Nature 387 : 705-708.

[103] SCULERATI N, ODDOUX C, CLAYTON C.M, LIM JW, OSTER H. 1996.

Hearing loss in Turner's syndrome. Laryngoscope 106 : 992-997.

[104] ROSS J.L, FEUILLAN P, LONG LM, KOWAL K, KUSHNER H, CUTLER GBJ. 1995.

Lipid abnormalities in Turner's syndrome.

J pediatr 126 : 992-997.

[105] HASLE H, OLSEN J.H, NIELSON J, HANSEN J, FRIEDRICH U, TOMMERUP N, 1996.

Occurrence of cancer in women with Turner's syndrome.

Br J Cancer 73 : 1156-1159.

[106] SAENGER P. 1996 Turner's syndrome.

N Engl J Med 23 : 1749-1754.

[107] GANAPATHY R, GUVEN M, SETHNA F, VIVEKANANDA U, THILAGANATHAN B.

Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma.

Prenat diagn 2004 ; 24 : 965-8.

[108] BAENA N, DE VIGAN C, CARIATI E, CLEMENTI M, STOLL C, CABALLIN MR, ET AL.

Turner syndrome : evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries.

[109] SYNDROME DE TURNER , PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

Collège de la Haute Autorité de Santé en Janvier 2008

[110] SYLVIE CABROL, ENDOCRINOLOGIE PEDIATRIQUE, HOPITAL ARMAND-TROUSSEAU

Le syndrome de Turner, de l'enfance à l'âge adulte

Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Volume 9, Numéro 4, 231-41, Juillet-Août 2006,

LISTE DES ABREVIATIONS :

ST	: Syndrome de Turner
DS	: Déviation standard
Cm	: Centimètre
Kg	: Kilogramme
TA	: Tension artérielles
Hb	: Hémoglobine
HBA1C	: Hémoglobine glyqué
TSHus	: Thyroid stimulating hormone ultra sensible
FSH	: Follicule stimulating hormone
IGF	: Insuline growth factor
GH	: Growth hormone
T4	: Thyroxine = Tétraiodothyronine
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
FISH	: Hybridation in situ par fluorescence
ECG	: Electrocardiogramme
AC	: Age chronologique
AO	: Age osseux
ORL	: oto-rhino-laryngologie