

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 189

L'INDUCTION PUBERTAIRE
DANS LE SYNDROME DE TURNER :
ETUDE PRATIQUE ET REVUE DE LA LITTERATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Hanane EL ALAM
Née le 25 Août 1992 à Khémisset

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Syndrome de Turner – Retard de croissance – Insuffisance ovarienne –
Traitement hormonal substitutif.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr. T. BENOACHANE

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعِظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne

Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*

Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - ***Directeur HMI Med V***
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina

Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie

Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*

Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie



(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*

Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie



Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie



Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem

Tahri latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

EL ASRI FOUAD

ERRAMI NOUREDDINE

NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. DRAOUI Mustapha

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pr. ETTAIB Abdelkader

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. HAMZAOUI Laila

Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Microbiologie

Biochimie – chimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootéchnie

Pharmacologie

Biophysique

Chimie Organique

Biologie moléculaire

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*

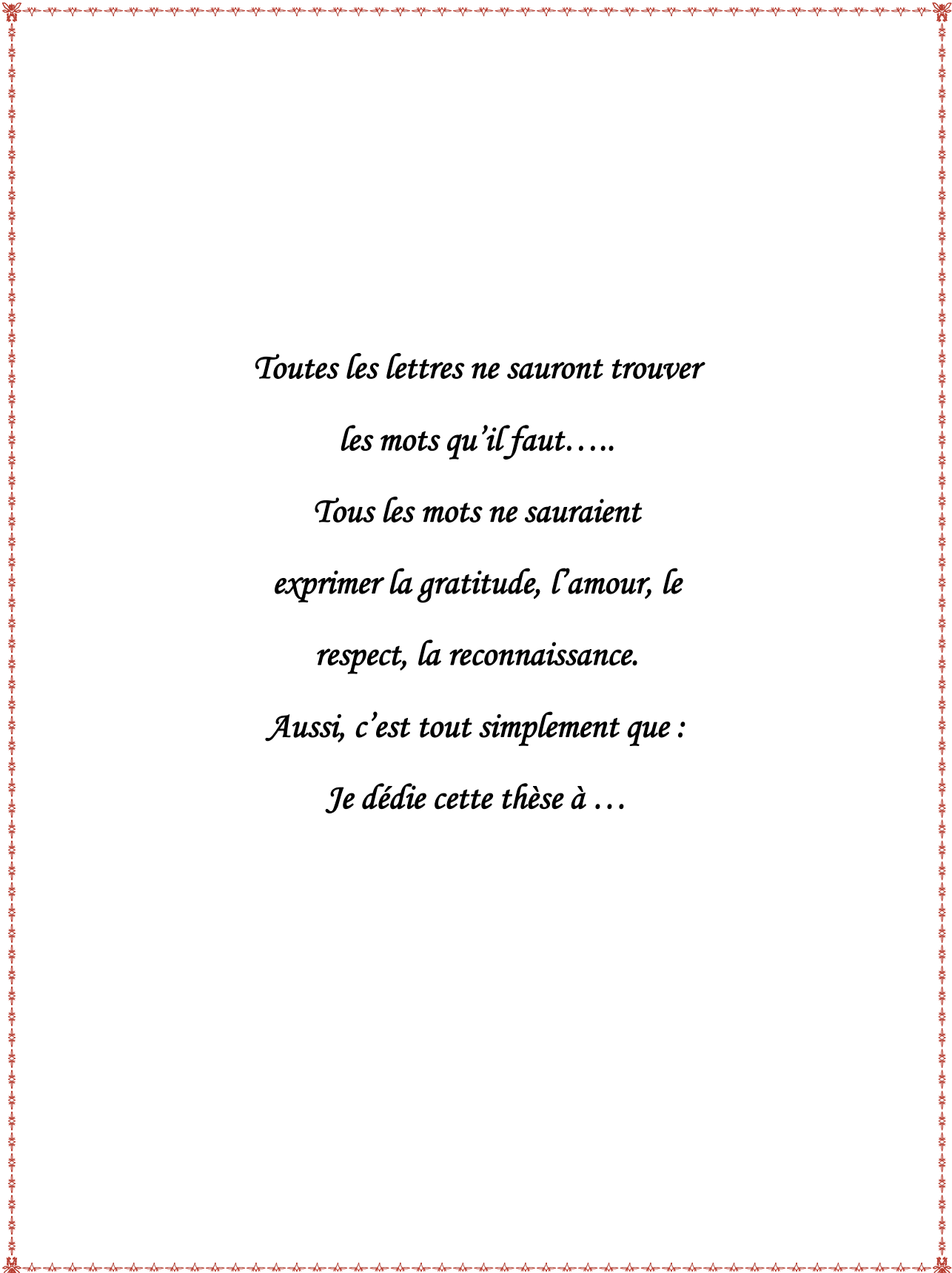




Dédicaces

A Allah

*L'Unique, le Tout-Puissant, le Clément
et le Miséricordieux,
qui par sa miséricorde nous a permis
d'achever cette œuvre*



*Toutes les lettres ne sauront trouver
les mots qu'il faut.....*

*Tous les mots ne sauraient
exprimer la gratitude, l'amour, le
respect, la reconnaissance.*

*Aussi, c'est tout simplement que :
Je dédie cette thèse à ...*

Ma très chère mère...

*Source inépuisable de tendresse, de
patience et de sacrifice.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été
d'un grand secours tout au long de ma
vie.*

*Quoique je puisse dire et écrire, je
ne pourrais exprimer ma grande affection
et ma profonde reconnaissance.*

*J'espère ne jamais te décevoir, ni
trahir ta confiance et tes sacrifices.*

*Puisse Dieu tout puissant, te
préserver et t'accorder santé, longue vie
et bonheur*

Mon très cher père....

*Aucune dédicace, aucun mot, aucun acte
ne serait exprimé à sa juste valeur, le
dévouement et l'amour que je te porte.*

*Rien au monde ne pourrait compenser
tous les sacrifices que tu as consentis
pour mon éducation et mon bien être.*

*Puisse Dieu être le témoin de ma
profonde reconnaissance et t'accorder la
santé, le bonheur et une longue vie afin
que je puisse te combler à mon tour.*

Que Dieu te protège.

Mon très cher frère Salah...

*En témoignage de mes sentiments
d'amour et d'affection, je profite de
cette occasion pour te souhaiter une
vie pleine de joie, de succès aussi bien
dans la vie professionnelle que
personnelle.*

*Puisse le bon Dieu tout puissant te
procurer le bonheur et surtout la bonne
santé.*

Mes chers oncles, tantes, cousins et cousines...

*Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect que je porte
envers vous.*

*Rien au monde ne pourrait compenser tout ce que vous avez fait pour moi.
Je saisi cette occasion et je vous dédie ce travail qui traduit ma gratitude et les
sincères remerciements pour votre bienveillance.*

Que Dieu vous accorde, ainsi que votre famille, santé, bonheur et prospérité.

*Une dédicace spéciale à ma cousine Meryem. Tu as toujours été
pour moi la grande sœur que je n'ai jamais eu.*

*Je te souhaite tout le bonheur du monde, plein de réussite et de
santé.*

Que Dieu te garde et te préserve de tout mal.

Mes collègues et amis...

*En souvenir de tous ces moments qu'on a partagés,
Je vous dédie ce travail avec mes souhaits de réussite et de bonheur.*

A toute personne m'ayant consacré un moment

*Pour m'aider, me conseiller, m'encourager
ou simplement me sourire.*



Remerciements

A notre Maitre et Président de thèse

Monsieur Le Professeur Abdelali BENTAHILA

Professeur de pédiatrie

*Pour l'immense honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce jury.
Ainsi que pour le privilège d'examiner et de juger notre ouvrage, malgré toutes
obligations qui incombent à un maître de votre rang. Que ce travail soit le
témoignage de ma haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon
sincère respect.*

A notre Maitre et Rapporteur de thèse
Monsieur Le Professeur Ahmed GAOUZI
Professeur de pédiatrie

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail, vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles. Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à suivre. Je vous remercie sincèrement pour vos précieux conseils et votre encadrement. Que ce travail soit le témoignage de ma haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

A notre Maire et Juge de thèse

Madame Le Professeur Fatima JABOURIK

Professeur de pédiatrie

*C'est un honneur et un grand privilège de vous avoir dans notre jury de thèse.
Nous vous témoignons tout notre respect et notre profonde admiration devant
vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre générosité tant
loués.*

Soyez assuré, cher professeur, de ma profonde reconnaissance et ma haute estime.

A notre Maitre et Juge de thèse

Madame Le Professeur Sakina EL HAMZAOU

Professeur de microbiologie

*A qui j'adresse mes plus chaleureux remerciements pour avoir accepté de siéger
parmi ce jury et d'examiner ce travail.*

Je reste très touchée par la gentillesse avec laquelle elle m'a accueillie.

Que ce travail soit le témoignage de ma connaissance et mon profond respect

A notre Maitre et Juge de thèse

Monsieur Le professeur Yassine SEKHSOKH

Professeur de pédiatrie

Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Je suis très reconnaissante de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Veuillez croire en l'assurance de mon profond respect.

A notre Maitre et Juge de thèse

Monsieur le Professeur Thami BENOUACHANE

Professeur de pédiatrie

Nous vous remercions chaleureusement d'avoir pris sur votre temps en acceptant de siéger parmi notre jury. Vos qualités humaines, votre compétence et votre courtoisie ont suscité en nous une grande admiration.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre profonde gratitude et notre grande considération.



*Liste
des illustrations*

LISTE DES ABREVIATIONS

ASAT	: Aspartate aminotransférase
ALAT	: Alanine aminotransférase
AMH	: <i>Anti-müllerian hormon</i>
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AO	: Age osseux
Ac	: Anticorps
γGT	: Gamma-glutamyltransférase
CIV	: Communication interventriculaire
DS	: Déviation standard
E2	: Estradiol
FSH	: <i>Follicle stimulating hormon</i>
FISH	: <i>Fluorescent in situ hybridization</i>
GBY	: <i>Gonadoblastoma locus on the Y chromosome</i>
GH	: <i>Growth hormon</i>
GR	: Globules rouges
GB	: Globules blancs
GAJ	: Glycémie à jeun
HAS	: Haute autorité de santé
Hb	: Hémoglobine
HbA1c	: Hémoglobine glycosylée

IGF1	: <i>Insulin-like growth factor I</i>
IgA	: Immunoglobuline de type A
NFS	: Numération de formule sanguine
PAR	: <i>Pseudo-autosomal region</i>
PAL	: Phosphatases alcalines
PCR	: Polymerase chain reaction
POI	: Premature ovarian insufficiency
PLT	: Plaquettes
RS	: Retard statural
RP	: Retard pubertaire
RSP	: Retard staturo-pubertaire
SD	: Syndrome dysmorphique
ST	: Syndrome de Turner
SHOX	: <i>Short stature homeobox gene</i>
SRY	: <i>testis-determining factor</i>
TSPY	: <i>Testis specific protein y-encoded</i>
TSH	: <i>Thyroid stimulating hormone</i>
T4L	: Thyroxine libre
UIV	: Urographie intra veineuse
VIT D	: Vitamine D

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Chromosomes X et Y ; PAR ,POF, SRY.....	33
Figure 2: Différentes anomalies de structure du chromosome X.....	33
Figure 3: Cartographie du chromosome X	34
Figure 4: Croissance spontanée dans le syndrome de Turner (valeurs moyennes).....	37
Figure 5: Aspect d'une petite fille turnérienne	42
Figure 6: Anomalies radiologiques dans le syndrome de Turner	47
Figure 7: Hygroma Colli : aspect macroscopique et échographique	55
Figure 8: Caryotype typique de syndrome de Turner (monosomie 45X0).....	64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Répartition des patientes selon l'âge de consultation	18
Tableau 2: Répartition des patientes en fonction du motif de consultation	19
Tableau 3: Sévérité du retard statural chez les patientes turnériennes	20
Tableau 4: Répartition des patientes turnériennes en fonction des signes dysmorphiques	21
Tableau 5: Etude cytogénétique des patientes turnériennes	22
Tableau 6: Corrélation entre le génotype et le phénotype	32
Tableau 7: Les pathologies associées au syndrome de Turner	53
Tableau 8: Résultats à long terme du traitement par hormone de croissance.....	68
Tableau 9: L'efficacité du traitement par GH dans le ST en fonction de l'âge de début.....	70
Tableau 10: Effets de la durée du traitement sur la taille finale.	70
Tableau 11: Le traitement oestroprogestatif substitutif :.....	84



Sommaire

Introduction	1
Matériel et méthodes	4
Résultats	7
A. Résultats globaux :	8
B. Résultats analytiques :	18
Discussion et commentaires	26
I. Définition du syndrome de Turner	27
II. Epidémiologie	28
III. Génétique et physiopathologie	30
IV. Description clinique	35
1. Les manifestations cliniques	35
1.1. Le retard statural	35
1.2. La dysgénésie gonadique	37
1.3. Le syndrome malformatif	41
1.3.1. Le phénotype turnérien	41
1.3.2. Les malformations et troubles liés au syndrome de Turner	44
1.4. Les pathologies associées au syndrome de Turner	48
2. Diagnostic du syndrome de Turner	54
2.1. Diagnostic anténatal	54
2.2. Chez le nouveau-né et le nourrisson	56
2.3. chez la petite fille	56
2.4. chez l'adolescente	57
3. Diagnostics différentiels	58
3.1. Syndrome de Noonan	58
3.2. Syndrome de Kabuki ou syndrome de Nikawa- kuroki	58
V. Examens complémentaires	60
1. Examens d'orientation	60
1.1. La biologie	60
1.2. L'échographie	61

1.3. La cœlioscopie	62
2. Examen de certitude	63
2.1. La cytogénétique	63
2.2. La chromatine sexuelle	66
2.3. La biologie moléculaire	66
VI. Prise en charge thérapeutique	67
1. Traitement par hormone de croissance	67
2. Traitement de l'insuffisance ovarienne	76
2.1. Le traitement ostrogénique initial	76
2.2. Le traitement progestatif	80
2.3. La transition de la prise en charge de l'âge pédiatrique à l'âge adulte	83
3. Les autres aspects thérapeutiques	85
3.1. Prise en charge psychoaffective	85
3.2. Dépistage et traitement des maladies associées au syndrome de Turner	87
3.3. Dépister et prendre en charge les pathologies tumorales associées au syndrome de Turner	88
VII. Conseil génétique	89
VIII. Evolution	90
1. Survie des malades	90
2. Avenir psychosocial et affectif des jeunes turnériennes	90
3. La fertilité et la grossesse dans le syndrome de Turner	90
IX. Pronostic	92
Conclusion	93
Résumés	95
Annexes	99
Bibliographie	111



Introduction

Le syndrome de Turner est une affection génétique rare qui touche environ 1/2500 naissances féminines vivantes, liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X.

Le tableau clinique est très hétérogène associant de manière quasi constante un *retard statural* et *une insuffisance ovarienne à début variable* avec infertilité ainsi que d'autres anomalies associées très diverses et inconstantes : *une dysmorphie et des malformations d'intensité variable*, ainsi qu'un *risque accru de maladies acquises ultérieures* (cardiopathie, obésité, hypertension artérielle...).

Les patientes peuvent parfois présenter des difficultés dans certains apprentissages bien que les performances cognitives soient globalement satisfaisantes.

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

L'insuffisance ovarienne rencontrée au cours du syndrome de Turner (ST) conduit à un manque d'œstrogènes, qui jouent un rôle essentiel dans les changements survenant au cours de la puberté féminine, comme le développement des caractères sexuels secondaires, l'établissement de la fertilité et la poussée de croissance pubertaire.

5% à 10% des femmes atteintes du syndrome de Turner développent une puberté spontanée, plus fréquemment dans les formes mosaïques du syndrome que celles avec le caryotype 45, X (40% vs 8%). Cependant, très peu de ces femmes maintiennent une fonction ovarienne suffisante pour la fertilité, et les

grossesses spontanées sont rares (environ 2-5%). **Chez la plupart des filles avec ST, l'induction pubertaire par les œstrogènes reste indispensable [1].**

Un traitement par hormone de croissance est le plus souvent proposé à l'âge pédiatrique afin d'améliorer la taille des patientes.

La prise en charge de l'insuffisance ovarienne repose sur un traitement hormonal substitutif constitué essentiellement d'œstrogènes et de progestatifs. Le but du traitement étant 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 [2].

Le choix du traitement hormonal substitutif (THS) optimal reste controversé, en particulier en ce qui concerne l'âge à partir duquel le traitement doit être instauré, ainsi que la dose et la voie d'administration.

La prise en charge du syndrome de Turner est multidisciplinaire (pédiatrique, cardiaque, endocrinologique, gynécologique, ORL....) vu le risque accru d'association à d'autres pathologies notamment cardiovasculaires.

Les principaux objectifs de notre thèse sont les suivants :

- Décrire les aspects cliniques et thérapeutiques du syndrome de Turner à travers l'étude de 7 cas suivis en consultation d'endocrinologie pédiatrique à l'hôpital d'enfant de Rabat (HER) pour ce syndrome confirmé après réalisation du caryotype.
- Discuter et comparer nos résultats avec les données de la littérature en insistant sur la place de l'induction pubertaire à l'âge pédiatrique et les différentes difficultés rencontrées lors du choix du traitement.
- Rapporter quelques nouveautés concernant la prise en charge de l'insuffisance ovarienne dans le syndrome de Turner.



Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, étalée sur une période de 4 ans, entre 2013 et 2017, ayant intéressé 7 patientes présentant le syndrome de Turner, suivies en consultation d'endocrinologie pédiatrique à l'hôpital d'enfant à Rabat. 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.

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,*
- ✓ *Des signes pubertaires,*
- ✓ *Des pathologies associées, notamment cardiaques*
- ✓ *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,*
- ✓ *Et de l'évolution.*

❖ **Méthodes :**

Afin de déterminer la liste des malades nous avons eu recours aux sources suivantes :

- Le registre des malades traités à titre externe.
- L'archive du service d'endocrinologie pédiatrique P2 de l'hôpital d'enfants de Rabat.

La première étape de notre étude a consisté à recueillir les données relatives à chaque dossier sur une fiche d'exploitation qui nous a servis de modèle de présentation pour nos cas cliniques. (*Voir annexe 1*)

La deuxième étape comportait la sélection des dossiers où le diagnostic de syndrome de Turner a été confirmé par examen cytogénétique.

La dernière étape a été l'analyse des résultats de notre série avec discussion et comparaison avec les données de la littérature, en insistant sur les modalités de la prise en charge de l'insuffisance ovarienne dans le syndrome de Turner.

❖ **Les critères d'inclusion :**

Dans ce travail nous avons inclus toute patiente de sexe féminin ayant consulté pendant la période de l'étude, et chez qui le diagnostic de ST a été retenu par étude cytogénétique

❖ **Les critères d'exclusion :**

Durant notre collecte des dossiers dans les archives du service, certains ont été gardés par la famille et donc nous ont été inaccessibles, ces dossiers ont été exclus de l'étude.

Les autres causes de retard staturo-pondéral et pubertaire en dehors du syndrome de Turner.



Résultats

A. Résultats globaux :

Observation clinique 1 :

- **Date de consultation** : 20/11/2017
- **Age de diagnostic** : 15 ans

1. L'interrogatoire :

1.1. Identité :

Il s'agit de KK, âgée de 15 ans, habitante et originaire de LKSER LKBIR. Ramediste.

1.2. Motif de consultation :

Consulte pour retard staturo-pondéral et retard pubertaire

1.3. Les antécédents :

✓ Personnels :

Médicaux :

- Grossesse bien suivie, menée à terme
- Accouchement par voie basse médicalisé
- Pas de notion de souffrance néonatale
- Allaitement maternel exclusive pendant les deux premières années, l'âge de diversification à 6 mois
- Vaccination faite selon le PNI
- Bon développement psychomoteur
- Absence d'autres pathologies associées

Chirurgicaux :

- Pas d'antécédents d'interventions chirurgicales

✓ **Familiaux :**

- Pas de notion de consanguinité
- Absence de cas similaires dans la famille

1.4. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à environ 3 ans par la constatation par la mère d'un retard pubertaire chez sa fille de 12 ans, ce qui l'a motivé à consulter à titre externe chez un pédiatre qui a suspecté une insuffisance ovarienne et nous l'a adressé pour avis et prise en charge.

2. Examen somatique :

2.1. Examen général :

- Patiente consciente, conjonctives normo colorées
 - Fc = 108 batt/min, TA = 12/9, Fr = 24 cycles/min, T° = 37°C
 - Poids = 38 Kg (-4 DS), Taille = 138 cm (-4 DS),
- Taille cible non calculée car la taille de la mère et du père non disponibles

✓ ***Les signes dysmorphiques retrouvés sont les suivants :***

Implantation basse des cheveux

Ecartement mamelonnaire

Oreilles bas implantées

Cou court

2.2. Examen cutanéomuqueux :

- Conjonctives normo colorées, hirsutisme, ongles cassés

2.3. Examen mammaire et des organes génitaux :

✓ ***Les signes pubertaires retrouvés à l'examen sont :***

Une atrophie mammaire et mamelonnaire

Une dépigmentation aréolaire

Vulve atrophiée

Pilosité pubienne stade III de Tanner

2.4. L'examen cardio-vasculaire :

- Fc = 108 batt/min, TA = 12/9, Fr = 24 cycles/min
- Pas de déformation thoracique ni de cicatrices chirurgicales
- L'auscultation des bruits du cœur : B1, B2 bien perçus, pas de souffle
- Pouls présents et symétriques

2.5. L'examen pleuropulmonaire :

- Vibrations vocales bien transmises
- Murmures vésiculaires bien perçus, pas de râles ni de souffle

2.6. Examen abdominal :

- Abdomen souple, pas de sensibilité abdominale, pas de masse
- Pas de matité
- Bruits hydro-aériques normaux

2.7. Examen des aires ganglionnaires :

- Les aires ganglionnaires sont libres

Le reste de l'examen clinique est sans particularités.

3. Conclusion clinique :

Il s'agit d'une patiente âgée actuellement de 15 ans, sans antécédents particuliers qui présente un retard staturo-pondéral et pubertaire depuis l'âge de 12 ans, chez qui l'examen clinique objective un retard statural estimé à -4DS et pondéral à -2DS, un retard pubertaire stade III selon la classification de Tanner ainsi que des signes dysmorphiques représentés par un cou court, une implantation basse des cheveux et des oreilles et un écartement mamelonnaire.

➤ **Diagnostics à évoquer :**

- Maladies chromosomiques : Syndrome de Turner
- Pathologies endocriniennes : déficit en GH, déficit gonadique, hypothyroïdie
- Maladie chronique : néphropathie, digestive, malnutrition chronique
- Retard statural familial ou constitutionnel
- Retard pubertaire simple

4. Les examens complémentaires :

4.1. Examen biologique :

➔ Bilan non spécifique :

- NFS et Bilan glucidique normaux
- Bilan rénal et Bilan hépatique normaux
- Vit D = 12,9 mg/L (↓)

➔ Bilan hormonal :

FSH = 180 mUI/ml (↑), LH = 30,13 mUI/ml (↑)

Œstradiol = 9,08 pg/ml (↓)

TSHus = 4,05 mUI/l (normale), T4 = 12,72 pmol/l (normale)

➔ La sérologie :

Ac antitransglutaminase IgA, Ac antigliadiques non faits

4.2. Examen cytogénétique :

Le caryotype : formule mosaïque 45, X/46, Xi(Xq)

4.3. Examens radiologiques :

➤ La radiographie de la main et du poignet gauche :

- l'âge osseux : 13 ans

➤ Echographie abdomino-pelvienne :

- Petit utérus pré pubertaire et absence de follicules ovariens

➤ Échographie cardiaque :

- Fait dans le cadre du bilan malformatif revenue normale

5. Conclusion clinique et paraclinique :

Il s'agit d'une patiente âgée de 15 ans, sans antécédents particuliers qui présente un retard staturo-pondéral et pubertaire depuis l'âge de 12 ans, chez qui l'examen clinique objective un retard statural estimé à -4DS et pondéral à -2DS, un retard pubertaire stade III selon la classification de Tanner ainsi que des signes dysmorphiques représentés par un cou court, une implantation basse des cheveux et des oreilles et un écartement mamelonnaire. Les examens complémentaires ont objectivé une insuffisance ovarienne, un hypogonadisme hypergonadotrophique et une formule mosaïque iso chromosomique au caryotype ; mos 45, X/46, Xi(Xq). L'ensemble de ces données cliniques et paracliniques nous permettent de retenir le diagnostic de syndrome de Turner.

6. Le traitement :

➤ Supplémentation en vit D :

D-cure ampoules à raison d'1 ampoule/semaine pendant 1 mois

➤ Traitement hormonal à base d'œstrogènes démarré à l'âge de 15 ans :

ESTROFEM* 2 mg cp : un ¼ de comprimé 1 jour sur 2 pendant le premier semestre puis ¼ cp/j pendant le second semestre et ½ cp/j par la suite.

7. Evolution :

- A 3 mois :
 - Taille : 140 cm (+ 3 cm)
 - Poids : 42 kg (+ 3 Kg)
 - P3S1
- Patiente à revoir dans 6 mois pour contrôle.

L'étude de ce cas clinique ainsi que les controverses qui persistent quant au choix du traitement, ont fait le motif du choix de notre sujet et nous a motivé à réaliser une étude rétrospective sur 6 autres cas cliniques que nous avons rassemblés en 2 tableaux récapitulatifs :

Nom	Age	Motif de consultation	Taille (cm)	Poids (Kg)	Signes dysmorphiques	Signes pubertaires	Pathologies associées
KS	12 ans	RSP + RP	120 (-4DS)	30 (-4DS)	- Cou court - Oreilles bas implantées - Fente palpébrale oblique - Pterygium colli	- Absence de développement des seins - Pas de pilosité pubienne	CIV à la naissance suivie en cardio
AH	8 ans et 1/2	RSP	109 (-4DS)	18 (-2DS)	- Visage triangulaire - Front bombé - Ecartement mamelonnaire	- Seins : S1-S2 - Faible pilosité	- Anémie ferriprive sous fer - Rhinite allergique depuis la naissance
SL	10 ans	RS	124 (-2DS)	27 (- 2DS)	- Visage triangulaire - Cou court - Cheveux implantés bas - Pterygium colli - Ecartement mamelonnaire	Ecartement mamelonnaire	—
AA	7 ans	RS + SD	103 (-3DS)	17 (-3DS)	- Visage triangulaire - Cheveux bas implantés - Scoliose - Pterygium colli	—	—

EF	17 ans	RS + RP	120 (-4DS)	—	• Discrets	• Absence de développement des seins • Rareté de la pilosité pubienne ○ Pas de règles	—
AR	12 ans	RS	123 (-4DS)	23 (-4DS)	• Elargissement de la racine du nez	—	—
KK	15 ans	RSP + RP	137 (-4DS)	38 (-4DS)	• Implantation basse des cheveux • Ecartement mamelonnaire • Oreilles bas implantées • Cou court Hirsutisme	• Atrophie mammaire et mamelonnaire • Ecartement mamelonnaire • Dépigmentation aréolaire • Vulve atrophié • Présence de pilosité pubienne (stade III Tanner)	—

Nom	Examens complémentaires				Traitement	Evolution
	Biologie	Caryotype	Age osseux	Autres		
KS	LH= 33,34 mUI/ml (↑) FSH= 194 mUI/ml (↑) Œstradiol = 5 pg/ml (↓)	45, X	10 ans	Echo pelvienne : - Utérus pré pubertaire - Ovaires non visibles	- Pas de traitement GH vu l'âge tardif de la patiente - Prévoir l'induction pubertaire par œstrogènes pour un âge osseux de 12 ans	La patiente n'a toujours pas atteint un âge osseux de 12 ans
AH	LH= 21 UI/l (↑) FSH=110 UI/l (↑) Œstradiol= 9 pg/ml (↓)	46, X/45, X	8ans et 9 mois	ETT et écho reno-vésicale : Aucune anomalie	- Patiente perdue de vue depuis 2013 et revu le mois 01/2017 à l'âge de 14 ans - Pas de traitement GH vu l'âge tardif de la patiente - Prévoir un traitement par œstrogènes à faible dose pour l'induction pubertaire à l'âge osseux de 11 à 12 ans	—
SL	FSH : 63,28 mUI/ml (↑) Estradiol : 32 pg/ml (↓) GH : 0,3 mg/ml	46Xi (Xq)/45, X	9 ans	—	- GH : non prescrite car les parents sont de grande taille. - Estrogènes non prescrits à cause de l'âge osseux qui est de 9 ans	- Spontanément : Taille : 128 cm (vitesse de croissance = 4 cm). - Développement mammaire (S2)
AA	—	45, X	—	—	- GH non prescrite : par défaut de moyens. - Estrogènes non prescrits à cause de l'âge osseux qui est inférieur à 11 ou 12 ans	—

EF	FSH : 91 mUI/ml (↑) LH : 33 mUI/ml (↑) Estradiol : 46 pg/ml (↓)	45, X	—	—	- Traitement par œstrogènes à faibles doses - Traitement par GH non préconisé car le diagnostic est posé tardivement et pas de prise en charge	Après 1 an de traitement : - Taille : 124 cm (vitesse de croissance = 4 cm) - Apparition de pilosité, développement des seins S4
AR	—	45, X	10 ans	—	- Hormone de croissance non prescrite - Traitement estrogénique prévu quand l'âge osseux atteint 11 ou 12 ans	—
KK	LH= 30,13 mUI/ml (↑) FSH = 180 mUI/ml (↑) Estradiol= 9, 08 pg/ml (↓)	46, Xi(Xq)/45, X	13 ans	Echo pelvienne : - Petit utérus pré pubertaire - Absence de follicules ovariens	- Supplémentation en vit D - Traitement hormonal substitutif à base d'œstrogènes démarré le mois 11/2017	A 3 mois : - Taille : 140 cm (+3 cm) - Poids : 42 kg (+3 kg) - P3S1 Patiente à revoir dans 6 mois pour contrôle

RS : Retard statural

RSP : Retard staturo-pondéral

RP : Retard pubertaire

SD : Syndrome dysmorphique

CIV : Communication interventriculaire

B. Résultats analytiques :

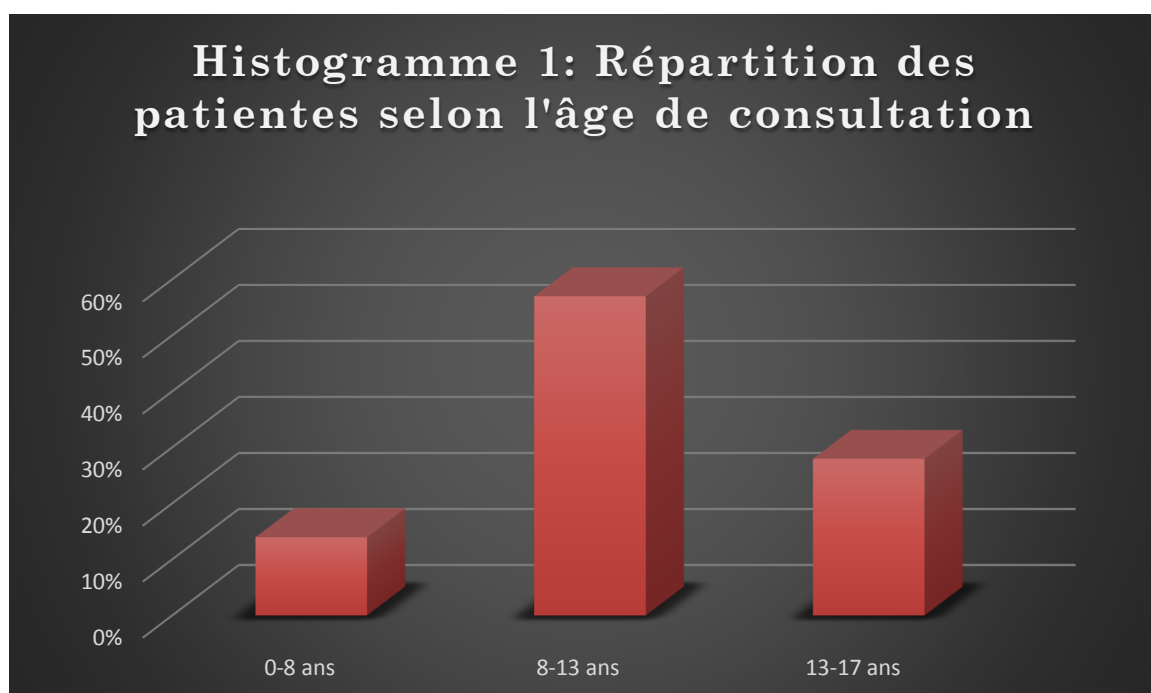
Notre série comporte 7 cas, diagnostiqués comme étant turnériennes après réalisation des caryotypes.

1. Age de consultation :

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

	0-8 ans	8-13 ans	13-17 ans
Nombre de cas	1	4	2
Pourcentage (%)	14	57	28

L'âge moyen de nos patientes au moment du diagnostic est de **11 ans et demi** et se situe remarquablement entre 8 et 13 ans. Cette tranche représente 57% des cas.



2. Le motif de consultation :

Tableau 2: Répartition des patientes en fonction du motif de consultation :

Motif de consultation	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Retard staturo-pondéral	7	100
Retard staturo-pondéral associé au retard pubertaire	3	42
Retard staturo-pondéral associé au syndrome dysmorphique	1	14

Le retard staturo-pondéral est présent dans la totalité des cas de notre série avec un pourcentage à 100%. Le retard pubertaire associé au retard staturo-pondéral présente représente 42 % des cas, surtout chez les filles ayant atteint l'âge pubertaire.

Le syndrome dysmorphique associé au retard staturo-pondéral ne représente que 14%.

3. Les antécédents :

On note chez l'une de nos patientes (AH) une notion d'infection à répétition et d'un retard du développement psychomoteur rapporté par la mère avec notion d'hypoacousie.

Aucune notion de consanguinité ni de cas similaire dans la famille n'ont été retrouvés.

4. Les pathologies associées :

On note 1 patiente suivie pour cardiopathie depuis la naissance ; il s'agit d'une communication interventriculaire

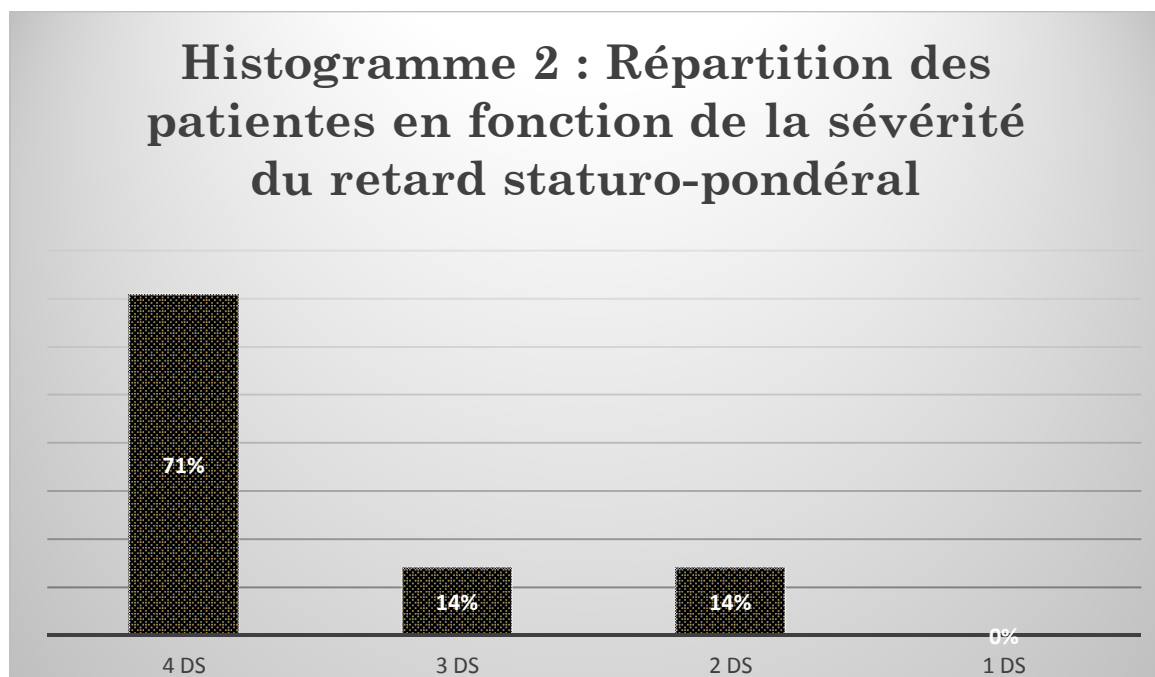
5. Les signes cliniques :

5.1. La taille :

Tableau 3: Sévérité du retard statural chez les patientes turnériennes :

Déviatiion standard	Nombre de cas	Pourcentage (%)
-4 DS	5	71
-3 DS	1	14
-2 DS	1	14
-1 DS	0	0

Le retard statural est retrouvé chez toutes nos patientes globalement sévère dans la plupart des cas : il est sévère dans 71% des cas (-4DS), modéré dans 14% des cas.



5.2. Les signes dysmorphiques :

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

Les signes dysmorphiques	Le nombre de cas	Le pourcentage (%)
Visage triangulaire	3	42
Fentes palpébrales obliques anti mongoloïdes	1	14
Oreilles bas implantées, décollées	2	28
Implantation basse des cheveux	3	42
Pterygium colli	3	42
Ecartement des mamelons	3	42
Œdème des mains et des pieds	0	0
Cubitus valgus	0	0
Palais ogival	0	0
Cou court	3	42
Naevus	0	0

Les signes dysmorphiques remarquablement présents chez nos patientes turnériennes sont le **Pterygium colli**, l'**implantation basse des oreilles et des cheveux**, le **visage triangulaire**, l'**écartement mamelonnaire** et le **cou court** qui représentent un pourcentage de 42%.

Les autres signes tels que le naevus, l'œdème des mains et des pieds, le cubitus valgus et le palais ogival sont absents dans notre série.

5.3. Les signes pubertaires :

Parmi les 7 patientes 4 dépassent l'âge de 12 ans. On trouve chez la plupart d'entre elles :

- Une réduction ou absence de la pilosité axillaire et pubienne (Stade P1, P2 selon Tanner) dans 2 cas.

- Une absence de développement des seins ou une atrophie mammaire (Stade S1, S2 selon Tanner) dans 4 cas.
- Une aménorrhée primaire dans 1 cas.

6. Le niveau intellectuel :

Parmi les 7 patientes 4 sont scolarisées et suivent normalement leurs études soit 57%.

7. Le 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.

8. Les examens complémentaires :

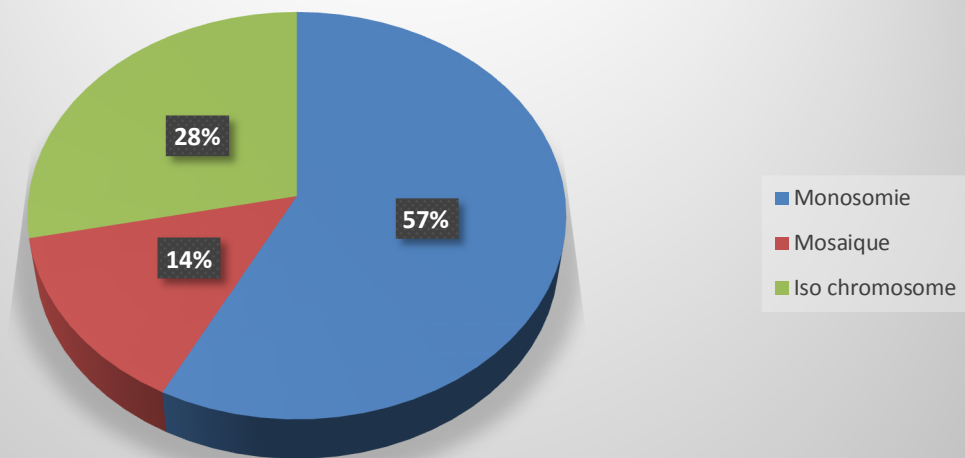
8.1. Le caryotype :

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

Tableau 5: Etude cytogénétique des patientes turnériennes :

Formule		Nombre de cas	Pourcentage (%)
Monosomie	45, X	4	57
Mosaïque	45, X/46, X	1	14
Iso chromosome	46 Xi (Xq)	2	28

Histogramme 3 : Etude cytogénétique des patientes de notre série



8.2. Les dosages hormonaux :

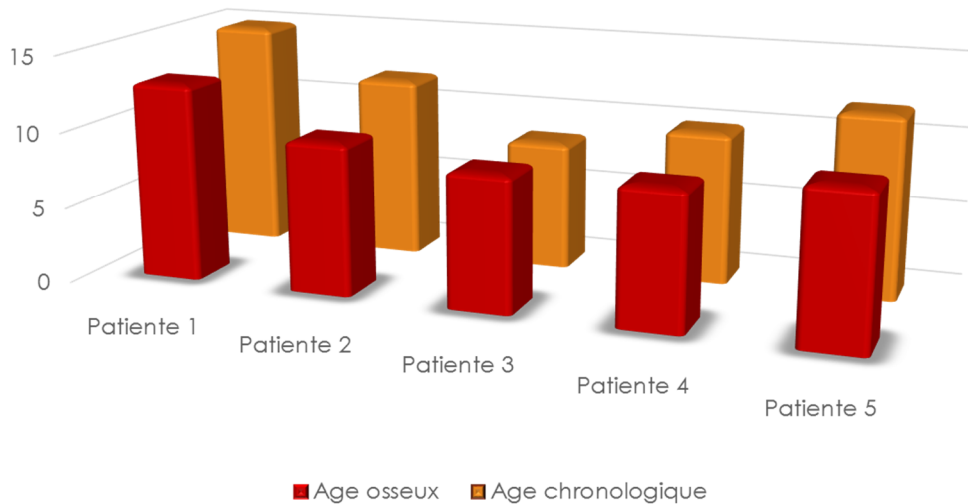
- Le taux de gonadotrophines FSH et LH est élevé dans 5 cas de la série
- Le taux d'œstradiol est bas dans 5 cas.
- Toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan thyroïdien ; aucune anomalie n'a été notée.

8.3. Le bilan radiologique :

→ L'âge osseux :

- L'âge osseux a été déterminé pour 5 patientes.
- Il est inférieur à l'âge chronologique dans 4 cas.
- La différence entre l'âge chronologie et l'âge osseux est en moyenne de 1 an et demi avec une extrême supérieure de 2 ans et inférieure de 1 an.

Histogramme 4 : Les différences entre l'âge chronologique et l'âge osseux



➔ **Les autres examens complémentaires :**

Une échographie pelvienne a été réalisée chez 2 patientes âgées chacune de 15 ans et de 12 ans, ayant objectivé un petit utérus pré pubertaire avec absence des follicules ovariens.

Une patiente a bénéficié d'une échographie renovesicale revenue normale.

9. Le traitement :

Le traitement substitutif à base d'œstrogènes pour l'induction pubertaire a été proposé chez 3 patientes : KK, AH et EF.

L'œstradiol-17 β par voie orale (Estrofem®) a été utilisé dans le cadre d'un protocole à la dose de 0,25 mg/j pendant le premier semestre (soit environ 10 % de la dose de substitution), 0,5 mg/j pendant le second semestre et 1 mg/j par la suite. En pratique :

ESTROFEM 2 mg cp* : $\frac{1}{4}$ cp 1 jour sur deux pendant le premier semestre puis $\frac{1}{4}$ cp/j pendant le second semestre et $\frac{1}{2}$ cp/j par la suite.

Il n'a pas été prescrit pour les autres parce que l'âge osseux est inférieur à 12 ans.

Le traitement par l'hormone de croissance n'a pas été prescrit dans notre série d'étude, cela est dû à :

- ✓ Retard du diagnostic du ST et de l'âge tardif des patientes.
- ✓ Le cout très cher du traitement
- ✓ La grande taille des parents et la possibilité d'un gain statural spontané plus tard.

10. L'évolution :

Nous avons noté chez les patientes ayant reçu un traitement oestrogenique, une amélioration de la pilosité pubienne et un développement mammaire qui a atteint le stade 4 de Tanner (EF).

Une amélioration de la taille a été signalée pour les patientes traitées ; l'une avec un gain statural de 3 cm après 3 mois de traitement et l'autre avec une vitesse de croissance estimée à 4 cm.

On note chez une de nos patientes (SL) qui a une formule chromosomique 46Xi (Xq) (isochromosomie du X) :

- ✓ Une Apparition des seins (stade S2 de Tanner),
- ✓ Une Croissance spontanée de la taille qui est passée de 124 cm à 128 cm en une année.



Discussion et commentaires

I. Définition du syndrome de Turner [3]:

Le syndrome de Turner est une anomalie génétique concernant uniquement le phénotype féminin lié à l'absence complète ou partielle d'un chromosome X. Cette anomalie peut être présente dans toutes les cellules de l'organisme, on parle alors de **monosomie**, ou retrouvée exclusivement dans certaines cellules, on parle alors de la **forme mosaïque**.

→ **Cliniquement** : c'est l'association de :

- ✓ Petite taille, nanisme,
- ✓ Tableau dysmorphique et malformatif
- ✓ Impubérisme avec aménorrhée primaire

→ **Sur le Plan génétique** :

Ensemble très hétérogène de formules chromosomiques a été découvert chez ces patientes, ainsi, en plus de la monosomie (45, X) qui représente environ 50% des cas, d'autres formules telles que les mosaïques et les anomalies de nombre et de structure du chromosome X ou Y sont également rencontrées dans le syndrome de Turner.

→ **Biologiquement** :

Le syndrome de Turner rentre dans le cadre des hypogonadismes hypergonadotrophiques.

II. Epidémiologie :

➤ **Incidence/prévalence :**

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 [4].

La prévalence prénatale des procréations de type 45, X est plus importante que la prévalence post natale [5, 6]. En effet, La biopsie trophoblastique à la 10ème semaine de grossesse découvre des chiffres très élevés, 392 pour 100000 comparativement à une prévalence de 176 pour 100000 découvertes lors d'amniocentèse (16ème semaine de grossesse), sur ces chiffres il n'y a que 31% des grossesses qui arrivent à terme, d'où la grande mortalité de ce syndrome dont le pic se situe à la 13ème semaine de grossesse.

Dans une étude faite en service d'endocrinologie pédiatrique à l'hôpital d'enfant de Rabat portant sur 35 cas de syndrome de Turner confirmés par caryotype entre l'année 1993 et 2011, le ST représente 7% de l'ensemble des patientes qui sont suivies pour retard de croissance inférieur à – 2 DS.

➤ **Morbidité/mortalité :**

Les pathologies variées de la femme adulte porteuse d'un syndrome de Turner sont responsables d'une morbidité plus élevée que dans la population générale.

Les registres danois ont évalué le risque relatif (RR) par rapport à une population générale appariée [7]. **Les patientes turnériennes ont cinq fois plus de problèmes endocriniens que la population générale :** pathologies

thyroïdiennes (RR = 2), à type d'hypothyroïdie (RR = 5,8) en règle générale auto-immune (RR = 16,6). **Le diabète, non insulino-dépendant (RR = 4,38) ou insulino-dépendant (RR = 11,78), est également beaucoup plus fréquent.** Si l'ostéoporose se rencontre dix fois plus souvent que dans la population générale du même âge, ce n'est pas le cas pour les fractures (RR = 2,16, surtout métacarpiennes et fémorales), dont l'incidence augmente avec l'âge. Il semble également exister un risque supérieur de cancer (RR = 1,35), essentiellement digestif (RR = 4,84), mais aussi utérin (RR = 1,88), et ce quel que soit l'âge.

La mortalité reste supérieure à celle de la population générale. Selon une étude britannique portant sur 156 patientes, le rapport mortalité observée/mortalité attendue s'établit à 4,1. La réduction de l'espérance de vie est de 6 à 13 ans, les patients décédant, dans la moitié des cas, de pathologies cardio-circulatoires (souvent une dissection aortique) [8, 9], ou d'un cancer.

➤ **Les facteurs de risque :**

Les études concernant l'âge maternel sont controversées, pour certains auteurs l'âge maternel avancé est un facteur de risque [10, 11], pour d'autres le jeune âge est plus incriminé dans la conception des turnériennes [8].

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 [12, 13].

III. Génétique et physiopathologie :

1. Génétique :

Le syndrome de Turner est lié soit à **une monosomie de l’X** (45, X) dans 50% des cas, soit à **une anomalie de structure du chromosome X** : l’isochromosome i(Xq) (chromosome composé de 2 bras longs), anomalie la plus fréquente, retrouvée dans 5 à 10% des cas, le chromosome dicentrique (chromosome comportant 2 centromères), la délétion du bras court (del(Xp)), le chromosome X en anneau.

Ces anomalies de nombre ou de structure peuvent être retrouvées de façon homogène dans toutes les cellules de l’organisme ou en mosaïque.

L’origine du chromosome X normal est maternelle dans 60 à 70% des cas [14]. Un point important à soulever est la possibilité de présence de matériel Y d’origine paternelle dans les cas où l’X normal est d’origine maternelle. 7 à 12% des patientes seraient ainsi porteuses d’une mosaïque où au moins une lignée cellulaire comporterait du matériel Y [15].

L’origine parentale du chromosome X normal pourrait avoir des conséquences cliniques sur le phénotype des patientes en rapport avec des gènes soumis à empreinte parentale [16].

2. Physiopathologie :

La majorité des gènes situés sur le chromosome X sont soumis à un phénomène d’inactivation dès les phases précoces de l’embryogenèse, ce qui les rend fonctionnellement haploïdes [17].

Les gènes impliqués dans la physiopathologie du syndrome de Turner sont des gènes qui échappent à ce phénomène d’inactivation.

Par ailleurs, la présence d'un chromosome Y chez les sujets de sexe masculin sains leur permet de ne pas développer les manifestations cliniques du ST, ce qui suggère qu'une partie des gènes impliqués sont des gènes homologues X-Y.

Au moins 2 régions pseudo-autosomales ont ainsi été identifiées : ***pseudo autosomal region 1 (PAR 1)*** située à l'extrémité du bras court du chromosome X et **PAR 2** située à l'extrémité du bras long.

L'analyse des différents phénotypes cliniques comparés aux variations observées en génétique et en biologie moléculaire a permis de préciser des zones du chromosome X impliquées, notamment dans la taille et dans la fonction ovarienne :

▪ **La région PAR 1** contient le gène ***SHOX*** (*short stature homeobox gene*). **L'haplo-insuffisance** de ce gène est responsable d'une petite taille [18] ainsi que d'autres caractéristiques morphologiques du syndrome de Turner : palais ogival, anomalies de développement de l'oreille, cubitus valgus, déformation de Madelung (avant-bras) et brièveté du 4^{ème} métacarpien [19].

▪ Le gène SHOX, n'est probablement pas le seul gène dont l'haplo insuffisance entraîne une petite taille, l'aneuploïdie elle-même peut en être responsable. De plus, les patientes ayant une large délétion du bras long de l'X présentent une taille réduite de 10 cm par rapport à la taille cible [20].

▪ Le maintien de la fonction ovarienne nécessite la présence de gènes situés sur le bras long du chromosome X à deux loci différents : *premature ovarian insufficiency 1 (POI 1)*, en Xq26-ter, et **POI 2**, en Xq13-21.

▪ Le lymphoedème congénital pourrait être lié à la région du bras court Xp11.4 [21] (Fig.1).

▪ Les patientes porteuses d'une mosaïque comportant du matériel Y ont un risque accru de développer un gonadoblastome, estimé de 7 à 30% [22]. Une région critique GBY (*gonadoblastoma locus on the Y chromosome*), proche du centromère du chromosome Y, pourrait être impliquée dans la survenue d'un gonadoblastome avec un gène candidat *TSPY* (*testis specific protein Y-encoded*) [23].

▪ Les patientes porteuses d'un petit chromosome X en anneau sont les seules à présenter un retard mental. Ce dernier pourrait être en rapport avec une absence ou une anomalie du centre d'inactivation situé en Xq11.2 [24].

Tableau 6: Corrélation entre le génotype et le phénotype :

Génotype	Phénotype
Perte du matériel interstitiel ou terminal du bras long du chromosome(Xq).	Petite taille et aménorrhée primaire ou secondaire
Délétion très distale Xp.	Petite taille et changement typique du squelette seulement
Perte de la région Xp22-3.	Problèmes neurocognitifs.
Anneau ou marqueurs chromosomiques	Risque accru d'arriération mentale et traits phénotypiques atypiques.
Une région critique sur Xp11.4	Développement de lymphœdème
Perte du bras court du chromosome X.	Surdité de perception et de conduction.
Mosa�ique : 45, X/46XY.	Risque accru de gonadoblastome.
Isochromosome Xq46, Xi(Xq).	Risque accru d'hypothyroïdie, de maladies inflammatoires intestinales et d'atteintes auto-immunes.

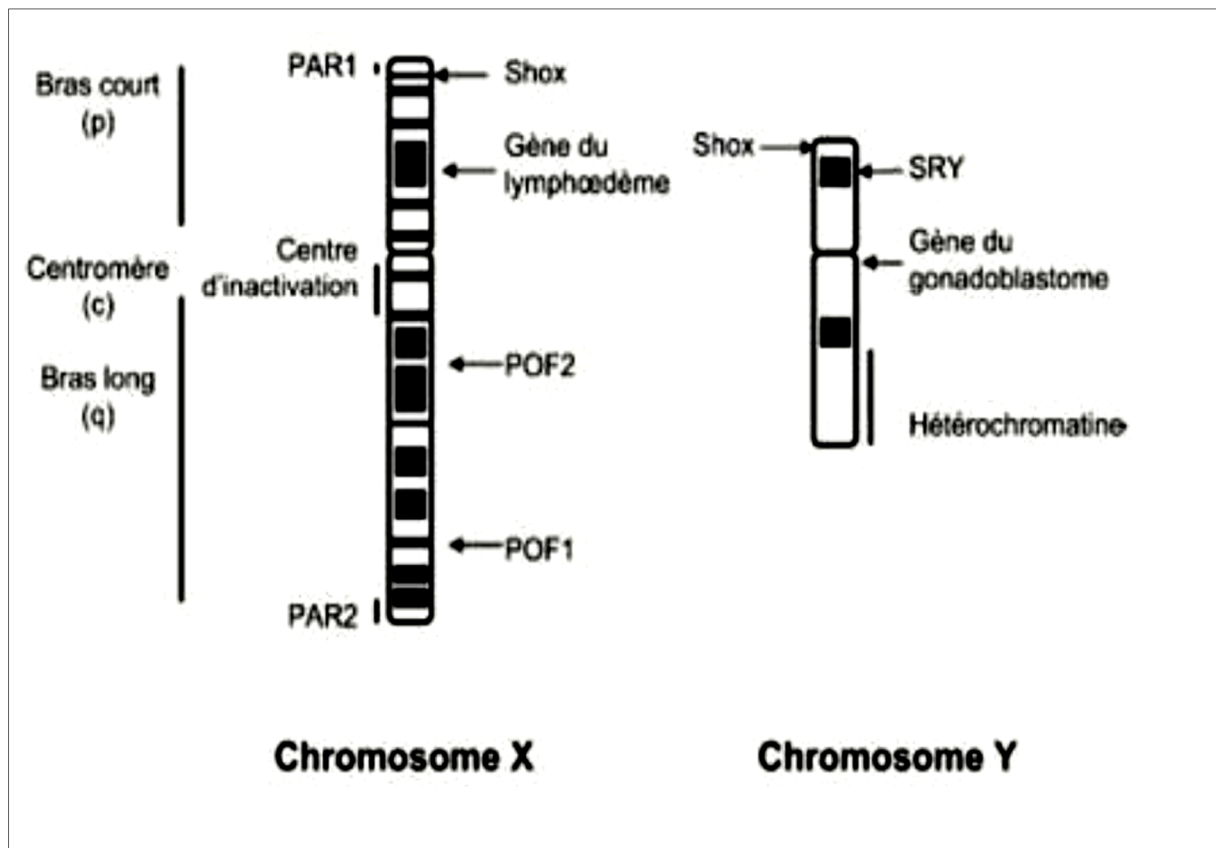


Figure 1: Chromosomes X et Y. PAR - régions pseudo-autosomales. Le gène SHOX est commun à l'X et à l'Y. POF- primary ovarian failure. SRY = testis-determining factor.

Monosomie X	Anneau de l'X	Iso Xq	Délétion de l'X	Iso Y
 X	 X	 X	 X	 X Y

Figure 2: Différentes anomalies de structure du chromosome X

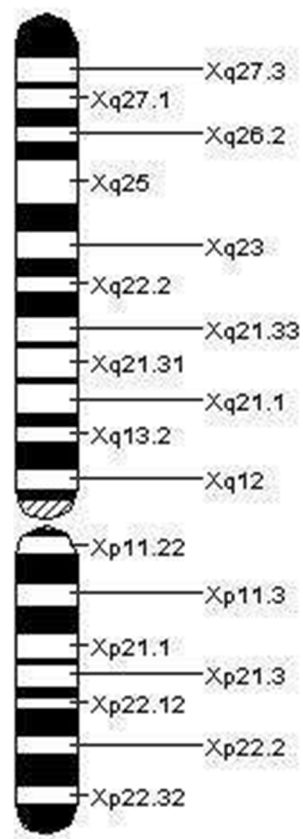


Figure 3: Cartographie du chromosome X

IV. Description clinique :

Il existe une grande diversité clinique allant du phénotype sévère (petite taille, dysgénésie gonadique, malformations cardiaques...) au morphotype normal avec petite taille et dysgénésie ovarienne.

1. Les manifestations cliniques :

C'est un tableau clinique très polymorphe on distingue :

- ✓ La petite taille ou retard statural
- ✓ La dysgénésie gonadique
- ✓ Le syndrome dysmorphique

1.1. Le retard statural :

Il est présent dans plus de 98% des cas. C'est le maître symptôme. C'est un handicap majeur du syndrome de Turner, d'où l'intérêt de faire un caryotype chez toute fille de petite taille, surtout après élimination de certaines causes évidentes (Insuffisance antéhypophysaire, déficit en GH...).

De nombreuses études ont permis de préciser les données auxologiques du syndrome de Turner. On distingue quatre périodes :

- La croissance intra-utérine est retardée dans 45% cas [25, 26] plus prononcée pour la taille (46,8cm+/- 2,5cm) que pour le poids (2820+/-482g).
- Le retard statural est modéré jusqu'à l'âge de 4 à 6ans : -2DS, s'accroît lentement jusqu'à l'âge de 10 ans-12ans (-3 à - 4DS).
- Durant la période pubertaire, il n'existe pas de pic de croissance.
- Enfin, la croissance se prolonge pendant quelques années (souvent jusqu'à 21 ans), mais à un rythme très faible [27] dû à la lente progression de l'âge osseux et à la fermeture tardives des épiphyses.

Le déficit final atteint 20 cm par rapport aux tailles moyennes de la population féminine de référence normale [28], ainsi, la taille finale moyenne se situe entre 137cm et 147cm, variable en fonction du potentiel génétique [29] et selon les pays (**Japon** : 136,9 cm ; **France** : 141,4 cm ; **Angleterre** : 142,9 cm ; **USA** : 144,6cm ; **Danemark** : 146,6 cm et en **Allemagne** : 146,9 cm) [30].

A l'origine du retard de croissance plusieurs mécanismes peuvent être invoqués, associant à des degrés variables des dysfonctionnements génétiques (gène SHOX), des malformations osseuses (ostéopénie, scoliose) et hormonale (déficit en GH après l'âge de 9 ans). De nombreux travaux ont permis d'établir des courbes de croissance spécifiques du ST : ces dernières ont l'avantage de fournir au clinicien un document de référence. Cependant, elles ne permettent pas toujours en consultation 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.

Dans notre série, le retard statural est présent chez toutes les patientes constituant le premier motif de consultation.

Il est globalement sévère avec -4DS dans 71%, -3DS dans 14% et -2DS dans 14% (par rapport à la courbe de Sempé).

Ces tailles sont en corrélation avec ce qui a été décrit par la très grande majorité des auteurs, qui affirment d'ailleurs que la petite taille est une condition nécessaire au diagnostic du syndrome de Turner.

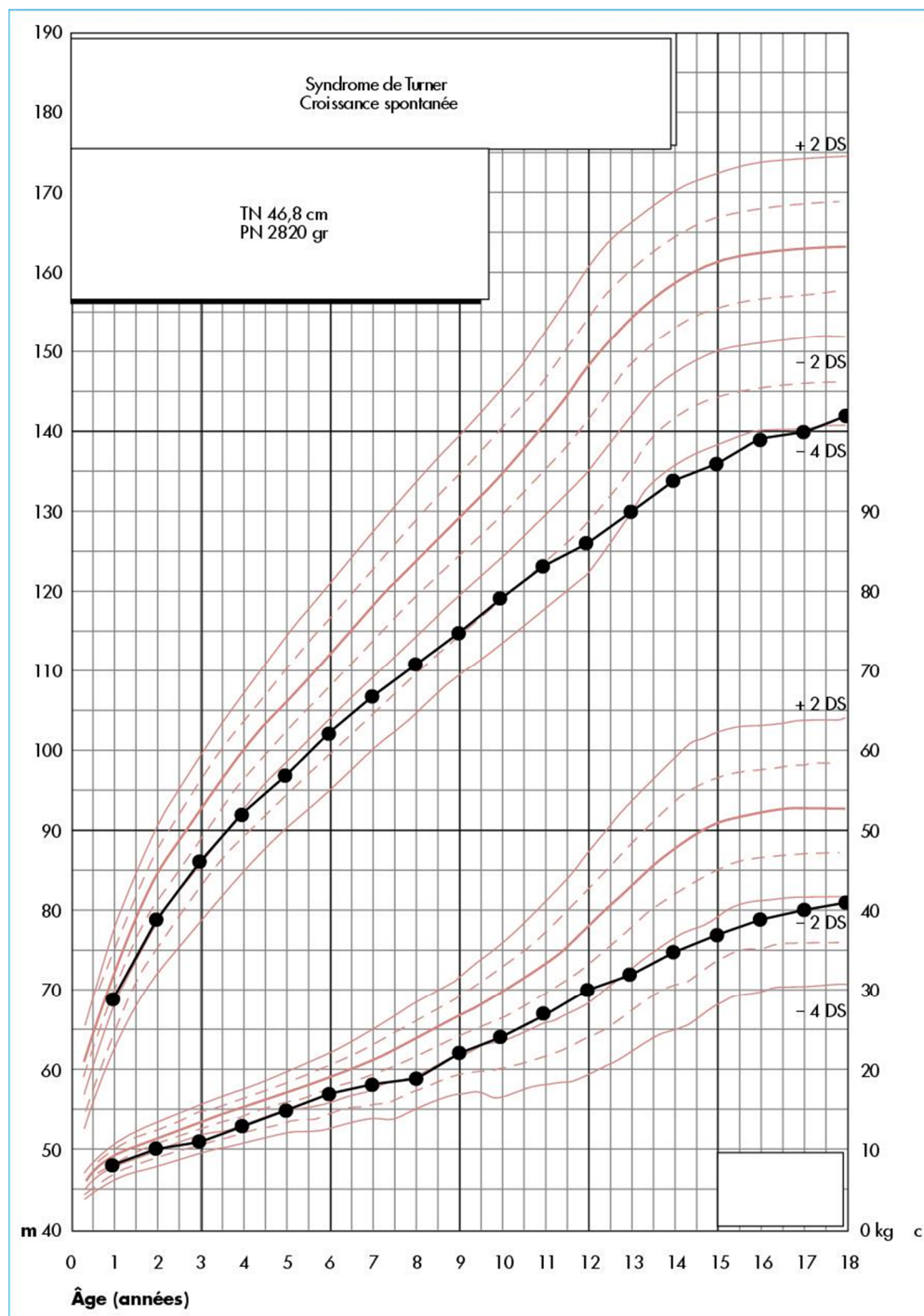


Figure 4: Croissance spontanée dans le syndrome de Turner (valeurs moyennes)

1.2. La dysgénésie gonadique :

C'est une anomalie de développement des ovaires pendant la vie intra-utérine. Elle se manifeste par un **impubérisme, une aménorrhée primaire ou une stérilité** qui ne doit plus être aujourd'hui une circonstance de découverte diagnostique.

Sur le plan biologique, c'est un hypogonadisme hypergonadotrophique (insuffisance gonadique périphérique) avec des taux de FSH et LH très augmentés.

Chez un fœtus à caryotype normal, le nombre de cellules germinales est d'environ sept millions au 5^{ème} mois de gestation, puis ce nombre diminue progressivement jusqu'à la ménopause (c'est l'atrésie folliculaire). À la naissance, seulement 50 % des cellules persistent.

Dans le syndrome de Turner, les ovaires se développent normalement jusqu'au 3^{ème} mois de gestation. Ensuite, en l'absence de certains gènes de maintenance ovarienne, une apoptose prématurée débute, les ovaires ont un nombre réduit de follicules primordiaux et le stroma ovarien devient fibreux. Contrairement à l'opinion initiale qui invoquait un défaut de migration des cellules germinales, celles-ci sont présentes dans l'ovaire turnérien ; cependant, à partir du 5^{ème} mois, la régression des gonocytes est accélérée, ils restent en amas ou isolés avec de rares ébauches de follicules, leur dégénérescence paraissant 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 la prolifération mésenchymateuse en réseau n'étant plus induite, il en résulte la formation d'un tissu conjonctif cicatriciel qui aboutit au reliquat que 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 [31].

L'insuffisance ovarienne s'installe durant les premiers mois de vie en cas de monosomie de l'X, plus tardivement en cas de mosaïque ou d'anomalie de l'X.

Dans seulement 5 % des monosomies de l'X et 10 à 50 % en cas d'X anormal, les patientes manifestent les premiers signes d'une puberté spontanée. En revanche, 40 à 75 % des patientes avec une mosaïque (45, X/46, XX) ont une puberté spontanée [32]. Par la suite, peu de femmes avec un syndrome de Turner maintiennent une fonction ovarienne suffisante pour être fertile. Les grossesses spontanées représentent 2 à 5% du ST et surviennent essentiellement chez des femmes porteuses d'une mosaïque ou une délétion distale de l'X. L'avortement spontané est alors fréquent et il existe un risque d'environ 37 % d'anomalies chromosomiques (trisomie 21 et syndrome de Turner) et de malformations congénitales [33].

La cause et le mécanisme de l'atrésie folliculaire sont méconnus.

Actuellement, L'hypothèse retenue pour expliquer cette atrésie accélérée dans le syndrome de Turner est celle de l'effet «Dosage des gènes ». Les deux chromosomes X sont actifs dans les ovocytes tout au long de l'ovogenèse. Si un ou plusieurs gènes nécessaires à la viabilité de l'ovocyte durant la méiose sont absents sur l'un des deux chromosomes, une atrésie accélérée peut survenir par

haplo-insuffisance [34]. L'insuffisance ovarienne prématurée peut être secondaire à l'absence complète d'un des deux chromosomes X (c'est le cas du syndrome de Turner) ou à des anomalies qualitatives de ce chromosome. À l'inverse, des cas d'insuffisance ovarienne prématurée ont été décrits chez des patientes 47, XXX. Les anomalies du bras court du chromosome X sont responsables de phénotype proche de celui du syndrome de Turner avec petite taille et dysgénésie ovarienne. Le phénotype peut varier en fonction de l'importance de la délétion. Les anomalies du bras long du chromosome X, telle la délétion Xq21-Xq27, sont plus souvent responsables d'insuffisance ovarienne isolée [35]. Le degré de sévérité de l'insuffisance ovarienne, en cas de délétion des portions terminales du bras long du chromosome X, semble être proportionnel à l'importance de la dimension de la délétion [34].

Dans nos observations, l'impubérisme est présent chez 4 patientes dépassant l'âge de 12 ans dont 2 cas présentent une réduction ou absence de la pilosité axillaire et pubienne (Stade P1, P2 selon Tanner) soit environ 50% des cas. L'absence de développement mammaire a été retrouvée chez toutes ces patientes.

Quant à l'aménorrhée, retrouvée chez une seule patiente, représente 25% des cas.

1.3. Le syndrome malformatif :

1.3.1. Le phénotype turnérien [36, 37] :

Les manifestations somatiques sont présentes dès la naissance et s'accroissent avec l'âge. Elles constituent un excellent moyen d'orientation. Cependant, très rarement elles sont réunies chez la même personne.

a. La dysmorphie faciale :

On note une grande variabilité phénotypique. La dysmorphie faciale d'après Battin [38], se trouve dans environ 2/3 des cas du syndrome de Turner soit environ 66% des cas. Elle est parfois absente, le syndrome de Turner se résumera ainsi à un simple retard statural.

L'obstruction des canaux lymphatiques fœtaux et la dysplasie osseuse sont probablement responsables de cette dysmorphie.

Ainsi, on distingue les signes suivants :

- ✓ Visage triangulaire.
- ✓ Fentes palpébrales obliques anti mongoloïdes, ptôsis, épicanthus, hypertélorisme voire strabisme,
- ✓ Commissures labiales abaissées, dents mal implantées, voûte palatine très ogivale.
- ✓ Hypoplasie du maxillaire inférieure, rétrognathisme,
- ✓ Oreilles bas implantées (35-50% des cas), décollées mal ourlées.

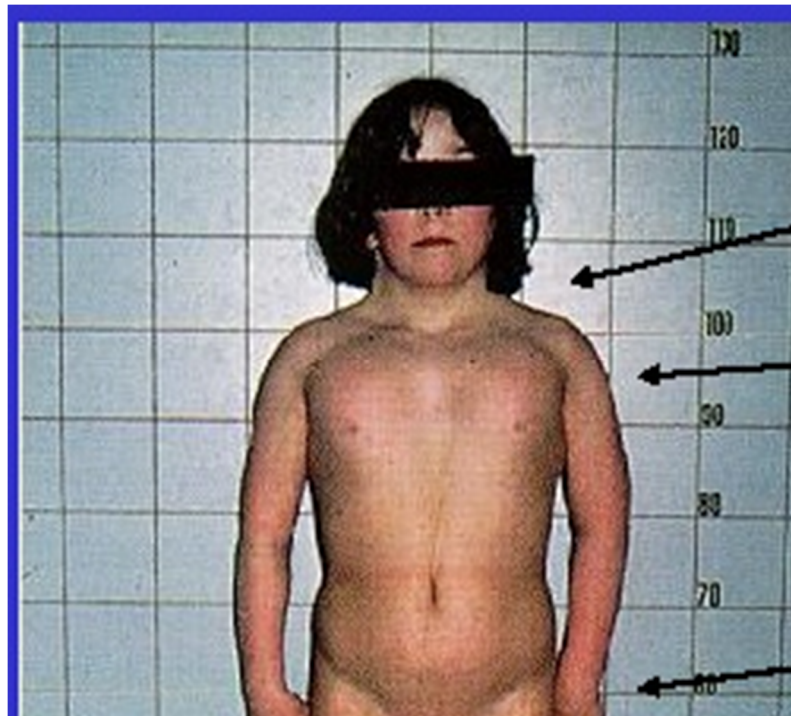


Figure 5: Aspect d'une petite fille turnérienne : écartement des mamelons, cou court, visage triangulaire, thorax bombé en bouclier, cubitus valgus [39]

Dans notre série, la dysmorphie faciale est retrouvée dans 5 cas sur 7 soit 70% du syndrome dysmorphique et est constituée principalement de visage triangulaire, d'oreilles bas implantées et décollées et de fente palpébrale obliques.

b. Anomalies du cou et thorax :

Décrites surtout dans les formes 45, X. Ce sont:

- ✓ **Pterygium colli** ou cou palmé en "tête de sphinx" dans 50% des cas, est très évocateur. Il s'agit de replis cutanées triangulaires dépourvus de muscles et s'étendant de la pointe de la mastoïde jusqu'à l'acromion, le plus caractéristique mais le plus rare

- ✓ **Brièveté du cou** dans 75% des cas par hypoplasie ou bloc des vertèbres cervicales.
- ✓ **Basse implantation des cheveux** sur la nuque avec des prolongements latéraux en forme de M donnant un aspect en trident sur la nuque (85% des cas).
- ✓ **Thorax bombé en bouclier** élargi avec des **mamelons hypoplasiques** distanciés l'un de l'autre.

Dans notre série, ces anomalies sont constituées principalement de Pterygium Colli, de cou court, d'écartement des mamelons et d'implantation basse des cheveux dont chacune représente 42% des cas.

c. Les anomalies cutané-phanériennes [40, 41]:

- ✓ Les nævi pigmentaires, 60-70% des cas, sont importants au diagnostic et se localisent au niveau du visage, de l'avant-bras et du thorax.
- ✓ Les Ongles sont hypoplasiques et exagérément convexes
- ✓ Tendance aux cicatrices chéloïdes

d. Les 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 féminine [36].

Des séries plus récentes ont montré qu'un développement pubertaire spontané se produisait dans 30 à 40 % des cas [42].

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.

1.3.2. Les malformations et troubles liés au syndrome de Turner :

a. Les malformations congénitales :

❖ Cardiovasculaires :

Les pathologies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité du syndrome de Turner avec, en premier lieu, la dissection aortique, responsable de 2 à 8 % des décès [43].

Durant ces quinze dernières années la plupart des études ont montré une fréquence de 20 à 30% des malformations cardiovasculaires congénitales chez les patients atteints de syndrome de Turner en particulier la bicuspidie de la valve aortique et la coarctation de l'aorte [44].

La lésion la plus fréquente est la bicuspidie aortique (14 à 34 % versus < 2 % dans la population générale), mais un prolapsus valvulaire, une fuite ou un rétrécissement sont également possibles.

La deuxième malformation vasculaire est la coarctation aortique (4 à 14%).

La troisième lésion est une dilatation de l'aorte proximale qui peut se compliquer d'un anévrysme ou d'une dissection aortique.

L'angiographie par résonnance 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 anévrysmes 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 [45].

Ces malformations seraient plus fréquentes dans les monosomies que dans les mosaïques (38% vs 11%), et plus volontiers associées au Pterygium colli [38].

En plus de ces différents problèmes cardiovasculaires s'ajoute la dyslipidémie, l'obésité, le diabète sucré qui augmentent le risque cardiovasculaire chez les turnériennes.

Dans notre travail, il existe 1 cas présentant une communication interventriculaire.

❖ Les 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 [46] et sont découvertes alors par des échographies et autres examens spécifiques de l'appareil urinaire (UIV) des 25 à 30 % [47].

➔ Anomalies rénales majeures :

- Rein en fer à cheval 10 à 16% en cas de syndrome de Turner alors que moins de 0,8% chez les sujets normaux [48, 49]
- 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

b. Les anomalies ophtalmologiques et otologiques [50, 51]:

❖ Ophtalmologiques :

- 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.

❖ Otologiques :

- ***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 [51, 52] il s'agit le plus souvent d'une hypoacousie de perception qui débute dans l'enfance entre 5 à 9ans [51].

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

Une notion d'hypoacousie a été rapportée chez l'une de nos patientes (AH).

c. Les anomalies squelettiques [53, 54] :

❖ Au niveau des mains :

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

❖ Poignet :

- L'ovalisation du carpe est due à l'ascension du semi lunaire
- Déformation de Madelung : extrémité du radius un peu trop oblique en bas et en dehors.



Figure 6: Anomalies radiologiques dans le syndrome de Turner

- 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

❖ **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 à 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.

❖ **Autres anomalies squelettiques [56]:**

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

1.4. Les pathologies associées au syndrome de Turner :

a. Les pathologies thyroïdiennes :

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 [57, 58].

Les anticorps antithyroïdiens sont présents chez plus de 50% des patientes, seulement 15 à 37% ont une hyperthyroïdie et 3% une thyrotoxicose [59].

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) [60, 61].

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 le handicap dû à l'hyperthyroïdie chez ces patientes.

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

b. Diabète [62] :

Le syndrome de Turner (TS) est associé à un risque important de développer des maladies auto-immunes, y compris le diabète de type 1.

Les mécanismes étiopathogéniques suggérés comprennent l'inactivation transcriptionnelle de gènes dans le chromosome X au début du développement embryonnaire, conduisant à une délétion thymique anormale des lymphocytes T auto réactifs, avec une reconnaissance immunitaire et une tolérance altérées ainsi que la délétion de gènes, à savoir le FOXP3, jouant un rôle crucial dans la fonction des lymphocytes T régulateurs naturels et dans la régulation à la hausse des cytokines pro-inflammatoires

À partir de l'enfance, les patientes TS présentent également un taux accru de résistance à l'insuline et de diabète de type 2 en comparaison avec les témoins appariés selon l'âge. Il est 2 à 4 fois plus fréquent chez les sujets de Turner que chez les femmes normales mais il est généralement bénin et sensible à la perte de poids ou à la monothérapie. L'événement pathogène primaire est le

dysfonctionnement des cellules bêta, mais la résistance à l'insuline joue également un rôle central et est aggravée par la présence d'hypertension, d'obésité et de dyslipidémie qui sont fréquents dans le syndrome de Turner.

c. Les anomalies hépatiques [63, 64] :

La prévalence des anomalies hépatiques est augmentée dans une population de turnériennes âgées de plus de 35 ans ; 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.

d. La maladie cœliaque [65]:

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.

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) [66].

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 [67].

On décrit par ailleurs des tumeurs issues de cellules provenant des cellules neuronales : neuroblastome, il s'agit dans ce cas de tumeurs de bas grade de malignité le plus souvent [68].

Le phéochromocytome, schwannome, tumeurs carcinoïdes, synoviosarcomes ainsi que les mélanomes ont aussi été décrit en littérature [69, 70, 71].

Vu la fréquence relativement élevée de neuroblastomes chez ces patients, certains auteurs [68] conseillent de pratiquer le dosage des catabolites des catécholamines de manière systématiquement chez les turnériennes.

f. Autres pathologies :

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 à l'Indice de Masse Corporelle [72, 73].

Une étude a montré, que chez les patientes turnériennes l'insulinorésistance était corrélée uniquement au faible poids de naissance et non à l'IMC.

Cependant la dyslipidémie était liée aussi bien à l'IMC qu'au faible poids de naissance [74].

Récemment, en 2011, Fabricius-Bjerre et al ont montré qu'une accélération au niveau de la prise pondérale au début de l'enfance pouvait aggraver l'effet du faible poids de naissance sur le métabolisme glucidique à un âge tardif, il a aussi montré que les 03 premiers mois représentaient tout particulièrement une phase critique [75].

Le syndrome de Turner peut se compliquer d'algodystrophie avec rétraction capsulaire de l'épaule, cette dernière doit être recherchée devant la persistance d'une impotence fonctionnelle de l'épaule avec limitation articulaire passive.

g. Syndrome de Turner et psychiatrie :

Le syndrome de Turner est associé à des altérations du développement de plusieurs systèmes physiologiques incluant le cerveau [76].

Des études récentes basées sur la neuro-imagerie rapportent des différences anatomiques et fonctionnelles de certaines régions du cerveau entre les turnériennes et les autres filles [77, 78]. Ces régions du cerveau jouent un rôle important dans plusieurs processus : cognitif, comportement social, état affectif de la personne.

Les turnériennes ont démontré avoir un profil neurocognitif différent où l'habilité verbale serait normale en général alors qu'on note que les fonctions spatio- temporelles, la fonction exécutive et la mémoire à long terme seraient altérées [79].

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 [80].

Environ 10% des patientes présentent un retard de développement et nécessitent une scolarité spécialisée, une aide durant la vie adulte [81].

Ces anomalies sont plus fréquentes en cas de monosomie qu'en cas de mosaïque [82].

Dans notre série un seul cas de retard psychomoteur a été rapporté (AH) chez nos patientes soit 14%.

Tableau 7: Les pathologies associées au syndrome de Turner :

<i>Cardiovasculaires</i>	- Coarctation de l'aorte - Bicuspidie de l'aorte - Rétrécissement ou insuffisance cardiaque gauche - HTA ou insuffisance cardiaque gauche - Dissection aortique
<i>Rénales</i>	- Rein en fer à cheval - Ectopie rénale - Rein multi kystique - Sténose de la jonction pyélo-urétrale - Malformation rénale
<i>ORL</i>	- Otites à répétition (végétations adénoïdes) - Hypoacousie
<i>Ophtalmologique</i>	- Amblyopie, strabisme, ptôsis, hypermétropie
<i>Endocriniennes</i>	- Hypothyroïdie - Diabète type II
<i>Osseuses</i>	- 4ème métacarpiens court - Cubitus valgus - Déformation de Madelung (Poignet) - Déformation de Kosowick (Genou)
<i>Digestives</i>	- Maladie cœliaque - Anomalies hépatiques
<i>Cancers</i>	- Gonadoblastome ,dysgérminome - Leucémie, neuroblastome, phéochromocytome, shwanome, tumeurs carcinoïdes
<i>Psychiatriques</i>	- Retard psychomoteur - Timidité - Isolement social - Dépression - Diminution d'estime en soi

2. Diagnostic du syndrome de Turner :

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

2.1. Diagnostic anténatal :

Plusieurs techniques sont utilisées ;

2.1.1. Echographie :

Le dépistage précoce du syndrome de Turner est maintenant plus facile grâce aux progrès de l'échographie fœtale qui peut être pratiquée aux 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 [83, 84, 85].

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.

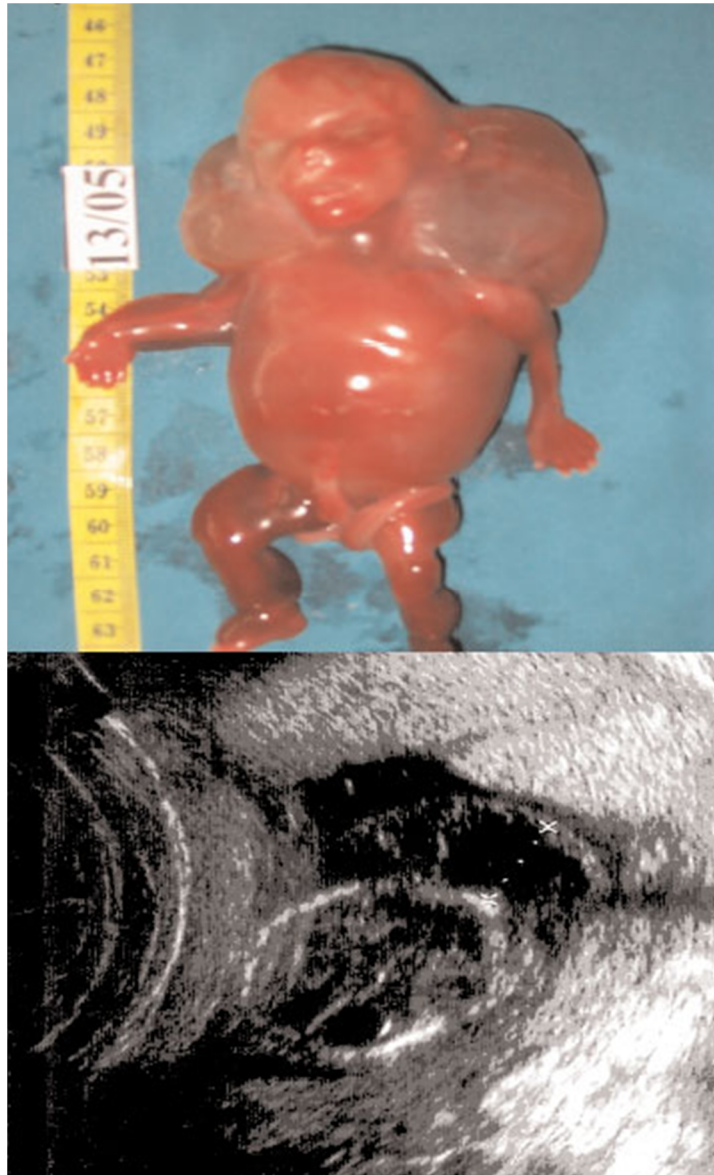


Figure 7: Hygroma Colli : aspect macroscopique et échographique

Amniocentèse :

Réalisée pour âge maternel avancé ou en présence d'un des marqueurs sériques maternels (alpha foetoprotéine, HCG) associés à des anomalies échographiques [86].

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 [87].

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

Dans notre série d'étude, nous ne disposons d'aucun cas diagnostiqué en anténatal.

Le diagnostic anténatal reste encore à développer dans notre pays.

2.2. Chez le nouveau-né et le nourrisson :

Le syndrome de Turner doit être suspecté chez le sexe féminin en présence d'un lymphœdème (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 nævi cutanés, une basse implantation des cheveux avec distension de la peau du cou siège de multiples replis horizontaux [88, 89].

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 lymphœdème définit le syndrome de BONNEVIE-ULLRICH [90].

2.3. 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.

2.4. 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 [91, 92].

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

Au Danemark [93], 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 une étude faite en service d'endocrinologie pédiatrique à l'hôpital d'enfants de rabat, portant sur 35 cas de syndrome de Turner entre 1993 et 2011, l'âge moyen de diagnostic a été de 11 ans et le diagnostic est fait avant 7 ans dans uniquement moins de 1%.

Dans notre série, le diagnostic a été fait avant l'âge de 8 ans dans 14% des cas seulement, à l'âge pubertaire vers 10 à 13 ans dans 57% dans des cas et à l'adolescence au-delà de 13 ans dans 28% des cas.

On note ainsi que plus que la moitié des patientes ont consulté après l'âge de 8 ans. Ce retard de diagnostic retentit sur la prise en charge de nos patientes.

L'intérêt de faire un diagnostic précoce (surtout avant 4 ans) est d'obtenir un effet maximal de l'hormone de croissance sur la taille finale.

3. Diagnostics 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 des retards de croissance, d'impubérisme et d'hypogonadisme hypergonadotrophique.

Cependant, le syndrome de Turner doit être différencié de deux syndromes suivants:

3.1.Syndrome de Noonan [94]:

Souvent appelé «pseudo-Turner » ou « Syndrome de Turner mâle » qui peut être observé aussi bien chez la fille que le garçon. 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.

3.2. Syndrome de Kabuki ou syndrome de Nikawa- kuroki [95]:

Décrit pour la première fois au JAPON par Dr Norio Niikawa en 1967 et Dr Yoshiku Kuroki en 1968.

C'est l'association de retard mental et de malformations congénitales multiples

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.

V. Examens complémentaires :

1. Examens d'orientation :

1.1. 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 sérique, et tout d'abord de la FSH (Follicle Stimulating Hormon), représente 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 [96].

La disparition de l'activité ovarienne est attestée par le syndrome anovulatoire (courbe thermique plate, progestérone plasmatique et prégnandiolurie constamment basses) et par un taux d'œstradiol plasmatique chez les adolescentes turnériennes qui est très inférieur à celui des adolescentes normales [96, 97].

Des valeurs normales d'œstradiol et de gonadotrophines ne préjugent pas de l'avenir fonctionnel d'ovaires résiduels qui ont un risque d'épuisement rapide [98].

Des dosages répétés de FSH, LH (Luteinizing hormon), œstradiol, prégnandiol, révèlent des anomalies cycliques chez les turnériennes réglées spontanément.

Dans l'étude de Matarazzo et Coll., le même type de corrélation a été observé entre le taux de FSH et la survenue de la puberté qu'avec l'aspect

échographique des ovaires [99]. Il est conseillé d'associer les deux paramètres en vue d'un pronostic.

Par ailleurs, une étude japonaise a montré qu'un taux de FSH sérique <10mUI/ml à un âge de 12ans était prédictif de l'apparition de menstruations spontanées et cycliques [100].

Dans un article de revue coréenne, l'hormone antimüllérienne (AMH) serait l'un des critères majeurs d'évaluation de la réserve ovarienne, c'est-à-dire la capacité d'ovulation spontanée ou de la réponse folliculaire ovarienne à un traitement d'induction pubertaire. Son taux diminue chez la femme avec l'âge en parallèle du nombre de follicules qui diminuent. C'est un élément clé du bilan d'infertilité [101].

Quant à la fonction hépatique, l'élévation des enzymes hépatiques est une caractéristique commune dans le syndrome de Turner, avec une prévalence de 58,3%. L'enzyme la plus fréquemment élevée est la gamma-glutamyl transférase (GGT) dans 55,8%, suivie par l'Alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (ALP) dans 17,9% et 21,4% des cas, respectivement. Comparativement à la population témoin, près de 91% des femmes atteintes de TS ont démontré une élévation des enzymes hépatiques [102].

Dans notre série, 5 patientes sur 7 ont bénéficié d'un dosage de gonadotrophines et d'œstradiol, soit 71%. Le taux de FSH et LH est toujours élevé et le taux d'œstradiol bas.

1.2. L'échographie :

L'échographie n'est pas indispensable au diagnostic du syndrome du Turner, cependant elle demeure particulièrement utile d'une part pour détecter la

présence ou l'absence des ovaires (souvent réduits à des bandelettes fibreuses), et d'autre part pour apprécier l'état de l'utérus.

En effet, des études ont montré que le volume moyen, utérin et ovarien, chez les turnériennes est significativement plus faible par rapport à la population générale [103, 104]. Des taux élevés de détection ovarienne bilatérale, et de volume ovarien normal, se rencontrent dans les formes mosaïques [103].

L'échographie pelvienne a été faite chez 2 patientes de notre série qui a objectivé un petit utérus pré pubertaire et l'absence de follicules ovariens.

1.3. La coelioscopie :

Elle n'est pas nécessaire pour le diagnostic. Elle permet de visualiser directement le tractus génital interne, et d'explorer la dysgénésie gonadique, impossible à préciser à partir du caryotype, puisqu'il n'existe pas de corrélation anatomo-clinique stricte.

Un fonctionnement ovarien normal, des menstruations normales, voire une fertilité, observés chez certaines malades haplo X, posent l'indication de l'examen des ovaires par voie coelioscopique complétée par biopsie.

Les gonades sont le plus souvent réduites à des bandelettes fibreuses, mais malgré la dysgénésie, le volume se rapproche de celui de l'ovaire normal.

La coelioscopie permet aussi de pratiquer des biopsies : l'étude histologique révèle un stroma conjonctif tourbillonnant, au sein duquel persistent parfois quelques follicules primordiaux.

Elle permet de révéler l'existence de tumeurs, dont certaines sécrètent des œstrogènes, d'autres des androgènes (gonadoblastome) [105].

2. Examen de certitude :

2.1. La 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 :

❖ 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.

❖ 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.

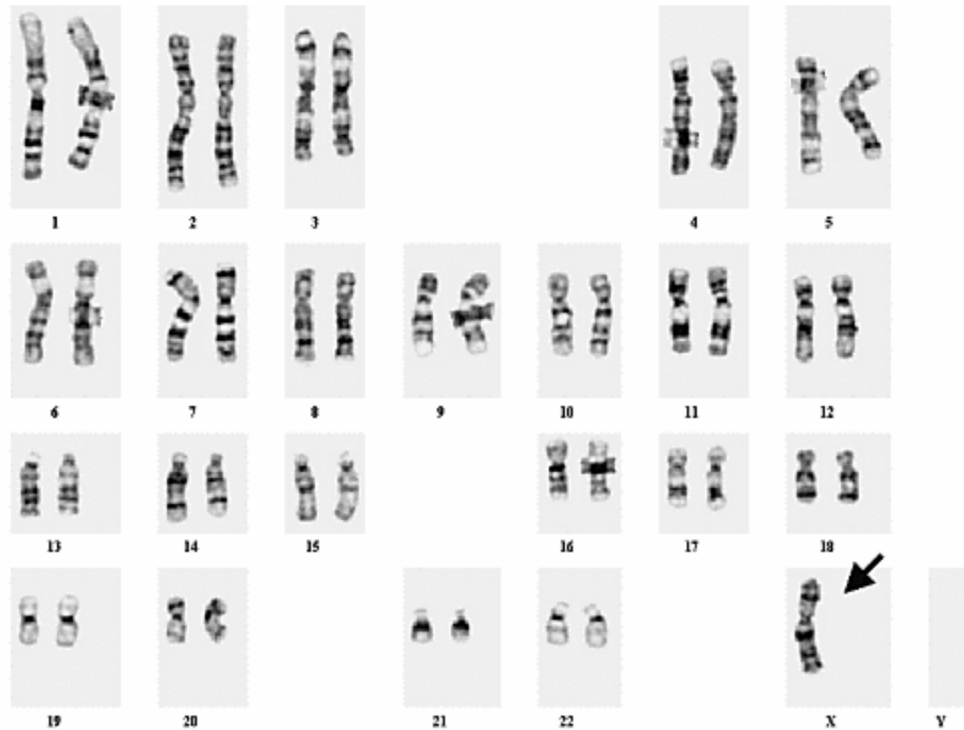


Figure 8: Caryotype typique de syndrome de Turner (monosomie 45X0)

b. Les anomalies de structure :

Elles peuvent porter sur les chromosomes sexuels X ou Y.

❖ **Chromosome X** : on distingue :

➤ **L'iso chromosome de l' X :**

Il s'agit d'un chromosome comprenant deux fois le même bras soit le bras court ou le bras long avec absence de l'autre bras. L'isochromosomie peut être pure soit 46, X, i (Xp ou Xq) ou mosaïque soit 46, X, i (Xp ou Xq)/45, X.

➤ **Délétion du chromosome X :**

Elle correspond à la perte plus ou moins importante du chromosome X qui peut intéresser aussi bien le bras court que le bras long, notée respectivement $46, X, del(Xp)$ et $46, X, del(Xq)$.

Actuellement, la cytogénétique haute résolution permet de préciser les sites de cassure qui peut être complété par la biologie moléculaire.

➤ **Chromosome X en anneau (noté « r » ou ring = anneau) :**

C'est un chromosome qui a subi une amputation de ses deux parties distales et dont les deux néo-extrémités ont fusionné. Cependant, les échanges entre chromatides peuvent aboutir secondairement à la formation d'anneaux entrelacés, ou de grands anneaux dicentriques, formation instables et fragiles, il se produit alors des mélanges complexes de monosomie et de trisomie pour des segments divers ou chromosome X.

Le caryotype homotogène $46, X, r(X)$ est exceptionnel, on décrit des formes en mosaïque $46, X, r(X)/45, X$

❖ **Chromosome Y.**

Dans notre série, la formule classique $45, X$ représente 57%. Ce taux se situe dans les chiffres avancés par la littérature qui sont de l'ordre de 50 – 60%.

Cependant, le taux de mosaïque est de 14% proche du taux de 10% retrouvé dans la littérature.

Quant aux anomalies de structure de chromosome X, l'isochromosomie de l'X représente au taux de 28%, proche à celui reporté dans la littérature qui est de 20%. Les autres formes n'ont pas été retrouvées.

2.2. La chromatine sexuelle :

La description de la chromatine sexuelle revient pour la 1ère fois à Barr et Bertmann [106], il s'agit d'un corpuscule relié à la face interne de l'enveloppe nucléaire, identifiable chez la femme. La chromatine sexuelle est donc par principe négative chez l'homme.

Dans la majorité des cas, la chromatine sexuelle est négative dans le syndrome de Turner, mais la confrontation avec le caryotype est obligatoire.

A l'échelle individuelle, cet examen ne peut être qu'un examen d'orientation

2.3. La biologie moléculaire :

Les techniques de la biologie moléculaire peuvent aider au diagnostic du syndrome de Turner et sont à la base de plusieurs recherches sur la physiopathogénie du syndrome de Turner.

Les techniques telles que la PCR, SOUTHERN BLOT ou encore l'hybridation In Situ par fluorescence (FISH) permettent d'analyser plusieurs milliers de cellules alors que la cytogénétique n'en analyse qu'une dizaine.

Elle permet de mettre en évidence d'éventuelles mosaïques non détectées par le caryotype, et de préciser la nature exacte d'un fragment de chromosome sexuel anormal (X ou Y).

En effet, la quantification du gène par PCR en temps réel, peut être utilisée dans le diagnostic du ST. Corrêa et al [101] ont proposé un algorithme de détection TS néonatale utilisant 2 gènes d'étude et un gène normalisant ; le gène ARSE, MAGEH1 et HBB situés respectivement sur la région pseudo-autosomale télomérique, la région pericentromérique et le chromosome autosomique.

Des rapports $ARSE/HBB < 0,81$ et $MAGEH1/HBB < 1,24$ confirment le diagnostic de TS.

VI. Prise en charge thérapeutique :

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. À côté des traitements par hormone de croissance, d'autres thérapeutiques doivent être envisagées : induction pubertaire, substitution oestroprogestative, dépistage et prise en charge des anomalies associées au syndrome de Turner, conseil et prise en charge de la procréation médicalement assistée et, enfin, une bonne prise en charge psychoaffective est indispensable permettant ainsi une meilleure observance thérapeutique.

1. Traitement par hormone de croissance :

Le retard statural affecte environ 98% des patientes et est responsable d'une réduction spontanée de la taille d'environ 20 cm par rapport à celle des femmes de la même origine ethnique [28].

➤ Le but du traitement :

De nombreuses études ont montré que le traitement par hormone de croissance (GH) permet :

- D'améliorer le pronostic statural spontané chez les patientes avec ST et
- D'atteindre une taille adulte normale dans les limites de la taille cible.

De ce fait de nombreux pays ont étendu les indications de traitement par hormone de croissance au début des années 1990.

➤ Posologies et efficacité :

Le Journal Officiel de 1997 [107, 108] détermine les modalités thérapeutiques en France : la posologie est fixée à 0,25-0,35 mg/kg/semaine et la date du début du traitement est fonction du retard statural du patient.

L'ancienneté de ce traitement rend disponibles de nombreuses études sur les tailles finales obtenues après traitement par GH :

Tableau 8: Résultats à long terme du traitement par hormone de croissance (1992 à 1996) :
le gain statural est positif mais modéré, à des doses en moyenne de 0,23 mg/kg/semaine (0,17 mg à 0,37 mg/kg/semaine) chez des patientes ayant été traitées tardiv

	Dose (mg/kg/s)	ST non traitées TF (cm)	ST traitées TF (cm)	Gain de taille (cm)*	TF – taille prédite (cm)
Hollande	0,30	146,9	152,3	5,4	5,3
Belgique	0,16-0,43	143,4	151,7	8,3	
USA	0,37	144,1	150,2	6,1	5,6
France	0,26 ± 0,06	142,5	149,9	7,4	8,5
Allemagne	0,33	146,8	150	3,2	1,5
Autriche	0,17-0,20	141,1	148,1	7,0	3,3
Italie	0,17-0,33	142,5	147,2	4,7	5
Japon	0,17-0,33	136	144,6	8,0	7,5

Les premiers résultats concernant les tailles finales montrent un gain statural positif de 1,5 à 8,5 cm par rapport à la taille prédite selon la technique de Lyon et de 3,2 à 8,3 cm par rapport au groupe historique non traité, à des doses en moyenne de 0,23 mg/kg/semaine (0,17 mg à 0,37 mg/kg/semaine), chez des patientes ayant été souvent traitées tardivement [109].

L'étude canadienne publiée en 2005 analyse l'effet du traitement (0,30 mg/kg/semaine) en comparaison d'un groupe contrôle randomisé [110]. La différence de taille adulte entre les deux groupes est de 7,3 cm (intervalle de confiance à 95 % de 5,4 à 9,2 cm) pour une durée de traitement de $5,7 \pm 1,6$ ans et un début de traitement par œstrogènes à 13 ans. Les tailles finales se situent à 145 cm au Japon, 149 cm au Canada [110], 150 cm en France [111] et aux États-Unis, 157 cm en Hollande [112].

D'autres études ont permis l'évaluation de l'efficacité du traitement par GH dans le ST en fonction de l'âge de début et de la durée du traitement :

Tableau 9: L'efficacité du traitement par GH dans le ST en fonction de l'âge de début

GH therapy and final height in Turner syndrome					
			Pretreatment	Final	Final height - Projected height
		Age (yrs)	Projected height	Height	Height gain (cm)
Study	n	Start of GH	(cm, Lyon)	(cm)	mean (range)
Van den Broeck et al (1995)	56	12.9	147,8	150,7	2.9 (-4.7 - 12.1)
Rosenfeld et al (1998)					
GH	17	9.1	142	150,4	8.4 (-0.9 - 15.9)
GH + Ox	43	9.9	141.8	152,1	10.3 (-0.7 - 17.9)
Heinrichs et al (1999)	66	11.9	144.3	152,2	7.9 (-0.1 - 17.9)
Reiter et al (2001)	344	11.7	143.5	149.9	6.4
Chernausek et al (2000)					
Estrogen from 12	26	9.6	141.0	147	5.1 (-1 - 13.5)
Estrogen from 15	29	9.4	142	150.4	8.4 (0 - 16)

Tableau 10: Effets de la durée du traitement sur la taille finale.

Durée moins de 4 ans		Durée plus de 4 ans	p
Pronostic	143,5+/- 5,7	142,7+/- 5,0	Ns
Taille cible (en cm)	159,6+/- 6,0	161,0+/- 5,7	Ns'
Taille adulte (en cm)	148,8+/- 7,7	152,4+/- 5,8	0,03
Gain de taille (Taille-adulte pronostic)	5,35+/- 4,5	9,7+/- 3,4	-0,0001

Ainsi, la taille adulte est meilleure lorsque le traitement est débuté tôt, avant l'âge de 8-9 ans, et lorsque le traitement dure plus de quatre ans [113-114]. De plus un traitement précoce permet d'induire une puberté plus tôt.

L'enjeu pour le pédiatre est donc d'améliorer l'âge au diagnostic chez ces patientes ayant souvent peu de signes cliniques du syndrome de Turner.

Selon le protocole national de diagnostic et de soins du syndrome de Turner 2008, la posologie recommandée par l'AMM [115] de GH est de **0,05 mg/kg/j en injection sous-cutanée quotidienne le soir de préférence** pour reproduire les taux physiologiquement plus élevés la nuit que le jour. **L'injection est faite 6J/7 avec un jour sans injection** dans un but psychologique. Les injections sont faites dans la majorité des cas par les parents. Ceux-ci ayant été formés par des professionnels.

Il existe plusieurs spécialités disponibles pour le traitement par GH (*voir annexe 4*).

Au Maroc il existe uniquement 2 Laboratoires qui commercialisent l'hormone de croissance : **Norditropine** de Novonordisk et **Genotropine** de Pfizer.

➤ **Surveillance et suivi :**

À court terme, les effets secondaires sont minimales : 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 (insulin-like growth factor-1) doit être surveillé. Cela permettra également l'adaptation des doses en fonction de la réponse et de l'IGF1.

➤ **Le bilan pré thérapeutique comprend :** une glycémie à jeun (+/- HGPO), IGF I sérique, âge osseux et une consultation ORL (car risque d'aggravation d'otites sous traitement).

➤ **Le suivi sous traitement GH doit comprendre** un dosage d'IGFI tous les 6 à 12 mois, une glycémie à jeun +/- HbA1C une fois par an, l'âge osseux tous les 2 – 3 ans en période pré pubertaire et tous les 1 à 2 ans en période pubertaire.

Selon les dernières recommandations établies aux cours de la rencontre internationale de Cincinnati en 2016 sur le traitement hormonal substitutif dans le syndrome de Turner [116] :

- Entamer le traitement par l'hormone de croissance tôt aux environs de 4 – 6 ans et de préférence avant l'âge de 12 – 13 ans avec une dose de **45 – 50 µg/kg/j soit 0,035 – 0,05 en augmentant progressivement la dose sans dépasser 0,06 mg/kg/j.**
- Préconiser le traitement chez les enfants avec un retard de croissance évident (<50^{ème} percentile de la vitesse de croissance observée au-delà de 6 mois en l'absence d'autres causes traitables d'une déficience de taille)
- Le suivi du traitement GH se fait par mesure de la taille tous les 4 – 6 mois durant la première année de traitement et au moins tous les 6 mois après, une mesure d'IGF1 au moins une fois par an.
- Ce traitement peut être poursuivi jusqu'à un âge osseux de 14 ans ou lorsque la vitesse de croissance devient inférieur à 2 cm/an.
- La posologie doit être diminuée si le taux d'IGF 1 devient > 2 DS de croissance par rapport aux taux habituels pour le même âge.

➔ **L'association au stéroïde anabolisant l'Oxandrolone :**

L'oxandrolone est un dérivé synthétique de la testostérone. C'est un stéroïde anabolisant. Parmi ses effets anabolisants : l'augmentation de la

synthèse des protéines à partir des acides aminés, l'augmentation du remodelage osseux et de la croissance, stimulation de la moelle osseuse, ce qui augmente la production des GR.

Aux Etats-Unis et en Corée du sud [117], il est recommandé qu'en cas de diagnostic retardé ou de réponse insuffisante au GH seul, une association à l'Oxandrolone est préconisée au-delà de l'âge de 10 ans avec une dose de **0,03 mg/kg/j sans dépasser 0,05 mg/kg/j**.

Il existe sous forme de tablette de 2,5 mg et de 10 mg.

L'arrêt du traitement par l'oxandrolone se fait en même temps que celui de l'hormone de croissance.

L'évaluation GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) montre que la taille adulte était d'environ 2 – 5 cm plus élevée chez les patientes traitées par l'association GH et Oxandrolone que celles traitées par GH seulement [118, 119, 120]. Toutefois, les effets indésirables liés à cette association à savoir un retard de développement mammaire et une virilisation (clitoromégalie, aggravation de la voix, hirsutisme) incitent à la prudence dans l'utilisation de cette thérapie.

En effet dans une étude, la virilisation était plus souvent rapportée chez les patientes mises sous traitement GH et d'Oxandrolone comparé à celles sous traitement GH seul (16% vs 5%) [121].

Dans tous les cas, si la décision est prise d'ajouter l'Oxandrolone, cela ne doit pas être fait avant l'âge de 10 ans et à une dose de **0,03 mg/kg/j sans dépasser 0,05 mg/kg/j**.

➤ **Evaluation économique du traitement par GH :**

Parmi les autres difficultés rencontrées lors du choix du traitement par l'hormone de croissance on retrouve l'évaluation de l'efficacité clinique par rapport au cout.

Une étude rapportée par l'agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé en 2007 sur l'évaluation économique du traitement par hormone de croissance dans le ST [122] a montré que le traitement par rhGH exerce un effet favorable indéniable sur la taille finale, par rapport au placebo ou à l'abstention thérapeutique mais son influence sur la qualité de vie est incertaine. L'évaluation économique de cette étude a révélé que ce traitement dans le cas de ST n'est probablement pas rentable à moins que le payeur soit disposé à déboursier plus de 200 000 \$ CA pour obtenir une QALY.

L'évaluation économique de la HAS en 2010 a estimé les rapports coût-efficacité du traitement par GH dans le ST en €/cm gagné sur la taille dans le contexte français (modalités de traitements, coûts et remboursement) à 7 900 €/cm par rapport à l'abstention thérapeutique, sans pour autant conclure que le traitement par rhGH est rentable.

L'étude de A.Takeda réalisée en 2010 [123] ayant eu pour objectif l'évaluation de l'efficacité clinique et du cout-efficacité du traitement par hormone de croissance dans différentes indications : GHD (déficit en GH), ST, SPW, IRC, SHOX et RCUI, a estimé un cout de GH par année de vie ajustée (QALY) dans le ST à 39 460£ soit environ 512 980 MAD

Au Maroc, deux présentations les plus utilisées sont:

- **Genotropin 16 UI poudre pour injection s/c en stylo**
- **Norditropine nordilet 5 mg/1,5 ml**

Dont le prix public de vente est estimé pour chacun, respectivement, à 1212 dhs et 1276 dhs.

Actuellement la nouvelle réforme oblige les mutualistes à payer les 30 %. Alors que les ramedistes peuvent bénéficier gratuitement du traitement car l'hormone de croissance est disponible à l'hôpital d'Enfant de Rabat.

Dans un cas de notre série (AA) : enfant de 7 ans, mutualiste avec un poids de 17kg :

Le début du traitement par l'hormone de croissance a été fortement indiqué vu l'âge précoce de diagnostic. Pour un poids de 17 kg et en utilisant la dose conventionnelle de 0,05 mg/kg/j le prix mensuel du traitement par genotropin ou norditropine est estimé à environ 6060 DHS/mois, avec un remboursement de 30% le prix du traitement serait à 1818 dhs/mois. Malheureusement pour cette patiente par défaut de moyen le traitement par l'hormone de croissance n'a pu être administré.

Le traitement par l'hormone de croissance n'a pas été prescrit dans notre série d'étude, cela est dû à :

- ***Retard du diagnostic du ST et de l'âge tardif des patientes.***
- ***Défaut de moyens***

2. Traitement de l'insuffisance ovarienne :

L'insuffisance ovarienne affecte plus de 95 % des patientes.

5% à 10% des femmes atteintes du syndrome de Turner développent une puberté spontanée, plus fréquemment dans les formes mosaïques du syndrome que celles avec le caryotype 45, X (40% vs 8%). Cependant, très peu de ces femmes maintiennent une fonction ovarienne suffisante pour la fertilité, et les grossesses spontanées sont rares (environ 2-5%) [1].

Le potentiel de développement pubertaire spontané chez les filles atteintes de TS doit être surveillé par un examen physique, une évaluation des taux d'hormone folliculostimulante (AMH) en commençant par réaliser une échographie pelvienne vers l'âge de 10 ans [124, 125]. Cette surveillance permettra de déterminer si un traitement substitutif sera utile dans un second temps.

Dans tous les autres cas, la puberté sera induite par un traitement hormonal substitutif.

2.1. Le traitement ostrogénique initial :

➤ Le but du traitement substitutif :

Le but est de reproduire au mieux l'évolution physiologique de la puberté afin de préserver les 3 évènements pubertaires importants oestrogène-dépendants : **le pic de croissance, le pic de masse osseuse et le développement mammaire**, sans pour autant accélérer le processus de soudure des cartilages de croissance. Ces évènements se déroulent sur une période de 3 ans en moyenne, avec des taux d'oestrogènes circulants faibles à modérés. Ainsi, le traitement

substitutif doit reproduire ce schéma par une augmentation très progressive des doses d'œstrogènes et doit débiter à un âge normal de puberté.

De plus le traitement améliore l'estime de soi et l'insertion sociale.

L'âge, la dose, la nature et la séquence, pour le traitement par œstrogènes, restent controversés.

➤ **L'âge de début :**

L'âge de début du traitement substitutif dépend de la vitesse de croissance et de l'âge osseux ; il est souvent débuté à un âge pubertaire normal vers 12-13 ans et/ou lorsque l'âge osseux est ≥ 11 ans [115, 116].

Il est important de noter que si le traitement par l'hormone de croissance GH est débuté précocement (8 ans en moyenne) il est alors possible de débiter le traitement féminisant à l'âge pubertaire sans perturber les effets positifs de l'hormone de croissance sur la taille finale [117].

➤ **Les formes galéniques utilisées [117]:**

Différentes molécules et formes galéniques sont utilisées en fonction des pratiques de prescription de chaque centre. Il est préférable d'utiliser les œstrogènes naturels par voie transdermique, percutanée ou per os, que les œstrogènes de synthèse.

Il existe différents types d'hormones sexuelles utilisées dans HRT y compris : l'œstrogène humain bio-identique (E2: Estradiol), l'éthinylestradiol et les œstrogènes équins conjugués (CEE).

Par conséquent, l'œstrogène humain bio-identique (E2: Estradiol) est préféré à l'œstrogène non-bio-identique (éthinyloestradiol et œstrogènes équins conjugués).

Les formulations contenant les œstrogènes oraux les plus couramment utilisés sont : Valérate d'œstradiol, éthinyloestradiol et le plus souvent un mélange de plusieurs conjugués (CEE: œstrogènes équins conjugués) qui sont principalement convertis en œstrone.

➤ **Les voies d'administration :**

Différentes voies d'administration des œstrogènes peuvent être utilisés : la voie orale, transdermique ou percutanée. La voie optimale reste controversée.

En pratique, l'administration d'œstrogène transdermique (17 β estradiol patches ou gel) est plus utile et permet d'obtenir des concentrations plasmatiques E2 plus stables et réduit sa conversion en œstrone par rapport à l'utilisation de formulations orales, en évitant un premier passage dans le foie qui va entraîner une augmentation des facteurs de coagulation et un risque d'altération des enzymes hépatiques.

L'utilisation d'œstrogènes de cette manière est particulièrement préconisée en cas de facteurs de risque thromboemboliques prévenant ainsi du risque d'accidents vasculaires cérébraux, de thromboses et de phlébites et des effets délétères sur les enzymes hépatiques, la coagulation et les taux de triglycérides [126, 127].

De plus, l'E2 transdermique entraîne une accumulation osseuse plus rapide au niveau de la colonne vertébrale, une augmentation de la croissance utérine et une meilleure hauteur finale [128, 129].

Néanmoins, selon divers auteurs, le traitement ostrogénique par voie orale est traditionnellement le plus utilisé. Cette voie est la plus utilisée en raison du faible coût, de l'expérience accumulée depuis longtemps et de la commodité du patient.

➤ **Les posologies et la durée du traitement :**

Modalités d'administration :

Le schéma habituel dans le cas d'un impubérisme consiste en une dose initiale d'environ **1/10ème de la dose de substitution ostrogénique de l'adulte soit 0,2 mg/jour de 17-bêta-oestradiol per os ou 5µg en transdermique (patch) ou 0,15mg en gel.**

La dose est ensuite progressivement **augmentée tous les 3 à 6 mois** en fonction du résultat clinique sur le développement mammaire, la vitesse de croissance, et la maturation osseuse et poursuivie à faible dose au moins 2 ans (entre 2 à 4 ans) pour une bonne efficacité [115].

En pratique :

E2 : 0.25 mg/j per os ou 5 g en transdermique ou 0.15 mg en percutané Pendant 1 à 2 ans

Puis doses doublées et ajouter un progestatif 10j/mois :

- Ethinyl estradiol: 50 à 100 ng/kg/j (0.002-0.004 mg/j)
- EE2 pdt 1 à 2 ans Puis 200 ng/kg/j EE2 et ajouter un progestatif J10-J21 après 2 à 4 ans
- A la fin de la période de croissance: Pilule oestroprogestative

➔ **Ethinyl estradiol** : 0,25 mg/j pendant le premier semestre (soit environ 10 % de la dose de substitution), 0,5 mg/j pendant le second semestre et 1 mg/j par la suite

ESTROFEM®2 mg : ¼ cp 1 jour sur 2 pendant le premier semestre, ¼ cp par jour pendant le deuxième semestre et 1/2 cp par jour par la suite pendant 1 à 2 ans

➔ **Estradiol percutané** : dose initiale à 0, 1 mg/j et finale à 1, 5 mg/j :

OESTROGEL®, **ESTREVA®** (chaque pression délivre 0,5 mg d'oestradiol), **OESTRODSE®**

➔ **E2 patch** : dose initiale ¼ du patch.

Appliquer soit 1 à 2 fois par semaine : **CLIMARA®**, **DERMESTRIL SEPTEM®**, **ESTRAPATCH®**

➤ **Bilan pré thérapeutique pour les œstrogènes :**

- Recherche à l'interrogatoire de facteurs de risque de maladie thromboembolique, d'antécédents de maladie hépatique, ou de dyslipidémie ;
- Dosage de FSH ± LH ± AMH (anti-müllerian hormone, activité ovarienne résiduelle) ;
- Bilan de thrombophilie en cas de facteurs de risque de maladie thromboembolique ;
- Bilan lipidique, cholestérol (total, HDL, LDL) et triglycérides ;
- Echographie pelvienne ;
- Ostéodensitométrie osseuse.

2.2. Le traitement progestatif :

La progestérone, associée à la prégnénolone et à la 17-hydroxyprogestérone, appartient aux progestatifs. Cette hormone est responsable des effets progestatifs à savoir : la croissance utérine et l'induction de l'activité sécrétoire dans l'endomètre, l'implantation de l'ovule fécondé et le maintien de la grossesse, favorise le développement lobulo-alvéolaire des glandes mammaires et prépare à la lactation.

Si un utérus est présent, la progestérone doit être ajoutée, en raison du risque de cancer de l'endomètre associé à l'œstrogène non opposé.

➤ **Le début du traitement [115] :**

Le traitement progestatif de 10 à 15 jours peut être débuté **après 18 à 24 mois de traitement oestrogénique, à la fin de la période de croissance** (vitesse de croissance < 2 cm/an).

L'adjonction d'un progestatif est possible. Ce traitement permettra la survenue des menstruations, qui surviennent en général dès la fin du 1^{er} cycle sous traitement oestroprogestatif substitutif.

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

➤ **Les formulations utilisées :**

Les présentations les plus utilisées sont : *l'Acétate Médroxyprogestérone (MPA) et les composés présents dans une pilule ovulatoire comme la noréthistérone, le gestodène, le lévonosgestrel, le désogestrel*. Idéalement, il est préférable d'utiliser la progestérone naturelle (UTROGESTAN®), plutôt qu'aux progestatifs de synthèse [102].

➤ **Les posologies du traitement :**

Il est préférable d'utiliser :

➔ **La micropregesterone naturelle à 100 à 200 mg/j :**

UTROGESTAN 200 mg® : 1 capsule/j le soir au coucher du 15^{ème} au 25^{ème} jour du cycle.

En cas d'intolérance on peut utiliser les progestatifs de synthèse :

➔ **l'acétate medroxyprogestérone (MPA) : 2,5 à 10 mg**

PROVERA 10mg* : 1cp/j du 15^{ème} au 25^{ème} jour du cycle

➔ **la dydrogestérone : DUPHASTAN 10 mg ®: 2cp/j de j14 à j 25**

➔ **la chlormadinone : LUTERAN 10 mg® : 1 cp/j de j14 à j 25**

➔ **lévonorgestrel : MICROVAL® : 1cp/j à heure fixe en respectant un intervalle de 24H entre la prise de 2 comprimés**

➔ **Désogestrel : CERAZETTE® : 1cp/j tous les jours**

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 Glutamyl-Transférase, hypertriglycémie) peuvent

être observées lors des traitements prolongés, elles existent également lors de carence ostrogénique et peuvent s'améliorer sous traitement substitutif [130].

Malheureusement, plusieurs enquêtes montrent que les patientes abandonnent souvent, transitoirement ou même définitivement, le traitement hormonal substitutif.

2.3. La transition de la prise en charge de l'âge pédiatrique à l'âge adulte :

Une bonne préparation de la transition d'un suivi par un médecin pédiatrique à un médecin d'adulte est indispensable pour éviter la perte de suivi chez ces femmes après la fin de la croissance.

La poursuite de la prise en charge (ou mise en route en cas de diagnostic tardif, après réalisation d'un bilan de thrombophilie en cas de facteurs de risque de maladie thromboembolique) se fait par un traitement oestroprogestatif [115].

On dispose de différentes associations :

➔ Noréthistérone Ethinylestradiol :

TRIELLA® : 1cp/j régulièrement et au même moment de la journée de j1 à J21 avec arrêt de 7j entre chaque plaquette

➔ Désogestrel Ethinylestradiol :

MICRODIOL® 0,15/0,03 MG : 1cp/j à heure fixe en respectant un intervalle de 24H entre la prise de 2 comprimés

➔ Gestodene Ethinyloestradiol :

MONEVA® : 1cp/j régulièrement et au même moment de la journée de j1 à J21 avec arrêt de 7j entre chaque plaquette, le soir au coucher de préférence ou au petit-déjeuner.

Tableau 11: Le traitement oestroprogestatif substitutif :

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

(*) Progestatifs :

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

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

(**) œstro-progestatifs à dose substitutive :

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

À partir de 35-40 ans, si un traitement oestroprogestatif comportant de
l'éthinylestradiol a été prescrit, il sera remplacé par un traitement hormonal de
substitution comportant du 17-bêta-oestradiol associé à un progestatif, en raison
du risque cardiovasculaire.

Il est important de poursuivre le traitement oestroprogestatif au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (autour de 50 ans). Cependant, la plupart des patients interrompent le traitement de manière irrégulière, augmentant le risque de maladie cardiovasculaire, d'hypertension, de diabète, de réduction de la masse osseuse et de fractures.

Le traitement hormonal substitutif devrait être suivi régulièrement avec évaluation clinique, en particulier chez les patients hypertendus, dyslipidémiques et les patients atteints de maladie congénitale.

Le suivi gynécologique à l'âge adulte identique à celui de la population féminine générale (frottis cervical, mammographie, etc.).

3. Les autres aspects thérapeutiques :

La prise en charge d'une patiente atteinte de syndrome de Turner ne se limite pas à la mise en œuvre de thérapeutiques modifiant la croissance et l'insuffisance ovarienne. Nous passerons donc rapidement en revue les principaux points à connaître.

3.1. Prise en charge psychoaffective :

L'annonce du diagnostic du syndrome de Turner est un moment crucial de la prise en charge de l'enfant.

Dès le premier contact, le médecin doit répondre aux questions et communiquer sa confiance par une attitude optimiste.

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 [131].

Comme pour tout autre individu en période scolaire, il faut surveiller les acquisitions psychomotrices, ne pas méconnaître une hypoacousie séquelle d'otite aigue qui risquerait d'entraîner un retard de l'acquisition du langage, ou une prononciation défectueuse. C'est par un soutien éducatif approprié que l'on peut améliorer les performances scolaires et éviter un handicap scolaire.

L'induction de la puberté chez la jeune turnérienne par oestroprogestatifs en même temps que ces amies, lui permet à cet âge de prévenir les troubles psychologiques inhérents à l'absence de puberté. On comprend que les parents aient tendance à surprotéger leurs filles et à les traiter plus en fonction de leurs tailles que de leurs âges, c'est pourtant une attitude non souhaitable qui maintiendrait les turnériennes dans leurs dépendances et leurs immaturités émotionnelles, plutôt que de les stimuler dans le sens de la maturité et de l'indépendance.

3.2. Dépistage et traitement des maladies associées au syndrome de Turner :

La fréquence accrue des affections auto-immunes de la thyroïde dans le syndrome de Turner est bien connue [132, 133]. 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 %) [132].

Ces données justifient le dépistage régulier des affections auto-immunes thyroïdiennes, non seulement pendant l'adolescence mais également à l'âge adulte.

L'incidence du diabète sucré, est dite élevée dans le syndrome de Turner [134]. Cependant, on manque de données prospectives sur sa fréquence et sa caractérisation dans ce syndrome de Turner. Le traitement par l'hormone de croissance n'a pas d'effet diabétogène dans cette affection.

Les anomalies malformatives associées au syndrome de Turner nécessitent 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 chez l'adulte [135].

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

Les malformations cardio-vasculaires et rénales doivent être dépistées et prises 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), à une augmentation de la masse grasse [136] et à une fréquence accrue de l'hypertension artérielle. Ces facteurs de risque doivent être dépistés et pris en charge de façon appropriée.

3.3. Dépister et prendre en charge les pathologies tumorales associées au syndrome de Turner :

La survenue d'un gonadoblastome doit être prévenue par la gonadectomie chez les patientes ayant du matériel chromosomique dérivé du chromosome Y [137].

En résumé, La prise en charge du syndrome de Turner devrait être multidisciplinaire, les 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 contact, d'association de familles de ces patientes et des patientes elles-mêmes est à encourager.

La haute Autorité de la santé Française propose quelques recommandations pour la prise en charge initiale (*voir annexe 5*) et le suivi pédiatrique et à l'âge adulte (*voir annexe 3*) [115].

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 [138]. 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.

Toutefois, la découverte d'une monosomie X après le diagnostic anténatal implique-t-elle nécessairement un avortement thérapeutique ?

Est – il légitime de le faire ?

Sachant que la plus part des conceptions sont éliminées spontanément. De plus ces filles, bien suivies, du moment que le diagnostic est anténatal, peuvent se développer et rejoindre les paramètres normaux de croissance et peuvent également être fertile grâce à la procréation médicalement assistée (si pas de grossesse spontanée).

Le conseil génétique est un atout pour le diagnostic précoce. La décision d'avortement thérapeutique pose encore plus de problèmes d'éthiques que pour les autres aberrations chromosomiques.

VIII. Evolution :

1. Survie des malades :

L'importance des manifestations somatiques réside dans le fait qu'elles peuvent entraîner la mort en période néonatale [139, 140].

On estime que la mortalité est trois fois plus élevée chez les turnériennes avec des malformations congénitales [43], mais dans la plupart des cas ces malformations sont assez discrètes et la survie est normale, le diagnostic n'étant posé le plus souvent qu'à l'âge de la puberté.

2. Avenir psychosocial et affectif des jeunes turnériennes :

Les jeunes turnériennes ainsi que leurs parents sont angoissés non seulement par l'avenir somatique de ces filles (taille et puberté) mais aussi par leur insertion sociale, leur scolarité et leur vie professionnelle, sociale et affective.

3. La fertilité et la grossesse dans le syndrome de Turner :

La grossesse dans le syndrome de Turner est rare et de mauvais pronostic. Cependant (10-15%) des patientes sont susceptibles d'avoir une puberté spontanée, des cycles ovulatoires et parfois de mener une grossesse spontanée réussie. Cette fertilité est exceptionnelle (1 à 2%).

La grossesse des turnériennes est une grossesse à haut risque car le risque abortif est très élevé, ainsi que le risque de malformations fœtales et chromosomiques, et le risque de toxémie et de pré-éclampsie liée à l'hypoplasie et l'hypo-vascularisation utérine n'est pas à exclure [141]. D'où la nécessité d'une surveillance cardio-vasculaire régulière pendant toute la grossesse (PA, calibre aortique).

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

Le pourcentage des césariennes est plus élevé par rapport à la population normale à cause de la disproportion foeto-pelvienne due à la petite taille [142].

Vue l'infertilité observée dans le syndrome de Turner, il faut avertir ces jeunes filles de leur quasi certaine stérilité, cependant il faut leur expliquer qu'elles pourraient bénéficier d'un don ovocytes (fécondation in vitro) ; la récupération systématique des ovocytes pour la préservation de la fertilité des jeunes filles TS avant l'âge de 12 ans n'est pas recommandée [116].

Cette technique permet un taux de grossesse évolutive d'au moins 33% [143]. La réussite de celle-ci nécessite que l'utérus soit normalement développé, d'où l'importance d'un traitement oestroprogestatif bien conduit ; correctement dosé et une bonne observance thérapeutique.

Qu'elle soit spontanée ou obtenue après don d'ovocyte, la grossesse dans le syndrome de Turner reste une grossesse à haut risque. Elle nécessite une excellente surveillance avec une prise charge des différents risques et complications pouvant survenir lors de cette grossesse imposant ainsi des consultations prénatales rigoureuses et stricts.

IX. Pronostic :

Le retard statural a été amélioré par le traitement par l'hormone de croissance s'il est débuté précocement, et les grossesses sont actuellement envisageables grâce aux techniques de fécondation in vitro. Ces nouveaux thérapeutiques changent complètement le pronostic de ce syndrome. Ces filles peuvent avoir une vie comparable aux autres filles si le diagnostic est fait en anténatal et si une bonne prise en charge est instaurée 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



Conclusion

Chez les patientes turnériennes, on peut s'attendre à une défaillance ovarienne prématurée malgré la possibilité d'une puberté spontanée.

Le traitement par hormone de croissance à un âge précoce avant l'âge de 6-8 ans a montré son efficacité dans plusieurs études rapportées par la littérature avec un gain statural assez important, permettant ainsi de commencer plus tôt le traitement par les œstrogènes. Ceci nous permet de souligner l'importance du diagnostic précoce de la maladie.

Le traitement de l'induction de puberté par œstrogènes doit être instauré vers l'âge pubertaire normal en moyenne entre 12-14 ans, à faibles doses et progressivement augmenté sur deux à quatre ans. L'utilisation d'un traitement progestatif peut être commencé deux ans après afin d'imiter les cycles menstruels, d'éviter les saignements utérins indésirables et prévenir un carcinome de l'endomètre. Idéalement, il est préférable d'utiliser le 17βœstradiol par voie transdermique et la progestérone naturelle plutôt que les progestatifs de synthèse.

La prise en charge de l'insuffisance ovarienne dans le ST se poursuit jusqu'à l'âge adulte et un traitement oestroprogestatif doit être instauré et poursuivi au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause.

La grossesse dans le ST est rare et de mauvais pronostic d'où l'importance d'informer les jeunes patientes de la possibilité de bénéficier d'un don d'ovocytes.

Les décisions concernant la thérapie de remplacement des stéroïdes sexuels doivent être prises individuellement. Ce traitement reste un domaine d'investigation actif et il n'y a pas de consensus concernant les approches optimales en termes de dosage, de type et de voie d'administration.

La prise en charge du ST reste multidisciplinaire. Le corps médical à lui seul est insuffisant pour aider ces patientes à vivre dans de bonnes conditions, le rôle de la famille et les patientes elles-mêmes sont d'une importance capitale.



Résumés

RESUME

Titre : l'induction pubertaire dans le syndrome de Turner : Etude pratique et revue de la littérature.

Mots-clés : Syndrome de Turner - Retard de croissance - Insuffisance ovarienne - Traitement hormonal substitutif.

Auteur : EL ALAM Hanane

Le syndrome de Turner est une anomalie chromosomique rare qui touche environ 1/2500 naissances féminines vivantes, liée à l'absence totale ou partielle du chromosome X. Outre la petite taille, la dysgénésie gonadique engendre une insuffisance ovarienne prématurée. Un traitement hormonal substitutif est souvent nécessaire chez ces patientes. Toutefois, diverses controverses persistent quant au schéma idéal du traitement.

Dans ce travail, nous avons traité les différents aspects cliniques et thérapeutiques du syndrome de Turner à travers une étude rétrospective de 7 cas et rapporté quelques nouveautés concernant les différentes modalités de prise en charge de l'insuffisance ovarienne selon la littérature.

Dans notre étude, l'âge moyen de consultation est de 11 ans et demi, le motif de consultation le plus fréquent est le retard statural retrouvé dans 100% des cas, le retard pubertaire dans 42 % des cas, les signes dysmorphiques présents sont le Pterygium Colli, l'implantation basse des oreilles et des cheveux, le visage triangulaire, l'écartement mamelonnaire et le cou court dans 42% des cas, 1 cas d'anomalie cardiaque (communication interventriculaire), une notion de retard psychomoteur et d'hypoacousie dans 14% des cas. Le caryotype a révélé : 4 cas de monosomie 45X/XO (57%), 1 cas de mosaïque (14%), 2 cas d'isochromosomie i(Xq) (28%). Le bilan hormonal réalisé chez 5 patientes retrouve un hypergonadisme hypogonadotrophique. 3 malades ont bénéficié du traitement oestroprogestatif dont l'évolution a été favorable sur le plan pubertaire. Le traitement par hormone de croissance n'a pas été prescrit dans notre série vu l'âge tardif des patientes et le défaut de moyen.

ABSTRACT

Title: Pubertal induction in Turner's syndrome: Practical study and review of the literature

Keywords: Turner Syndrome - Short stature - Ovarian Failure - Hormone Replacement Therapy

Autor: EL ALAM Hanane

Turner's syndrome is a rare chromosomal abnormality that affects about 1/2500 live female births, related to the total or partial absence of the X chromosome. In addition to the small size, gonadal dysgenesis causes premature ovarian failure. Hormone replacement therapy is often required in these patients. However, various controversies persist as to the ideal pattern of treatment.

In this work, we have treated the different clinical and therapeutic aspects of Turner syndrome through a retrospective study of 7 cases and reported some novelties concerning the different methods of management of ovarian insufficiency according to the literature.

In our study, the average age of consultation is 11 years and a half, the most frequent reason for consultation is the delayed stature found in 100% of cases, the pubertal delay in 42% of cases, the dysmorphic signs present are the Pterygium Colli, the low implantation of the ears and the hair, the triangular face, the nipple gap and the neck runs in 42% of the cases, 1 case of cardiac anomaly (interventricular communication), a notion of psychomotor retardation and hearing loss in 14% of cases. The karyotype, has revealed: 4 cases of 45X / XO monosomy (57%), 1 case of mosaic (14%), 2 cases of isochromosome (Xq) (28%). The hormonal examination performed in 5 patients found a hypergonadotrophic hypogonadism. 3 patients received estrogen / progestin whose evolution was favorable at the pubertal level. Growth hormone treatment was not prescribed in our series given the late age of the patients and the lack of means.

ملخص

العنوان: تحريض البلوغ في متلازمة تورنر: دراسة تطبيقية ومراجعة الأدبيات

الكلمات الرئيسية: متلازمة تورنر - قصر القامة - قصور المبيض - العلاج بالهرمونات

البديلة

من طرف: حنان العلم

تعد متلازمة تورنر خللا صغيا نادرا يحدث بمعدل يناهز ولادة واحدة لكل 2500 أنثى حديثة الولادة، ناتجة عن غياب كلي أو جزئي للكروموسوم X. بالإضافة إلى قصر القامة، يؤدي الخلل الخلقي الذي يصيب الغدد التناسلية إلى القصور المبيضي المبكر. غالبا ما يكون العلاج بالهرمونات البديلة ضروريا عند هؤلاء المرضى ومع ذلك لا تزال هنالك العديد من الخلافات حول النمط الأمثل للعلاج.

في هذا العمل، قمنا بالتطرق إلى مختلف الجوانب السريرية والعلاجية لمتلازمة تورنر من خلال دراسة استيعادية لسبع حالات وإضافة بعض المستجدات المتعلقة بطرق علاج القصور المبيضي وفقا للأدبيات.

في دراستنا، كان متوسط سن الكشف 11 سنة ونصف، وشكل قصر القامة الدافع الأبرز لعيادة الطبيب وذلك بنسبة 100٪، فيما شكل تأخر البلوغ 42٪ من الحالات وتجلت العلامات التشوهية الأكثر شيوعا في الصفات التالية: ثبات في العنق، انخفاض منبت الشعر والأذنين، الشكل المثلثي للوجه، تباعد حلمتا الثديين وقصر الرقبة في 42٪ من الحالات. تم تشخيص حالة واحدة من أمراض القلب تجلت في الاتصال البطيني للقلب وحالة تخلف في النمو النفسي الحركي مع نقص في حاسة السمع في 14٪ من الحالات. أظهرت نتائج النمط النووي أربع حالات من أحادي الصبغي (54٪)، حالتان من صبغي المتساوي الأذرع (14٪) وحالة فسيفساء واحدة ووجد التقييم الهرموني الذي أجري عند خمس مرضى فرط قصور الغدد التناسلية. تلقى ثلاث مرضى العلاج بالهرمونات الجنسية حيث كانت الاستجابة جيدة على مستوى البلوغ، بينما لم يتم وصف أي علاج بهرمون النمو نظرا للتأخر في سن التشخيص ونقص الوسائل المادية.



Annexes

Annexe 1 : Fiche d'exploitation du syndrome de Turner :

DATE DE LA CONSULTATION /.... /...../...../

AGE DU DIAGNOSTIC

A) INTERROGATOIRE :

1) IDENTITE :

NOM, PRENOM

DATE DE NAISSANCE.....SEXE.....

ORIGINE.....

COUVERTURE SOCIALE :

☐ OUI ☐ NON

Si oui :

☐ RAMED ☐ CNOPS ☐ CNSS ☐ FAR

2) MOTIF DE CONSULTATION :

☐ RETARD STATURO-PONDERAL

☐ RETARD PUBERTAIRE

☐ SYNDROME DYSMORPHIQUE

☐ AUTRE.....

3) ANTECEDANTS :

PERSONNELS :

• DEROULEMENT DE LA GROSSESSE ET DE L'ACCOUCHEMENT :

Suivi : ☐ Oui ☐ Non ☐ Incident Lequel.....

Terme de la grossesse : ☐ A terme ☐ Prématurité ☐ Post maturité

Accouchement : ☐ Voie basse ☐ Césarienne

☐ A domicile ☐ Médicalisé

☐ Eutocique ☐ Dystocique ☐ Réanimation

- A LA NAISSANCE :
 - ☐ Souffrance néonatale ☐ Réanimation
 - Mensurations : Poids.....Taille.....Périmètre crânien.....
 - ☐ Pathologie à la naissance Laquelle.....
- ALIMENTATION :
 - ☐ Allaitement maternel ☐ Allaitement artificiel La durée.....
 - ☐ Alimentation équilibrée ☐ Déséquilibrée
- VACCINATION SELON PNI : ☐ OUI ☐ NON
- DEVELOPPEMENT STATURO-PONDERAL :
 - ☐ Bien suivi et noté sur le carnet de santé
 - ☐ Non suivi
 - ☐ Normal
 - ☐ Anormal
- DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR : ☐ Normal ☐ Anormal
- AUTRES PATHOLOGIES ASSOCIEES :
 - ☐ RAS ☐ OUI Lesquelles.....
- INTERVENTIONS CHIRURGICALES :
 - ☐ RAS ☐ OUI Lesquelles.....
- FAMILIAUX :**
 - Cas similaires dans la famille : ☐ NON ☐ OUI
 - Notion de consanguinité : ☐ NON ☐ OUI
 - Pathologie génétique connue : ☐ NON ☐ OUI Laquelle.....

B) EXAMEN CLINIQUE :

1) EXAMEN GENERAL :

TA.....FC.....FR.....T°.....

Conscience, conjonctives et téguments

Taille (en DS).....Poids (en DS).....

Taille de la mère.....Taille du père.....

Taille cible (Moyenne des tailles parentales en cm + 6,5 chez le garçon et -6,5 chez la fille).....

✓ Les signes dysmorphiques :

- ☐ Visage triangulaire
- ☐ Cou court
- ☐ Pterygium colli
- ☐ Oreilles décollées
- ☐ Cheveux bas implantés
- ☐ Lymphœdème des mains et pieds
- ☐ Nævus (visage et tronc)
- ☐ Cubitus valgus
- ☐ Ecartement mamelonnaire

2) EXAMEN MAMMAIRE ET ORGANES GENITAUX :

- Stadification de la puberté selon Tanner (*voir annexe 2*).....
- Autres anomalies uro-génitales.....

3) EXAMEN SOMATIQUE COMPLET :

**CARDIOVASCULAIRE, PLEURO PULMONAIRE, ABDOMINAL, ORL, OSTEO
ARTICULAIRE, NEUROLOGIQUE, GANGLIONNAIRE**

C) EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1) Examen cytogénétique :

Par caryotype.....

2) Examen biologique :

➔ Bilan non spécifique :

- NFS : GR, GB, PLT, Hb
- Bilan glucidique : Gaj, HbA1c
- Bilan rénal
- Bilan hépatique

➔ Bilan hormonal :

FSH

[VN : 1,79-5,12 mUI/ ml]

LH	[VN : 1,20-12,86 mUI/ml]
Céstradiol	[VN : 80-273 UI/ml]
TSHus	[VN : 0,35-4,94 mUI/l]
T4	[VN : 8,6 et 25 pmol/l]
IGF1	

→ La sérologie :

Ac antitransglutaminase IgA.....

Ac antigliadiques.....

3) Examens radiologiques :

a) La radiographie de la main et du poignet gauche :

- l'âge osseux.....
- Recherche d'anomalies :
 - ☐ Quatrième métacarpien court
 - ☐ Fermeture de l'angle carpien
 - ☐ Pincement de l'épiphyse radiale
 - ☐ Aspect grillagé de la trame osseuse

b) Echographie abdomino-pelvienne :

- Anomalies abdominales : ☐ NON ☐ OUI Lesquelles.....
- Aspect de l'utérus, des ovaires

c) Échographie cardiaque :

- Dans le cadre du bilan malformatif

D) TRAITEMENT :

- Traitement par GH : ☐ OUI ☐ NON
Si oui : présentation, posologie et durée
- Traitement oestropregestatif : ☐ OUI ☐ NON
Si oui : présentation, posologie et durée
- Autre

E) SUIVI : Voir annexe 3

Annexe 2 : Développement pubertaire selon Tanner

Pilosité pubienne

- P1 : absence de pilosité
- P2 : quelques poils longs pigmentés surtout sur les grandes lèvres
- P3 : poils plus denses, plus épais, dépassant la symphyse pubienne
- P4 : pilosité de type adulte n'atteignant pas les cuisses
- P5 : pilosité de type adulte atteignant la partie interne des cuisses

Pilosité axillaire :

- A1 : absence
- A2 : quelques poils
- A3 : nombre de poils > 10
- A4 : pilosité assez fournie
- A5 : pilosité fournie

Seins :

- S1 : saillie simple du mamelon
- S2 : bourgeon mammaire, élargissement de l'aréole, la glande ne dépassant pas l'aréole
- S3 : élargissement de la saillie du sein et de l'aréole, avec des contours peu distincts, la glande dépassant l'aréole
- S4 : seins bien développés, œdème de l'aréole qui se projette en avant du plan du sein
- S5 : sein adulte et disparition de la saillie de l'aréole

Vulve :

- G1 : vulve verticale
- G2 : début d'horizontalisation de la vulve
- G3 : développement des grandes et des petites lèvres
- G4-5 : vulve type adulte

**Annexe 3 : Recommandations pour le suivi du syndrome de
Turner :**

SUIVI PEDIATRIQUE :

	Moins de 6 ans	6 à 12 ans	12 à 18ans
Examen clinique Détaillé	1 fois/an	/6 mois sous GH	/6 mois sous GH
Mesure de la PA	1 fois/an	1 fois/an	1 fois/an
Recherche de cyphose, scoliose	1 fois/an	1 fois/an	1 fois/an
Courbe de Croissance	1 fois/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 Ac anti TPO	A partir de l'âge de 4 ans	TSH ± T4L, Ac/2 ans si Ac anti-TPO négatifs TSH ± T4L 1 fois/an si Ac anti-TPO positifs T4L, TSH /6 mois si traitement par L thyroxine	
Glycémie à jeun +/-HbA1c +/- HGPO	Avant traitement par GH	> 10 ans : glycémie à jeun ± HbA1C 1 fois /2 ans HbA1C /3 mois si diabète HGPO avant traitement par GH et si élévation modérée de glycémie à jeun ou de HbA1c	

ASAT, ALAT, GGT		1 fois/ 2 ans	1 fois/ 2 ans
Ac anti transglutaminase	> 4ans 1 fois/ 2 ans	1 fois/ 2 ans	1 fois/ 2 ans
Cholestérol, triglycérides		> 10 ans 1 fois/ 2 ans	1 fois/ 2 ans
Consultation de Cardiologie	Selon maladie cardiaque	▪ 1 fois/an si cardiopathie ou HTA ▪ 1 fois /5 ans : systématique en l'absence de facteurs de risque Systématique avant passage en secteur Adulte	
IRM aortique	Selon avis 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 2-3ans	Selon avis ophtalmologique	
Age osseux	1 fois /1 à 3 ans sous GH		
Ostéodensitométrie		Avant induction pubertaire Contrôle en fin de croissance ou puberté	
Consultation psychologique	Vers l'âge de 4 ou 5 ans (avant si signes d'appel	Vers l'âge de 4 ou 5 ans (avant si signes d'appel)	

SUIVI ADULTE :

	Age adulte
Examen clinique détaillé	1 fois / an
Mesure PA	1 fois / an et plus rapproché si traitement Antihypertenseur
Contrôle du caryotype	si le premier date de plus de 20 ans
TSH +/- T4L Anticorps anti TPO	TSH +/- T4L, Ac / 1 à 2 ans si Ac anti TPO négatifs TSH +/- T4L / an si Ac anti TPO positifs T4, TSH / 6 mois si traitement par Lévothyrox
Glycémie à jeun HbA1c	1 fois / an 1 fois / 3 mois si diabète
ASAT, ALAT, gamma GT, PAL	1 fois / an
Créatininémie	Fréquence selon avis néphrologique (selon malformation) Si hypertension artérielle
Ac anti transglutaminase (IgA)	1 fois / 2 ans
Cholestérol (Total/HDL/ LDL) Triglycérides	1 fois / an
Consultation cardiologique + Échographie cardiaque	1 fois / 5 ans si absence de cardiopathie et TA annuelle normale 1 fois / an si pathologie cardiaque connue et/ou HTA
IRM aortique	Selon avis cardiologique
Échographie thyroïdienne	Si dysthyroïdie / nodule palpé / goitre
Échographie pelvienne	Préparation utérine hormonale ou suivi de la grossesse.
Consultation ORL et étude audition	tous les 2 à 3 ans minimum ou plus rapproché selon avis ORL
Consultation ophtalmologie	Selon symptômes
Consultation diététique	Si surpoids, intolérance glucose, diabète, dyslipidémie
Consultation psychologue	Selon symptômes
Surveillance mammographie et frottis Cervical	Identique aux recommandations de la population générale
Coloscopie	Proposée à partir de l'âge de 45 ans +/- puis tous les 5 ans
Ostéodensitométrie	1 fois / 5ans

Annexe 4 :

Tableau 2. Spécialités disponibles à base de somatropine recombinante.

Spécialités	Dosages	Présentations	Laboratoires
Genotonorm®	12 mg 5,3 mg	Pdre et solv. pour sol. inj. en cartouche	Pfizer Holding France
Genotonorm Miniquick®	0,6 mg 0,8 mg 1 mg 1,2 mg 1,4 mg 1,6 mg 1,8 mg 2 mg	Pdre et solv. pour sol. inj. en cartouche	
Norditropine Nordiflex®	15 mg/1,5 mL	Sol. inj. en cartouche	Novo Nordisk
Norditropine Simplex®	10 mg/1,5 mL 15 mg/1,5 mL 5 mg/1,5 mL	Sol. inj. en cartouche	
Nutropinaq®	10 mg/2 mL	Sol. inj. en cartouche	Ipsen Pharma
Omnitrope®	10 mg/1,5 mL 5 mg/1,5 mL	Sol. inj. en cartouche	Sandoz Biopharmaceuticals
Saizen®	1,33 mg/mL 5,83 mg/mL 8 mg/mL	Pdre et solv. pour sol. inj. en cartouche	Merck Serono
Saizen Clickeasy®	8 mg	Flacon de pdre et cartouche de solv. (1,37 mL)	
Umatrope®	6 mg/mL 12 mg/mL 24 mg/mL	Pdre et solv. pour sol. inj.	Lilly France
Zomacton®	4 mg 10 mg/mL	Pdre et solv. pour sol. inj. en multidoses Pdre et solv. pour sol. inj. en seringue préremplie	Ferring

Source : Vidal, 2013.

Annexe 5 : Recommandations pour la prise en charge initiale du syndrome de Turner

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

thrombophilie				œstrogène si facteur de risque thrombo- Embolique	
Consultation cardiologie	X	X	X	X	X
Echo cardiaque	X	X	X	X	X
ECG	X	X	X	X	X
IRM aortique		Selon avis cardio	Selon avis cardio	Selon avis cardio	Selon avis cardio
Echo rénale	X	X	X	X	X
Echo thyroïdienne		Si dysthyroïdie Ou nodule	Si dysthyroïdie Ou nodule	Si dysthyroïdie Ou nodule	Si dysthyroïdie Ou nodule
Echo pelvienne				Avant induction pubertaire/ après puberté	X
Ostéo densitométrie				Avant induction pubertaire/ après puberté	X
Consultation ORL		X	X	X	X
Consultation ophtalmologique	si strabisme	X	X	X	X



Bibliographie

- [1]. Pediatrics, division Endocrinology, Sassen van, Charlotte; Erasmus MC - Sophia Children's Hospital, Dept. of Pediatrics, division Endocrinology van Buuren, Stef; TNO, Quality of Life Lequin, Maarten; Erasmus MC - Sophia Children's Hospital, Dept. of Radiology De Jong, Frank; Erasmus University, Dept. of Internal Medicine Mulder, Paul; Erasmus University, Dept. of Epidemiology & Biostatistics de Muinck Keizer-Schrama, Sabine; Erasmus MC - Sophia Children's Hospital, Dept. of Pediatrics, division Endocrinology. *Puberty induction in Turner syndrome: Results of estrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions, and serum hormone levels.* Journal: Clinical Endocrinology. CEN-2008-000353.R2
- [2]. **CAREL JC, ECOSSE E, BASTIE-SIGEAC I, CABROL S, and TAUBER M, ET AL.**
Quality of life determinants in Young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the Statur population-based cohort study.
J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:1992–7
- [3]. **Hasna Azib; Pr O. Chokairi.**
L'hypogonadisme hypergonadotrophique : à propos du syndrome de Turner : Etude pratique et revue de la littérature.
Thèse N°237, 2012 ; Université Mohammed V-Souissi faculté de medecine et de pharmacie-Rabat ; P.62
- [4]. **CLAUS HØJBJERG GRAVHOLT, KIRSTINE STOCHHOLM.**
The epidemiology of Turner's syndrome
International congress series 1298 (2006): 139-145

- [5]. **NIELSON .J, WOHLERT M**
Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: incidence study in arthus Denmark
Human genetics.
 1991, 87:81-83
- [6]. **GRAVHORT CH, SEVEND**
Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study.
 BMJ 1996, 312: 16-21
- [7]. **Gravholt C.H., Juul S., Naeraa R.W., Hansen J. 1998.**
Morbidity in Turner's syndrome.
 J Clin Epidemiol 51 : 147-158.
- [8]. **Price W.H., Clayton J.F., Collyer S., De Mey R., Wilson J. 1986.**
Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome.
 J Epidemiol Community Health 40 : 97-102
- [9]. **Naeraa R.W. 1995.**
Mortality in Turner's syndrome.
 In : Albertsson-Wikland K., Ranke M., eds. *Turner's syndrome in a life-span perspective : research and clinical aspects.* Amsterdam : Elsevier, 323.
- [10]. **BERNASIM, LARIZZAD**
Turner's syndrome in Italy familial characteristics neonatal data standards for birth weight and for high and weigh from infancy to adulthood.
 Acta paediatrica 1945; 83: 292-298

- [11]. **CAROTHERS AD, DEMEY R**
A collaborative study of the actiology of turner syndrome
Ann hum genet 1980; 43: 355-368
- [12]. **CARLSEN E, KEIDING N**
Evidence for decreasing quality of semen during post 50 years.
BMJ 1992; 305:609-613
- [13]. **KEIDING N, CARLSEN E**
Failing sperm quality.
Bmj 1994; 309-331
- [14]. **Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, et al.**
Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study.
Ann Hum Genet 1997; 61:471-83
- [15]. **Gavholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J.**
Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study.
J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:199-202
- [16]. **Sagi L, Zuckerman-Levin N, Gawlik A, Ghizzoni L, Buyukgebiz A, Rakover Y, et al.**
Clinical significance of the parental origin of the X chromosome in Turner syndrome.
J Clin Endocrinol Metab 2006; 92:846-52
- [17]. **Hook EB, Warburton D,**
Turner syndrome revisited: review on new data supports the hypothesis that all viable 45, X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss.
Hum Genet 2014; 133; 417-24

- [18]. **Rao E, Weii B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al.**
Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome.
 Nat Genet 1997; 16:54-63
- [19]. **Clement-Jones L M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al.**
The short stature homeobox gene SHOX is involved in squelettal abnormalities in Turner syndrome.
 Hum Mol Genet 2000; 9:695-702
- [20]. **Cabrol S, Saab C, Gourmelen M, Raux-Demay MC, le Bouc Y.**
Syndrome de turner : croissance staturo-pondérale et maturation osseuse.
 Arch pediatri 1996 ; 3 : 313-8
- [21]. **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
- [22]. **GRAVHOLT CH, FEDDER J, NAERAA RW, MULLER J, FISKER S, CHRISTIANSEN JS**
Occurenc of gonadoblastoma in females with turner syndrome and Y chromosome material: a population study.
 J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3199-202
- [23]. **Lau YF.**
Gonadoblastoma, testicular and prostate cancers, and the TSPY gene.
 Am J Hum Genet 1999; 64:921-7

- [24]. **Migeon BR, Luo S, Jani M, Jeppesen P.**
The severe phenotype of females with tiny ring X chromosomes is associated with inability of these chromosomes to undergo X inactivation.
 Am J Hum Genet 1994; 55:497-504
- [25]. **BOUNOUA (HERVE)**
Le syndrome de Turner a la réunion: aspects génétiques, cliniques et sociaux d'une population adulte et pédiatrique
- [26]. **CABROL S, SAAB C, GOURMELEN M, RAUX-DEMAY MC, LE BOUC Y.**
Turner syndrome: spontaneous growth of stature, weight increase and accelerated bone maturation. Arch pediatrie. 1996 apr;3(4):313-318
- [27]. **BATTIN J.**
Actualité du syndrome de Turner.
 Arch pediatrie. 1996; 3:588-97
- [28]. **PARVIN M, ROCHE E, COSTIGAN C, HOEY HM.**
Treatment outcome in Turner syndrome.
 Ir. Med J. 2004 jan ; 97(1) : 12,14-15
- [29]. **MORICHON- DELVALLEZ**
Syndrome de Turner 2000.
 Encyclopedie orphanet avril 2002
- [30]. **ROCHICCILOLO P, TAUBER. M.T, 1995**
Syndrome de Turner : croissance spontanée, traitement par l'hormone de croissance.

- [31]. **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.
- [32]. **AUDA MP, CINTRA ML, PUZZI MB, VIANNA D, VAVALCATI**
Scalop lesions in Turner Syndrome: results of lymphedema?
 Clin dysmorph 2004 Jul 13 (3) 1-168.
- [33]. **PASQUINO AM, PASSERI F, PUCARELLI I, SEGNI M, MUNICCHI G.**
Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome.
 J clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 :1810-3.
- [34]. **OGATA T, MATSUO N.**
Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features.
 Hum Genet 1995; **95**:607-29.
- [35]. **TACHDJIAN G, ABOURA A, PORTNOÏ MF, PASQUIER M ET AL.**
Cryptic Xp duplication including the SHOX gene in a woman with 46, X, del(X) (q21.31) and premature ovarian failure.
 HumReprod 2008;**23**:222-6.
- [36]. **DAVID L.**
Le syndrome de Turner et de Klinefelter diagnostic.
 La revue du praticien (paris) 1994, 44,8 p : 1123-1126.

- [37]. **BRIARD ML ET MORICHON DEL VALLEZ N.**
Anomalies chromosomiques,
 Encyclopedie Med ch. (elsevier-paris)Pediatrie 4-002-t-30 1997.
- [38]. **BATTIN M J., SREVILLE F.**
Etude d'une série de 139 cas de dysgénésie gonadique de phénotype féminin .Recueillis en milieu pédiatrique.
 Bordeaux Médical 14, 2045-2060,1973.
- [39]. **Gaouzi A, L. hallab, S. Amhajer, I. Zineb**
Syndrome Turner: Expérience de l'unité d'endocrinologie pédiatrique
Hôpital d'enfants Rabat
 20-22avril 2012
- [40]. **AUDA MP, CINTRA ML, PUZZI MB, VIANNA D, VAVALCATI**
Scalop lesions in Turner syndrome: results of lymphedema.
 Clin dysmorph 2004 Jull 13(3) 165-168
- [41]. **LOWESTON EJ, KIM KH, GLICK SA**
Turner's syndrome in dermatology.
 J Am. acad. dermatol. 2004 may 50(5) 767-776
- [42]. **COUTANT R, VOINOT C, LIMAL JM.**
Puberty in girls with Turner syndrome.
 Arch. Pediatr. 2004 Jun; 11(6): 557-558
- [43]. **PRICE WH, CLAYTON JF, COLLYER S ET AL.**
Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome.
 J Epidemiol Comm Health, 1986, 40: 97-102.

- [44]. **GRAVHOLT CH.**
Turner syndrome in adulthood.
 Horm Res, 2005, 64 Suppl 2: 86-93.
- [45]. **HO VB, BAKALOV VK, COOLEY M ET AL.**
Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features.
 Circulation, 2004, 110: 1694-1700
- [46]. **BRIARD ML ET MORICHON DELVALLEZ N**
Anomalies chromosomiques.
 Encyclopédie med ch. (elsevier-paris) Pédiatrie 4-002-t-30 1997
- [47]. **BOUNOUA H**
Le syndrome de Turner à la réunion : aspects génétiques Cliniques et sociaux d'une population adulte et pédiatrique.
 Thèse n 00lil 2m002, 2000 Lille
- [48]. **SHULMAN CC, GLANAPOULS X**
Les malformations rénales de la dysgénésie gonadique
 Chi pediat 1980 21; 387-390
- [49]. **SAENG RP**
Recommendations for the diagnosis and management of turner syndrome (5th international symposium on TS).
 J clin endocrinol metab 1986, 3061-3069
- [50]. **P SAENGER, HNUSSBAM, B LIPPE**
Ophthalmological and otological problems in turner syndrome.
 International congress series 1298, 2006 p 49-57

- [51]. **MORIMOTO ET AL**
Hearing loss in TS.
 J. pediatr 2006, 149: 697-701
- [52]. **HULTCRANTZ M, SYLVAN L**
Turner's syndrome and hearing disorders in women aged 16-34.
 Hear res. 1997 Jan; 103 (1-2): 69-47
- [53]. **SCULERATI N, ODDOUX C, CLAYTO, CM, LIM JW, OSTER H**
Hearing loss I turner syndrome Laryngoscope.
 1996 Aug; 106 (8): 992-7
- [54]. **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 v studies in 47 patients.
 J clin endocrinol metab 2001; Nov; 86(11): 5498-5508
- [55]. **SYLVIE CABROL, ENDOCRINOLOGIE PEDIATRIQUE, HOPITAL ARMANDTROUSSEAU**
Le syndrome de Turner, de l'enfance à l'âge adulte.
 Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Volume 9, Numéro 4, 231-41, Juillet-Août 2006,
- [56]. **LUBAN M.B, GRUBER HE**
Skeletal abnormalities in the turner syndrome.
 Marcel Dekker, 1990: 281-300
- [57]. **VLADIMIR K, JOANNE FOODIM, CAROLYN A**
Bone mineral density and fractures in turner syndrome.
 International congress series 1298(2006): 160-167

- [58]. **CHIVATOL; LARIZZA D ET AL**
Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome.
 Eur j endocrinol 1996, 134: 568-575
- [59]. **VANDER SHEREN, LODEWYCK M**
Autoimmunity problems in TS.
 Amsterdam Elsevier 1995:267-272
- [60]. **[60] 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
- [61]. **FRANZESE A, DE FILIPO G, ARGENZIANO A, SALERNO MC**
Turner syndrome and insulin dependent diabetes mellitus.
 Arch pediatr. 1994 Aug; 1(8): 727-729
- [62]. **Lichiardopol C 1 , MOTA M , Braicu D , Militaru C , Mixich F .**
Diabète sucré et syndrome de Turner.
 Rom J Intern Med. 2007; 45 (3): 299-304.
- [63]. **MILKKIEWICKZ, HEALTHCOTE J**
Can ts teach us about the pathogenetic of chronic cholestasis?
 Hepatology 2004; 40, 1226-8
- [64]. **ROULOT D, DEGOTT C, CHAZUNILLERE O, O BRET**
Vascular involvement of liver in Turner's syndrome.
 Hepatology 2004, 39: 239-47

- [65]. **L.MAZZANTI, RW NAERAA**
Autoimmune disease in turner syndrome.
 International congress series 1298 (2006): p 42-48
- [66]. **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
- [67]. **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/j.leukres.2007.06.04
- [68]. **BONAKDAR MI, PEISMER DB**
Neuroblastoma and related tumors in Turner's syndrome.
 Obstet gynecol 1991; 56: 748-50
- [69]. **KINSLEY AS, SWEENEY K, AMBER MW**
Pheochromocytoma and sudden death as a result of cerebral infraction in TS report of a case.
 J forensic scie 1988; 33: 1479-502
- [70]. **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
- [71]. **GARE M, CLAN Y, SHERMAN Y**
Malignant melanoma in Turner's syndrome.
 Inty j dermatol 1993; 32: 743-4

- [72]. **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
- [73]. **ROSS JL, FEUILLAN P, LONG LM, KOWAL K, KUSHNER H, CUTLER GB JR.**
Lipid abnormalities in Turner syndrome.
 J Pediatr. 1995 Feb. 126(2):242-245
- [74]. **DUARTE BALDIN A ,SIVIERO-MIACHON ,FABBRI T .**
Turner syndrome and metabolic derangements: another example of fetal programming.
- [75]. **FABRICIUS-BJERRE S, JENSEN RB, FAERCH K, et al.**
Impact of birth weight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence.
 PLoS One 2011; 6: e-20595.
- [76]. **B LIPPE**
Turner syndrome.
 Endocrinol metabol clin am 20 (1991): 121-152
- [77]. **D.G.M MURPHY ET AL**
X chromosome effects on female brain a magnetic resonance imaging study of TS.
 Lancet 342(1993) : 1197-1200
- [78]. **A.L REISS ET AL**
The effect of x monosomy on brain development of amygdale and orbito frontal cortex and fear recognition in human's. brain 126 (2003):2431-2446

- [79]. **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
- [80]. **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
- [81]. **SYBERT VP.**
The adult patient with Turner syndrome. In Albertsson-Wickland K, Ranke M, eds Turner syndrome in a life span perspective: research and clinical aspects.
 Amsterdam: Elsevier, 1995: 205-218.
- [82]. **ROSS JL, STEFANATOS G, ROELTGREN D, KUSCHNER H, CUTLER GB.**
Ullrich-TS: neurodevelopmental changes from child-hood through adolescence.
 Am JMed Genet 1995; 58:74-82
- [83]. **BLUM K, KAMBICH MP**
Maternal genetic disease and pregnancy.
 Clin prenatal; 1997 Jun 24 (2) : 451-465
- [84]. **MAZZANTIL, NIZZOLI G, TASSINARID BERGAMACHI**
Spontaneous growth and pubertal development in turner syndrome with different karyotype.
 Acta pediatric 1994 ; 83 : 289-304

- [85]. **BROUSSIN B**
Syndrome de Turner : les signes échographiques.
 Médecine fœtale échographique en gynécologie 1998 ; 38 : 15-19
- [86]. **MORICHON ; DELVALEZZ N**
Le syndrome de Turner.
 Encyclopédie orphanet avril 2002
- [87]. **EISENBERG B, WAPNER RJ**
Clinical procedures in prenatal diagnosis.
 Best pract res clin obstet 2002 oct 16; (5) :611-627
- [88]. **AUDA MP, CINTRA ML, PUZZI MB, VIANNA D, VAVALCATI**
Scalop lesions in turner syndrome: results of lymphodema?
 Clin dysmorph 2004 Jull 13; (3): 165-168
- [89]. **LOWESTON EJ, KIM KH, GLICK SA**
Turner's syndrome in dermatology.
 J Am acad dermatol 2004 may 50 ;(5):767-776
- [90]. **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
- [91]. **PASQUINO AM, PASSERIF F, PUCARDLI I, SEGNI M, MUNICHI**
Spontaneous pubertal development in turner syndrome.
 J clin endocrinol metab 1997 ; 82 : 1810-03

- [92]. **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
- [93]. **GRAVHOLT CH, JUUL S, NAERAA, RW, HANSEN J**
Morbidity in turner syndrome.
 J clin epidemiol 1998 Feb; 51(2): 147-158
- [94]. **TARGLIA ET AL.**
Ptpn 11 mutation in human disease.
 Am J hum genet. 2006; 78; 279-290
- [95]. **MUSTAPHA TEKIN ET AL.**
Nikawa kuoki syndrome wih congenital sensorineural deafness evidence.
 International journal of pediatric oto rhino laryngology vol. 70 issue 5
 may 2006 p 885-889
- [96]. **LIPPE B, WERTAS J AND BOECHAT M.I**
Ovarian function in turner syndrome: recognizing the spectrum: basic and clinical approach to turner syndrome.
 hibi and takano k.Editors Elsevier sciences publishers Bv 1993; 117-122
- [97]. **LIMAL JM**
Syndrome de Turner et de klinefelter : diagnostic.
 Revue du praticien 200, 50p1011-1017
- [98]. **COLLE M, BROUSSIN P, AUZERIE J,**
Le doppler des artères ovariennes : une aide à la détermination de l'entrée en puberté chez la fille.
 Rev Endocrinol Clin 1993 ; 30 :135-41.

- [99]. **MATARAZZO P, LARA R, ARTESANI L ET AL.**
« Sonographic appearance of ovaries and gonadotrophine secretion as prognostic tools of spontaneous puberty in girls with TS ».
J. Clin. Endocrinol. Metab, 1995; 8, 267-274.
- [100]. **KEIKO.A,SHINOBU.k,ASAKO.H**
Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome.
Endocrine Journal 2010, 57 (10), 909-913
- [101]. **Seung Yang, MD, PhD.**
Diagnostic and therapeutic considerations in turner syndrome.
Ann Pediatr Endocrinol Metab 2017;22:226-230
- [102]. **Gallicchio CT*, Alves STF and Guimaraes MM**
Hormone Replacement Therapy in Adolescents with Turner Syndrome.
Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil Journal of pediatric endocrinology.
November 25, 2016
- [103]. **MAZZANI L, CACCIARI E, BERGAMASCHI R, TASSINARI D, ET AL.**
Pelvic ultrasonography in Turner syndrome: standards for utérine and ovarian volume.
J ultrasound med, 1997 Jull, 131(1pt1): 135-140
- [104]. **HABER HP, RANKE MB,**
Pelvic ultrasonography in Turner syndrome: standards age related findings in different karyotypes.
J pediatri. 1997 jul 131(1pt) 135-40

[105]. DAVID VM, LAURA S.

Diagnostic précoce du syndrome de Turner.

Schweiz med wochenschr 200, 130: 13339-43

[106]. BARR E.T, BERTRAM EG

A morphological distinction between neurons of the male and female, and the behavior of nucleolar satellite during accelerated nucleolar premature 1949, 163, 676.

[107]. ROCHICCIOLI P, TAUBER MT, PIENKOWSKI C.

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

Ibidem, p.57-64.

[108]. CAREL JC, MATHIVON L, GENDREL C, DUCRET JP, CHAUSSAIN JL.

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

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

[109]. Tauber MT.

Optimizing growth in Turner syndrome: rationale to use dose escalation studies in GH treatment. In : Saenger P, Pasquino A, eds. Optimizing health care for patients in the 21st century.

Amsterdam: Elsevier, 2000: 177-84.

[110]. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee.

Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial.

J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3360-6.

- [111]. **Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, et al.**
Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone.
 J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90 : 5197-204.
- [112]. **Van Pareren YK, De Muinck Keiser-Schrama SMPF, Stijnen T, et al.**
Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens.
 J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88 : 1119-25.
- [113]. **MASSA G, HEINRICH C, VERLINDE S, THOMAS M, BOURGUIGNON JP,ET AL.**
Late Or delayed induced or Spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height.
 J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:4168–74.
- [114]. **STEPHURE D.**
Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomised controlled trial.
 J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:3360–6.
- [115]. **HAUTE AUTORITE DE LA SANTE FRANCAISE :**
Syndrome de Turner Protocole national de diagnostic et de soins Jan2008.
- [116]. **C H Gravholt.**
Clinical practice guideline for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting.

[117]. Seung Yang, MD, PhD.

Diagnostic and therapeutic considerations in Turner syndrome.

Department of Pediatrics, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea.

Ann Pediatr Endocrinol Metab 2017; 22:226-230

[118]. Zeger MP, Shah K, Kowal K, Cutler GB Jr, Kushner H & Ross JL

Prospective study confirms oxandrolone-associated improvement in height in growth hormone-treated adolescent girls with Turner syndrome.

European Society of Endocrinology 177:3 G2. Hormone Research in Paediatrics 2011 75 38–46.

[119]. Menke LA, Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Zandwijken GR, de Ridder MA, Odink RJ, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, Stokvis-Brantsma WH, Waelkens JJ et al.

Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with turner syndrome.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010 95 1151–1160.

[120]. Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, Casey S, Paterson WF, Hindmarsh PC, Betts P, Dunger DB & Donaldson MD.

Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomized, double blind, placebo controlled trial.

BMJ 2011 342 d1980.

- [121]. **Menke LA, Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Zandwijken GR, de Ridder MA, Odink RJ, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, Stokvis-Brantsma WH, Waelkens JJ et al.**
Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with turner syndrome.
 Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010 95 1151–1160
- [122]. **Li H, Banerjee S, Dunfield L, Kirby J, Jones M, Hamilton J, Deal C, Hadjiyannakis S, Normandin S, Tsakonas E.**
“Étude méthodique et évaluation économique du traitement par l’hormone de croissance dans le syndrome de Turner » Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007
- [123]. **A Takeda, K Cooper, A Bird, L Baxter, GK Frampton, E Gospodarevskaya, K Welch and J Bryant**
Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation.
 Health Technology Assessment 2010; Vol. 14
- [124]. **Lemli L, Smith DW.**
The XO syndrome. A study of the differentiated phenotype in 25 patients.
 J Pediatr 1963; 63:577-88.
- [125]. **Wonkam A, Veigne SW, Abass A, Ngo Um S, Noubiap JJ, Mbanya JC, et al.**
Features of Turner syndrome among a group of Cameroonian patients.
 Int J Gynaecol Obstet 2015; 129:264-6.
- [126]. **Shifren JL, Gass MLS: The North American Menopause Society.**
Recommendations for Clinical Care of Midlife women. Menopause.
 2014; 21: 1-25.

- [127]. **Taboada M, Santen R, Lima J, Hossain J, Singh R, Klein KO, et al.**
Pharmacokinetics of oral and transdermal 17 β estradiol in girls with Turner syndrome.
J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 3502-3510.
- [128]. **Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E.**
Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls.
J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 3039-3044.
- [129]. **Mauras N, Shulman D, Hsiang HY, Balagopal P, Welch S.**
Metabolic effects of oral versus transdermal estrogen in growth hormone-treated girls with turner syndrome.
J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 4154-4160.
- [130]. **ELSHEIMER M, HODGSON H, WASS JAH, CONWAY GS.**
Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with TS.
Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55:227–31.
- [131]. **SKUSE D.H., ET AL. 1997.**
Evidence from Turner's syndrome of an imprinted x-linked locus affecting cognitive function.
- [132]. **CHIOVATOL, LARIZZA D ET AL.**
Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome.
Eur j Endocrinol 1996, 134:568

- [133]. **WILSON R., CHU C.E., DONALDSON M.D., THOMSON J.A., 1996**
An increased incidence of thyroid antibodies in patients with Turner's syndrome and their first degree relatives.
 Autoimmunity 25: 47-52. 182-186.
- [134]. **VANDER SHEREN, LODEWYCK M.**
Autoimmunity problems In Turner Syndrome.
 Amsterdam Elsevier 1995 :267-272..
- [135]. **SCULERATI N, ODDOUX C, CLAYTO, CM, LIM JW, OSTER H.**
Hearing loss in Turner syndrome
 Laryngoscope. 1996 Aug; 106 (8): 992-997
- [136]. **ROSS JL , FEUILLAN P, LONG LM, KOWAL K, KUSHNER H, CUTLERGB JR.**
Lipid abnormalities in Turner syndrome.
 J Pediatr. 1995 feb. 126(2):242-245
- [137]. **SAENGER P.1996.**
Turner's syndrome.
 N Engl J Med 23: 1749-1754.
- [138]. **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.
- [139]. **SURERUS E, HUGGON IC, ALLAN LD.**
Turner's syndrome in foetal life.
 Ultrasound Obstet Gynecol 2003 Sep ; 22(3) :264-267

- [140]. **BAGUETTE JP, DOUICHIN S, PIERRE H, ROSSIGNOL AM, DOST M**
Structural and functional abnormalities of large arteries in the TS Heart.
2005 nov 91(11) 1442-6 epub 2005 Mar 10.
- [141]. **GUERQUIN B.**
Turner's syndrome and pregnancy.
A case report Rev fr Gynecol Obstet. 1993 May; 88(5):342-4.
- [142]. **CASADO DE FRIAS E,**
Past and present perspectives of Turner syndrome.
An acad. Nac. Med. (Madrid) 2003; 120(3):451-65
- [143]. **ELIZABETH MC CAULY, VIRGINIA SYBERT**
Social and development of girls and women with TS.
International congress series 1298 (2006) 93-99

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

تحريض البلوغ في متلازمة تورنر:
دراسة تطبيقية ومراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: حنان العلم

المزودة في : 25 غشت 1992 بالخميسات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة تورنر - قصر القامة - قصور المبيض -
العلاج بالهرمونات البديلة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: التهامي بنوشان

أستاذ في طب الأطفال