

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 237

**L'HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPHIQUE :
A PROPOS DU SYNDROME DE TURNER :
ETUDE PRATIQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Hasna AZIB

Née le 24 janvier 1986 à Casablanca

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Syndrome de Turner – Caryotype – Infertilité – Petite taille – Impubérisme

JURY

Mr. L. CHABRAOUI

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie-Embryologie

RAPPORTEUR

Mme. G. BELMEJDOUB

Professeur d'Endocrinologie.

Mme. A. LAKHDAR

Professeur de Gynécologie Obstétrique.

JUGES



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

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSAID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
- . Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIGHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
- . Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed
47. Pr. HERMAS Mohamed
- . Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed*
57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha
 59. Pr. MANSOURI Fatima
 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 61. Pr. SEDRATI Omar*
 62. Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia
 64. Pr. ATMANI Mohamed*
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
 70. Pr. BENSOUA Yahia
 71. Pr. BERRAHO Amina
 72. Pr. BEZZAD Rachid
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi
 74. Pr. CHANA El Houssaine*
 75. Pr. CHERRAH Yahia
 76. Pr. CHOKAIRI Omar
 77. Pr. FAJRI Ahmed*
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 79. Pr. KHATTAB Mohamed
 80. Pr. NEJMI Maati
 81. Pr. OUAALINE Mohammed*
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
 85. Pr. BENOUDA Amina
 86. Pr. BENSOUA Adil
 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 89. Pr. CHRAIBI Chafiq
 90. Pr. DAOUDI Rajae
 91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 94. Pr. FELLAT Rokaya
 95. Pr. GHAFIR Driss*
 96. Pr. JIDDANE Mohamed
 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 98. Pr. TAGHY Ahmed
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
 101. Pr. AL BAROUDI Saad
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie

- | | |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 103. Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 104. Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 105. Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 106. Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 109. Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 111. Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 115. Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 116. Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 117. Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 118. Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 119. Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 120. Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 121. Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 122. Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 123. Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 124. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 126. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| 127. Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 128. Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 129. Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 131. Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 134. Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie |
| 136. Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 137. Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 138. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 139. Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 140. Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

- | | |
|------------------------------------------|-------------------------|
| 141. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 142. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 144. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 145. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane* | Urologie |
| 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 147. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 148. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |

150. Pr. EL MESNAOUI Abbas
 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 152. Pr. FERHATI Driss
 153. Pr. HASSOUNI Fadil
 154. Pr. HDA Abdelhamid*
 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 157. Pr. MANSOURI Aziz
 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 159. Pr. RZIN Abdelkader*
 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
 163. Pr. BELKACEM Rachid
 164. Pr. BELMAHI Amin
 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 168. Pr. GAOUZI Ahmed
 169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 172. Pr. MOULINE Soumaya
 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 174. Pr. OUZEDDOUN Naima
 175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 179. Pr. BIROUK Nazha
 180. Pr. BOULAICH Mohamed
 181. Pr. CHAOUIR Souad*
 182. Pr. DERRAZ Said
 183. Pr. ERREIMI Naima
 184. Pr. FELLAT Nadia
 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 186. Pr. HAIMEUR Charki*
 187. Pr. KANOUNI NAWAL
 188. Pr. KOUTANI Abdellatif
 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 191. Pr. NAZI M'barek*
 192. Pr. OUAHABI Hamid*
 193. Pr. SAFI Lahcen*
 194. Pr. TAOUFIQ Jallal
 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216. Pr. EL FTOUH Mustapha
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218. Pr. EL OTMANY Azzedine
219. Pr. GHANNAM Rachid
220. Pr. HAMMANI Lahcen
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222. Pr. ISMAILI Hassane*
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225. Pr. TACHINANTE Rajae
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHEKRI EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSIN Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBABH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloiihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*

Urologie

- Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie

338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Nouredine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
 372. Pr. BENYASS Aatif
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374. Pr. BOUKLATA Salwa
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 378. Pr. HAJJI Leila
 379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOSSI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*

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

386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiham
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFAI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

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

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie
<u>Mars 2009</u>	
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique
Octobre 2010	
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL

Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Ophthalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafac
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Généétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

A decorative border consisting of a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

Dédicaces.

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 famille et plus particulièrement à mes chers parents qui m'ont beaucoup
aidée et soutenue depuis mes premiers pas dans cette vie.*

*Je dédie aussi cette thèse à mes valeureux et éminents professeurs qui m'ont
donné généreusement de leur temps et de leur savoir et sans lesquels je ne serai jamais
là.*

*Enfin je la dédie à tous mes amis et surtout à mes compagnons les internes du
CAU de rabat que je remercie pour les bons moments passés au cours de ces années de
travail, d'entraide, d'amitié et j'espère continuer avec eux ce parcours d'entente et de
réussite afin de soulager les maux de ceux qui ont besoin de nous.*



MERCI A TOUS

A decorative border consisting of a repeating geometric pattern of small, stylized shapes, possibly diamonds or squares, arranged in a continuous line around the perimeter of the page.

REMERCEMENTS

*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE
THESE*

*Monsieur le Professeur CHABRAOUY layachi
Professeur de Biochimie.*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant
la présidence de mon jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités
humaines ont suscité en moi une grande admiration, et sont
pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veuillez accepter, cher maitre, ma considération et mon
profond respect.*

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE
THESE*

Monsieur le Professeur CHOKARI OMAR

Professeur d'Histologie et d'Embryologie

*Depuis mes premières années de médecine, mon respect et mon
admiration à votre personne n'ont cessé de progresser.*

*Vous m'avez trop aidé, vous avez été très tolérant, très gentil
et toujours souriant.*

Sans vous je n'aurais jamais pu mener à bien ce travail.

Je vous remercie infiniment.

Recevez cher maître mes sentiments les plus approfondies.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Madame le Professeur G. BELMEJDUB.

*Professeur et chef de service d'Endocrinologie à l'hôpital
Militaire d'instruction Mohamed V Rabat.*

*Votre compétence, votre sérieux, et votre sens du devoir
m'ont énormément marqué.*

*Je suis particulièrement touchée par votre spontanéité,
votre gentillesse, et votre disponibilité.*

*Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse
considération et ma profonde admiration pour vos grandes
qualités professionnelles et humaines.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur LAKHDAR Amina.

Professeur Agrégé de Gynécologie Obstétrique

*Votre présence parmi ce jury constitue pour moi un grand
honneur*

*J'ai toujours apprécié votre compétence, votre modestie, et
la rigueur de votre enseignement.*

Vous m'avez toujours accueilli avec amabilité

*Veillez croire, cher maître, en ma profonde estime et ma
haute considération.*

A NOTRE MAÎTRE

Monsieur le Professeur CHARABI Abdelmajid

Professeur et chef de service d'endocrinologie

au CHU Ibn Sina Rabat-Salé.

Je vous présente mes sincères remerciements pour tous les conseils que vous m'avez prodigués au cours de ma formation et vous témoigne par la même occasion ma grande admiration pour vos qualités humaines et votre compétence.

Recevez Monsieur, ma gratitude et ma grande considération.

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR le professeur M. H. GHARBI
Professeur Agrégé d'Endocrinologie
au CHU Ibn Sina Rabat-Salé

Merci pour le grand savoir que vous m'avez transmis.

Votre amabilité et votre compétence ont toujours suscité en moi une grande admiration.

Qu'il me soit permis de vous témoigner ma reconnaissance et ma grande estime.

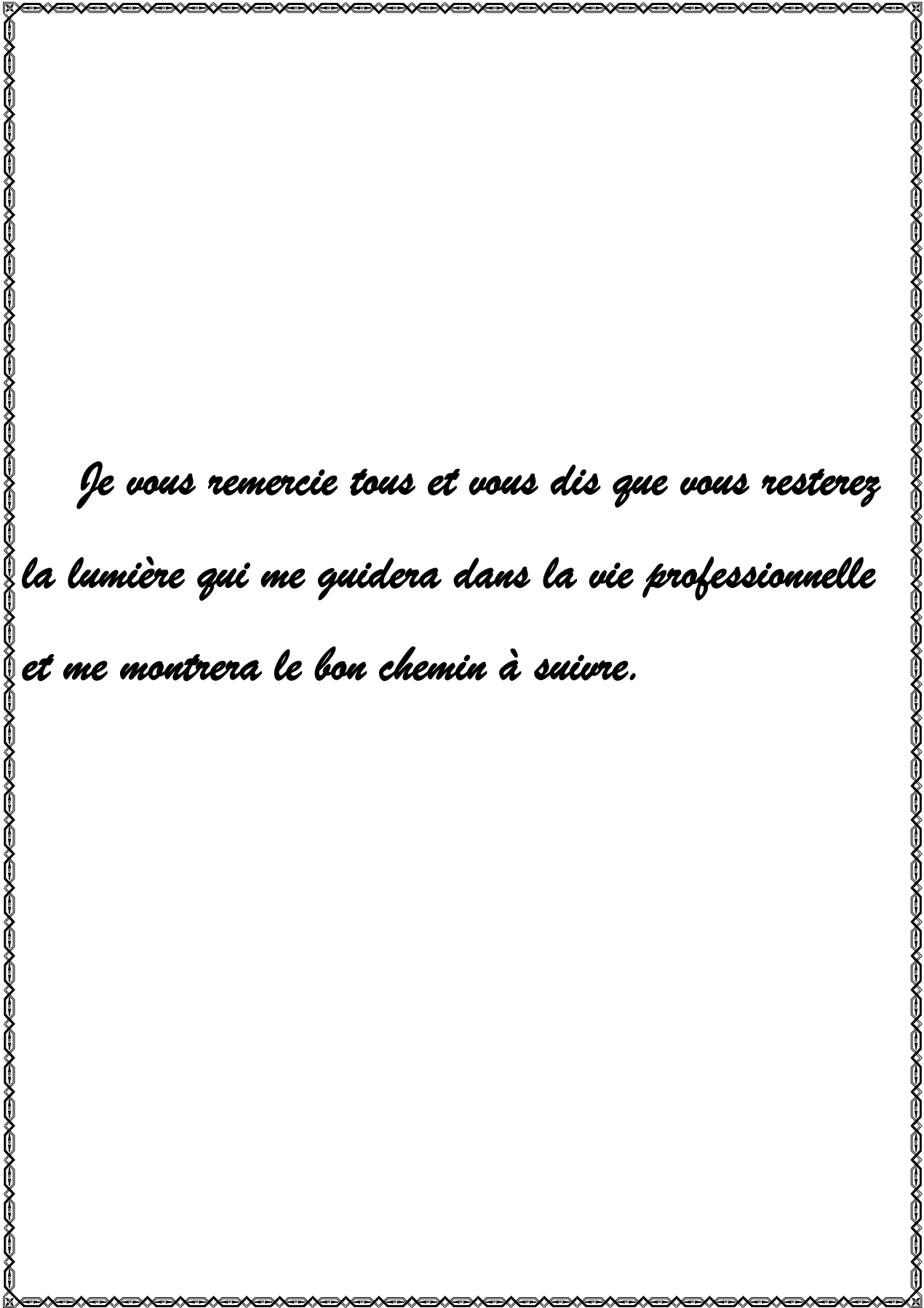
A Madame le Docteur H. IRAZU

Professeur-Assistante en Endocrinologie

au CHU Ibn Sina Rabat-Salé

*Je vous remercie pour votre gentillesse, et votre
disponibilité et les conseils que vous m'avez prodigués.*

Je vous respecte énormément.



*Je vous remercie tous et vous dis que vous resterez
la lumière qui me guidera dans la vie professionnelle
et me montrera le bon chemin à suivre.*

LISTE DES ABREVIATIONS

DS	: Déviation Standard
RCIU	: Retard de Croissance Intra Utérine
ECG	: Electrocardiogramme
UIV	: Urographie intra veineuse
GH	: growth hormone (hormone de croissance)
Gamma GT	: Gamma glutamyl transférase
PAL	: phosphatase alcaline
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
CIV	: communication inter ventriculaire
CA	: Canal Artériel
htp	: hypertension portale
HTA	: hypertension artérielle
FISH	: hybridation in situ par fluorescence
HbA1c	: hémoglobine glyquée
HGPO	: hyperglycémie provoquée par voie orale
A.R.C	: absence de renseignement clinique
R.S.P	: Retard staturo-pondéral
FSH	: <i>Follicle stimulating hormon</i>
LH	: <i>Luteinizing hormon</i>

<i>P</i>	: la probabilité de détecter une différence entre 2 moyennes ou 2 pourcentages
DMO	: Densité minérale osseuse
HDL	: <i>High-density lipoproteins</i>
IGF-I	: <i>Insulin-like growth factor I</i>
IMC	: Indice de masse corporelle (P/T ²)
LDL	: <i>Low-density lipoproteins</i>
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
PA	: Pression artérielle
Ac	: Anticorps
ALAT	: Alanine aminotransférase
ASAT	: Aspartate aminotransférase
PAL	: Phosphatases alcalines
PCR	: <i>polymerase chain reaction</i>
T4L	: Thyroxine libre
TPO	: Thyroperoxydase
TSH	: <i>Thyroid stimulating hormone</i>

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....

PREMIERE PARTIE : Etude Pratique

I- MATERIELS ET METHODES 4

A- Matériels

B- Méthodes

II-PRESENTATION DES DOSSIERS 7

III- RESULTATS..... 13

A- Répartition des cas adressés pour suspicion de Syndrome de Turner 13

1- En fonction de l'âge de consultation

2- En fonction du service d'origine

B- Répartition des cas confirmés de Syndrome de Turner 14

1- En fonction de l'âge de consultation

2- En fonction de l'âge corrélé au caryotype

3- En fonction du service d'origine

C- Etude du Motif de consultation chez des patientes turnériennes 19

DEUXIEME PARTIE : DISCUSSIONS ET COMMENTAIRES

I. DEFINITION..... 28

II. HISTORIQUE 29

III. EPIDEMIOLOGIE	31
IV. DESCRIPTION CLINIQUE	33
A- Manifestations cliniques	33
1. Retard statural	33
2. Dysgénésie gonadique	36
3. Syndrome malformatif.....	39
3-1. Phénotype Turnérien.....	39
a. Dysmorphie faciale	
b. Anomalie du thorax et du cou	
c. Anomalies cutané-phanériennes	
d. Organes génitaux externe et caractères sexuels secondaires	
3-2. Malformations et troubles liés au syndrome de Turner	42
a. Malformations congénitales	
b. Anomalies ophtalmologiques et otologiques	
c. Anomalies du squelette	
3-3. Pathologies liées au syndrome de Turner	54
a. Thyroïde	
b. Diabète	
c. Syndrome de Turner et cancer	
d. Digestives	

3-4. syndrome de Turner et psychiatrie	61
a. Syndrome de Turner et anomalies du développement intellectuel	
b. Caractéristiques psychosociales	
B- Diagnostic du syndrome de Turner	65
1. Diagnostic anténatal	
a. Echographie	
b. Amniocentèse	
2. Chez le nouveau-né et le Nourrisson	
3. Chez la petite fille et la période pubertaire	
4. Chez la femme en âge de procréation	
C- Diagnostic différentiel	72
1. Syndrome de NOONAN	
2. Syndrome de kabuki ou syndrome de NIKAWA-KUROKI	
V. EXAMENS COMPLEMENTAIRES	74
A. Examens d'orientations	74
1. Biologie	
2. Echographie	
3. Cœlioscopie	
4. Courbe de croissance	
B. Examens certitudes	79

1. Cytogénétique	
2. Biologie moléculaire	
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	91
A. Traitement par l'hormone de croissance	91
B. Traitement de l'insuffisance ovarienne.....	98
C. Les autres aspects thérapeutiques	100
VII. CONSEIL GENETIQUE	109
VIII. EVOLUTION.....	110
A. Survie des patientes	
B. Avenir psychoaffectif	
C. Grossesse et syndrome de Turner	
IX. APPROCHES PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	112
X. PRONOSTIC	116
CONCLUSION.....	117
RESUMES	119
BIBLIOGRAPHIE	123

Introduction

INTRODUCTION

L'hypogonadisme hypergonadotrophique ou hypogonadisme primaire chez la fille est la diminution des hormones sexuelles féminines avec l'augmentation des gonadotrophines (FSH et LH).

Les étiologies sont très diverses et très variées. Le Syndrome de Turner est la principale étiologie de cet hypogonadisme. Sont exclues donc de ce travail toutes les autres étiologies des hypogonadismes hypergonadotrophiques.

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

Le tableau clinique est très hétérogène associant une petite taille, une dysgénésie gonadique avec hypogonadisme hypergonadotrophique et une dysmorphie souvent modérée, voire absente et d'autres pathologies associées très diverses.

Le diagnostic de certitude est établi après la réalisation d'un caryotype qui trouve un caryotype classique de type 45, X.

Malgré la présence de symptômes bien embarrassants tels que la petite taille, l'impubérisme, et l'hypofertilité, le psychisme ainsi que les capacités intellectuelles de ces patientes reste le plus souvent conservé.

Le pronostic à long terme dépend de la présence d'autres anomalies associées (cardiopathie, obésité, hypertension artérielle...) d'où la nécessité d'une surveillance stricte à long terme.

Le syndrome de Turner a été pendant longtemps considéré et vécu comme un handicap majeur et dévalorisant. Depuis l'avènement du traitement efficace par l'hormone de croissance et la prise en charge de la féminisation par les œstroprogestatifs, le vécu et l'image en soi perçu par la turnérienne semble avoir changé. De plus le don d'ovocyte et la fécondation in vitro ouvrent de larges perspectives pour la procréation chez ces femmes.

Dans notre thèse, nous présentons une étude de 37 cas qui ont été adressés au laboratoire de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et chez qui le diagnostic de syndrome de Turner a été confirmé après réalisation du caryotype.

Nous avons essayé de rapporter quelques nouveautés concernant ce syndrome à la lumière desquelles nous avons discutés nos propres résultats.

Notre travail s'inscrit dans le cadre plus général de l'étude du profil épidémiologique des maladies chromosomiques au Maroc.

Première partie :
Étude de dossiers

Dans ce travail nous rapportons 37 cas de syndrome de Turner confirmés par examen cytogénétique, colligés au Laboratoire de cytogénétique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

I. MATERIEL ET METHODES :

A. MATERIEL :

Nous avons colligé 80 dossiers de patientes adressées au Laboratoire de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, par nos collègues exerçant aussi bien dans le secteur Privé que Publique à travers tout le Royaume, pour l'élaboration d'un caryotype permettant de confirmer ou infirmer le diagnostic de Syndrome de Turner.

Sur ces 80 cas, il a été bien établi que seuls 37 cas sont de vraies turnériennes.

B. METHODES :

Pour tous les malades sujets de notre travail, les caryotypes ont été revus et étudiés. Un même protocole technique d'établissement du caryotype a été pratiqué :

- ✓ Prélèvement de sang veineux périphérique sur des tubes héparines avec une asepsie rigoureuse.
- ✓ Mise en culture pendant 72 heures, à 37°C sur milieu de culture type TC199 ou RPMI, en présence de phytohémaglutinine.
- ✓ Blocage des mitoses au stade de la métaphase par de la colchicine.
- ✓ Eclatement des noyaux par choc hypotonique au sérum ou au chlorure de potassium(KCL).

- ✓ Fixation et éclatement sur lames.
- ✓ Dénaturation à la trypsine (Bandes G) le plus souvent, ou à la chaleur (Bandes R) pour quelques cas.
- ✓ Observation au photomicroscope.

Pour chaque malade, une centaine de mitoses est examinée, dont une vingtaine photographiée et découpée.

Les chromosomes sont classés selon la Classification Internationale de Denver.

Pour certains dossiers, l'étude a été faite par analyse informatique.

II. PRESENTATION DES DOSSIERS :

Nombre de cas	Nom & Prénom	Age	Renseignements cliniques	Service d'origine	Caryotype
1	HF	16ans	Petite taille + impubérisme	Pédiatrie	45, X
2	AH	23ans	Petite taille + Aménorrhée + syndrome dysmorphique	gynécologie	46,X,i(Xq)
3	LS	11ans	A.R.C	Pédiatrie	46, XX
4	DF	17ans	Petite taille + Impubérisme	Endocrinologie	46, XX
5	ML	2ans	Syndrome dysmorphique	Pédiatrie	46, XX
6	CA	22 ans	A.R.C	Endocrinologie	46,X,r(X)/45,X
7	EL	17 ans	Petite taille + impubérisme	Endocrinologie	46, XX/45, X
8	SH	10 ans	Petite taille + syndrome dysmorphique	Pédiatrie	46,XX
9	BB	18ans	Petite taille +aménorrhée	Gynécologie	46, XX/45, X
10	HS	20ans	A.R.C	Endocrinologie	46, XX
11	BS	14ans	A.R.C	Pédiatrie	46, XX
12	SF	10ans	Petite taille + syndrome dysmorphique	Pédiatrie	46,XX/46,X,r(X)
13	AM	7mois	A.R.C	Pédiatrie	46, XX

14	AS	19ans	Petite taille+ aménorrhée	Gynécologie	45, X
15	MK	17ans	Retard intellectuel	Pédiatrie	46,XX
16	AS	14ans	Petite taille + syndrome dysmorphique	Endocrinologie	45, X
17	CH	18 ans	Aménorrhée	Gynécologie	46,XX/46,XY/45, X
18	AA	13ans	Syndrome dysmorphique	Pédiatrie	46,XX
19	HL	21ans	Petite taille +aménorrhée	Endocrinologie	46,XX/45,X
20	SR	25ans	Syndrome dysmorphique + trouble du cycle menstruel	Gynécologie	46,XX
21	FB	4 ans	A.R.C	Pédiatrie	46,XX
22	OH	17ans	Petite taille + impubérisme	Endocrinologie	45,X
23	YS	16ans	Petite taille + aménorrhée+ impubérisme+syndrome dysmorphique	Endocrinologie	45, X
24	HJ	14ans	Petite taille	Endocrinologie	46,XY/45,X
25	LA	8ans	Petite taille	Pédiatrie	46,X,i(Xq)/45,X
26	BF	21ans	Aménorrhée+ syndrome dysmorphique+ présence de nævi	Endocrinologie	46,Xi(Xq)
27	IK	28ans	Aménorrhée	Gynécologie	46,XX
28	ZE	12ans	Petite taille +présence de nævi	Endocrinologie	45,X

29	BA	20ans	Petite taille+aménorrhée	Gynécologie	46,X del(Xq)
30	TH	8ans	A.R.C	Endocrinologie	46, XX
31	EK	18ans	Petite taille + impubérisme	Endocrinologie	46,X,i(Xq)/45,X
32	RN	10ans	Petite taille + retard intellectuel	Pédiatrie	47,XXX/45,X
33	ON	17ans	Aménorrhée + retard intellectuel	Gynécologie	46,XX
34	PA	20ans	Petite taille + aménorrhée+ impubérisme	Gynécologie	46,X,i(Xq)
35	AA	18ans	Petite taille + aménorrhée	Endocrinologie	46,XX/45,X
36	KR	20ans	A.R.C	Endocrinologie	46,XX
37	KT	11ans	Syndrome dysmorphique	Pédiatrie	46,XX
38	RK	21ans	A.R.C	Endocrinologie	46,XX
39	HP	20ans	Petite taille +aménorrhée	Gynécologie	45,X
40	LS	22ans	A.R.C	Endocrinologie	46,XX
41	NO	24ans	A.R.C	Endocrinologie	46,XX
42	EJ	36ans	Petite taille+ trouble du cycle menstruel	Gynécologie	46,XX/45,X
43	GO	21j	A.R.C	Pédiatrie	45,X
44	DR	8ans	A.R.C	Pédiatrie	46,XX
45	MY	24ans	Aménorrhée	Gynécologie	46,XX/45,X
46	KE	27ans	A.R.C	Endocrinologie	46,XX

47	MA	8ans	A.R.C	Pédiatrie	46,XX
48	FL	25ans	Aménorrhée	Gynécologie	46,XX/45,X
49	FM	12ans	A.R.C	Pédiatrie	46,XX
50	WK	7ans	Retard statural	Pédiatrie	46,XX
51	BS	15ans	Impubérisme +RSP+ cardiopathie	Endocrinologie	45,X
52	EA	12ans	Syndrome dysmorphique	Endocrinologie	46,XX
53	MB	15ans	Syndrome dysmorphique	Endocrinologie	46,XX
54	BH	13ans	RSP a - 3,8 DS	Endocrinologie	46,XX
55	SM	15ans	Retard statural à -3DS	Endocrinologie	46,XX
56	NN	22ans	Petite taille	Endocrinologie	45,X
57	BF	25ans	Aménorrhée primaire	Endocrinologie	45,X
58	AB	18ans	Cardiopathie congénitale (CIV+CA) opérée	Pédiatrie	46,XX
59	SR	18ans	Aménorrhée primaire+ Impubérisme	Endocrinologie	45,X
60	CS	18ans	RSP + présence de naevi +impubérisme + syndrome dysmorphique	Endocrinologie	45,X
61	BM	18ans	Petite taille+ impubérisme+syndrome dysmorphique	Endocrinologie	45,X
62	KF	18ans	RSP + impubérisme	Endocrinologie	46,X,i(Xq)/45,X

63	BK	12ans	RSP: Taille (-3DS) Poids(-3DS) + écoulement mamellaire	Pédiatrie	46,XX
64	CS	20ans	Petite taille+ impubérisme+syndrome dysmorphique +cardiopathie	Endocrinologie	45,X
65	BD	10ans	A.R.C	Pédiatrie	46,XX
66	MZ	11ans	A.R.C	Endocrinologie	46,XX
67	SI	17ans	Petite taille+ impubérisme+syndrome dysmorphique	Endocrinologie	45,X
68	BR	31ans	Petite taille+syndrome dysmorphique	Endocrinologie	46,XY/45,X
69	MK	14ans	Retard statural	Endocrinologie	46,XX
70	YA	13ans	RSP accusée + signes turnériens (raccourcissement des 4èmes métacarpiens +présence de nævi + cou court palmé	Endocrinologie	46,XX
71	HS	11ans	Retard statural+ syndrome dysmorphique	Endocrinologie	46,XX
72	AN	16ans	Impubérisme + syndrome dysmorphique	Endocrinologie	45,X
73	SB	41ans	A.R.C	Gynécologie	46,XX/45,X
74	HH	25ans	RSP	Endocrinologie	46,XX

75	BS	6ans	Retard intellectuel +trouble du langage	Pédiatrie	46,XX
76	BA	15ans	RSP+ présence de nævi	Endocrinologie	45,X
77	LK	33ans	A.R.C	Médecine générale	46,XX
78	BF	30ans	Aménorrhée primaire +syndrome dysmorphique	Gynécologie	45,X
79	MS	9ans	RSP + cou court + élargissement de la ligne inter mamellaire	Pédiatrie	46,XX
80	RN	23ans	Syndrome dysmorphique+petite taille+aménorrhée	Endocrinologie	46,XY/46,XY

A.R.C : Absence de Renseignement Clinique

R.S.P : Retard Staturo-Pondéral

CIV : Communication Inter-Ventriculaire

CA : Canal Artériel

III. LES RESULTATS :

Notre série d'étude comporte 80 dossiers, tous de sexe féminin, adressés pour suspicion de syndrome de Turner, seuls 37 cas sont confirmés comme étant turnériennes après la réalisation des caryotypes.

Quatre dossiers ont été écartés de l'étude car ces patientes après réalisation du caryotype ont montré des anomalies qui rentrent plus dans le cadre nosologique des états intersexués que dans le cadre du syndrome de Turner.

A. Répartition des cas adressés pour suspicion de syndrome de Turner :

1. En fonction de l'âge de consultation :

Tableau 1 : Répartition selon l'âge des patientes

Tranches d'âges des cas adressés pour suspicion de syndrome de Turner				
Age en année	0-2ans	2-13ans	13-20ans	>20ans
Nombres de cas	3	20	30	27
Pourcentage %	3,75	25	37,5	33,75

Les cas adressés pour suspicion de syndrome de Turner ont un âge compris entre 21jours et 41ans, mais il se situe remarquablement entre 13 ans et 41 ans puisque cette tranche d'âge représente 71,25% des cas.

2. En fonction du service d'origine :

Services ayant adressés les cas suspects de syndrome de Turner			
Service d'origine	Endocrinologie	Pédiatrie	Gynécologie
Nombre des cas	40	23	17
Pourcentage %	50	28,75	21,25

Tableau 2 : Répartition en fonction le service d'origine des patientes

La moitié des cas a été adressée du service d'endocrinologie suivi de la pédiatrie, puis la gynécologie.

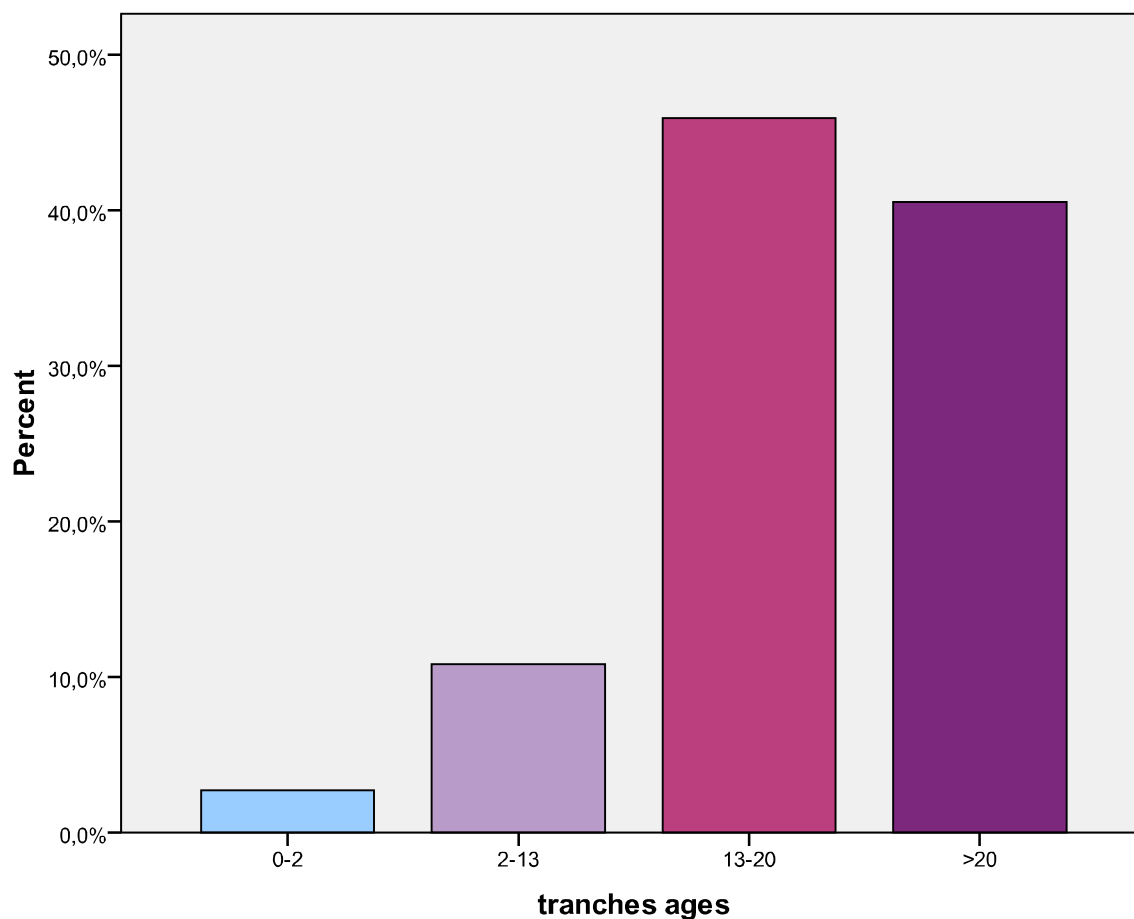
B. Répartition des cas confirmés de syndrome de Turner :

1. En fonction de l'âge de consultation :

37 cas ont été confirmés comme étant de vraies turnériennes

Tableau 3 : Répartition selon l'âge des patientes

Tranches d'âges des cas confirmés de syndrome de Turner				
Age en année	0-2 ans	2-13ans	13-20ans	>20ans
Nombre de cas	1	4	17	15
Pourcentage %	2,70	10,81	45,94	40,54



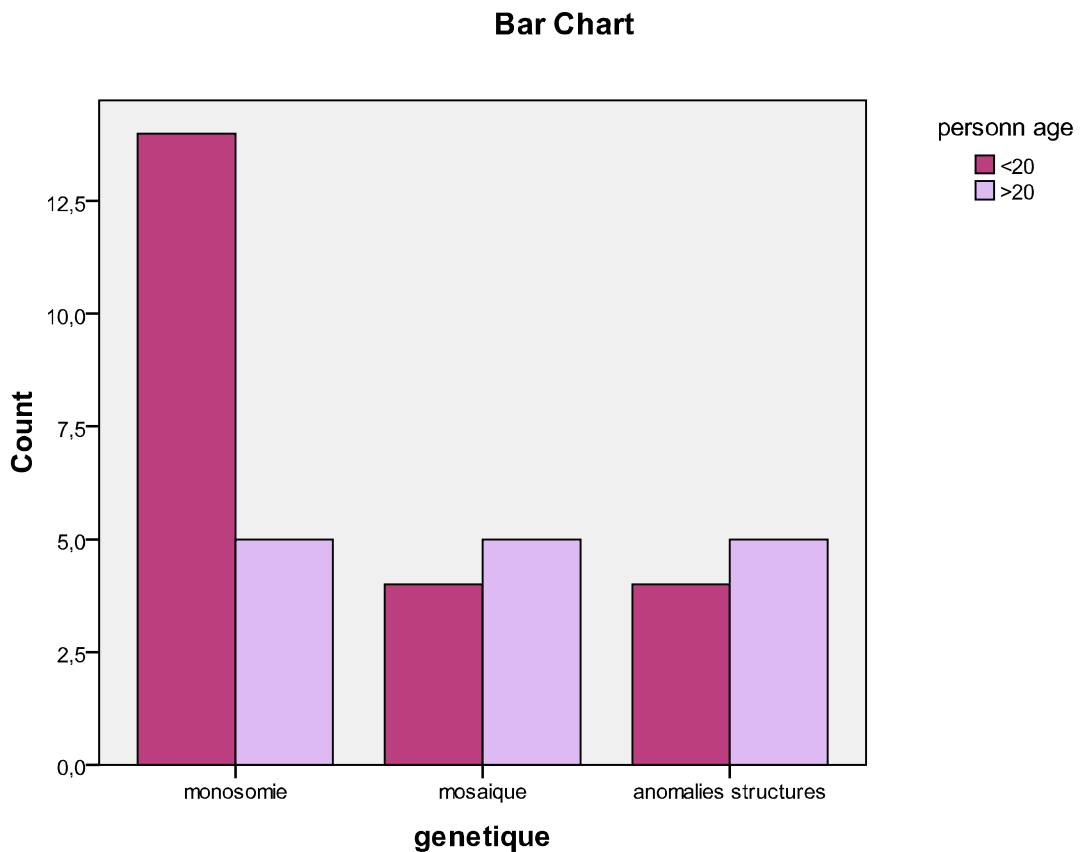
***Histogramme 1 : Répartition des patientes turnériennes
selon l'âge de consultation***

L'âge de nos patientes, chez qui le diagnostic de syndrome de Turner a été confirmé varie entre 21 jours et 41 ans avec une moyenne d'âge de 18ans et comprend ainsi les différentes tranches d'âge allant de la période néonatale jusqu'à l'âge adulte en passant par la période de l'enfance et de la puberté.

Dans la majorité des cas c'ad 45,94% le diagnostic du syndrome de Turner a été confirmé entre l'âge de 13à 20ans, ce qui correspond à la période pubertaire, alors que chez les nourrissons et les enfants de moins de 13ans, ce diagnostic n'a été établi que dans 13,51%

Par ailleurs, 40,54% des patientes turnériennes ont été diagnostiqué au delà de l'âge de 20ans ce qui correspond à la période de procréation durant laquelle se posent les problèmes de fertilité du couple.

2. En fonction de l'âge corrélé au caryotype:



Histogramme 2 : corrélation tranche d'âge et caryotype.

On constate que le syndrome de Turner a été diagnostiqué à un âge tardif au delà de 20ans en cas de mosaïque (5cas/9) et d'anomalies de structure (5cas/9).

Par contre ce diagnostic a été fait à un stade précoce <20 ans en cas de monosomie. (14cas/19)

En effet la moyenne d'âge pour les monosomies est de 17,26 ans vs 22,7ans pour les mosaïques et 17,7 ans pour les anomalies de structures.

3. En fonction du service d'origine :

Tableau 4 : Répartition en fonction du service d'origine des patientes

Services ayant adressé tous les cas confirmés de syndrome de Turner			
Service d'origine	Endocrinologie	Pédiatrie	Gynécologie
Nombre de cas	20	5	12
Pourcentage %	54,05	13,52	32,43

Nous constatons d'emblée que plus de la moitié des cas confirmés de syndrome de Turner soit 54,05% sont recrutés au niveau des services d'endocrinologie (qui correspond aussi au service où le maximum de cas suspicion a été adressé) et non la pédiatrie.

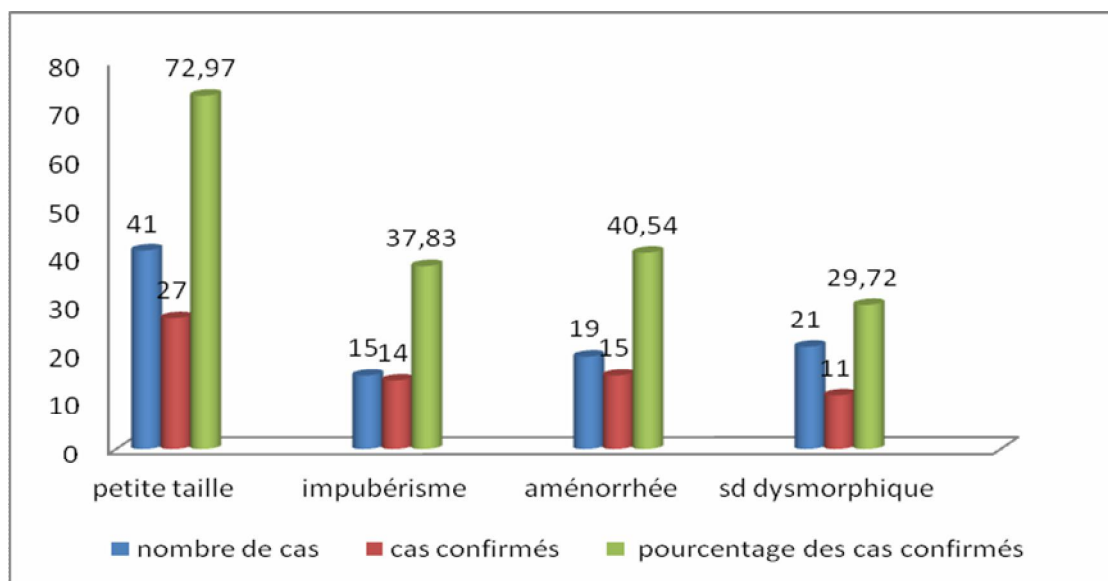
Nous avons éliminé : de ce travail 4 dossiers car ils présentent des anomalies qui rentrent plus dans le cadre nosologique des états intersexués que dans le cadre du syndrome de Turner. Il s'agit :

- ✓ **46, XX/46, XY/45, X (dossiers N°17)**
- ✓ **46, XY/45, X (dossier N°24)**
- ✓ **46, XY/45, X (dossier N°68)**
- ✓ **46, XY/46, XY dossier N°80)**

C. Etude du motif de consultation chez les patientes turnériennes :

Tableau5 : Répartition selon les motifs de consultation

Motif de consultation	Petite taille	Impubérisme	Aménorrhée	Syndrome dysmorphique
Nombre de cas	41	15	19	21
Pourcentage %	51,25	18,75	23,75	26,25
Nombre de cas confirmé	27	14	15	11
Pourcentage %	72,97	37,83	40,54	29,72

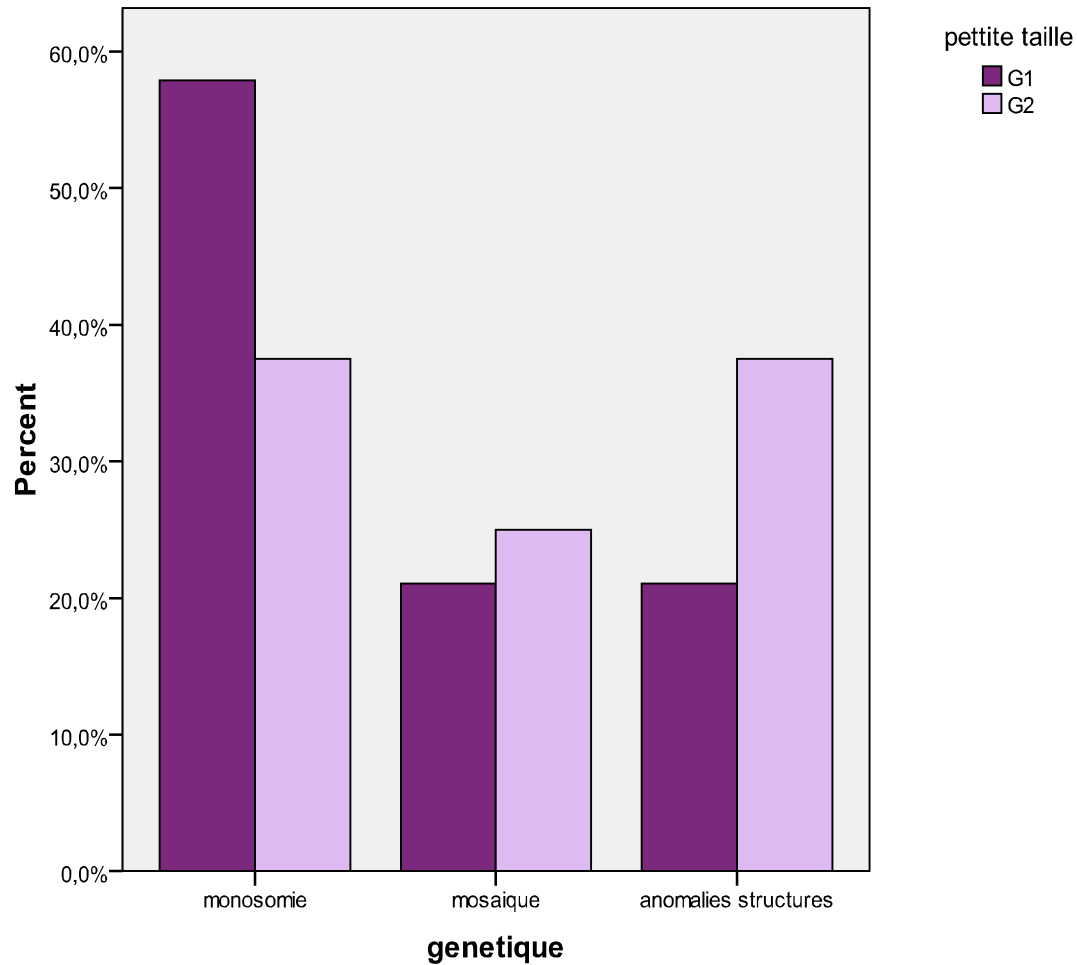


Histogramme 3 : Répartition de la fréquence des motifs de consultation des patientes turnériennes.

La petite taille, rencontrée chez 27 patientes, représente le motif de consultation le plus fréquent soit 72,97 % .A noter que nous n'avons aucune indication concernant les chiffres de la taille.

On remarque aussi qu'elle est plus fréquente chez les jeunes patientes de moins de 20ans ($p=0,043$), en particulier celles ayant un âge compris entre 13à20ans (15cas/27).

Aucune corrélation avec le caryotype n'a été notée mais on a constaté que la petite taille était plus présente en cas de monosomie (14 cas comparé à 6 cas dans le mosaïque et 7 cas dans les anomalies de structures).



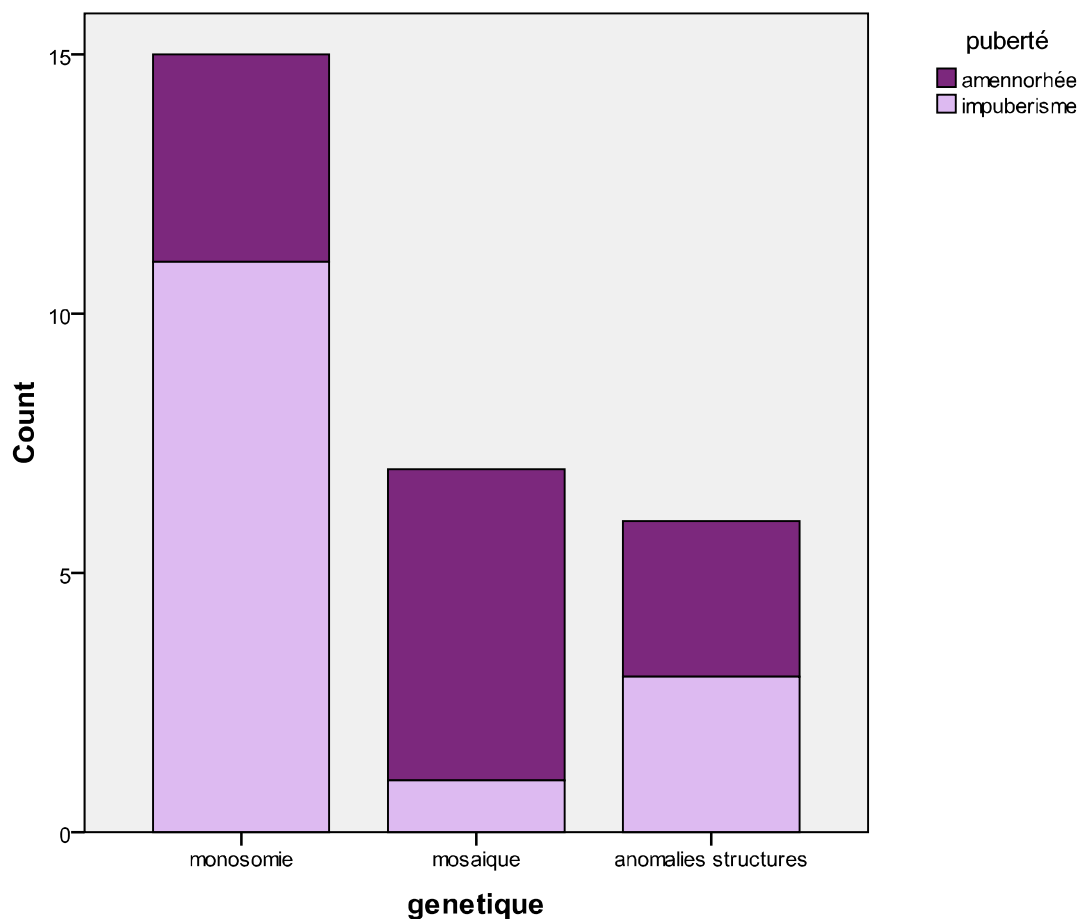
Histogramme 4 : fréquence de la petite taille en fonction de la formule chromosomique.

Dans notre travail 15 patientes présentaient une aménorrhée. C'est un symptôme très important, ayant une fréquence de 40,54% (sur 19 cas suspects 15 confirmés).

On a trouvé une corrélation significative entre l'aménorrhée et l'âge au-delà de 20 ans ($p=0,003$), aucune corrélation entre l'aménorrhée et le génotype n'a été constaté.

L'impubérisme est également un signe d'appel du syndrome de Turner soit 37,83% des cas. Il représente le motif de consultation apparemment le plus sensible soit 14 cas confirmés sur 15 cas suspects.

Il est surtout présent en cas de monosomie ($p=0,05$) et se voit particulièrement chez les patientes âgées de moins de 20ans ($p=0,002$)

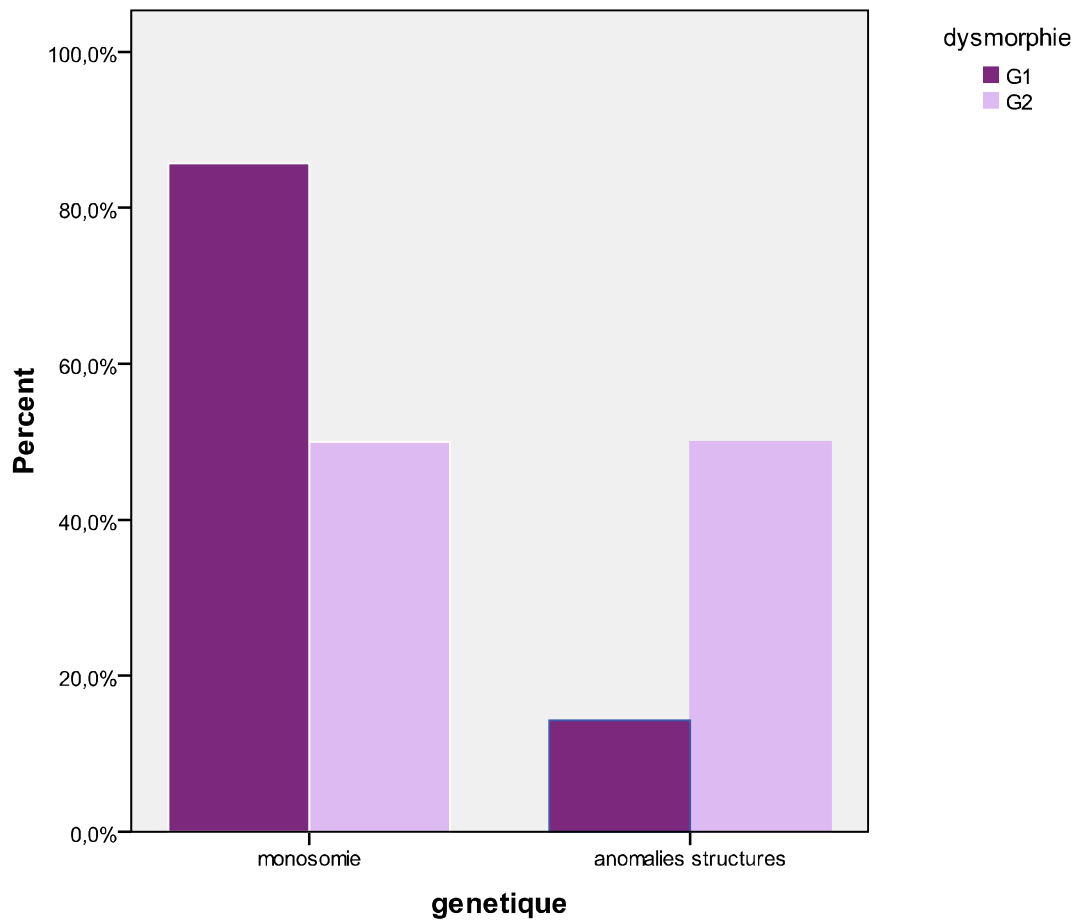


Histogramme 5 : Répartition de l'impubérisme et de l'aménorrhée selon la formule Chromosomique.

Enfin le syndrome dysmorphique est un motif de consultation qui vient en 2^{ème} position après la petite taille en nombre de cas suspect avec 21cas mais semble être très peu sensible avec 11 cas confirmés soit 29,72%.

A noter que quand il est isolé il n'a aucune signification dans ce syndrome. C'est son association à d'autres symptômes qui devient un élément de confirmation.

Par ailleurs, on n'a pas retrouvé de corrélation entre le syndrome dysmorphique et le génotype d'une part et l'âge d'autre part mais on a constaté qu'il est plus fréquent en cas de monosomie (08cas/11) et chez les jeunes patientes âgées de moins de 20ans (07 cas/11).



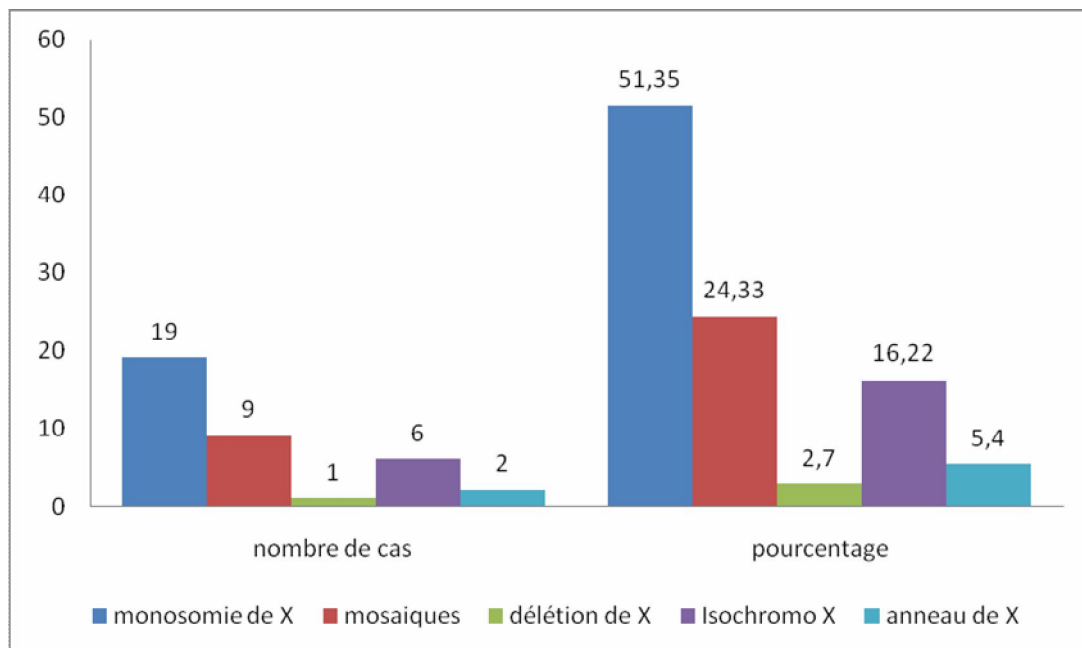
Histogramme 6 : fréquence du syndrome dysmorphique en fonction de la formule chromosomique.

Il faut noter aussi que l'ensemble de ces signes cliniques sont le plus souvent associés chez la même patiente.

Formule des caryotypes des patientes turnériennes :

Tableau 6 : Formules des caryotypes des patientes turnériennes

Formule du caryotype Turnériennes	Nombre des cas	Pourcentage %	
Monosomie X	45, X	19	51,35
Mosaïques	46, XX/45, X	8	21,63
	47, XXX/45, X	1	2,70
Délétion de X	46, X Del (Xq)	1	2,70
Iso chromosome de X	46, X i(Xq)	3	8,11
	46, X i(Xq)/45, X	3	8,11
Anneau de X	46, X, r(X)/45, X	1	2,70
	46, X r(X)/46, XX	1	2,70
Total		37	100%



Histogramme 7 : Répartition de la fréquence des formules chromosomiques chez les patientes turnériennes

Dans notre travail, 39 patientes présentaient une formule chromosomique normale 46, XX, elles ont été exclues de notre étude.

Il y a quatre formules chromosomiques qui ont été aussi exclues car rentrant plus dans le cadre nosologique des états intersexués que dans le cadre du syndrome de Turner.

37 cas confirmés de syndrome de Turner, 19 patientes avaient un caryotype 45, X qui représente la formule chromosomique typique du syndrome de Turner, soit une fréquence de 51,35%.

Six (06) patientes ont une formule chromosomique sous forme d'un iso chromosome pour le bras long du chromosome X, ce qui correspond à une fréquence de 16,22% des cas.

Un seul cas de syndrome de Turner avec délétion du bras long du chromosome X, soit 2,70%.

Deux (02) cas de chromosomes X en anneau ont été notés, correspondant à la fréquence de 5,40%.

Neuf (09) patientes présentaient une formule chromosomique en mosaïque avec des anomalies du nombre du chromosome X soit 24,33% des cas.

Deuxième partie
Discussions et
Commentaires

I- DEFINITION :

Le syndrome de Turner est une dysgénésie gonadosomatique du phénotype féminin lié à l'absence complète ou partielle d'un chromosome X, dans une partie (clone) ou dans la totalité des cellules.

Cliniquement, c'est l'association de :

- ✓ Petite taille, nanisme,
- ✓ Tableau dysmorphique et malformatif
- ✓ Impubérisme avec aménorrhée primaire (dysgénésie gonadique)

Sur le Plan génétique, un 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- HISTORIQUE :

En **1938**, le médecin américain Henry Turner [1] décrit pour la première fois chez sept femmes l'absence de règles, le cou palmé ou pterigium colli, le cubitus valgus et la petite taille qu'il avait essayé sans succès de traiter avec l'hormone de croissance bovine. Il croyait, à tort, que l'absence d'ovaires était due à une insuffisance hypophysaire.

En **1942**, Albright et Coll.[2] trouvent une importante hypergonadotrophinurie (par la méthode de dosage[3] de Varney et Kenyon) chez ces patientes et évoquent ainsi une insuffisance gonadique.

En **1944**, Wilkins et Fleichmann [4] constataient l'absence de tissu ovarien au niveau des bandelettes fibreuses chez ces patientes.

En **1949**, Murray Barr [5] découvre chez les sujets féminins une masse chromatinienne contenant de l'ADN dans le noyau des cellules en interphase ; ce corpuscule chromatinien appelé par la suite CORPS de BARR ou Chromatine sexuelle a été utilisée pour déterminer le sexe dans les pseudohermaphrodismes.

En **1954**, Polani et Coll [6] constatèrent que, chez ces sujets atteints d'agénésie gonadique, avaient la majorité des cellules dépourvues de corpuscule chromatinien et donc une disposition masculine.

En **1959**, l'absence de corpuscule chromatinien reçoit une explication par Ford [7] correspondant à un caryotype 45, X ou X0 ou haplo X.

Grâce aux travaux de Hamerton [8] et de Grouchy [9], une très grande variété d'anomalie de nombre et de structure du chromosome X fut identifiée chez des malades ayant un phénotype turnérien plus ou moins complet.

Ces recherches continuent actuellement et sont renforcées par l'avènement de la biologie moléculaire qui a permis de découvrir les anomalies ponctuelles génétiques et de comprendre la physiopathologie de ce syndrome de Turner.

De même des travaux pharmacologiques et de pharmacovigilance ont permis de proposer des traitements adaptés à ce syndrome.

III- EPIDEMIOLOGIE :

L'épidémiologie du syndrome de Turner est largement inconnue.

La prévalence à la naissance est de 1/2 500 nouveaux nés de sexe féminin. Durant la grossesse, la quasi-totalité des embryons atteints de syndrome de Turner est éliminée in utero et représente 10 à 20% des avortements spontanés précoces [10]. On estime à environ 1% des monosomies 45, X sont viables ; certains estiment même que ces formes viables sont en fait des mosaïques non détectées.

Au Maroc, il y a 742 853 naissances/ an ce qui représente 371 426,5 naissances féminines (soit un taux de natalité de 21,31‰).

En se fiant aux données de la littérature internationale, chaque année au Maroc, il y aurait environ 148,57 naissances turnériennes.

Selon le Haut-commissariat au Plan, la population féminine est estimée à :

✓ *6 014 000 femmes entre 0-19 ans soit 2405,6 turnériennes.*

✓ *5 253 000 femmes entre 20-39 ans soit 2101,2 turnériennes.*

En somme, un nombre estimé à 4506,8 turnériennes probables au Maroc en se fiant toujours aux données de la littérature internationale.

La prévalence prénatale des procréations de type 45, X est plus importante que la prévalence postnatale [11,11']. En effet, la biopsie trophoblastique à la 10^{ème} semaine de grossesse découvre des chiffres très élevés, 392 pour 100 000 comparativement à une prévalence de 176 pour 100 000 découvertes lors d'anniocentèse (16^{ème} 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 un pic se situe à la 13^{ème} semaine de grossesse.

Le diagnostic prénatal n'est pas toujours fiable surtout pour les cas mosaïques [11, 12, 14, 15, 16], Et c'est encore plus compliqué dans le cas de jumeaux [17].

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

Les études concernant l'influence de l'âge maternel sont controversées, pour certains auteurs l'âge maternel avancé est un facteur de risque [18, 19], pour d'autres le jeune âge serait plus incriminé dans la conception des turnériennes [12].

En effet l'âge maternel avancé n'est pas considéré comme un facteur majeur dans la naissance des enfants turnériens comme le serait le chromosome X d'origine maternelle qui dans la plupart des cas est associé à un caryotype 45X. [13]

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 [20, 21].

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.

A- Manifestations cliniques :

C'est un tableau clinique très polymorphe on distingue :

- ✓ La petite taille ou retard statural
- ✓ La dysgénésie gonadique
- ✓ Syndrome dysmorphique

1- Retard statural (petite taille) :

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 [22-23] 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 [24] dû à la lente progression de l'âge osseux et à la fermeture tardives des épiphyses.

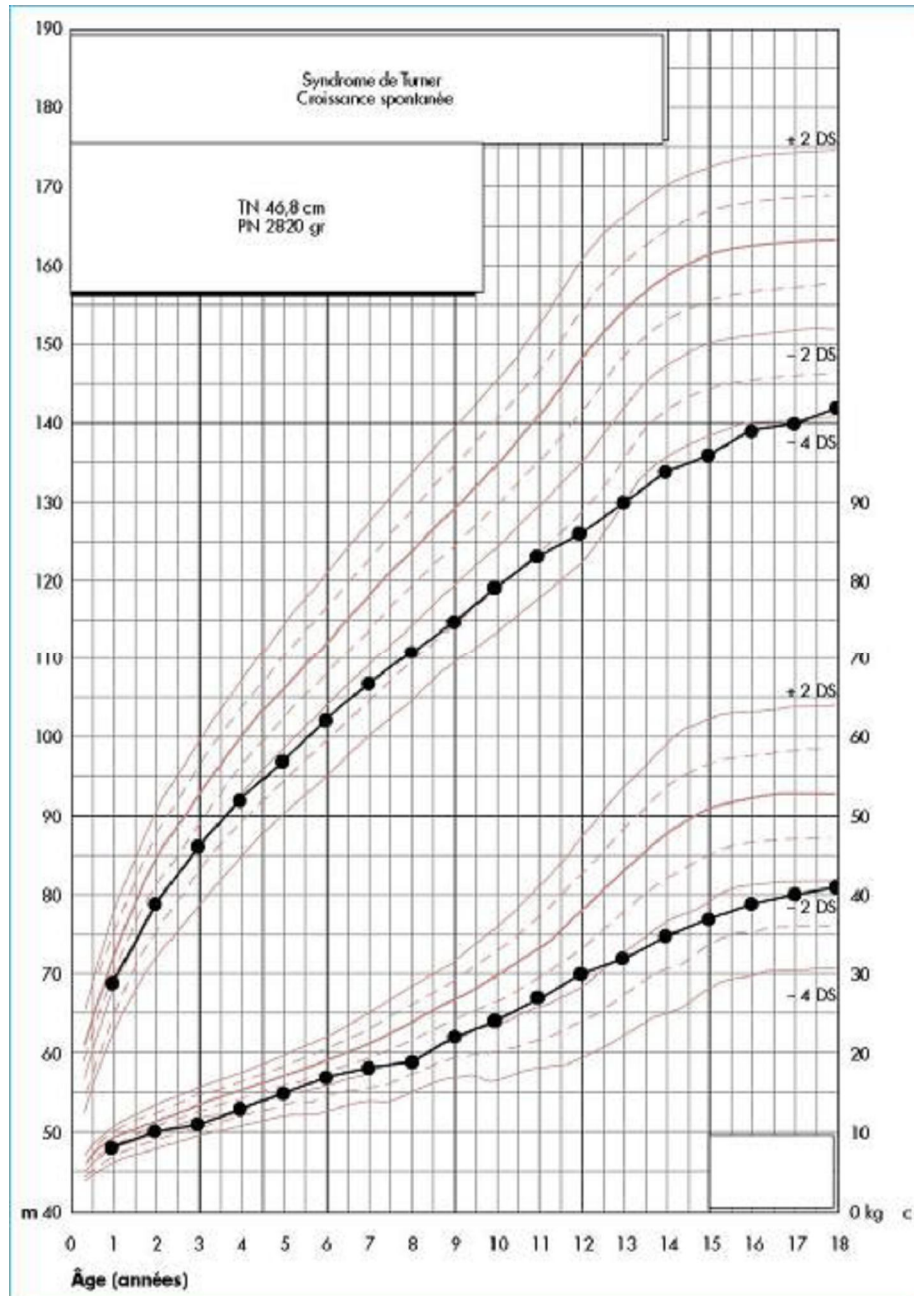
Le déficit final atteint 20cm par rapport aux tailles moyennes de la population féminine de référence normale [25], ainsi, la taille finale moyenne se situe entre 137cm et 147cm, variable en fonction du potentiel génétique [26] et selon les pays (Japon : 136,9 cm ; France : 141,4 cm ; Angleterre : 142,9 cm ; USA : 144,6cm ; Danemark 146,6 cm et en Allemagne : 146,9 cm) [27].

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 9ans). 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 inter parentale.

Dans notre série nous rapportons que, la petite taille représente le signe d'appel le plus important soit 51,25% mais la sensibilité de ce paramètre reste modérée, elle est estimée à 65,85% (sur 41 cas suspects 27 cas confirmés).

Malheureusement nous ne disposons pas d'information concernant les chiffres de la taille des patientes.



Figure(1): Croissance spontanée dans le syndrome de Turner (valeurs moyennes) [163]

2-Dysgénésie gonadique :

C'est une anomalie de développement des ovaires pendant la vie intrautérine. 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 cinquième 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 troisième mois de gestation. Ensuite, en 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^o 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 [28]. 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 [29]. 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% des 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 [30].

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[31].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 [32]. 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 [31].

Dans notre travail, l'impubérisme représente 37,83% des cas de syndrome de Turner et semble être le signe d'appel le plus sensible (14 cas confirmés sur 15 cas suspects) soit une sensibilité de 93,33% alors qu'il occupe l'avant dernière place en matière de signe d'appel du syndrome de Turner.

Quant à l'aménorrhée, elle représente 40,54 % des cas de syndrome de Turner avec une sensibilité de 78,94 % (sur 19 cas suspects 15 confirmés).

Malheureusement du fait de la pauvreté des renseignements cliniques nous ne disposons pas d'éléments sur le nombre de puberté spontanée, ni sur la probable fertilité de nos patientes.

3-Syndrome malformatif :

3-1. Phénotype turnérien [33,34].

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 [35], se trouve dans environ 2/3 des cas du syndrome de Turner. 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.

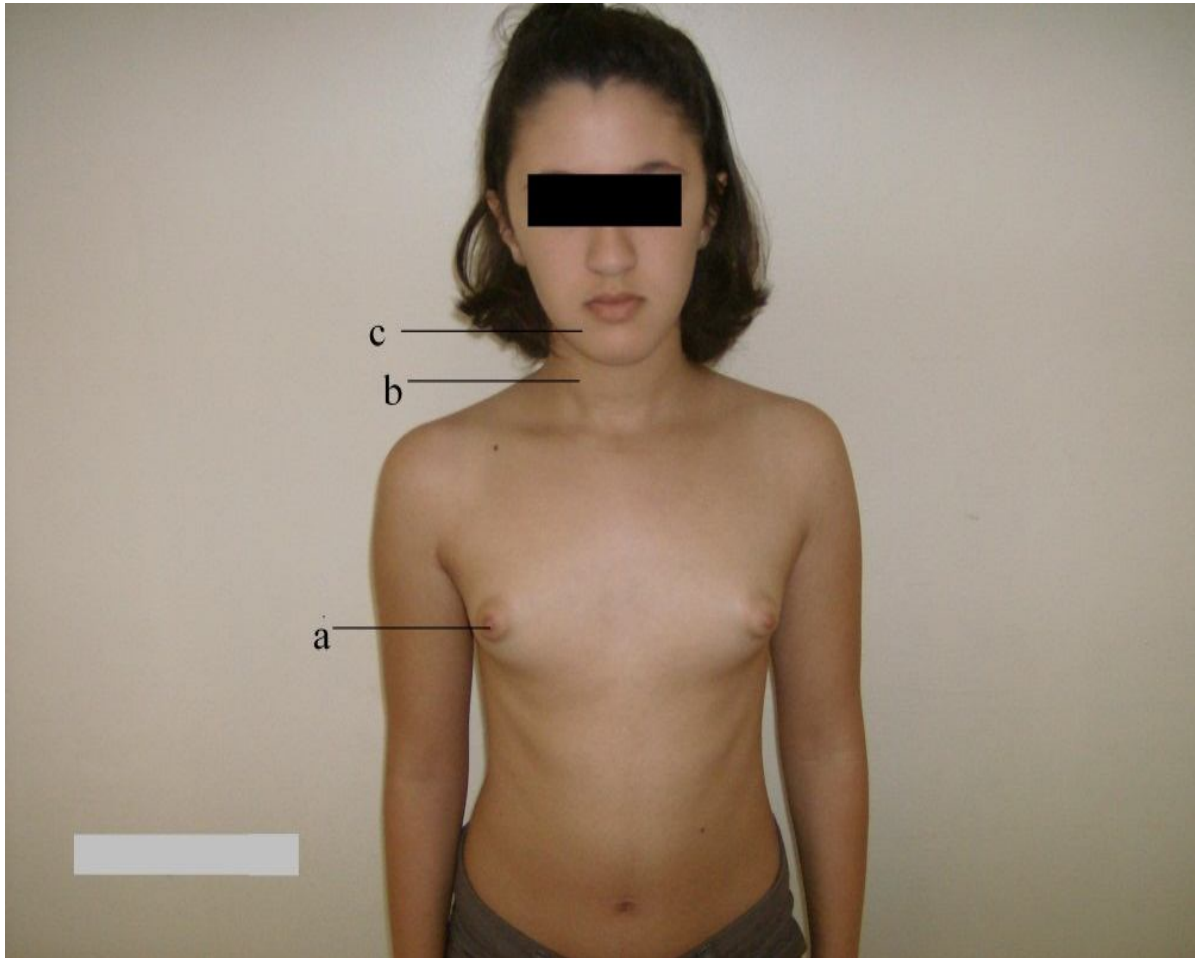


Figure 2 : aspect d'une petite fille turnérienne a : écartement des mamelons, b : cou court, c : visage triangulaire [36]

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 cutanés 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.

c) Anomalies cutané-phanériennes [37-38] sont :

- ✓ 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) 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 [33].

Des séries plus récentes ont montré qu'un développement pubertaire spontané se produisait dans 30-40% des cas [39].

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

Parmi les filles turnériennes ayant eu une puberté spontanée et une ménarche, 50% avaient encore des cycles irréguliers, en moyenne neuf ans

plus tard ,20% avaient une irrégularité menstruelle [50].Une ménopause précoce est probable chez la majorité des adultes turnériennes.

Dans notre étude, la pauvreté des renseignements cliniques dans nos dossiers ne nous permet pas de réaliser une bonne corrélation avec les données de la littérature.

Nous avons rapporté un syndrome dysmorphique dans 29,72 % et correspond donc au signe d'appel le moins important avec une sensibilité faible de 52,38% (11 cas sont confirmés sur 21 cas suspects).

Ainsi, le syndrome dysmorphique isolé n'a aucune valeur quant au diagnostic du syndrome de Turner. Il ne devient significatif que par son association aux autres signes d'appel.

Malheureusement, nous ne disposons pas de description sémiologique de ce syndrome dysmorphique dans notre série.

3-2. Malformations et troubles liés au syndrome de Turner :

a. les malformations congénitales :

Elles font partie de la première description faite par Henry Turner. Ces patientes ont un risque très élevé d'avoir de nombreuses malformations congénitales [41-42-43].Ce risque est particulièrement élevé dans les monosomies X [44]. On distingue les malformations :

- ✓ Cardiovasculaires
- ✓ Rénales
- ✓ Osseuses

❖ 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 [45]. 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 [46].

Ces anomalies cardiovasculaires sont la cause la plus fréquente de décès intrautérins dans le cadre du syndrome de Turner et environ 10% des nouveaux nés turnériens présentent des anomalies cardiaques sévères et fréquemment mortelles.

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. Le diagnostic de la bicuspidie doit être fait correctement vu que les sujets atteints doivent être mis sous antibiothérapie prophylactique, avec surveillance stricte de la dilatation de l'aorte. La dégénérescence de la valve ou la dissection de l'aorte reste une complication catastrophique du syndrome de Turner.

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 anévrisme ou d'une dissection.

La dissection aortique est une cause non exceptionnelle (20 à 30%) de mortalité précoce chez ces patientes [45,47] mais son incidence exacte est inconnue.

Les malformations cardiovasculaires sont occultes une fois sur deux selon une étude prospective en angiographie-IRM [48]. Dans la moitié des cas, il s'agissait, d'une élongation du segment transverse de l'arc aortique, ce qui montre que ces individus sont candidats à faire des anévrismes de l'aorte ou des dissections aortiques ainsi que des anomalies veineuses majeures avec des problèmes du retour veineux pulmonaire; et dans 12% des cas une coarctation asymptomatique, qui reste la malformation la plus redoutable et peut s'associer à une hypertension artérielle ou insuffisance cardiaque gauche en période périnatale. Des anomalies veineuses, spécifiquement limitées au côté gauche, peuvent aussi être mises en évidence.

Ces malformations seraient plus fréquentes dans les monosomies que dans les mosaïques (38 % vs 11 %), et plus volontiers associées au Pterygium colli [35].

L'hypertension artérielle peut être retrouvée. Elle est essentielle dans 61% des cas et vasculo-rénale dans 15%. Cette hypertension artérielle favorise le développement de lésions de la paroi aortique, qui est déjà fragilisée par les différentes lésions ci-haut citées, responsables d'hématomes ou de dissection de l'aorte.

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

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 seulement deux cas (cas n° 51 et n°64) chez qui on a diagnostiqué une cardiopathie dont le type n'a pas été précisé.

La pauvreté des renseignements cliniques dans nos dossiers ne nous permet pas d'avoir une idée sur la prévalence des malformations cardiaques chez nos patientes.

❖ Anomalies rénales :

Les anomalies rénales sont présentes dans presque la moitié des cas; mais le plus souvent sont asymptomatiques (dans 25 à 30% des cas) c'est-à-dire avec une fonction rénale préservée [49] et doivent être dépistées systématiquement par des échographies et autres examens spécifiques de l'appareil urinaire [22].

Les malformations congénitales du système urinaire sont présentes dans environ 30-40% des patientes turnériennes.

Les anomalies touchant la structure rénale sont plus fréquente en cas de monosomie par contre les malformations du système collecteur se voient plus en cas de mosaïque ou d'anomalies de structures. [51,41]

On distingue :

Anomalies rénales majeures

- ✓ Rein en fer à cheval (10 à 16% en cas de syndrome de Turner alors que moins de 0.8% chez des sujets normaux) [49-52].
- ✓ Ectopie rénale
- ✓ Agénésie rénale
- ✓ Rein multi ou poly kystique
- ✓ Sténose de la jonction pyélo-urétrale qui est la véritable uropathie dans le syndrome de Turner.
- ✓ Anomalies vasculo-rénales responsables d'hypertension artérielle

Anomalies rénales mineures :

- ✓ Duplication de la voie excrétrice
- ✓ Malformation rénale
- ✓ Anarchie calicielle avec ou sans dilatation

Dans une étude récente [51] aucun des patients ayant une échographie rénovésicale de base normale n'a développé d'anomalies rénales durant une période de suivi d'environ 6ans, par contre ceux qui avaient une malformation rénale ont présenté par la suite une HTA et une infection du tractus urinaire.

Nous n'avons aucune indication concernant les malformations rénales éventuelles chez nos patientes.

b. Anomalies ophtalmologiques et otologiques [40-53] :

❖ Ophtalmologiques :

Retrouvées dans environ 22% des cas (Gorlin) [54]

Au niveau du Segment antérieur: il peut s'agir d'une amblyopie (42% des cas), d'un strabisme (33-38%des cas), d'une sclérotique bleue (29% des cas), d'un ptôsis (16-29% des cas), d'un épicanthus (10-46% des cas), d'une hypermétropie (42% des cas) , d'un déficit de la vision du vert et du rouge, et d'une cataracte congénitale (10% des cas).

Au niveau du Segment postérieur : des anomalies à type de néo-vascularisation, de décollement de rétine, ou d'œdème papillaire. Donc le fond d'œil doit être pratiqué précocement pour le dépistage de ces anomalies afin de mieux préserver le pronostic fonctionnel de l'œil.

Par ailleurs certaines patientes traitées par la GH peuvent présenter des modifications de la rétine particulièrement préoccupantes mimant une rétinopathie diabétique sachant que chez ces patientes, le diabète sucré n'a pas été diagnostiqué.

Cette complication très rare peut représenter une accélération d'une rétinopathie préexistante méconnue, d'où l'intérêt un fond d'œil de base et un autre périodique d'évaluation.

❖ **Otologiques :**

Les problèmes auditifs sont une cause fréquente d'handicap. Selon les études et selon l'âge, la perte auditive objectivée à l'audiogramme est plus ou moins importante, mais touche 70 à 90 % des patientes. Elle est mise en évidence tôt dans la vie adulte. L'hypoacousie de perception est présente chez 31/40 jeunes turnériennes de 16 à 34 ans [55] et débute dans l'enfance entre 5 à 9ans [57].

Elle s'aggrave avec l'âge [58,57]. La perte porte le plus souvent sur la zone de fréquence 2 kHz, mais peut s'étendre de 0,5 kHz à 3 kHz. Elle atteint en moyenne 30 dB.

Heureusement, dans 42 % des cas, elle est inférieure à 20 dB[55]. L'atteinte mixte (hypoacousie de perception et de transmission) est plus rare (8 % des cas environ) [55,58].

Les antécédents d'otite moyenne dans l'enfance sont notés chez 60 à 80 % des patientes (dans la population générale, moins de 40 % des sujets se souviennent avoir présenté une pathologie de l'oreille moyenne) [55,57] et peut aboutir à une mastoïdite et un cholestéatome normalement entre 1 et 6ans avec

incidence maximale à l'âge de 3ans. 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. Il est souvent nécessaire que ces patientes portent une prothèse.

La perte auditive semble plus fréquente et plus grave chez les patientes X0 [55]. L'origine parentale du chromosome X intact semble influencer l'apparition d'anomalies otologiques dans le syndrome de Turner [56] .Si l'aggravation proportionnelle à l'âge évoque un vieillissement progressif des systèmes de perception (l'audition d'une patiente turnérienne de 40 ans est comparable à celle d'une femme XX de 60 ans), la cause de la surdité reste en fait inconnue.

Dans l'hypoacousie des patientes turnériennes interviennent donc probablement les antécédents d'otites moyennes (justifiant donc leurs traitements vigoureux chez l'enfant) et une dégénérescence cochléaire responsable d'une surdité de perception.

Le rôle des œstrogènes dans la pathogénie n'est pas encore établi. En revanche, le traitement substitutif par les œstrogènes ou par l'hormone de croissance ne semble pas influencer la perte auditive chez l'adulte [59].

Aucun trouble sensoriel n'a été mentionné dans les renseignements cliniques qui restent pauvres et ne permettent aucune corrélation avec les données de la littérature.

c. Anomalies squelettiques [60-61]:

❖ *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, son intérêt réside dans le fait qu'il existe dès la naissance.
- ✓ Le rapport segment supérieur/segment inférieur du corps est modifié.

Dans notre série ce signe a été décrit chez deux patientes (cas n°60 et cas n°72).



Figure 3 : Anomalies radiologiques dans le syndrome de Turner. a. Quatrième Métacarpe court b. Ascension de la styloïde radiale ; c. Fermeture de l'angle Carpien (< 120°), pincement interne de l'épiphyse radiale, aspect grillagé de la Trame osseuse. [26].

❖ *Au niveau du poignet :*

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

❖ *Au niveau du 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 d'une déformation de l'enclume de l'extrémité supérieure et interne du péroné.

Le signe de KOSOWICZ a été décrit dans notre série chez un seul cas (cas n°72).

❖ *L'ostéoporose [62-63]:*

Ostéoporose reste un problème fréquent, même si l'on insiste depuis longtemps sur l'importance de la substitution hormonale œstrogénique précoce [64]. Ainsi, chez 31 patientes de 17 à 50 ans, la densité minérale osseuse a été trouvée inférieure à la moyenne de celle de sujets appariés dans 84 % (rachis, lombaire) et 90 % des cas (col fémoral) (figure 3). Cette déminéralisation est jugée majeure (inférieure à 75 % de la normale) dans 10 % (col fémoral) à 26 % (rachis lombaire) des cas [65].

Le traitement hormonal substitutif, s'il est pris correctement, joue un rôle primordial dans la prévention de cette ostéoporose : le Z-score lombaire (densité minérale osseuse corrigée pour l'âge), analysé en absorptiométrie bi photonique chez des turnériennes de 21 à 42 ans bien traitées, est en moyenne de

2,3 déviations standards, alors qu'il est de 4,5 déviations standard si le traitement est mal suivi [66]. Le contenu minéral du rachis lombaire est étroitement corrélé à la durée de l'œstrogénothérapie [67]. Cela est confirmé par le groupe suédois du Karolinska : le Z-score au niveau du col fémoral est de $1,76 \pm 0,18$ lorsque le traitement hormonal substitutif est pris depuis moins de vingt ans et de $0,47 \pm 0,22$ lorsqu'il est pris depuis plus de vingt ans [68].

Dans les mêmes conditions, le Z-score au niveau du squelette entier est de $1,62 \pm 0,11$ versus $0,08 \pm 0,24$. Une étude japonaise aboutit à des conclusions identiques [69]. Les fractures osseuses ne se voient d'ailleurs que chez les patientes qui n'ont pas suivi correctement le traitement substitutif par les stéroïdes sexuels [70]. Les études portant sur les marqueurs de résorption (hydroxyprolinurie et phosphatases acides) et d'ostéoformation (ostéocalcine) indiquent les mêmes résultats [70].

L'ostéoporose semble donc liée à la carence œstrogénique et non à une pathologie osseuse spécifique de la perte de matériel chromosomique X [71]. La densité minérale lombaire de patientes turnériennes de 16 à 45 ans ($0,84 \pm 0,11$ g/cm²) est comparable à celle de patientes atteintes d'aménorrhée primaire d'autre origine ($0,81 \pm 0,11$ g/cm²), celle d'une population témoin étant $1,06 \pm 0,09$ g/cm². Il en est de même de l'incidence des fractures (10/22 Turner versus 11/33 aménorrhées, 1/19 contrôles) [72]. On les décrit surtout au niveau de la corticale des os des métacarpes et des phalanges, avec nette prédominance au niveau du tiers distal du radius et du col fémoral. Le risque d'ostéoporose est majeur dans le syndrome de Turner.

Les partisans de la thèse d'un défaut osseux intrinsèque chez les XO s'appuient sur des études montrant que la densité minérale osseuse du syndrome

de Turner mosaïque est toujours supérieure, en moyenne, à celle des XO [68], mais c'est dans ces populations que persiste le plus souvent une activité ovarienne spontanée. Dans la plupart des études, aucune corrélation n'est observée entre la densité minérale osseuse et le caryotype [65,67, 73].

Si la précocité de l'œstrogénothérapie et, surtout, son suivi très régulier semblent les meilleurs garants d'un bon pic de la masse osseuse et d'une densité minérale osseuse satisfaisante, d'autres facteurs entrent probablement en jeu. La pratique régulière d'une activité physique doit être bien corrélée à la densité minérale osseuse [67]. Le traitement par hormone de croissance au moment de l'adolescence pourrait jouer un rôle important [74]. La prévention de l'ostéoporose passe aussi par un apport de calcium et de vitamine D adéquat comme dans la population générale.

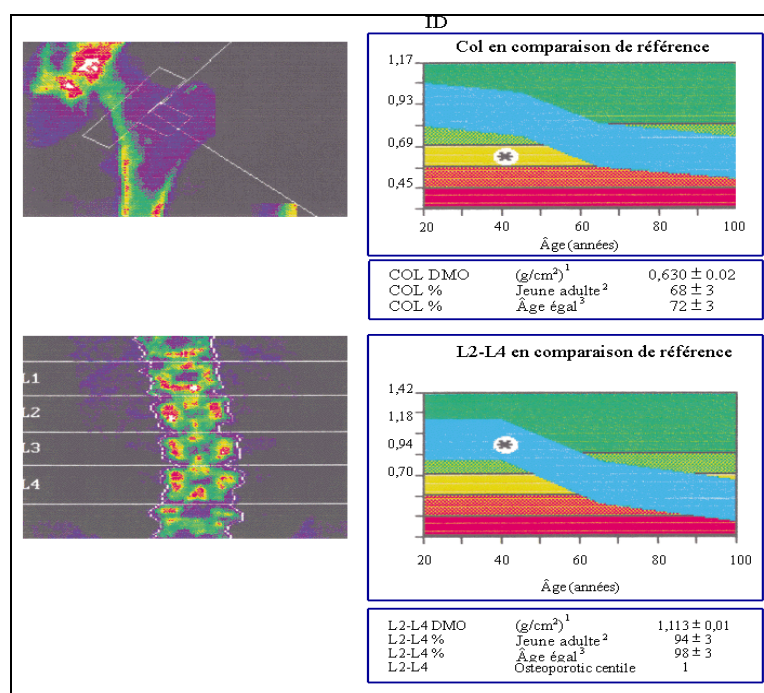


Figure 4: Données de l'ostéodensitométrie chez une patiente de 41 ans, XO, mettant en évidence une ostéoporose marquée (T-score = 2,5, Z-score = 2,07) au niveau du col fémoral. Au niveau du rachis, le T-score est de 0,56 et le Z-score est de 0,14 [75].

❖ ***Les autres anomalies squelettiques [62]:***

L'examen radiologique montre :

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

3-3. Pathologies associées au syndrome de Turner :

Les patientes atteintes de syndrome de Turner ont un risque accru de développer une multitude de pathologies autoimmunes, les plus fréquentes sont les pathologies thyroïdiennes++++, les rectocolites ulcéreuses, et probablement le diabète de type 1 sucré. La maladie cœliaque, la polyarthrite rhumatoïde juvénile, la maladie d'Addison, le psoriasis, le vitiligo et la pelade ont été aussi décrit.

a. Pathologie thyroïdienne :

Les pathologies auto immunes de la thyroïde sont 7 fois plus fréquentes au cours du syndrome de Turner.

La prévalence d'une thyroïdite auto immune est de 30 à 40% et augmente avec l'âge, 15 % dans la première décade, 30 % dans la troisième [76].

La pathologie thyroïdienne autoimmune est fréquente au cours de l'enfance elle a été rapporté à un âge précoce (4ans), et un pic d'incidence a est observé vers l'âge de 15ans [77,78]

Dans la majorité des cas le diagnostic est posé devant des signes infracliniques d'hypothyroïdie rarement en cas de manifestations cliniques sévères [79]

Les anticorps antithyroïdiens sont présents chez plus de 50% des patientes, seulement 15 à 37% ont une hyperthyroïdie et 3% une thyrotoxicose [78].

L'hypothyroïdie, serait le trouble le plus fréquent, en cas d'iso chromosome 46, Xi(Xq) [80-81].

Le mécanisme physiopathologique expliquant cette association pathologique demeure partiellement inconnu.

En effet plusieurs perturbations dans les réponses immunitaires aussi bien humorales que cellulaires ont été décrites, et l'existence d'une cause génétique a été proposée.

Cependant en dépit de cette condition formelle de déficience immunitaire, la présence d'infections atypiques ou anormalement fréquentes n'a pas été incriminée dans le syndrome de Turner à l'exception de l'otite moyenne [82] .

En pratique clinique, il convient de chercher systématiquement les affections auto-immunes chez les Turnériennes, et en particulier les signes cliniques et biologiques d'hypothyroïdie de manière à instituer rapidement un traitement hormonal substitutif nécessaire au développement somatique et intellectuel.

Dans notre série, la pathologie thyroïdienne est la seule anomalie qui était associée au syndrome de Turner, ainsi nous décrivons un cas d'hyperthyroïdie (cas n°16) et d'hypothyroïdie (cas n°31), sans que l'on puisse préciser dans quels cadres nosologiques s'inscrivent ces deux troubles.

b. Diabète sucré :

Décrit la première fois par FORBES et ENGEL [83] en 1963 sur six cas de diabète clinique dans une série de 41 observations de dysgénésies gonadiques.

Les tests de tolérance au glucose par voie orale se sont révélés meilleurs que la glycémie à jeun et post prandiale dans la détection précoce des anomalies du métabolisme des hydrates de carbone [84].

Dans le syndrome de Turner cette intolérance débute durant l'adolescence et serait corrélée à l'âge et à l'indice de masse corporelle (IMC) et donc à l'obésité [50].

La prévalence de l'insulino-résistance et du diabète type 2 est augmentée dans le syndrome de Turner [80-81].

La physiopathologie peut être expliquée par la résistance périphérique à l'insuline [54]. A noté l'absence d'anticorps anti-îlots de Langerhans [11-85].

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

c. Anomalies digestives :

❖ Anomalies hépatiques [86-87]:

La prévalence des anomalies hépatiques est augmentée dans une population de turnériennes âgées de plus de 35ans; 80% auraient des anomalies de la

fonction hépatique (augmentation des enzymes hépatiques, cirrhose du foie, hypertension portale).

La prévalence de la cirrhose serait 5 fois supérieure à celle de la population générale [88] surtout après 35 ans. De simples anomalies biologiques hépatiques sont trouvées dans 20 à 80% des cas, selon les études et l'âge des patientes. Des biopsies hépatiques ont montré de nombreuses anomalies allant de l'infiltration graisseuse à une fibrose hépatique souvent liée à des anomalies vasculaires.

Les causes habituelles d'hépatopathie chronique (alcool, virus, toxique...) sont rares. Trois autres types d'atteintes ont été décrits [89] :

- ✓ des lésions de stéatose, stéatohépatite ou stéatofibrose non alcooliques, fréquentes, secondaires à la surcharge pondérale ou au syndrome d'insulino-résistance.
- ✓ des anomalies de l'architecture hépatique, plus rares, pouvant être secondaires à des anomalies de la microcirculation hépatique : hyperplasies nodulaires régénératives, hyperplasies nodulaires focales, ou plus rarement cirrhoses. Il existe alors un risque d'hypertension portale.
- ✓ des lésions biliaires à type de cholangite sclérosante, fréquentes et justifiant alors la prescription d'acide urodésoxycholique.

Par ailleurs, l'effet du traitement substitutif ostrogénique a longtemps été incriminé. Toutefois le rôle causal des œstrogènes n'a jamais été clairement établi. En effet les modifications hépatiques aussi bien biologiques qu'architecturales sont observées chez les patientes traitées ou non par oestrogénothérapie. Le traitement substitutif ne doit donc pas être interrompu en

cas d'anomalies hépatiques. Pour certains, l'augmentation des doses d'œstrogènes (quel que soit le type de molécule et la voie d'administration) pourrait même améliorer la biologie hépatique [90-91-92].

❖ **Les autres anomalies digestives :**

La prévalence des maladies inflammatoires digestives (rectocolite ulcéro-hémorragique et maladie de Crohn) semble être deux fois plus élevée dans le syndrome de Turner que dans la population générale [93,94] et atteint 3 % des turnériennes principalement en cas d'iso chromosome Xq. La cause pourrait être liée à un dysfonctionnement immunitaire.

Des cas de maladie cœliaque ont également été rapportés, le risque de son apparition est 11 fois plus important chez les patientes atteintes de syndrome de Turner comparé à la population générale, avec une prévalence de 4,2 à 6,4 % chez ces patientes turnériennes [95]. Une atrophie villositaire totale est présente dans 60% des cas [96]. La maladie cœliaque est asymptomatique dans le 1/3 des cas, et peut aggraver l'hypogonadisme, la petite taille, et l'ostéoporose qui sont déjà présent dans le cadre du syndrome de Turner d'où l'intérêt du dépistage qui devrait être systématique même à l'âge adulte.

d. Syndrome de Turner et cancer :

Des cancers ont été retrouvés à des fréquences supérieures à celles attendues comme les neuroblastomes, les tumeurs cérébrales chez l'enfant, le cancer de l'endomètre ainsi que le gonadoblastome chez les patientes ayant un caryotype comprenant un chromosome Y. Le plus souvent les données provenaient de centres spécifiques et sans confirmation sur une large échelle de population.

Le risque de développement d'une tumeur chez les jeunes filles turnériennes est peu connu, faisant intervenir probablement à la fois l'anomalie cytogénétique et le fait de recevoir des traitements exogènes.

L'étude princeps sur les cancers et le syndrome de Turner a été réalisée en Grande-Bretagne. Les données ont été collectées de 25 centres de cytogénétique et l'étude s'est étalé sur une durée de 43 ans. L'ensemble des données recueillies a permis de définir un risque de cancer à un niveau global, par tranche d'âge et par région.

Il est important de souligner dans un premier temps que l'incidence des tumeurs malignes dans cette population était superposable à celle de la population générale.

Cependant, on note un nombre accru de tumeurs cérébrales, notamment des méningiomes. La fréquence de ces tumeurs cérébrales était significativement plus importante chez les patientes âgées de moins de 15ans, une implication du traitement par GH chez ces patientes dans l'apparition de ces cancers est possible mais non prouvé dans cette étude anglaise.

Par contre une étude faite chez des enfants ayant survécu à des cancers a noté un risque 5 fois élevé d'apparition de méningiomes chez les patients traités par GH comparés à ceux qui ne l'étaient pas [97]. Il a aussi été démontré que les méningiomes expriment des récepteurs pour la GH et les IGF1 [98].

Le risque de cancer de l'utérus était significativement plus important chez les femmes âgées entre 15 et 44ans.

Une augmentation des tumeurs de la vésicule biliaire, de l'urètre, de l'œil, du vagin et de la vulve a été notée. Il n'y avait pas d'augmentation significative

du risque de cancer de l'ovaire .Alors que le risque de cancer du sein était nettement diminué tandis que celui du cancer de l'endomètre augmenté. Ne fut notée aucune particularité concernant le cancer du côlon contrairement à une étude danoise déjà publiée [99].

Par ailleurs, les cas de leucémies associées à un syndrome de Turner sont très rares, jusqu'à ces jours seulement 23 cas ont été rapportés dont 6 cas de leucémie myéloïde aigue [100].

La monosomie 45X prédispose à un sur-risque pour la plupart des tumeurs décrites mais confère une protection vis-à-vis du cancer du sein.

En conclusion, cette étude anglaise, très exhaustive, donne de très nombreux renseignements. En effet, elle permet de souligner l'absence globale d'augmentation de risque de développer une tumeur maligne dans cette population, elle a montré qu'il existe un risque accru pour un certain nombre de tumeurs. L'anomalie cytogénétique pouvait participer à ce sur-risque. Mais elle ne permet pas de définir des liens de causalité ou non avec certains traitements comme les œstrogènes ou l'hormone de croissance mais surtout par manque de recueil d'informations.

e. 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 [101-102].

Certaines études font état d'une hypercholestérolémie à 2g/L dans 30 à 50% des cas.

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.[103]

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.[104]

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.

3-4. Syndrome de Turner et psychiatrie:

a- Syndrome de Turner et anomalies de développement intellectuel :

Le syndrome de Turner est associé à des altérations du développement de plusieurs systèmes physiologiques incluant le cerveau [41].

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 [105-106].

Ces régions du cerveau jouent un rôle important dans plusieurs processus: cognitif, comportement social, état affectif de la personne [107].

Les turnériennes ont démontré avoir un profil neuro-cognitif 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 [108].

La prévalence des maladies psychologiques était décrite dans très peu d'études. Des observations cliniques ont montré que la plupart des patientes ayant un syndrome de Turner ont en général une intelligence normale, à l'exclusion de certaines patientes ayant un petit chromosome X en anneau avec disparition du centre de l'inactivation de l'X [109]. L'intelligence reste normale en cas de chromosome X en anneau respectant le centre d'inactivation.

Environ 10% des patientes présentent un retard de développement et nécessitent une scolarité spécialisée, une aide durant la vie adulte [110].

Les performances verbales sont normales, mais on observe souvent des difficultés d'orientation spatio-temporelle, de coordination motrice, de compréhension mathématique. Il peut également exister des difficultés de mémorisation et d'attention.

Ces anomalies sont plus fréquentes en cas de monosomie qu'en cas de mosaïque [111].

Les patientes ayant conservé l'X paternel semblent avoir des performances verbales meilleurs qu'en cas de conservation de l'X maternel [112].

On observe souvent des difficultés à entrer en relation avec des amis et de mener une vie sexuelle normale, une tendance à l'anxiété et à une sous-estimation de soi [52-93].

La participation à une association de patients peut être un soutien utile [113].

b- Caractéristiques psychosociales de la Turnérienne :

De nombreuses publications ont étudié les caractéristiques psychologiques et comportementales des fillettes ou des adolescentes [114]. Les conséquences à long terme du syndrome de Turner, appréciées par auto-questionnaire ou par entrevues, sont maintenant mieux évaluées [47,115, 116, 117, 118,119].

Dans une étude, Sybert [110] rapporte que 33% des turnériennes font des études secondaires (niveau du lycée), et 10% sont diplômées d'études supérieures ;

44 à 60 % des turnériennes ont atteint ou dépassé le niveau du baccalauréat [47,116,117,120], et elles sont 40% à avoir acquis une formation professionnelle qualifiante.

La prise en compte de l'origine paternelle ou maternelle de l'X est peut être importante selon Skuse [118], qui note que lorsque l'X est d'origine maternelle, 40 % des monosomies X ont dû avoir recours à un enseignement spécialisé adapté (versus 16 % si l'X est d'origine paternel)

Des taux de chômage plus élevés chez les turnériennes (23 %) que chez leurs sœurs XX (4 %) ont été rapportés par une équipe danoise [99]. C'est fréquemment dans le secteur médico-social que ces patientes sont employées [115, 116].

Sur le plan psycho-affectif, les enquêtes notent que de 17 à 58 % des patientes n'ont jamais eu de relations sexuelles [116, 119, 120, 121,122].

Lorsqu'elles vivent en couple selon l'enquête et le pays, 30 à 70 % [47,99, 116, 117, 119], plus des 3/4 d'entre elles considèrent leurs relations sexuelles satisfaisantes [121].

Elles quittent généralement le domicile parental plus tard que les non turnériennes [47,121] : 10 à 18 % des patientes adultes vivent encore chez leurs parents [120,121], chiffre qui est pratiquement le double de celui d'une population contrôle.

La perception de l'état de santé, en général, est plutôt bonne, même si la moitié des patientes ont ressenti, à un moment ou à un autre, des problèmes psychologiques qui ont ou auraient pu justifier un recours médical [116,117,119,120,121] . Le principal motif de ces troubles (dépression, autodépréciation...) ne semble pas être la petite taille, mais l'infertilité [115,116, 117, 119, 120,121]. À ce titre, une information précise et précoce, ainsi que la mise en route sans retard du traitement substitutif œstrogénique, devraient diminuer la peur du regard des autres au moment de l'adolescence, réduire le taux de dépression et améliorer celui de sentiment de bien-être [122]. En effet, quelques patientes, en majorité satisfaites de l'information qu'elles ont reçue, insistent sur le fait qu'elle aurait dû être plus précoce [99,116, 119]. Il en est de même de celle concernant les possibilités de procréation médicalement assistée qui semble recueillir, auprès des plus jeunes, un écho très favorable, tout autant que l'adoption, même si dans la pratique, de nombreux obstacles empêchent la concrétisation de ces projets de « maternité » [116,120].

B- Diagnostic du syndrome Turner:

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

1- **Diagnostic anténatal** : Plusieurs techniques sont utilisées :

a. Echographie :

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

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 [123,124,125]. 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.

Dans une étude de 19 registres européens, 67,2% de cas de diagnostic prénatal montraient des anomalies échographiques; 69,1 % de ces cas avaient une seule anomalie décelable, et 30,1 % avaient deux ou plusieurs. Dans la même étude l'hygroma colli était présent dans 59,5% et l'hydrops (œdème) dans 19%. A noter que 81,6% des cas étaient des caryotypes type 45, X et 16,8% étaient des mosaïques [126].

b. Amniocentèse:

Réalisée pour un âge maternel avancé ou en présence d'une anomalie des marqueurs sériques maternels (α -foeto-protéine, HCG) associés à des anomalies échographiques [127].

L'amniocentèse permet le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par prélèvement trans-abdominal écho-guidé du liquide amniotique entre les 12^{ème}-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 [128].

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 au Maroc.

2- Chez le nouveau-né et 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 [129-38].

L'excès de la 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-ULRICH [130].

Dans notre série, un seul cas a été découvert avant l'âge de deux ans : le cas n°43 âgé de 21 jours, ce qui représente 2,70% des cas, mais malheureusement nous ne disposons d'aucun renseignement clinique concernant ce cas.

3- Chez la petite fille et à la période pubertaire:

a. Chez la petite fille :

✓ Déficit statural (taille ≤ -2 DS ou taille ≤ -2 DS par rapport à la taille cible parentale), quelle que soit la vitesse de croissance.

✓ Ralentissement statural, avec ou sans phénotype clinique évocateur de syndrome de Turner.

✓ Otites à répétition.

✓ Antécédent de coarctation aortique.

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

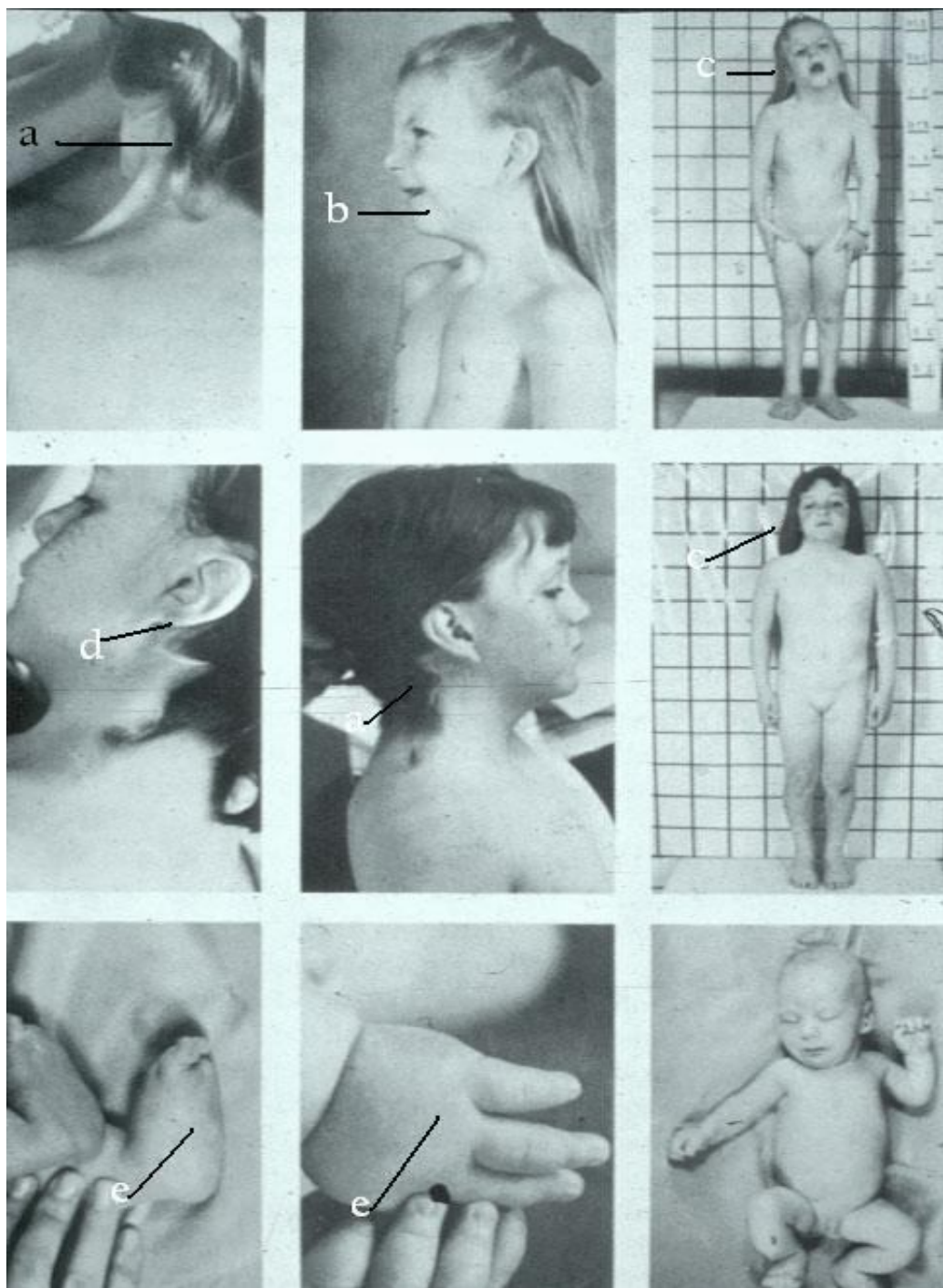


Figure 5 : les signes dysmorphiques chez les patientes turnériennes [131] a : implantation basse des cheveux, b : Visage triangulaire avec hypoplasie du maxillaire inférieur, voûte palatine ogivale, c : retard statural, d : oreilles mal ourlées ou décollées, e : œdème des mains et des pieds

b. A la période pubertaire:

Toute fille avec impubérisme ou aménorrhée primaire particulièrement 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'étude rapportent 95 à 100% des cas présentant un impubérisme total.

Les séries les plus récentes montrent qu'un développement pubertaire spontané se produisait dans 30% à 40% des cas [131-132].

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

Parmi les filles Turnériennes ayant eu une puberté spontanée et une ménarche, 50% avaient encore des cycles réguliers, en moyenne 9 ans plus tard, 20% avaient une irrégularité menstruelle. Une ménopause précoce est possible chez la majorité des adultes [50].

Au Danemark [133], le diagnostic est fait 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.

Il existe plusieurs facteurs prédictifs de la puberté spontanée notamment le caryotype qui est un élément déterminant. En effet, le mosaïcisme est associé dans 40% des cas à une puberté spontanée, alors que la monosomie ou les anomalies de structure du chromosome X ne le sont que dans 8 et 10% des cas respectivement. [131]

Le taux de FSH est inversement corrélé à la présence de follicules à l'adolescence, [134] et les taux d'inhibine A et B pourraient être également des marqueurs de fonction ovarienne.

Au delà de la capacité à prévoir ou non une puberté spontanée chez les filles turnériennes, ces éléments sont importants parce qu'ils pourraient permettre de sélectionner les filles potentiellement fertiles, et candidates à la préservation de tissu ovarien [135].

Nous avons diagnostiqué dans notre série, 32 cas de syndrome de Turner à la période pubertaire (entre 13-20ans), et adulte (au delà de 20ans) soit 86,48%. Ces tranches d'âge représentent 71,25% des cas suspects.

L'âge moyen était de 18ans, ceci est du au fait que ces patientes étaient explorées dans le cadre d'une anomalie de la puberté ou d'un échec de la reproduction, ce qui constitue 72,97% du motif de demande d'un caryotype dans notre série.

Ces patientes présentaient, de façon isolée ou en association, une petite taille, impubérisme, aménorrhée et syndrome dysmorphique.

Nous avons constaté que la petite taille était significativement fréquente ($p=0,043$) chez les patientes âgées entre 13 à 20ans alors que dans la littérature ce symptôme est révélateur du diagnostic à l'enfance, reflétant ainsi le retard diagnostique dans notre contexte.

L'impubérisme quand à lui était plus présent chez les jeunes patientes de moins de 20ans ($p=0,002$).

4- Chez la femme en âge de procréation :

Le syndrome de Turner est évoqué lors d'un bilan d'infertilité, ou lors de fausses couches spontanées, rarement pour aménorrhée secondaire ou ménopause précoce.

A noter qu'à cet âge les dysmorphies sont très frustes voire inexistantes.

Dans notre série 40,54% des patientes turnériennes étaient entre 20 et 42ans (15 cas confirmés sur 27 cas suspects)

Ces patientes ont présenté pour la plupart d'entre elles, une aménorrhée associée à une petite taille.

Effectivement l'aménorrhée était significativement plus fréquente chez les sujets de plus de 20ans ($p=0,03$)

Nos résultats sont très différents voire même contrastant avec les données de la littérature occidentale, en particulier en ce qui concerne la période diagnostique.

En effet, dans ces pays le diagnostic est fait de manière très précoce (70% avant l'âge de 10 ans) ce qui permet une meilleure prise en charge.

Dans notre série, le diagnostic a été fait avant 2 ans dans 2,70% des cas seulement, et entre 2 et 13ans dans 10,81 % des cas. Alors que 40,54% de nos patientes turnériennes étaient diagnostiquées entre 20 et 42 ans des cas.

Ce retard diagnostique retentit sur la prise en charge de nos patientes et la qualité de leur vie.

C- 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:

1. Syndrome de Noonan [136]:

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.

2. Syndrome de Kabuki ou syndrome de Nikawa- kuroki [137]:

C'est l'association de retard mental et de malformations congénitales multiples décrit pour la première fois au JAPON.

Il est caractérisé par quatre manifestations cardinales :

- ✓ Face particulière rappelant les personnages du théâtre japonais.
- ✓ Anomalies dermatologiques.
- ✓ Retard mental.
- ✓ Déficit de croissance post-natal.

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

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

V- LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

A. Examens d'orientation :

1. La biologie :

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

L'élévation des gonadotrophines 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 14ans. [138].

La disparition de l'activité ovarienne est attestée par le syndrome anovulatoire (courbe thermique plate, progestérone plasmatique et prégnandiurie constamment basses) et par un taux d'œstradiol plasmatique chez les adolescentes turnériennes qui est très inférieur à celui des adolescentes normales [138-139].

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 [140].

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 [141]. 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. [142]

Selon, une autre étude l'AMH et l'inhibine A permettraient d'évaluer la réserve ovarienne, même en période prépubertaire chez les patientes atteintes de syndrome de Turner. [143]

Dans notre série, nous trouvons six patientes seulement chez qui les dosages des hormones gonadotrophiques étaient mentionnés (cas n°1, 45, 51, 59, 67, 80)

Dans ces six cas, le taux de ces hormones était augmenté, sauf que nous ne disposons pas de chiffres précis.

En effet, la plupart des malades auraient effectués ces dosages hormonaux mais les résultats ne sont pas notés dans leurs dossiers.

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 [144] (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 [144-145]. Des taux élevés de détection ovarienne bilatérale, et de volume ovarien normal, se rencontrent dans les formes mosaïques [144].

Dans notre série le compte rendu échographique a été noté pour 4 patientes :

Cas n°17 (18ans) : absence d'Organes génitaux internes

Cas n°35(18ans) : utérus réduit à des bandelettes.

Cas n°45 (24ans) : ovaires non perçus ; utérus hypoplasique.

Cas n°57(25ans) : absence d'échographie du corps utérin et des ovaires ; présence d'échographie vaginale.

Dans tous ces cas, nous notons donc une hypoplasie utérine manifeste.

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) [146].

La cœlioscopie n'a été pratiquée chez aucune patiente dans notre série.

4. La courbe de croissance [147]:

L'évaluation de la croissance est essentielle chez tous les enfants. Lorsque l'on mesure tous les enfants par classe d'âge, on détermine la moyenne de taille (50% des enfants sont au-dessus, et 50% sont en dessous), et l'intervalle de taille entre lequel on trouve 95% des enfants. La limite inférieure de cet intervalle se nomme - 2 déviations standards de la moyenne, la limite supérieure se nomme + 2 déviations standards de la moyenne. Entre -2 et + 2 déviations standards, on trouve 95% des enfants (ce sont les enfants de taille normale), au-dessous de - 2 déviations standards, on trouve 2,5% des enfants (ce sont les enfants de petite taille), et au-dessus de + 2 déviations standards, on trouve 2,5% des enfants (ce sont les enfants de grande taille).

Ceci permet d'identifier les enfants :

- dont la taille est petite en référence aux courbes de croissance de la population.
- dont la taille est petite en référence à la taille de ses parents.
- dont la vitesse de croissance n'est pas régulière : la taille ne se maintient pas sur une ligne de croissance stable.

La croissance normale dépend également de la taille des parents. Il est possible de déterminer la taille cible d'un enfant donnée par la formule suivante :

Taille cible corrigée = $[(\text{Taille père en cm} + \text{taille mère en cm})/2] - 6,5 \text{ cm}$
(chez la fille)

Ainsi, Cette courbe de croissance permettra de déterminer les filles qui ont un retard de croissance. Après élimination de causes évidentes, la réalisation d'un caryotype s'impose.

Elle permet également de suivre le traitement par l'hormone de croissance.

B. Examens de certitude:

1. La chromatine sexuelle:

La description de la chromatine sexuelle revient pour la 1^{ère} fois à Barr et Bertmann [5], 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.

Bien que le sexe chromatinien ne puisse pas remplacer un caryotype, il a un intérêt médical pratique.

a. Techniques:

La chromatine X est bien visible sur des frottis de peau, de la muqueuse buccale et vaginale, sur des coupes histologiques faites sur les organes des femmes. On la trouve aussi par la technique d'écrasement à l'Acétocarmin.

La technique la plus utilisée est celle du grattage de la muqueuse buccale:

- ✓ Les amas cellulaires sont étalés en une mince couche sur une lame porte-objet propre.
- ✓ Fixation au fixateur de Carnoy
- ✓ Après hydrolyse à l'acide chlorhydrique (HCL), les lames sont colorées au violet de crésyl ou au bleu de toluidine
- ✓ On rince à l'eau courante et on laisse sécher.

b. Résultats:

Bien qu'il s'agisse d'un examen de réalisation simple, la lecture des préparations est délicate et donne lieu à des interprétations erronées.

La chromatine sexuelle apparaît sous la forme d'un corpuscule bleu foncé accolé à la membrane nucléaire.

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

En effet, la chromatine sexuelle peut apporter beaucoup de renseignements, surtout dans le cadre des études épidémiologiques.

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

La recherche de la chromatine sexuelle de Barr a été réalisée chez 4 patientes seulement, car nous estimons que son apport est très faible en regard à celui du caryotype, elle était positive dans deux cas et négatives dans les deux autres :

Cas n°14 : chromatine de Barr négative (caryotype: 45, X)

Cas n°32 : chromatine de Barre positive (caryotype: 47, XXX/45, X)

Cas n°39 : chromatine de Barr négative (caryotype: 45, X)

Cas n°45 : chromatine de Barre positive (caryotype: 46, XX/45, X)

Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature.

2. La cytogénétique:

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

La cytogénétique est née au début du siècle, mais elle a attendu la cinquantaine pour connaître son premier succès lorsque TJIO et LEVAN précisèrent la formule chromosomique humaine à 46 chromosomes [148].

L'étude de la structure et des anomalies des chromosomes se fait grâce à un examen : **le caryotype**.

Le caryotype se définit comme étant l'ensemble des chromosomes classés d'un individu.

a. Techniques d'établissements du caryotype :

Le caryotype peut se faire sur deux types de cellules qui sont :

❖ ***Cellules à indice mitotique élevé à savoir:***

- ✓ Cellules cancéreuses (tumeurs solides).
- ✓ Cellules testiculaires (bilan de fertilité).
- ✓ Cellules de la moelle (hémopathie).
- ✓ Cellules du trophoblaste (diagnostic anténatal).

❖ ***Cellules à bas indice mitotique à savoir:***

- ✓ Lymphocytes sanguins (caryotype somatique)
- ✓ Fibroblastes (caryotype en post mortem).
- ✓ Cellules amniotiques (amniocentèse pour le diagnostic anténatal).

a.1 Caryotype sur lymphocytes sanguins:

C'est le plus utilisé, donne le caryotype pour l'ensemble des cellules somatiques :

- ✓ Prélèvement sanguin de 2 ml.
- ✓ Culture: quelques gouttes de sang dans un milieu de culture spécifique à 37°C, pendant 72 heures avec addition d'un mitogène.

- ✓ Blocage des mitoses à la métaphase par la colchicine.
- ✓ Eclatement des noyaux par choc hypotonique.
- ✓ Fixation et étalement sur lames.
- ✓ Coloration standard et marquage (banding) par différents procédés.
- ✓ Photographie au microscope et classement des chromosomes techniques classiques.
- ✓ Utilisation d'un cytoscan: microscope relié à un ordinateur, permettant d'observer, de saisir les mitoses et de classer les chromosomes.

Le marquage permet de donner une identité à chaque chromosome avec beaucoup de précision.

a.2 Caryotype sur amniocyte :

La même technique est utilisée (après prélèvement par écho guidage), du liquide amniotique aux 16^{ème} -17^{ème} semaines d'aménorrhées.

Il se fait dans le cadre du diagnostic prénatal et nécessite une culture plus délicate et plus longue.

Parmi les indications de l'amniocentèse on distingue:

- ✓ L'âge maternel avancé.
- ✓ La présence d'anomalies morphologiques évocatrices à l'échographie.
- ✓ Parents porteurs d'aberrations chromosomiques équilibrées.
- ✓ Naissance antérieure d'un enfant avec anomalie chromosomique.

a.3 Caryotype sur villosités choriales : Trophoblaste

- ✓ Prélèvement des villosités à la 10^{ème} semaine par voie trans-cervicale ou trans-abdominale [128].
- ✓ Observation directe sur lames des mitoses.
- ✓ Technique plus rapide et précoce pour le diagnostic anténatal, mais nécessite une grande expérience.

b. Résultats du caryotype:

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.

b.1 Les anomalies de nombre: on distingue la monosomie X homogène et les mosaïques.

❖ *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 la plus fréquente: 50% à 60% des cas [149].

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

Il s'agit le plus souvent de la perte du chromosome d'origine maternelle [150]. 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 28^{ème} semaine d'aménorrhée [151].

❖ *les mosaïques :*

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

La mosaïque la plus fréquente est 45, X/46, XX avec une fréquence de 36% [152] les proportions respectives des deux clones détermineraient en principe un phénotype intermédiaire entre la turnérienne et la fille normale.

Cependant il ne faut pas compter sur une telle corrélation car les pourcentages des cellules normales notés dans les tissus accessibles ne correspondant pas forcément à ceux des autres tissus.

Ainsi il est intéressant chez les turnériennes d'étudier un second tissu notamment les fibroblastes de la peau, et ceci à chaque fois qu'une discordance est observée entre le phénotype et le caryotype [153].

La découverte d'une mosaïque comprenant un chromosome Y est d'une grande importance, telle que 46XY/45X ou 46,XX/46,XY/45,X ou 47,XYY/46,XY/45,X, car ce type de mosaïques expose à un risque majeur de gonadoblastome [154].

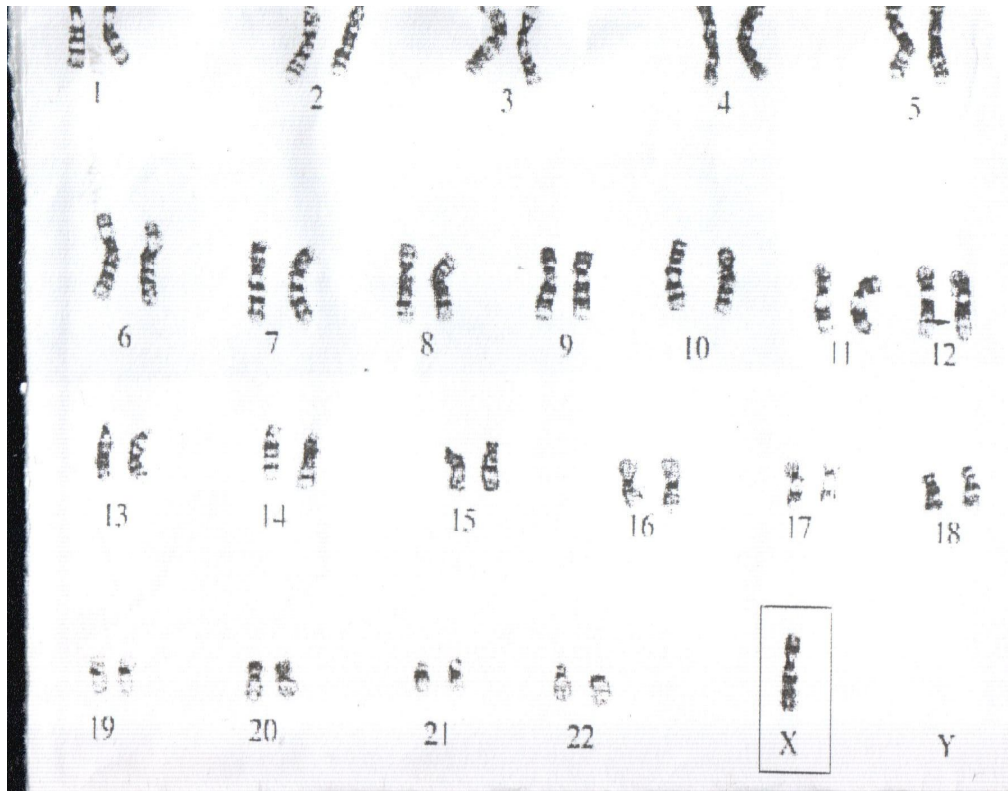


Figure 6 : caryotype typique (monosomie X) d'une patiente turnérienne de notre série [131].

b.2 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 $46,X,i(Xp \text{ ou } Xq)$ ou mosaïque soit $46,X,i(Xp \text{ ou } Xq)/45,X$.

✓ **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 hémotogène $46,X,r(X)$ est exceptionnel, on décrit des formes en mosaïque $46,X,r(X)/45,X$

❖ **Chromosome Y.**

b.3Résumé:

En somme, La fréquence du caryotype $45,X$ est classiquement de 50 à 60% des cas, mais si au lieu d'une dizaine de cellules, on en étudie une centaine par cytogénétique ou plusieurs milliers par biologie moléculaire, le pourcentage de mosaïque peut s'élever jusqu'à 65 %, chiffre qui serait encore supérieur si l'analyse portait sur d'autres tissus en plus des leucocytes, comme les fibroblastes cutanés et les bandelettes gonadiques, et si cette recherche était complétée par des techniques de cytogénétique moléculaire comme

l'hybridation in situ en fluorescence (FISH). Certains pensent même que la monosomie homogène 45, X serait létale, et qu'un certain degré de mosaïcisme serait nécessaire pour la survie, mais cela n'est pas démontré.

Les mosaïques comportant deux ou trois populations différentes sont le résultat d'une perte chromosomique après la formation du zygote, et sont une particularité du syndrome de Turner, alors que d'autres anomalies chromosomiques comme la trisomie 21 sont dues le plus souvent à une non-disjonction méiotique liée, entre autre, à l'âge maternel avancé. Il est important de souligner que l'âge des parents n'influence généralement pas le déterminisme du syndrome de Turner.

De nombreuses anomalies de structure d'un chromosome X, homogènes ou en mosaïque, sont rapportées à type de : délétion d'un bras court ou long, chromosome X en anneau, isochromosome pour le bras long, rarement une translocation X-autosome.

Ainsi le syndrome de Turner se distingue des autres anomalies des chromosomes sexuels, en particulier du syndrome de klinefelter, par une très grande variété caryotypique.

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

Tableau 7 : Répartition des différentes anomalies caryotypiques

Caryotype		Corps de BARR	Fréquence en %
Anomalies de nombre	<i>Monosomie 45,X :</i>	0	55
	<i>Mosaïques :</i>		
	46,XX/45,X	1	
	47,XXX/45,X	2	10
	47 ,XXX/46,XX/45,X	2	
Anomalies de Structure	<i>Chromosome X</i>	<i>Isochromosome de X</i>	
		46,X,i(Xq)	1
		46,X,i(Xp)/45,X	1
		47,i(Xq),i(Xq)/46,X,i(Xq)/45,X	2
		46,X,i(Xp)	1
	46,X,i(Xp)/45,X	1	
		<i>Délétion de X:</i>	
	46,X, del (Xp)	1	
	46,X, del (Xq)	1	
	46, X, del (Xp)/45,X	1	
	46,X, del(Xq)/45,X	1	
		<i>Anneau de X :</i>	
	46,X,r(X)/45,X	1	
		<i>Chromosome Y</i>	
46,XY	0		
46,XY/45,X	0		
47,XYY/45,X	0		
46,X,del(Yq)/45,X	0		
46,X,i(Yq)	0		

Dans notre série, la formule classique 45, X représente 51,35% des cas, se situant ainsi dans les chiffres avancés par la littérature qui sont de l'ordre de 50 à 60 %.

Cependant, le taux de la mosaïque est plus élevé dans notre série étant de l'ordre de 35,13% il dépasse de très loin le taux de 10 % retrouvé dans la littérature. Cette différence significative peut être en rapport avec le fait que les familles de ces patientes insistent sur la nécessité et l'intérêt de la consultation médicale car ils espèrent une amélioration de la qualité de vie de leurs filles qui sont presque normales phénotypiquement, contrairement aux formes mosaïques pures qui se manifestent par des signes cliniques très évident, avec parfois un retard mental profond.

Quant aux anomalies de structure du chromosome X, l'isochromosomie ainsi que la délétion de l'X représentent des taux respectifs de 16,20%, et de 2,70% qui sont nettement inférieures à ceux rapportés dans la littérature (20 % et 5% respectivement), tandis que les formes avec anneau de l'X représentent 5,40% ce taux concorde avec le taux de 5%, décrit dans la littérature.

A la fin de cette discussion, deux questions peuvent être posées :

- Les formes monosomiques pures le sont-elles vraiment?*
- Les formes non confirmées (caryotype 46, XX) ne sont pas des mosaïques confinées à certains organes ou tissus non explorés?*

3. 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 physiopathologie du syndrome de Turner.

Les techniques telles que la PCR, SOUTHERN BLOT ou encore l'hybridation In Situ 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, les études en biologie moléculaire révèlent dans 5-20% des cas un clone XY indétectable par cytogénétique [155] imposant ainsi l'induction d'une gonadectomie prophylactique.

En plus l'analyse moléculaire permet d'étudier l'origine parentale de l'X présent [156].

Elle permet aussi de localiser avec précision les différents gènes en cause dans le syndrome de Turner.

VI-PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

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 œstroprogestative, 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 meilleur observance thérapeutique.

A. Traitement par hormone de croissance :

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

Le journal officiel de 1997 [157-158] détermine les modalités thérapeutiques en France : la posologie est fixée à 0,25-0,35mg/Kg /semaine et la date de début du traitement est en fonction du retard statural de la patiente.

L'efficacité du traitement dépend principalement de :

- ✓ La précocité et de sa durée,
- ✓ La posologie utilisée,
- ✓ Retard de la maturation osseuse au début du traitement,
- ✓ Nombre d'injections hebdomadaires,
- ✓ Tailles parentales, de la taille de naissance,
- ✓ Age au début de la puberté
- ✓ La modalité du traitement œstrogénique (per os ou transcutané)
- ✓ Type d'anomalie de l'X.

On ne connaît pas l'influence respective de ces différents facteurs et leur intrication. Celui qui apparaît le plus important, après une quinzaine d'années de recul, est la dose de GH utilisée. En France la posologie varie dans d'étroites limites : traiter avec 0,7 ou 1 UI/kg/semaine n'apporte pas de gain appréciable. En revanche, une posologie plus forte de 1,4 à 2,1 UI/kg /semaine améliore le pronostic de taille, selon l'étude de JC Carel et al [161], la taille finale est de > 2 DS des cas contre 29% dans le groupe des filles recevant des doses conventionnelles de GH (correspondant à l'AMM).

L'ensemble des investigateurs insistent sur l'adaptation individuelle des doses de GH selon la réponse au traitement : certains sujets n'ont pas de vitesse de croissance de rattrapage lors de l'introduction de la GH. La plupart des séries montrent d'autre part, un effet d'épuisement du rythme statural après le rattrapage initial : c'est dire qu'il reste beaucoup à faire pour optimiser le traitement.

Par ailleurs 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 [159-160]. De plus un traitement précoce permet d'induire une puberté plus tôt.

Tableau 8: Effets de la durée du traitement sur la taille finale.

	Durée moins 4 ans	Durée plus de 4ans	P
Pronostic	143,5+/- 5,7	142,7+/- 5,0	Ns
Taille cible (cm)	159,6+/- 6,0	161,0+/- 5,7	Ns'
Taille adulte (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

A 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 artérielle et d'anomalies cardiovasculaires.

Comme tout traitement par l'hormone de croissance, le taux d'IGF-1 (Insulin growth Factor) doit être surveillé et la posologie diminuée si le taux d'IGF-1 devient supérieure à 2 Déviations Standards (DS) de croissance par rapport au taux habituel pour le même âge [162]. En effet, les conséquences à long terme de taux supra physiologiques d'IGF-1 sont encore mal connues.

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

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

Dans 117 cas, pour une dose moyenne d'hormone de croissance de 0,7 UI/kg/semaine, la taille finale est de $150,1 \pm 5,6$ cm dans la série française, soit un gain moyen de 8 cm par rapport à la taille finale moyenne spontanée rapportée par le même auteur [157].

Sur le tableau 9, sont indiquées les tailles finales dans d'autres séries étrangères. La plupart sauf au Japon, indiquent une taille finale avoisinant de 1 m 50 ce qui ramène la stature chez l'adulte à -2 Déviations Standards, limite inférieure de la population française normale.

Tableau 9 : Tailles finales chez les Turnériennes (d'après P. Rochiccioli et al) [157].

	N	Dose Hormone de croissance (UI/kg/sem)	Taille finale (cm)
Takano (Japon)	15	0,5	142,2±6,5
	15	1,0	144,3±3,9
Rosenfeld (Etats-Unis)	8	1,0	151,7±4,6
	34	1,0	151,6±5,6
Van den Broeck (Europe)	56	0,8	150,7±4,9
Massa (Hollande)	45	1,0	152,3±5,3
Rochiccioli (France)	117	0,74	150,1±5,6
Nilsson (Suède)	44	0,7	152,2±5,9
Haeusler (Autriche)	20	0,7	152,9±3,5
Pasquino (Italie)	18	1,0	147,6±7,3
Attanasio (Allemagne)	6	0,9	150,9±4,7
La série service d'endocrinologie CHU Ibn Sina	14	1.08	137,36±9,59

Dans l'étude du service d'endocrinologie la taille finale des patientes traitées était inférieure à la taille finale des autres séries ceci pourrait s'expliquer par :

- Soit que les patientes n'ont pas encore achevé leur traitement par hormone de croissance.*
- Soit qu'elles étaient perdues de vue.*

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

Cependant plusieurs questions restent actuellement sans réponses : quel est l'âge optimal pour commencer le traitement par hormone de croissance ? Quel est l'âge idéal pour induire la puberté ? L'association d'hormone de croissance à des faibles doses d'androgènes est-elle plus avantageuse que l'hormone de croissance seule ?

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

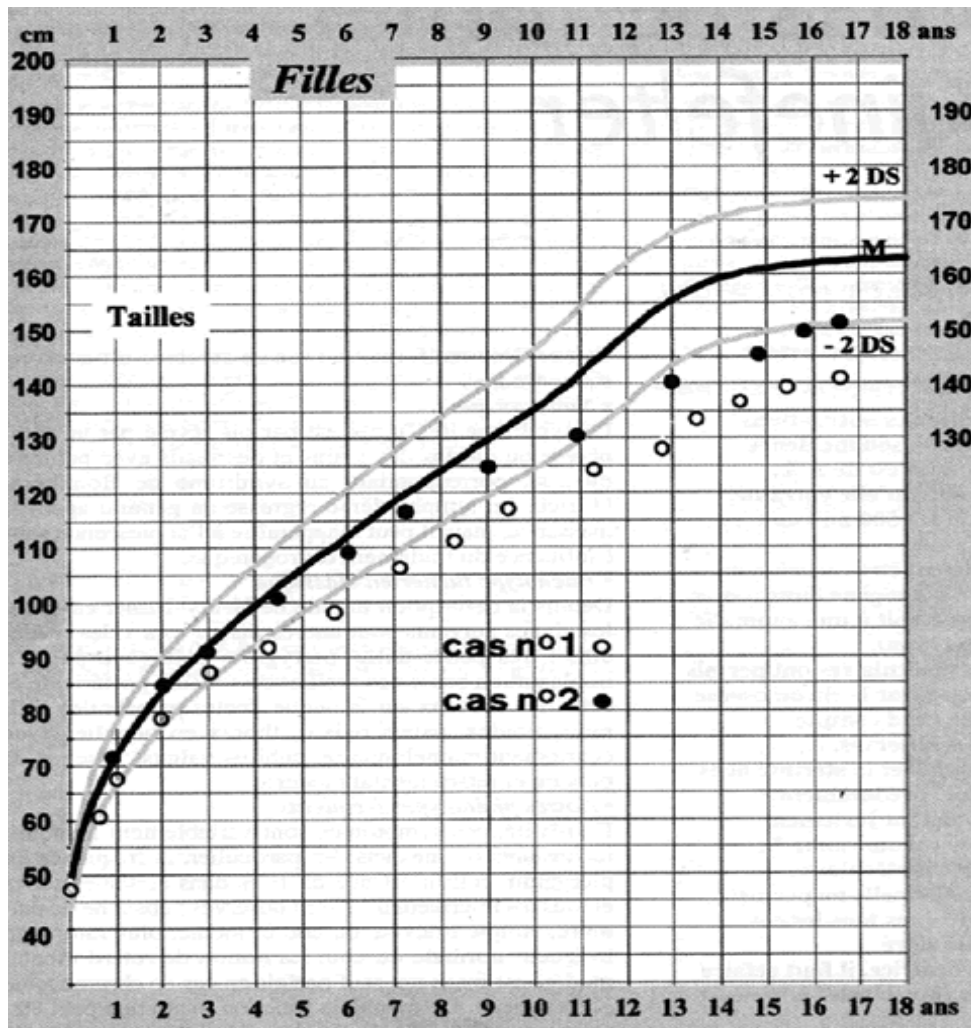


Figure 7 : Variabilité d'expression du retard de croissance dans le syndrome de Turner [157]

Cas N°1 : ces filles turnériennes ont une croissance normale jusqu'à l'âge de 11 ans où elles restent à la limite inférieure de la normale avec une taille finale autour de 1m 50.

Cas N°2 : ces filles se positionnent à la limite inférieure jusqu'à l'âge de 4 ans environ où elles débutent leur retard de croissance pour atteindre une taille finale autour de 1m40.

B. Traitement de l'insuffisance ovarienne :

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

De plus le traitement améliore l'estime de soi et l'insertion sociale [161]. Il prévient l'ostéoporose et la maladie cardiovasculaire.

Le principe du traitement est d'imiter la puberté physiologique quel que soit le mode d'administration (per os ou transdermique), la dose faible au début du traitement est augmentée progressivement jusqu'à une dose d'adulte après deux à trois ans de traitement [71, 69,72].

La date de début du traitement par les estrogènes reste encore controversée.

L'âge de début du traitement substitutif dépend de la vitesse de croissance et de l'âge osseux, il est important de noter que si le traitement par Hormone de croissance est débuté précocement (8 ans en moyenne) il est alors possible de débiter le traitement féminisant à l'âge de 12 ans sans perturber la taille finale [162,66].

Il est préférable d'utiliser les œstrogènes naturels par voie transdermique, percutanée ou per os, que les œstrogènes de synthèse [71,69]. Il est recommandé de débiter par de faibles doses ($1/10^{\text{ème}}$ des doses substitutives de l'adulte) soit 0,25 mg/jour de 17 β -œstradiol (un demi comprimé à 1mg un jour sur deux) 0,25 μg /jour d'œstradiol percutané ou 4 μg d'œstrogène transdermique ($1/6^{\text{ème}}$ le patch à 25 μg /jour à appliquer la nuit).

La dose est ensuite progressivement augmentée tous les six mois en fonction du résultat clinique sur le développement mammaire, la vitesse de croissance, et la maturation osseuse.

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

On a recours de préférence à la progestérone naturelle (DUPHASTON®, UTROGESTAN®), plutôt qu'aux progestatif de synthèse de type PREGNANE®.

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

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

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

Si des anomalies de la fonction hépatique (augmentation des transaminases, gamma Glutamyl-Transférase, hypertriglycéridémie) peuvent être observées lors des traitements prolongés, elles existent également lors de carence oestrogénique et peuvent s'améliorer sous traitement substitutif [164].

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

Le pourcentage tend à diminuer dans les enquêtes les plus récentes, les patientes étant mieux informées sur l'intérêt et l'importance du traitement hormonal substitutif. C'est chez les plus jeunes patientes que la prise du traitement est la plus irrégulière [117].

C- 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.

❖ 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 [118].

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 œstroprogestatifs 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.

❖ Procréation médicalement assistée

L'infertilité est un des problèmes majeurs rencontrés par les patientes adultes. Les grossesses naturelles sont très rares et, surtout, sont associées à une fréquence élevée de malformations et d'anomalies caryotypiques. La procréation médicalement assistée avec don d'ovocytes est réalisée avec un taux de grossesse évolutive de 30 à 50 %. Cette fréquence est probablement inférieure à celle observée dans les autres causes d'hypogonadisme, du fait d'anomalies utérines ou endométriales [165-166].

❖ 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 [167, 168]. 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 %)[167].

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 [169]. 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'hyposcousie, fréquente chez l'adulte [57].

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 oslérienne 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 [102] et à une fréquence accrue de l'hypertension artérielle. Ces facteurs de risque doivent être dépistés et pris en charge de façon appropriée.

Dépister et prendre en charge les pathologies tumorales associées au syndrome de Turner [170].

La survenue d'un gonadoblastome doit être prévenue par la gonadectomie chez les patientes ayant du matériel chromosomique dérivé du chromosome Y [171].

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 (annexe 1) et le suivi pédiatrique (annexe 2) et le suivi à l'âge adulte (annexe3) [172]

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

	Néonatal	< de 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 N+/- Turner	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
Anti corps anti TPO		A partir de 4ans	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, δGT			X	X	X
Anticorps anti glutaminase		A partir de 4 ans	X	X	X
Créatinine	Si malformation rénale	Si malformation ou HTA	Si malformation ou HTA	Si malformation ou HTA	Si malformation ou HTA

Cholestérol, triglycérides			A partir de 10 ans	X	X
Bilan de thrombophilie				Avant 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

Annexe 2 : 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	/6mois par 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 N+/- Turner	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

VII- CONSEIL GENETIQUE :

Le conseil génétique a-t-elle sa place dans le cadre du syndrome de Turner ?

En effet, 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 (par exemple une trisomie 21).

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

VIII- EVOLUTION

A) Survie des malades :

L'importance des manifestations somatiques réside dans le fait qu'elles peuvent entraîner la mort en période néonatale [173-174].

On estime que la mortalité est trois fois plus élevée chez les turnériennes avec des malformations congénitales [45], 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.

B) 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 [116].

C) Syndrome de Turner et grossesse [175] :

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, 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 [176].

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 fœto-pelvienne due à la petite taille [177].

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) [166].

Cette technique permet un taux de grossesse évolutive d'au moins 33% [178]. La réussite de celle-ci nécessite que l'utérus soit normalement développé, d'où l'importance d'un traitement œstroprogestatif 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 [179-180-181].

Nous n'avons aucune indication sur le devenir de nos patientes, leur profil psychologique et les cas de grossesses.

IX-APPROCHE PHYSIOPATHOLOGIQUE : [182]

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

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

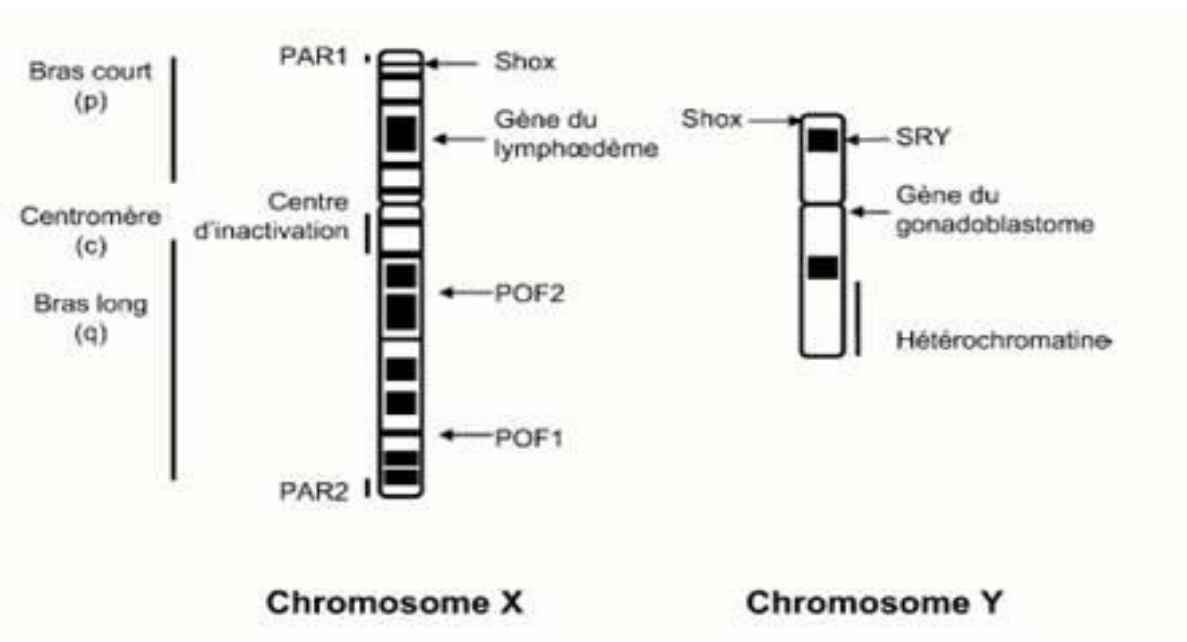


Figure 8: Chromosomes X et Y. PAR - régions pseudo-autosomales. Le gène *SHOX* est commun à l'X et à l'Y. *POF*- primaryovarian failure. *SRY* = testis-determining factor.

La perte de la partie distale de l'X entraîne une petite taille,[183] ainsi que des anomalies squelettiques typiques du syndrome de Turner liées à l'haplo insuffisance du gène SHOX située dans la région pseudo autosomale de l'X (Xp11-12) et de l'Y (Yp11).

Ce gène échappe normalement à l'inactivation de l'X est ses deux allèles doivent donc s'exprimer [184,185]. Il participe à la différenciation et à la maturation des chondrocytes [184] , et il joue ainsi un rôle prépondérant dans la croissance staturale.

Dans le syndrome de Turner, la perte d'un allèle du gène SHOX entraîne la réduction de 50% de son activité [185], ce qui explique le retard statural des patientes.

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.

Elsheikh et al a constaté une fréquence élevée de la petite taille en cas de monosomie et d'anomalies de structure. [186].

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

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

Selon Morgan, 30% des filles qui font un caryotype pour aménorrhée ont un syndrome de Turner [187].

Ainsi, il est recommandé de pratiquer systématiquement un caryotype constitutionnel chez toute fille qui présente un retard statural ou pubertaire inexpliqué [183,187] et également devant tout échec de la reproduction.

Le lymphœdème congénital serait lié à la région Xp11,4. Les malformations cardiaques et la coarctation de l'aorte sont plus fréquentes au cours de monosomie (45X).

Plusieurs études ont montré que le diagnostic de syndrome de Turner était fait précocement en cas de monosomie. Sybert et al [188] a mis en évidence que 25% des patientes mosaïques étaient diagnostiquées à l'âge adulte.

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

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

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

En fin le centre de l'inactivation de l'X se situe en Xq11,2.

Dans notre série, le diagnostic de syndrome de Turner a été fait à un âge précoce en cas de monosomie (14cas/19) et à l'âge adulte en cas de mosaïque (5cas/9).

On a aussi constaté que la petite taille était plus présente en cas de monosomie (14cas/27).

Enfin l'impubérisme était significativement plus fréquent en cas de monosomie ($p=0,05$).

Tableau 10: *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 lymphoedème.
-Perte du bras court du chromosome X.	-Surdité de perception et de conduction.
-Mosaïque :45X/46XY.	-Risque accru de gonadoblastome.
-Isochromosome Xq46,Xi(Xq).	-Risque accru d'hypothyroïdie, de maladies inflammatoires intestinales et d'atteintes autoimmunes.

X-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

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

La pauvreté des renseignements cliniques et des bilans paracliniques de nos patientes indique une prise en charge qui reste au deçà du strict minimum, et l'absence d'une approche multidisciplinaire de ce syndrome. Il reste beaucoup de choses à faire dans nos services, et la volonté doit être présente avant tout.

Dans l'ensemble des cas, le diagnostic a été posé tardivement, ce qui indique que nos enfants sont toujours mal suivis, donc le diagnostic devrait être posé le plus précocement possible (en anténatal de préférence)

Le syndrome de Turner a par ailleurs de nombreuses répercussions cliniques qu'il faut dépister, expliquer et traiter, de manière à améliorer la qualité de vie et de prévenir les complications. Il paraît très utile de proposer un calendrier de surveillance à l'âge adulte ainsi qu'un carnet de suivi, afin de les guider dans cette prise en charge.

Des recherches plus larges afin d'avoir un profil épidémiologique plus proche de la réalité sont nécessaires pour compléter le manque de données épidémiologiques propres à notre contexte.

La prise en charge du syndrome de Turner est multidisciplinaire, les intervenants du milieu médical sont à eux seuls insuffisants pour aider ces patientes à vivre dans de bonnes conditions, le rôle de la famille et de l'entourage reste très primordial, les associations des familles de patientes et des patientes elles-mêmes sont d'un secours pour comprendre ce syndrome et permettre à ces patientes de mieux vivre leur maladie.

Résumés

RESUME

TITRE : Hypogonadisme hypergonadotrophique à propos du syndrome de Turner :
Etude pratique et revue de la littérature.

MOTS-CLES : Syndrome de Turner – Caryotype – Infertilité-Aménorrhée primaire-
Petite taille – Impubérisme.

AUTEUR : Hasna AZIB.

Le syndrome de Turner est une anomalie chromosomique féminine intéressant 1/2500 naissances filles, et se définit par l'association d'un syndrome dysmorphique et malformatif dont les principaux éléments sont la petite taille et la dysgénésie gonadique, chez des sujets de phénotype féminin ayant une absence complète ou partielle d'un des deux chromosomes X, dans la totalité ou une partie des clones cellulaires.

Dans ce travail, nous rapportons dans une première partie, une étude de 37 dossiers de patientes atteintes de syndrome de Turner chez qui le diagnostic a été confirmé par la cytogénétique.

Le motif de consultation le plus fréquent était la petite taille dans 72,97 % des cas, l'âge de découverte se situait dans 45,94 % des cas entre 13 et 20 ans et la formule chromosomique classique de type 45, X l'emportait avec une prévalence de 51,35% des cas.

Nous avons discuté, dans une deuxième partie, nos résultats en les comparants aux données de la littérature.

ABSTRACT

TITLE: hypergonadotrophic Hypogonadism about Turner syndrome: Practical study and literature review

KEYWORDS: Turner syndrome –karyotype-Infertility-primary-amenorrhea-Small sized- prepubescent

AUTOR : Hasna AZIB

Turner syndrome is a female chromosomal abnormality which concerns 1/2500 girls at births, and is defined by the association of malformation and dysmorphic syndrome in which the principal elements are the small sized and gonadic digenesis, in female phenotype subjects with a complete or partial absence of one of the two X chromosomes in all or part of the cell clones.

In this work we report in the first part, a study of 37 cases of patients with turner syndrome in which the diagnosis was confirmed by cytogenetic.

The small sized element was the most frequently consulted case with 72,97%, the discovery age was within 45,94% of cases between 13 and 20 years and the classic chromosome formula 45,X prevailed with a prevalence of 51.35%.

We discussed in the second part, our results comparing them with the literature data.

ملخص

العنوان: ضمور وظيفة المناسل المصاحب لارتفاع نشاط الغدة النخامية في متلازمة تورنر:

(دراسة حالات سريرية مع استعراض الأدبيات)

الكلمات الرئيسية: -متلازمة تورنر - النمط الجيني - عقم - قامة صغيرة- انعدام البلوغ.

من طرف: حسناء عزيز.

إن المتلازمة تورنر هي عبارة عن خلل صبغي أنثوي يحدث بمعدل يناهز ولادة واحدة لكل 2500 أنثى حديثة الولادة ويعرف بكونه اجتماع لمتلازمة تشوه البنية وتشوه الشكل ومن أهم عناصر هذه المتلازمة نجد قصر القامة و خلل في تكون الغدد التناسلية عند الأشخاص ذوي النمط الظاهري الأنثوي والذين يفتقدون كليا أو جزئيا لأحد الصبغين X في مجمل أو بعض النسائل الخلوية .

تطرقنا في الجزء الأول من هذا البحث إلى دراسة 37 ملفا لمريضات مصابات بمتلازمة تورنر حيث تم تأكيد التشخيص لديهن بناء على معطيات الدراسة الخلوية الجينية .

وقد شكل قصر القامة الدافع الأبرز لعيادة الطبيب و ذلك في % 72,97 من الحالات , أما سن الاكتشاف فيقع ، في % 45,94 من الحالات , بين 13 و 20 سنة أما الصيغة الصبغوية التقليدية من نوع X,45 فقد احتلت الصدارة بمعدل % 51,35 من الحالات .

أما الجزء الثاني من البحث فقد خصصناه لمناقشة النتائج المحصل عليها وذلك بمقارنتها مع المعطيات المتوفرة في الأدبيات الطبية .

Bibliographie

- [1] **TURNER H.H**
A syndrome of infertilitisme, congenital webbed neck and cubitus valgus
endocrinology 23, 566, 1938
- [2] **ALBRIGHT(F), SMITH(PH) ET FRASER R**
A syndrome characterised by primary ovarian insufficiency and decreased stature
Amer j med sci 1942,204,625
- [3] **VARNEY. R.R , KENYON AP, KOCH F.C**
An association of short stature, retarded sexual development and high urinary
gonadotrophines titers in women
J clin endocrino 1943, 144-150
- [4] **WILKINS L, FLEICHMAN W**
Ovarian agenesis, pathology association clinical symptoms and bearing on theories
of sex differentiation
J clin endocrino 1944,4, 357
- [5] **BARR E.T, BERTRAM EG**
A morphological distinction between neurons of the male and female, and the
behavior of nucleolar satellite during accelerated nucleo premature
1949, 163, 676.
- [6] **POLANI . P.E**
Turner syndrome and allied conditions
Brit , med bull 1961,17,200-205
- [7] **FORD C. JNES KW 1959**
A sex chromosomal anomaly in case of gonadal dysgenesis (ts)
Lancet 1, 711-713
- [8] **HAMERTON JL, 1971**
Huma cytogenetic clinical cytogenetics Vol 11 New York, academic prow, 373-436

[9] GROUCHY J, 1974

Clinical cytogenetic in the cell nuclear,
Vol 5, New York academic press 65-112

[10] THE EPIDEMIOLOGY OF TURNER'S SYNDROME

International congress series 1298 (2006) 139-145

[11] NIELSON. J, WOHLERT M. GRAVHOLT CH, SEVEND

Chromosome abnormalities found among 34.910 newborn children: incidence study
in arthus Denmark
Hum. Genet. 1991,87:81-3

[11'] GRAVHOLT CH, SEVEND

Prenatal and post natal prevalence of Turner's syndrome a registry study
BMJ 1996,312:16-21

[12] AMIEL A, KIDRATI I

Are all phenotypically-normal turner's syndrome fetuses mosaics
Prenatal diagnosis 1996, Sep 16(9) 791-795

[13] LORDA-SANCHEZ I, BINKERT F, MAECHLER M.

Molecular study of 45,X conceptuses: correlation with clinical findings.
Am J Med Genet 1992;42:487-90.

[14] KEBERL DD, MC GILLIVRY B, SYBER VP

Prenatal diagnosis of 45,X/46,XX mosaicism and 45,X implication for postnatal
outcome.
Am J Hum Genet. 1995 sep, 57(3) 661-666

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

Phenotype, ovarian function, and growth in patients with 45,X/47, XXX turner
mosaicism, implications for prenatal counseling and oestrogen therapy at puberty .
J pediatr. 2001 Nov 139(5) 724-728

- [16] **HUANG B, THANGAVELU M, BHATT S, J SANDLINC, WANG S**
Prenatal diagnosis of 45,X and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and prenatal diagnosis
2002 feb. 22(2) 105-110
- [17] **GILBERT B , YARDINC, BRIAULT S**
Prenatal diagnosis of female monozygotic twin's discordance for Turner syndrome : implications for prenatal genetic counseling
Prenatal dig 2002 Aug 22(8) 697-702
- [18] **BERNASIMS , LARIZAAD**
Turner's syndrome in Italy: familial characteristics, neonatal data, standards for birth weight and for high weight from infancy to adulthood.
Acta paediatrica 1945; 83 292-298
- [19] **CAROTHERS AD, DEMEY R.**
A collaborative study of the aetiology of Turner syndrome.
Ann hum. Genet. 1980 43 355-368
- [20] **CARLSEN E, KEIDING N.**
Evidence for decreasing quality of semen during post 50 years.
BMJ 1992 305, 609-13
- [21] **KEIDING N, CARLSEN E.**
Failing sperm quality.
BMJ 1994, 309-331
- [22] **BOUNOUA (HERVE)**
Le syndrome de Turner à la Réunion: aspects génétiques, cliniques et sociaux d'une population adulte et pédiatrique

- [23] **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
- [24] **BATTIN J.**
Actualité du syndrome de Turner.
Arch pediatrie. 1996 ;3 :588-97
- [25] **PARVIN M, ROCHE E, COSTIGAN C, HOEY HM.**
Treatment outcome in Turner syndrome.
Ir. Med J. 2004 jan ; 97(1) : 12,14-15
- [26] **MORICHON- DELVALLEZ**
Syndrome de Turner 2000.
Encyclopedie orphanet avril 2002
- [27] **ROCHICCILOLO P, TAUBER. M.T, 1995**
Syndrome de Turner : croissance spontanée, traitement par l'hormone de croissance.
- [28] **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.
- [29] **AUDA MP, CINTRA ML, PUZZI MB, VIANNA D, VAVALCATI**
Scalop lesions in Turner Syndrome : results of lymphodema ?
Clin dysmorph 2004 Jul 13 (3) 1-168.
- [30] **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.

[31] 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.

[32] 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.

[33] DAVID L.

Le syndrome de Turner et de Klinefelter diagnostic.

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

[34] BRIARD ML ET MORICHON DEL VALLEZ N.

Anomalies chromosomiques,

Encyclopedie Med ch. (elsevier-paris)

Pediatrie 4-002-t-30 1997.

[35] 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.

[36] SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE CHU IBN SINA

Photo d'une Turnérienne (thèse N°1632008)

[37] 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

[38] LOWESTON EJ , KIM KH, GLICK SA

Turner's syndrome in dermatology J Am. acad. dermatol. 2004 may 50(5) 767-776

[39] COUTANT R, VOINOT C, LIMAL JM.

Puberty in girls with Turner syndrome
Arch. Pediatr. 2004 Jun; 11(6): 557-558

[40] MORIMOTO ET AL.

Hearing loss in tsJ. Pediatric 2006, 149 :697-701.

[41] LIPPE B

Turner syndrome. Endocrinol. Metab. Clin. North ann 1991; 20: 121-52

[42] MONNEY C, PESCIA G, ADDOR M-C.

Le syndrome de Turner.
Schweiz Med Wochenschr 2000; 130:1339-43

[43] LOSCALZO ML, VAN PL, HO. VB, BAKALOV VK, ROSING DR, et AL.

Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome.
Pediatrics. 2005 Mar. 115(3)732-735.

[44] SURERUS E, HUGGON IC, ALLAN LD.

Turner's syndrome in fetale life.
Ultrasound Obstet. Gynecol. 2003 Sep, 22(3):264-267

[45] 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.

[46] GRAVHOLT CH.

Turner syndrome in adulthood.
Horm Res, 2005, 64 Suppl 2: 86-93.

[47] SYBERT VP.

The adult patient with Turner syndrome. In: K Albertsson-Wikland, M Ranke. Turner syndrome in a life-span perspective : research and clinical aspects. Amsterdam, Elsevier, 1995 : 202-218.

[48] 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

[49] SHULMANN CC, GLANAPOULS X.

Les malformations rénales de la dysgénésie gonadique.
Archives de pédiatrie : 1980 21 ; 387-390.

[50] COUTANT, C VOINOT, JM LIMAL

Table ronde : puberté des filles présentant un syndrome de Turner .
Archives de pédiatrie 11 (2004) 555-558.

[51] BILGE I, KAYSERILI H, EMRE S,

Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children.
Pediater Nephrol 14:1111–1114

[52] SEANG RP,

Recommandations for the diagnosis and management of Turner syndrome
(5th international symposium)
J clin. Endocrinol. Metab 1986, 3061-3069

[53] SAENGER P, NUSSBAM H, LIPPE B

Ophthalmological and ontological problems in Turner's syndrome.
International congress series 1298,2006 p 49-57

[54] R.J. GORLIN

Classical chromosome disorders, in: J.J. Yunis (Ed.), *New Chromosome Syndromes*, Academic Press, New York, 1997, pp. 59–117.

[55] HULTCRANTZ M, SYLVAN L .

Turner's syndrome and hearing disorders in women aged 16-34
.Hear res. 1997 Jan; 103(1-2):69-47

[56] C.E. HAMELIN, G. ANGLIN, CHARMIAN A. QUIGLEY, et al.,

Genomin imprinting in Turner Syndrome: Effect on response to growth hormone and on risk of sensorineural hearing loss,
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, [doi:10.1210/jc.2006-0490](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0490).

[57] SCULERATI N, ODDOUX C, CLAYTO, CM, LIM JW, OSTER H.

Hearing loss in Turner syndrome
Laryngoscope. 1996 Aug; 106 (8): 992-997

[58] HULTCRANTZ M., SYLVEN L., BORG E. 1994.

Ear and hearing problems in 44 middle-aged women with Turner's syndrome.
Hear Res 76 : 127-132.

[59] OSTBERG JE, BECKMAN A, CADGE B, CONWAY GS.

Oestrogen deficiency and growth hormone treatment in childhood are not associated with hearing in adults with Turner syndrome.
Horm Res, 2004, 62:

[60] OGATA T, MUROYA K, MATSUO N, SHINOHARA O, YORIFUJI T, et al.

Turner syndrome and Xp deletions : clinical and molecular v studies in 47 patients
J clin. Endocrino. Metab. 2001; 86(11): 5498-5508

[61] LUBIN M.B, GRUBER HE

Skeletal abnormalities in the turner syndrome.

Marcel Dekker, 1990:281-300

[62] VLADIMIR K, JOANNE FOODIM, CAROLYN A

Bone mineral density and fractures in turner syndrome

international congress series 1298(2006) 160-167

[63] CAROLYN A, VLADIMIR K,

Investigation of cardiac status and bone mineral density in Turner's syndrome

Growth hormone and IGF research 16(2006)s 103-108

[64] SYKES K.S., NEELY E.K. 1997.

Long term outcome of height, bone density, and body composition in Turner's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Metab* 4 : 100-107.

[65] GARDEN A.S., DIVER M.J., FRASER W.D. 1996.

Undiagnosed morbidity in adult women with Turner's syndrome.

Clin Endocrinol 45 : 589-593

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

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

J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1936–41.

[67] NAERAA R.W, ET AL. 1991.

Skeletal size and bone mineral content in Turner's syndrome : relation to karyotype, estrogen treatment, physical fitness, and bone turnover.

Calcif Tissue Int 49 : 77-8.

[68] SYLVEN L., HAGENFELDT K., RINGERTZ H. 1995.

Bone mineral density in middle-aged women with Turner's syndrome.

Eur J Endocrinol 132 : 47-52

- [69] **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;86:3038–44.

- [70] **STEPAN J.J., MUSILOVA J., PACOVSKY V. 1989.**

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

J Bone Miner Res. 4 : 193-198.

- [71] **PIIPPO S, LENKO H, KAINULAINEN P, SIPIL I.**

Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3241–7.

- [72] **SAENGER P, WIKLAND KA, CONWAY GS, DAVENPORT M, GRAVHOLT**

CH, ET AL

Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

- [73] **DAVIES M.C., GULEKLI B., JACOBS H.S. 1995.**

Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhoea.

Clin Endocrinol 43 : 741-746.

- [74] **NEELY E.K., MARCUS R., ROSENFELD R.G., BACHRACH L.K. 1993.**

Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic.

J Clin Endocrinol Metab 76 : 861-866.

- [75] **VIGNOT E., GARNERO P., DELMAS P.D. 1997.**

Évaluation de l'ostéoporose : mesure de la masse osseuse et marqueurs biochimiques.

[76] CHIOVATOL, LARIZZA D ET AL.

Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with TS
Eur j Endocrinol 1996, 134 :568-575.

[77] LIVIDAS S, XEKOUKI P, FOUKA F.

2005 Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome:a long-term follow-up
Study and brief literature review. Thyroid 15:1061–1066

[78] EI-MANSOURY M, BRYMAN I, BERNTORP K,

Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of a five-year follow-up.
J Clin Endocrinol Metab 90:2131–2135

[79] RADETTI G, MAZZANTI L, PAGANINI C, et al.

Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's
syndrome.

The Italian Study Group for Turner's Syndrome. Acta Paediatr 1995;84:909–12.

[80] 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.

[81] FRANZESE A, DE FILIPO G, ARGENZIANO A, SALERMO MC

Turner syndrome and insulin dependent diabetes mellitus.

Arch. Pediatr. 1994 aug, 1(8)727-729

[82] STENBERG AE, SYLVEN L, MAGNUSSON CG,

Immunological parameters in girls with Turner Syndrome.

J Negat Results Biomed 2004;3:6.

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

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

[84] CHOI IK, KIM DH, KIM HS

The abnormalities of carbohydrate metabolism in Turner syndrome: analysis of risk factors associated with impaired glucose tolerance.

Euro pediatr.2005, jull; 164(7):442-7. Epub 2005 apr 23

[85] HOOK EB ET WARBURTON D.

The distribution of chromosomal genotypes associated with its live birth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with X abnormalities or mosaicism .

Hum. Genet. 1983,64:24-27

[86] MILKKIEWICZ P, HEALTHCOTE J,

Can turner syndrome teach us about the pathogenic of chronic cholestasis?

Hepatology 2004,40,1226-8

[87] ROULOT D, DEGOTT C, CHAZUNILLERE O, O BERT

Vascular involvement of liver in Turner's syndrome.

Hepatology 2004,39,239-47

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

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

Am J Med Genet A 2004; 15:16–20.

[89] ROULOT D ET AL.

Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome.

Hepatology, 2004, 39: 101-151.

[90] ELSHEIKH M, WASS JA, CONWAY GS.

Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome--the association with karyotype.

Clin Endocrinol (Oxf), 2001, 55: 223-226.

[91] GRAVHOLT CH, NAERAA RW , FISKER S, CHRISTIANSEN JS.

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

J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82: 2570-2577.

[92] GUTTMANN H, WEINER Z, NIKOLSKI E ET AL.

Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Ts.

Clin Endo. (Oxf), 2001, 54: 159-164.

[93] CONWAY GS.

Considerations for transition from paediatric to adult endocrinology : women with Turner's syndrome Growth Horm IGF Res 2004 ; 14 : S77-S84. syndrome in a life-span perspective : research and clinical aspects.

Amsterdam, Elsevier, 1995 : 202-218.

[94] ELSHEIKH M, DUNGER DB, CONWAY GS,

Wass JAH. Turner's syndrome in adulthood.

Endocrinol Rev 2002; 23:120-40.

[95] L. MAZZANTI, RW NAERAA

Autoimmune disease in Turner syndrome.

International congress serie 1298(2006) p 42-48.

[96] BONAMICO M, PASQUINO AM, MARIANI P, ET AL.

Prevalence and clinical picture of Celiac disease in Ts.

J Clin Endocrinol Metab.2002, 87 :5495-5498.

[97] SKLAR CA.

Growth hormone treatment: cancer risk.

Horm Res 2004 **62** (suppl 3): 30–34.

[98] KHANDWALA HM, McCUTCHEON IE, FLYVBJERG A.

The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth.

Endocr Rev 2000; **21**: 215–44.

[99] KONRADSEN B., NIELSEN J. 1993.

Follow up study of 69 Turner women. In : Hibi I., Takano K., eds. Basic and clinical approach to Turner's syndrome. Amsterdam : Elsevier, 177-183.

[100] MANOLA KN ET AL.

Leukaemia's associated with Turner syndrome : report of 3 cases and review of the literature. *Leukemias res.* 2007, doi 10.1016/j.leukres.2007.06.04

[101] 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

[102] 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

[103] DUARTE BALDIN A ,SIVIERO-MIACHON ,FABBRI T .

Turner syndrome and metabolic derangements :another example of fetal programming.

[104] 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.

[105] D.G.M MURPHY ET AL.

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

Lancet 342(1993) 1197-1200

[106] A.L REISS ET AL.

The effects of X monosomy on brain development of amygdale and orbito frontal cortex and fear recognition in humans brain 126 (2003) 2431-2446

[107] C RAE ET AL.

Enlarged temporal bones in turner syndrome and X chromosome effects.

Cereb. Cortex 14(2004) 156-164

[108] S.R KESLER ET AL.

Effects of X chromosome and X linked imprinting on superior temporal gyrus morphology in ts Boil.

Psychiatry 54(2003) 636-646

[109] 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 Genet1994 ; 55 : 497-504.

[110] SYBERT VP.

The adult patient with Turner syndrome. In Albertsson-Wickland K, Ranke M, eds Turner syndrome in a life span perspective : research annd clinical aspects. Amsterdam : Elsevier, 1995 : 205-218.

[111] ROSS JL, STEFANATOS G, ROELTGREN D, KUSCHNER H, CUTLER GB.

Ullrich-TS : neurodevelopmental changes from child-hood through adolescenc
Am JMed Genet 1995; 58:74-82

[112] SKUSE DH, JAMES RS, BISHOP DVM, ET AL.

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

Nature 1997 ; 387 : 705-708.

[113] AGAT.

Association des Groupes Amitié Turner. www.agat.turner.org.

[114] DOWNEY J.I., EHRHARDT A.A. 1990.

The long-term behavior of patients with Turner's syndrome : an update. In :
Rosenfield R.G., Grumbach M.M., eds. Turner's syndrome. New York : Marcel
Dekker, 483-493.

[115] HOLL R.W., KUNZE D., ETZRODT H., TELLER W., HEINZE E. 1994.

Turner syndrome : final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial
status in 25 adult patients.

Eur J Pediatr. 153 : 11-16.

[116] TOUBLANC JE, THIBAUD E, LECOINTRE CL

Socio-psycho-affective outcome in Turner syndrome.

Horm res 1995 ; 44,1-2(abstract).

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

Le devenir des adolescentes turnériennes. Arch Fr Pediatr 50 : 463-467.

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

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

[119] PELZ L., KOBSCHELL H., LUBCKE U.G., KRUGER G., HINKEL G.K 1991.

Long-term follow-up in females with Ullrich-Turner's syndrome.

Clin Genet 40 : 1-5.

[120] SYLVEN L., MAGNUSSON C., HAGENFELDT K., VON SCHOULTZ B. 1993.

Life with Turner's syndrome a psychosocial report from 22 middle-aged women.

Acta Endocrinol129 : 188

[121] PAVLIDIS K., MCCAULEY E., SYBERT V.P. 1995.

Psychosocial and sexual functioning in women with Turner's syndrome.

Clin Genet 47 : 85-89.

[122] RICKERT V.I., HASSED S.J., HENDON A.E., CUNNIFF C. 1996.

The effects of peer ridicule on depression and self-image among adolescent females with Turner's syndrome.

J Adolesc Health 19 : 34-38.

[123] BLUM K, KAMBICH MP

Maternal genetic disease and pregnancy.

Clin prenatal 1997 jun 24(2) 451-465

[124] MAZZANTIL, NIZZOLI G, TASSINARI D BERGAMACHI

Spontaneous growth and pubertal development in ts with different karyotyps.

Acta pediatric 1994 83; 289-304

[125] BROUSSIN B,

Syndrome de Turner les signes échographiques.

Médecine fœtale échographique en gynécologie 1998 ; 38 : 15-19

[126] MELISSA L, LOSCALZO, CAROLYN A, BARBERA BIESECKER

Issues in prenatal counseling and diagnosis in ts .

International congress series 1298(2006) 26-29

[127] MORICHON, DELVALLEZ

Syndrome de Turner. Encyclopedie Orphanet avril 2002

[128] EISENBERG B, WAPNER RJ,

Clinical procedures in prenatal diagnosis.

Best pract res clin obstet. 2002 oct 16(5) 611-627

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

Scallop lesions in ts : results of lymphedema?

Clin dysmorph 2004 jull 13(3) 177-189

[130] VAN DER PUTTE SC

Lymphatic malformation in human fetuses a study of fetuses with Turner's syndrome or status bonnevie-ultrich

[131] PASQUINO AM, PASSERIF F, PUCARDILI I, SEGNI M, MUNICHI

Spontaneous pubertal development in ts.

J Clin endocrion metab. 1997 82; 1810-03

[132] VOINOT C,

Appréciation du développement mammaire et utérin dans le syndrome de turner :etude de l'influence du caryotype et des maladies d'induction pubertaire.

Mémoire , université d'Angers 2003

[133] GRAVHOLT CH, JULI S, NAERAA , RW, HANSEN J

Morbidity in turner syndrome.

J clin. Epidemiol. 1998 feb 51(2) 147-158

[134] HREINSSON G, OTALA M, FRIDSTROM M, et al.

Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome.

J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3618-23.

[135]COUTANT R, VOINOT C.

Puberté des filles présentant un syndrome de turner .

Archives de pédiatrie (2004)

[136] TARGLIA ET AL.

Ptpn 11 mutation in human disease.

Am J hum genet. 2006; 78; 279-290

[137] MUSTAPHA TEKIN ET AL.

Nikawa kuoki syndrome with congenital sensorineural deafness evidence.

International journal of pediatric otolaryngology vol. 70 issue 5 may 2006 p 885-889

[138] 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

[139] LIMAL JM

Syndrome de turner et de klinefelter :diagnostic

Revue du praticien 200, 50p1011-1017

[140] 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.

[141] MATARAZZO P, LARA R, ARTESANI L ET AL.

« Sonographic appearance of ovaries and gonadotrophine secretion as pronostic tools of spontaneous puberty in girls with TS »

J. Clin. Endocrinol. Metab, 1995 : 8, 267-274.

[142] 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

[143] RADHIKA.P,OKSANA.I,KUTLUK.O

Markers of ovarian reserve in young girls with Turner's syndrome

(Fertil Steril_2010;94:1557-9. _2010 by American Society for Reproductive Medicine.)

[144] 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

[145] HABER HP, RANKE MB,

Pelvic ultrasonography in Turner syndrome : standards age related findings in defferents karyotypes

J pediatri. 1997 jul 131(1pt) 135-40

[146] DAVID VM, LAURA S.

Diagnostic précoce du syndrome de Turner .

Schweiz med wochenschr 200, 130 : 13339-43

[147] COURBE DE CROISSANCE DE LA FILLE

Image de <http://www.med.univ-angers.fr/discipline/pediatric/Endoped0306/Le%20retard%20de%20croissance.htm>

[148] LONGO LD

Classic pages in obstetrics and gynecology the chromosome number in man.
Hereditas vol. 42p 1-6, 1959

[149] GICQUEL C, CABROL S, ET AL.

Molecular diagnosis of turner's syndrome.
J Med genet. 1992; 29; 547-51

[150] ZINN AR, PAGE DC, FISHER EM

Turner syndrome : case of the missing sex chromosome
.Trends genet. 1993 mar 9(3):90-3

[151] GIOVANNUCI UZIELLI ML, FAILLE M, BIONDI C.

From chromosome and genes to the discovery of turner syndrome secrets hibi
takano k eds and clinical approach to turner syndrome
Amsterdam Elsevier 1993:27-32

[152] FERNANDEZ R, MENDEZ J, PASARO E.

Turner syndrome a study of chromosome mosaicism.
Hum. Genet. 1996 jul 98(1) 29-35

[153] BATTIN J

Turner syndrome and mosaicism Bull acad.
Natl med. 2003, 187(2) 359-67 368-70

[154] CANTO P, KOFMAN ALFAROS, JIMENEZ AL, SODERLUND D ET AL.

Gonadoblastome in Turner syndrome
Cancer genet. Cytogenetic2004 apr 1; 150(1) 70-72

[155] DONAGHEC, ROBERTS A, MANN K, OGILVIE CM.

Development and targeted application of a rapid qf pcr test for sex chromosome imbalance Prenatal diagnosis 2003 March ,23(3) 201-10

[156] TSEZO A ,HADJIATHANASIOU CN ET al

Molecular genetics of turner syndrome correlation with clinical phenotype and response to growth hormone therapy. Clin genet 1999 dec; 56(6):441-6

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

Syndrome de Turner. Croissance spontanée et après traitement par l'hormone de croissance. Ibidem, p.57-64.

[158] 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.

[159] 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.

[160] STEPHURE D.

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

J Clin Endocrinol Metab2005; 90:3360–6.

- [161] CAREL JC, ECOSSE E, BASTIE-SIGEAC I, CABROL S, 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
- [162] VAN PAREREN YK, DE MUINCK KEISER-SCHRAMA SM, STIJNEN T**
Otten 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.
- [163] HAUTE AUTORITE DE LA SANTE FRANCAISE :**
Syndrome de Turner Protocole national de diagnostic et de soins Jan2008 Courbe de croissance www.has-sante.fr
- [164] 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.
- [165] KHASTGIR G., ABDALLA H., THOMAS A., KOREA L., LATARCHE L., 1997.** Ovocyte donation in TS: an analysis of the factors affecting the outcome.
Hum Reprod 12 : 279-285.
- [166] YARON Y., OCHSHORN Y., AMIT A., YOVEL I., KOGOSOWKI A., 1996.** Patients with Turner's syndrome may have an inherent endometrial abnormality affecting receptivity in ovocyte donation. Fertil Steril 65 : 1249-1252.
- [167] CHIOVATOL, LARIZZA D ET AL.**
Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's Syndrome .
Eur j Endocrinol 1996, 134 :568

- [168] 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.
- [169] VANDER SHEREN, LODEWYCK M.**
Autoimmunity problems In Turner Syndrome.
Amsterdam Elsevier 1995 :267-272..
- [170] HASLE H., OLSEN J.H., NIELSEN J., HANSEN J., FRIEDRICH U., 1996.**
Occurrence of cancer in women with Turner's syndrome. *Br J Cancer*73 : 1156-1159.
- [171] SAENGER P.**
1996. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 23 : 1749-1754.
- [172] HAUTE AUTORITE DE LA SANTE FRANCAISE**
Syndrome de Turner Protocole national de diagnostic et de soins Janvier 2008
Recommandations p 43-47 www.has-sante.fr
- [173] SURERUS E, HUGGON IC, ALLAN LD.**
Turner's Syndrome in foetal life.
Ultrasound Obstet Gynecol 2003 Sep ; 22(3) :264-267.
- [174] BAGUETTE JP, DOUICHIN S, PIERRE H, ROSSIGNOL AM, DOST M**
Structural and functional abnormalities of large arterie in the TS Heart.
2005 nov 91(11) 1442-6 epub 2005 Mar 10.
- [175] LIVIDAS S, XEKOUKI P, VOUTETAKIS , DACOU-VOUTETAKIS C.**
Spontaneous pregnancy and birth of anormal femel from a women with Turner Syndrome and elevated gonadotropin Fertile steril. 2005 Mar ; 83(3) : 769-72
- [176] GUERQUIN B.**
Turner's syndrome and pregnancy. A case report *Rev fr Gynecol Obstet.* 1993 May ; 88(5) :342-4.

[177]CASADO DE FRIAS E,

Past and present perspectives of Turner syndrome. An acad. Nac. Med. (Madrid)
2003; 120(3):451-65

[178] ELIZABETH MC CAULY, VIRGINA SYBERT

Social and development of girls and women with TS
International congress series 1298 (2006) 93-99

[179] SALHA O, SHARMAV, DADA T, NUGENT D, RUTHERFORD AJ, ET AL.

The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy.
Hum Reprod 1999;14:2268–73.

[180] ABIR R, FISCH B, NAHUM R, ORVIETO R, NITKE S, BEN RAFAEL Z.

Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects.
Hum Reprod 2001;7:603–10.

[181] HREINSSON JG, OTALA M, FRIDSTROM M, LUNDQVIST M, ET AL.

Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome.
J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3618–23

[182]CABROL S.

Syndrome de Turner. Encyclopedie orphaned fev. 2007

[183] BONDY C, BAENA N, BAKALOV VK, et al.

Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner syndrome study group. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:10–25.

[184] BIASHKE RJ, RAPPOLD G.

The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. Curr Opin Genet Dev
2006;16:233–9.

[185] RAPPOLD GA, FUKAMI M, NIELSER B, et al.

Deletions of the homeobox gene SHOX are an important cause of growth failure in children with short stature. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1402–6.

[186] ELSHEIKH M, DUNGER B, CONWAY S.

Turner syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002;23:120–40.

[187] MORGAN T.

Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007;76:405–10.

[188] SYBERT VP.

Phenotypic effects of mosaicism for a 47XXXcell line in Turner syndrome. *J Med Genet* 2002;39:217–21.

REFERENCES ICONOGRAPHIQUES

A: worms.zoology.wisc.edu

B: thetech.org/genetics/images.jpg

C: learn.genetics.utah.edu

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 عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر 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 اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

**ظهور وظيفية المناسل المصاحب لارتفاع نشاط الغدة النخامية
بصدد متلازمة تورنر
(دراسة تطبيقية مع استعراض الأدبيات)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: حسناء عزيب

المزدادة في: 24 يناير 1986 بالدار البيضاء

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة تورنر - نمط وراثي - عقم - قامة قصيرة - انعدام البلوغ.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: لعياشي شبروي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

مشرف

السيد: عمر الشقيري

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة

السيدة: غزلان بلمدوب

أستاذة في أمراض الغدد

أعضاء

السيدة: أمينة لخضر

أستاذة في طب النساء والتوليد