



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 127/15

CYTOGÉNÉTIQUE DU SYNDROME DE TURNER

(A propos de 20 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/06/2015

PAR

Mr.ESSABOUNI NABIL

Né le 06 Septembre 1988 à MIDAR NADOR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Syndrome de Turner - Caryotype - Infertilité - Petite taille - Impubérisme

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....PRESIDENT

Professeur de Pédiatrie

M. OULDIM KARIMRAPPORTEUR

Professeur agrégé de Génétique

Mme. ABOURAZZAK SANA.....

Professeur agrégé de Pédiatrie

Mme. BENMILOUD SARRA.....

Professeur agrégé de Pédiatrie

} JUGES

PLAN

INTRODUCTION.....	3
ETUDE DES DOSSIERS.....	5
I. MATERIELS ET METHODES	6
II. RESULTATS	13
DISCUSSION	23
I. DEFINITION	24
II. HISTORIQUE	25
III. EPIDEMIOLOGIE	26
IV. DESCRIPTION CLINIQUE.....	27
V. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	64
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	75
VII. EVOLUTION	86
VIII. CONSEILGENETIQUE	87
IX. PRONOSTIC	88
CONCLUSION	89
RESUME	91
BIBLIOGRAPHIE	95

INTRODUCTION

Le syndrome de Turner est une affection génétique 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 oestroprogestatifs, le vécu et l'image en soi perçus 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 20 cas qui ont été adressés au laboratoire de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fes 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.

PREMIERE PARTIE

ÉTUDE DE DOSSIERS

MATERIEL ET METHODES

Dans ce travail nous rapportons une étude rétrospective , ayant intéressé 20 patientes présentant un syndrome de Turner , adressées au Laboratoire de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fes, par nos collègues exerçant aussi bien dans le secteur Privé que Publique pour l'élaboration d'un caryotype permettant de confirmer le diagnostic de Syndrome de Turner.

La fiche d'exploitation comprend :

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

I-Identité :

- ☒Nom :
- ☒Prénom :
- ☒Origine :
- ☒Age : par année
- ☒Etat matrimonial : 1 – Marié 0–Non marié
- ☒Assurance : 1–assuré 0–non assuré

II-Motif de consultation :

- 1–Retard staturo–pondéral
- 2–Retard pubertaire
- 3–Bilan de stérilité
- 4–Aménorrhée
- 5–Ambiguïté sexuelle
- 6–Dysmorphie
- 7–Suspicion de trouble de différenciation sexuelle
- 8–Syndrome polymalformatif
- 9–Hypogonadisme
- 10–Retard psychomoteur

IV-Clinique :

- ☒Retard staturo–pondéral : 1–Oui 0–Non
- ☒Dysmorphie : 1–Oui 0–Non
- ☒ Si oui, type de dysmorphie :
 - 1–thorax large
 - 2–scoliose
 - 3–cou court
 - 4–jambe court
 - 5–pterygion colli
 - 6–ptosis paupière

- 7-epicantus
 - 8-oreille bas implantée
 - 9-cheveux bas implantés
 - 10-micrognathisme
 - 11-mamelon écarté
 - 12-palais ogival
 - 13-visage triangulaire
 - 14-hypertelorisme
 - 15-oreilles décollées
 - 16-Nez en prise de courant
 - 17-rétraction bitemporale
 - 18-strabisme
 - 19-bouche en chapeau de gendarme
 - 20-malformation buccodentaire
 - 21-front bombant
 - 22-mamelon hypoplasique
 - 23-fente palatine
 - 24-genu recurvatum
 - 25-philtrum mal dessiné
 - 26-doigt en baguette de tambour
 - 27-bradydactylie
 - 28-cubitus valgus
 - 29-megalocornée avec cornée dystrophique et œdémateuse
- ⌘ Retard âge osseux : 1-oui 0-Non
- ⌘ Atteinte d'organe : 1-Oui 0-Non
- ⌘ Si oui, type d'atteinte d'organe :
- 1-cardiaque
 - 2-rénal
 - 3-ORL
 - 4-Ophtalmologique
 - 5-Dermatologique
 - 6-Neurologique
 - 7-génital
- ⌘ Troubles endocriniens : 1-Oui 0-Non
- ⌘ Si oui, type de troubles endocriniens :
- 1-Diabète
 - 2-Hypothyroïdie
 - 3-Thyrotoxicose

- 4-Obésité
5-Hyperandrogénie
- ☒ Retard psychomoteur : 1-Oui 0-Non
☒ Retard mental : 1-Oui 0-Non
☒ Retard pubertaire : 1-Oui 0-Non
☒ Impubérisme : 1-Oui 0-Non
☒ Aménorrhée : 1-Oui 0-Non
☒ Caractères sexuels secondaire : 1-Développés 2-Non Développés
☒ Règles 1-régulières 0-irrégulières
☒ Infertilité : 1-Oui 0-Non
☒ Gestité : 1-Oui 0-Non
☒ Parité : 1-Oui 0-Non
☒ Troubles socio-émotionnels : 1-Oui 0-Non
- V-**ATCDs** : 1-sporadique 2-familial
- VI-**Consanguinité** : 1-cansanguin 0-non consanguin
- VII-**Paraclinique** :
- 1 / **Bilan biologique** :
- ☒ FSH : 1- Valeur basse 2-valeur normale 4-valeur élevée
☒ LH : 1- Valeur basse 2-valeur normale 4-valeur élevée
☒ Prolactine : 1- Valeur basse 2-valeur normale 4-valeur élevée
- 2 / **Imagerie** :
- A/**Echographie pelvienne** :
- 1-visualisation de l'utérus
2-visualisation des ovaires.
3-presence de structures rappelant l'utérus
4-absence de structures évoquant l'utérus
5-absence de visualisation d'ovaires
6-ovaires hypoplasiques
7-uterus hypoplasique
8-aspect d'un vagin
- B/**IRM pelvienne** :
- 1-présence de structure rappelant l'utérus
2-présence de structures rappelant les ovaires
3-absence de structure rappelant l'utérus
4-absence de structures rappelant les ovaires
- VIII-**Caryotype** :
- ☒ **Techniques utilisées** : RHG
- ☒ **Résultat** :
- 1- 46,XY sans anomalie

- 2- 46, XX sans anomalie
- 3- 45, X (monosomie)
- 4- 45, X/ 46, XX (en mosaïque)
- 5- 46, X (isochromosome)
- 6- 46, XY/46, XX (chimérisme)
- 7- 45, X/46, XY (dysgénésie gonadique mixte)
- 8- 45, X avec translocation entre X et Y
- 9- 46, X, der(X) t(X, X) (pter, pter)

IX-Cytogénétique :

⌘ **Sonde(s) utilisée(s)**: Vysis SRY Prob LSI SRY Spectrum orange CEPX Spectrum green

⌘ **Résultat :**

- 1- présence du chromosome Y
- 2- absence du chromosome Y

X-Biologie moléculaire :

⌘ **SRY PCRMULTIPLEX:**

- 1- absence du gene SRY
- 2- présence du gene SRY

Tableau récapitulatif :

Nom et prénom	A.A	E.H	R.I	B.Z	B.C	H.L	L.N	K.A	H.K	Z.R	C.K	E.H *	E.H	B.R	Z.S	Z.O	I.I	K.I	E.Z	L.I
Age(ans)	35	24	30	05	32	17	15	01	12	05	06	10	20	18	17	13	11	30	04	15
Origine	taza	fes	fes	Tnt	ChaOuen	fes	ND	fes	taza	Errachidia	fes	fes	fes	fes	fes	Oujda	fes	fes	tnt	Oujda
Etat matrimonial	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Assurance	0	1	ND	1	0	1	ND	1	0	1	0	1	ND	1	1	1	1	0	ND	1
Motif de consultation	7	4	4	10	7	1	1	1	1	1	1	1	4	4	1	7	7	4	1	1
ATCDs	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Consanguinité	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
RSP	1	1	ND	ND	ND	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Dysmorphie	1	1	1	0	ND	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
Type de dysmorphie	9+ 21+ 25+ 10+ 14+ 26+ 27	13 + 5	3 + 5	ND	ND	11	13	14 + 15 + 16 + 17 + 18 + 19	13 + 9 + 11	20 + 11	15 + 14 + 7+ 21 + 11 + 05	15 + 14 + 7+ 21 + 11 + 05	13 + 11 + ND 9+ 3	22	1	5 + 8 + 9	11 + ND + 9	11 + 13 + 14		
Retard âge osseux	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	1	ND	1	ND
Atteinte d'organe	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	ND	ND	1	ND	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Type d'att D'organe	4+5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1+ 3	ND	ND	1	ND	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Troubles endocriniens	ND	ND	1	ND	ND	ND	1	ND	ND	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	ND

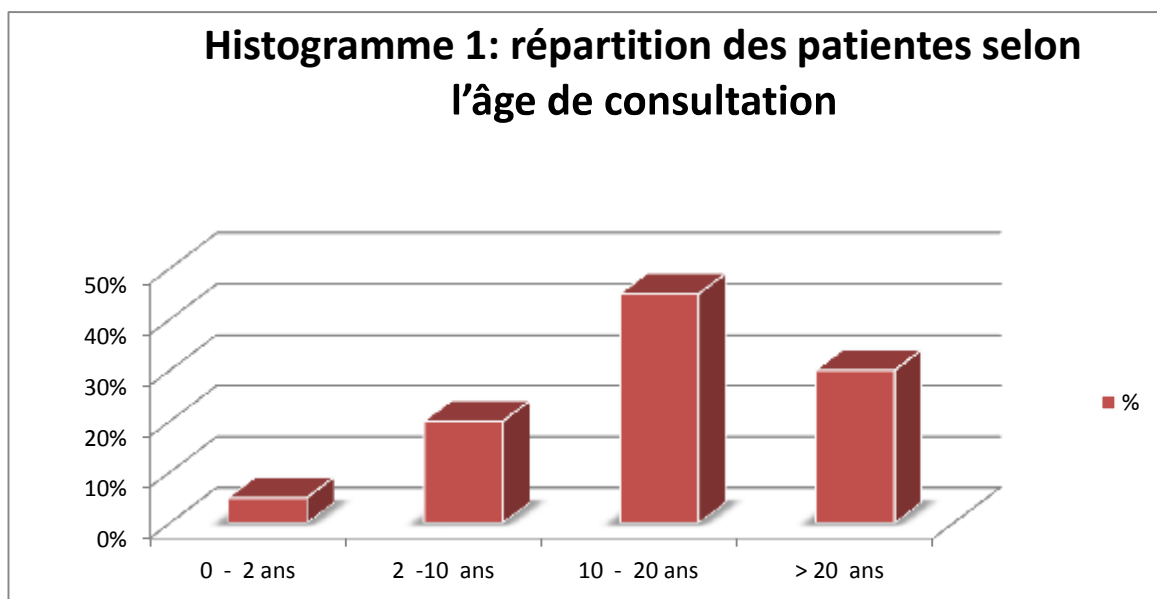
RESULTATS

Notre série d'étude comporte 20 cas, diagnostiqués comme étant turnériennes après la réalisation des caryotypes.

1. Age de consultation :

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

	0 - 2 ans	2 -10 ans	10 - 20 ans	> 20 ans
Nombre	1	4	9	6
%	5%	20%	45%	30%



L'âge de nos patientes, chez qui le diagnostic de syndrome de Turner a été confirmé varie entre 1 an et 35ans avec une moyenne d'âge de 16 ans et comprend ainsi les différentes tranches d'âge allant de la période de l'enfance jusqu'à l'âge adulte en passant par la période de la puberté.

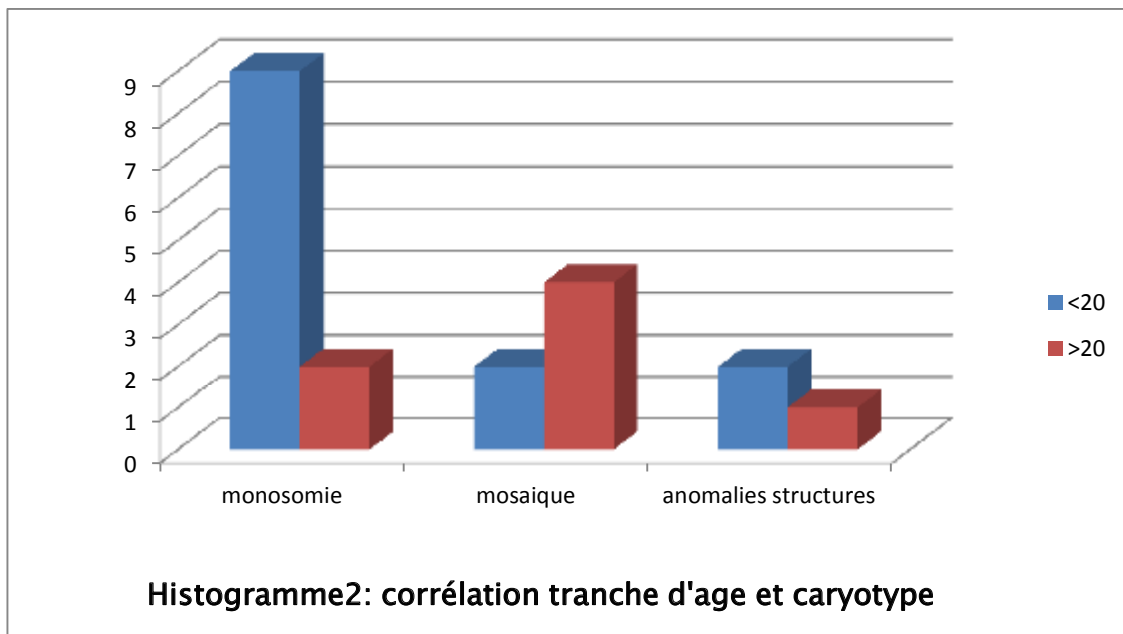
Dans la majorité des cas c'est à dire 45% le diagnostic du syndrome deTurner a été confirmé entre l'âge de 10à 20ans, ce qui correspond à la période pubertaire

durant laquelle se posent les problèmes d'aménorrhée et de petite taille, alors que chez les nourrissons et les enfants de moins de 10ans, ce diagnostic a été établi dans 20%

Par ailleurs, 30% des patientes turnériennes ont été diagnostiquées 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:

		Génétique		
		monosomie	mosaïque	anomalies structures
Age	<20	9	2	1
	>20	2	4	2



On constate que le syndrome de Turner a été diagnostiqué à un âge tardif au-delà de 20ans en cas de mosaïque (4cas/6)

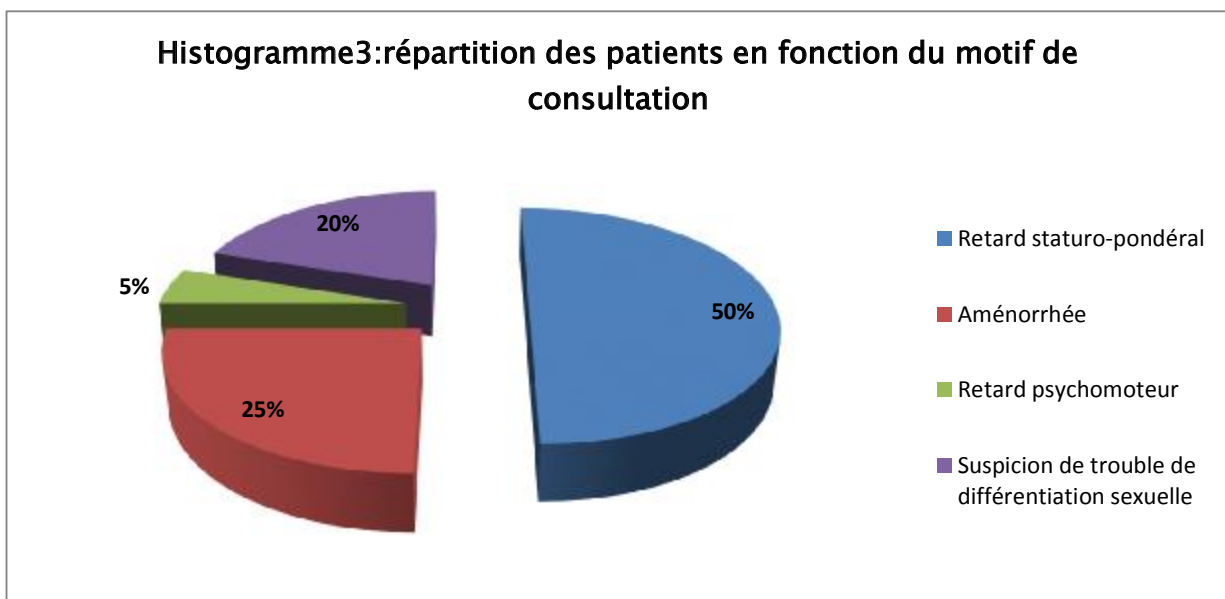
Par contre ce diagnostic a été fait à un stade précoce <20 ans en cas de monosomie. (9cas/11) et d'anomalies de structure (2cas/3)

En effet la moyenne d'âge pour les monosomies est de 14.36 ans vs 20 ans pour les mosaïques et 14 ans pour les anomalies de structures

3. Motif de consultation :

Tableau 3 : répartition des patientes en fonction du motif de consultation

Motif de consultation	Nombre	%
Retard staturo-pondéral	10	50%
Aménorrhée	05	25%
Retard psychomoteur	01	5%
Suspicion de trouble de différenciation sexuelle	04	20%



Le retard de croissance staturo-pondérale est le motif de consultation le plus fréquent rencontrée chez 10 patientes, soit 50 % mais nous n'avons malheureusement aucune donnée concernant les chiffres de taille.

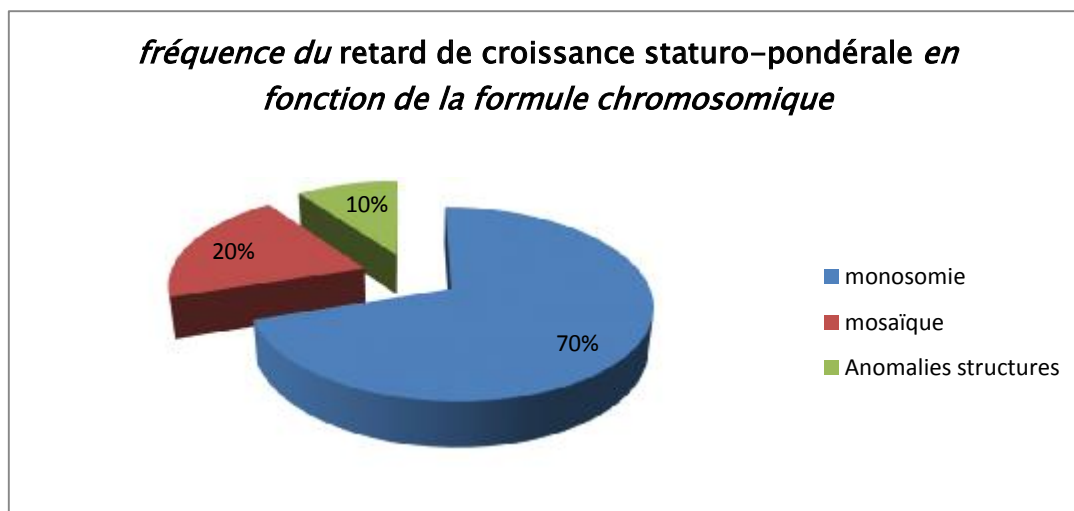
Dans notre série, 05 patientes consultent pour une aménorrhée. C'est un symptôme très important ayant une fréquence de 25%.

Suivie de Suspicion de trouble de différenciation sexuelle soit 20%,

le retard psychomoteur est également un signe d'appel assez important, puisqu'il était présents chez 5% de nos patientes.

Il faut noter aussi que ces signes sont le plus souvent associés chez la même patiente.

Aucune corrélation avec le caryotype n'a été notée mais on a constaté que la petite taille était plus présente en cas de monosomie (7 cas comparé à 2 cas dans le mosaïque et 1 cas dans les anomalies de structures)



4. Les antécédents :

Une consanguinité est retrouvée chez 3 patientes soit 15 %.

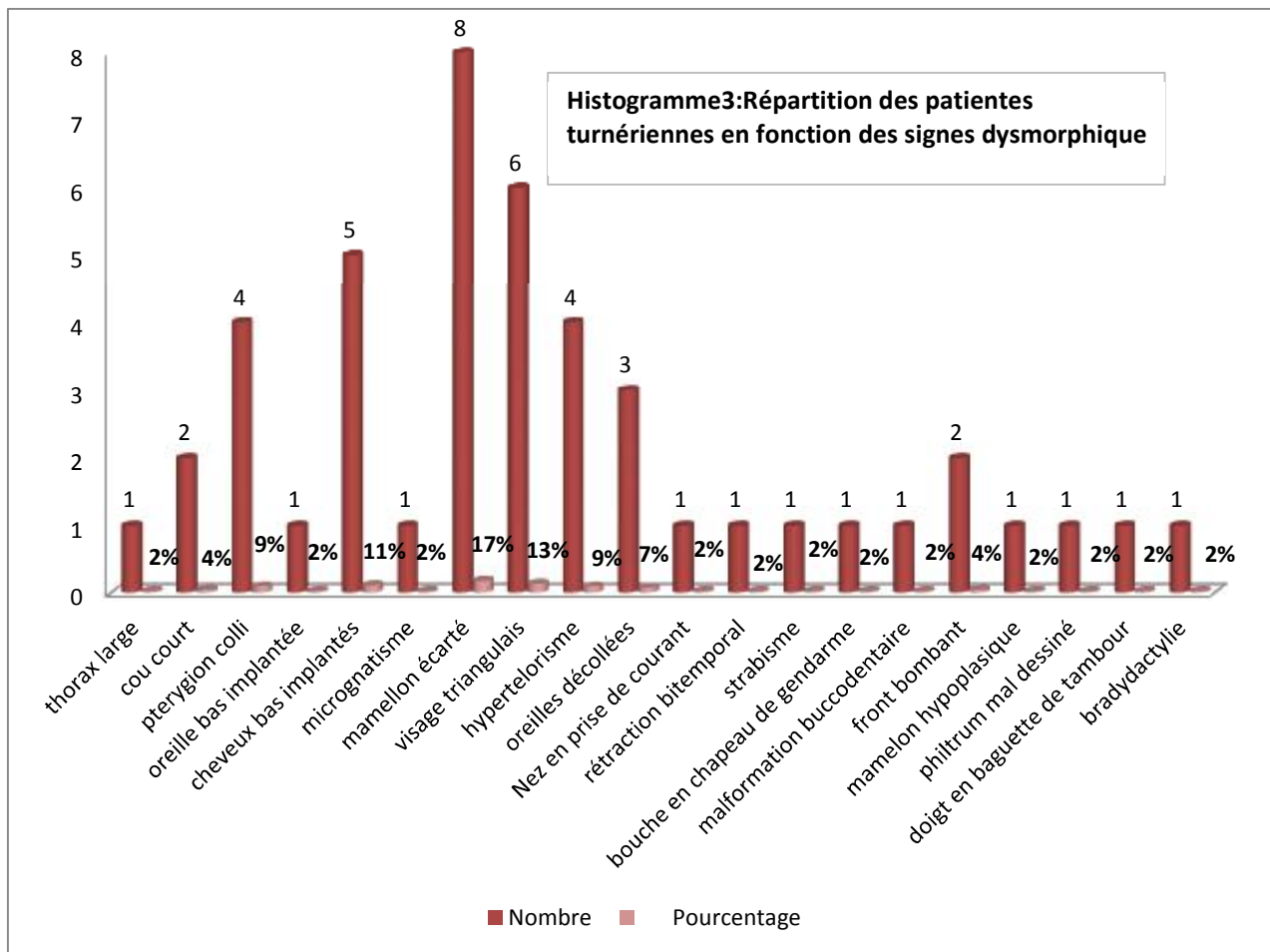
La forme sporadique représente 100% des cas .

5. Les signes cliniques :

a) Le syndrome dysmorphique :

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

Signes dysmorphique	Nombre	Pourcentage
Thorax large	1	2%
Cou court	2	4%
Pterygion colli	4	9%
Oreille bas implantée	1	2%
Cheveux bas implantés	5	11%
Micrognatisme	1	2%
Mamellon écarté	8	17%
Visage triangulaire	6	13%
Hypertelorisme	4	9%
Oreilles décollées	3	7%
Nez en prise de courant	1	2%
Rétraction bitemporal	1	2%
Strabisme	1	2%
Bouche en chapeau de gendarme	1	2%
Malformation buccodentaire	1	2%
Front bombant	2	4%
Mamelon hypoplasique	1	2%
Philtrum mal dessiné	1	2%
Doigt en baguette de tambour	1	2%
Bradydactylie	1	2%



Les signes dysmorphiques remarquablement présents chez nos patientes turnériennes sont l'écartement des mamelons chez 17% des cas, le visage triangulaire chez 13% des filles, les cheveux bas implantés chez 11%, le ptyregium colli et l'hypertelorisme chez 9%, les oreilles décollées chez 7% des filles, le cou court et le front bombant chez 4%, le thorax large, l'oreille basse implantée, le micrognathisme, le nez en prise de courant, la rétraction bitemporale, le strabisme, la bouche en chapeau de gendarme, la malformation buccodentaire, les mamelons hypoplasiques, le philtrum mal dessiné, les doigts en baguette de tambour, et en fin la brachydactylie chez 2% des patientes.

b) Les signes pubertaires :

Dans notre travail, Parmi les 20 patientes turnériennes l'impubérisme représente 30% des cas.

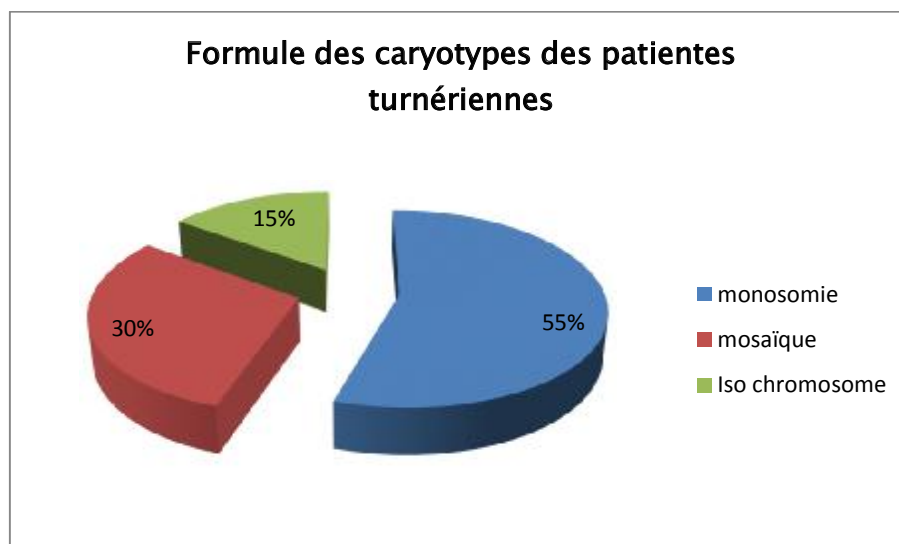
Un retard pubertaire est constaté chez 5 de nos patientes soit 25 % des cas, avec 1 cas (5%) de développement pubertaire spontané associé à une fertilité, une gestité et une parité positive

6 . Les examens complémentaires :

a) Formule des caryotypes des patientes turnériennes :

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

Formule		Nombre	Pourcentage
Monosomie	45,X	11	55%
Mosaïque	45,X / 46,XX	6	30%
Iso chromosome	46,X,i(Xq)	3	15%



Parmi ces 20 cas confirmés de syndrome de Turner, 11 patientes présentaient une formule chromosomique typique du syndrome (Monosomie 45,X), soit une fréquence de 55%.

Six patientes présentaient une formule chromosomique en mosaïque, soit une fréquence de 30% de l'ensemble des cas.

trois patientes présentaient un iso-chromosome , ce qui correspond à une fréquence de 15 %.

b) les dosages hormonaux :

-L'axe gonadotrope :

6 patientes ont bénéficié d'un dosage des gonadotrophines, avec un taux de FSH toujours augmenté. et un taux de LH normal chez une patiente et augmenté chez le reste

c) Bilan radiologique :

* L'échographie pelvienne :

Dans notre étude l'échographie pelvienne a été effectuée chez 08 patientes, elle a objectivé une visualisation des ovaires dans 25 % des cas, un uterus hypoplasique+ des ovaires hypoplasiques dans 37.5% , une absence de visualisation d'ovaires et l'absence de structures évoquant l'utérus dans 37.5% des cas

6. les pathologies associées

Pathologie +Type		Nombre	Pourcentage
cardiaque		2	20%
ORL		2	20%
ophtalmologique		1	10%
dermatologique		1	10%
Endocrinologique:	-Diabète	1	10%
	-Obésité	1	10%
	-Hyperandrogénie	2	20%

DEUXIEME PARTIE : DISCUSSION ET COMMENTAIRES

I. DEFINITION

Le syndrome de Turner (ST) est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, affectant 1/2 500 nouveau-nés de sexe féminin. Il associe de manière quasi constante un retard statural et une insuffisance ovarienne avec infertilité. Les autres anomalies sont inconstantes : particularités morphologiques d'intensité variable, malformations associées ainsi qu'un risque accru de maladies acquises ultérieures. Les patientes peuvent parfois présenter des difficultés dans certains apprentissages bien que les performances cognitives soient globalement satisfaisantes. Le diagnostic de certitude est établi après la réalisation d'un caryotype qui retrouve une monosomie 45,X dans environ 50 % des cas, les autres formes étant constituées essentiellement par des formes en mosaïque (45,X/46,XX, etc.) et plus rarement par des anomalies de structure du chromosome X.

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 (45, X/46,XX) 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 Fleischmann [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.

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 10ème semaine de grossesse découvre des chiffres très élevés, 392 pour 100 000 comparativement à une prévalence de 176 pour 100 000 découvertes lors d'amniocentèse (16ème semaine de grossesse), sur ces chiffres il n'y a que 31% des grossesses qui arrivent à terme, d'où la grande mortalité de ce syndrome dont un pic se situe à la 13ème 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 45,X. [13]

Cependant, il n'y aucune mention concernant l'influence de l'âge paternel, bien que certaines études ont montré que la qualité du sperme serait un facteur de risque surtout pour les sujets âgés [20, 21]

IV. DESCRIPTION CLINIQUE :

On insiste actuellement sur la variabilité du phénotype turnérien et sur la nécessité d'une prise en charge précoce, tant pour les formes classiques qu'atypiques. Le diagnostic est classiquement évoqué devant la conjonction de traits dysmorphiques, d'une petite taille, d'une dysgénésie gonadique et d'un lymphoedème. Mais l'expression clinique peut être extrêmement variable, et même réduite à un retard de croissance. Il en résulte trop souvent encore une reconnaissance tardive avec des conséquences psycho-sociales.

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) :

Le retard de croissance du syndrome de Turner débute pendant la vie intrautérine (45%), persiste pendant l'enfance en s'aggravant à la puberté par défaut du pic de croissance pubertaire. Ainsi la taille adulte des femmes adultes non traitées par hormone de croissance est environ 20 cm inférieure à celle des femmes de la même origine géographique.

Enfin, la croissance se prolonge pendant quelques années (souvent jusqu'à 21 ans), mais à un rythme très faible dû à la lente progression de l'âge osseux et à la fermeture tardives des épiphyses.

Ainsi, la taille finale moyenne se situe entre 137cm et 147cm, variable en fonction du potentiel génétique 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).

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

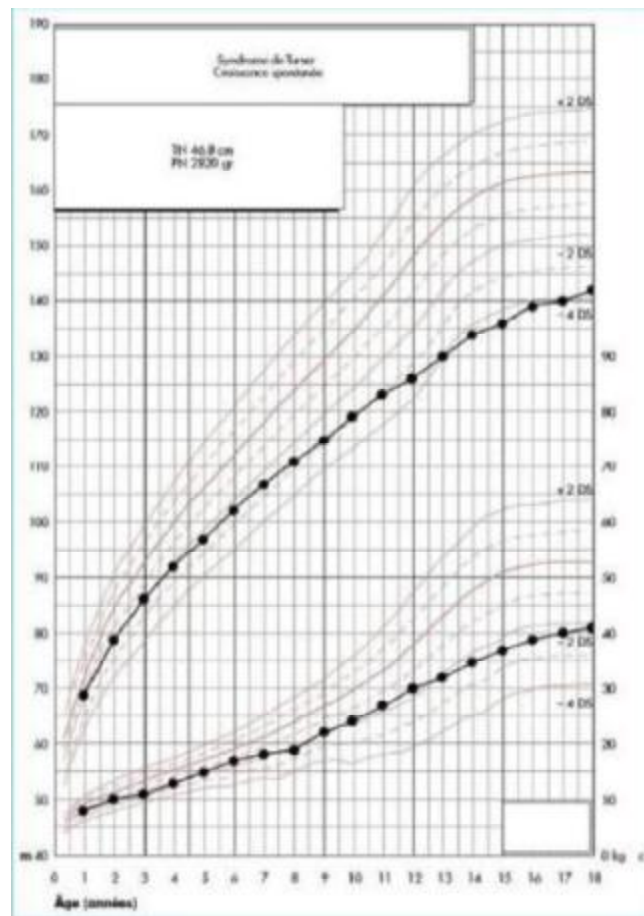


Figure 1 : Croissance spontanée dans le syndrome de Turner (valeurs moyennes)

[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

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.

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 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'appréciation de la fonction ovarienne dans le cadre du ST est difficile. Il s'agit d'évaluer la quantité de follicules résiduels ou de la réserve ovarienne ainsi que la qualité de ces ovocytes et de leur capacité de rentrer dans un processus de maturation. Les données de la littérature sont souvent contradictoires.

Une première étude concerne l'aspect histologique des ovaires foetaux. L'histologie ovarienne de huit foetus 45X avortés après la vingtième semaine note une réduction très nette du nombre d'ovogonies.

Une étude réalisée au troisième trimestre de gestation montre qu'il existe un défaut de folliculogenèse : après la migration des cellules primordiales germinales, la formation des follicules et leur croissance sont réduites.

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. 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, Parmi les 20 patientes turnienne l'impubérisme représente 30% des cas.

Un retard pubertaire est constaté chez 5 de nos patientes soit 25 % des cas, avec 1 cas (5%) de développement pubertaire spontané associé a une fertilité , une Gestité et une Parité positive

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 :

Se trouve dans environ 2/3 des cas du syndrome de Turner d'après Battin [35].

Elle associe :

- Une orientation anti mongoloïde des fentes palpébrales.
- Visage triangulaire.
- un ptosis.
- un épicanthus (est un repli vertical de la peau qui s'étend de la paupière supérieure au bord du nez. Il est à l'origine des yeux bridés).
- un hypertélorisme.
- un microrétrognathisme.
- des dents de dimension réduite, mal implantées avec parfois malocclusion et palais ogival.
- Commissures labiales abaissées.

- Hypoplasie du maxillaire inférieure, rétrognathisme (position de la mâchoire inférieure rentrée par rapport au profil).
- Les oreilles sont mal ourlées et leur implantation est basse, -
- le cou est court, déformé par le pterygium colli (repli cutané étendu de la région mastoïdienne à la région acromiale) dû à une hyper laxité cutanée des faces latérales du cou secondaire au lymphoedème néonatal.
- L'implantation des cheveux descend loin sur la nuque avec un aspect en trident.



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

Il est intéressant de connaître tous ces signes dans leur forme extrême afin de pouvoir rechercher leurs équivalents mineurs chez une fillette de petite taille. Une photographie de face et de profil peut aider à l'analyse de ces traits.

b) Anomalies du cou et thorax :

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

- Pterygium colli ou cou palmé en "tête de sphinx" dans 50% des cas, est très évocateur. Il s'agit de replis cutanées triangulaires dépourvus de muscles et s'étendant de la pointe de la mastoïde jusqu'à l'acromion, le plus caractéristique mais le plus rare.
- Brièveté du cou dans 75% des cas par hypoplasie ou bloc des vertèbres cervicales.
- Basse implantation des cheveux sur la nuque avec des prolongements latéraux en forme de M donnant un aspect en trident sur la nuque (85% des cas).
- Thorax bombé en bouclier élargi avec scoliose (10%) .

La morphologie mammaire :

Le développement mammaire spontané chez les turnériennes non traitées est minimum ou absent surtout pour les caryotypes 45XO. Cependant, s'il existe une activité ovarienne résiduelle, peut apparaître un développement mammaire qui, en général, ne dépasse pas le stade 2 de Marshall et Tanner .c'est aussi souvent le cas pour les patientes « mosaïques »[189]

Une étude clinique prospective multicentrique de 21 cas en France, nullipare de 16 à 35 ans dont 6 sont monosomiques et 14 mosaïque inclut d'aout 2007 à mars 2008 dont 19 traitées par oestroprogestatifs avec des résultats suivants :[189]

La morphologie mammaire s'est révélée proche de celle de la population générale avec cependant des thorax moyens de diamètre antéropostérieur augmenté

et des volumes mammaires moyens légèrement plus petits (d'un bonnet) par rapport à la population générale. Nous n'avons pas constaté d'anomalie particulière du développement mammaire parmi les patientes traitées par oestroprogestatifs.

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.
- Le lymphoedème congénital est une manifestation fréquente, il résulte d'une anomalie de formation des connexions entre le système lymphatique et veineux



Lymphoedème de la jambe droite chez une fille turnérienne (D).



Lymphoedème des mains avec petits ongles concaves (D).

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 clinique ne nous permet pas de faire une bonne corrélation avec les données de la littérature.

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
- Malformations cardiaques :

Les malformations cardiaques sont présentes dans 20 à 45% des cas de patientes atteintes de S.T. Le taux est en fait plus élevé chez les patientes ayant un caryotype de type mono chromosome, plutôt que chez celles ayant des malformations structurales du chromosome X.

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[45,47].

La valve aortique bicuspidée (deux feuillets à la valve au lieu de trois) est la malformation la plus fréquente, suivie de la coarctation de l'aorte (un rétrécissement congénital de l'aorte, situé juste en dessous de l'émergence de l'artère subclavière gauche, marquant le début de l'aorte thoracique descendante

D'autres problèmes moins fréquents mais tout de même importants chez les S.T. sont le prolapsus valvulaire mitral, le retour veineux pulmonaire anormal et le syndrome d'hypoplasie du coeur gauche.

Plusieurs de ces malformations impliquent une augmentation des risques d'endocardite (inflammation de l'endocarde) et, par conséquent, nécessitent l'administration de pénicilline ou d'un antibiotique équivalent en prophylaxie lors des chirurgies mineures, incluant les chirurgies dentaires.

En effet, en cas de saignement, des bactéries peuvent pénétrer dans le système sanguin et ainsi exposer le coeur à un risque d'infection.

Cinq recommandations sont formulées en dépistage et en surveillance:[190]

- la consultation cardiologique doit inclure une radiographie du thorax et une échographie cardiaque
- la surveillance de la tension artérielle doit être annuelle.
- Si le bilan initial est négatif, la radiographie du thorax et l'échographie cardiaque doivent être répétées tous les trois à cinq ans.

- Une IRM doit être pratiquée si l'échographie cardiaque est anormale ou si l'aorte ascendante est mal visualisée.
- La consultation cardiologique doit rechercher une malformation cardiovasculaire.

Même chez celles dont l'évaluation cardiaque s'avère normale durant l'enfance, il est souhaitable de porter une attention particulière aux examens cardio-vasculaires, à la pression sanguine, aux pouls et murmures cardiaques. Si le tout s'avère normal, il est conseillé d'effectuer un suivi à l'adolescence et ce, afin de vérifier s'il n'y a pas de dilatation aortique asymptomatique.

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.

On retrouve des anomalies électro cardiographiques (troubles de conduction, de la repolarisation, allongement du QT), probablement par dysfonction neuro-végétative.

Les études rétrospectives ne montrent pas d'effet délétère cardiologique du traitement par hormone de croissance, en particulier sur la dilatation aortique.

Dans notre étude 2 cas de cardiopathies ont été découverte , dont le type n'a pas été précisé.

- Anomalies rénales :

Les malformations rénales sont présentes chez 30 à 60% des femmes atteintes du S.T. En général, seule la forme des reins est altérée (rein en fer à cheval).

Bien qu'il n'y ait aucune conséquence majeure sur les fonctions rénales ces malformations rénales peuvent résulter en un risque plus élevé d'hypertension, d'infections urinaires ou d'hydronéphrose.

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
- 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 mineur :

- 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.

Dans notre étude, aucun cas n'a été signalé.

b) Anomalies ophtalmologiques et otologiques:**1- Ophtalmologiques :**

Retrouvées dans environ 22% des cas (Gorlin)

– **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 Il peut être uni ou bilatéral.
- d'un épicanthus (10–46% des cas)
- d'une hypermétropie (42% des cas) est un défaut de la vision se caractérisant par une vision floue des objets situés à proximité
- 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'oedème papillaire. Donc le fond d'oeil doit être pratiqué précocement pour le dépistage de ces anomalies afin de mieux préserver le pronostic fonctionnel de l'oeil.

Dans notre étude un seul cas a été découverte.

2- Otologiques:

Il existe différents types de problèmes liés aux oreilles chez les personnes atteintes du S.T.

Au niveau de l'oreille externe, le conduit auditif des turnériennes est souvent étroit et en pente descendante. Elles peuvent avoir les oreilles en cornet, basses et asymétriques.

Au niveau de l'oreille moyenne, il est très fréquent de rencontrer des turnériennes faisant des otites aiguës répétitives, une otite chronique, une rétraction du tympan, un cholesteatome.

La perte de l'ouïe est fréquente chez les personnes atteintes du S.T. en raison d'otites répétées de l'oreille moyenne. Chez certains enfants avec S.T. et chez plus de 25% des femmes turnériennes à partir de la mi-quarantaine, il survient une perte de l'audition qui nécessite l'utilisation d'appareils auditifs.

Enfin, au niveau de l'oreille interne, 33 à 47% des turnériennes, contre 10% dans la population en général, souffrent d'une surdité de perception qui débute de façon progressive vers l'âge de 7 à 10 ans et qui touche surtout les fréquences moyennes (500-200mHz).

Cette surdité de perception est causée par le fait que les turnériennes perdent plus rapidement que la moyenne leurs cellules sensorielles, situées au niveau des poils auditifs. Il s'agit d'une maladie progressive pour laquelle il n'existe aucun test diagnostique pour les patientes à risque. La perte auditive semble plus fréquente et plus grave chez les patientes X0.

L'origine parentale du chromosome X intact semble influencer l'apparition d'anomalies otologiques dans le syndrome de Turner. 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)

Les difficultés sociales fréquemment liées à la perte de l'ouïe sont la solitude, la dépression, la dévalorisation, l'isolement, la gêne, la colère, l'angoisse, la perte de confiance en soi. Il est donc très important pour les S.T. d'effectuer un suivi régulier chez l'ORL de façon à éviter ou limiter ces problèmes et un audiogramme complet à intervalles réguliers.

c) **Anomalies squelettiques :**

1. Au niveau des mains :

- Présence du signe d'ALCHIBALD : c'est la brièveté du 4ème 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.

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].



2-Au niveau du poignet :

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

3-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 une déformation de l'enclume de l'extrémité supérieure et interne du péroné.

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 est une Malformation du crâne due à la soudure précoce de la suture coronale. Elle se traduit par une tête courte et large, aplatie en arrière.

d) L'ostéoporose [62-63]:

Ostéoporose reste un problème fréquent, même si l'on insiste depuis longtemps sur l'importance de la substitution hormonale oestrogénique 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).

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'oestrogénothérapie [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. 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]. Deux études ont rapporté un risque accru de fractures associé à une diminution de la DMO dans le syndrome de Turner et ce, aussi bien au cours de l'enfance qu'à l'âge adulte. En revanche, il n'a pas été observé d'augmentation de la prévalence des fractures dans une autre étude. 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 oestrogénique et non à une pathologie osseuse spécifique de la perte de matériel chromosomique X[71].

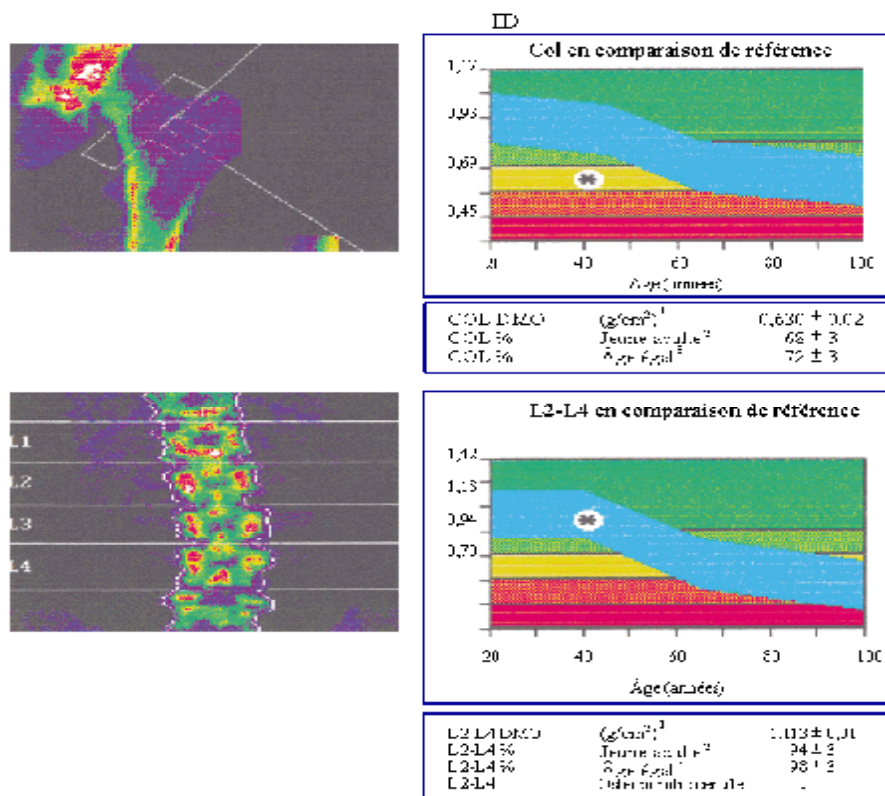
La densité minérale lombaire de patientes turnériennes de 16 à 45 ans ($0,84 \pm 0,11 \text{ g/cm}^2$) est comparable à celle de patientes atteintes d'aménorrhée primaire d'autre origine ($0,81 \pm 0,11 \text{ g/cm}^2$), celle d'une population témoin étant $1,06 \pm 0,09 \text{ g/cm}^2$.

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'oestrogénothérapie 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].



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].

Développement pubertaire avait été provoqué dans tous les cas et toutes recevaient En revanche, la DMO n'est que modérément diminuée par rapport aux valeurs normales pour l'âge, chez des patientes adultes recevant un traitement ostrogénique substitutif [191], et il existe une corrélation positive entre la DMO lombaire et la durée du traitement ostrogénique [192]. Par ailleurs, un traitement ostrogénique instauré précocement entraîne une DMO radiale significativement plus élevée qu'avec un traitement initié tardivement et ce, pour une même durée de traitement [1193]

Une étude sur 19 patientes présentant un syndrome de Turner ayant atteint leur taille finale, dont dix avaient reçu un traitement par GHR. Le développement pubertaire avait été provoqué dans tous les cas et toutes recevaient un traitement oestro-génique substitutif depuis plus de 2 ans. Dont les résultats semblent qu'un traitement oestrogénique substitutif approprié permet de normaliser la DMO volumétrique chez les patientes présentant un syndrome de Turner, la plus grande taille finale, observée chez les patientes traitées par GHR, pouvant expliquer la différence de DMO lombaire entre les deux groupes [194]. La durée du traitement substitutif oestrogénique, et l'âge auquel il est initié sont sans doute des facteurs importants pour permettre l'acquisition d'un squelette normalement minéralisé à l'âge adulte dans le syndrome de Turner.

B. pathologies associées au syndrome de Turner :

1. Pathologie thyroïdienne :

Chez une Turnérienne les pathologies auto immunes de la thyroïde se trouvent 7 fois plus fréquentes que dans le cas d'une fille normale

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 auto-immune est fréquente au cours de l'enfance elle a été rapportée à un âge précoce (4ans), et un pic d'incidence a été observé vers l'âge de 15ans [77,78].

Dans la majorité des cas le diagnostic est posé devant des signes infra cliniques 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].

En cas d'iso chromosome 46, Xi(Xq) l'hypothyroïdie serait le trouble le plus fréquent [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.

En pratique clinique, il faut chercher systématiquement les affections autoimmunes chez les Turnériennes, et en particulier les signes cliniques et biologiques d'hypothyroïdie dans le but à instituer rapidement un traitement hormonal substitutif nécessaire au développement somatique et intellectue.

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

2. Anomalie endocrinologie et diabétologie :

Anomalie endocrinologie :

Le diagnostic le plus probable devant un ralentissement de la vitesse de croissance associé à un hypogonadisme hyper gonadotrope et des anomalies morphologiques chez une jeune fille, reste le syndrome de Turner. Il faut savoir être persévérant dans l'exploration cytogénétique et ne pas différer le traitement par GH dans l'attente du caryotype afin d'optimiser la croissance avant l'induction pubertaire[189]

Le 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 débiterait durant l'adolescence et serait corrélée à l'âge et à l'indice de masse corporelle (IMC) et donc à l'obésité [50].

Les diabètes sucrés rencontrés dans le syndrome de Turner sont toujours non insulino-dépendants. Nous rapportons une observation de diabète sucré insulino-dépendant (DID) chez une turnérienne. Observation : Une fille de 11 ans présentant un syndrome de Turner a été explorée pour sa tolérance glucidique; celle-ci était normale et l'hémoglobine glycosylée était à 5,1%. L'enfant a alors été traitée par de l'hormone de croissance et de l'oxandrolone jusqu'à l'âge de 15 ans 3 mois; des estrogènes ont été administrés à partir de 15 ans 9 mois et de la progestérone a été associée 6 mois plus tard. Un diabète sucré est apparu à l'âge de 16,5 ans, l'annoncé par une polyurie, une polydipsie, un amaigrissement.

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].

Dans notre étude 1 cas de diabète été découverte

3. anomalies digestives [86-87]:

Les anomalies hépatiques :

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 surtout après 35 ans[88].

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 :

Des lésions de stéatose, stéatohépatite ou stéatofibrose non alcooliques, fréquentes, secondaires à la surcharge pondérale ou au syndrome d'insulinorésistance.

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 portales.

Des lésions biliaires à type de cholangite sclérosante, fréquentes et justifiant alors la prescription d'acide urodésoxycholique.

Par ailleurs, l'effet du traitement substitutif oestrogénique a longtemps été incriminé. Toutefois le rôle causal des oestrogènes 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'oestrogènes (quel que soit le type de molécule et la voie d'administration) pourrait même améliorer la biologie hépatique.

Les autres anomalies digestives :

La prévalence des maladies inflammatoires digestives (rectocolite ulcérohémorragique et maladie de Crohn) semble être deux fois plus élevée dans le syndrome de Turner que dans la population générale 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 coeliaque (est une intolérance au gluten) 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 .Une atrophie villositaire totale est présente dans 60% des cas

La maladie coeliaque 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.

Aucun cas des maladies digestives et hépatique n'a été signalé dans notre série.

4. 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. Il a aussi été démontré que les méningiomes exprimés des récepteurs pour la GH et les IGF1 .

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'oeil, 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.

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.

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 oestrogènes ou l'hormone de croissance mais surtout par manque de recueil d'informations.

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

5. Autres

Une étude portant sur des adolescentes a montré un taux de cholestérol élevé lorsqu'elles n'étaient pas traitées par hormonothérapie substitutive, le taux serait corrélé au poids et à l'Indice de Masse Corporelle.

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.

Récemment, en 2011, Fabricius-Bjerre et 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. 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.

C. 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.

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.

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

Les turnériennes ont démontré avoir un profil 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.

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. 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.

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.

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

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

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 entretiens, 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 soeurs XX (4 %) ont été rapportés par une équipe danoise [99]. C'est fréquemment dans le secteur médico-social que ces patientes sont employées.

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 routesans retard du traitement substitutif oestrogénique, 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]

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

D. Diagnostic du syndrome Turner:

Le diagnostic de Turner commence de la période prénatale et poursuivre a tout 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 foetale qui peut être pratiquée aux 15ème – 20ème 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 (oedème) 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 foetales par prélèvement trans-abdominal écho-guidé du liquide amniotique entre les 12ème-17èmes 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 14ème 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.

2. Chez le nouveau-né et nourrisson :

Le syndrome de Turner doit être suspecté chez le sexe féminin en présence d'un lymphoedème (oedème des mains et des pieds, il s'agit d'un oedème dur et non inflammatoire, disparaît au cours de la 2ème 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 lymphoedème définit le syndrome de BONNEVIE-ULRICH [130].

Dans notre étude 1 seul cas a été découvert

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

a. Chez la petite fille :

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

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

3- Otites à répétition.

4- 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.

Dans notre série, 4 cas ont été découverts dont les renseignements cliniques sont la petite taille avec ou sans syndrome dysmorphique.

b. A la période pubertaire :



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 : oedème des mains et des pieds.

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.

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

L'élévation des gonadotrophines et tout d'abord de la FSH est l'élément biologique le plus constant au cours de l'insuffisance ovarienne.

Dans notre série 09 cas ont été découvertes dont les renseignements cliniques sont la petite taille, l'impubérisme, l'aménorrhée et le syndrome dysmorphique.

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.

Il peut s'agir pour l'une d'un impubérisme complet avec les stigmates d'insuffisance ovarienne, la FSH est élevée, l'ovaire est une bandelette fibreuse qui ne contient plus aucun follicule (streak gonade) ; pour l'autre une puberté qui se complète progressivement jusqu'à la survenue de règles, la sécrétion d'oestradiol est à des seuils normaux, l'ovaire est folliculaire et donc parfaitement fonctionnel.

Dans notre série 06 cas ont été découvertes pour les signes cliniques suivantes : L'aménorrhée primaire et la petite taille.

V. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

A. Examen d'orientation :

1. La biologie :

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

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

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

2. L'échographie :

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

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

Dans notre étude l'échographie pelvienne a été effectuée chez 08 patientes, elle a objectivé une visualisation des ovaires dans 25 % des cas, un uterus hypoplasique+ des ovaires hypoplasiques dans 37.5% , une absence de visualisation d'ovaires et l'absence de structures évoquant l'utérus dans 37.5% des cas

3. La coelioscopie :

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

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

Il faut se rappeler, à cet égard, que l'ovaire des foetus XO contient des follicules primordiaux en quantité normale jusqu'au 4^{ème} mois et que ceci sera réifié ultérieurement pour disparaître à la puberté. On peut conclure de ces faits que si un seul chromosome X est suffisant pour entraîner la formation des ovaires, les deux chromosomes X sont indispensables à la conservation du stock d'ovocytes[75].

B. Examen de certitude :

1. La chromatine sexuelle :

La description de la chromatine sexuelle revient pour la 1^{ère} fois à Barr et Bertmann, il s'agit d'un corpuscule relié à la face de l'enveloppe nucléaire, identifiable chez la femme. La chromatine sexuelle est donc par principe négatif 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'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) resultats:

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

2. cytogénétique :

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.

a.2 Caryotype sur amniocyte :

La même technique est utilisée (après prélèvement par écho guidage), du liquide amniotique aux 16ème –17ème 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 10ème semaine par voie transcervicale 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

a) Les anomalies de nombre :

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

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

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

Il s'agit le plus souvent de la perte du chromosome d'origine maternelle

C'est la seule monosomie viable, la monosomie Y étant létale.

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

Les mosaïques :

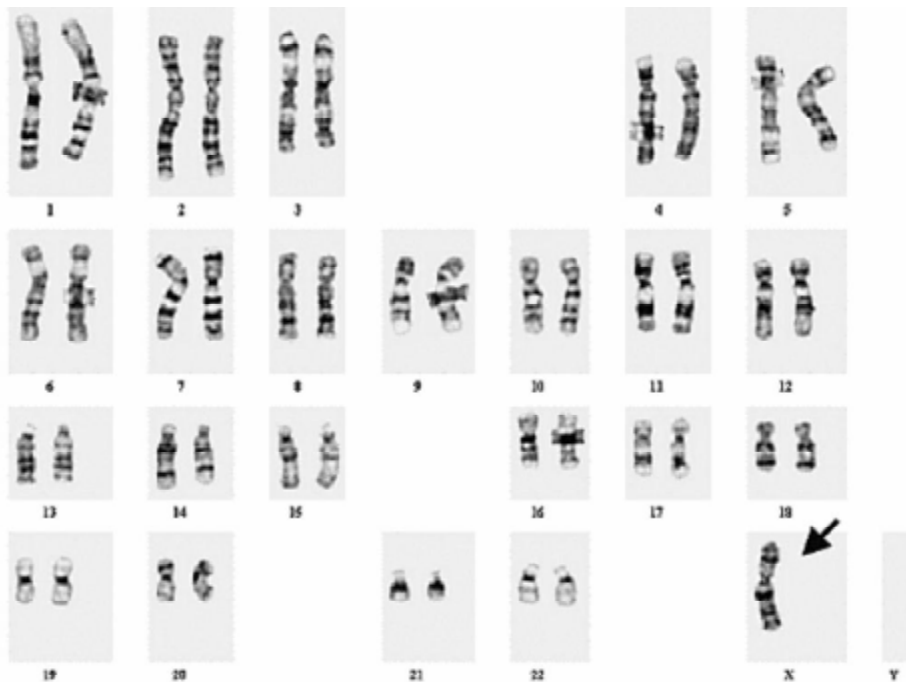
Les mosaïques comportent 2 à 3 populations différentes, elles résultent de la non jonction post-zygotique, on trouve à côté des cellules normales 46, XX des cellules 45X ou 47XXX.

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

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

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



Caryotype typique de syndrome de Turner (monosomie 45,X)

b) Les anomalies de structure :

Peuvent porter sur les chromosomes sexuels X et Y

❖ **Chromosome X** : on distingue :

✓ L'iso chromosome de l' X :

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

✓ Délétion du chromosome X :

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

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

✓ chromosome X en anneau (noté « r » ou ring=anneau) :

C'est un chromosome qui a subi une amputation de ses deux parties distales et dont les deux néo-extremités 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 hétérozygote $46,X,r(X)$ est exceptionnel, on décrit des formes en mosaïque $46,X,r(X)/45,X$

❖ **Chromosome Y.**

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 physiopathogénie 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.

4. Résumé:

La fréquence du caryotype 45X est classiquement de 50 à 60% des cas, mais si au lieu d'une dizaine de cellule, on en étudie une centaine par cytogénétique ou plusieurs milliers par biologie moléculaire, le pourcentage de mosaïque peut s'élever jusqu'à 65% , chiffre qui serait encore supérieur si l'analyse portait sur d'autres tissus en plus des leucocytes, comme les fibroblastes cutanés et les bandelettes gonadiques et si cette recherche était complétée par des techniques de cytogénétique moléculaire comme l'hybridation in situ en fluorescence (FISH). [77]

Certains pensent même que la monosomie homogène 45X serait létale, et qu'un certain degré de mosaïcisme serait nécessaire pour la survie, mais n'est pas encore démontré.

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 : délétions d'un bras court au long, chromosome X en anneau, iso chromosome pour le bras long, rarement translocation X-autosome.

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

Toutefois, chez certains patients à caryotype 45X, il ne peut pas être identifié de mosaïque par des études moléculaire sur différents tissus.

La monosomie du chromosome X affecterait 1 à 2 % des produits de la fécondation et représente environ 10% des produits des avortements spontanés précoces. Il est estimé que 99% des foetus 45X ne survivent pas jusqu'au terme et meurent avant 28 semaines de grossesse. La cause de cette mortalité foetale 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	Monosomie 45,X :	0	55	
	Mosaïques :			
	46,XX/45,X	1	10	
	47,XXX/45,X	2		
47 ,XXX/46,XX/45,X	2			
Anomalies De Structure	Chromosome X	Isochromosome de X		
		46,X,i(Xq)	1	20
		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	
	Délétion de X:	46,X, del (Xp)	1	
		46,X, del (Xq)	1	
		46, X, del (Xp)/45,X	1	
		46,X, del(Xq)/45,X	1	
	Anneau de X :	46,X,r(X)/45,X	1	5
Chromosome Y	46,XY	0	5	
	46,XY/45,X	0		
	47,XY/45,X	0		
	46,X,del(Yq)/45,X	0		
	46,X,i(Yq)	0		
		0		

dans notre étude Parmi ces 20 cas confirmés de syndrome de Turner,11 patientes présentaient une formule chromosomique typique du syndrome (Monosomie 45,X), soit une fréquence de 55%.

Six patientes présentaient une formule chromosomique en mosaïque, soit une fréquence de 30% de l'ensemble des cas.dont une comprenant un chromosome Y.

Trois patientes présentaient un iso-chromosome, ce qui correspond à une fréquence de 15 %.

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 oestroprogestative, dépistage et prise en charge des anomalies associées au syndrome de Turner, conseil et prise en charge de la procréation médicalement assistée et, enfin, une bonne prise en charge psychoaffective est indispensable permettant ainsi une meilleure observance thérapeutique.

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 oestrogénique (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 a 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 rattrapage initial : c'est à dire qu'il reste beaucoup à faire pour optimiser le traitement.

Le traitement par la GH recombinante (GHR) améliore la taille finale dans le syndrome de Turner [197,198]

Les DMO des vertèbres lombaires et du squelette entier d'adolescentes présentant un syndrome de Turner traitées par GHR sont identiques à celles d'adolescentes normales dans l'étude de Neely et al [196]. Chez des patientes en période prépubertaire traitées par GHR, le bilan minéral osseux est normal dans l'étude de Lanes et al [195]

Chez neuf patientes prépubères, avant et pendant les 36 mois d'un traitement hormonal par GHR. Les valeurs des DMO lombaires et radiales avant traitement étaient significativement réduites par rapport aux valeurs de référence pour l'âge chronologique et l'âge osseux. En revanche à 36 mois, il existait une augmentation significative de la DMO radiale pour l'âge osseux et de la DMO lombaire pour l'âge chronologique et l'âge osseux. Considérées dans leur ensemble, ces données laissent à penser qu'un traitement hormonal par GH est susceptible d'avoir un effet bénéfique sur la DMO dans le syndrome de Turner [198]

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 minimes : une insulino-résistance est fréquente et disparaît à l'arrêt du traitement. Une surveillance cardiovasculaire est nécessaire chez ces patientes à risque d'hypertension 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.

Dans 117 cas, pour une dose moyenne d'hormone de croissance de 0,7 UI/kg/semaine, la taille finale est de 150,1 + 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 09 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

B. Traitement de l'insuffisance ovarienne :

Le traitement par les oestrogènes 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 oestrogènes naturels par voie transdermique, percutanée ou per os, que les oestrogènes de synthèse [71,69]. Il est recommandé de débiter par de faibles doses (1/10ème des doses substitutives de l'adulte) soit 0,25 mg/jour de 17 β -oestradiol (un demi comprimé à 1 mg un jour sur deux) 0,25 μ g/jour d'OEstradiol percutané ou 4 μ g d oestrogène transdermique (1/6ème le patch à 25 μ g /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 oestroprogestatif, 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, hypertriglycémie) 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 oeuvre de thérapeutiques modifiant la croissance et l'insuffisance ovarienne. Nous passerons donc rapidement en revue les principaux points à connaître.

1. Prise en charge psychoaffective :

L'annonce du diagnostic du syndrome de Turner est un moment crucial de la prise en charge de l'enfant. Dès le premier contact, le médecin doit répondre aux questions et communiquer sa confiance par une attitude optimiste.

L'intelligence est habituellement normale dans le syndrome de Turner sauf quand l'anomalie caryotypique comporte un petit chromosome X en anneau.

Cependant, des anomalies de l'organisation visio-spatiale et de l'attention ont été identifiées, peut-être avec une plus grande fréquence quand le chromosome X est d'origine maternelle [118].

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

L'induction de la puberté chez la jeune turnérienne par oestroprogestatifs en même temps que ces amies, lui permet à cet âge de prévenir les troubles psychologiques inhérents à l'absence de puberté.

On comprend que les parents aient tendance à surprotéger leurs filles et à les traiter plus en fonction de leurs tailles que de leurs âges, c'est pourtant une attitude non souhaitable qui maintiendrait les turnériennes dans leurs dépendances et leurs immaturités émotionnelles, plutôt que de les stimuler dans le sens de la maturité et de l'indépendance.

2. 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].

Résultats de programmes de don d'ovocytes en Europe :

Delbaere et Englert en 2002 [199] dans leur série de neuf patientes ayant bénéficié de 15 cycles de don d'ovocytes rapportent cinq grossesses dont trois évolutives. Le taux de fausse couche est plus élevé, de l'ordre de 40 à 50 %.

Cette élévation pourrait s'expliquer par un certain degré d'hypoplasie utérine persistant malgré le traitement hormonal préparatoire avec une hypo vascularisation. D'autres études récentes montrent que les taux de grossesse sont bons après don d'ovocytes pour syndrome de Turner, aussi bons que dans les autres indications. Les taux d'avortement spontané précoce ne sont pas accrus [200,201]. Une préparation endométriale avec des doses d'estrogène suffisantes permet d'obtenir un taux d'implantation et un taux de fausse couche comparables à ceux des autres indications de don d'ovocytes [202].

Pour certains auteurs elles se rencontrent chez 20 à 30% des femmes atteintes de syndrome de Turner [203–204]. Il peut s'agir d'une coarctation de l'aorte (15–30 %) ou d'une bicuspidie de la valve aortique (30 %) [205]. On peut retrouver aussi des anévrismes aortiques, une dysplasie vasculaire généralisée, des télangiectasies intestinales, des hémangiomes, des varices ou une hypertension artérielle.

Quatre recommandations concernent la surveillance pendant la grossesse :

- l'hypertension artérielle doit être traitée.
- Les consultations auprès du cardiologue doivent être régulières, incluant l'échographie cardiaque.

- Les patientes en condition physique stable peuvent accoucher par voie basse sous péridurale si le diamètre de la racine aortique mesure moins de 4 cm ;
- Les patientes dont le diamètre de la racine aortique est dilatées doivent accoucher par césarienne sous péridurale. [200]

3. 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 diabéto-gène dans cette affection.

Les anomalies malformatives associées au syndrome de Turner nécessitent une prise en charge appropriée.

La fréquence des otites moyennes justifie leur dépistage et leur traitement agressif dans l'enfance afin de prévenir l'hypoacousie, fréquente chez l'adulte [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 aortique sur bicuspidie aortique.

La morbidité cardio-vasculaire semble augmentée dans le syndrome de Turner. Elle pourrait être liée à des anomalies lipidiques (hypercholestérolémie), à une augmentation de la masse grasse [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 un 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]

VII. 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 foetales 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 [1]

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

Le pourcentage des césariennes est plus élevé par rapport à la population normale à cause de la disproportion foeto-pelvienne due à la petite taille [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 oestroprogestatif bien conduit ; correctement dosé et une bonne observance thérapeutique.

Qu'elle soit spontanée ou obtenue après don d'ovocyte, la grossesse dans le syndrome de Turner reste une grossesse à haut risque. Elle nécessite une excellente surveillance avec une prise charge des différents risques et complications pouvant survenir lors de cette grossesse imposant ainsi des consultations prénatales rigoureuses et stricts [179-180-181].

VIII. CONSEIL GENETIQUE :

Le conseil génétique a-t-il 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).

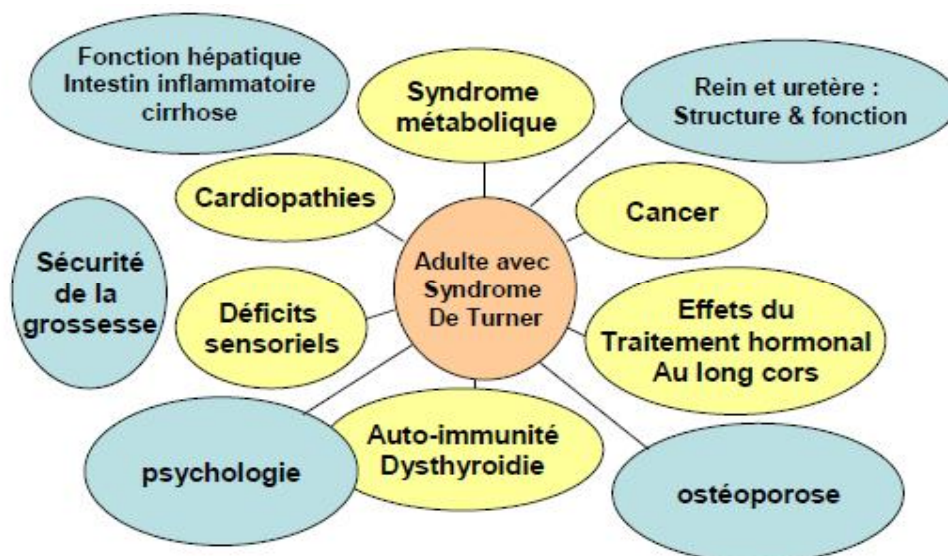
Le conseil génétique est un atout pour le diagnostic précoce. La décision d'avortement thérapeutique pose encore plus de problèmes d'éthiques que pour les autres aberrations chromosomiques (par exemple une trisomie 21).

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..

IX. PRONOSTIC :

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

Cependant, le syndrome de Turner nécessite un traitement au long cours et une surveillance à vie, afin de détecter et de traiter les autres anomalies liées à ce syndrome.



Facteurs de morbidité du syndrome de Turner

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.

RESUME

RESUME :

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 20 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 le retard staturo-pondéral dans 50 % des cas, l'âge de découverte se situait dans 45 % des cas entre 10 et 20 ans et la formule chromosomique classique de type 45, X l'emportait avec une prévalence de 55% des cas.

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

ABSTRACT :

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 20 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 50%, the discovery age was within 45% of cases between 10 and 20 years and the classic chromosome formula 45,X prevailed with a prevalence of 55%.

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

ملخص

متلازمة تورنر هي عبارة عن خلل صبغي أنثوي يحدث بمعدل يناهز ولادة واحدة لكل 2500 أنثى حديثة الولادة، ويعرف بكونه يجمع بين متلازمتين، الأولى لتشوه البنية و الأخرى لتشوه الشكل، ومن أهم عناصره قصر القامة و الخلل في تكون الغدد التناسلية عند الأشخاص ذوي النمط الظاهري الأنثوي والذين في مجمل أو بعض النسائل الخلوية يفقدون كلياً أو جزئياً لأحد الصبغيين X .

تطرقنا في الجزء الأول من هذا البحث إلى دراسة 20 ملف لمريضات مصابات بمتلازمة تورنر، حيث تم تأكيد التشخيص لديهن بناء على معطيات الدراسة الخلوية الجينية.

وقد شكل قصر القامة الدافع الأبرز لزيارة عيادة الطبيب وذلك بنسبة % 50 من مجموع الحالات، أما معدل السن الوسطي الذي تم فيه اكتشاف الحالات المرضية للفتيات بين 10 و 20 سنة هو . 45 % احتلت الصيغة الصبغوية التقليدية الصدارة بمعدل 55% من الحالات السريرية.

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

BIBLIOGRAPHIE

[1] TURNER H.H

A syndrome of infertile, 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
gonadotrophins 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 nucleolar premature
1949, 163, 676.

[6] POLANI . P.E

Turner syndrome and allied conditions
Brit , med bull 1961,17,200–205

[7] FORD C. JONES 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

Bibliographie 125

[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

Bibliographie 126

[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 weigh and for high weigh from infancy to adult hood.

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 e Turner a la réunion: aspects génétiques, cliniques et sociaux d'une population adulte et pédiatrique

Bibliographie 127

[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.

Bibliographie 128

[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

Bibliographie 129

[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.

Bibliographie 130

[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.

Pediatr 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

Bibliographie 131

[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.

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

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

Bibliographie 132

[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

Bibliographie

133

[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.

Bibliographie

134

[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 longterm
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.

Bibliographie 135

[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 ts 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.

Bibliographie 136

[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 , FISKE S, CHRISTIANSEN JS.

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

Bibliographie137

[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 syndromeEur.

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.

Bibliographie 138

[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 Genet 1994 ; 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 and clinical aspects.

Amsterdam : Elsevier, 1995 : 205–218.

Bibliographie 139

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

Ullrich–TS : neurodevelopmental changes from childhood through adolescence

Am J Med 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.

Bibliographie 140

[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 middleaged 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

Bibliographie 141

[125] BROUSSIN B,

Syndrome de Turner les signes échographiques.

Médecine foetale 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 endocrinol 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

Bibliographie 142

[133] GRAVHOLT CH, JULL 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

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

Syndromes de turner et de klinefelter :diagnostic

Revue du praticien 200, 50p1011–1017

Bibliographie 143

[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 prognostic 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 pediater. 1997 jul 131(1pt) 135-40

[146] DAVID VM, LAURA S.

Diagnostic précoce du syndrome de Turner .

Schweiz med wochenschr 200, 130 : 13339-43

Bibliographie 144

[147] COURBE DE CROISSANCE DE LA FILLE

Image de [http://www.med.univangers.](http://www.med.univangers.fr/discipline/pediatrie/Endoped0306/Le%20retard%20de%20croissance)

fr/discipline/pediatrie/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

Bibliographie 145

[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 Metab 2005; 90:3360–6.

Bibliographie 146

**[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 Cancer73: 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 **DE - AFFECTION**

[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 , DACOUVOUTETAKIS 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.

Bibliographie 148

[177] CASADO DE FRIAS E,

Past and present perspectives of Turner syndrome. An acad. Nac. Med. (madird)

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.

Bibliographie 149

[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.

[189] Syndrome de Turner en mosaïque entre clinique et chromosomes(1) Service de Pédiatrie 1, Strasbourg, France ; (2) CH

Mère-Enfant, Colmar, France ; (3) Service de Génétique Médicale,

Strasbourg, France ; (4) Service de Cytogénétique, Strasbourg, France

[190] Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 886-890 Treizième

Journées nationales de la FFER (Paris, 17-19 septembre 2008) Don

d'ovocytes et syndrome de Turner Ovocyte donation in Turner

syndrome J. Ohl

[191] Holl RW, Kunze D, Etzrodt H, Teller W, Heinz E.

Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and

psyche social status in 25 adults patients. Eur J Pediatr 1994 ; 153 : 11-6

[192] Naeraa RW, Brixen K, Hansen RM, Hasling C, Mosekilde L,

Andersen JH et al. Skeletal size and bone mineral content in Turner's

syndrome: relation to karyotype, estrogen treatment, physical fitness

and bone turnover. Calcif Tissue Int 1991 ; 49 : 77-83

[193] Mora S, Weber G, Guamieri MP, Nizzoli G, Pasolini D, Chiumello G.

Effect of estrogen replacement therapy on bone mineral content in

girls with Turner syndrome. Obstet Gynecol 1992 ; 79 : 747-51

[194] Cinquanta L, Bertelloni S, Baroncelli GI, Costa S, Saggese G.

Densità minerale ossea nella sindrome di Turner alla statura finale.

Effetto del trattamento con GH. Minerva Pediatr 1997 ; 49 : 345

[195] Lanes R, Gunczler P, Paoli M, Weinsiger JR

. Bone mineral density of prepubertal age with Turner's syndrome while on growth hormone therapy. -Horm Res 1995 ; 41 : 168-71

[196] Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG, Bachrach LK.

Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. J Clin Endocrinol Metab 1993 ; 76 : 861-6

[197] Rosenfeld RG, Attie K, Franc J, Johansson A and Genentech

Study Group. In: Albertsson-Wikland K, Ranke MB, eds. Turner syndrome in a Life Span Perspective. Research and Clinical Aspects. Amsterdam: Elsevier; 1995. p 87-91

[198] Nilsson KO, Albeasson-Wikland K, Aronson JAS et al.

Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 635-40

[198] Baroncelli GI, Cinquanta L, Barsanti S, Baldocchi M. Longitudinal

Bone mineral-density in patients with Turner Syndrome during longterm growth hormone treatment. J Endocrinol Invest 1995 ; 18 suppl : 106

[199] Delbaere A, Englert Y.

Turner's syndrome and ovocyte donation. Gynecol Obstet Fertil 2002;30(12):970-8

[200] Foudila T, Soenderstrom-Anttila V, Hovatta O.

Turner's syndrome and pregnancies after ovocyte donation. Hum Reprod 1999;14(2):532-5

[201] Bodri D, Vernaeve V, Figueras F, Vidal R, Guillén JJ, Coll O.

Ovocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. Hum Reprod 2006;21(3):829-32

[202] Bakalov VK, Shawker T, Ceniceros I, Bondy CA

Uterine development in Turner syndrome. J Pediatr 2007;151(5):528- 31

[203] Lin AE, Lippe BM, Rosenfeld RG.

Further delineation of aortic dilation, dissection and rupture in patients with Turner syndrome. Pediatrics 1998

[204] Sybert VP.

Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. Pediatrics 1998;101:e11-7.

[205] Lippe B.

Turner syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1991;20:

REFERENCES ICONOGRAPHIQUES:

A : worms.zoology.wisc.edu

B : thetech.org/genetics/images.jpg

C : learn.genetics.utah.edu

LISTE DES ABREVIATIONS

A.R.C	: Absence de renseignement clinique
Ac	: Anticorps
ALAT	: Alanine aminotransférase
ASAT	: Aspartate aminotransférase
CA	: Canal Artériel
CIV	: communication inter ventriculaire
DMO	: Densité minérale osseuse
DS	: Déviation Standard
ECG	: Electrocardiogramme
FISH	: Hybridation in situ par fluorescence
FSH	: Follicle stimulating hormon
Gamma GT	: Gamma glutamyl transférase
GH	: Growth hormone (hormone de croissance)
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HDL	: High-density lipoproteins
HGPO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	: Hypertension artérielle
htp	: Hypertension portale
IGF-I	: Insulin-like growth factor I
IMC	: Indice de masse corporelle (P/T^2)
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDL	: Low-density lipoproteins
LH	: Luteinizing hormon
ORL	: Oto-rhino-laryngologie

P	: La probabilité de détecter une différence entre 2 moyennes
PA	: Pression artérielle
PAL	: Phosphatase alcaline
PAL	: Phosphatases alcalines
PCR	: Polymerase chain reaction
R.S.P	: Retard staturo-pondéral
RCIU	: Retard de Croissance Intra Utérine
T4L	: Thyroxine libre
TPO	: Thyroperoxydase
TSH	: Thyroid stimulating hormone
UIV	: Urographie intra veineuse