



FACULTE DE MEDECINE Dr BENZERDJEB BENAOUA

CENTRE HOSPITAL –UNIVERSITAIRE TEDJINI DAMERDJI

SERVICE DE PEDIATRIE B

MEDECIN CHEF : Pr BENEDEDOUCHE S



Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de docteur en médecine

Thème :

SYNDROME DE TURNER

Réalise par :

*** MERINI Ghizlène**

*** BABA AHMED Imene**

***RAHMOUN Mokhtar**

Sous l'encadrement de :

*** Professeur BENEDEDOUCHE S**

*** Docteur MAZARI W**

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2021-2022

Remerciements :

Nous louons Dieu de nous avoir donné la vie, La chance et la volonté d'entamer et de terminer ce travail qui est le fruit d'une étude qui a duré plusieurs mois.

Nous tenons aussi à remercier et exprimer la profonde gratitude qu'on doit au Pr Bendeddouche ainsi qu'au Dr Mazari pour la qualité de leur encadrement exemplaire et leur disponibilité durant la préparation de ce mémoire.

Nous remercions également nos familles qui nous ont accompagnés, aidé, soutenu et encouragé tout au long de la réalisation de celui-ci. Et Enfin; permettez-nous de vous exprimer le sentiment de fierté pour le résultat des efforts fournis à fin que ce travail voit le jour que nous espérons vous procurer en retour.

Sommaire

Introduction.....	p01
Chapitre 01 : La physiologie de la croissance	
I. Croissance physiologique.....	p03
II. Evaluation de la croissance.....	p04
III. Diagnostic d'un retard de croissance.....	p05
IV. Orientation étiologique d'un retard de croissance.....	p07
Chapitre 02 : Le syndrome de Turner	
I. Epidémiologie.....	p09
II. Génétique.....	p09
III. Physiopathologie.....	p10
IV. Diagnostic.....	p11
V. Malformations et troubles liés au syndrome de Turner.....	p20
VI. Diagnostic différentiel.....	p25
VII. Prise en charge.....	p26
VIII. Evolution.....	p32
IX. Syndrome de Turner et grossesse.....	p33
Chapitre 03 : Etude des dossiers	
1. Age de consultation.....	p37
2. Motif de consultation.....	p38
3. Clinique.....	p38

4. Examens complémentaires.....	p40
5. Pathologies associées.....	p42
6.Traitements.....	p42
Conclusion.....	p46
Bibliographie.....	p47

INTRODUCTION :

Les aberrations chromosomiques regroupent toutes les anomalies de nombre ou de structure d'un ou plusieurs chromosomes dans un génome. Elles sont souvent congénitales, et issues d'une mauvaise répartition chromosomique.

Normalement, les individus de sexe féminin ont deux chromosomes X (46XX) et les individus de sexe masculin ont un chromosome X et un chromosome Y (46XY).

Le syndrome de Turner est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X. La description du syndrome faite en 1938 par Henry Turner, associait une petite taille, un ptérycum coli, cubitus valgus et un impubérisme.

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

Le diagnostic de certitude repose sur l'étude cytogénétique ou caryotype. Cette technique permet de déterminer le nombre exact de chromosomes et leurs structures

Chapitre 1 :

Physiologie de la

croissance

I. Croissance Physiologique

1. Facteurs de Croissance

a. Facteurs génétique :

- La taille des parents détermine en partie celle de l'enfant.
- Transmission héréditaire polygénique.

b. Facteurs endocriniens :

-Hormones de croissance GH :

- Elle stimule la synthèse hépatocytaire d'IGF-1 (Insuline like growth factor 1).
- L'IGF-1 a un effet mitogène sur les chondrocytes, le tissu osseux et les muscles.

-Hormones thyroïdiennes :

- Elle stimule la sécrétion de GH.
- Action importante sur la maturation osseuse (cartilage de conjugaison).

-Glucocorticoïdes : lorsqu'ils sont en excès, ils inhibent la sécrétion de GH.

-Hormones sexuelles : (œstrogènes chez la fille, testostérone chez le garçon) :

- Elles stimulent la croissance au moment de la puberté par le biais de la GH.
- Elles accélèrent la maturation et la soudure du cartilage de conjugaison ; risque d'ossification précoce avec arrêt de croissance en cas de sécrétion excessive.

c. Facteur environnementaux :

-Facteurs nutritionnels :

- Carences d'apport.
- Malabsorptions digestives.

- **Facteurs affectifs et psychologiques :** les carences affectives chez le petit enfant peuvent conduire à un retard de croissance qui se corrige après modification de l'environnement.

2. Evolution de la croissance au cours de la vie :

a. De la naissance à 3 ans :

- Période de croissance la plus rapide.
- Durant cette phase, la croissance dépend essentiellement des facteurs génétiques.
- Les enfants dont la taille cible est grande auront une croissance plus rapide durant cette phase que les enfants dont la taille cible est petite.

- Taille cible à l'âge adulte en centimètres :

$[(\text{Taille père} + \text{taille mère})/2] + 6,5$ pour les garçons.

$[(\text{Taille père} + \text{taille mère})/2] - 6,5$ pour les filles.

- La taille double à 4 ans.
- Le poids double à 5 mois, triple à 1 an et quadruple à 3 ans.

- A titre indicatif :

Age	Naissance	1 an	4 ans
Poids (kg)	3.4	9.5	16
Taille (cm)	50	75	100
PC (cm)	35	47	50

b. De 3 ans à la puberté :

- Période de croissance linéaire.
- Durant cette phase la croissance est surtout dépendante de la GH.
- La vitesse de croissance est de 5-6 cm/an.

- **Entre 1 et 10 ans : Poids (kg) = 2 x âge + 8.**
- **Entre 4 et 10 ans : Taille (cm) = 5 x âge + 85.**

c. Pousée de croissance pubertaire :

- Période de croissance rapide.
- La croissance dépend alors des hormones sexuelles sécrétées par les gonades et de la GH dont la synthèse est multipliée par 2.
- La vitesse de croissance passe par un pic de 9-10cm/an.
- Ce pic de croissance pubertaire survient plus tard chez le garçon (vers 14 ans) que chez la fille (vers 12 ans) ce qui explique en grande partie la différence de taille finale entre les deux sexes.

II. Evaluation de la croissance :

1. Mesures :

- **Poids** : enfant nu, sur une balance adaptée à l'âge.
- **Taille** : enfant en position couchée jusqu'à l'âge de 3 ans, debout après cela.
- Périmètre crânien PC : mesure fronto-occipitale avec un mètre ruban millimétré.

2. Courbes de croissance :

- La réalisation d'une courbe de poids et de taille est la première étape fondamentale dans la prise en charge d'un retard staturo-pondéral.

- Les courbes de référence sont établies en fonction de l'âge et du sexe.
- La croissance de l'enfant est normale si la courbe est régulière et parallèle aux courbes de référence dans un même couloir, situé entre -2 et +2 déviation standard (DS) ou entre le 3^{ème} et le 97^{ème} percentile.

III. Diagnostic d'un retard de croissance :

1. Réalisation de la courbe de croissance :

Cette première étape est fondamentale :

- Confirmation du diagnostic : poids et/ou taille < -2DS (ou < 3^{ème} percentile).
- Calcul de l'âge statural (âge civil correspondant à la taille de l'enfant reportée sur la courbe moyenne) :
- Calcul de la vitesse de croissance sur un délai d'au moins un semestre.
- Détermination de l'âge de début d'infléchissement ou de cassure de la courbe de poids ou/et de taille.
- Evaluation de la courbe de poids par rapport à la courbe de taille :
 - Retard pondéral initial suivi d'un retard statural ?
 - Retard statural initial ?

Première question à se poser devant une petite taille : le niveau de taille et la vitesse de croissance sont-ils normaux ? On recherchera :

- Une taille < -2DS.
- Et/ou un infléchissement de la vitesse de croissance avec changement de couloir.
- Et/ou une discordance entre le niveau de taille et la taille cible (différence > 1,5 DS).

2. Interrogatoire :

Antécédents familiaux :

- Poids, taille des parents (taille cible).
- Age de début de puberté des parents.
- Pathologies familiales

Antécédents personnels :

- Terme, poids et taille de naissance (prématurité ? hypotrophie néonatale ?).
- Période néonatale :
 - Ictère prolongé orientant vers hypothyroïdie centrale.
 - Hypoglycémie orientant vers un hypopituitarisme.
- Pathologie viscérale connue.
- Radiothérapie cérébrale.
- Traitement au long cours (ex : Corticoïdes)

Symptomatologie éventuelle :

- Troubles digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, anorexie...)
- Syndrome polyuropolydipsique (Diabète insulino-dépendant).
- Toux chronique (Insuffisance respiratoire, mucoviscidose)
- Ictère (anémie hémolytique, pathologie hépatique).
- Troubles visuels, céphalées (tumeur hypothalamo-hypophysaire).

Alimentation :

- Quantité et qualité des apports nutritionnels.

Contexte socioéconomique et psychoaffectif.**3.Examen physique :****Signes de pathologies viscérales chroniques :**

- Cardiopathie congénitale (souffle cardiaque, cyanose)
- Maladie respiratoire (hippocratisme digital)
- Maladie du tube digestif (mauvais état nutritionnel ; peau sèche, cheveux ternes, diminution du panicule adipeux, amyotrophie)

Signes de pathologie endocrinienne :

- Maladie de Cushing (obésité faciotronculaire, vergeture, hypertension artérielle).
- Hypothyroïdie (bradycardie, constipation, ralentissement psychomoteur).
- Déficit en GH (visage poupin, ensellure nasale marquée, adiposité abdominale, cheveux fins, micro pénis chez le garçon).

Eléments dysmorphiques :

- Une anomalie chromosomique (ex : Sd de Turner)
- Un syndrome polymalformatif.
- Une pathologie ostéocartilagineuse (ex : achondroplasie, hypochondroplasie).

Anomalie de la ligne médiane :

- Fente labiale et/ou palatine, incisive unique.
- Orientant vers une anomalie hypothalamo-hypophysaire.

Retard pubertaire (Stade de Tanner)

4.Examens complémentaires :

- Ils dépendent de l'orientation étiologique.
- Ils seront réalisés si taille <-2DS et/ou infléchissement de la vitesse de croissance avec changement de couloir et/ou discordance entre le niveau de taille et la taille cible.
- En l'absence d'orientation, le bilan de base se déroule en 2 étapes :

Etape 1 :***Age osseux +++ :**

- Il permet d'apprécier le degré d'avance ou de retard de la maturation osseuse.
- Son évolution repose sur différentes techniques en fonction de l'âge :
 - De 0 à 2 ans : décompte des points d'ossifications épiphysaires apparus sur l'hémisquelette gauche.
 - De 2 à 8 ans : radiographie de la main et du poignet gauche de face comparée à un atlas de référence.
 - De 8 à 14 ans : cotation des différents points d'ossification du coude gauche en fonction de leur maturation.
 - Après 14 ans : cotation du noyau d'ossification secondaire des crêtes iliaques.

Caryotype standard chez la fille.**NFS, VS (VS inutile chez le petit enfant)**

- *Ionogramme sanguin, urée, créatinine, bandelette urinaire.
- *Anticorps antitransglutaminase type IgA à la recherche d'une maladie coeliaque.
- *Test de la sueur à la recherche d'une mucoviscidose
- *T4, TSH à la recherche d'une dysthyroïdie.
- *IGF-1 à la recherche d'un déficit en GH

Etape 2 :

- *Test de stimulation de la GH (test au glucagon) à la recherche d'un déficit en GH.
- *IRM cérébrale et hypothalamo-hypophysaire à la recherche d'une tumeur ou d'une malformation de la région hypothalamo-hypophysaire (si déficit en GH ou céphalées, troubles de l'oculomotricité)
- *Cortisolurie des 24h à la recherche d'un hypercorticisme (si prise pondérale excessive)
- *Radiographie osseuse (suspicion d'une maladie osseuse constitutionnelle)

Cahier des ECN Pédiatrie 2^{ème} Edition

IV. Orientation étiologique d'un retard de croissance :

1. Retard de croissance intra-utérin (RCIU) :

- Retard dès la naissance
- Poids et/ou taille à la naissance < 10^{ème} percentile.
- Pronostic dépend de la microcéphalie.
- Indication au traitement par GH.

2. Retard pondéral prépondérant :

- Maladie cœliaque.
- Anorexie ou erreur diététique.
- Allergie aux protéines de lait de vache.
- Mucoviscidose.
- Maladie de Crohn si grand enfant.

3. Retard statural prépondérant ou isolé :

- Maladie endocrinienne : déficit en GH, hypothyroïdie, hypercorticisme.
- Syndrome de Turner.
- Retard simple ou pubertaire.
- Maladie osseuse constitutionnelle.
- Petite taille idiopathique.

Chapitre 2 :

Le Syndrome de

Turner

I. Epidémiologie :

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

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

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

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

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

II. Génétique :

Le syndrome de Turner est lié soit à une monosomie de l'X (45,X) dans 50 % des cas, soit à une anomalie de structure du chromosome X : iso chromosome i(Xq) (chromosome composé de 2 bras longs), anomalie la plus fréquente, retrouvée dans 5 à 10 % des cas, chromosome dicentrique (chromosome comportant 2 centromères), délétion du bras court (del(Xp)), chromosome X en anneau [13].

Ces anomalies de nombre ou de structure peuvent être retrouvées de façon homogène dans toutes les cellules de l'organisme ou en mosaïque. Le terme de mosaïque sous-entend la coexistence au sein d'un même individu d'au moins deux lignées cellulaires porteuses de caryotypes différents. L'origine du chromosome X normal est maternelle (Xm) dans 60 à 80 % des cas [14].

Un point important à soulever est la possibilité de présence de matériel Y d'origine

paternelle dans les cas où l’X normal est d’origine maternelle. Sept à 12 % des patientes seraient ainsi porteuses d’une mosaïque où au moins une lignée cellulaire comporterait du matériel Y [15].

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

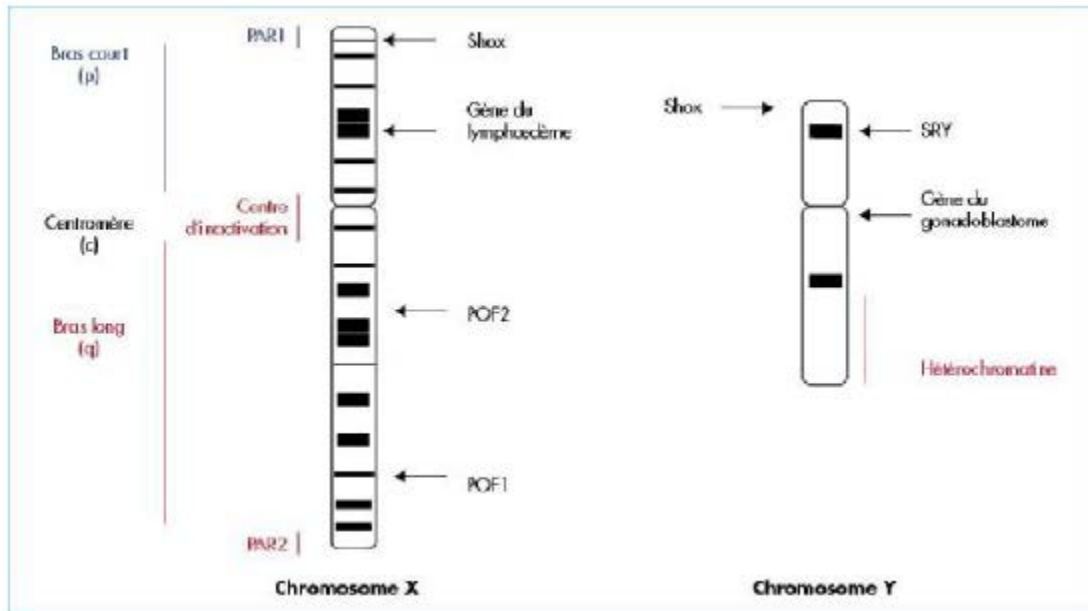


Figure 1 : Chromosome X et Y. PAR région pseudoautosomales

III. Physiopathologie :

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

Les gènes impliqués dans la physiopathologie du syndrome de Turner sont des gènes qui échappent à ce phénomène d’inactivation. Par ailleurs, la présence d’un chromosome Y chez les sujets de sexe masculin sains leur permet de ne pas développer les manifestations cliniques du syndrome de Turner, ce qui suggère qu’une partie des gènes impliqués sont des gènes homologues X-Y. Au moins deux régions pseudoautosomales ont ainsi été identifiées : pseudo autosomal région 1 (PAR1) (à l’extrémité du bras court du chromosome X) et PAR2 (à l’extrémité du bras long). La région PAR1 contient le gène SHOX (short stature homeobox gene). L’haplo-insuffisance de ce gène est responsable d’une petite taille [18] ainsi que d’autres caractéristiques morphologiques du syndrome de Turner: palais ogival,

anomalies de développement de l'oreille, cubitus valgus, déformation de Madelung (avant-bras), et brièveté du 4e métacarpien [19].

Le maintien de la fonction ovarienne nécessite la présence de gènes situés sur le bras long du chromosome X à deux locations différents : premature ovarian insufficiency 1 (POI1) (en Xq26-ter)[20] et POI2 (en Xq13-21)[21].

Le lymphœdème congénital pourrait être lié à la région du bras court Xp11.4 [22]. Les patientes porteuses d'une mosaïque comportant du matériel Y ont un risque accru de développer un gonadoblastome, estimé de 7 à 30 % [15].

Une région critique GBY (gonadoblastoma locus on the Y chromosome), proche du centromère du chromosome Y, pourrait être impliquée dans la survenue d'un gonadoblastome avec un gène candidat TSPY (testis specific protein Y-encoded)[22].

Les patientes porteuses d'un petit chromosome X en anneau sont les seules à présenter un retard mental. Ce dernier pourrait être en rapport avec une absence ou une anomalie du centre d'inactivation situé en Xq11.2 [23].

IV. Diagnostic :

A.Diagnostic génétique :

Le diagnostic de certitude repose sur la réalisation d'un caryotype réalisé sur un prélèvement sanguin (lymphocytes), tissulaire, ou de liquide amniotique obtenu par amniocentèse en cas de diagnostic anténatal. L'analyse du caryotype doit porter sur au moins 30 cellules d'après les recommandations 2007 de l'American College of Medical Genetics, complétée par une étude fluorescence in situ hybridization (FISH) portant sur 100 à 200 cellules en cas de monosomie 45,X homogène à la recherche d'une forme mosaïque. Il existe une corrélation caryotype-phénotype avec des phénotypes moins sévères dans les formes mosaïques. La recherche de matériel Y par FISH ou polymérisation en chaîne (PCR) est recommandée dans tous les cas de monosomie de l'X.

B.Diagnostic clinique :

1.Quand évoquer le diagnostic du syndrome de Turner :

Diagnostic anténatal :

***Echographie :**

devant des anomalies échographiques : nuque épaisse, hygroma kystique, anasarque, malformations cardiaques ou rénales, brachycéphalie, poly ou oligohydramnios, retard de croissance intra-utérin (RCIU) modéré. Dans ce contexte, les parents devront être informés au cours d'une consultation dédiée du risque de petite taille, d'insuffisance ovarienne et des autres atteintes potentielles ainsi que de leurs conséquences et de leurs traitements respectifs. La demande par les parents d'une interruption thérapeutique de grossesse peut être examinée par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

**Amniocentèse :*

Réalisée pour âge maternel avancé ou en présence d'un des marqueurs sériques maternels (alpha fœtoprotéine, HCG) associés à des anomalies échographiques. [24]

L'amniocentèse permet le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par prélèvement trans-abdominal écho guidé du liquide amniotique entre les 12- 17ème 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 [25].

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

Chez le nouveau-né et le nourrisson :

Le syndrome de Turner doit être suspecté chez le sexe féminin en présence d'un lymphodème (œdème des mains et des pieds, il s'agit d'un œdème dur et non inflammatoire, disparaît au cours de la 2ème année), on note aussi des naevi cutanés, une basse implantation des cheveux avec distension de la peau du cou siège de multiples replis horizontaux. [26,27]

L'excès de peau de la nuque est souvent discret avec une simple laxité de la peau (cutis laxa), il se transforme en Pterygiumcolli, ce dernier associé au lymphodème définit le syndrome de BONNEVIE-ULLRICH. [28]

Chez la petite fille :

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

Chez l'adolescente :

Toute fille avec impubérisme ou aménorrhée primaire particulièrement quand associés à une petite taille doit être suspectée d'être turnérienne. L'impubérisme avec hypogonadisme hypergonadotrophique, et l'aménorrhée primaire ou secondaire sont très en faveur d'un syndrome de Turner chez les patientes.

Les premières séries d'études rapportent 95 à 100% présentant un impubérisme total. Les séries les plus récentes montrent qu'un développement pubertaire spontané se produisait dans 30% à 40% des cas [29,30] Le développement pubertaire est complet dans 20-25% des cas et 16% des sujets atteindront la ménarche.

Au Danemark [31], le diagnostic est fait avant l'âge de 5 ans dans 48% des cas, et avant l'âge de 10 ans dans 60% des cas, permettant ainsi un traitement aussi précoce que possible afin d'obtenir un effet maximal de l'hormone de croissance sur la taille finale Dans notre série, aucun cas n'a été diagnostiqué en anténatal, le diagnostic a été fait avant l'âge de 5ans dans 33% des cas seulement, et avant 10 ans dans 22% des cas alors que presque la moitié des cas ont été diagnostiqué après l'âge de 10 ans.

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

2.Syndrome dysmorphique :

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

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

§ Visage triangulaire

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

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

§ Hypoplasie du maxillaire inférieur, rétrognathisme.

§ Oreilles bas implantées, décollées mal ourlées

D'après BATTIN [32], elles se retrouvent dans environ 2/3 des cas du syndrome de Turner, mais ne lui sont pas spécifiques.

b) *Anomalies du cou et thorax* : Pterygium colli ou cou palmé dans 50% des cas, il s'agit de replis cutanés triangulaires dépourvus de muscles et s'étendant de la pointe de la mastoïde jusqu'à l'acromion. Brièveté du cou. Basse implantation des cheveux sur la nuque avec des prolongements latéraux en forme de M donnant un aspect de trident sur la nuque. Thorax bombé en bouclier élargi avec des mamelons hypoplasiques distancés l'un de l'autre de l'autre.

D'après BATTIN [32] dans une série portant sur 139 cas de dysgénésie gonadique de phénotype féminin recueillis en milieu pédiatrique. Le pterygium colli est retrouvé chez 60 % des cas, Dans notre série 7/9 cas le présente soit 78% La basse implantation des cheveux dans 85% des cas, Dans notre série 2/9 cas soit 22%

c) *Anomalies cutané-phanériennes*[26,27] Les naevus pigmentaires 60-70% des cas, ils sont importants au diagnostic et se localisent au niveau du visage, de l'avant bras et du thorax. Les angles sont hypoplasiques et exagérément convexes avec tendance aux cicatrices chéloïdes.

d) *Organes génitaux et caractères sexuels secondaires* : Les premières séries rapportées faisaient état d'impubérisme total, dans 95- 100 % des cas Malgré le fait que l'anatomie des organes génitaux externes et internes soit féminines. Des séries plus récentes ont montré qu'un développement pubertaire spontané se produisait dans 30 à 40 % des cas Le développement pubertaire est complet (développement mammaire stade 4- 5 de TANNER) dans 20 à 25% des cas, et seulement 16% des sujets atteindront la ménarche .

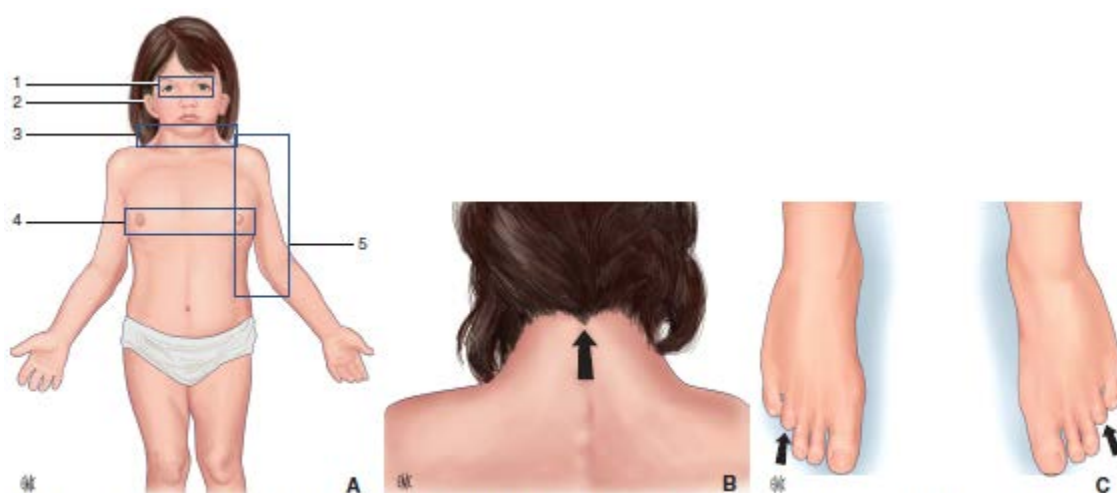


Figure 2. Syndrome dysmorphique chez une jeune patiente (A à C). Implantation basse des cheveux (flèche, B). Brèveté du 4^e métacarpien (flèche, C). 1. Fentes antimongoloïdes, ptosis; 2. Implantation basse des oreilles; 3. cou palmé; 4. mamelons écartés; 5. cubitus valgus.

3. Retard Statural :

La petite taille du syndrome de Turner est manifeste et, pourtant, le diagnostic reste tardif. Le retard statural s'installe tôt dans l'enfance (cassure de la courbe de croissance dès la 2^{ème} année), s'aggrave après l'âge de 9ans du fait de l'absence de pic pubertaire et est responsable d'une taille adulte spontanée aux environs de 142 cm en France (environ -20 cm de la taille moyenne des femmes). Il faut suspecter un ST pendant l'enfance devant toute fille dont la taille ne correspond pas à la taille familiale et rechercher systématiquement des « petits signes » devant tout retard statural en utilisant la technique de Lyon ou taille projetée sur une courbe de référence [33].

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

Ainsi l'intensité du retard de croissance, l'âge de survenue de la cassure sont variables. Lorsqu'il existe au départ un RCIU, un rattrapage initial est observé avant que la croissance ne ralentisse secondairement. De nombreux travaux ont permis d'établir des courbes de croissances spécifiques du ST : ces dernières ont l'avantage de fournir au clinicien un document de référence. Cependant, elles ne permettent pas toujours en consultations de suspecter la cause de la petite taille quand le ralentissement est tardif. Il faut en outre prendre en considération la taille des parents : s'ils sont grands, on doit s'étonner que leur fille, au lieu d'évoluer naturellement au-dessus de la taille moyenne, se positionne en

dessous : d'où l'importance du calcul de la taille cible inter parentale

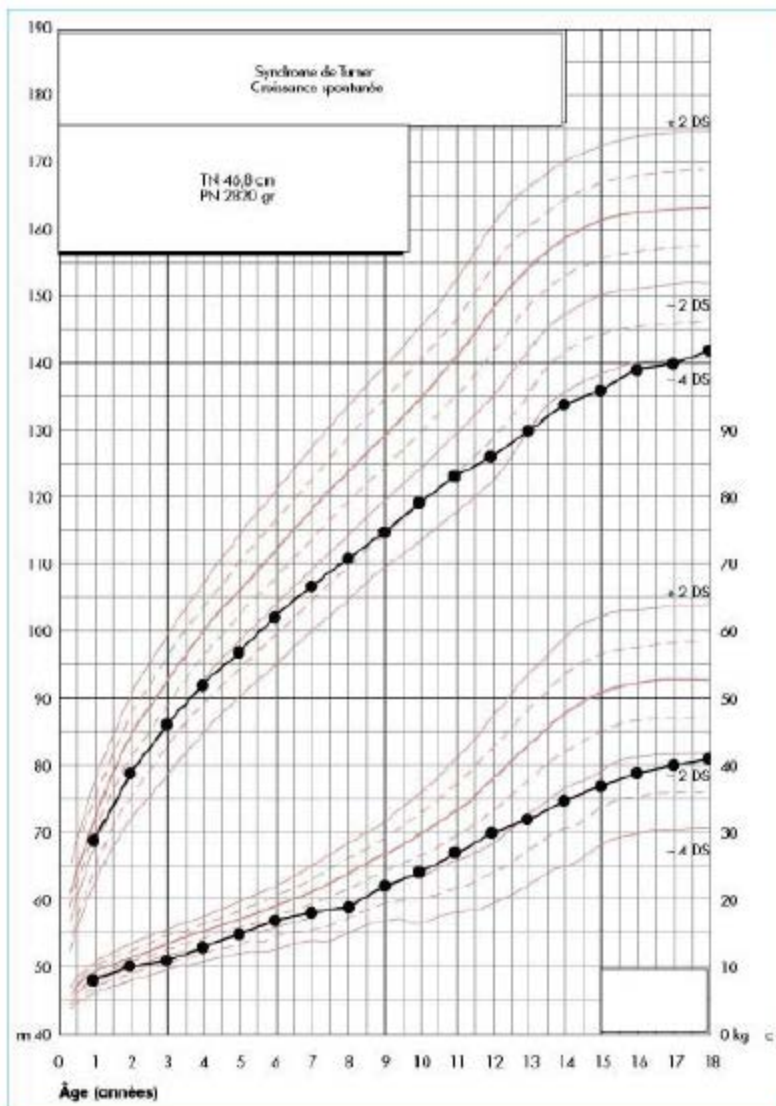


Figure 3 : Croissance spontanée dans le syndrome de Turner

4. Dysgénésie gonadique :

L'insuffisance ovarienne est la deuxième atteinte la plus fréquente dans le syndrome de Turner puisqu'elle touche plus de 95 % des patientes. Les ovaires sont souvent réduits à l'état de « bandelettes ovariennes » ou « streakgonads », et sont même de trop petite taille pour être retrouvés à l'imagerie dans 44 % des cas [34,35].

La sévérité du phénotype dépend du caryotype : une insuffisance ovarienne précoce

responsable d'une aménorrhée primaire est observée dans la majorité des cas de monosomie (45,X), alors qu'elle est plus tardive avec possibilité initiale de cycles spontanés dans les cas d'anomalies de l'X ou de mosaïques. Le pourcentage de patientes qui présentent un développement pubertaire spontané est variable selon les études, on pourra néanmoins retenir le chiffre de 30 % [36].

Une étude publiée en 2009 a permis de mettre en évidence la persistance de follicules ovariens jusqu'à l'âge de 19 ans : huit patientes sur neuf ayant bénéficié d'une biopsie ovarienne étaient porteuses de follicules dont le nombre était plus grand chez les patientes les plus jeunes, et celles porteuses de mosaïques [37].

Chez ces patientes qui présentent une activité ovarienne se pose la question de la prescription d'une contraception adaptée et d'une éventuelle cryoconservation d'ovocytes [38] en vue d'une grossesse future. En effet, même quand une activité ovarienne est présente, celle-ci s'interrompt prématurément avec un taux de grossesses spontanées extrêmement faible.

La présence des deux chromosomes X se révèle donc nécessaire à la maintenance des ovaires et des ovocytes avec des déterminants géniques que l'on a tenté de localiser en corrélant l'aménorrhée ou les menstruations spontanées avec les points de cassure de certaines délétions. Ainsi les patientes avec une mosaïque 45,X/46 XX ou 45, X/46,XrX et surtout les délétions de bras court du chromosome X, à savoir 46,XXp-, ont une haute incidence de puberté spontanée avec des menstruations. On connaît aussi des cas de transmission de syndrome de Turner de mère à fille [39] et des formes familiales de ménopause précoce à transmission dominante.

C.Examens complémentaires :

Examens d'orientation :

1/ 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 [40].

La disparition de l'activité ovarienne attestée par le syndrome anovulatoire (courbe thermique plate, progestérone plasmatique et pregnandiurie constamment basses) et par un taux inférieur à celui des adolescentes normales [41,42].

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 [42] (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 [42], et que des taux élevés de détection ovarienne bilatérale et de volume ovarien se rencontrent dans la forme mosaïque [42].

3) La cœlioscopie :

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 cœlioscopie permet aussi de pratiquer des biopsies : l'étude histologique révèle un stroma conjonctif tourbillonnant, au sein duquel persistent parfois quelques follicules primordiaux. Il faut se rappeler, à cet égard, que l'ovaire des fœtus XO contient des follicules primordiaux en

quantité normale jusqu'au 4^{ème} mois et que ceci se raréfie ultérieurement pour disparaître à la puberté.

On peut conclure de ces faits que si un seul chromosome X est suffisant pour entraîner la formation des ovaires, les deux chromosomes X sont indispensables à la conservation du stock d'ovocytes [⁴³].

Examen de certitude :

1) cytogénétique :

C'est l'étude des chromosomes et de leurs anomalies On distingue deux types d'anomalies chromosomiques dans le syndrome de Turner

-Les anomalies de nombre

-Les anomalies de structure

Nous avons adopté la classification admise par la plupart des auteurs

a) Les anomalies de nombre :

∅ 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.

b) Les anomalies de structure : Peuvent porter sur les chromosomes sexuels X et Y

∅ Chromosomes X :

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

∅ Chromosomes Y

V. Malformations et troubles liés au syndrome de Turner : [44]

Des problèmes orthopédiques peuvent se rencontrer plus souvent que dans la population générale : luxation congénitale de la hanche (dysplasie de la hanche) ou déviation latérale de la colonne vertébrale (scoliose).

- Le système cardiovasculaire : dans environ 30 % des cas, il y a une malformation cardiaque, en général mineure, portant en particulier sur l'aorte (coarctation de l'aorte) ou la valve aortique (valve aortique bicuspide). L'hypertension artérielle précoce est également fréquente : jusqu'à 40 % des adolescentes et des jeunes femmes en sont atteintes. La surveillance des vaisseaux sanguins doit se poursuivre toute la vie, du fait du risque de dilatation de l'aorte qui expose au risque de dissection aortique qui est un accident grave. Exceptionnellement, la malformation est grave et met en jeu le pronostic vital. Elle est en général détectée par l'échographie anténatale.

- Les reins : il peut y avoir un rein unique, un rein en fer à cheval (les deux reins sont unis en U), ou des malformations des voies urinaires dans environ 20 à 30 % des cas. Ces anomalies peuvent favoriser les infections urinaires et l'hypertension artérielle.

- Les os : la déminéralisation de l'os (ostéoporose) fragilise l'os et favorise les fractures. Elle est en partie due à la carence en hormones sexuelles féminines (œstrogènes) et peut donc être prévenue par un traitement approprié.

- Le système endocrinien : le risque de diabète (maladie qui se caractérise notamment par une augmentation du taux de sucre dans le sang - glycémie) non insulino-dépendant (qui n'est pas lié à un problème de production d'insuline) est deux fois plus fréquent que dans la population générale. Un mauvais fonctionnement de la glande thyroïde (hypothyroïdie) peut

apparaître chez l'adolescente ou l'adulte dans un tiers des cas environ. Une intolérance au gluten, une protéine que l'on trouve dans beaucoup de céréales, est possible, c'est la maladie cœliaque. Le risque d'obésité est également plus élevé chez les femmes adultes atteintes du syndrome de Turner.

- Les oreilles : les otites à répétition sont fréquentes dans l'enfance et doivent être prises en charge de façon énergique. Les problèmes ORL sont souvent latents et doivent être dépistés régulièrement dans l'enfance et chez l'adulte. Une diminution de l'audition (hypoacousie) est fréquente chez l'adulte.

- Les yeux : le risque de strabisme (yeux qui louchent) est augmenté.

- L'apprentissage : la majorité des personnes ayant un syndrome de Turner a une capacité intellectuelle normale. Moins de 6 % des personnes atteintes présentent une déficience intellectuelle. Cependant, il existe souvent des difficultés d'apprentissage spécifiques, liées à des troubles qui portent sur les capacités de perception et de coordination visio-spatiales (par exemple, difficulté pour faire tourner mentalement un objet), et l'apprentissage des mathématiques. Des difficultés dans la coordination motrice, l'attention et la mémoire peuvent aussi être présentes et s'améliorer avec le traitement par hormones féminines.

- Le développement socio-émotionnel : globalement, le comportement est dans les limites de la normale et il n'y a pas de comportement typique du syndrome de Turner (stéréotype comportemental). Des études récentes montrent que les jeunes femmes atteintes du syndrome qui ont reçu un traitement par hormone de croissance ont une qualité de vie perçue comme normale en comparaison avec des jeunes femmes du même âge. En revanche, leur estime de soi peut être modérément diminuée. L'absence de développement de caractéristiques féminines (seins, règles...) due à l'insuffisance ovarienne est probablement un des facteurs importants de cette diminution. Le déclenchement précoce de la puberté (induction pubertaire) par un traitement approprié (à un âge normal par rapport aux autres adolescentes) favorise une expérience sexuelle plus précoce, ainsi qu'une amélioration de l'estime de soi.

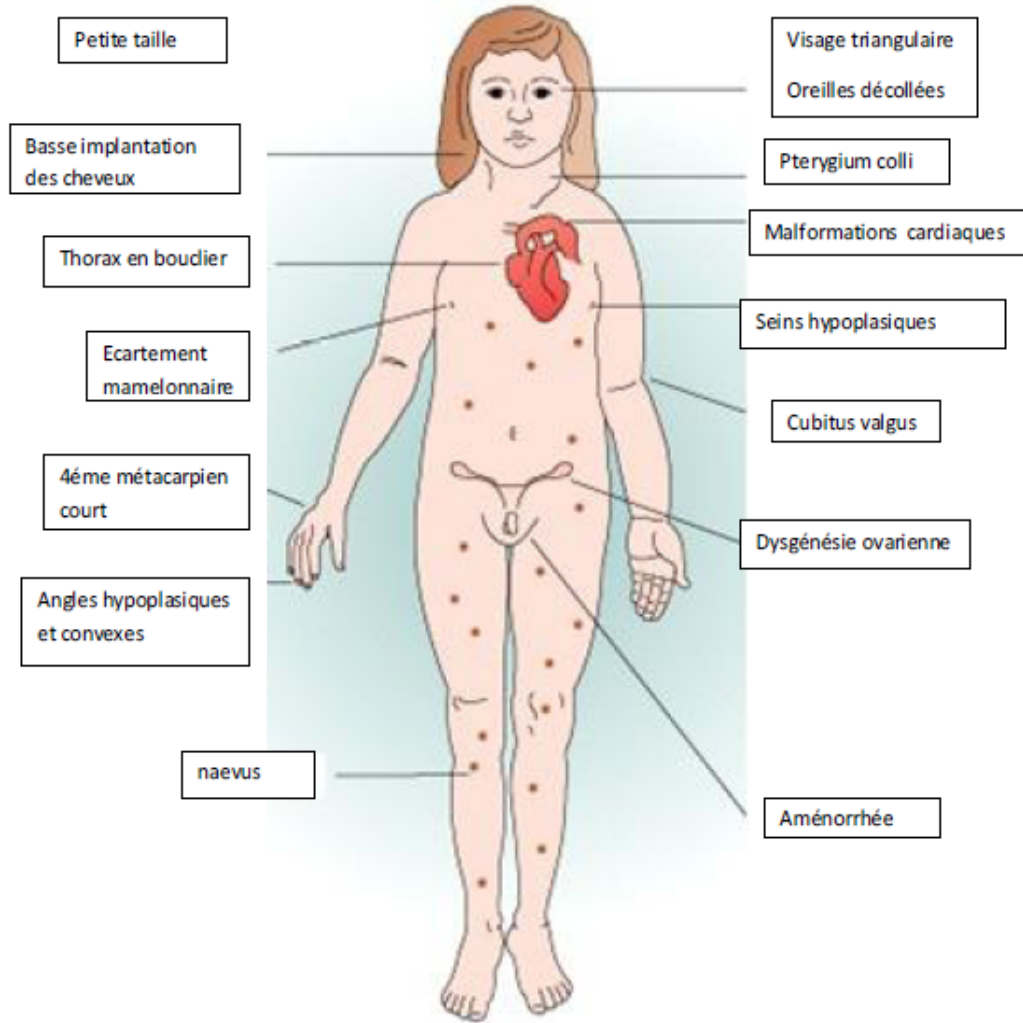


Figure 4 Manifestations cliniques du syndrome de Turner

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

Tableau 01 : Pathologie associées au syndrome de Turner

VI. Diagnostic différentiel :

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

En l'absence de syndrome dysmorphique évocateur, il se fait essentiellement avec les autres étiologies de retard de croissance et d'impubérisme et d'hypogonadisme hypergonadotrophique. Autrement le syndrome de Turner doit être différencié de deux syndromes suivants.

A-Syndrome de NOONAN [45]:

Il s'agit d'un syndrome qui se transmet selon le mode autosomique dominant. Le syndrome de NOONAN représente le syndrome le plus fréquent observé chez des enfants affectés de cardiopathies congénitales en plus des malformations cardiaques caractéristiques, certains signes sont comparables à ceux du syndrome de Turner comme la petite taille, pterygiumcolli, thorax bombé, cubitus valgus, strabisme et les oreilles bas implantées. La mutation du gène PTPN11 serait la responsable de ce syndrome.

B-Syndrome de KABUKI ou syndrome de NIIKAWA-KUROKI [46] :

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

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

Dans ce cas, la transmission est autosomique dominante avec possibilité d'association avec le syndrome de Turner A noter la présence d'infections récurrentes à type d'otite moyenne et des infections respiratoires supérieures.

VII. Prise en charge :

Malgré l'ensemble des progrès réalisés, le diagnostic reste tardif dans de trop nombreux cas : une étude belge récente retrouvait un diagnostic après l'âge de 12 ans dans 22 % des cas, avec un âge moyen au diagnostic de 6,6 ans [47]. Quel que soit l'âge du diagnostic, les objectifs de l'annonce sont de :

- expliquer le caryotype et décrire le syndrome de Turner;
- expliquer les traitements médicaux qui peuvent être proposés, ainsi que la surveillance et le dépistage d'éventuelles pathologies associées et leur prise en charge ;
- préciser l'importance d'une surveillance multidisciplinaire régulière tout au long de la vie.

Le syndrome de Turner n'est évidemment pas accessible à une thérapeutique étiologique. Cependant, la plupart des anomalies phénotypiques rencontrées peuvent être corrigées, totalement ou en partie, par un traitement symptomatique. Le traitement par l'hormone de croissance vient au premier plan, et ce d'autant que la petite taille est une des plaintes majeures des patientes.

Une dizaine d'années après les premiers essais thérapeutiques utilisant l'hormone de croissance dans cette indication, les données sur la taille finale sont disponibles. Elles permettent de mettre indications et résultats de ces traitements en perspective.

A côté des traitements par hormone de croissance, d'autres thérapeutiques doivent être envisagées : induction pubertaire, substitution oestroprogestative et dépistage et prise en charge des anomalies associées au syndrome de Turner.

A) Hormone de croissance :

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

Le journal officiel de 1977 [48,49] détermine les modalités thérapeutiques en France : la posologie est fixée 0,25-0,35 mg/kg/ semaine et la date de début de traitement est en fonction statural de la patiente.

L'efficacité du traitement dépend principalement de sa précocité et de sa durée, aussi de la

posologie utilisée ; du retard de la maturation osseuse au début du traitement, du nombre d'injections hebdomadaires, des tailles parentales, de la taille de naissance, de l'âge au début de la puberté et de la modalité du traitement oestrogénique (per os ou transcutané).

En effet la taille adulte est meilleure lorsque le traitement est débuté tôt avant l'âge de 8-9ans, est lorsque les traitements durent plus de 4 ans [^{50, 51,52}].

A court terme, les effets secondaires sont minimales : une insulino-résistance est fréquente et disparaît à l'arrêt du traitement, une surveillance cardiovasculaire est nécessaire chez ces patientes à risque d'hypertension et d'anomalies cardiovasculaires.

Comme tout traitement par hormone de croissance le taux d'IGF- 1 doit être surveillé et la posologie diminuée si le taux d'IGF-1 devient supérieur à 2 DS par rapport au taux habituel pour le même âge [⁵³].

Le traitement par hormone de croissance peut être poursuivi jusqu'à un âge osseux de 14 ans ou lorsque la vitesse de croissance devient inférieure à 2cm/an. Les premières études sur l'effet de la GH sur la taille adulte dans le syndrome de Turner remontent au milieu des années 1980, d'abord aux USA, puis en Europe : il est difficile d'établir une comparaison car R.Rosenfeld, aux USA, a utilisé la GH en association avec l'oxandrolone, médicament anabolisant interdit en France. Quoi qu'il en soit, on trouvera dans la revue de P.Rochiccioli, une analyse des tailles finales qui concerne, au moins pour les études françaises, des filles traitées tardivement, après l'âge de 10 ans.

Dans les 117 cas, pour une dose moyenne de GH de 0,7UI /kg/semaine, la taille finale est de 150+/- 5,6 cm dans la série française, soit un gain moyen de 8 cm par rapport à la taille finale moyenne spontanée rapportée par le même auteur [⁴⁸].

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

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

Tableau 02 Taille finale chez les Turneriennes (d'après P.Rochiccioli)

Le gain statural peut être évalué par rapport aux séries contrôles sans traitement par le GH et par la taille projetée sur les courbes de référence spécifiques.

Le gain s'avère variable selon les pays. S'il est de 8 cm en France et de 11 cm en Autriche, il est seulement de 4cm en Allemagne.

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

Facteurs de la réponse staturale chez les turnériennes traitées par l'hormone de croissance

[⁴⁸]

Age au début du traitement

dose de GH utilisée

influence négative de la puberté spontanée ?

degré de maturation osseuse requis lors de l'introduction des œstrogènes

taille des parents

intensité du retard statural au début du traitement (effet plus favorable de la GH si retard important)

type d'anomalie de l'X

B) substitution hormonale :

Le traitement par les œstrogènes est indispensable chez les patientes ayant une insuffisance ovarienne, le but du traitement est d'induire un développement des caractères sexuels secondaires, sans accélérer le processus de soudure des cartilages de croissance. De plus le traitement améliore l'estime de soi et l'insertion sociale [⁵⁴], il prévient l'ostéoporose et la maladie cardiovasculaire.

Le principe du traitement est d'imiter la puberté physiologique quelque soit le mode d'administration (per os ou transdermique), la dose faible au début du traitement est augmentée progressivement jusqu'à une dose d'adulte après 2 à 3 ans [^{55, 56, 57}]. La date de début de traitement par les œstrogènes reste encore controversée.

L'âge de début du traitement substitutif dépend de la vitesse de croissance et de l'âge osseux, il est important de noter que si le traitement par GH est débuté précocement (8ans en moyenne) il est alors possible de débiter le traitement féminisant à 12 ans sans perturber la taille finale [^{53, 58}]. Il est préférable d'utiliser les œstrogènes naturels par voie transdermique, percutané ou per os, que les œstrogènes de synthèse [^{55; 56}].

Il est recommandé de débiter par de faibles doses (1/10ème des doses substitutifs de l'adulte) soit 0,25mg/jour de 17βoestradiol (½ comprimé à 1 mg 1 jour/2) soit 0,25µg/jour d'œstradiol percutané ou 4µg d'œstrogène transdermique (1/6ème le patch a 25µg/jour à appliquer la nuit). La dose est ensuite progressivement augmentée tous les 6 mois en fonction des résultats cliniques sur le développement mammaire, la vitesse de croissance, et

la maturation osseuse.

Un traitement progestatif, pendant 10 à 15 jours par mois est débuté après 18 à 24 mois de traitement oestrogénique. On a recours de préférence à la progestérone naturelles (Duphaston, Utrogeston), plutôt qu'aux progestatif de synthèse pregnane.

Par la suite un traitement combiné oestroprogestatif peut être utilisé pour améliorer l'observance thérapeutique. Sous traitement substitutif est nécessaire pour maintenir une minéralisation osseuse et une vie sexuelle normale.

Les effets sur la fonction hépatique, le risque d'hypertension, de cancer, et d'obésité chez ces patientes sont incertains et une surveillance régulière s'impose. Si des anomalies de la fonction hépatique (augmentation des transaminases, gamma GT, hypertriglycémie) peuvent être observées lors des traitements prolongés, ils existent également lors de carence oestrogénique et peuvent s'améliorer sous traitement substitutif [59].

Le traitement par les stéroïdes sexuels est indispensable à l'acquisition d'un capital osseux satisfaisant et à sa préservation à l'âge adulte. Le traitement d'entretien comporte un œstrogène, donné du 5ème au 25ème jour du cycle. On associe obligatoirement un progestatif, du 10ème au 25ème jour, du fait du risque d'une hyperplasie endométriale et d'un cancer de l'endomètre auxquels expose une oestrogénothérapie isolée. Des schémas comportant du valérate d'œstradiol ou de l'œstradiol micronisé, associés à un progestatif, sont possibles [60,61].

La seule indication de la prescription d'œstrogène par voie percutanée est une hypertriglycémie. Le traitement hormonal des femmes ménopausées est associé à une amélioration du profil de risque lipidique et à une diminution des événements coronariens. Cette donnée s'applique aux patientes turnériennes.

L'hypercholestérolémie ne constitue pas, au contraire, une contre-indication à la prescription d'œstrogènes par voie orale. Les patientes turnériennes, chez qui un traitement substitutif est mis en route à l'adolescence, voient parfois s'élever, sous œstrogène, la concentration des enzymes hépatiques. L'adjonction d'un progestatif ramène généralement les chiffres à la normale [62,63].

L'élévation de cette concentration persiste, le passage à un traitement par œstrogènes par vois transdermique (patch, par exemple) est recommandé. Malheureusement, plusieurs enquêtes montrent que les patientes abandonnent souvent, transitoirement ou même définitivement, le traitement hormonal substitutif.

Le pourcentage tend à diminuer dans les enquêtes les plus récentes, les patientes étant mieux informées sur l'intérêt et l'importance du traitement hormonal substitutif [64, 65, 66]. C'est chez les jeunes patientes que la prise du traitement est la plus irrégulière [65]. On admet en général qu'il doit être entrepris quand les possibilités de croissance sont largement engagées, c'est-à-dire lorsque la maturation osseuse est voisine de 12 ans à 13 ans ; encore convient-il de ne pas sous-estimer l'influence psychologique du retard pubertaire ainsi « consenti » puisque ces jeunes filles sont alors âgées de 14 ou 15 ans.

C) Autres aspects thérapeutiques :

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

Dépistage et traitement des endocrinopathies auto-immunes :

La fréquence accrue des affections auto-immunes de la thyroïde dans le syndrome de Turner est bien connue [66, 67]. 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% [67]). Ces données justifient le dépistage régulier (tous les 2 ou 3 ans par exemple) des affections auto-immunes thyroïdiennes.

L'incidence du diabète sucré, est dite élevée dans le syndrome de Turner [68]. Cependant, on manque de données prospectives sur sa fréquence et sa caractérisation dans le syndrome de Turner. Le traitement par l'hormone de croissance n'a pas d'effet diabétogène dans cette affection.

Aspects psychologiques : L'intelligence est habituellement normale dans le syndrome de Turner sauf quand l'anomalie caryotypique comporte un petit chromosome X en anneau. Cependant, des anomalies de l'organisation visio-spatiale et de l'attention ont été identifiées, peut-être avec une plus grande fréquence quand le chromosome X est d'origine maternelle [69]. Ces troubles doivent être détectés et pris en charge de façon appropriée. De même, un suivi psychologique est important autour de la puberté.

Autres aspects de la prise en charge thérapeutique : Chacune des anomalies malformatives associées au syndrome de Turner nécessite une prise en charge appropriée. La fréquence

des otites moyennes justifie leur dépistage et leur traitement agressif dans l'enfance afin de prévenir l'hypoacousie, fréquente à l'âge adulte [70].

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

Les malformations cardiovasculaires et rénales doivent être dépistées et prise en charge, en particulier par la prévention de la greffe aortique sur bicuspidie aortique. La morbidité cardio-vasculaire semble augmentée dans le syndrome de Turner. Elle pourrait être liée à des anomalies lipidiques (hypercholestérolémie) [71], à une augmentation de la masse grasse [71] et à une fréquence accrue de l'hypertension artérielle.

Ces facteurs de risque doivent être dépistés et pris en charge de façon appropriée. Des données récentes suggèrent une augmentation du risque de cancer colique dans le syndrome de Turner, alors que l'association avec des maladies inflammatoires du tube digestif est classique [72].

La survenue d'un gonadoblastome doit être prévenue par la gonadectomie chez les patientes ayant du matériel chromosomique dérivé du chromosome Y [73].

D) Conseil génétique :

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

Le diagnostic anténatal du ST est possible durant la grossesse. Il est évoqué devant des anomalies échographiques, principalement une augmentation de l'épaisseur de la clarté nucale ou un aspect d'hygroma, un œdème plus au moins généralisé, voire une anasarque, et confirmé par caryotype [74].

Ailleurs, il peut s'agir d'un RCIU, d'une anomalie cardiaque ou rénale.

Enfin, le diagnostic peut être également fortuit, à l'occasion d'une amniocentèse pour âge maternel avancé, alors qu'il n'existe aucune anomalie échographique. La décision de poursuite ou d'interruption de la grossesse doit être laissée au couple après l'information complète sur le pronostic et les moyens thérapeutiques [75].

VIII. Pronostic :

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

Cependant, le syndrome de Turner nécessite un traitement au long cours et une

surveillance à vie, afin de détecter et de traiter les autres anomalies liées à ce syndrome dont les plus fréquentes sont la surcharge pondérale, la surdité, la cardiopathie, l'hypertension artérielle, l'ostéoporse, les anomalies thyro idiennes et hépatiques.

XI. Syndrome de Turner et grossesse :

Les grossesses spontanées sont très rares : leur fréquence varierait entre 1,8 et 7,6 % selon les études [76,77], la plupart des cas chez des patientes porteuses de mosa iques ou de délétions distales de l'X [78]. Le pronostic de ces grossesses reste très réservé avec seulement 30 à 40 % de chances d'aboutir à la naissance d'un enfant en bonne santé [77].

Dans les cas où une activité ovarienne est présente à un moment donné dans l'histoire de la maladie, de nouvelles techniques de préservation de la fertilité pourraient bientôt être proposées. L'étude qui a permis de mettre en évidence la présence de follicules fonctionnels sur les biopsies ovariennes de patientes Turner[37] a ouvert la voie au développement de deux nouvelles approches : la cryoconservation ovocytaire et la cryoconservation de cortex ovarien, dont quelques patientes porteuses d'une mosa ique ont déjà bénéficié [78,79].

  ce jour, aucune de ces nouvelles approches n'a abouti à une grossesse chez une patiente Turner.

Une étude récente [80] a évalué les éléments pronostiques de la présence de follicules sur les biopsies ovariennes afin de sélectionner les patientes pouvant bénéficié de ces procédures : la présence d'une mosa ique, l'apparition de signes de puberté spontanés et a fortiori celle de cycles spontanés, des taux de gonadotrophines normaux semblent être de bons marqueurs d'une activité ovarienne. Le meilleur moment pour réaliser ce geste serait entre 12 et 16 ans.

Le don d'ovocytes reste néanmoins pour la grande majorité des patientes la seule possibilité d'obtenir une grossesse.

Les résultats obtenus en termes de taux de grossesse sont les mêmes que ceux des patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée d'une autre origine, soit 45 à 60 % [81]. En revanche, le taux de fausses couches spontanées est plus élevé que pour les autres indications du don d'ovocytes, estimé entre 40 à 60 % [77]. Elles seraient liées à l'hypoplasie et l'hypovascularisation utérine, d'où l'importance d'une préparation endométriale adaptée avant implantation [82].  tant donné le caractère à haut risque de ces grossesses, de nombreuses équipes privilégient le transfert d'un embryon unique pour éviter

le risque surajouté de grossesses multiples [77]. Les délais d'attente sont très longs, et les patientes doivent donc être informées de cette possibilité précocement: à l'adolescence ou au plus tard au moment de la transition vers le secteur adulte. Ces grossesses sont à haut risque et donc contre-indiquées dans un certain nombre de cas. Le risque est essentiellement cardio-vasculaire, avec notamment un risque de dissection aortique. Un bilan exhaustif (endocrinien, métabolique, hépatique, gynécologique et rénal) est donc recommandé avant tout projet de grossesse [83] mais le plus important reste le bilan cardiovasculaire qui comporte une mesure de la PA (mesure ambulatoire de la pression artérielle [MAPA] au moindre doute), une échographie transthoracique (ETT) et une angio-IRM cardiaque et aortique systématique à la recherche des malformations aortiques décrites précédemment.

Chapitre 03 :

Etude des

dossiers

Matériels et méthodes :

il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant de l'année 2014 jusqu'à avril 2022, une étude ayant comporté 23 patientes diagnostiquées comme étant porteuses du syndrome de Turner, suivi au niveau du service de Pédiatrie B CHU Tlemcen. L'exploration et le recueillement des données s'est basé sur l'anamnèse, la clinique, les examens complémentaires ainsi que le suivi et l'évolution sous traitement.

La fiche d'exploration comprend donc :

- La date de naissance
- La date de consultation
- Le Motif de consultation
- La taille
- La taille cible
- Poids
- Signes dysmorphiques
- Stade pubertaire
- Le caryotypes
- L'âge osseux
- Examens biologiques ainsi que le test de la GH
- Traitement
- Evolution staturale
- Evolution pubertaire

Les données ont été résumées dans le tableau suivant :

Résultats :

Notre série comporte 23 patientes diagnostiquées comme étant porteuses du syndrome de Turner après réalisation des caryotypes.

1. Age de consultation :

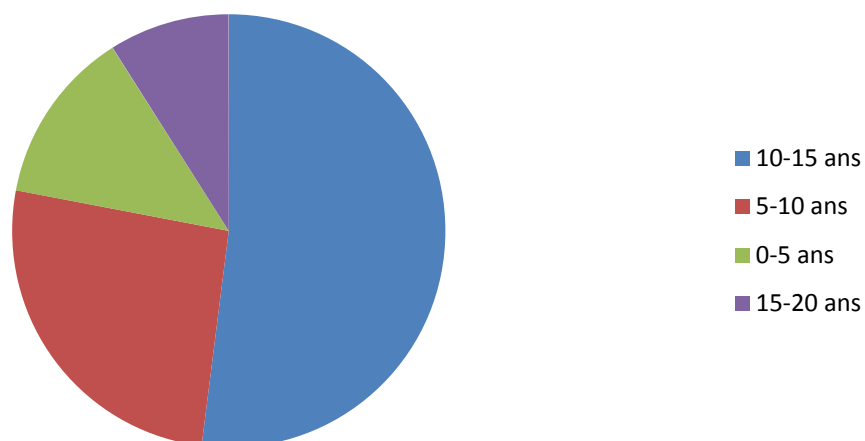
	0-5 ans	5-10 ans	10-15ans	15-20 ans
Nombre	3	6	12	2
Pourcentage %	13	26	52	9

Tableau : répartition des patientes selon des tranche d'âge de 5 ans.

Commentaires :

L'âge moyen des patientes à leur première consultation à notre niveau est de 10.4 ans. Nous notons aussi que la plupart des patientes ont été diagnostiquée dans la tranche d'âge entre 10 et 15 ans, représentant 48% des cas.

**Histogramme 1:
Répartition en secteurs des patientes selon les
tranches d'âge**



2. Motif de Consultation :

Motif	Retard Staturopondéral	Dysmorphie
Nombre	22	1
Pourcentage %	95%	5%

Tableau : répartition des patientes selon le motif de consultation

Commentaires :

Le motif de consultation le plus fréquent et qui représente la quasi-totalité des cas soit 95%, est le retard staturopondéral.

3. La clinique :

a)Le retard statural :

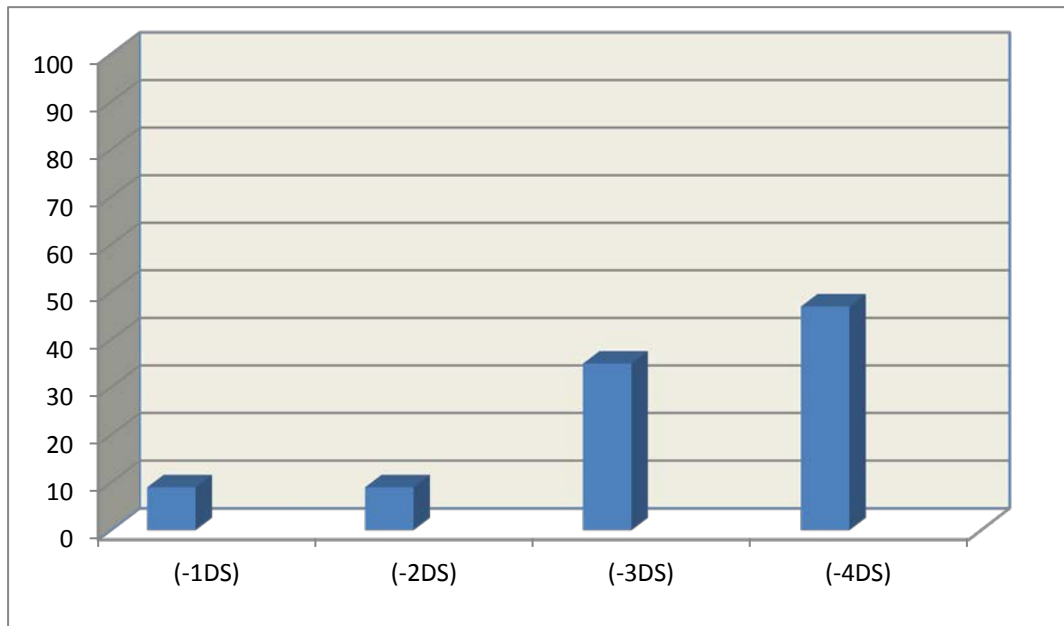
Le retard statural est retrouvé chez toutes nos patientes, le tableau suivant représente leur nombre et pourcentage selon la sévérité du retard :

Retard Statural	Nombre	Pourcentage %
- 1DS	2	9
- 2DS	2	9
- 3DS	8	35
- 4DS	11	47

Tableau récapitulatif des patientes selon la sévérité du retard statural.

Commentaires :

La plupart des patientent présentent un retard statural sévère (- 4DS) avec un pourcentage de 47%. Les patientes présentant un retard modéré (- 3DS) représentent 35% des cas. Tandis que celle présentant un retard léger (- 1DS et - 2DS) représente 18%.



Histogramme 2 : répartition des Turneriennes selon la sévérité du retard de croissance

b) Les signes pubertaires :

Quelques rappels :

- La puberté est la séquence des événements au cours desquels un enfant acquiert les caractéristiques physiques de l'adulte et la capacité de se reproduire. Les taux de LH et de FSH circulants sont tous deux élevés à la naissance, mais baissent à des taux très bas en quelques mois et restent bas jusqu'à la puberté. Jusqu'à la puberté, peu de changements se produisent au niveau des organes cibles reproducteurs.

La classification de Tanner, aussi appelé score, ou échelle de Tanner a été créé par James Mourilyan Tanner en 1962. Elle permet de coter l'avancement physiologique au cours de la puberté. La classification de Tanner et Whitehouse considère :

Le stade de développement des poils pubiens (PP) ;

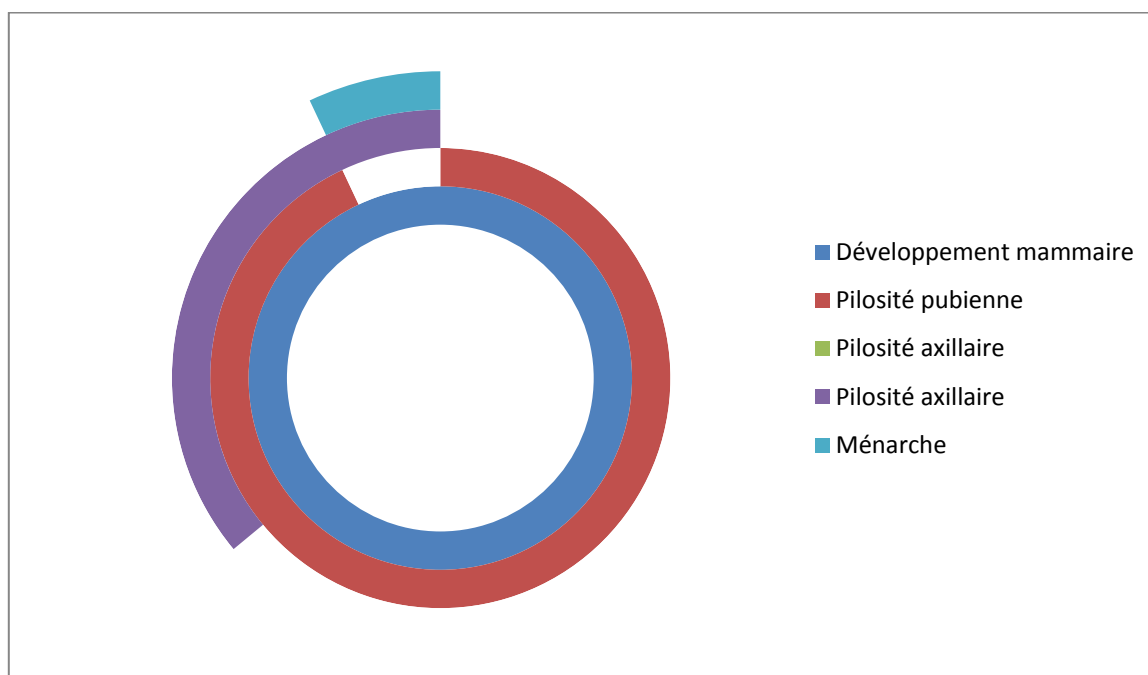
le développement mammaire (S) chez les filles ;

Andrew Calabria , MD, The Children's Hospital of Philadelphia

Cette partie n'intéressera que 14 patientes et portera sur l'âge de leur première consultation, les autres n'ayant pas encore atteint l'âge de la puberté.

Paramètres	Développement mammaire	Pilosité pubienne	Pilosité axillaire	Ménarche
Nombre	14	13	5	1
Pourcentage %	100	93	36	7

Tableau des paramètres pubertaires retrouvés



Histogramme 3 : Pourcentages des paramètres pubertaire retrouvés

Commentaires :

La **totalité** des patientes présentent un développement mammaire, qui est le premier signe à apparaître. Les ménarche étant plus tardifs n'ont été trouvés que chez une seule patiente **7%**.

c) Niveau intellectuel :

Selon les données recueillies, 14 patientes sont scolarisées et suivent leurs études normalement avec parfois un bon rendement scolaire.

4. Examens complémentaire :

a) Caryotypes :

Toutes les patientes ont bénéficié d'un test de caryotypes, et toutes ont eu comme résultat un caryotype de type mosaïque 46XX 45X0.

b) Dosage hormonal :

- **Hormone de croissance** : Toutes les patientes ont présenté un déficit partiel ou total.
- **Somatomédine c (IGF-1)** : Sur les 19 patientes ayant fait le dosage, 18 (soit 95%) ont présenté un taux abaissé à des degrés variables. Malheureusement, l'évolution des taux des IGF-1 n'a pas été notée.
- **Axe thyroïdienne** : chez les 20 patientes ayant réalisé le dosage, 2 (10%) ont présenté un taux élevé de TSH, ce qui orienté vers la mise en évidence d'une hypothyroïdie associée.
- **Hormones sexuelles** : ont été réalisées chez 4 patientes, et toutes ont présenté un taux bas d'oestradiol, avec un taux de FSH élevé.

c) Bilan Radiologique :

- **L'âge osseux** : a été déterminé chez toutes nos patientes, il est toujours inférieur à l'âge chronologique avec une moyenne de différence, de 2 ans et demi, une extrême supérieure de 6 ans, et inférieure de 0.
- **IRM** : Elle a montré un microadénome hypophysaire chez une patiente, et une glande hypophysaire diminuée de volume chez une autre, ainsi qu'une kyste de la glande pinéale
- **Echographie abdomino-pelvienne** : Elle a objectivé des anomalies dont : hypoplasie de l'utérus et annexes, splénomégalie et ascite, une polykystose rénale, une ectopie rénale droite.
- **Echographie cardiaque et Doppler** : Objectivant des CIV, des valvulopathie.

Ces données seront répertoriées dans **le tableau des pathologies associées** au Syndrome de Turner.

5. Pathologies associées :

Pathologie	Nombre	Descriptions	Pourcentage%
Cardiaque	05	02 Insuffisance Mitrale	22%
		02 Communication inter ventriculaire CIV	
		01 Communication inter atriale CIA	
		01 Coarctation de l'aorte	
		01 Dysplasie de la valve pulmonaire	
Osseuse	04	01 Scoliose	17%
		02 Microretrognathisme	
		02 Asymétrie des Membres	
Endocrinologique	04	02 Hypothyroïdie	17%
		01 Micro adénome hypophysaire	
		01 Kyste de la glande pinéale	
ORL	03	01 Hypoacousie	13%
		02 Hypertrophie des amygdales	
Digestive	04	01 Ascite	17%
		01 Splénomégalie	
		03 Maladie coeliaque	
Rénale	02	01 Polykystose rénale	4%
		01 Ectopie rénale	
Gynécologique	01	Hypoplasie de l'utérus et annexes	4%

Tableau des pathologies associées au syndrome de Turner

6. Traitement :

a) Traitement par hormones de croissance :

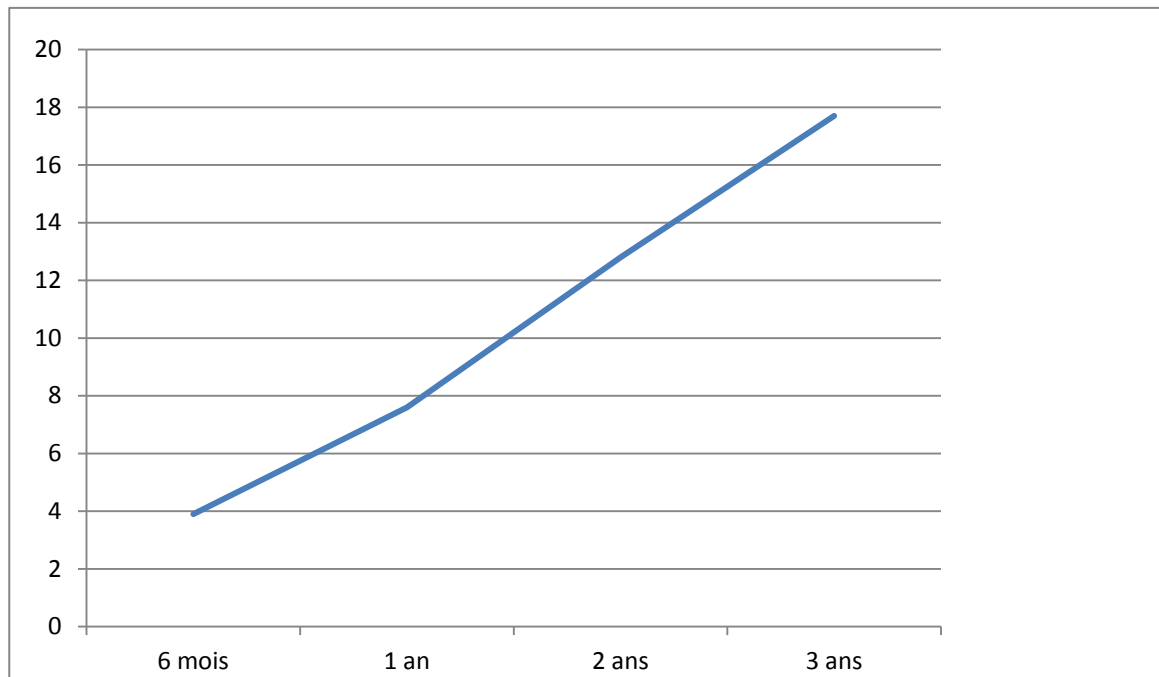
19 patientes ont été traitées par la GH, sur des durées variables et toutes ont répondu, à différents degrés.

Le gain statural était en moyenne de 15 CM.

Le reste des patientes n'ayant plus réapparu après la première consultation ou n'ayant plus suivi au niveau du service.

Durée du traitement par GH	6 mois	1 an	2 ans	3 ans
Moyennes des gains staturaux en CM	3.9	7.6	12.8	17.7

Tableau des moyennes de gains staturaux en fonction de la durée du traitement par GH



Courbe 01 : Moyennes des gains staturaux en fonction de la durée du traitement par GH

Commentaire :

Nous constatons une nette augmentation de la moyenne des gains staturaux, ce qui traduit une bonne réponse au traitement par GH.

b) Traitement des pathologies associées :

- Une aortoplastie pour traiter la coarctation de l'aort.
- Une chirurgie réparatrice pour l'asymétrie des membres.
- Un implant auditif pour l'hypoacousie.
- Un traitement par hormones thyroïdiennes pour l'hypothyroïdie.
- Un régime sans Gluten pour la maladie coeliaque.

c) Traitement par les oestroprogestatifs :

14 patientes ont subi une évolution pubertaire, dont certaines ont vu leur puberté se déclencher spontanément sans induction iatrogène. Les autres ont subi un traitement par oestroprogestatif pendant 1 à deux ans.

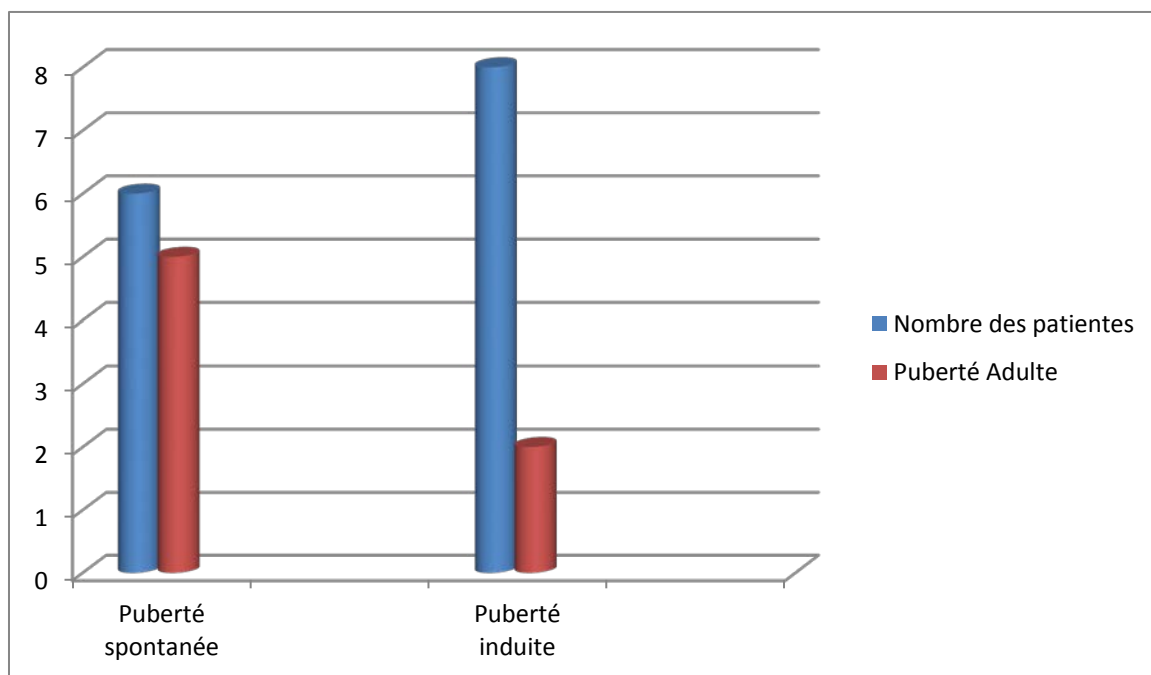
Patientes	Puberté spontanée	Puberté induite
Nombre	6	8
Pourcentage %	42%	58%

Tableau : répartition des patientes selon le déclenchement pubertaire

- Parmi les 8 patientes sous induction pubertaire, 2 (soit 25%) ont atteint une puberté adulte en 2 ans de traitement.
- Parmi les 6 patientes qui ont connu une puberté spontanée, 5 (soit 83.3%) ont atteint une puberté adulte à l'âge moyen de 16 ans.

Commentaires :

Plus de la moitié des patientes ont subi une puberté induite dû à une stagnation ou absence de signes de puberté.



Histogramme 4 : Répartition des patientes selon l'évolution pubertaire

Récapitulatif des résultats obtenus :

1- L'âge de consultation : La majorité (52%) des patientes ayant consulté sont âgées entre 10 et 15 ans.

2- Motif de consultation : la quasi-totalité (95%) des patientes ont consulté pour le motif de Retard staturo-pondéral.

3-Signes Pubertaires : La totalité des patientes présentent un développement mammaire, qui est le premier signe à apparaître. Les ménarche étant plus tardifs n'ont été trouvés que chez une seule patiente 7%.

4-Evolution :

Staturale : il existe constatons une nette augmentation de la moyenne des gains staturaux, ce qui traduit une bonne réponse au traitement par GH.

Pubertaire : Plus de la moitié des patientes ont subi une puberté induite dû à une stagnation ou absence de signes de puberté.

- Parmi les 8 patientes sous induction pubertaire, 2 (soit 25%) ont atteint une puberté adulte en 2 ans de traitement.

- Parmi les 6 patientes qui ont connu une puberté spontanée, 5(soit 83.3%) ont atteint une puberté adulte à l'âge moyen de 16 ans.

Conclusion :

Le syndrome de Turner est une pathologie complexe, caractérisée par une grande variabilité phénotypique. Cette variabilité est en partie expliquée par un nombre important d'anomalies chromosomiques différentes, de nombre (monosomie 45,X) ou de structure du chromosome X, présentes en mosaïque ou non, en proportions variables. Les deux atteintes les plus constantes, à savoir le retard statural et l'insuffisance ovarienne, justifient l'introduction de manière quasi systématique d'un traitement de supplémentation par hormone de croissance dès la petite enfance et par estrogènes, associés dans un deuxième temps aux progestatifs, vers l'âge de 12 ans, dans le but d'induire la puberté. Les grossesses spontanées sont exceptionnelles, et le don d'ovocytes reste actuellement la seule possibilité d'obtenir une grossesse pour la grande majorité des patientes. Ces grossesses sont à haut risque, notamment de dissection aortique, justifiant la réalisation d'un bilan préconceptionnel poussé puis un suivi très rapproché. À ces atteintes s'associent diverses complications : cardiovasculaires, métaboliques, auto-immunes, ORL, ophtalmologiques, néphrologiques, dermatologiques, gastro-intestinales et hépatiques, tumorales et finalement neuropsychologiques, qu'il convient de dépister au diagnostic puis régulièrement tout au long du suivi.

Bibliographie

[1] CLAUS HØJBJERG GRAVHOLT, KIRSTINE STOCHHOLM

The epidemiology of Turner's syndrome

International congress series 1298 (2006) : 139-145

[2] NIELSON .J, WOHLERT M

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

Human genetics.1991, 87:81-83

[3] GRAVHORT CH, SEVEND

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

BMJ 1996, 312: 16-21

[4] AMIEL A, KIDRAI I

Are all phenotypically-normal Turner's syndrome mosaics

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[8] GILBERT B, YARDING C, BRIAULT S

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

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

[9] BERNASIM, LARIZZAD

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

Acta paediatrica 1995; 83: 292-298

[10] CAROTHERS AD, DEMEY R

A collaborative study of the aetiology of Turner syndrome

Ann Hum Genet 1980; 43: 355-368

[11] CARLSEN E, KEIDING N

Evidence for decreasing quality of semen during post 50 years

BMJ 1992; 305:609-613

[12] KEIDING N, CARLSEN E

Failing sperm quality

Bmj 1994; 309:331

[13] Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med*

2004;351:1227-38.

[14] Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, et al.

Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet*

1997;61:471-83.

[15] Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of

gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome

material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab*

2000;85:199-202.

[16] Sagi L, Zuckerman-Levin N, Gawlik A, Ghizzoni L, Buyukgebiz A, Rakover Y, et al. Clinical significance of the parental origin of the X chromosome in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;92:846–52.

[17] Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45, X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet* 2014;133:417–24.

[18] Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997;16:54–63.

[19] Clement-Jones I M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 2000;9:695–702.

[20] Tharapel AT, Anderson KP, Simpson JL, Martens PR, Wilroy Jr RS, Llerena Jr JC, et al. Deletion(X)(q26.1-q28) in a Proband and her mother: molecular characterization and phenotypic-karyotypic deductions. *Am J Hum Genet* 1993;52:463–71.

[21] Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xq. *Hum Genet* 1990;85:455–61.

[22] Lau YF. Gonadoblastoma, testicular and prostate cancers, and the TSPY gene. *Am J Hum Genet* 1999;64:921–7

[23] 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

[24] MORICHON ; DELVALEZZ N

Le syndrome de Turner Encyclopédie orphanet avril 2002

[25] EISENBERG B, WAPNER RJ

Clinical procedures in prenatal diagnosis Best pract res clin obstet 2002 oct 16; (5) :611-627

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

Scalop lesions in turner syndrome: results of lymphodema?

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

[27] LOWESTON EJ, KIM KH, GLICK SA

Turner's syndrome in dermatology

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

[28] VAN DER PUTTE SC

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

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

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

Spontaneous pubertal development in turner syndrome

J clin endocrinol metab 1997 ; 82 : 1810-03

[30] VOINOT C

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

Mémoire, université d'Angers 2003

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

Morbidity in turner syndrome

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

[32] BATTIN M.J., SRVILLE F.

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

Bordeaux Médical 14, 2045 - 2060, 1973.

[33] LYON AJ, PREECE MA, GRANT DB. Growth curve for girls with Turner syndrome
Arch dis child 1985; 60 : 932-935.

[34] Weiss L. Additional evidence of gradual loss of germ cells in the
pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome. *J Med Genet*
1971;8:540-4.

[35] Haber HP, Ranke MB. Pelvic ultrasonography in Turner syndrome:
standards for uterine and ovarian volume. *J Ultrasound Med*
1999;18:271-6.

[36] Bondy CA, for The Turner Syndrome Consensus Study Group. Care
of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner
Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25,
2007.

[37] Hreinsson JG, Ojala M, Fridström M, Borgström B, Rasmussen C,
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.

[38] Wasserman J, Asch A. Reproductive medicine and Turner syndrome:
ethical issues. *Fertil Steril* 2012;98:792-9

[39] 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

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

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

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

[41] LIMAL J.M

Syndrome de Turner et de klinefelter diagnostique

La revue du praticien 2000, 50 : 1011-1017

[42] MAZZANI L, CACCIARI E, BERGAMASCHI R TASSINARI D, MAGNANIC, PERRI A,

SCARANO E, PLUCHINOTTA V

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

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

[43] DAVID VM LAURA S

Diagnostic précoce du syndrome de Turner Schweiz med wochenschr 2000; 130: 13339-43

[44] Orphanet : syndrome de Turner

[45] TARGLIA ET AL

Ptpn 1 mutation in human disease

Am j hum genet 2006; 78: 270-290

[46] MUSTAPHA TEKIN ET AL

Nikawa Kuroki syndrome with congenital deafness evidence

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

885-889

[47] Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP,

Craen M, et al., in collaboration with the Belgian Study Group for Paediatric

Endocrinology. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome.

Arch Dis Child 2005;90:267–8.

[48] ROCHICCIOLIP, TAUBER MT, PIENKOWSKI C.

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

Ibidem : p.57-64.

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

Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J. Clin Endocrinol metab*, 1998 : 83:1462-1466.

[50] STEPHURE D.

Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: result of canadian randomized controlled trial. *J CLIN Endocrinol metab* 2005 ; 90 : 3360-6.

[51] LUBIN M.B, GRUBER HE.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[55] PIIPPO S, LENKO H, KAINULAINEN P, SIPII I.

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

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

[56] SAENGER P, WIKLAND KA, CONWAY GS, DAVENPORT M, GRAVHOLT CH, HINTZ R,

ET AL.

Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome.

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

[57] 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

112680OQA_C108. Fm Page 816 Samedi, 17 fevrier 2007 11 : 52 11.

SYNDROME DE TURNER 817 treatment with 17 beta-estradiol and norethisterone.

Atherosclerosis, 2000, 150 : 201-208.

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

Body composition and physical fitness are major deter,inants of the growth

**hormone-insuline-like growth factor axis aberrations in adult Turner's syndrome,
with important modulations by treatment with 17 beta estradiol.**

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

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

Effect of oestrogen/gestagen replacement therapy on liver enzymes in patients with Ulrich-Turner's syndrome. Eur J Pediatr 154 : 807-810.

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

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

Contracept fertil sex 25 : 633-638.

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

Le devenir des adolescentes turnériennes.

Arch Fr Pediatr 50 : 463-467.

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

**Bone demineralization, biochemical indice of bone remodeling, and estrogen
replacement therapy in adults with Turner's syndrome. J Bone Miner Res. 4 : 193-198.**

[66] CHIOVATOL, LARIZZA D ET AL.

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

Eur J Endocrinol 1996, 134 : 568-575.

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

J.M, 1996.

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

[68] VANDER SHEREN, LODEWYCK M.

Autoimmunity problems in Turner syndrome.

Amsterdam Elsevier 1995 : 267-272.

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

Evidence from Turner's syndrome of an imprinted x-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387 : 705-708.

[70] SCULERATI N, ODDOUX C, CLAYTON C.M, LIM JW, OSTER H. 1996. Hearing loss in Turner's syndrome. *Laryngoscope* 106 : 992-997.

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

Occurrence of cancer in women with Turner's syndrome.

Br J Cancer 73 : 1156-1159.

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

N Engl J Med 23 : 1749-1754.

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

Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma.

Prenat diagn 2004 ; 24 : 965-8.

[75] 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.

[76] Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous

and assisted pregnancies in Turner syndrome: the US National

Institutes of Health experience. *Fertil Steril* 2011;95:2251-6.

[77] Chakhtoura Z, Touraine P. Fertility on women with Turner syndrome.

Presse Med 2013;42:1508-12.

[78] Lachlan KL, Youings S, Costa T, Jacobs PA, Thomas NS. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis

on inherited deletions. *Hum Genet* 2006;118:640–51.

[79] Balen AH, Harris SE, Chambers EL, Picton HM. Conservation of fertility and oocyte genetics in a young woman with mosaic Turner syndrome. *BJOG* 2010;117:238–42.

[80] Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Lau NM, Macdonald S, Tan SL, et al. Cryopreservation of ovarian tissue and in vitro matured oocytes in a female with mosaic Turner syndrome: case report. *Hum Reprod* 2008;23:336–9.

[81] Borgström B, Hreinsson J, Rasmussen C, Sheikhi M, Fried G, Keros V, et al. Fertility preservation in girls with Turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:74–80.

[82] Ohl J. Oocyte donation in Turner syndrome. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:886–90.

[83] Collège national des gynécologues et obstétriciens franc, ais. RPC Syndrome de Turner et grossesse - Avril 2009.

Tableau récapitulatif :

NOM ET PRENOM	Date de naissance	AGE DE CONSULTATION	MOTIF	TAILLE	TAILLE CIBLE	POID	PUBERTE	SIGNES DYSMORPHIQUES	CYTOGENETIQUE	AGE OSSEUX	BIOLOGIE	IGF1	TRAITEMENT	EVOLUTION STATURALE	EVOLUTION PUBERTAIRE
GOURINE NADIA	28/10/2003	14 ans	RSP + HYPOTHROIDIE	128 (-4DS)	153 CM (3 CLR)	37 (-1.2 DS)	S3P2A0	ABSCENTS	46XX 45XO MOSAIQUE	10ANS ET DEMI	TSH T4 TPO AUGMENTE	128,86 -1.9DS	GH 0.05 MG/KG/J	1AN : 6.5 CM / 2ANS:11CM / 3ANS:16CM	1AN : S5P5A1 2021 : S5P5A+M0 sous Ovestin puis proginova
BESSELMA AMEL	17/08/2006	9ANS	RSP	109.3CM (-3.8DS)	152CM (1.8 CLR)	19KG (-2DS)	INFANTILE	ABSCENTS	46XX 45XO MOSAIQUE	8ANS	NORMAL	107 -2DS	GH 0.05 MG/KG/J	1AN : 8.7CM / 2ANS 15CM / 3ANS 20CM 5ANS : 29CM	2 ANS : sous ovestin/progynova S4P4
KABBATI WIDAD	25/04/2002	10ANS	RSP + DYSMORPHIE	118CM (-3.5DS)	162.2CM (-4 CLR)	22KG	INFANTILE	PRESENTS +++	45XO MOSAIQUE	9ANS	NORMAL	106	GH 0.05 MG/KG/J	1AN: +9CM / 2ANS :+11,5 CM 4ANS : 19CM	EN COURS Sous B17 oestradiol
MADANI ZINEB	03/12/2008	6ANS	RSP	90CM (-3.5ds)	163.5CM	13KG (-2.5DS)	INFANTILE	PRESENTS +++	46XX 45XO MOSAIQUE	4ANS ET DEMI	NORMAL	(-0.2 DS)	GH 0.05 MG/KG/J	1AN +5.2CM/2ANS +14CM/3ANS +16.5CM 8ANS : 40CM	EN 2019 S2P2A- / 2020 S4P3A+M+ / 2021 S4P4A+M+
BELBACHIR CHAIMAE	11/11/2003	12 ANS	RSP	124CM (-3DS)	160CM	24.5 (-1.8DS)	S2P1A1	ABSCENT	46XX 45XO MOSAIQUE	6ANS ET DEMI	NORMAL	212.53 (-1.3)	GH 0.044 MG/KG/J	1AN +10CM / 2ANS +16CM / 6ANS :30CM	Puberté adulte en 2021, déclenchement spontané
ZENASNI CHAIMAA	13/12/2004	12ANS	RSP + HYPOTHROIDIE	120CM (-4.3 DS)	161CM	30KG (-1DS)	S1P2A-	PRESENTS +++	46XX 45XO MOSAIQUE	9ANS	AUGMENTE	(-2 DS)	GH 0.03 MG/KG/J	1AN 8CM / 2ANS 12.5 CM / 3ANS 17.5 CM / 5ANS : 25CM	1AN S1P1A0 / 2ANS S1P2-3A0 / S2P3A0 PUBERTE ADULTE EN 2021 sous Ovestin/proginova
SABAH MARWA	03/09/2004	12ANS	RSP NANISME	125CM (-3.9 DS)	155CM	45KG +1.1 DS	S1P1A-	PRESENTS +++	46XX 45XO MOSAIQUE	9ANS ET DEMI	TSH NRM	(-0.4DS)	GH 0.05 MG/KG/J	1ANS 8CM / 2ANS 12.5 CM / 3ANS 16.6 CM	1AN S1P1A0 / 2ANS S2P3A0 / 3ANS S3P3A0M0 Sous ovestin
SALHI SALSABIL	12/05/2003	13ANS	RSP	132CM (-3.5 DS)	167CM	27KG -1 DS	S1P0A0	PRESENTS	46XX 45XO MOSAIQUE	9ANS ET DEMI	NORMAL	(-1.4 DS)	GH 0.03 MG/KG/J	1ANS 11CM / 2ANS 14.5 CM / 3ANS 17CM	1AN S2P1A0 / 2ANS S3P2A0 / 3ANS ADULTE Sous B17 oestradiol et ovestin
SARI NEILA	30/12/2004	11ANS	RSP	122.4cm (-2.6 CM)		33.5CM +0.4DS	S1P2A1	ABSCENTS	45XO 41XX	11ANS	NORMAL	(-1.5)	GH 0.05 MG/KG/J	1AN 12CM / 2ANS 19CM / 3ANS 23CM	1AN / 2ANS S3P4A0 / 3ANS S4P5A+ Pubéré adulte en 2019 spontanée
RAHMANI NIHED	03/01/2010	5ANS	RSP	97.5CM (-2.8DS)	160CM (-2CLR)	13KG (-2.2DS)	INFANTILE	PRESENTS +	46XX 45XO MOSAIQUE	3ANS ET DEMI	NRM	(-1.9DS)	GH 0.05 MG/KG/J	1AN ; 4CM	
DOUIDI IMENE	03/03/2005	11ANS	RSP	127.5CM -0.6 DS	136 CM	26.5KG	S1P1A0	PRESENTS	46XX 45XO MOSAIQUE	8ANS ET 9MOIS	NRM	(-2.2 DS)	GH 0.03 MG/KG/J	1AN 5.5CM / 2ANS 8.5 CM / 3ANS 15CM 5ANS : 22CM	1AN S2P2A0 / 2ANS S2-3 P2A0M+ / 3ANS S4P3A+M+ 2020 puberté adulte
BENCHADLI RADJAA	03/12/2003	12ANS	RSP	128.8 CM (-3.2 DS)	151CM (-1.2 CLR)	24KG -2.2DS	S1P1A0	PRESENTS	46XX 45XO MOSAIQUE	6ANS ET DEMI	TSH NRM	152.62 -2DS	GH 0.03 MG/KG/J	1AN 6.5CM / 2ANS 13CM / 3ANS 22CM	1AN S2P2A0 / 2ANS S3P2A0 / 3ANS S4P3A+M+ Puberté Adulte en 2021
HADJAJ FERIEL	15/02/2005	10ANS	RSP	125CM (-2.9DS)		32KG (-0.4DS)	S1P1	PRESENTS	46XX 45XO MOSAIQUE	10ANS ET DEMI	NRM	(-2 DS)	GH 0.05 MG/KG/J	1AN 9CM / 2ANS 14.5CM / 4ANS 20CM	1AN S2P2A0 / 2ANS S2P3A0 / 3ANS S3P4A1 Sous ovestin pendant 1 an
HACHEMI BOUCHRA	08/03/2010	6ANS	DYSMORPHIE	97 (-3DS)	163CM (-3.5)	15.5 (-1.7DS)	INFANTILE	PRESENTS	45XO	5ANS	NRM	(-1.6)	NON REVUE DEPUIS		
MELLOUK DOUAE	27/09/2003	12ANS	RSP	131.5 CM (-2.6DS)	163CM (-3.5)	34.5KG (-0.2 DS)	S2P2A0	ABSCENTS	46XX 45XO MOSAIQUE	8ANS ET 9MOIS	NORMAL	(-2DS)	GH 0.035 MG/KG/J	6 MOIS : 2CM	PERDUE DE VUE
MESSAOUDI ISRAA	06/07/2011	4ANS	RSP + REINECTOPIQUE	94.5 CM (-1.9DS)	156CM (-1CLR)	12KG (-2DS)	INFANTILE	PRESENTS	46XX 45XO MOSAIQUE	3ANS	NORMAL	NON FAIT	GH : 0.05 MG/KG/J	EN COURS	PERDUE DE VUE
ELZAAR MALEK	09/10/2012	9ANS	RSP	119CM -0.8 DS	162CM	17.5KG	INFANTILE	ABSCENTS	46XX 45XO MOSAIQUE	3ANS	NORMAL	NON FAIT	GH 0.04 MG/KG/J	EN COURS	EN COURS
LAGAT HAFSA	09/05/2001	17ANS	RSP	134CM (-4.8DS)	164CM	30KG (-3.4DS)	Non Mentionné	PRESENTS	46XX 45XO MOSAIQUE	13ANS	NORMAL	NON FAIT	PERDUE DE VUE		
AMMOUR BOUCHRA	11/01/2009	12ANS	RSP	120.5CM (-4.5DS)	163CM	31.5KG (-1DS)	S1P2A-	ABSCENTS	46XX 45XO MOSAIQUE	10ANS	NORMAL	109.5 -2DS	GH 0.045 MG/KG/J	6MOIS 7.5CM / 1AN EN COURS	EN COURS
BENDIMERE D FARAH	26/06/2009	13ANS	RSP	130CM -3.5 DS	165CM	30KG	S1P2A1	ABSCENTS	46XX 45XO MOSAIQUE	11ANS	ESTRADIOL BAS	NON FAIT	GH 0.05 MG/KG/J	3 MOIS : 3CM	EN COURS
TALBI NOUR EL HOUDA	2009	13ANS ET 7MOIS	RSP SYNDROMIQUE	139CM -1.8 DS	159CM	37KG	ADULTE	PRESENTS +++	EN COURS	13ANS	NORMAL	457.2 NRM	GH 0.05 MG/KG/J	EN COURS	Adulte
NEGADI NABAHEH	16/04/1998	18ANS	RSP	142.1CM (-3.8)	163CM	43KG (-1.6 DS)	S4P4A2M0	PRESENTS	46XX 45XO MOSAIQUE	13 ANS	NORMAL	(-1.7 DS)	GH 0.05MG/KG	EN COURS	Développement mammaire en 2015 sous proginova puis par B17 oestradiol
MOUS HADIL	20/01/2011	4ANS	RSP + APLASIE MEDULAIRE	86 CM (-2.5 DS)	162 CM	9KG (-3.2 DS)	INFANTILE	PRESENTS	46XX 46Xq	2ANS	hb 11.8 GB 2980 PLQ 69000	(-1.1 DS)	PERDUE DE VUE		