



FACULTE DE MEDECINE Dr BENZERDJEB BENAOUA

CENTRE HOSPITALE –UNIVERSITAIRE TEDJINI DAMERDJI

SERVICE DE PEDIATRIE B Boudghen

PR : BENDEDDOUCHE S

Mémoire

En Vue

De l'obtention du diplôme de docteur en Médecine

Thème

SYNDROME DE TURNER

Réalise par :

* LARBI OMAR

Sous l'encadrement de :

* DR BOURICHE K

* Pr Bendeddouche S

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2015-2016



Remerciements :

En préambule à ce mémoire, je remercie ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces années d'étude.

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Mes remerciements sincères à **Dr bouriche k** ainsi qu'à **Pr bendeddouche S.** qui en tant qu'encadreurs de mémoire, se sont toujours montrés à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'ils ont bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Enfin, je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

sommaire

Introduction.....	01
<u>I-Croissance normale :</u>	02
<u>1-Croissance staturale :</u>	02
<u>1-1-Déterminants de la croissance staturale :</u>	02
<u>1-2-Déroulement de la croissance normale :</u>	03
<u>1-3-Evaluation de la croissance staturale :</u>	04
<u>2- Croissance pondérale :</u>	04
<u>2-1-Déterminants de la croissance pondérale :</u>	04
<u>2-2-Déroulements de la croissance pondérale :</u>	04
<u>2-3- Evaluation du statut pondéral :</u>	04
<u>II- Retard de croissance :</u>	05
<u>1-Définition :</u>	05
<u>2-Conduite à tenir :</u>	05
<u>2-1- Examen de la courbe de croissance staturo-pondérale :</u>	05
<u>2-2- Interrogatoire et examen clinique :</u>	06
<u>2-3-Examens complémentaires :</u>	07
<u>3-Etiologies :</u>	07
<u>3-1-Causes organiques non endocriniennes :</u>	07
<u>3-2-Causes endocriniennes :</u>	08
<u>3-3-Retard statural associe a une petite taille de naissance :</u>	09
<u>3-4-Retard statural familial ou constitutionnel :</u>	10
<u>Chapitre 2 : syndrome de turner :</u>	11
<u>Définition :</u>	11
<u>I. Epidémiologie :</u>	11
<u>II. Génétique :</u>	12
<u>III. Aspects cliniques :</u>	13
<u>A-Diagnostic de syndrome Turner</u>	13
<u>1) Diagnostic anténatal :</u>	13
<u>2) Chez le nouveau-né et le nourrisson :</u>	14
<u>3) chez la petite fille :</u>	14
<u>4) chez l'adolescente :</u>	14
<u>B. Manifestations cliniques du syndrome de Turner :</u>	15
<u>1) La petite taille :</u>	15
<u>2) Syndrome dysmorphique :</u>	17

<u>3) La dysgénésie gonadique :</u>	18
<u>4) Malformation et troubles liés au syndrome de Turner :</u>	19
<u>5) Pathologie associées au syndrome de Turner :</u>	22
<u>6) syndrome de Turner et pathologies psychiatrique :</u>	24
<u>IV. Examens complémentaires</u>	26
<u>A) Examen d'orientation :</u>	26
<u>1) La biologie :</u>	26
<u>2) L'échographie :</u>	26
<u>3) La coelioscopie :</u>	26
<u>B) Examen de certitude :</u>	27
<u>1) cytogénétique :</u>	27
<u>V. Diagnostiques différentiels :</u>	29
<u>A-Syndrome de NOONAN [78]:</u>	29
<u>B-Syndrome de KABUKI ou syndrome de NIIKAWA-KUROKI [79] :</u>	30
<u>VI. Prise en charge :</u>	30
<u>A) Hormone de croissance :</u>	30
<u>B) substitution hormonale :</u>	33
<u>c) Dépistage et prise en charge des maladies associées :</u>	35
<u>VII. Conseil génétique :</u>	42
<u>VIII. Pronostic :</u>	43
<u>Etude de Dossiers :</u>	44
<u>1. Age de consultation :</u>	49
<u>2. Motif de consultation :</u>	50
<u>3. Les antécédents :</u>	51
<u>4. Les signes cliniques :</u>	52
<u>5. Les examens complémentaires :</u>	54
<u>6. les pathologies associées :</u>	56
<u>7. Traitement :</u>	57
<u>Résumé :</u>	59
<u>Conclusion :</u>	61
<u>Bibliographie :</u>	63

Introduction

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

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

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

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

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

Dans ce travail, nous rapportons 15 cas suivies au service de pédiatrie B du CHU Tlemcen dont l'objectif est de :

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

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

Chapitre 1 : rappel

I-Croissance normale :

1-Croissance staturale :

1-1-Déterminants de la croissance staturale :

a-Déterminants hormonaux :

➤ **Hormone de croissance [GH] :**

L'hormone de croissance (GH) occupe une place centrale dans la régulation de la croissance.

- **Rôle de la GH** : L'action de GH se fait soit directement, soit par l'intermédiaire de somatomédines ou IGF dont il existe deux types IGF1 et IGF2. La majorité des actions de GH se fait par l'intermédiaire de l'IGF1, qui stimule la croissance des cartilages de conjugaison

- **Contrôle de la sécrétion de GH :**

✓ Sous la dépendance de deux hormones hypothalamiques :

La somatolibérine : qui stimule directement la synthèse et la libération de GH par l'hypophyse.

La somatostatine : inhibe la production de GH.

✓ Sous la dépendance d'hormones périphériques : IGF1 ; ghrelina et la leptine.

- **Modalités de la sécrétion de la GH :**

La GH est sécrétée de façon pulsatile pour les quatre cinquièmes environ, la sécrétion est nocturne. La sécrétion est maximale en période post-natale et au cours de la puberté, puis diminue ensuite avec l'âge.

➤ **Hormones thyroïdiennes:**

- Potentialisent l'action de la GH.

- Accélèrent la maturation du cartilage de conjugaison.

- Augmentent la vitesse d'ossification des épiphyses.

➤ **Stéroïdes sexuels :**

- Accélèrent la vitesse de croissance à la puberté par deux mécanismes :

- Augmentation de la sécrétion de GH → IGF-I.
- Action directe sur le cartilage de croissance.

Une accélération de la maturation osseuse, se traduisant à la fin de la puberté par une soudure du cartilage de conjugaison.

SYNDROME DE TURNER

➤ Glucocorticoïdes :

Jouent un rôle négatifs sur la croissance et leur excès inhibe la croissance.

b-Déterminants génétiques :

Le mécanisme génétique intervenant sur la croissance concerne différents gènes impliqués dans la synthèse des hormones et de leurs récepteurs.

Les différences de taille entre les individus sont corrélées à trois niveaux :

- ✓ Ethnique : intervient le patrimoine génétique et le milieu environnemental.
- ✓ Familial : il est important de tenir compte de la taille des deux parents.

L'influence de l'hérédité est évalué à 80% par Falkner .La formule suivante est communément admise : $([taille\ du\ père +\ taille\ de\ la\ mère] \pm 13cm) / 2$ (+13 pour les garçons et – 13 pour les filles).

- ✓ Individuel : variations des tailles des enfants au sein d'une même famille.

c-Déterminants environnementaux:

➤ Facteurs nutritionnels :

Les facteurs nutritionnels sont essentiels pour la croissance staturale. Une malnutrition entrainera un retard de croissance.la part de la croissance dans la dépense calorique est relativement faible et représente 12% entre 6 et 12 ans.

➤ Facteurs psychologiques et socio-économique :

L'importance des facteurs psychologiques transparait dans le modèle pathologique constitue par le nanisme psychosocial ; dans lequel le retard de croissance s'accompagne d'un taux d'IGF1 effondre, alors que la sécrétion de GH est normale.

Les facteurs socio-économiques sont d'autant plus importants que le pays est pauvre. Lorsque le niveau s'améliore, la croissance est moins limitée par l'environnement.

1-2-Déroulement de la croissance normale :

On sépare classiquement la croissance staturale en quatre phases ; foétale, nourrisson (0-04ans), enfance (04ans-12ans) et puberté.

Période pré pubertaire :

- **De la naissance a environ quatre ans :** la croissance est très rapide et en décélération. Elle dépend essentiellement de la nutrition et des hormones thyroïdiennes.
- **De quatre ans a la puberté :** la croissance est régulière, de l'ordre de 5-6 cm/an sous la dépendance importante de la génétique et de l'axe GH/ IGF1 et des hormones thyroïdiennes.

SYNDROME DE TURNER

Période pubertaire :

La puberté provoque un nouveau pic de croissance de 8-12 cm/an, elle est sous la dépendance de tous les facteurs sus cités mais également et en premier lieu des hormones sexuels.

1-3-Evaluation de la croissance staturale :

L'évaluation de la croissance se base sur l'établissement de la courbe de taille selon l'âge. il existe un certain nombre de courbes de référence sont disponibles. il est nécessaire de prendre le temps d'établir la vitesse de croissance de l'enfant aussi.

La taille d'un enfant est dite normale si elle évolue de manière parallèle aux courbes de référence dans un même couloir entre -2 et +2 déviations standards ou entre le 3^e et le 97^e percentile.

2- Croissance pondérale :

2-1-Déterminants de la croissance pondérale :

❖ Tissu adipeux : c'est une véritable glande endocrine. Chez les adultes, le tissu adipeux est formé majoritairement d'adipocytes dits « BLANC ». Chez les nouveaux nés, il existe des adipocytes dits « BRUNS » auraient un potentiel anti obésité par leur capacité à brûler des graisses.

❖ Rôle de la balance énergétique : le niveau de corpulence dépend

Principalement de l'équilibre entre les apports et les dépenses énergétiques.

Actuellement, les situations de dénutrition sont maintenant plus rares que les situations d'excès pondéral.

❖ Autres déterminants : de nombreux autres déterminants sont impliqués dans la croissance pondérale, tels que les facteurs génétiques, psychologiques et socio-économiques.

2-2-Déroulements de la croissance pondérale :

Au cours de la croissance, la corpulence varie de manière physiologique. Elle augmente la première année de la vie, puis diminue jusqu'à six ans et croît à nouveau jusqu'à la fin de la croissance.

2-3- Evaluation du statut pondéral :

Il a été montré que le poids (kg) / taille (m²) était l'indice le plus lié au poids et à la masse grasse, tout en étant indépendant de la taille. Il s'agit de l'indice de Quételet.

II- Retard de croissance :

1-Définition :

✓ La définition d'un retard de croissance statural est statistique. Ainsi ; un retard de croissance statural est défini par une taille inférieure ou égale au 3^e percentile ou a -2 DS au-dessous de la taille moyenne pour un âge, un sexe et dans une population donnée. Le retard statural est dit sévère quand la taille est inférieure ou égale a -3 DS.

✓ Les indications d'exploration d'un retard statural est :

Taille \leq -2 DS au-dessous de la taille moyenne pour un âge, un sexe.

Ralentissement de la vitesse de croissance (définie par une VC \leq - 2DS mesurée sur un an ou - 1,5 DS mesurée sur 02 ans)

Décalage par rapport a la taille cible parentale d'au moins 1,5DS.

2-Conduite à tenir :

2-1- Examen de la courbe de croissance staturo-pondérale :

Chez un enfant présentant un retard statural et / ou pondéral, une analyse soigneuse de la courbe permet de confirmer le diagnostic et d'orienter l'enquête étiologique.

Chez un enfant présentant un retard de croissance statural et/ou pondéral quatre questions doivent être posées:

➤ Quels sont le retard de taille et la vitesse de croissance (VC) ?

Chez un enfant présentant un retard statural, une VC régulière évoque une origine génétique et/ou constitutionnelle, alors qu'un ralentissement de la VC oriente plutôt vers une origine acquise.

➤ Quelle est l'évolution de la croissance staturale par rapport au Poids ?

Lorsque le retard pondéral précède le retard statural, une origine énergétique doit être recherchée. Quand le retard statural est associé à une prise pondérale, il faut évoquer une pathologie génétique ou endocrinienne (hypothyroïdie ou hypercorticisme).

➤ Quelle a été la croissance intra-utérine ?

Un défaut de croissance intra-utérine oriente vers des étiologies différentes. De plus 15% des enfants nés petits pour l'âge gestationnel vont présenter un retard statural persistant avec un risque de petite taille adulte multiplié par 7.

➤ Quelle est la taille cible ?

Plus l'enfant est loin de sa taille cible, plus le risque de présenter une pathologie est grand.

SYNDROME DE TURNER

2-2- Interrogatoire et examen clinique :

A Interrogatoire :

*ATCD personnels :

- Grossesse (HTA, infection, tabac...).
- Accouchement, terme (prématurité), mensurations à la naissance, Apgar (réanimation).
- Pathologie néonatale (exp : hypoglycémie, ictère prolongé...)
- Pathologie chronique, traitement (corticoïdes ; radiothérapie...).
- Développement psychomoteur, scolarité.

*ATCD familiaux :

- Taille des deux parents, âge de la puberté.
- Tailles dans la famille.
- Pathologie familiale connue ayant un impact sur la croissance.
- Contexte socioéconomique.

*Signes fonctionnels :

- Céphalées, troubles visuels, vomissements matinaux (hypertension intracrânienne)
- Asthénie, syndrome polyuropolydipsique
- perte d'appétit, troubles digestifs.

B Examen clinique :

- Éléments en faveur d'une pathologie chronique (hippocratisme digital des affections respiratoires ou hépatiques, souffle cardiaque...).
- Retard statural harmonieux ou disharmonieux (maladie osseuse).
- Signes dysmorphiques (syndrome Turner, déficit en GH).
- Anomalie de la ligne médiane (fente palatine et / ou palatine, incisive médiane unique) évocatrice d'une anomalie hypothalamohypophysaire.
- Stade pubertaire de tanner, palpation de la thyroïde, recherche d'une adiposité abdominale (déficit en GH).
- Examen général appareil par appareil.

SYNDROME DE TURNER

2-3-Examens complémentaires :

Ils sont orientés par la présentation clinique.

✓ Si le tableau clinique est évocateur d'une pathologie ou d'une cause ; les explorations sont ciblées : caryotype pour suspicion de syndrome de Turner, clichés du squelette pour une maladie osseuse constitutionnelle....

✓ Si pas d'orientation particulière, un bilan plus complet peut être réalisé.

➤ Explorations complémentaires simples:

- ❖ Age osseux (systématique) : radiographie de la main et du poignet gauche de face.
- ❖ Hémogramme, VS, CRP, électrophorèse des protéines.
- ❖ Ionogramme sanguin, créatinémie, calcémie, phosphorémie, fer sérique, ferritinémie.
- ❖ Anticorps anti-transglutaminases et dosage pondéral des immunoglobulines;
- ❖ Bandelette urinaire;
- ❖ Test de la sueur;
- ❖ T4, TSH, IGF-1;
- ❖ Caryotype sanguin chez la fille (chez le garçon si taille \leq - 3DS ou si très loin de sa taille cible ou si ne petit pour l'âge gestationnel).

➤ Explorations de deuxième intention selon les premiers résultats ou si cassure nette de la VC:

- ❖ Tests de stimulation de l'hormone de croissance : +/- bilan hypophysaire (prolactine, cortisol) et pubertaire (stéroïdes sexuels, test au LHRH);
- ❖ Radiographies du squelette;
- ❖ IRM de la région hypothalamo-hypophysaire si déficit hypophysaire prouvé ou cassure importante de la VC;
- ❖ Biopsie jéjunale si anticorps de la maladie cœliaque positifs.

3-Etiologies :

3-1-Causes organiques non endocriniennes :

a-Maladies digestives ; malnutrition:

✓ La maladie cœliaque : peut-être asymptomatique dans l'enfance et retentit sur la croissance staturo-pondérale. La positivité des anticorps anti gliadine, réticuline, endomysium pose le diagnostic, qui est confirmé par des biopsies du grêle.

✓ Une maladie de Crohn : est évoquée devant un syndrome inflammatoire associé ou non à des troubles digestifs.

SYNDROME DE TURNER

✓ L'anorexie et les carences d'apports retentissent sur la croissance. Le déficit pondéral en général est plus important que le retard statural.

b-Maladies non digestives :

Toutes les maladies chroniques retentissent sur la croissance car elles entraînent une augmentation du métabolisme de base et souvent une anorexie (maladie rénale ; maladie pulmonaire chronique, l'encéphalopathie chronique, les cardiopathies...).

c-Causes constitutionnelles génétiques :

✓ Maladies osseuses:

Elles sont suspectées lorsqu'il existe des anomalies de proportion des segments osseux, des antécédents familiaux de retard, un retard statural. Leur diagnostic repose sur des radiographies de squelette. L'achondroplasie et l'hypochondroplasie sont en rapport avec des mutations du récepteur du facteur de croissance fibroblastique FGFR3.

✓ Maladies syndromiques de l'enfant :

Le retard statural est fréquent dans ce groupe de maladies associant souvent un retard mental et un syndrome poly malformatif (syndrome de Noonan, Praderwilli, Siver-Russel...). Un caryotype doit être réalisé facilement.

✓ Syndrome de Turner :

Il affecte une fille sur 2500 à la naissance et doit être évoqué devant tout retard statural en apparence isolé chez la fille. L'examen s'attache à rechercher des signes dysmorphiques et / ou des malformations. Le diagnostic est confirmé par le caryotype (Monosomie de l'X, anomalie de l'X, mosaïque...).

Le traitement est double : GH qui est poursuivi jusqu'à la fin de la croissance et traitement substitutif par les œstrogènes puis les oestroprogestatifs, débute dès que l'âge osseux est supérieur à 11 ans.

3-2-Causes endocriniennes :

✓ Hypothyroïdie:

Le retard de croissance est associé à une prise pondérale. Le plus souvent, elle est d'origine périphérique acquise (thyroïdite d'Hashimoto, irradiation cervicale ou chimiothérapie).

L'hypothyroïdie congénitale, dans les pays où le dépistage néonatal systématique permet de mettre en place un traitement ne donne que rarement lieu à un retard statural. Plus rarement, elle peut être d'origine centrale dans le cadre d'un pan hypopituitarisme.

SYNDROME DE TURNER

➤ La thyroïdite d'Hashimoto est une cause fréquente et se manifeste par un goitre souvent homogène, un âge osseux très retardé, un parenchyme hétérogène à l'échographie, une thyroxine libre effondrée avec une TSH élevée ; la présence d'anticorps anti thyroïdiens élevés.

✓ Hypercorticismes endogènes ou iatrogènes :

➤ Le syndrome de Cushing est exceptionnel chez l'enfant. Il doit être évoqué devant toute prise de poids chez un enfant dont la vitesse de croissance staturale s'infléchit. Le diagnostic est souvent tardif.

➤ Les hypercorticismes iatrogènes sont les plus fréquentes chez l'enfant. Le retard de croissance apparaît pour de faibles doses de corticothérapie orale. La récupération dépend de la posologie et de durée du traitement.

✓ Déficit en GH (GHD) :

Le diagnostic de GHD chez l'enfant est important car il débouche sur un traitement long (jusqu'à la fin de la croissance), lourd (une injection SC journalière en général) et coûteux (variable en fonction du poids de l'enfant) qui n'est pas efficace, tout du moins aux doses utilisées, chez les enfants qui n'ont pas de GHD.

Ce diagnostic de GHD peut dans certaines situations ne pas poser de problèmes (existence d'une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire, d'un syndrome d'interruption de la tige pituitaire à l'IRM, d'autres déficits hypophysaires associés mais il peut être difficile, en particulier lorsque le GHD est isolé).

La Growth Hormone Research Society (GRS) a récemment défini des critères cliniques devant lesquels il convient de faire immédiatement un test de stimulation de la GH : taille < - 3 DS (déviation standard) sous la moyenne pour l'âge, vitesse de croissance dans l'année précédente < - 2 DS, différence taille cible/taille de l'enfant > 1,5 DS. Si aucun de ces critères n'existe, on peut doser l'IGF1 et pratiquer un test ou non, en fonction du résultat.

❖ Différents agents pharmacologiques stimulent la sécrétion de GH :

- soit en inhibant la production hypothalamique de somatostatine,
- soit en stimulant directement la production de GRF

3-3-Retard statural associé à une petite taille de naissance :

La petite taille de naissance affecte par définition 2,5 % des naissances. Dans plus de 85 % des cas, les enfants normalisent leur taille avant l'âge de 2 ans. Cependant, un retard statural persiste chez 15 % des enfants ; les chances de rattrapage sont alors très faibles avec un risque de petite taille adulte multiplié par 7.

3-4-Retard statural familial ou constitutionnel :

C'est la cause la plus fréquente de retard statural (40 % des cas) ; cependant, il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Certains éléments permettent d'évoquer le diagnostic : petites tailles des parents, VC stable (après mise sur le couloir génétique durant les trois premières années), âge osseux en rapport avec l'âge chronologique, ensemble des explorations normal. Aucun traitement n'est à envisager (aux Etats-Unis, depuis quelques années, ces enfants peuvent bénéficier d'un traitement par GH si le retard statural est $\leq -2,5$ DS).

Chapitre 2 : Syndrome de Turner

Définition :

Le **syndrome de Turner** est une maladie chromosomique caractérisée par une monosomie partielle ou totale au niveau de la paire de chromosomes sexuels (caryotype X). Le phénotype est presque toujours féminin. Le syndrome se caractérise par une petite taille quasi constante, et par d'autres signes présents de manière variable chez les patientes : présence d'un grand nombre de nævi (grains de beauté), lymphœdème des mains et des pieds à la naissance, etc. Certains problèmes cardiaques, rénaux ou auditifs peuvent aussi apparaître.

Il existe des cas où toutes les cellules sont concernées par cette absence du chromosome X : dans ce cas **le caryotype est dit 45, X**. Ces cas de monosomie représentent environ 50 % des cas. Dans la plupart des autres cas on retrouve à la fois des cellules 45, X et des cellules 46, XX : il s'agit alors d'un **syndrome de Turner en mosaïque**. Il est possible de retrouver dans certains cas en mosaïque des cellules 46, XY et des cellules 45, X et le phénotype est le plus souvent féminin. Dans de très rares cas un caryotype mêlant des cellules 45, X et 46 XY peut donner un phénotype masculin. Certains cas rares peuvent être liés à une anomalie de structure du chromosome X.

I. Epidémiologie :

L'épidémiologie du syndrome de Turner est largement inconnue.

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

La prévalence prénatale est plus importante que la prévalence post natale

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

SYNDROME DE TURNER

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SYNDROME DE TURNER

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

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

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

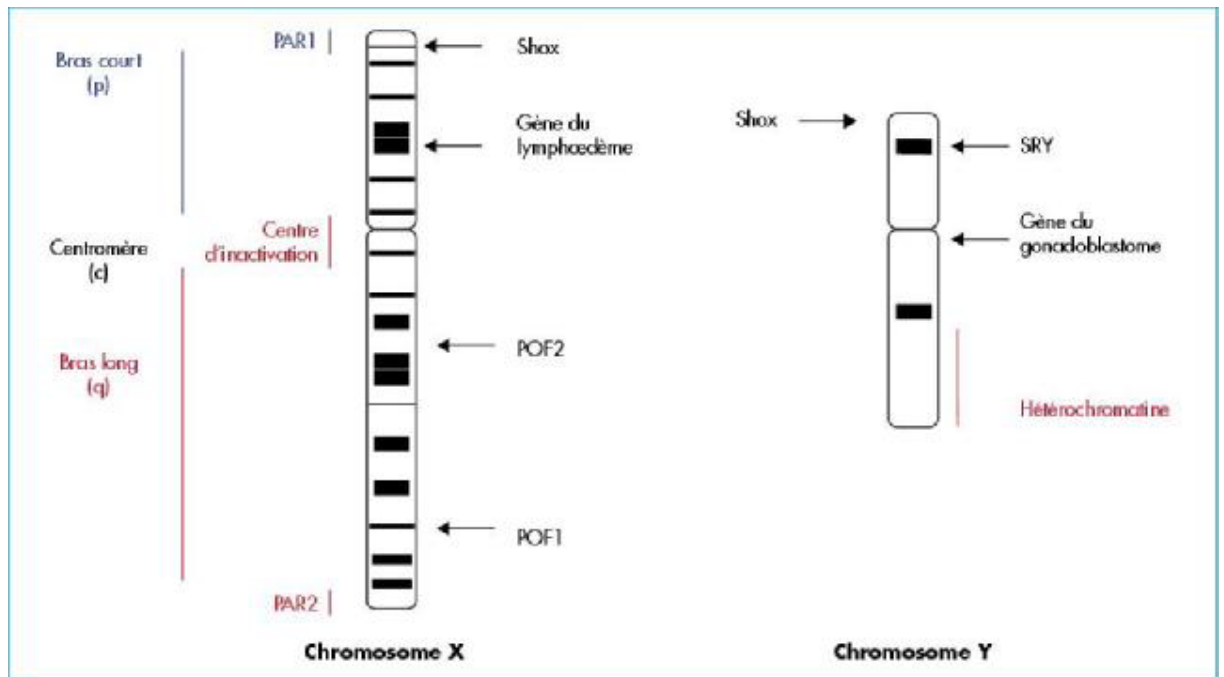


Figure 1 : chromosome X et Y. PAR-régions pseudoautosomales

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

III. Aspects cliniques :

A-Diagnostic de syndrome Turner

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

1) Diagnostic anténatal :

Plusieurs techniques sont utilisées,

a) Echographie :

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

SYNDROME DE TURNER

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

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

b) Amniocentèse :

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

L'amniocentèse permet le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par prélèvement trans-abdominal écho guidé du liquide amniotique entre les 12-17^{ème} semaines d'aménorrhée. Elle permet d'établir un caryotype sur les amniocytes. Cette méthode invasive est associée à une majoration du risque d'avortement de 0,5%. Quand elle est réalisée avant la 14^{ème} semaine elle augmente la survenue de pied bot varus équin [24].

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

Le diagnostic anténatal reste encore à développer dans notre pays.

2) Chez le nouveau-né et le nourrisson :

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

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

3) chez la petite fille :

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

4) chez l'adolescente :

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

SYNDROME DE TURNER

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

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

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

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

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

B. Manifestations cliniques du syndrome de Turner :

1) La petite taille :

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

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

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

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

SYNDROME DE TURNER

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.

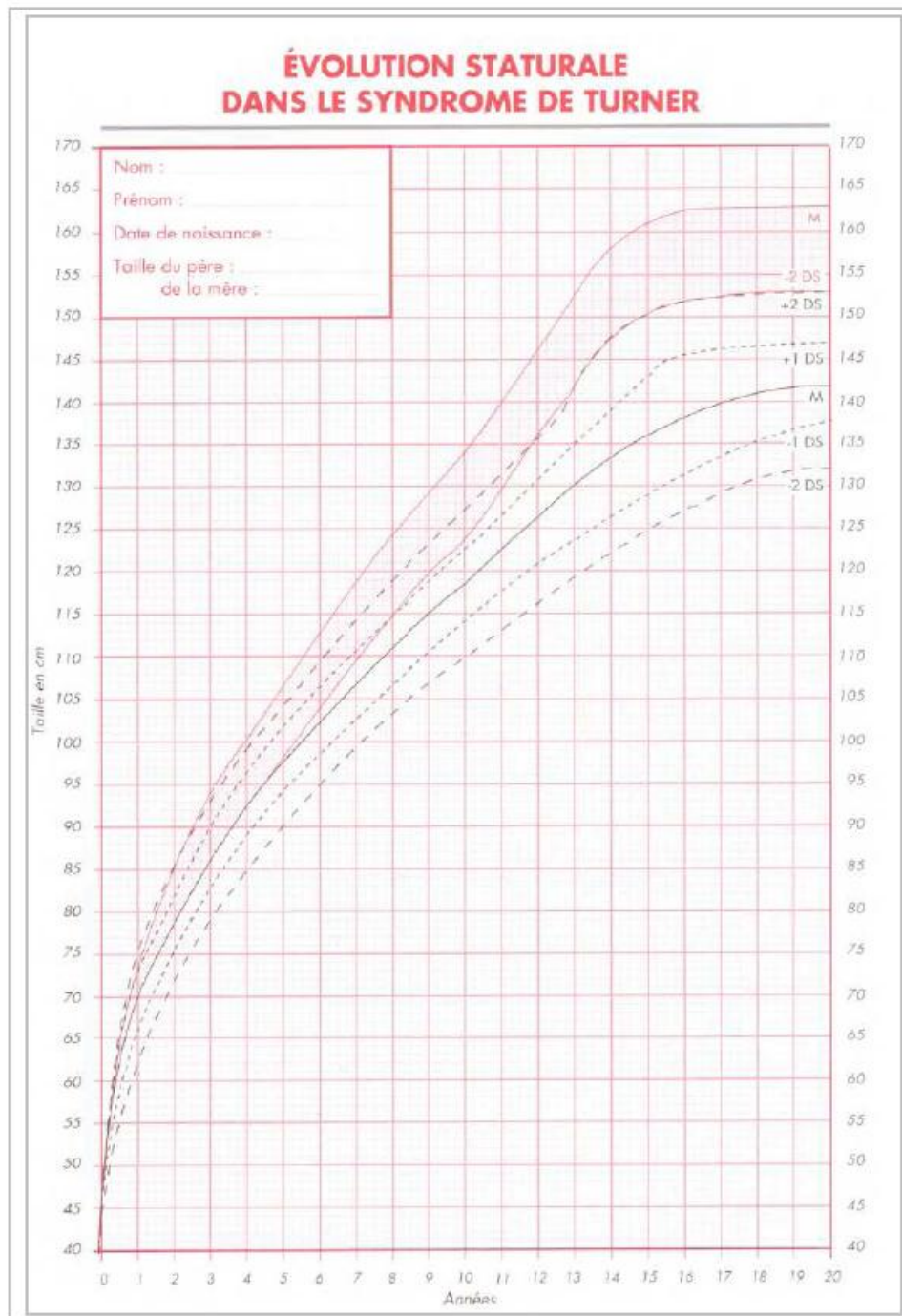


Figure 2 Courbe de croissance du syndrome de Turner

SYNDROME DE TURNER

2) Syndrome dysmorphique : [32,33]

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

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

On note les signes suivants :

- Visage triangulaire
- Fentes palpébrales obliques anti mongoloïdes ; ptôsis, épicanthus ; hypertélorisme voire strabisme
- Commissure labiale abaissées, dents mal implantées, voûte palatine très ogivale
- Hypoplasie du maxillaire inférieur, rétrognathisme.
- Oreilles bas implantées, décollées mal ourlées

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

b) Anomalies du cou et thorax :

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

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

- Le pterygium colli est retrouvé chez 60 % des cas,
- La basse implantation des cheveux dans 85% des cas,

c) Anomalies cutanéophanéennes [25,26]

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

SYNDROME DE TURNER

- 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 féminine.

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

3) La dysgénésie gonadique :

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

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

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

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

La présence des deux chromosomes X se révèle donc nécessaire à la maintenance des ovaires et des ovocytes avec des déterminants géniques que l'on attend 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

SYNDROME DE TURNER

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

4) Malformation et troubles liés au syndrome de Turner :

a) Malformations congénitales :

Cardiovasculaire [35]:

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

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

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

On décrit par ailleurs une atteinte vasculaire cérébrale qui serait responsable de la mortalité de 50% des turnériennes avec âge compris entre 6 et 13 ans. Ces implications thérapeutiques et prophylactiques nécessitent une évaluation cardiologique comportant ARM, écho-doppler du cœur, avec un ECG minutieusement interprété

Anomalies rénales :

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

Anomalies rénales majeures :

O Rein en fer à cheval 10 à 16% en cas de syndrome de Turner alors que moins de 0,8% chez les sujets normaux [37,38]

O Ectopie rénale

O Rein multi ou poly kystique

O Sténose de la jonction pyélo-urétrale

SYNDROME DE TURNER

Anomalies mineures :

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

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

Ophtalmologique :

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

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

Otologique :

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

Oreille moyenne : l'otite moyenne aigue est fréquente chez les turnériennes et peut aboutir à une mastoïdite et un cholé stéatome normalement entre 1 et 6 ans avec incidence maximale à l'âge de 3 ans.

Les causes sont inconnues mais le retard de croissance de l'os temporal et l'altération de la position de la trompe d'eustache peuvent en être la cause.

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

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

c) Anomalies squelettiques [42,43]

➤ Au niveau des mains :

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

➤ Poignet :

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

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



Figure 3 : anomalies radiologiques dans le syndrome de Turner [110]

Quatrième métacarpien court

Ascension de la styloïde radiale (<120°)

Fermeture de l'angle carpien

Pincement de l'épiphyse radiale

Aspect grillagé de la trame osseuse

SYNDROME DE TURNER

➤ Genou :

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

➤ Autres anomalies squelettiques [44]

L'examen radiologique montre :

Transparence excessive du squelette sans fracture

Hypoplasie de la 1ère vertèbre cervicale

Inégalité de croissance des plateaux vertébraux dorsolombaires

Retard de croissance du maxillaire inférieur

Diminution de la taille de la selle turcique

Brachycéphalie

5) Pathologie associées au syndrome de Turner :

a) pathologie thyroïdienne :

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

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

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

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

b) diabète sucré :

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

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

SYNDROME DE TURNER

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

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

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

c) anomalies hépatiques [54,55] :

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

d) maladie cœliaque [56] :

Des cas de maladies cœliaques ont également été rapportés avec une prévalence de 4,2-6,4% chez les patientes turnériennes. La maladie était asymptomatique dans le 1/3 des cas, faisant discuter l'intérêt d'un dépistage systématique. Confirmée par biopsie (D.D) et l'autre chez qui les AC antitransglutaminases IgA étaient positifs.

e) Syndrome de Turner et cancer :

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

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

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

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

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

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

SYNDROME DE TURNER

f) autres :

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

6) syndrome de Turner et pathologies psychiatrique :

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

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

Les turnériennes ont démontré avoir un profil neurocognitif différent ou l'habileté 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. [70]

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

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

SYNDROME DE TURNER

Tableau 1 : Pathologies associées au syndrome de Turner :

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

IV. Examens complémentaires :

A) Examen d'orientation :

1) La biologie :

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

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

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

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].

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 fœtus X0 contient des follicules primordiaux en quantité normale jusqu'au 4ème mois et que ceci se raréfie ultérieurement

SYNDROME DE TURNER

pour disparaître à la puberté. On peut conclure de ces faits que si un seul chromosome X est suffisant pour entraîner la formation des ovaires, les deux chromosomes X sont indispensables à la conservation du stock d'ovocytes [76].

B) Examen de certitude :

1) cytogénétique :

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

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

-Les anomalies de nombre

-Les anomalies de structure

Nous avons adopté la classification admise par la plupart des auteurs

a) Les anomalies de nombre :

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.

SYNDROME DE TURNER

b) Les anomalies de structure :

Peuvent porter sur les chromosomes sexuels X et Y

Chromosomes X :

L'iso chromosome de l'X

Délétion du chromosome X

Chromosome X en anneau (noté « r » ou ring)

Chromosomes Y

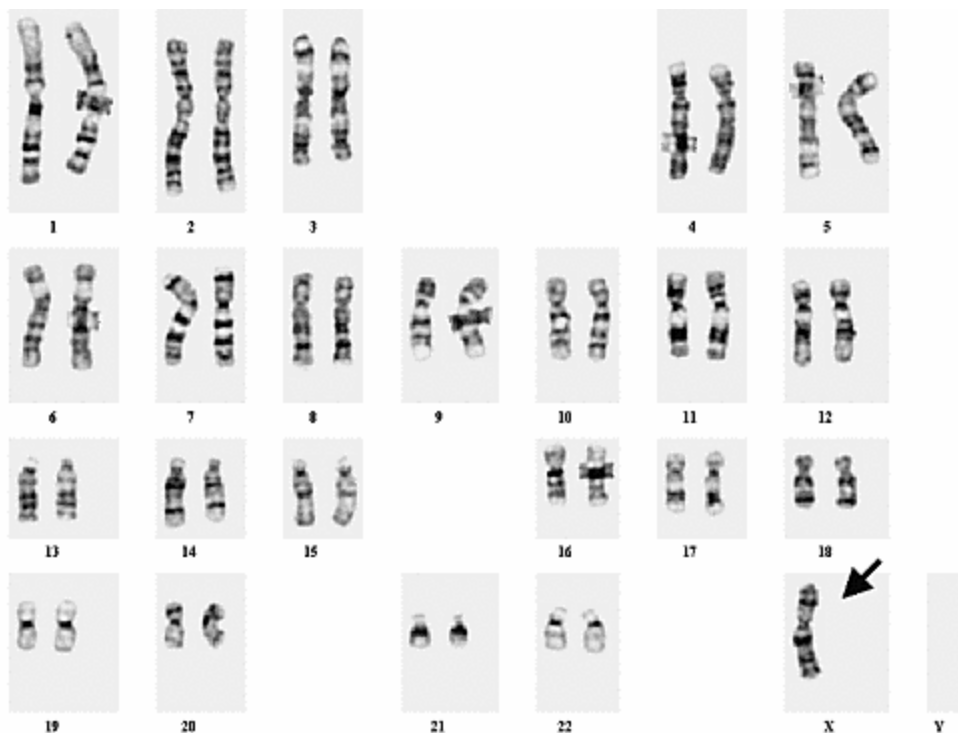


Figure 4: Caryotype typique de syndrome de Turner (monosomie 45X0)

C) Résumé [77]:

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

SYNDROME DE TURNER

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

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

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

V. Diagnostiques différentiels :

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

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

Autrement le syndrome de Turner doit être différencié de deux syndromes

Suivants :

A-Syndrome de NOONAN [78]:

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

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

SYNDROME DE TURNER

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

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

Face particulière rappelant les personnages du théâtre japonais

Anomalies dermatologiques

Retard mental

Déficit de croissance post natal

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

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

VI. Prise en charge :

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

A) Hormone de croissance :

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

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

L'efficacité du traitement dépend principalement de sa précocité et de sa durée, aussi de la posologie utilisée ; du retard de la maturation osseuse au début du traitement, du nombre d'injections hebdomadaires, des tailles parentales, de la taille de naissance, de l'âge au début

SYNDROME DE TURNER

de la puberté et de la modalité du traitement oestrogénique (per os ou transcutané). En effet la taille adulte est meilleure lorsque le traitement est débuté tôt avant l'âge de 8-9ans, est lorsque les traitements durent plus de 4 ans [82,83.84].

A court terme, les effets secondaires sont 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 [85].

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

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

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

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

SYNDROME DE TURNER

Tableau 2 : Tailles finales chez les Turnériennes (d'après P. Rochiccioli et al)

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

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

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

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

Tableau 3: Facteurs de la réponse staturale chez les turnériennes traitées par l'hormone de croissance [80]

<ul style="list-style-type: none">• 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 <p>(effet plus favorable de la GH si retard important)</p> <ul style="list-style-type: none">• type d'anomalie de l'X

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

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

B) substitution hormonale :

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

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

SYNDROME DE TURNER

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

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

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

Il est préférable d'utiliser les œstrogènes naturels par voie transdermique, percutané ou per os, que les œstrogènes de synthèse [87,88]. Il est recommandé de débiter par de faibles doses (1/10^{ème} des doses substitutifs de l'adulte) soit 0,25mg/jour de 17βœstradiol (½ comprimé à 1 mg 1 jour/2) soit 0,25µg/jour d'œstradiol percutané ou 4µg d'œstrogène transdermique (1/6^{ème} 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 naturelle (Duphaston, Utrogeston), plutôt qu'aux progestatif de synthèse pregnane.

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

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

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

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

Le traitement par les stéroïdes sexuels est indispensable à l'acquisition d'un capital osseux satisfaisant et à sa préservation à l'âge adulte. Le traitement d'entretien comporte un œstrogène, donné du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle. On associe obligatoirement un progestatif, du 10^{ème} au 25^{ème} jour, du fait du risque d'une hyperplasie endométriale et d'un cancer de

SYNDROME DE TURNER

l'endomètre auxquels expose une oestrogénothérapie isolée. Des schémas comportant du valérate d'œstradiol ou de l'œstradiol micronisé, associés à un progestatif, sont possibles [92,93].

La seule indication de la prescription d'œstrogène par voie percutanée est une 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 [94,95]. L'élévation de cette concentration persiste, le passage à un traitement par œstrogènes par voie transdermique (patch, par exemple) est recommandé.

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

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

C) Dépistage et prise en charge des maladies associées :

❖ Prise en charge des endocrinopathies :

Certaines maladies auto-immunes sont plus fréquemment retrouvées dans le syndrome de Turner : thyroïdite auto-immune, maladie cœliaque, diabète de type 1, plus rarement maladie de Basedow. Les études sur la tolérance glucidique ont montré que le risque d'intolérance au glucose et de diabète sont modérément augmentés, indépendamment du traitement par GH ou par œstrogènes. Le traitement par GH peut induire une insulino-résistance, en général réversible à l'arrêt du traitement. Les deux types de diabète (1 et 2) peuvent être observés dans le ST.

SYNDROME DE TURNER

✓ **Thyroïde**

Dosage de TSH, \pm T4L, et Ac anti-TPO, lors du diagnostic à partir de l'âge de 4 ans, puis tous les 1 à 2 ans en cas de négativité des Ac anti-

TPO. En cas de positivité des Ac anti-TPO avec euthyroïdie, contrôle TSH \pm T4L tous les ans. En cas de positivité des Ac anti-TPO, leur contrôle ultérieur est inutile.

Échographie thyroïdienne en cas de dysthyroïdie, palpation d'un nodule thyroïdien et/ou goitre.

Traitement substitutif par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie, avec consultation et contrôle de TSH et T4L tous les 6 mois à l'âge pédiatrique, tous les 6 à 12 mois à l'âge adulte.

✓ **Tolérance glucidique et diabète**

Informé du risque accru d'intolérance glucidique voire de diabète.

Recherche à l'interrogatoire d'antécédents familiaux de diabète.

En dehors du traitement par GH, surveillance de la glycémie à jeun, +/- de HbA1C, tous les 2 ans à partir de l'âge de 10 ans.

Réalisation d'une HGPO en cas d'élévation modérée de la glycémie à jeun et/ou de l'HbA1C à l'âge pédiatrique et systématique en cas de grossesse.

Dosage annuel de la glycémie à jeun à l'âge adulte.

Mesures hygiéno-diététiques en cas d'intolérance glucidique ou de diabète (alimentation pauvre en glucides à index glycémique élevé). Traitement médicamenteux adapté en cas de diabète (insulinothérapie, antidiabétique oral).

Surveillance de l'HbA1C tous les 3 mois en cas de diabète à tout âge.

✓ **Maladie cœliaque**

Recherche de signes évocateurs de maladie cœliaque (diarrhée, stéatorrhée, syndrome carenciel),

Dépistage par dosage des Ac antitransglutaminase (IgA) lors du diagnostic à partir de l'âge de 4 ans, puis régulièrement tous les 2 ans.

En cas de suspicion clinique et de positivité des Ac antitransglutaminase : fibroscopie avec biopsies duodénales

La négativité des Ac antitransglutaminase n'élimine pas le diagnostic chez un patient ayant un déficit immunitaire portant sur les immunoglobulines (dosage pondéral immunoglobulines).

Prise en charge spécialisée en cas de maladie cœliaque.

SYNDROME DE TURNER

❖ Surveillance et prise en charge des manifestations cardio-vasculaires

Consultation lors du diagnostic avec un cardiologue pédiatre ou cardiologue spécialiste des cardiopathies congénitales à l'âge adulte : examen cardio-vasculaire complet (auscultation, PA, pouls périphériques). Fréquence du suivi cardiologique ultérieur adapté aux malformations ou maladies cardio-vasculaires associées éventuelles.

Recherche échographique de malformations cardiaques (coarctation, bicuspidie aortique, etc.) et évaluation de l'arc aortique.

Réalisation d'un ECG (mesure du QT) lors du diagnostic, puis contrôle ultérieur selon avis.

Liste de médicaments contre-indiqués en cas de

QT long fournie à la patiente par le cardiologue.

Surveillance annuelle : PA au repos (Dynamap), recherche d'une cause secondaire en cas d'HTA (échographie Doppler des artères rénales).

Discuter Holter tensionnel si les chiffres tensionnels sont limites à plusieurs reprises.

Rechercher un syndrome d'apnées du sommeil en cas d'élévation nocturne de la tension artérielle.

Traitement antihypertenseur efficace (normalisation stricte de la PA) en cas de confirmation de l'HTA. En pratique, par analogie avec le syndrome de Marfan, les bêtabloquants peuvent être utilisés, ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les inhibiteurs calciques devront être évités en raison de leur action vasodilatatrice et du risque de lymphœdème.

Surveillance échographique cardiaque tous 5 ans en l'absence de facteurs de risque à partir de la fin d'adolescence (systématique au moment de la transition en secteur adulte) et plus précoce, annuelle, à l'âge pédiatrique en présence de facteurs de risque de dilatation (HTA, coarctation, bicuspidie aortique, dilatation connue).

Réalisation d'une imagerie complémentaire par IRM aortique selon l'avis spécialisé cardiologique (doute échographique, hypoéchogénicité, non visualisation de l'ensemble de l'aorte, contrôle d'une dilatation, indication opératoire, etc.).

Consultation chirurgicale spécialisée en cas d'indication de remplacement prothétique aortique.

Contrôler les facteurs de risque cardio-vasculaire (surpoids, tabagisme, diabète, dyslipidémie), favoriser une activité physique régulière.

Information et prescription d'une antibioprofylaxie préventive de l'endocardite lors des gestes à risque (soins dentaires, chirurgie...) si valvulopathie à risque.

❖ Surveillance et prise en charge ORL

Informer du risque d'hypoacousie et sensibiliser les parents.

Suivi en consultation ORL régulier (tous les 1 à 3 ans chez l'enfant, tous les 2 ou 3 ans au minimum chez l'adulte) avec étude de l'audition par technique adaptée à l'âge (dépistage de la surdité).

En cas de maladie ORL, prise en charge adaptée avec suivi ORL plus rapproché.

Informer du risque d'otites à répétition chez l'enfant, de leurs possibles complications, de la nécessité d'un traitement efficace adapté (antibiotiques) avec contrôle par otoscopie systématique au décours de l'épisode d'otite.

Discuter les aérateurs trans tympaniques et une adénoïdectomie selon l'avis ORL.

Prise en charge orthophonique en cas de troubles du langage.

Consultation ORL avant la mise en route du traitement par GH, en raison du risque d'augmentation des otites.

Appareillage auditif adapté en cas d'hypoacousie.

Dépistage d'éventuelles apnées du sommeil chez adulte.

Traitement adapté si besoin : ventilation spontanée en pression positive continue (PPC), prothèse d'avancée mandibulaire ou chirurgie maxillo-faciale.

❖ Surveillance et prise en charge néphrologique

Recherche échographique de malformation du rein et/ou des voies excrétrices lors du diagnostic et lors de la première consultation adulte, en l'absence d'information au préalable.

Évaluation de la fonction rénale (créatininémie) en cas de malformation rénale ou d'HTA, avec surveillance ultérieure fixée par le spécialiste.

Échographie rénale avec Doppler des artères rénales si découverte d'une HTA.

Prise en charge et suivi spécialisé néphrologique (clinique, radiologique) adapté en fonction de l'anomalie rénale.

Prévention du risque d'infection urinaire en cas d'anomalies favorisant les infections urinaires. Traitement adapté en cas d'infection urinaire.

❖ Surveillance et prise en charge orthopédique

Recherche de cyphose ou scoliose en particulier à partir de l'âge de 8- 10 ans, avec si besoin radiographies de rachis et avis spécialisé en cas d'anomalie à l'examen clinique.

Vérifier les apports calciques (calcium 1 000 mg/jour en pré pubertaire et 1 200-1 500 mg/jour pendant la puberté) et de vitamine D appropriés à adolescence et à l'âge adulte.

SYNDROME DE TURNER

Dépistage de l'ostéopénie par ostéodensitométrie (DEXA) avant l'induction pubertaire, en fin de croissance et lors de la première consultation adulte, puis tous les 5 ans en l'absence d'anomalies (densité minérale osseuse (DMO) ajustée à la taille).

Prévoir un contrôle par ostéodensitométrie plus rapproché en cas de diminution de la DMO et rechercher des facteurs favorisants (mauvaise compliance, consommation d'alcool et/ou de tabac, maladie cœliaque, carence en vitamine D).

Expliquer l'importance de la poursuite du traitement hormonal substitutif au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (50 ans) pour prévenir le risque d'ostéoporose.

Consultation spécialisée souhaitable en cas d'ostéoporose pour une prise en charge thérapeutique et un suivi adapté.

Inciter à la pratique régulière d'une activité physique.

❖ Prise en charge dermatologique

✓ Lymphœdème

Plus fréquent en période postnatale, il touche les mains et/ou les pieds et régresse en général avant l'âge de 2 ans. Il peut récidiver à tout âge, et notamment lors de la mise en route du traitement par hormone de croissance ou par œstrogènes.

La mise en place (par la jeune fille ou ses parents après apprentissage avec un kinésithérapeute) d'une contention par bandages peu élastiques (bandes à allongement court) pendant la nuit et le port de compressions élastiques (chaussettes) dans la journée pourront être proposés. Des séances de drainages lymphatiques manuels peuvent apporter un certain confort. Les diurétiques et la chirurgie vasculaire sont à éviter.

✓ Nævi cutanés

La fréquence des nævi est augmentée dans le ST, mais le risque de mélanome ne semble pas augmenté spontanément ou sous traitement par hormone de croissance. Les nævi semblent s'accroître à l'adolescence, période durant laquelle une surveillance accrue est souhaitable.

✓ Cicatrices

L'existence d'une tendance aux cicatrices chéloïdes devra faire poser scrupuleusement toute indication chirurgicale dans le ST. De même, il faudra prévenir les patientes de possibles problèmes de cicatrisation au décours de *piercing*.

❖ Surveillance et prise en charge ophtalmologique

Rechercher un éventuel strabisme et adresser alors en consultation spécialisée.

En cas de diagnostic précoce du ST, examen ophtalmologique systématique à l'âge de 12-18 mois (dépistage de l'amblyopie) avec examen de contrôle vers l'âge de 2 ou 3 ans.

SYNDROME DE TURNER

Sinon examen ophtalmologique systématique lors du diagnostic jusqu'à l'âge de 4 ans voire ultérieurement selon les symptômes.

Prise en charge adaptée en fonction de la maladie ophtalmique.

❖ Surveillance et prise en charge hépato-digestive

Prévenir les parents de possibles difficultés d'alimentation pouvant nécessiter l'utilisation de mamelons en plastique ou de tétines spéciales pour le biberon. Traitement d'un éventuel reflux gastro-œsophagien.

Prévenir du risque d'atteinte hépatique, d'hémorragies digestives intermittentes, et rechercher à l'interrogatoire des signes évocateurs.

Surveillance orientée par l'interrogatoire et l'examen clinique afin de dépister les maladies digestives possibles.

Consultation spécialisée de gastro-entérologie avec fibroscopie digestive (haute ou coloscopie selon la clinique) en cas de saignement digestif et évaluation du retentissement (PA, tolérance clinique, NFS).

Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL) lors du diagnostic à partir de l'âge de 6 ans puis tous 2 ans pendant l'enfance et annuellement chez l'adulte.

En cas d'anomalies du bilan hépatique (valeurs > N), éliminer une hépato-splénomégalie associée et contrôler le bilan 6 à 12 mois après.

En cas de persistance des anomalies biologiques, d'hépatosplénomégalie ou de signes d'hypertension portale, réaliser une échographie hépatobiliaire et adresser la patiente en consultation spécialisée.

En présence d'anomalies hépatiques, l'arrêt du traitement hormonal n'est pas indiqué.

❖ Risque tumoral

La présence de matériel chromosomique Y est associée à un risque de survenue de gonadoblastome (7 et 30 % selon les séries).

L'incidence des cancers du sein, de l'endomètre et des ovaires ne semble pas plus élevée dans le ST. En revanche, certaines études épidémiologiques ont retrouvé un risque accru de cancer du côlon, ce qui n'a pas été confirmé par d'autres.

Surveillance du risque tumoral

Étude du gène SRY (FISH, PCR) uniquement en cas de virilisation et/ou présence d'un chromosome marqueur (petit fragment chromosomique d'origine indéterminée) sur le caryotype.

SYNDROME DE TURNER

Gonadectomie préventive en présence de matériel provenant du chromosome Y. Surveillance échographique régulière en cas de refus de gonadectomie.

Dépistage du cancer du sein et du col de l'utérus similaire à celui qui est pratiqué dans la population générale.

Recherche à l'interrogatoire de troubles digestifs, de douleurs abdominales, de sang dans les selles, qui orienteront vers une coloscopie diagnostique.

Informé d'un possible risque accru de néoplasie colique (non retrouvé dans toutes les études).

Proposer une coloscopie de dépistage à partir de l'âge de 45 ans, à renouveler tous les 5 ans en l'absence d'anomalie.

VII. Conseil génétique :

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

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

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

VIII. Pronostic :

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

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

ETUDE DE DOSSIERS

MATERIEL
ET METHODES

SYNDROME DE TURNER

Il s'agit d'une étude rétrospective, ayant intéressé 15 patientes présentant un syndrome de

Turner, suivies en service de pédiatrie B CHU TLEMCEM. L'exploitation des dossiers a permis de recueillir les données de l'anamnèse, de l'examen clinique, du bilan biologique et radiologique, de la prise en charge thérapeutique et de l'évolution sous traitement.

La fiche d'exploitation comprend :

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

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

On a rapporté une observation avec un tableau récapitulatif.

Tableau récapitulatif :

nom	âge	Motif de consultation	Taille CM	Poids kg	Signes dysmorphiques	Signes pubertaires	Pathologies associées	EXAMENS COMPLETS		
								cytogénétique	Biologie	Age
M.Z	03/02/08	Retard statural	90 -4 DS	12,5 -3,5DS	++	S ₁ P ₁ A ₀	Lithiase urinaire	Mosaïque 46xx45x0	normale	4ans AC 7
B.C	11/11/03	Retard statural	124 -3DS	24,5 -1,8DS	+	S ₁ P ₁ A ₀	Atrophie vilositaire stade3 Inégalité de 2 membres	Mosaïque 46xx45x0	normale	8ans AC 1
H.F	17/02/05	Retard statural	125 -2,9DS	32 0,4DS	+++	S ₁ P ₁ A ₀	fuite mitral congenital grade 2	Mosaïque 46xx45x0	normale	10ans AC 1
R.N	03/01/10	Retard statural	97,5 -3DS	13 -2,2DS	+	S ₁ P ₁ A ₀	-	Mosaïque 46xx45x0	normale	3ans AC 1 09 m
K. W	25/04/02	Retard statural	118 -3,5DS	22 -1,9DS	++++	S ₁ P ₁ A ₀	énurésie	Mosaïque 46xx45x0	normale	9,5ans AC et 02
M.D	27/09/03	Retard statural	131,5 -2,6DS	34,5 -0,2DS	+	S ₂ P ₂ A ₀	-	Mosaïque 46xx45x0	normale	8,75 AC 1
D.I	03/03/05	Retard statural	129,9 -2,7DS	23,5 -1,5DS	+	S ₁ P ₁ A ₀	Souffle cardiaque	Mosaïque 46xx45x0	thyrotropine	9 ans AC 1
B.A	17/08/03	Retard statural	109,3 -3,8DS	19 -2DS	++	S ₁ P ₁ A ₀	-	Mosaïque 46xx45x0	normale	8 ans AC 9
S.S	12/05/03	Retard statural	124,5 -2,9DS	27,5 -1DS	+	S ₀ P ₀ A ₀	Cardiopathie sténose valvulaire du Latium des 2 reprises Dysplasie valvulaire modéré de Noonan	Mosaïque 46xx45x0	normale	8ans AC 1
R.Y	20/08/09	Turner	103 -2DS	18 M	++++	S ₁ P ₁ A ₀		Mosaïque 46xx45x0	normale	3,5ans AC 6
H.B	08/03/10	Coarctation aortique opère	97 -3,7DS	15,5 -1,7DS	++++	S ₁ P ₁ A ₀	Coarctation aortique opère	Monosomie 45X0	normale	3,75 AC 6
B.R	03/12/03	Retard statural	128,8 -3,2DS	25 -2,2DS	+	S ₁ P ₁ A ₀	-	Mosaïque 46xx45x0	normale	10,5 AC 1
S.N	30/12/04	Retard statural	122,4 -2,6DS	33,5 +0,4D	+	S ₂ P ₂ A ₁ R ₀	-	Mosaïque 46xx45x0	normale	8ans 11ans
N.N	16/04/98	TURNER	142,1 -3,8DS	43 -1,6DS	+++	S ₄ P ₄ A ₂ M ₀	Maladie cœliaque	Mosaïque 46xx45x0	normale	-
A.Z	13/07/09	Retard statural	100 -2DS	17,5 -0,6DS	++++	S ₁ P ₁ A ₀	-	Mosaïque 46xx45x0	normale	4ans AC 5 et4m

SYNDROME DE TURNER

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

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

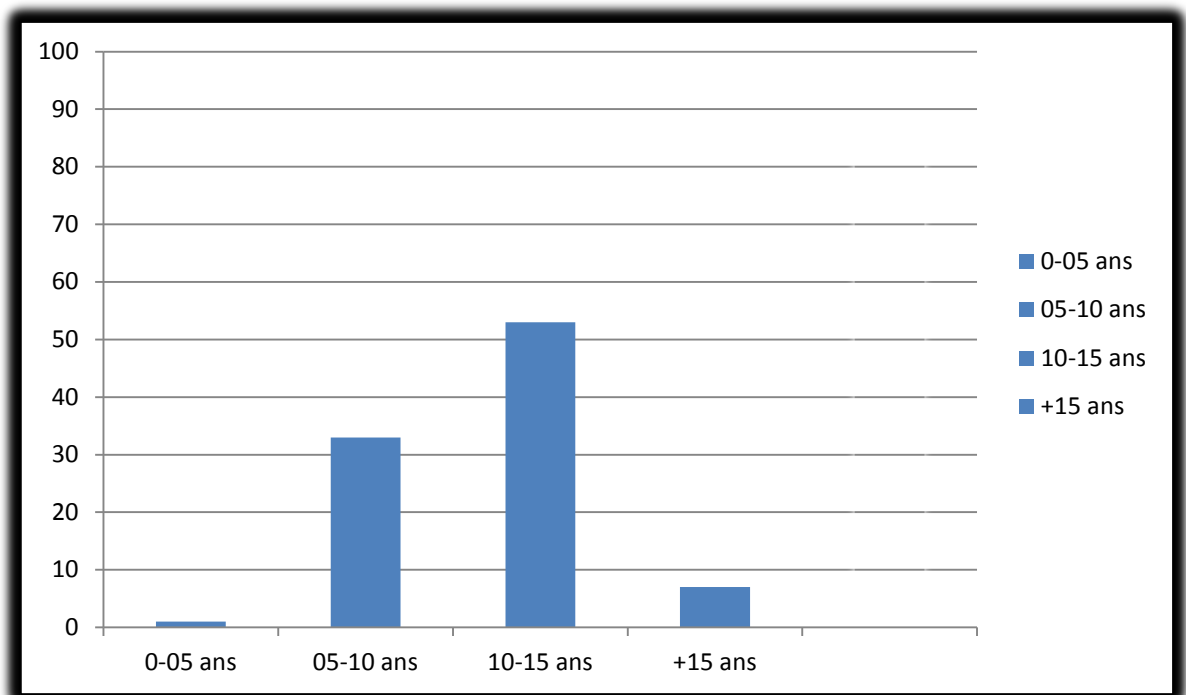
Notre série d'étude comporte 15 cas, diagnostiqués comme étant turnériennes après la réalisation des caryotypes

1 .Age de consultation :

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

	0-5 ans	5-10 ans	10-15 ans	+15
Nombre	01	05	08	01
%	07%	33%	53%	07%

L'âge moyen de nos patientes au moment du diagnostic est de 11 ans variant entre 4 ans et 18 ans, mais il se situe remarquablement entre 10 et 15 ans, cette tranche d'âge représente 53% des cas.



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

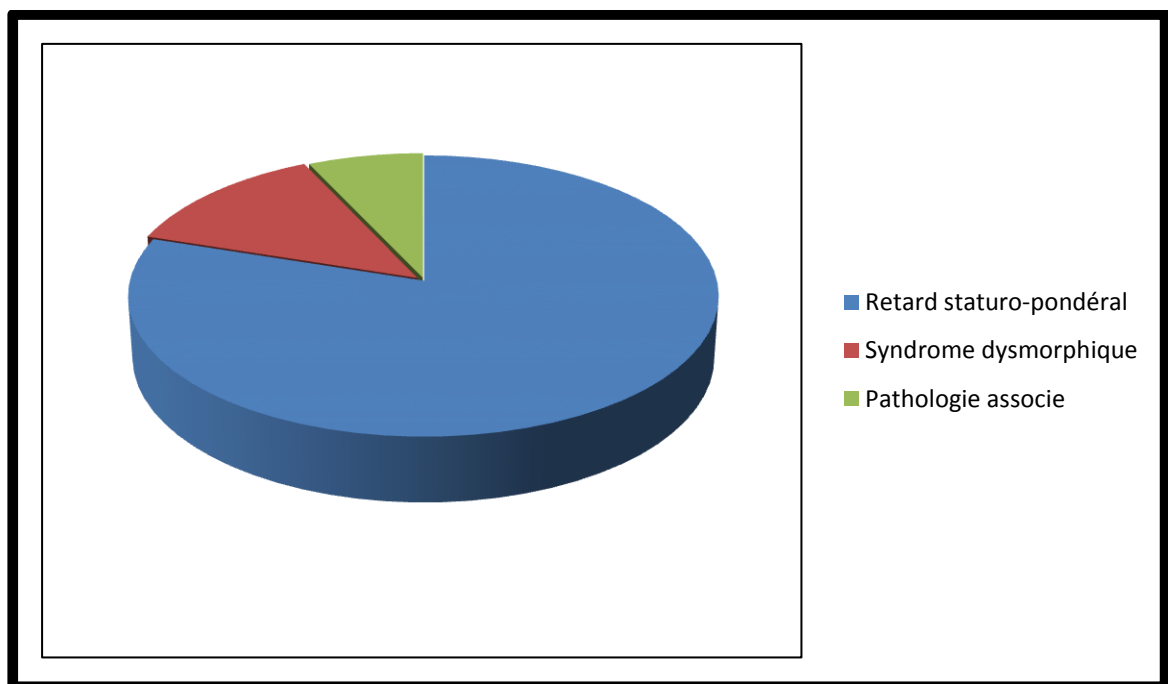
SYNDROME DE TURNER

2. Motif de consultation :

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

Motif de consultation	Nombre	%
Retard staturo-pondéral	12	80%
Syndrome dysmorphique	02	13%
Pathologie associe	01	7%

Le retard de croissance staturo-pondérale est le motif de consultation le plus fréquent 80% contre 11% des cas se présentant pour Le syndrome dysmorphique. Les pathologies associées représentent également 07% des cas dans notre série.



Histogramme 2 : motif de consultation chez nos patientes

SYNDROME DE TURNER

3. Les antécédents :

- Pas de notion de consanguinité chez toutes les patientes.
- La notion de prématurité est retrouvée chez une de nos patientes soit 07 %.
- Le poids de naissance a été mentionné chez 07 patientes dont 05 avec poids normales et 2 patientes pesaient 2 kg selon les mères (absences des carnets de sante)
- la taille à la naissance n'a été mentionnée que chez 02 patientes.

Tableau3 La différence entre la taille des filles et la taille cible

PATIENTE	TAILLE	TAILLE CIBLE
M.Z	90	160
B.C	124	Non précisée
H.F	125	Non précisée
R.N	97,5	160
K.W	118	162,2
M.D	131,5	163
D.I	129,9	Non précisée
B.A	109,3	Non précisée
S.S	124,5	Non précisée
R.Y	103	168
H.B	97	163
B.R	128,8	Non précisée
S.N	122,4	155,5
N.N	142,1	158
A.Z	100	Non précisée -

La différence entre la taille des filles et la taille cible est supérieure à 2 couloire pour la majorité des filles.

4. Les signes cliniques :

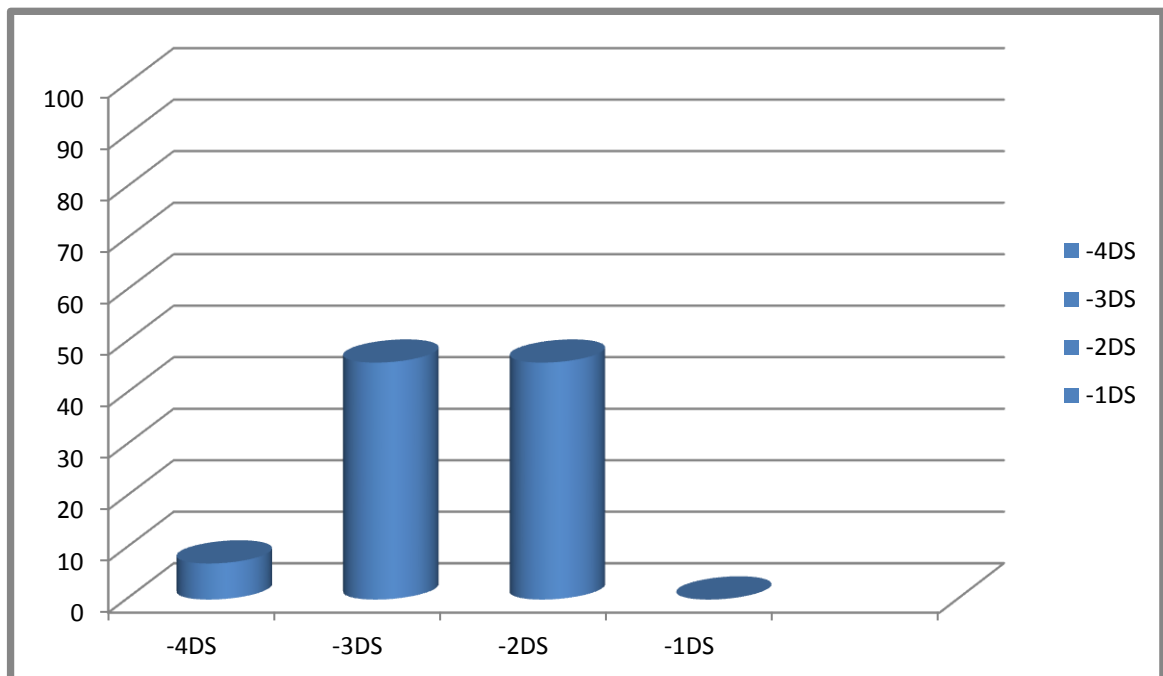
La taille :

Tableau 4 : sévérité du retard statural chez les patientes turnériennes

Déviatiion standard	Nombre de patientes	pourcentage
-4 DS	01	07%
-3 DS	07	46%
-2 DS	07	46%
-1 DS	00	00%

Le retard statural est retrouvé chez toutes nos patientes globalement :

- Il est dans la phase de nanisme dans 07% des cas (-4DS)
- Sévère dans 46% (-3DS).
- modère dans 46% (-2DS).
- légère dans 00% (-1DS).



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

SYNDROME DE TURNER

Le syndrome dysmorphique :

Tableau 5 : Répartition des patientes turnériennes en fonction des signes dysmorphiques

Signes dysmorphiques	Nombre	%
Nævus	05	05/15
Visage triangulaire	08	08/15
oreilles décollées	02	02/15
Implantation basse des cheveux	03	03/15
Ptyregium colli	05	05/15
Ecartement des mamelons	07	07/15
Œdème des mains et des pieds	01	01/15
Cubitus valgum	01	01/15
Palais ogival	01	01/15
Cou court	04	04/15

Les signes dysmorphiques remarquablement présents chez nos patientes turnériennes sont le visage triangulaire chez 8/15 des cas, l'écartement des mamelons chez 07/15 des cas, les nævus et le ptyregium colli chez 5/15 des filles, le cou court chez 4/15 des cas, une implantation basse des cheveux 3/15, des oreilles décollées 2/15, et enfin le cubitus valgum et l'œdème des mains et pieds et un palais ogival chez une seule patiente.

Signes pubertaires :

Parmi les 15 patientes et selon la classification de Tanner 13 filles sont à un stade S₁P₁A₀ et une fille est stariifiée S₂P₂A₁R₀ et une fille S₄P₄A₂M₀.

Donc un retard pubertaire chez 2 filles.

Une puberté déclenchée chez 2 filles spontanément et dans le délai physiologique.

Niveau intellectuel :

Parmi les 15 patientes 10 sont scolarisées et suivent normalement leurs études soit 67% dont 2 avec bon rendement scolaire, 2 avec moyen rendement et on n'a pas des renseignements sur les 06 qui reste. 03 ne sont pas scolarisés et 02 patientes ne sont pas identifiées.

Retentissement psychique :

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

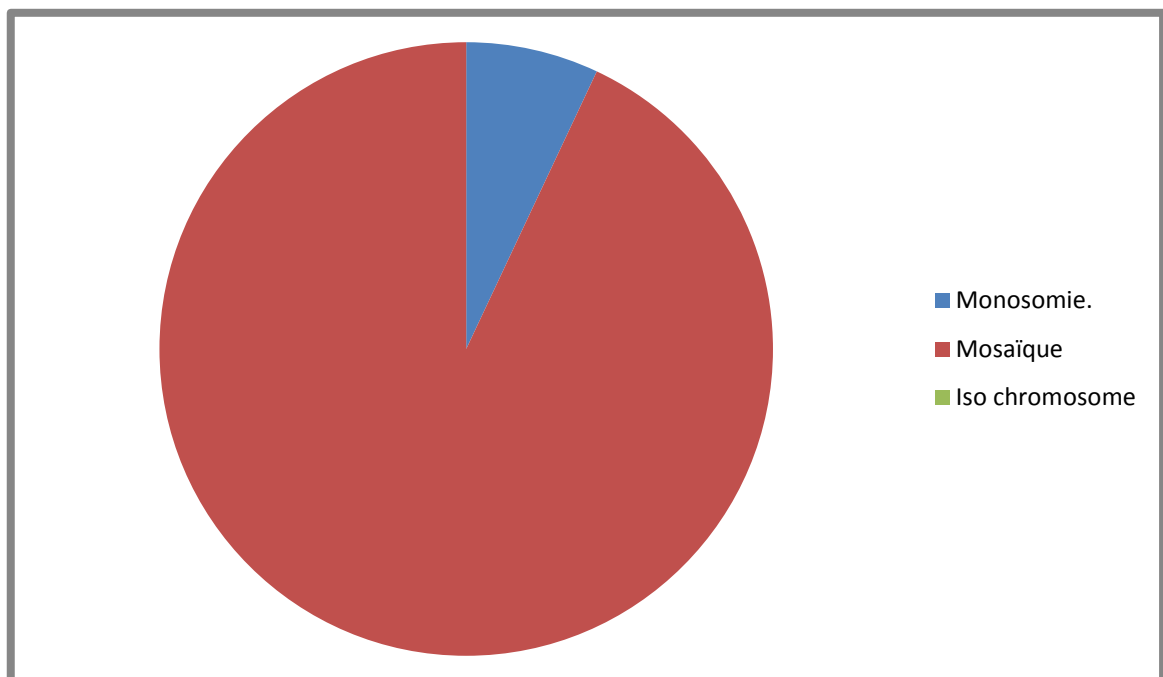
5. Les examens complémentaires :

a) Caryotype :

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

Tableau 6 : Etude cytogénétique des patientes turnérienne

Formule		Nombre	%
Monosomie	45X0	01	7%
Mosaïque	45X, 46XX	14	93%
Iso chromosome	46XiXq	00	00%



Histogramme 4 : Etude cytogénétique des patientes de notre série

SYNDROME DE TURNER

b) les dosages hormonaux :

-L'axe gonadotrope :

1 patiente a bénéficié d'un dosage de FSH, son taux est normal.

-L'axe thyroïdienne :

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

c) Bilan standard :

-La glycémie à jeun a été réalisé chez 13 patientes dont la moyenne est de 0,9g/l aucun cas de diabète n'a été noté.

-Le bilan hématologique a mis en évidence thyrotropine

-Le bilan hépatique a été perturbé chez une patiente.

-Sérologies : les anticorps anti transglutaminase IgA sont négatifs chez nos patientes.

d) Bilan radiologique :

-L'âge osseux :

L'âge osseux a été déterminé pour 14 patientes, il est toujours inférieur à l'âge chronologique avec une moyenne de 8 ans.

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

-L'échographie abdomino-pelvienne :

Dans notre étude l'échographie abdomino-pelvienne a été faite pour 05 de nos patientes soit 33% elle n'a objectivé aucune anomalie.

-L'échographie cardiaque :

Faite dans le cadre du bilan malformatif pour 04 de nos patientes,

03 cardiopathie a été noté soit 20% (01 IM, 01coarctation de l'aorte, 01 sténose pulvulaire).

-IRM :

Faite chez 06 patiente dans le cadre d'explorer l'axe hypothalamo hypophysaire : 02 micro adénome sont objectives ne contre indiquant pas le traitement hormonale.

SYNDROME DE TURNER

6. les pathologies associées :

Tableau 7: pathologie associées chez les patientes turnérienne

Pathologie	type	Nombre	%
Cardiaque	-Insuffisance aortique	01	07%
	-Insuffisance mitral	01	07%
	-Sténose pul valvulaire	01	07%
Osseuse	-cubitus valgus	01	07%
	-métacarpiens courts	04	27%
ORL	-hypertrophie Amygdalienne	00	00%
	-Palais ogival	01	07%
Cutanée	-nævi cutanés	05	33%
Digestive	-maladie cœliaque	00	00%
Uronéphrologique	-Lithiase urinaire	01	07%
Psychique	-retard de développement psychomoteur	00	00%

SYNDROME DE TURNER

7. Traitement :

a) Mesures hygiéno-diététiques :

Aucun régime spécifique sans gluten n'a été prescrit pour les patientes ayant une maladie cœliaque.

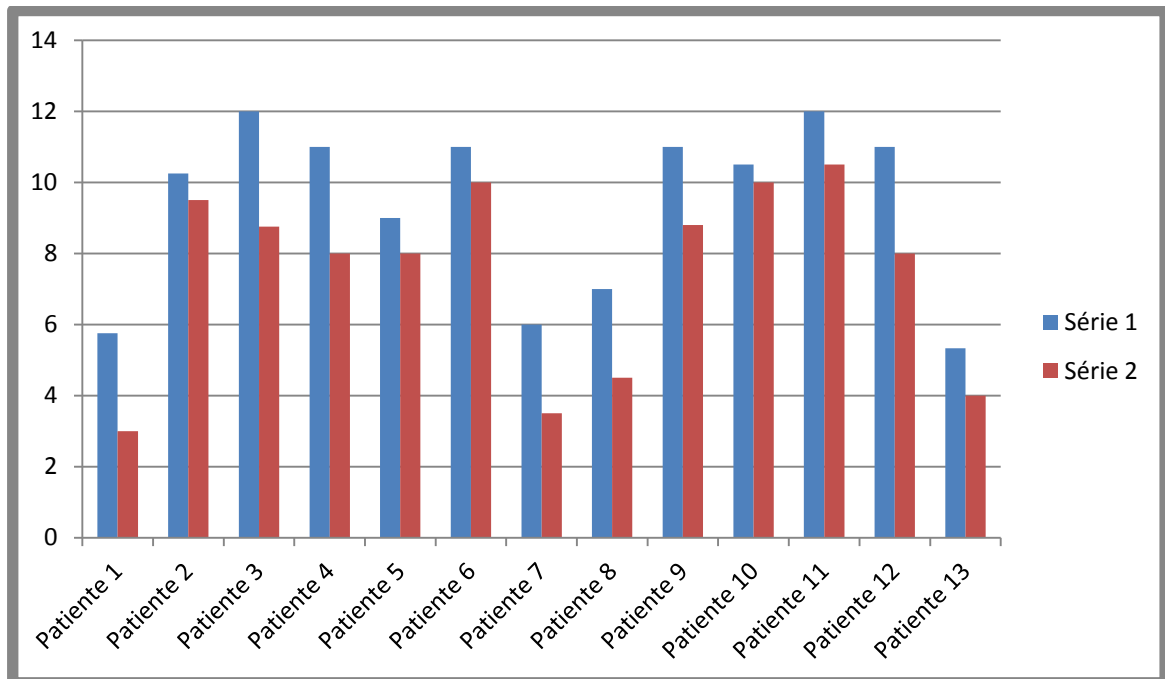
b) Hormone de croissance :

Le traitement par hormone de croissance a été prescrit pour 13 de nos patientes turnériennes soit 87 %. (01 patiente est contre indiquée au traitement –coarctation de l'aorte opère l'autre n'a pas revu pour la consultation)

-L'âge de début de traitement :

L'âge chronologique moyen de prescription de traitement chez nos patientes est de 10 ans avec un extrême inférieur de 05ans ½ et supérieur de 12ans.

L'âge osseux moyen de prescription de traitement est de 08 ans.



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

SYNDROME DE TURNER

-Posologie du traitement :

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

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

-La durée du traitement :

La durée moyenne de traitement chez nos patientes était de 12 mois, elles sont toujours sous traitement.

-Gain statural :

Après 12 mois de traitement un gain statural a été remarqué à la moyenne de 6 cm avec des extrêmes 9-1 cm.

C) Traitement oestropregestatifs :

Une patiente a été mise sur un traitement substitutif avec oestroprogestatif dont sa puberté est déclenchée.

RESUME

RESUME :

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

Dans notre travail nous rapportons, une étude de 15 cas de patientes atteintes du syndrome de Turner suivies en consultation endocrino pédiatrique au CHU TLEMEN (pédiatrie B BOUDGHEN).

L'âge de nos patientes au moment de diagnostic est de 7ans variant entre 5 ans et 18 ans. Les patientes de plus de 10 ans sont majoritaires représentant 60% des cas. Le retard statural constitue le principal motif de consultation (87%), dans les 2/3 des cas il est inférieur à 3 déviations standards. les signes dysmorphiques les plus fréquents chez nos patientes turnériennes sont le visage triangulaire (8/15 cas).

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

Les explorations para cliniques sont dominé par : Le caryotype qui a montré les résultats suivants : 14 cas de mosaïque, 01 cas de monosomie.

Le bilan hormonal a objectivé 02 retard pubertaire chez nos patientes ayant bénéficié de ce bilan. les autres filles dont l'âge chronologique et osseux est encor inferieure a 12 ans nécessitent une surveillance de puberté

Le traitement par hormone de croissance est instauré chez 13 patientes ayant un âge osseux moyen de 8ans.

CONCLUSION

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

Dans la majorité des cas, le diagnostic a été posé tardivement, il devrait être posé le plus précocement possible et cela par : L'échographie fœtale en période anténatale ou par amniocentèse s'il ya une forte suspicion.

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

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

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

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

BIBLIOGRAPHIE

SYNDROME DE TURNER

- [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] GRAVHOLT 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 91
- [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, YARDINGC, BRIAULT S Prenatal diagnosis of female monozygotic twin's discordance for turner syndrome: implication for prenatal genetic counselling Prenatal dig 2002 Aug ;22 (8) : 697-702
- [9] BERNASIM, LARIZZAD Turner's syndrome in Italy familial characteristics neonatal data standards for birth weight and for height and weight from infancy to adulthood Acta paediatrica 1945; 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
92
- [13] CABROL S, SAAB C, GOURMELENM, RAUX-DEMAY MC, LE BOUC Y
Syndrome de Turner : croissance staturo-pondérale et maturation osseuse
Arch pediatr 1996 ; 3 : 313-8

SYNDROME DE TURNER

[14] RAO E, WEISS B, FUKAMI M, RUMP A, NIESLER B, MERTZ A, EL AL Pseudoautosomal deletion encompassing a novel homeobox gene causes growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome *Nat genet* 1997; 16: 54-63

[15] DAVISON RM, FOX M, CONWAY GS Mapping of the POF1 locus and identification of putative genes for premature ovarian failure *Mol hum reprod* 2000; 6: 314-8

[16] LACHLAN KL, YOUNG S, COSTA T, JACOBS PA, THOMAS NS A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletion *Hum genet* 2006; 118:640-651.

[17] OGATA T, MUROYA K, MATSUO N SHINOHARA O, YORIFUJI T, NISHI Y, ET AL Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 38: 591-8

[18] BOUCHER CA, SARGENT CA, OGATA T, AFFARA NA Break Point analysis of Turner patients with partial Xp deletions : implication for the lymphodema gene location *J Med Genet* 2001; 38: 591-8 93

[19] GRAVHOLT CH, FEDDER J, NAERAA RW, MULLER J, FISHER S, CHRISTIANSEN JS Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3199-202

[20] BLUM K, KAMBICH MP Maternal genetic disease and pregnancy *Clin prenatal*; 1997 Jun 24 (2) : 451-465

[21] MAZZANTIL, NIZZOLI G, TASSINARI BERGAMACHI Spontaneous growth and pubertal development in Turner syndrome with different karyotypes *Acta pediatrica* 1994 ; 83 : 289-304

[22] BROUSSIN B Syndrome de Turner : les signes échographiques
Médecine fœtale échographique en gynécologie 1998 ; 38 : 15-19

[23] MORICHON ; DELVALEZZ N Le syndrome de Turner *Encyclopédie orphane* avril 2002 [24] EISENBERG B, WAPNER RJ Clinical procedures in prenatal diagnosis *Best pract res clin obstet* 2002 oct 16; (5) :611-627 94

[25] AUDA MP, CINTRA ML, PUZZI MB, VIANNA D, VAVALCATI Scalp lesions in Turner syndrome: results of lymphedema? *Clin dysmorph* 2004 Jul 13; (3) : 165-168

[26] LOWESTON EJ, KIM KH, GLICK SA Turner's syndrome in dermatology *J Am acad dermatol* 2004 may 50 ;(5) :767-776

SYNDROME DE TURNER

[27] VAN DER PUTTE SC Lymphatic malformations in human fetuses a study of fetuses with Turner's syndrome or status Bonnevie Ulrich VIRCHOWS ARCH A PATHOL ANAT HISTO 1997 NOV 25; 376 (3): 233-246

[28] PASQUINO AM, PASSERIF F, PUCARDLI I, SEGNI M, MUNICHI Spontaneous pubertal development in turner syndrome J clin endocrinol metab 1997 ; 82 : 1810-03

[29] VOINOT C Appréciation du développement mammaire et utérin dans le syndrome de Turner : étude de l'influence du caryotype et des modalités d'induction pubertaire Mémoire, université d'Angers 2003

[30] GRAVHOLT CH, JUUL S, NAERAA, RW, HANSEN J Morbidity in turner syndrome J clin epidemiol 1998 Feb;51(2):147-158 95

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

[32] DAVID L Le syndrome de Turner et de Klinefelter diagnostic La revue du praticien (paris) 1994, 44,8 p : 1123-1126

[33] BRIARD ML ET MORICHON DELVALLEZ N Anomalies chromosomiques Encyclopédie med ch. (elsevier-paris) Pédiatrie 4-002-t-30 1997

[33'] - BATTIN M.J., SRVILLE F. Etude d'une série de 139 cas de dysgénésie gonadique de phénotype féminin recueillis en milieu pédiatrique. Bordeaux Médical 14, 2045 - 2060, 1973.

[34] STANHOPE R, MASSARANO A, BROOK CG; "The natural history of ovarian demise in Turner syndrome". In: I Hibi, K Takano eds. basic and clinical approach to Turner syndrome. Elsevier, Amsterdam, 1993 : pp 93-100

[35] CAROLYN A, VLADIMIR BAKALOV Investigation of cardiac status and bone mineral density in turner syndrome Growth hormone and IGF research 16 (2006): s103-s1096

[36] BOUNOUA H Le syndrome de Turner à la réunion : aspects génétiques Cliniques et sociaux d'une population adulte et pédiatrique These n 00lil 2m002, 2000 Lille

[37] SHULMAN CC, GLANAPOULS X Les malformations rénales de la dysgénésie gonadique Chi pediat 1980 21; 387-390

[38] SAENG RP Recommendations for the diagnosis and management of turner syndrome (5th international symposium on TS) J clin endocrinol metab 1986, 3061-3069

SYNDROME DE TURNER

[39] P SAENGER, HNUSSBAM, B LIPPE Ophthalmological and otological problems in turner syndrome International congress series 1298, 2006 p 49-57

[40] MORIMOTO ET AL Hearing loss in TS J. pediatr 2006, 149: 697 701

[41] HULTCRANTZ M, SYLVAN L Turner's syndrome and hearing disorders in women aged 16-34 Hear res. 1997 Jan; 103 (1-2): 69-47 97

[42] SCULERATI N, ODDOUX C, CLAYTO, CM, LIM JW, OSTER H Hearing loss I turner syndrome Laryngoscope. 1996 Aug; 106 (8): 992-7

[43] OGATA T, MUROYA K, MATSUO N, SHINOHARA O, YORIFUJI T, NISHI Y, HASEGAWA Y, HORIKAWA Y, TACHIBANA K Turner syndrome and Xp deletions : clinical and molecular v studies in 47 patients J clin endocrinol metab 2001; Nov; 86(11): 5498-5508

[44] LUBAN M.B, GRUBER HE Skeletal abnormalities in the turner syndrome Marcel Dekker, 1990: 281-300

[45] VLADIMIR K, JOANNE FOODIM, CAROLYN A Bone mineral density and fractures in turner syndrome International congress series 1298(2006) : 160-167

[46] CHIVATOL; LARIZZA D ET AL Autoimmune hypothyroidisme and hyperthyroidisme in patients with turner's syndrome Eur j endocrinol 1996, 134: 568-575

[47] VANDER SHEREN, LODEWYCK M Autoimmunity problems in ts Amsterdam Elsevier 1995:267-272 98

[48] EL MANSOURY M, BRYMANI, BERNTORPK Hypothyroidism is common in ts Clin endocrinol Metab 2005; 90 : 2131-5

[49] FORBES A.P, ENGEL.E, 1963 The high incidence of diabetes mellitus in 41 patients with glonodal digenesis and their close relative's metabolism I; 428-433

[50] CHOI IK, KIM DH, KIM HS The abnormalities of carbohydrate metabolism in turner syndrome: analysis of risk factors with impaired glucose tolerance Eur pdiatr. 2005 Jull; 164 (7): 442-7. Epub 2005 apr 23

[51] GAWLIK A, JAROSZ-CHOBOT P. Diabetes mellitus type 1 among the patients with turner syndrome or turner syndrome among the patients with diabetes type1? Endokrynol diabetol chor przemiany materii wieku rozw. 2002; 8(1): 47-51

[52] FRANZESE A, DE FILIPO G, ARGENZIANO A, SALERNO MC Turner syndrome and insulin dependent diabetes mellitus Arch pediatr. 1994 Aug ; 1(8) : 727-729

[53] HOOK EB, WARBURTON D The distribution of chromosomal genotypes associated with ts Live birth prevalence rates and evidence for diminished foetal mortality and

SYNDROME DE TURNER

severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism Human genetics 1983; 64:24-27 99

[54] MILKKIEWICKZ, HEALTHCOTE J Can ts teach us about the pathogenetic of chronic cholestasis? Hepatology 2004; 40, 1226-8

[55] ROULOT D, DEGOTT C, CHAZUNILLERE O, O BRET Vascular involvement of liver in Turner's syndrome Hepatology 2004, 39: 239-47

[56] L.MAZZANTI, RW NAERAA Autoimmune disease in turner syndrome International congress series 1298 (2006) : p 42-48

[57] SALERNO M, DI MAIO S, GASPARINI N, RIZZO M, FERRI P VAJRO P Liver abnormalities in turner syndrome Eur j pediatr. 1999 Aug; 158(8): 618-23

[58] ROSS JL, FEUILLAN P, LONG LM, KOWAL K, KUSHNER H, CUTLER GB JR Lipid abnormalities in turner syndrome J pediatr. 1995 Feb; 126(2): 242-5

[59] LIMAL. J.M Syndrome de turner et de klinefelter diagnostique Le revue du praticien 200, 50, p1011-1017 100

[60] PATRICIA CANTO ET AL Gonadoblastoma in turner syndrome patients with monosomiq b45, X karyotype and Y chromosome sequences Cancer genetics and cytogenetics 150(2004) : 70-77

[61] MANOLA KAN ET AL Leukemia's associated with turner syndrome: report of 3 cases and review of the literature Lekemias res (2007) doi: 10.1016/j.leukres.2007.06.04

[62] BONAKDAR MI, PEISMER DB Neuroblastoma and related tumors in Turner's syndrome Obstet gynecol 1991; 56: 748-50

[63] KINSLEY AS, SWEENEY K, AMBER MW Pheochromocytoma and sudden death as a result of cerebral infraction in ts report of a cese

J forensic scie 1988; 33: 1479-502 [64] TURC CAREL; DAL CIN P, LIMON J ET AL Involvement of chromosome X in primary cytogenetic change in human neoplasia non randon translocation in synovial sarcoma Proc natl ascal sci USA 1987; 84: 1981-5

[65] GARE M, CLAN Y, SHERMAN Y Malignant melanoma in Turner's syndrome Inty j dermatol 1993; 32: 743-4 101

[66] B LIPPE Turner syndrome Endocrinol metabol clin am 20 (1991) : 121-152

[67] D.G.M MURPHY ET AL X chromosome effects on female brain a magnetic resonance imaging study of ts Lancet 342(1993) : 1197-1200

[68] A.L REISS ET AL The effect of x monosomy on brain development of amygdale and orbito frontal cortex and fear recognition in humans brain 126 (2003) :2431-2446

SYNDROME DE TURNER

[69] C RAE ET AL Enlarged temporal lobes in turner syndrome and X chromosome effect *Cereb.cortex* 14 (2004) :156-164

[70] S.R KESLER ET AL Effects of X monosomy and x linked imprinting on superior temporal gyrus morphology in ts *Boil psychiatry* 54 (2003) :636-646

[71] PETER J, SCHMIDT, DAVID R, RUBINOW, CAROLYN A Adult woman with ts: a systematic evaluation of current and past psychiatric illness social functioning and self esteem *International congress series* 1298(2006) 100-107 102

[72] LIPPE B, WERTRAS.J AND BOECHAT M.T Ovarian function in turner syndrome: recognizing the spectrum: basic and clinical approach to turner syndrome hibi and takano .K. Editor's elsvier science publishers Bv 1993: 117-122

[73] LIMAL J.M Syndrome de Turner et de klinefelter diagnostique *La revue du praticien* 2000, 50 : 1011-1017

[74] MAZZANI L, CACCIARI E, BERGAMASCHI R TASSINARI D, MAGNANIC, PERRI A, SCARANO E, PLUCHINOTTA V Pelvic ultrasonography in turner syndrome: standards for uterine and ovarian volume *J ultrasound med.* 1997 jul; 131(1pt1): 135-140

[75] HARBER HP, RANK MB Pelvic ultrasonography in turner syndrome standards: age related finding in different karyotypes *J pediater* 1997 jul 131 (1pt) 135-140

[76] DAVID VM LAURA S Diagnostic précoce du syndrome de Turner *Schweiz med wochenschr* 2000; 130: 13339-43

[77] LONGOD LD Classic pages in obstetrics and gynecology the chromosome number in man *Hereditas* vol 42 : p 1-6, 1959 103

[78] TARGLIA ET AL Ptpn 1 mutation in human disease *Am j hum genet* 2006; 78: 270-290

[79] MUSTAPHA TEKIN ET AL Nikawa Kuroki syndrome with congenital deafness evidence *International journal of pediatric otorhinolaryngology* vol 70 issues 5 may 2006: p 885-889

[80] ROCHICCIOLIP, TAUBER MT, PIENKOWSKI C. Syndrome de Turner. Croissance spontanée et après traitement par l'hormone de croissance.

Ibidem : p.57-64.

[81] CAREL JC, MATHIVON L, GENDREL C, DUCRET JP, CHAISSAIN JI. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J. Clin Endocrinol metab*, 1998 : 83:1462-1466.

SYNDROME DE TURNER

[83] STEPHURE D. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: result of canadian randomized controlled trial.

J CLIN Endocrinol metab 2005 ; 90 : 3360-6. 104

[84] LUBIN M.B, GRUBER HE. Skeletal abnormalities in tje Turner syndrome, Marcel Dekkar, 1990 : 28-300.

[85] VAN PAREREN YK, DE MUINCK KEISER-SCHRAMA SM, STIJNEN T, SAS TC, JANSEN M. Otten final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in the dosage and low dose estrogens. J CLIN Endocrinol metab 2003 ; 88 : 1119-25.

[86] CAREL JC, ECOSSE E, BASTIE-SIGEAC I, CABROL S, TAUBERM, LEGER J, ET AL. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the statur population-based cohort study. J CLIN Endocrinol metab 2005 ; 90 : 1992-7.

[87] ANKARBERG- LINDGREN C, ELFVING M, WIKLAND KA, NORJAVAARA E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produce levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. J CLIN Endocrinol metab 2001 ; 86 : 3038-44.

[88] PIIPPO S, LENKO H, KAINULAINEN P, SIPIL I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. J CLIN Endocrinol metab 2004 ; 89 : 3241- 7. 105

[89] SAENGER P, WIKLAND KA, CONWAY GS, DAVENPORT M, GRAVHOLT CH, HINTZ R, ET AL. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J CLIN Endocrinol metab 2001 ; 86 : 3061-9.

[90] REITER EO, BLETHEN SL, BAPTISTA J, PRICE L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. J CLIN Endocrinol metab 2001 ; 86 : 1936-41.

[91] ELSHEIMER M, HODGSON H, WASS JAH, CONWAY GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. CLIN Endocrinol (oxf) 2001 ; 55 : 227-31.

[92] CALLE EE, MIRACLE-MC MAHILL, THUN MJ, HEATH CW JR. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a Prospective cohort of postmenopausal women. J Nalt Cancer Inst, 1995, 87 : 517-523.

SYNDROME DE TURNER

[93] 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. 106

[94] GRAVHOLT CH, NAERAA RW, FISKE S, CHRISTIANSEN JS. Body composition and physical fitness are major determinants 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.

[95] WEMME H, POHLENZ J, SCHONBERGER W, 1995. Effect of oestrogen/gestagen replacement therapy on liver enzymes in patients with Ulrich-Turner's syndrome. Eur J Pediatr 154 : 807-810.

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

Enquete sur l'avenir socio-psycho-affectif des femmes atteintes de syndrome de Turner. Contracept fertil sex 25 : 633-638.

[97] JOB J.C, CHICAUD J, CHIBAUDEL B. 1993. Le devenir des adolescentes turnériennes. Arch Fr Pediatr 50 : 463-467.

[98] STEPAN J.J, MUSILOVA J, PACOVSKY V. 1989. Bone demineralization, biochemical indice of bone remodeling, and estrogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome. J Bone Miner Res. 4 : 193-198. 107

[99] CHIOVATOL, LARIZZA D ET AL. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner' syndrome. Eur J Endocrinol 1996, 134 : 568-575.

[100] WILSON R, CHU C.E, DONALDSON M.D, THOMSON J.A, MCKILLOP J.H, CONNOR J.M, 1996. An increased incidence of thyroid antibodies in patients with Turner's Syndrome and their first degree relatives. Autoimmunity 25 : 47-52.

[101] VANDER SHEREN, LODEWYCK M. Autoimmunity problems in Turner syndrome. Amsterdam Elsevier 1995 : 267-272.

[102] SKUSE D.H, ET AL. 1997. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted x-linked locus affecting cognitive function. Nature 387 : 705-708.

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

SYNDROME DE TURNER

[104] ROSS J.L, FEUILLAN P, LONG LM, KOWAL K, KUSHNER H, CUTLER GBJ. 1995. Lipid abnormalities in Turner's syndrome. J pediatr 126 : 992-997. 108

[105] HASLE H, OLSEN J.H, NIELSON J, HANSEN J, FRIEDRICH U, TOMMERUP N, 1996. Occurrence of cancer in women with Turner's syndrome. Br J Cancer 73 : 1156-1159.

[106] SAENGER P. 1996 Turner's syndrome. N Engl J Med 23 : 1749-1754.

[107] GANAPATHY R, GUVEN M, SETHNA F, VIVEKANANDA U, THILAGANATHAN B. Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma. Prenat diagn 2004 ; 24 : 965-8.

[108] BAENA N, DE VIGAN C, CARIATI E, CLEMENTI M, STOLL C, CABALLIN MR, ET AL. Turner syndrome : evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries.

[109] SYNDROME DE TURNER , PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS Collège de la Haute Autorité de Santé en Janvier 2008

[110] SYLVIE CABROL, ENDOCRINOLOGIE PEDIATRIQUE, HOPITAL ARMANDTROUSSEAU Le syndrome de Turner, de l'enfance à l'âge adulte Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Volume 9, Numéro 4, 231-41, Juillet-Août 2006, 109.

LISTE DES ABREVIATIONS :

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