

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNÉE 1997

THÈSE N°

128
/1

LE SYNDROME DE TURNER :
Expérience du Service de pédiatrie
du C.H.U. de Limoges de 1975 à 1997



THÈSE

POUR LE

DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 17 juin 1997

par
Hélène FLEURAUD
née le 5 septembre 1968 à Soyaux (Charente)

EXAMINATEURS de la THÈSE

- Monsieur le Professeur BOULESTEIX PRÉSIDENT
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD JUGE
Monsieur le Professeur BONNETBLANC JUGE
Madame le Docteur LIENHARDT JUGE

LE SYNDROME DE TURNER :
Expérience du Service de pédiatrie
du C.H.U. de Limoges de 1975 à 1997



THÈSE

POUR LE

DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 17 juin 1997

par

Hélène FLEURAUD

née le 5 septembre 1968 à Soyaux (Charente)

EXAMINATEURS de la THÈSE

Monsieur le Professeur BOULESTEIX PRÉSIDENT
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD JUGE
Monsieur le Professeur BONNETBLANC JUGE
Madame le Docteur LIENHARDT JUGE

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES

LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

À Monsieur le Professeur Jean BOULESTEIX
Président du Jury

Pédiatrie

Médecin des hôpitaux

Chef de Service

*Nous vous remercions de nous avoir accordé ce sujet
de thèse très intéressant.*

Vous nous avez fait l'honneur de présider le jury.

Nous vous prions de croire en notre profond respect.

À Madame le Professeur Françoise ARCHAMBEAUD

Médecine interne

Médecin des hôpitaux

*Tout au long de nos études médicales, nous avons
apprécié la qualité de votre enseignement.*

*Nous vous remercions d'avoir accepté d'examiner et de
juger ce travail.*

À Monsieur le Professeur Jean-Marie BONNETBLANC

Dermatologie
Médecin des hôpitaux
Chef de Service

Nous avons eu la chance d'être externe dans le Service de dermatologie, où nous avons apprécié la qualité de votre enseignement.

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Nous vous prions de croire en notre profond respect.

À Madame le Docteur Anne LIENHARDT

Praticien hospitalier

Attachée au Service de pédiatrie II

Nous vous remercions vivement d'avoir dirigé cette thèse, de nous avoir prodigué les conseils et les remarques utiles à son bon déroulement, d'avoir été toujours disponible pour nous recevoir malgré l'importante charge de travail qui vous incombe. Soyez assurée de notre sincère reconnaissance.

À mes parents

Vous qui m'avez toujours soutenue, aidée, aimée, recevez tout mon amour !

À mon frère Olivier

Toi qui a tapé cette thèse, qui a accepté sans broncher mes brouillons pas très clairs, qui a exécuté toujours diligemment mes exigences, reçois mes très sincères remerciements. Sans toi, je n'aurais pas fini ce travail à temps.

À Cyrille

Merci à toi Cyrille, d'avoir toujours été près de moi même quand nous étions éloignés l'un de l'autre, merci de partager tous mes bons souvenirs, merci de m'avoir attendue si longtemps. Sans toi cette thèse n'aurait pas le même goût. Je t'aime.

À mes frères et sœur, beau-frère et belles-sœurs, neveu et nièces

*Maria et Philippe et leurs filles Sarah et Alba,
Isy et Erik et leurs enfants Roxane et Leo,
Isabelle et Olivier et leur Z3,
Merci pour cette merveilleuse famille !*

À Huguette et Christian, à Sylvie, Philippe et Géraldine

Merci de nous avoir si bien accueilli, Guigui et moi, dans votre famille.

À Guillaume, mon bébé adoré

Merci d'être là, toujours si gai, si mignon.

À tous mes amis

Marie-Pierre et Pascal, Béa et Daniel, Marie, Annie, Kader et Dahbia, Anne, Florence et Philippe, Anne-Catherine et Ludovic, Sophie, Delphine... et tous les autres, merci de m'accueillir toujours à bras ouverts même quand je débarque à l'improviste.

Plan

Introduction.....	9
Première partie : le syndrome de Turner	11
I. Histoire du syndrome de Turner.....	11
II. Clinique : le phénotype turnérien	13
III. Cytogénétique et biologie moléculaire du syndrome de Turner	39
IV. Prise en charge et traitement du syndrome de Turner	46
V. Conclusion.....	66
Deuxième partie : étude des cas de syndrome de Turner suivis à Limoges au Centre hospitalier universitaire de 1975 à nos jours, dans les services de pédiatrie.....	68
I. Présentation des cas cliniques.....	68
II. Synthèse des cas cliniques	116
III. Discussion	125
Conclusion	143

Introduction

Le syndrome de Turner est une maladie assez fréquente, qui touche une fillette sur 2500 naissances féminines.

Décrit pour la première fois dans les années 1930 par Otto Ullrich et Henry Turner, ce syndrome comporte des anomalies morphologiques plus ou moins marquées, dont la petite taille est le symptôme le plus constant. Il s'accompagne assez fréquemment de malformations cardiaques et rénales, ainsi que de troubles endocriniens au niveau des bilans thyroïdiens, glucidiques et lipidiques. La dysgénésie gonadique est une autre caractéristique tout aussi importante que la petite taille.

Plus tard, grâce à la cytogénétique puis à la biologie moléculaire, cette maladie a pu être attribuée à une anomalie des chromosomes sexuels : monosomie ou anomalie de l'X, mosaïque avec ou sans présence de chromosome Y.

Depuis 1988, la fabrication d'une hormone de croissance biosynthétique en quantité importante offre la possibilité aux turnériennes d'accéder au traitement de la petite taille, qui est le handicap le plus mal vécu par les patientes (la féminisation par hormonothérapie substitutive étant déjà possible depuis de nombreuses années).

L'année 1988 marque aussi le cinquantenaire de la publication initiale d'Henry Turner, et un congrès international consacré au syndrome de Turner est organisé, relançant l'intérêt pour cette pathologie. Ceci permet, outre les progrès sur la physiopathogénie, une

très nette amélioration de la prise en charge des patientes tant sur le plan thérapeutique que psychologique.

Dans une première partie, nous décrivons le syndrome de Turner et nous évoquons les thérapeutiques actuellement en cours, ainsi que le suivi des patientes.

La deuxième partie est une étude rétrospective des cas suivis au Centre hospitalier universitaire de Limoges de 1975 à nos jours, suivie d'une discussion sur les bénéfices apportés par le traitement et la prise en charge psychologique.

Première partie

Le syndrome de Turner

I. HISTOIRE DU SYNDROME DE TURNER

Depuis les premières constatations morphologiques jusqu'à nos jours, le syndrome de Turner est devenu une maladie mieux connue et mieux traitée. Les recherches sont encore très importantes afin de mieux cerner, diagnostiquer et traiter cette maladie méconnue jusqu'en 1930.

1.1. "A syndrome of infantilism congenital webbed neck and cubitus valgus" [1]

En 1938, Henry H. Turner décrit un syndrome chez sept patientes caractérisé par des critères physiques comportant une petite taille, une absence de caractère sexuel secondaire, un cou élargi (pterygium colli) et une ouverture de l'angle formé par le bras et l'avant-bras (cubitus valgus).

1.2. Les constatations d'Otto Ullrich

Quelques années plus tôt, dès 1930, Otto Ullrich avait déjà décrit les mêmes caractères physiques chez des fillettes [2]. Ainsi les Allemands donnent-ils légitimement le nom de Ullrich-Turner à ce syndrome, d'autant que Ullrich décrivit aussi l'œdème congénital des extrémités (syndrome de Bonnevie-Ullrich) et émit l'hypothèse que la

lymphangiectasie pendant le développement in utérin pouvait être responsable des anomalies observées. Cette thèse ne fut pas confirmée mais eut le mérite d'encourager la recherche.

1.3. Le dysfonctionnement ovarien

En 1768, Morgagni [3] avait observé, lors d'une dissection, un développement incomplet d'ovaires sans oocytes chez une patiente. Turner, quant à lui, avait supposé que l'absence de fonction ovarienne était due à un mauvais fonctionnement de la glande pituitaire, et en 1944, Wilkins et Fleischmann [4] décrivent des ovaires présents mais non développés. Ce ne fut qu'en 1955 que Grumbach et al. [5] expliquèrent cette anomalie ovarienne comme étant une dysgénésie gonadique, terme aujourd'hui utilisé pour nommer la maladie elle-même.

1.4. La cytogénétique

En 1959, avec l'apparition des techniques d'analyse des chromosomes, Ford et al. [6] rapportèrent qu'un chromosome X manquait dans le syndrome de Turner. Un caryotype fut réalisé à l'une des patientes encore en vie du docteur Ullrich, confirmant ce rapport.

Plus tard, on se rendit compte que le syndrome de Turner pouvait résulter d'une absence d'un chromosome X dans seulement une partie des cellules, ou bien de l'absence partielle d'un chromosome X [7].

Ceci n'a cependant pas permis d'élucider le mode de développement des caractères typiques du syndrome.

II. CLINIQUE : LE PHÉNOTYPE TURNÉRIEN

La recherche attentive de certaines caractéristiques cliniques, notamment dysmorphiques, peut conduire au diagnostic clinique de syndrome de Turner. Cette étape est importante car elle permet d'argumenter l'étude cytogénétique ultérieure.

2.1. Le retard statural

Le retard statural est un des traits les plus constants du syndrome de Turner : il est en effet retrouvé dans 95%, voire 100% des cas selon les séries, et en fonction du caryotype (cf. tableau 1).

Caryotype	% de petite taille
45,X	100
45,X / 46,XX	77
45,X / 46,XY	74
46,X isoXq	100
46,X delXp	100
46,X delXq	42

Pourcentage de petite taille des syndromes de Turner en fonction des différents caryotypes, d'après Ferguson-Smith [8]

TABLEAU 1

Cette fréquence est telle qu'il est recommandé de réaliser systématiquement un caryotype chez toutes les filles de petite taille lorsque aucune autre étiologie n'est évoquée.

2.1.1. Les modalités de croissance

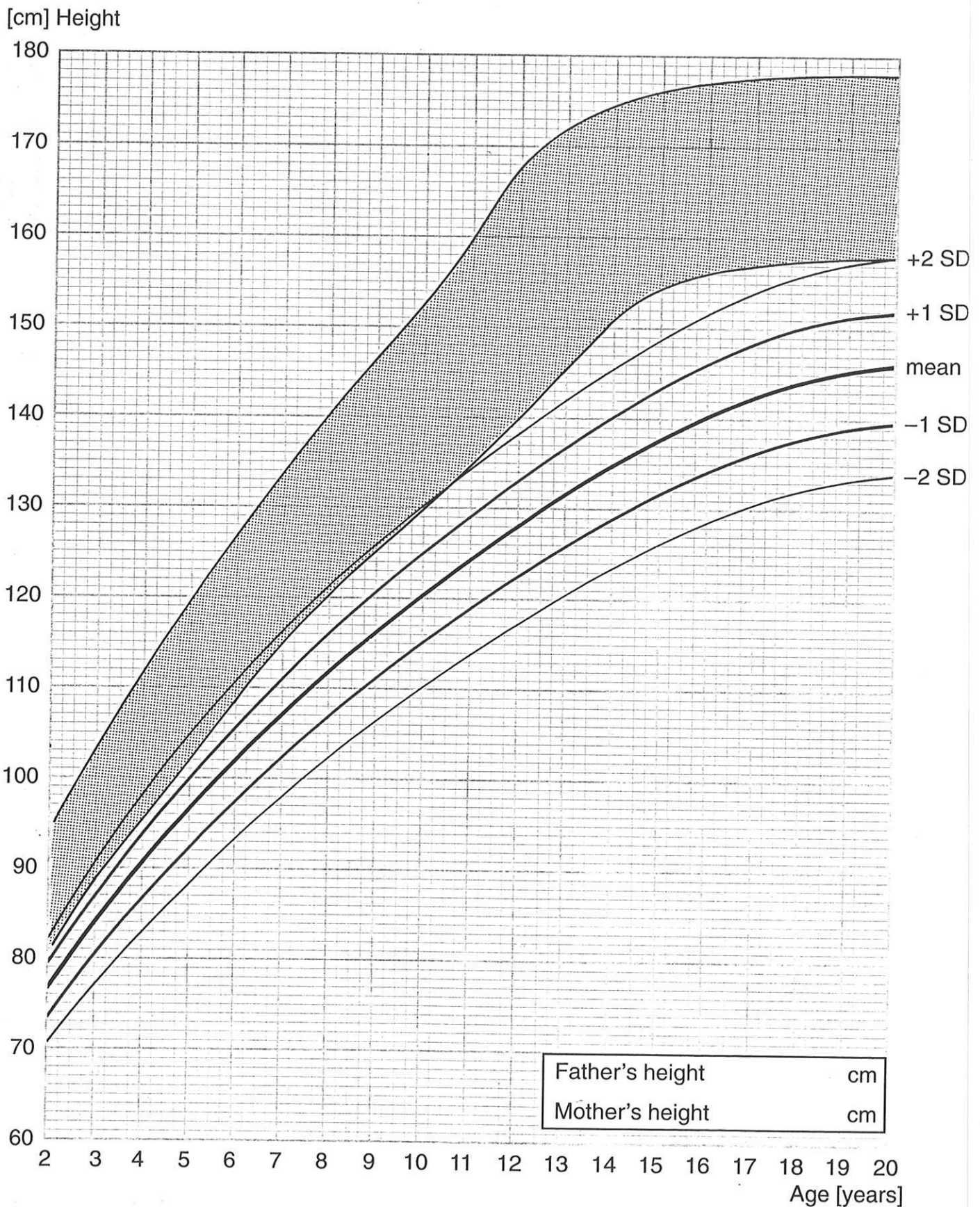
Les modalités de croissance varient en fonction de l'âge [9, 10, 11, 12] :

- La taille de naissance est généralement diminuée (-1 DS) par ralentissement de la croissance intra-utérine.
- Jusqu'à 3-4 ans, le retard de taille reste modéré (-1 à -2 DS) avec une vitesse de croissance staturale normale.
- Puis la vitesse de croissance décroît pour arriver à la limite inférieure de la normale vers 10 ans, et le retard de taille s'accroît lentement jusqu'à la période péri-pubertaire pour atteindre -3 à -4 DS.
- Il n'y a généralement pas de pic statural pubertaire puisque agénésie gonadique. Ceci est caractéristique du syndrome. La croissance se prolonge au-delà de 20 ans avec retard de soudure des cartilages de croissance. Les tailles moyennes finales se situent selon les études entre 136,9 cm (Japon) et 147 cm (USA).

Les études ont permis de réaliser des courbes de croissance et d'accroissement staturaux [13, 14] avec une référence standard française [14] chez les filles non traitées atteintes de syndrome de Turner.

- cf.
- courbes de Ranke et al. (pages 15 et 16)
 - courbes de Sempé et al. (pages 17 et 18)
- (En grisé sont représentées les courbes standards des patientes normales. En lignes pleines ou en pointillés sont représentées les courbes des syndromes de Turner non traités, chaque ligne correspondant à une déviation standard chez Ranke ou à un pourcentage chez Sempé.)
- comparaison entre courbes de Ranke et courbes de Sempé (page 19).

Turner's Syndrome Chart 1 - 20 Years



Ranke et al., *Eur. J. Pediatr.* 141: 81 - 88 (1983)

Normal girls:

Lothar Reinken et al.: *Klin. Pädiatr.* 192, 25-33 (1980).

Ingeborg Brandt: *Der Kinderarzt* 11, 43-51 (1980).

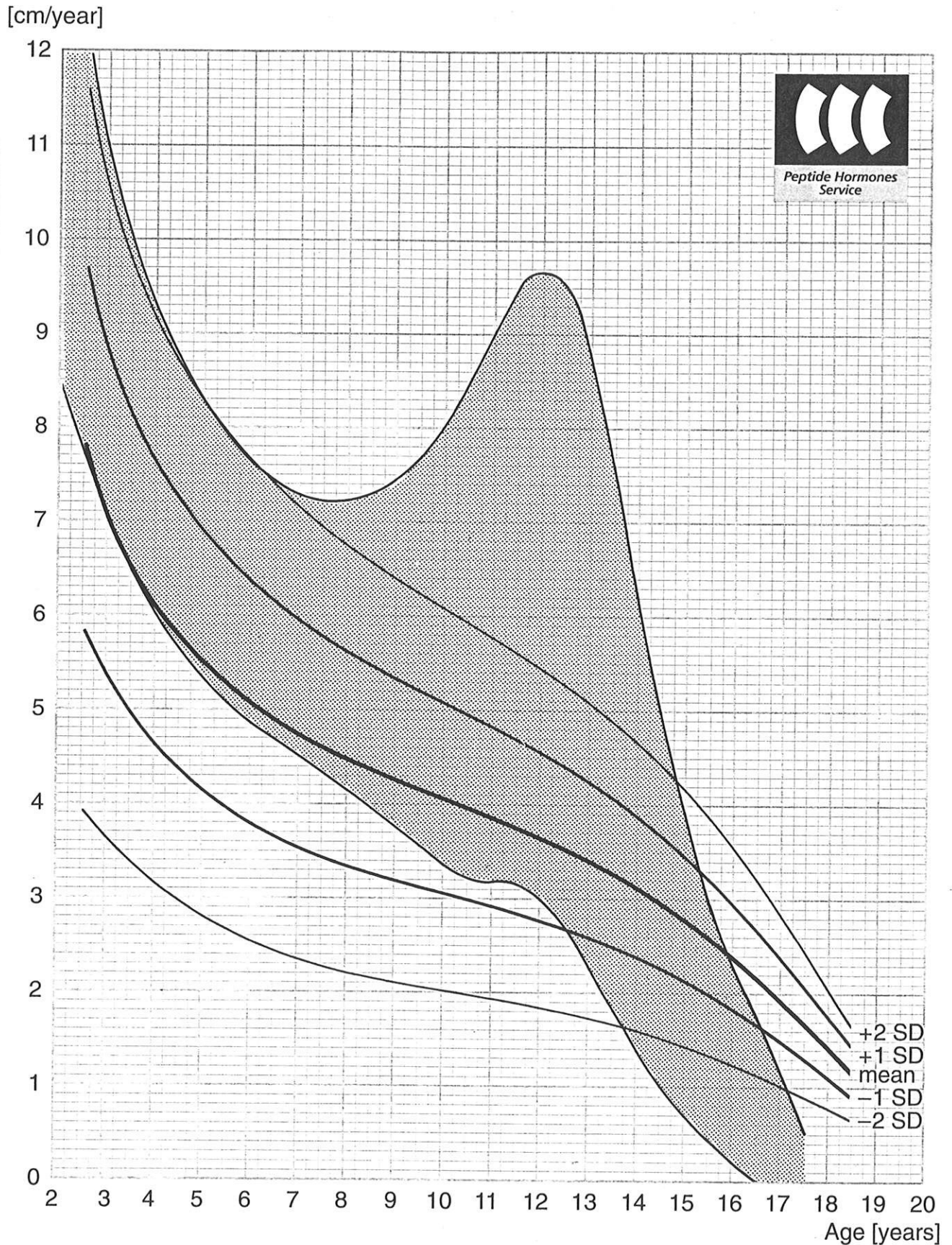
Ingeborg Brandt: *Human Growth. A Comprehensive Treatise*. 2. Ed. Vol. 1. Hrsg. F. Falkner and J. M. Tanner, Plenum Press. New York 1986.

Ingeborg Brandt and Lothar Reinken: *Klin. Pädiatr.* 200, 451-456 (1988).

Lothar Reinken and Gerta v. Oost: *Klin. Pädiatr.* 204, 129-133 (1992).

SD = Standarddeviation

Height Velocity in Turner's Syndrome



Ranke et al., *Eur. J. Pediatr.* 141: 81 - 88 (1983)

Normal girls:

Lothar Reinken et al.: *Klin. Pädiatr.* 192, 25-33 (1980).

Ingeborg Brandt: *Der Kinderarzt* 11, 43-51 (1980).

Ingeborg Brandt: *Human Growth. A Comprehensive Treatise.* 2. Ed. Vol. 1. Hrsg. F. Falkner and J. M. Tanner, Plenum Press, New York 1986.

Ingeborg Brandt and Lothar Reinken: *Klin. Pädiatr.* 200, 451-456 (1988).

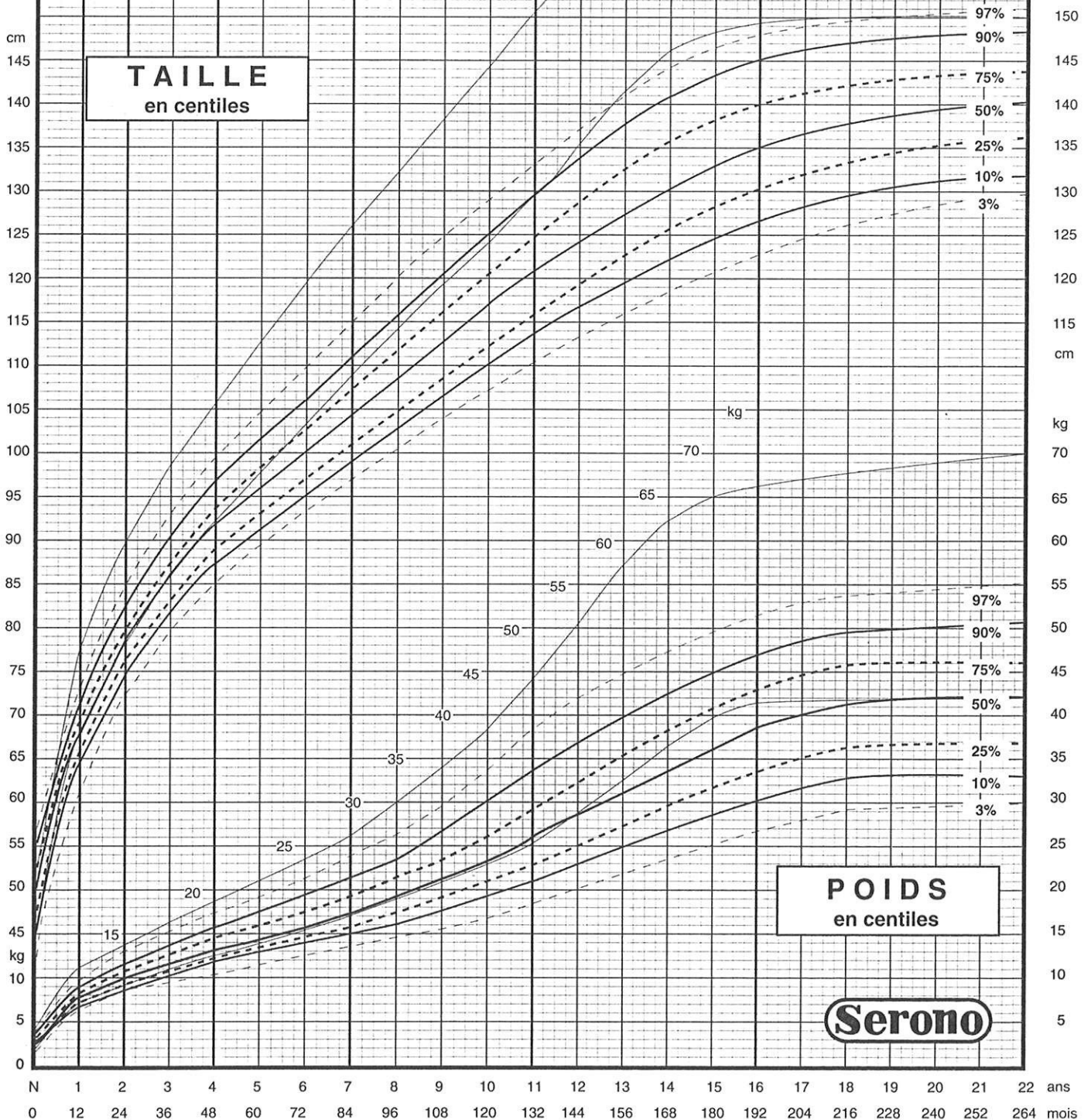
Lothar Reinken and Gerta v. Oost: *Klin. Pädiatr.* 204, 129-133 (1992).

SD = Standarddeviation

3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 ans

Dysgénésies Gonadiques Féminines
Itinéraires staturo-pondéraux ♀
avant traitement
 de la naissance à 22 ans

Prénom _____
 NOM _____
 Naissance J M A
 TAILLE du père : _____
 de la mère : _____
 POIDS du père : _____
 de la mère : _____



Courbes de croissance dans le syndrome de Turner non traité
 Références françaises de la naissance à 22 ans - A paraître dans "European Journal of Paediatrics"

Accroissements
staturaux

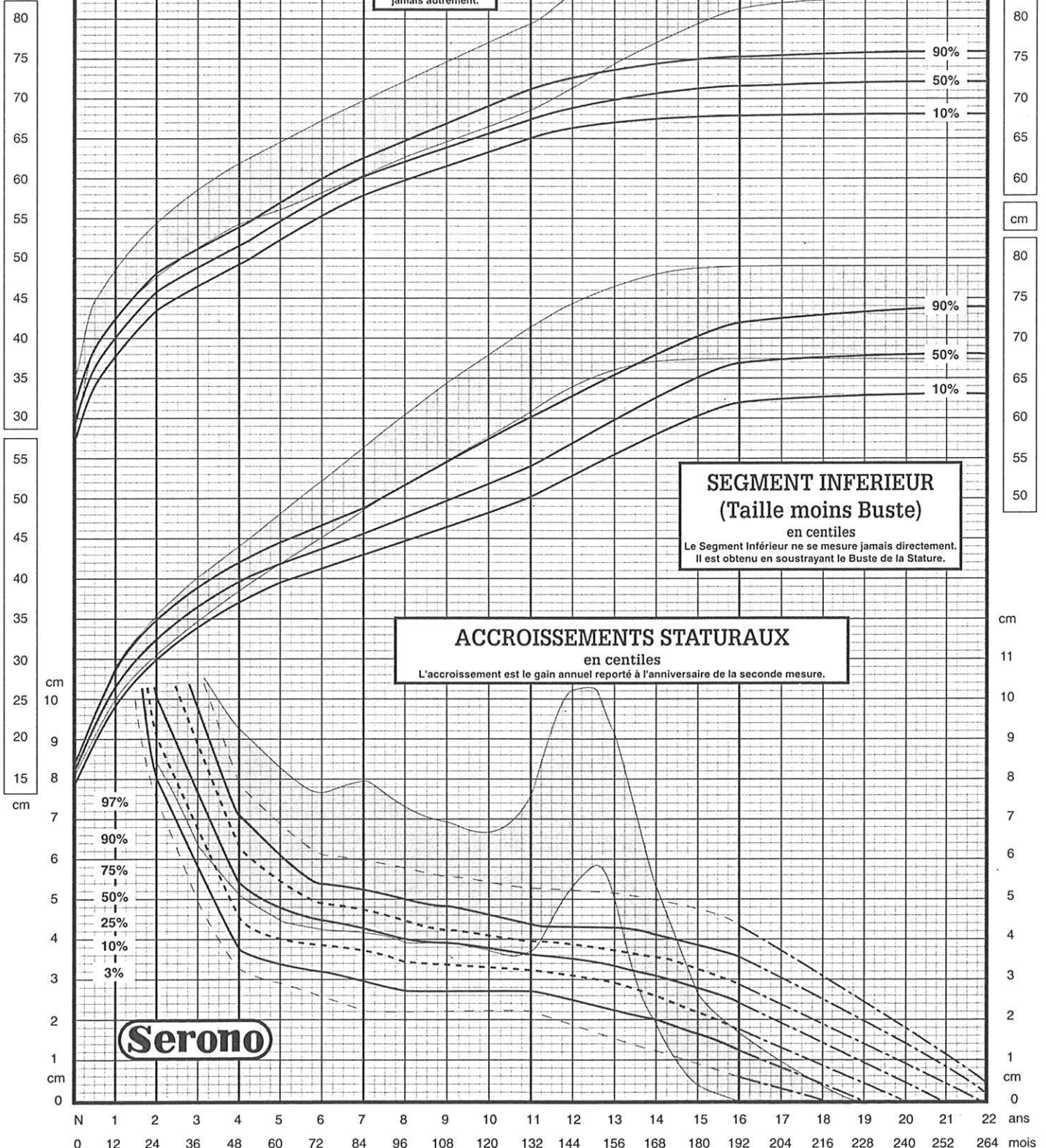
Dysgénésies Gonadiques Féminines
avant traitement
de la naissance ou de 4 ans à 22 ans

♀

Composants
de la stature

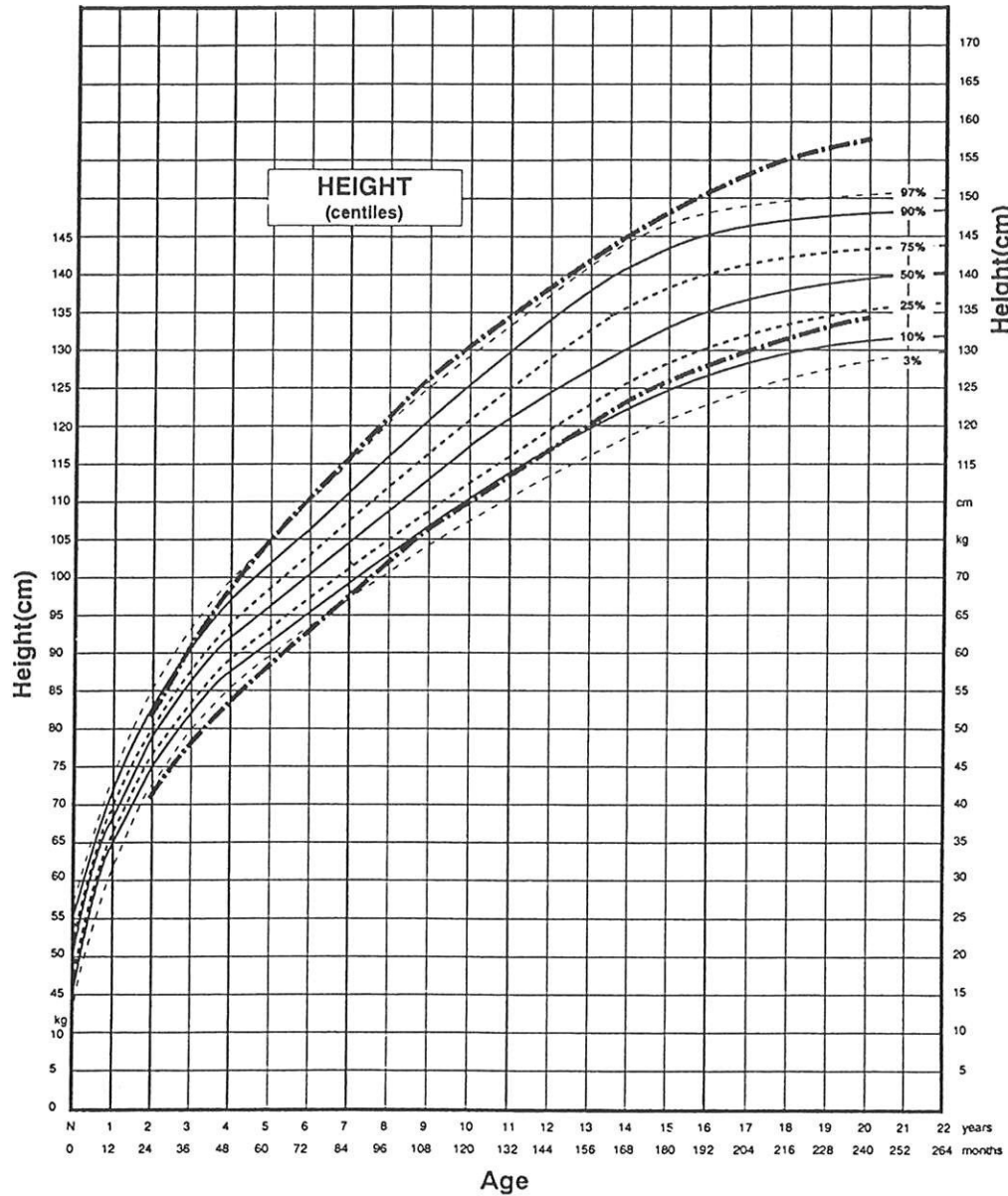
Prénom _____
NOM _____
Naissance J M A

BUSTE
en centiles
Le Buste
(ou Segment Supérieur
ou Taille du sujet assis)
se mesure directement,
jamais autrement.



Courbes de croissance dans le syndrome de Turner non traité
Références françaises de la naissance à 22 ans - A paraître dans "European Journal of Paediatrics"

Tous droits réservés SERONO 1996 Courbes segmentaires et d'accroissements staturaux modélisées par J.P.P.S.-C.S. d'après les données du Pr M. Sempé (étude semi-séquentielle 1969 - 1993).



Comparaison entre les courbes de croissance

de Ranke — - - - -
 et de Sempé ----- [14]

(On note que la population étudiée par Ranke est plus grande que la population française étudiée par Sempé, d'où l'intérêt d'utiliser les courbes correspondant à la population d'origine pour les patientes.)

2.1.2. Les tailles finales

Il existe des variations individuelles et géographiques des tailles finales. Cette dispersion des tailles est liée à une assez forte corrélation avec les tailles de la population normale, comme le montre le tableau 2. En effet, plus la moyenne des tailles dans la population est petite, plus la moyenne des tailles spontanées des syndromes de Turner sera petite. Ainsi, au Japon où la population est en moyenne plus petite qu'aux USA, les syndromes de Turner sont en moyenne plus petites que celles vivant aux USA (différence supérieure à 10 cm).

Auteur	n	Taille adulte	Pays
Sybert	66	147,0	USA
Naeraa	76	146,8	Danemark
Ranke	44	146,9	Allemagne
Nielsen	24	146,1	Danemark
Lyon	138	142,9	Angleterre
Cabrol	44	142,9	France
Rochiccioli	217	141,4	France
Hibi	45	136,9	Japon

Tailles finales moyennes spontanées dans les principales séries de la littérature et dans différents pays, d'après Rochiccioli et al. [15]

TABLEAU 2

De plus, il existe une très forte corrélation entre les tailles adultes spontanées des turnériennes et la taille parentale moyenne, la corrélation étant encore plus forte avec la taille maternelle (cf. tableau 3).

	Turner 45 X 0 (n = 34)	Turner avec délétion partielle ou mosaïque (n = 30)
Corrélation avec la taille parentale moyenne	r = 0,61 p < 0,001	r = 0,41 p < 0,05
Corrélation avec la taille de la mère	r = 0,72 p < 0,001	r = 0,52 p < 0,01
Corrélation avec la taille du père	r = 0,35 p < 0,05	r = 0,01 Non significatif

**Coefficient de corrélation entre la taille adulte des
turnériennes et la taille de leurs parents : variation selon
le caryotype, d'après Salerno et Job [16]**
TABLEAU 3

Les corrélations sont plus fortes dans le groupe des turnériennes avec 45 X chromosomes que dans le groupe ayant une délétion partielle ou une mosaïque de l'X. Le fait que la corrélation de taille entre celle des jeunes filles et celle de leur mère soit importante, alors qu'elle est faible si l'on compare la taille des pères avec celle des turnériennes, fait suggérer que l'hérédité de la taille s'exprime chez les turnériennes à partir du gonosome d'origine maternelle plus qu'à partir du gonosome éventuellement reçu du père. Ceci conduit à l'hypothèse selon laquelle la délétion partielle ou complète du chromosome sexuel venant du père serait à l'origine du syndrome de Turner plus souvent que la délétion du chromosome sexuel d'origine maternel [16].

Pratiquement, ce fait incite à tenir compte de la taille de la mère plus que de la taille du père dans le calcul des tailles cibles pour le traitement du syndrome de Turner.

2.1.3. Etiopathogénie du déficit statural

Plusieurs hypothèses ont été émises pour essayer d'expliquer le déficit statural : le déficit en hormone de croissance, l'anomalie chromosomique, les anomalies du cartilage et l'absence de pic pubertaire.

2.1.3.1. Le déficit en hormone de croissance (GH)

Il a été trouvé dans quelques séries d'études un déficit en GH plus important chez les filles ayant un syndrome de Turner que dans la population générale [17, 18, 19].

D'autres études ont montré des cas de syndrome de Turner qui n'avaient pas de déficit en GH si on exclut les déficits fonctionnels en GH liés à la non sécrétion d'œstrogènes à l'âge pubertaire [20].

Enfin, certaines études ont montré que les patientes de moins de neuf ans qui sont plus petites que la moyenne ont des taux de sécrétion de GH normaux, tandis que les patientes plus âgées ont des taux moyens de GH diminués jour et nuit ainsi que l'amplitude des pics nocturnes et que la fréquence des pics diurnes comparés à des sujets normaux de même âge [21] (cf. tableaux page suivante).

De plus, lorsqu'on compare des enfants de 6 à 12 ans ayant un syndrome de Turner avec des sujets normaux, on constate qu'ils ont un taux sanguin de IGF₁ (médiateur hormonal permettant l'action de la GH sur les principaux récepteurs) diminué, même si on les compare avec des enfants de même âge osseux (l'âge osseux des enfants ayant un syndrome de Turner étant très fréquemment inférieur à l'âge chronologique) [21].

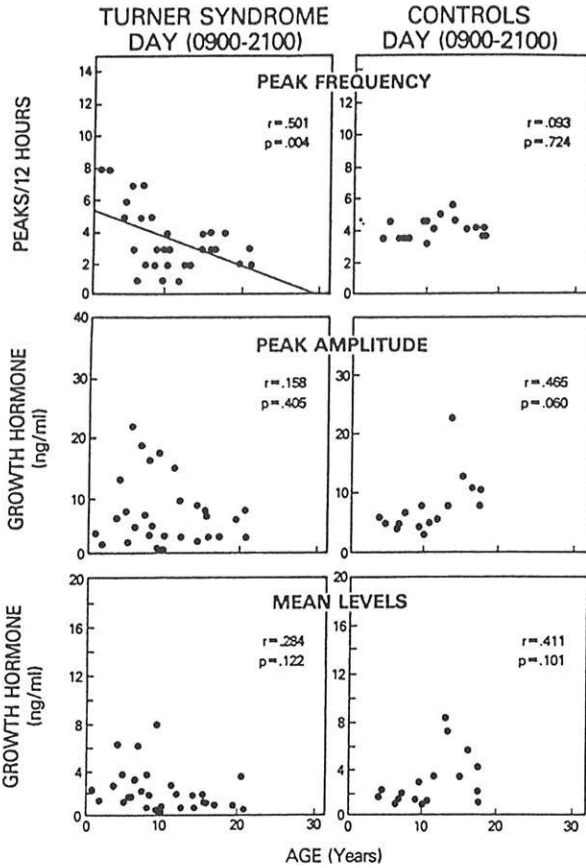


Fig. 3. Effect of age on peak frequency, amplitude, and mean GH levels during day in patients with Turner syndrome and in normal controls. Linear regression lines where significant.

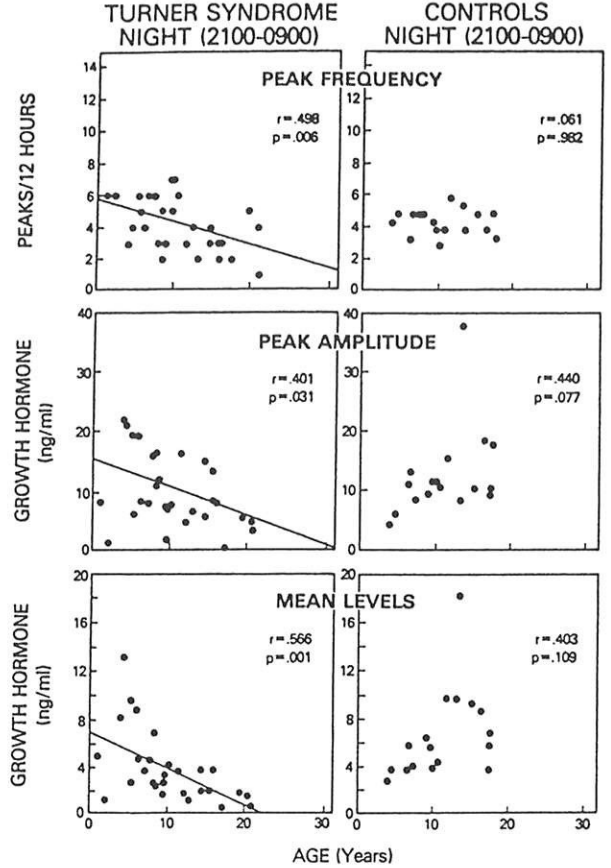


Fig. 4. Effect of age on peak frequency, amplitude, and mean GH levels during night in patients with Turner syndrome and in normal controls. Linear regression lines where significant.

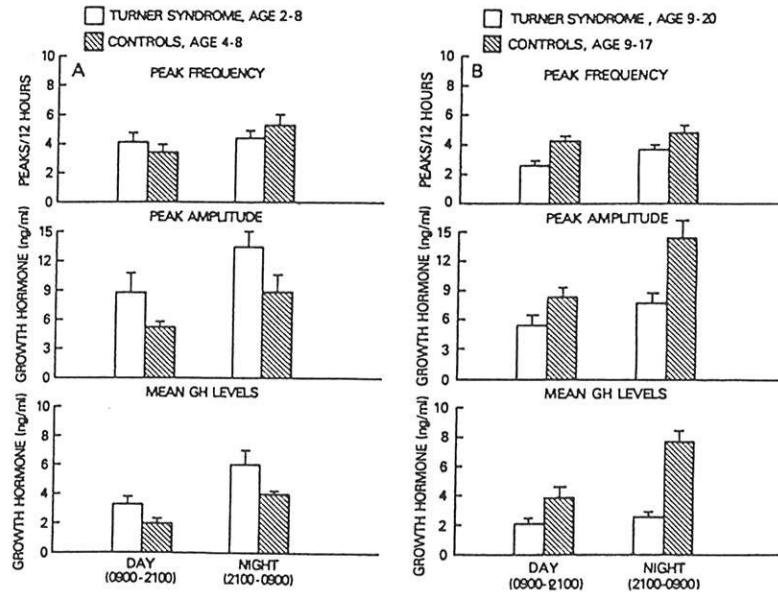


Fig. 2. Peak frequency, peak amplitude, and mean levels of GH during day and night (A) in 2- to 8-year-old patients with Turner syndrome and in age-matched controls and (B) in 9- to 20-year-old patients with Turner syndrome and in age-matched controls.

D'après Ross et al. [21]

Table. Bone age delay and somatomedin-C levels in patients with Turner syndrome

Chronologic age (yr)	n	CA-BA		Somatomedin-C (U/ml)	
		Turner syndrome	Control*	Turner syndrome	
				CA	BA
0 to 2	1	0.05 ± 0.25	0.40 ± 0.04	0.3	0.3
3 to 5	8	1.55 ± 0.21	0.59 ± 0.07	0.38 ± 0.20	0.43 ± 0.09
6 to 10	14	1.43 ± 0.31	1.26 ± 0.11	0.43 ± 0.05†	0.49 ± 0.08‡
11 to 12	6	2.67 ± 1.18	3.16 ± 0.33	0.84 ± 0.16‡	0.86 ± 0.11‡
13 to 14	3	3.95 ± 2.79	2.45 ± 0.46	1.06 ± 0.04	0.64 ± 0.12
15 to 17	2	2.98 ± 0.36	1.35 ± 0.16	0.65 ± 0.07	0.43 ± 0.14

Data represent mean ± SE.

CA, Data grouped according to chronologic age.

BA, Data grouped according to bone age.

*Control levels provided by Nichols Institute.

†P < 0.005, compared with control level.

‡P < 0.025, compared with control level.

Retard d'âge osseux/âge chronologique et taux d'IGF1 (somatomedin-C) chez les turnériennes, d'après Ross et al. [21]

Des études antérieures n'ont pas montré de déficit en IGF₁ chez des patients plus âgés [22].

La petite taille chez les enfants ayant un syndrome de Turner est observée à tous les âges [12]. La cause en est très probablement multifactorielle puisque un déficit en GH n'est pas observé chez des enfants turnériens de moins de 9 ans, tandis qu'il existe chez les patientes adolescentes qui sont aussi plus petites que la moyenne des patientes normales de même âge. Ainsi peut-on évoquer pour expliquer cette diminution de GH chez l'adolescente turnérienne l'absence de stéroïdes ovariens ou une anomalie neuroendocrinienne indépendante des stéroïdes sexuels. Le rôle des estrogènes est probable puisqu'ils augmentent la réponse de GH aux tests de provocation [23, 24].

Quoi qu'il en soit, la réponse aux tests de stimulation de GH n'est plus un indicateur de l'utilisation de GH chez les patientes présentant un syndrome de Turner car des augmentations de vitesse

de croissance chez les enfants ayant un syndrome de Turner ont été observées indépendamment de la réponse de GH aux tests de stimulation [25].

2.1.3.2. L'anomalie chromosomique

Le second facteur invoqué à l'origine du déficit statural est l'anomalie chromosomique. Cependant, on ne peut actuellement déterminer formellement si oui ou non des patients avec des caryotypes différents grandissent différemment. Les études sont difficilement réalisables car seulement un petit nombre de patientes non traitées ont été suivies jusqu'à leur taille adulte et actuellement, la plupart des patientes reçoivent un traitement durant l'enfance, ce qui ne permettra pas d'avoir des données nouvelles.

Caryotypes	Nombre	Moyenne des tailles
45,X	23	147,2
46,X iXq	7	138,9
45,X / 46,XX	5	144,2
45,X / 46,XY	2	142,5
46,X delXq	6	152,5
46,X delXp	5	140,5
46,X rX	2	146,75

**Taille adulte en fonction du caryotype,
selon S. Cabrol [26]
TABLEAU 4**

L'étude de Lubin et al. [27] précise que le retard de croissance pourrait être secondaire à un processus pathogène touchant tous les tissus et organes et en rapport avec le déficit chromosomique. Les

déterminants géniques se trouveraient sur le bras court du chromosome X, et la sévérité de la présentation clinique serait corrélée à l'étendue du déficit chromosomique. Les études récentes portant sur la recherche de corrélation entre la taille adulte (spontanée ou après traitement) et le caryotype sont décevantes [28, 29].

Il est cependant intéressant de noter dans l'étude de Partsch et al. [30] que chez 50 patientes ayant une mosaïque 45,X / 46,XX / 47,XXX, la taille en DS est proportionnelle au nombre de cellules normales, et inversement proportionnelle au nombre de cellules 45 X.

2.1.3.3. Les anomalies du cartilage

Les anomalies de la croissance squelettique suggèrent que le syndrome de Turner est une véritable dysplasie osseuse intervenant dans le mécanisme de la petite taille. Les éléments en faveur de cette hypothèse sont la fréquence et la diffusion des anomalies squelettiques, et la constatation d'une trabéculatation anormale au niveau du carpe. Des anomalies d'organisation du cartilage ont pu être constatées dans le syndrome de Turner [31].

2.1.3.4. L'absence de pic pubertaire

Dans le développement normal, les œstrogènes endogènes sont responsables de deux effets : d'une part du pic de croissance au moment de la puberté chez la fille, d'autre part de la soudure des cartilages épiphysaires qui sont responsables de la croissance. La soudure de ces cartilages entraîne l'arrêt de la croissance, qui se voit chez la fille normalement vers l'âge de 16 ans.

Dans le syndrome de Turner, il y a retard de soudure des cartilages épiphysaires, donc la croissance se poursuit au-delà de

20 ans, mais il y a absence de pic de croissance pubertaire, ce qui contribue à la petite taille finale.

2.2. Le syndrome dysmorphique

Le syndrome de Turner est suggéré par un certain nombre de caractères physiques qui ne sont pas toujours évidents à priori, mais qui doivent être recherchés [32, 33, 34].

2.2.1. Le cou

Il peut être court par hypoplasie des vertèbres cervicales, la tête paraissant enfoncée dans les épaules. Cette impression peut être accrue par un repli cutané étendu de la région mastoïdienne à la région acromiale, appelé pterigium colli. Le plus souvent cependant, cet aspect est modéré et l'on doit faire pencher la tête d'un côté pour arriver à détecter un bourrelet de peau sur le cou de l'autre côté. (Le pterigium colli peut être traité chirurgicalement avec le risque de voir se développer des cicatrices chéloïdes assez fréquentes lors de telle chirurgie.) Les cheveux sont implantés bas et l'insertion est inversée, donnant un aspect en trident sur la nuque.

2.2.2. Les yeux

Il existe souvent des petites anomalies dans la position et la forme des fentes palpébrales (orientation antimongoloïde, epicanthus). Il peut y avoir un ptosis.

Il existe parfois des troubles de la vision tel un strabisme, une myopie ou plus rarement une hypermétropie, qu'il faut dépister et traiter tôt.

2.2.3. *Les oreilles*

Elles peuvent être mal ourlées, implantées bas ou décollées.

La ventilation de l'oreille moyenne semble être réduite en raison d'un facteur anatomique, ce qui augmente le risque d'otite. Ceci peut avoir un impact direct sur l'audition et doit donc être surveillé avec attention.

Une étude effectuée sur 70 patientes montre l'extrême fréquence des problèmes otologiques au cours de l'enfance, puisque la plupart des patientes ont connu des problèmes d'oreille moyenne nécessitant souvent des interventions chirurgicales : pose de drains et d'aérateurs tympaniques dans une majorité de cas, antromastectomie dans 10 cas et ablation de cholestéatome dans 3 cas [35].

2.2.4. *La bouche et les mâchoires*

La voûte du palais est ogivale et il existe une micrognathie entraînant parfois une malocclusion dentaire nécessitant un traitement orthodontique [34].

2.2.5. *Le thorax*

Il est généralement bombé, donnant une apparence de petit garçon athlétique. Les mamelons sont implantés sur les bords externes, donnant l'impression d'un écartement exagéré [32]. En fait, ils ont une distance normale par rapport à la largeur du thorax. Ils peuvent être invaginés ; ceci disparaît parfois avec le développement de la glande mammaire.

2.2.6. La peau et les phanères

Un œdème du dos des pieds et des mains n'est pas spécifique du syndrome de Turner mais l'évidence de ce symptôme, surtout chez le nouveau-né, doit faire évoquer ce diagnostic. Cette anomalie serait due à une mauvaise connexion entre la veine cave supérieure et le principal vaisseau lymphatique. Ceci expliquerait par un mécanisme de compression les malformations viscérales et également en partie la dysmorphie faciale. Le lymphœdème régresse généralement après la naissance mais peut réapparaître, nécessitant parfois une prise en charge spécialisée.

Certaines patientes présentent un grand nombre de nævi pigmentaires bénins qui ont tendance à augmenter de volume au moment de la puberté.

On voit aussi plus rarement apparaître un vitiligo ou des hémangiomes.

Parfois, il existe une exagération de la pilosité, surtout au niveau des avant-bras. Au contraire, il peut exister des alopecies du cuir chevelu. Les ongles des orteils et plus rarement des doigts sont typiquement plats, voire concaves.



Lymphœdème des extrémités

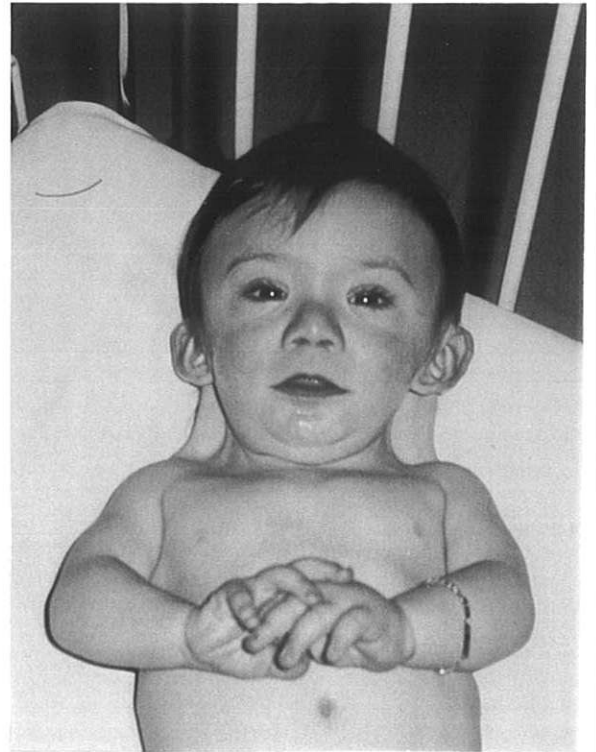


Hygroma kystique
Implantation basse des cheveux
Oreilles mal ourlées

Exemple de dysmorphie dans le syndrome de Turner



1



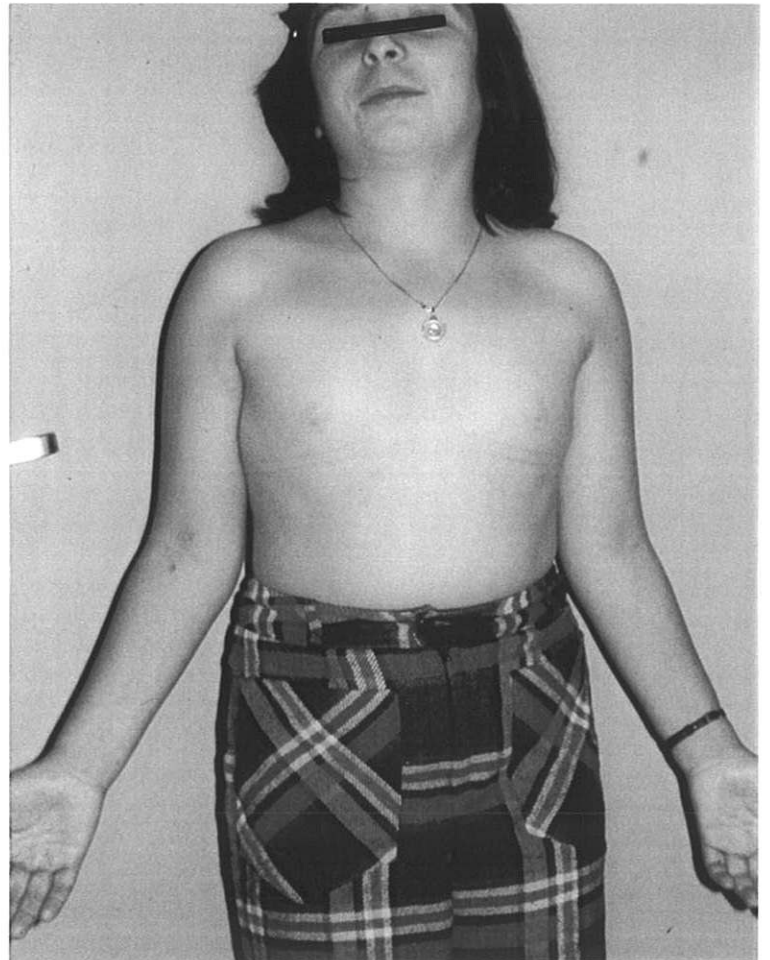
2

Photographies 1 et 2 :

- Pterigium colli
- Epicanthus
- Implantation basse des oreilles
- Thorax bombé
- Écartement mamelonnaire

Photographie 3 :

- Cubitus valgus
- Thorax élargi en bouclier
- Écartement mamelonnaire

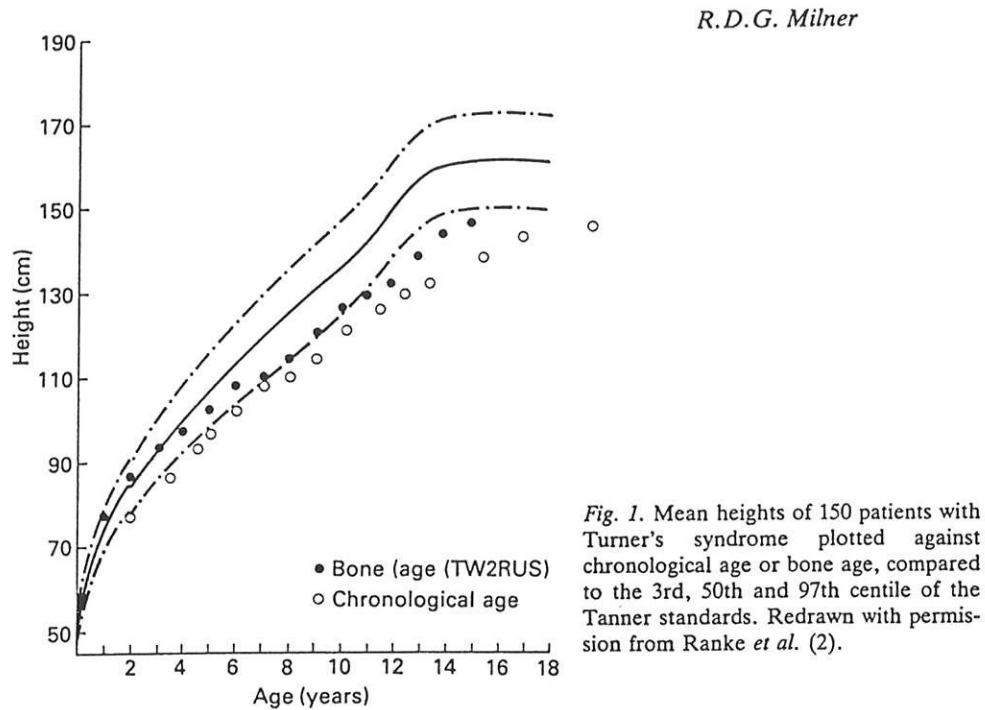


3

Exemple de dysmorphie dans le syndrome de Turner

2.2.7. *Le squelette* [36, 37, 38, 39, 40]

Dès les premières années, il existe un retard de maturation de 1 an en moyenne. Le retard reste stable jusqu'à 11 ans. Ensuite, la maturation osseuse se ralentit en l'absence de puberté spontanée et ne s'accroît que de 2,5 ans entre 11 et 16 ans (cf. courbe 1).



COURBE 1

En fait, les radiographies et les nouveaux procédés de densitométrie osseuse montrent une réduction du tissu osseux. Le contenu minéral de l'os est réduit et il n'y a pas de pic d'acquisition de la masse osseuse lors de la deuxième décennie puisque absence de puberté. C'est en effet au moment de la puberté que s'acquière une importante part du capital osseux pour le reste de la vie. Cela ne semble pas entraîner de fragilité osseuse dans l'enfance et chez la jeune adulte, mais les fractures sont un peu plus fréquentes chez les femmes plus âgées que dans la

population normale. Ainsi existe-t-il une ostéopénie chez les turnériennes [41]. L'hormonothérapie substitutive (GH et œstrogène) est cependant insuffisante pour corriger complètement le déficit de masse osseuse, ce qui suggère que l'ostéopénie n'est pas seulement le résultat de ce déficit en hormones [42]. Les causes de l'ostéopénie ne sont pas toutes résolues.

Au niveau du squelette, certaines anomalies radiologiques peuvent avoir un intérêt diagnostique [43] (cf. figure page suivante). Les doigts peuvent être courts avec une phalange distale un peu élargie. Les métacarpes sont raccourcis, en particulier le quatrième, et on retrouve des anomalies similaires au niveau des pieds. L'angle carpien formé par la tangente au semi-lunaire et au pyramidal d'une part, et la tangente au semi-lunaire et au scaphoïde d'autre part, angle normalement supérieur ou égal à 130° , est diminué dans le syndrome de Turner ($124,1 \pm 1,8^\circ$).

Des anomalies des radius et cubitus entraînent un cubitus valgus (angle entre l'axe du bras et de l'avant-bras en général supérieur à 15°) alors que l'aspect radiologique du coude est normal.

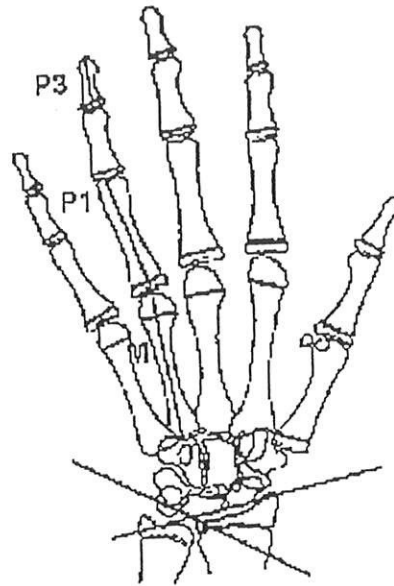
Au niveau des genoux apparaît vers 10-11 ans une hypertrophie du condyle fémoral interne.

Au niveau vertébral, il peut exister une hypoplasie de l'apophyse postérieure de l'atlas (C1), des blocs vertébraux et des épiphysites vertébrales radiologiquement décelables. Ces anomalies ne donnent pas généralement d'aspect clinique marqué comme des cyphoses ou des scolioses.

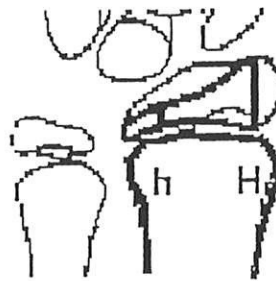
**Intérêt diagnostique des anomalies
radiologiques de la main observées
dans le syndrome de Turner**

C Radet, B Vielle, JM Limal

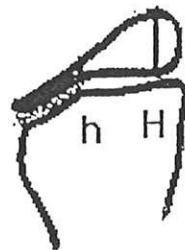
*Département de pédiatrie, centre Robert-Debré,
av de l'Hôtel-Dieu, 49000 Angers ; Institut de biologie théorique,
CHU, 4, rue Larrey, 49033 Angers, France*



a



b



c

Fig 1. a. Mesure de l'angle carpien et recherche d'une brachymé-
carpie par le rapport $P1 + P3/M$. b. Mesure du rapport épiphysaire h/H .
c. Aspects de l'épiphysie et de la métaphyse radiales dans le syndrome
de Turner (noter la symphyse de la partie interne de l'interligne et la
diminution de la hauteur h de l'épiphysie).

On voit aussi des ostéoporoses localisées, ce qui amène à ne pas trop retarder le traitement œstrogénique substitutif. Ainsi, il semble très probablement exister un développement anormal des extrémités osseuses (dysplasie épiphysaire), qui est une des causes des désordres de croissance du syndrome de Turner.

Dans l'ensemble, il existe une petite disproportion de croissance telle que le rapport taille du buste (taille du patient assis jambes à 90° par rapport au corps) sur longueur des jambes calculée et non mesurée (taille moins taille du buste) est augmenté par rapport à la normale.

2.3. Les malformations ou anomalies associées [44]

Elles sont nombreuses et inconstantes mais doivent systématiquement être recherchées.

2.3.1. Les reins

Les malformations rénales sont le plus souvent latentes mais sont présentes dans 50 à 60 % des cas.

En général, les pôles inférieurs des deux reins fusionnent en avant de la colonne vertébrale, donnant « un rein en fer à cheval » assez caractéristique du syndrome de Turner.

Ailleurs, on peut trouver des ectopies, des malrotations ou des hypoplasies rénales, des malformations des uretères et des vaisseaux à l'origine d'hypertension artérielle et d'hydronéphroses.

2.3.2. *Le système cardio-vasculaire*

Les malformations cardiaques sont présentes dans un tiers des cas.

La plus fréquente est la sténose de l'isthme de l'aorte, qui chez le bébé de sexe féminin traduit très souvent un syndrome de Turner. (Elle peut être traitée chirurgicalement.)

On peut voir des valves aortiques bicuspidées (asymptomatiques), des anévrysmes aortiques, des médianécroses aortiques, des prolapsus de la valve mitrale.

L'hypertension artérielle est très fréquente, souvent sans cause décelable.

Les anomalies cardio-vasculaires sont plus fréquentes chez les patientes ayant un pterigium colli, ce qui suggère que les deux phénomènes sont associés aux défauts du réseau lymphatique.

2.3.3. *Les anomalies sensorielles*

Elles sont rares (5 à 10 % des cas) : microcornée, cataracte, hypoacousie de perception.

2.3.4. *Les anomalies endocriniennes et métaboliques*

Des anomalies endocriniennes ont été rapportées : thyroïdite avec présence d'anticorps antithyroïdiens, hypo- ou hyperthyroïdie, diabète sucré d'apparition tardive.

L'intolérance glucidique existe dans 25 à 30 % des cas [45].

On observe peu fréquemment des colites ulcéreuses et des troubles de la cholestase avec élévation des transaminases et des gamma GT [15].

Une hypercholestérolémie est fréquemment présente et peut nécessiter un traitement si le régime est insuffisant.

2.4. La dysgénésie gonadique

Dans le syndrome de Turner, les gonades se développent normalement chez l'embryon jusqu'à la 14^{ème} à 16^{ème} semaine de gestation, puis les oocytes disparaissent et les ovaires sont progressivement remplacés par des bandelettes fibreuses formées de stroma ovarien sans follicules primordiaux. Il s'agit en fait du même phénomène que la ménopause, mais chez les fillettes ayant un syndrome de Turner, cette ménopause est déjà bien avancée à la naissance et complète à l'âge de 1 an.

Cette aplasie gonadique est habituellement complète et responsable d'un impubérisme avec aménorrhée primaire. Les seins ne se développent pas, la pilosité pubienne est faible. Les organes génitaux internes sont normaux mais non développés.

Parfois, il persiste des follicules primordiaux, voire des ovaires de petite taille permettant un développement pubertaire modéré au niveau des seins et de la pilosité, voire des menstruations mais qui ne persistent que peu de temps. Il a été rapporté des cas de grossesse spontanée chez des femmes ayant un syndrome de Turner [46, 47].

2.5. Le développement psychomoteur

Par assimilation aux autres aberrations chromosomiques, on a longtemps cru que les fillettes ayant un syndrome de Turner étaient mentalement déficientes. Il n'en est rien. La distribution des Q.I. est identique à celle de la population normale.

Il existe cependant des défauts de conceptualisation, de l'orientation spatiale et de la motricité fine, entraînant un retentissement sur l'apprentissage du calcul, de la géométrie et de la coordination visuo-motrice, ce qui nécessite une aide à l'âge scolaire [48, 49].

Le syndrome de Turner présente donc une symptomatologie très riche. Et si les différents caractères évoqués sont souvent présents (cf. tableau 5), ils ne sont pas forcément évidents mais doivent être recherchés par un examen et un interrogatoire approfondis dès les premières années de vie et chez tous les enfants.

Caractères	Incidence en %
Petite taille	98-100
Aménorrhée primaire, secondaire, stérilité	95-98
Cou court	80
Cou large	75
Anomalies auriculaires	50-70
Cubitus valgus	45-75
Anomalies rénales	37-60
Nævi	25-70
Anomalies cardio-vasculaires	20-55
Lymphœdème	21-70
Diabète sucré	40
Implantation basse des cheveux sur la nuque	40
Raccourcissement métacarpien	35-65
Thyroïdite	35
Genu valgum	30
Cou palmé	23

**Incidence des caractères principaux du syndrome
de Turner, selon D. F. Schorderet [50]**
TABLEAU 5

II. CYTOGÉNÉTIQUE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DU SYNDROME DE TURNER

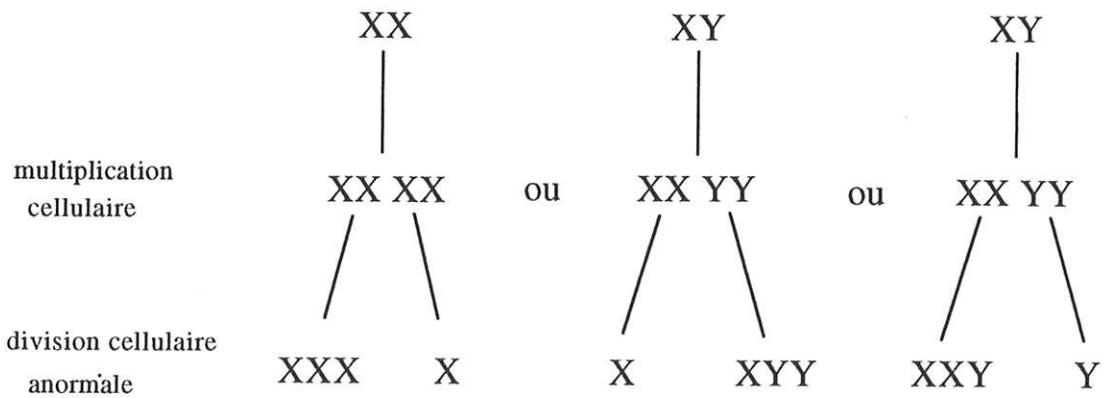
C'est grâce au caryotype que le diagnostic de syndrome de Turner évoqué cliniquement est confirmé. Les techniques modernes de biologie moléculaire, quant à elles, peuvent aider le diagnostic et sont à la base de nombreuses recherches concernant la physiopathogénie du syndrome.

3.1. Cytogénétique du syndrome de Turner

En effet, le syndrome de Turner est lié à une absence totale ou partielle de l'un des chromosomes sexuels dans certaines ou dans la totalité des cellules du corps. Les chromosomes sont en général étudiés sur les leucocytes mais on peut parfois trouver des différences caryotypiques en étudiant des populations cellulaires différentes. Les anomalies chromosomiques se forment lors de la division cellulaire :

3.1.1. *Non-disjonction chromosomique*

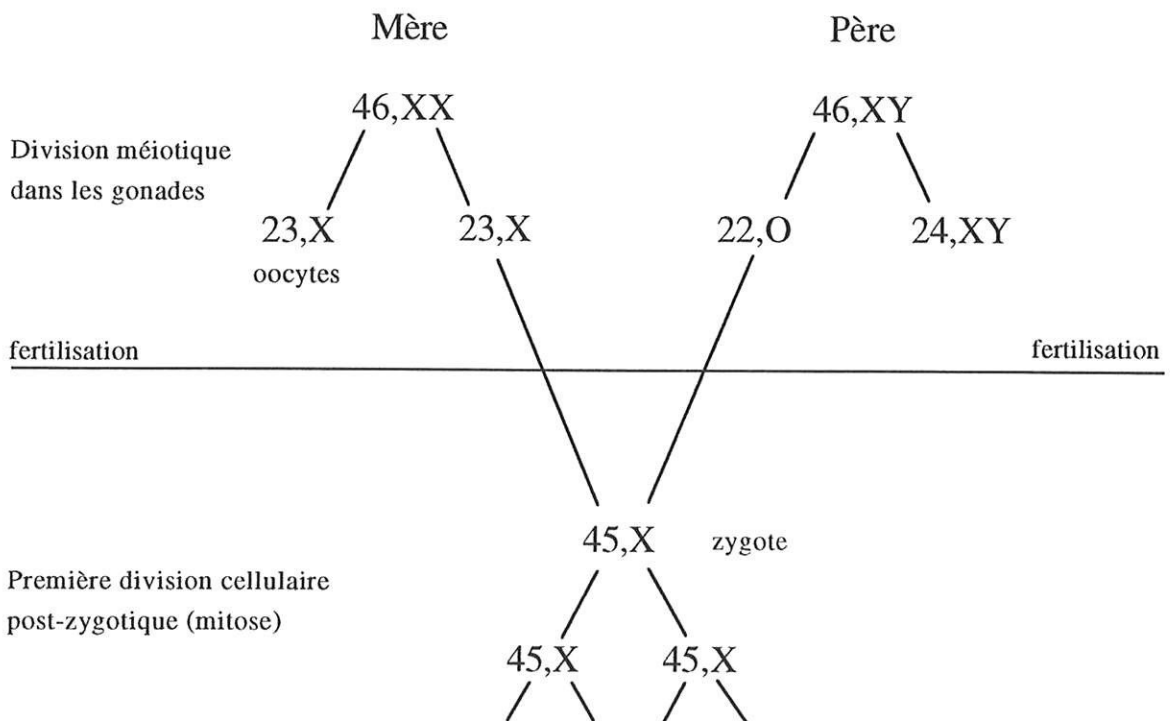
Il peut exister une non-disjonction des chromosomes lors de la multiplication et de la division cellulaire. Deux chromosomes sexuels passent ensemble dans une cellule fille entraînant alors l'apparition d'une cellule fille ne comportant qu'un chromosome sexuel et d'une cellule fille comportant trois chromosomes sexuels (cf. fig. 1)



Accident de division cellulaire
FIGURE 1

3.1.1.1. Dans la méiose

Si l'anomalie de division a lieu dans l'oocyte ou le spermatozoïde avant fertilisation, le caryotype sera 45,X (cf. fig. 2).

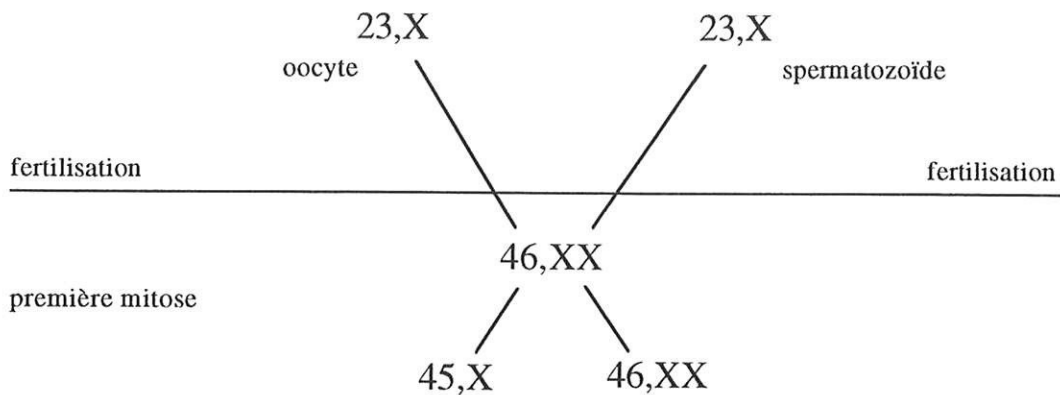


Exemple d'anomalie de division lors de la méiose
FIGURE 2

La viabilité de ce cas est actuellement très controversée.

3.1.1.2. Dans la première mitose

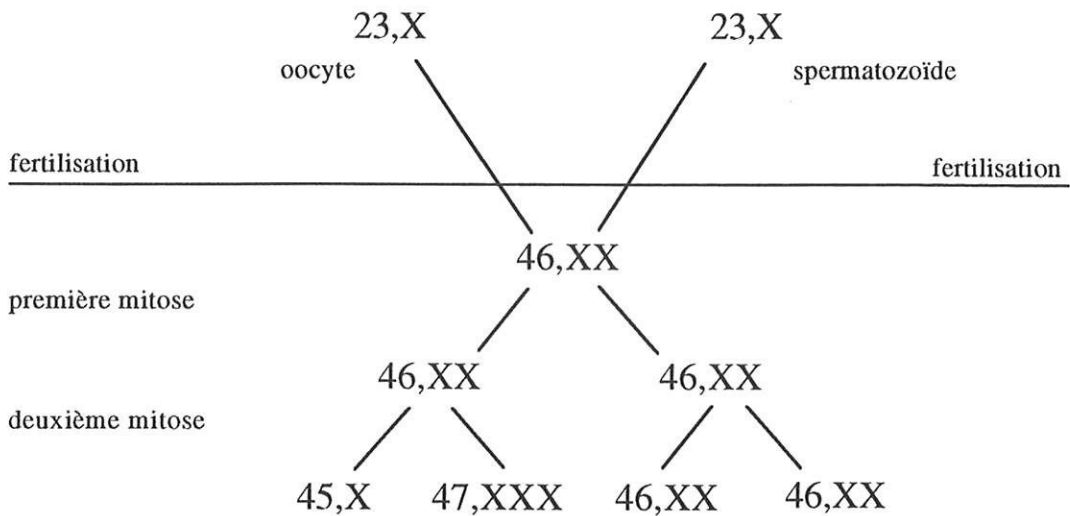
Si la non-disjonction chromosomique a lieu lors de la première division mitotique, il en résultera un caryotype dit en mosaïque avec deux populations cellulaires 45,X / 46,XX ou 45,X / 46,XY (cf. fig. 3).



Exemple d'anomalie de division lors de la première mitose
FIGURE 3

3.1.1.3. Dans les mitoses successives

Si la non-disjonction chromosomique intervient lors des mitoses suivantes, il en résultera alors un caryotype en mosaïque comportant de nombreuses populations cellulaires différentes (cf. fig. 4).



Caryotype 45,X / 47,XXX / 46,XX

Exemple de non-disjonction lors de la deuxième mitose
FIGURE 4

Le pourcentage des différentes populations cellulaires varie en fonction de la mitose dans laquelle intervient la non-disjonction chromosomique.

3.1.2. Perte partielle d'un chromosome

Il peut y avoir perte partielle d'un chromosome:

- délétion du bras long (bras q) de l'X, donnant un caryotype 46,X delXq ;
- délétion du bras court (bras p), donnant un caryotype 46,X delXp ;
- s'il y a délétion des deux extrémités, le chromosome se recolle en anneau, donnant 46,X rX.

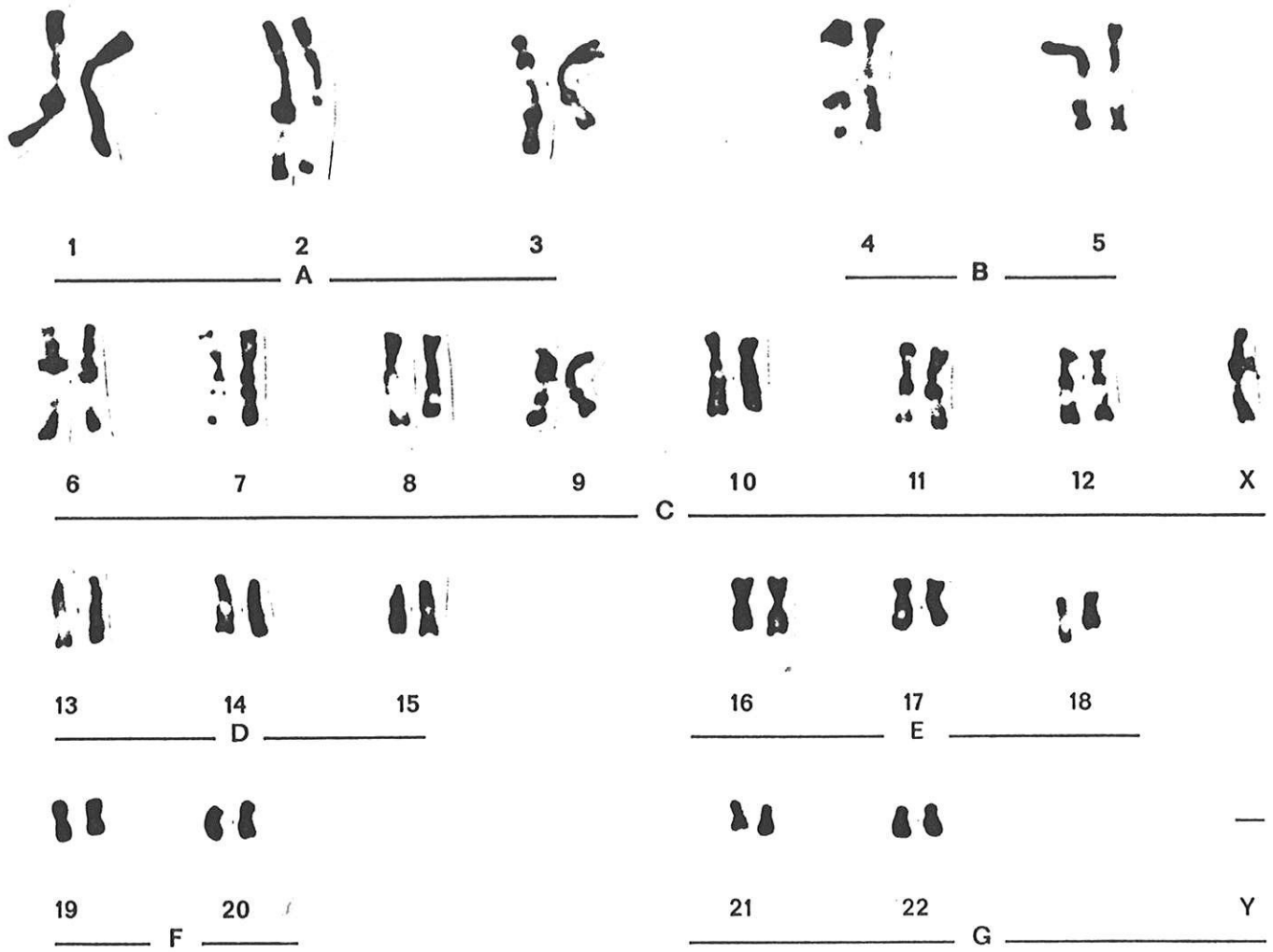
3.1.3. Chromosome anormal

Parfois, au moment de la multiplication cellulaire, la chromatine se clive de façon anarchique, donnant un chromosome avec deux bras longs, 46,X isoXq, ou un chromosome avec deux bras courts, 46,X isoXp.

3.1.4. Les principaux troubles chromosomiques du syndrome de Turner

Exemples de troubles chromosomiques fréquents et pourcentage chez des patients ayant un syndrome de Turner, selon J. A. Phillips III [51] :

Caryotype	Type	Pourcentage
45,X	Monosomie X complète	57
46,X iXq et mosaïque avec iXq	Isochromosomie du bras long du chromosome X (monosomie Xp)	17
Mosaïques ex : 45,X / 46,XX 45,X / 47,XXX, etc.	Monosomie en mosaïque X	12
45,X / 46,XY	Monosomie en mosaïque avec population cellulaire Y	4
Autres ex : delXp rX, mosaïques	Délétion du bras court de l'X, chromosome en anneau	10



Exemple de caryotype
Monosomie 45,X

3.2. Biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire permettent d'affiner le diagnostic et d'étudier les mécanismes physiopathogéniques de ce syndrome en analysant la transmission de l'X et en définissant l'origine parentale de l'X délété.

3.2.1. Intérêt de la biologie moléculaire dans la recherche

- La monosomie X est à l'heure actuelle la seule monosomie viable connue. Ce fait a conduit certains auteurs à émettre l'hypothèse que toute monosomie X était en fait une mosaïque méconnue.

L'analyse moléculaire est réalisée à partir d'un nombre beaucoup plus important de cellules que l'analyse cytogénétique (un million contre 10 à 30 cellules). De plus, elle a l'avantage de pouvoir être utilisée sur divers tissus congelés et donc de permettre des analyses rétrospectives.

Cette technique a donc permis d'étayer l'hypothèse de mosaïques méconnues en mettant en évidence des mosaïques avec lignées cellulaires normales en proportion variable entre différents tissus de mêmes fœtus viables dont le caryotype était 45,X à l'amniocentèse. Au contraire, un fœtus dont le caryotype était 45,X et chez lequel n'était pas retrouvée de mosaïque présentait des malformations importantes et létales [52]. Une étude antérieure allant dans le même sens posait la question d'une présence obligatoire de deux chromosomes sexuels dans la viabilité des embryons en début de grossesse [53].

- La biologie moléculaire permet de déterminer l'origine parentale du chromosome X normal, et elle est à la base des recherches actuelles sur les relations existant entre phénotype et génotype.

3.2.2. Intérêt de la biologie moléculaire en pratique

La présence de matériel Y dans les chromosomes des syndromes de Turner doit être systématiquement recherchée. Elle est en effet à l'origine d'une tumeur maligne au niveau des gonades (gonadoblastome) et implique l'ablation des gonades lorsqu'elle est retrouvée.

Puisque l'on pense actuellement que tout syndrome de Turner vivant est porteur de mosaïque au moins dans quelques organes ou tissus, il est indispensable de dépister les « chromosomes Y cachés » chez les patientes dont le caryotype est une monosomie X.

Actuellement, les chercheurs explorent les différentes techniques moléculaires de dépistage du chromosome Y afin de déterminer la méthode la plus sensible et donc la mieux adaptée [54].

IV. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU SYNDROME DE TURNER

Une fois le diagnostic posé, les patientes doivent être prises en charge en tenant compte de leurs besoins en fonction de leur âge au moment du diagnostic. Dans le meilleur des cas, on devrait pouvoir leur offrir une attention particulière tout au long de leur vie, qui couvrirait tous les aspects de leur état.

4.1. Bilan initial

4.1.1. Examen clinique

- Les **aspects physiques du syndrome** doivent être répertoriés par des formulaires standards (cf. exemple) et des documents photographiques.
- Le **cœur** doit être ausculté attentivement et la pression artérielle mesurée aux bras et aux jambes.
- La **taille et le poids** doivent être inscrits dès la première consultation post-diagnostique et lors des consultations successives afin de suivre la croissance. Les mensurations à la naissance doivent être inscrites si cela est possible. La courbe de taille et poids doit être réalisée à l'aide du carnet de santé de la naissance au diagnostic, et poursuivie régulièrement ensuite. La surveillance de la courbe de taille permet en effet de noter rapidement les « cassures » et d'instaurer le traitement au moment le plus opportun.

Il est utile de connaître la taille des parents en la mesurant, et si possible d'avoir une idée de la taille des grands-parents, oncles et tantes, et frères et sœurs puisque le facteur génétique est déterminant dans la taille finale.

- Le **degré de puberté** est noté selon Tanner pour la pilosité pubienne, axillaire et le développement des seins (cf. schéma de développement pubertaire selon Tanner).
- Des **examens auditifs et ophtalmologiques** doivent être réalisés par des spécialistes à la recherche d'anomalies éventuelles.

Country
Hospital
.....

CASE REPORT FORM
Kabi Pharmacia International
Growth Study

XT
Trial Ref No

BACKGROUND DATA TURNER SYNDROME	Patients initials	Patient number

Diagnosis

When was diagnosis first made? Prenatal = 1 After birth = 2 if after birth, please give age year - month

Karyotype: 45,X=1 45,X 46,XX=2 46,X,i (Xq)=3 45X 46X,i(Xq)=4 other=9 if other, please specify:

Tissue in which karyotype was examined: Lymphocytes=1 Fibroblasts=2 Other=3

if other tissue, please specify: How many cells were examined?

Features associated with Turner syndrome (please mark Yes = 1, No = 2, not examined - 3 for open boxes)

Overall assessment of expression of clinically recognizable Turner features – please, mark with an X:

Expression minor Expression moderate Expression severe

<p>Head:</p> <p>Short neck <input type="checkbox"/></p> <p>Micrognathia <input type="checkbox"/></p> <p>High arched palate <input type="checkbox"/></p> <p>Low posterior hairline <input type="checkbox"/></p> <p>Eyes:</p> <p>Ptosis <input type="checkbox"/></p> <p>Impaired vision <input type="checkbox"/></p> <p>Ears:</p> <p>Dysmorphic auricles <input type="checkbox"/></p> <p>Chronic otitis media <input type="checkbox"/></p> <p>Extremities:</p> <p>Short metacarpals <input type="checkbox"/></p> <p>Short metatarsals <input type="checkbox"/></p> <p>Body:</p> <p>Shield thorax <input type="checkbox"/></p> <p>Pectus excavatus <input type="checkbox"/></p> <p>Hair, skin and nails:</p> <p>Hair abnormal <input type="checkbox"/></p> <p>Nails abnormal <input type="checkbox"/></p> <p>Skin abnormal <input type="checkbox"/></p> <p>Photodocumentation of features <input type="checkbox"/></p>	<p>Webbed neck <input type="checkbox"/></p> <p>Minor <input type="checkbox"/></p> <p>Moderate <input type="checkbox"/></p> <p>Severe <input type="checkbox"/></p> <p>Strabismus <input type="checkbox"/></p> <p>Hearing impairment <input type="checkbox"/></p> <p>Cubitus valgus <input type="checkbox"/></p> <p>Scoliosis <input type="checkbox"/></p>	<p>Oedema of:</p> <p>hands <input type="checkbox"/></p> <p>feet <input type="checkbox"/></p> <p>history of oedema of hands <input type="checkbox"/></p> <p>history of oedema of feet <input type="checkbox"/></p> <p>Other:</p> <p>Ovaries examined <input type="checkbox"/> Result:</p> <p>Malformation of external genitalia <input type="checkbox"/> if yes, please specify:</p> <p>Cardiovascular abnormalities <input type="checkbox"/> if yes, please specify:</p> <p>Hypertension <input type="checkbox"/></p> <p>Renal renovascular abnormalities <input type="checkbox"/> if yes, please specify:</p> <p>Further abnormalities features comments:</p> <p>Gonadotrophins:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Quantity</th> <th>Unit</th> <th>Date</th> <th>Outcome:</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th>year - month - day</th> <th>normal 1 abnormal 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basal</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LH</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>FSH</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>After LHRH (max)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LH</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>FSH</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> <p>* According to standards used in your lab.</p>		Quantity	Unit	Date	Outcome:				year - month - day	normal 1 abnormal 2	Basal					LH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FSH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	After LHRH (max)					LH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FSH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Quantity	Unit	Date	Outcome:																																						
			year - month - day	normal 1 abnormal 2																																						
Basal																																										
LH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
FSH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
After LHRH (max)																																										
LH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
FSH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						

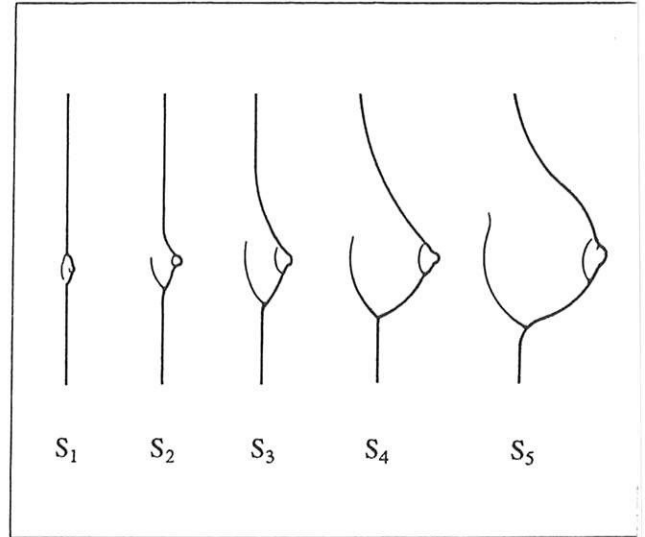
Date Signature of Investigator:
D
I

Exemple de formulaire standard fourni par le laboratoire Kabi Pharmacia afin de répertorier les anomalies des patientes incluses dans leur protocole de traitement par GH

Développement pubertaire selon Tanner

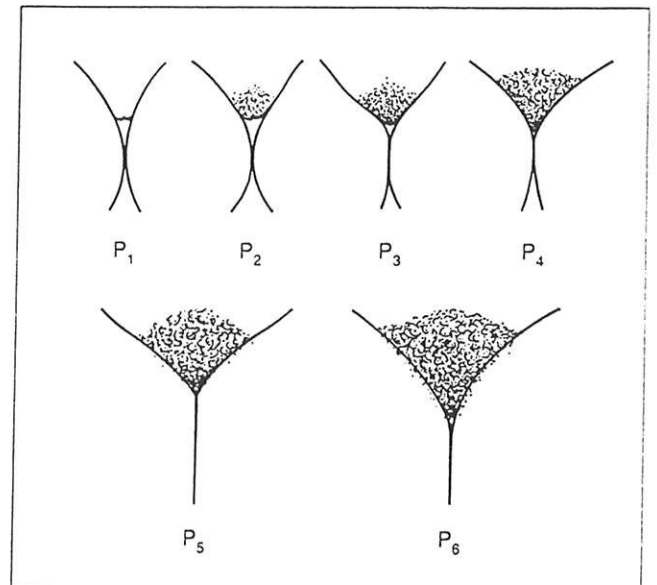
Développement des seins

- S₁ Prépubertaire : seul le mamelon s'élève légèrement au-dessus du niveau de la peau.
- S₂ Sein bourgeonnant : légère élévation de la glande mammaire et du mamelon ; le diamètre de l'aréole s'élargit.
- S₃ Augmentation de la taille et de l'élévation de la glande mammaire et du mamelon ; absence de contour définitif.
- S₄ L'aréole et le mamelon apparaissent comme une élévation secondaire de la glande mammaire, et la glande est maintenant définie.
- S₅ Sein entièrement développé : l'aréole est aplatie et ne s'élève plus au-dessus du niveau du sein.



Développement pubien chez la fille

- P₁ Prépubertaire : absence de poils pubiens.
- P₂ Pousse clairsemée de poils longs, légèrement pigmentés, raides ou légèrement frisés à la base des grandes lèvres.
- P₃ Présence notable de poils plus foncés, plus épais et frisés au-dessus de la symphyse.
- P₄ Pilosité semblable à celle de l'adulte, quoique moins étendue – pas encore triangulaire et ne s'étendant pas à l'intérieur de la cuisse.
- P₅ Répartition triangulaire des poils avec limite horizontale (répartition féminine classique) ; la pilosité s'étend à l'intérieur de la cuisse.
- P₆ La forme triangulaire s'étend jusqu'à la ligne blanche en direction du nombril.



- Un **examen gynécologique** complet peut être réalisé si le diagnostic est tardif – au-delà de 15 ans – mais il n'est pas nécessaire chez les filles plus jeunes. Pour celles-ci, un examen des organes génitaux externes suffit.
- Une **consultation avec une diététicienne** est souhaitable du fait de la fréquence des troubles glucidiques et lipidiques.

4.1.2. Explorations complémentaires

Des investigations doivent être systématiquement menées au niveau des organes qui peuvent être classiquement anormaux dans le syndrome de Turner:

- **Radiographie thoracique**
- **Echographie cardiaque et électrocardiogramme.**
- Une **échographie abdomino-pelvienne** suffit à l'exploration initiale des reins et du tractus urinaire, et permet de visualiser aussi les organes génitaux internes, le foie et la rate.
- Les radiographies de tout le squelette ne sont nécessaires qu'en cas de symptôme, mais on doit déterminer l'**âge osseux** par une radiographie de la main gauche ou, chez un enfant de moins de 1 an, une radiographie de la jambe.

4.1.3. Biologie

- **Bilan glucidique**

De façon systématique, on contrôle régulièrement la glycémie à jeun et l'hémoglobine glycosylée.

Quant aux tests de tolérance au glucose, qui ne sont pas réalisés systématiquement, ils montrent une augmentation de la sécrétion d'insuline sans pour autant que l'utilisation du glucose soit

anormale. On suspecte une certaine résistance des tissus à l'insuline [55], et le nombre de diabétiques non insulino-dépendantes est plus élevé que dans la population normale. Ce type de diabète est plus fréquent chez les patientes obèses et plus âgées, et est traité par correction du poids, régime diabétique et anti-diabétiques oraux.

- Bilan thyroïdien

Des désordres de fonctionnement de la glande thyroïde doivent être recherchés.

Il existe une augmentation significative de l'incidence des anomalies thyroïdiennes chez les patientes ayant un syndrome de Turner à type de thyroïdite de Hashimoto, hyper- ou hypothyroïdie avec parfois présence d'un goitre. On peut détecter des anticorps antithyroïdiens dans le sang sans dysfonction thyroïdienne décelable biologiquement, ceci impliquant une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne.

- Bilan de l'axe somatotrope

Depuis janvier 1997, la réalisation de tests de simulation de la GH ne sont plus nécessaires à l'obtention du traitement (Journaux officiels numéros 24 et 25 des 29/01/97 et 10/2/97). Ils ne sont donc plus réalisés.

4.2. Le traitement du syndrome de Turner

4.2.1. Le traitement du syndrome dysmorphique

En cas d'anomalies esthétiquement ou fonctionnellement très invalidantes (par ex. pterygium colli ou ptosis sévère), on peut avoir recours à la chirurgie esthétique. Les indications opératoires doivent être posées avec circonspection, en ayant toujours présent à l'esprit le fait que la correction d'une anomalie morphologique peut entraîner une

anomalie de fonctionnement sur un organe qui jusqu'à présent fonctionnait normalement.

Par contre, certaines anomalies doivent être traitées chirurgicalement très tôt (par ex. coarctation serrée de l'isthme de l'aorte) afin d'assurer la survie des patientes.

4.2.2. Le traitement de la petite taille

Selon les dires de beaucoup de patientes et de leurs parents, la petite taille durant l'enfance et à l'âge adulte est un des problèmes les plus marquants du syndrome de Turner. C'est pourquoi la plupart des patientes souhaitent bénéficier d'un traitement leur permettant d'atteindre une taille définitive proche de la norme de la population générale.

4.2.2.1. Les traitements médicaux

4.2.2.1.1. Œstrogènes et anabolisants

En raison de l'absence de pic de croissance pubertaire, les œstrogènes et anabolisants ont été proposés comme traitement complémentaire de la GH dans le but d'améliorer les tailles finales. L'étude de Vanderschueren et al. [56] a montré que des petites doses d'œstrogènes entraînent une accélération à court terme de la vitesse de croissance. Cependant, celle-ci est accompagnée chez les patientes de moins de 11 ans d'une accélération concomitante de la maturation osseuse, d'où un risque de soudure prématurée des cartilages de croissance, et donc d'une diminution de la taille finale. Une étude de six ans menée par Rosenfeld [57] sur l'utilisation concomitante de GH et d'oxandrolone comparée à l'utilisation de GH seule a montré

que si les personnes recevant les deux traitements avaient une meilleure croissance que le groupe ne recevant que la GH seule, ils avaient aussi une maturation osseuse plus avancée. Au bout de six ans de traitement, les tailles atteintes par les patientes étaient meilleures que les tailles prédites, mais sans différence significative entre les patientes ayant reçu la GH seule et celles ayant reçu GH + oxandrolone.

Au terme de ces études, on admet actuellement que l'œstrogénothérapie seule ne doit pas être utilisée pour favoriser la croissance. De même l'oxandrolone est totalement abandonnée.

4.2.2.1.2. L'hormone de croissance

L'hormone de croissance est le traitement le mieux adapté pour promouvoir la croissance dans l'enfance. Elle joue un rôle central dans la régulation normale de la croissance et offre l'avantage sur les hormones sexuelles de ne pas accélérer la maturation osseuse.

De 1960, début du traitement par GH, jusqu'en 1988, l'hormone naturelle était extraite d'hypophyses humaines prélevées sur des cadavres. Cette hGH (human growth hormone) était très difficile à obtenir et posait le problème de sa purification et de sa stérilisation. Peu de patientes en bénéficièrent car du fait de la difficulté de son obtention, elle n'était distribuée qu'aux patients présentant un réel déficit en GH, ce qui n'est pas le cas de la plupart des syndromes de Turner.

En 1985 apparaît aux Etats-Unis la première hormone de

croissance biosynthétique obtenue par génie génétique. On peut alors la produire en grande quantité. Elle est pure et toute contamination est écartée. Elle n'est alors pas totalement semblable à l'hormone de croissance naturelle du fait de la présence d'un acide aminé supplémentaire : la méthionine. Cette petite différence est à l'origine de l'apparition assez fréquente d'autoanticorps nécessitant l'arrêt du traitement.

En 1988 enfin, de nouvelles techniques de production permettent d'obtenir des GH biosynthétiques rigoureusement identiques à l'hormone naturelle.

Les premiers essais de traitement par hormone de croissance des fillettes ayant un syndrome de Turner ne furent pas très concluants. Dans quelques cas il y avait de réelles améliorations de la croissance, mais dans l'ensemble les résultats étaient décevants. Cela tenait au fait que les quantités de produit injecté étaient faibles et la fréquence des injections était de 2 à 3 par semaine.

La possibilité de recourir à une hormone biosynthétique disponible en grande quantité, moins coûteuse et sans danger permet de multiplier les études à grande échelle [56, 57, 58, 59] et de constater des résultats tout à fait satisfaisants lors des injections quotidiennes de fortes doses de GH (1 UI/kg et par semaine, soit deux fois plus que la dose utilisée dans le traitement du déficit en GH pur en post-pubertaire).

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont obtenu l'AMM dans ce traitement du syndrome de Turner (cf. tableau 6)

Nom de spécialité	Date d'AMM	Laboratoire	Posologies dans ST
Genotonorm	1988	Pharmacia-Upjohn	1 UI/kg/sem.
Maxomat	1988	Sanofi	0,7 à 0,9 UI/kg/sem.
Umatrope	1988	Lilly	0,8 à 0,9 UI/kg/sem.
Saizen	1989	Serono	0,7 à 0,9 UI/kg/sem.
Norditropin	1991	Novo-Nordisk	1 UI/kg/sem.

Les formes commercialisées de l'hormone de croissance TABLEAU 6

La prescription d'hormones de croissance est régie, depuis février 1997, par celle des médicaments d'exception, l'association France Hypophyse ayant été dissoute.

Les critères de prescription sont les mêmes quelle que soit la marque : le syndrome de Turner doit être confirmé par le caryotype. La formule chromosomique peut être une monosomie (perte d'1 X) ou une délétion partielle. Il peut également s'agir d'une mosaïque, mélange de lignées cellulaires 45,X et de lignées cellulaires à formule chromosomique normale ou anormale.

Il n'y a pas de limite inférieure d'âge de mise sous traitement mais la limite supérieure de mise sous traitement est un âge osseux de 12 ans, déterminé selon Greulich et Pyle. La réalisation des tests de stimulation de l'hormone de croissance n'est plus nécessaire à l'obtention du traitement (Journal officiel de la République française du 29 janvier 1997).

Parmi les différentes spécialités, seules changent les posologies (cf. tableau 6) car celles-ci sont fonction des dossiers d'AMM déposés.

Le traitement entrepris nécessite un suivi thérapeutique. Doivent être recherchées et surveillées périodiquement :

- une intolérance au glucose du fait de l'influence de l'hormone de croissance sur le métabolisme glucidique ;
- une hypothyroïdie qui peut se révéler au cours du traitement et interférer avec la réponse à la GH. Si nécessaire, un traitement substitutif est instauré ;
- l'apparition d'une hypertension intracrânienne bénigne, qui doit être recherchée par fond d'œil en cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou de vomissements. La présence d'un œdème papillaire impose alors l'arrêt du traitement.

La décision de poursuivre le traitement est prise au cas par cas en fonction du rattrapage statural, de la tolérance et de l'observance au traitement. En règle générale, on arrête le traitement :

- en cas d'apparition ou d'évolution d'un processus tumoral (arrêt obligatoire du traitement) ;
- en cas de réponse au traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge ;
- lorsque l'âge osseux est supérieur à 13 ans ou la taille supérieure à 160 cm.

La posologie doit être adaptée régulièrement en fonction du poids de l'enfant.

Il existe quelques contre-indications au traitement :

- processus tumoral connu et évolutif ;
- en cas d'antécédent de tumeur cérébrale, tout traitement antitumoral devra être terminé et les lésions intracrâniennes

devront être inactivées avant de commencer un traitement par hormone de croissance ;

- en cas de récurrence tumorale, le traitement par GH devra être arrêté.

4.2.2.1. Le traitement chirurgical

Si l'enfant n'a pu bénéficier d'un traitement hormonal de sa petite taille ou si ce traitement n'a pas apporté le bénéfice attendu, la possibilité d'un traitement chirurgical existe. La petite taille des syndromes de Turner étant harmonieuse, le traitement doit faire en sorte de ne pas entraîner de disproportion entre le tronc et les membres.

Préalablement à l'intervention, une analyse de l'appareil locomoteur est entreprise, qui étudie la morphologie et la mobilité des articulations, la structure des pieds, et qui établit une relation entre la proportionnalité des segments entre les extrémités et le tronc et entre les deux segments des membres inférieurs, fémur et tibia. Cette étude a pour but d'établir la mesure maximale de l'élongation à envisager sans créer de disproportion susceptible d'altérer la marche. De plus, les traitements hormonaux des patientes sont mis au point afin d'éviter les problèmes d'ostéopénie et de décalcification. A ce moment, le traitement peut être entrepris. Il consiste en l'élongation des jambes par ostéotomie et mise en place de fixateurs externes extensibles permettant une traction entre les deux extrémités des tibias et entraînant ainsi un allongement des jambes. Dans le syndrome de Turner, c'est en effet le tibia qui est allongé de plusieurs centimètres car avoir des genoux un peu hauts ne modifie pas l'harmonie corporelle, et d'autre part la longueur des

tibias est proportionnellement plus courte par rapport à la taille des fémurs dans le syndrome de Turner par rapport à la population normale.

Le traitement dure entre 12 et 17 mois dans l'étude espagnole [60] et peut être suivi de complications nécessitant parfois de nouvelles interventions chirurgicales. Le gain de taille obtenu est entre 10 et 13 cm. Autant dire qu'avant de débiter un tel traitement il faut s'assurer des motivations de la patiente et de sa famille, et être certain que la patiente est consciente des difficultés, du temps et des éventuelles complications que peuvent entraîner ces traitements par rapport au gain modéré apporté.

4.2.3. Le traitement de l'insuffisance gonadotrope

Les caractères sexuels visibles et internes ne peuvent se développer qu'en présence d'œstrogènes. Il est très important pour les patientes que leur apparence corresponde à la norme pour qu'elles se sentent des jeunes filles et des femmes au même titre que leurs semblables. Ainsi l'œstrogénothérapie est-elle très importante puisqu'elle permet le développement des seins, du vagin et de l'utérus.

Chez les jeunes filles normales, la sécrétion d'œstradiol débute vers l'âge de 9 ans et augmente progressivement pendant les 2 à 4 années suivantes pour atteindre le taux normal de la jeune adulte. Les règles apparaissent vers l'âge de 13 ans et le développement sexuel complet est atteint vers l'âge de 14 ou 15 ans \pm 2 ans.

Chez la patiente turnérienne, il n'y a pas d'urgence à introduire le traitement œstrogénique substitutif avant l'âge de 12 ans. Il ne faut pas non plus attendre trop longtemps du fait du risque d'ostéoporose. Actuellement, on admet que l'œstrogénothérapie de substitution peut

être débutée lorsque l'âge osseux atteint 11 ans (d'après Greulich et Pyle [61]). Les filles ont alors à peu près 12 ans d'âge chronologique. Cela leur donne confiance en elles et, à des doses modérées, n'affecte pas leur taille finale. En pratique, les œstrogènes sont débutés à un sixième ou un quart de la dose adulte et augmentent de la même dose tous les 6 mois jusqu'à atteindre les doses adultes de 0,6 à 1,25 mg d'œstrogènes conjugués ou 0,30 mg d'éthinyl-œstradiol, dose atteinte en 2 à 3 ans. Le traitement est donné 3 semaines sur 4 sans ajout initial de progestérone. Puis lorsque la dose d'œstrogènes devient supérieure à la moitié de la dose adulte, les progestérones sont introduites en deuxième moitié de cycle. Ceci permet l'apparition de saignement lors de l'arrêt mensuel de traitement. Ce phénomène de menstruation est extrêmement important pour la propre estime des patientes.

Grâce à ce traitement, le développement utérin est complet et normal au point de permettre le développement d'un embryon et d'un fœtus à terme.

D'autre part, les saignements mensuels ont un rôle de prévention dans l'apparition de cellules muqueuses utérines anormales, et ceci est important puisque le taux de carcinomes endométriaux est légèrement plus élevé chez les patientes ayant un syndrome de Turner que dans la population normale. Ainsi, il est important que ces patientes reçoivent des progestérones en association avec les œstrogènes et qu'elles soient suivies régulièrement par un gynécologue.

4.2.4. La prise en charge psychologique et sociale

Si actuellement on admet que les personnes présentant un syndrome de Turner sont mentalement normales, il n'en est pas moins vrai que du fait de leur petite taille, de leur dysmorphie et de leurs difficultés

d'apprentissage, elles peuvent rencontrer des difficultés sociales et nécessiter une aide psychologique.

4.2.4.1. Développement psychosocial

Les études portant sur la relation entre l'absence ou l'anomalie d'un chromosome sexuel et l'identification de la patiente à son sexe ont montré que les filles présentant un syndrome de Turner suivent un modèle de développement typiquement féminin, sans ambiguïté d'identification à la gent féminine [49].

4.2.4.2. Psychopathologie

Les études ont montré très clairement une faible prévalence des maladies psychiatriques des femmes ayant un syndrome de Turner. D'autre part, la plupart des patientes qui présentaient des troubles psychiatriques avaient des antécédents familiaux psychiatriques ou bien des parents qui n'avaient jamais accepté l'anomalie chromosomique de leur fille, et qui n'avaient pas su faire face au diagnostic [62].

4.2.4.3. Immaturité et difficultés sociales et scolaires

Malgré l'absence de déficit intellectuel spécifique [49] et un profil psychologique normal, immaturité et difficultés sociales sont fréquemment retrouvées et exprimées par les patientes ou leurs parents.

4.2.4.3.1. Difficultés scolaires

On admet actuellement que quelques patientes ayant un syndrome de Turner ont des difficultés d'apprentissage qui portent plus spécialement sur:

- *les relations spatiales*,
avec difficulté de reproduire des dessins géométriques ou de lire des cartes par exemple, malgré des possibilités intellectuelles normales ;
- *les mathématiques* ;
- *la mémoire à court terme*.

Ces problèmes d'apprentissage sont très ciblés et n'impliquent pas l'intelligence en général, ni la fonction cognitive.

Afin d'éviter l'échec scolaire, il faut encourager les parents à faire effectuer à leur fille dès l'entrée à l'école des tests de niveau scolaire et de maturité sociale et émotionnelle. Ceux-ci permettent de mieux évaluer les besoins de l'enfant et de l'aider plus précisément dans ses points faibles. Tout au long de la période scolaire, les parents doivent surveiller les progrès de leur enfant et leur apporter un soutien dans les matières où elles sont en difficulté pour qu'elles se maintiennent au même niveau que leurs camarades et qu'elles ne se découragent pas.

4.2.4.3.2. Immaturité

Il semble que le manque de maturité retrouvé chez beaucoup de jeunes filles soit essentiellement lié à deux facteurs importants:

- *L'environnement familial et l'attitude des parents*

Il existe en effet une forte tendance des parents et amis d'une fille ayant un syndrome de Turner à la traiter en fonction de son apparence et non de son âge. Cette attitude s'étend souvent à l'école et l'on attend moins de la petite fille de 10 ans qui en paraît 7 que de sa grande copine qui fait bien son âge, ce qui ne donne pas l'occasion à la petite de mûrir.

- *Retard de développement psychosexuel*

Ces fillettes ont un retard évident de développement psychosexuel, qui peut être en partie amélioré par un traitement hormonal substitutif donné à un moment opportun.

Afin d'aider ces fillettes à mûrir, il faut donc obtenir des parents et de l'entourage qu'ils traitent ces filles en fonction de leur âge, qu'ils ne les surprotègent pas, qu'ils les habillent avec des vêtements adaptés à leur âge et non à leur taille, et qu'ils encouragent leur fille à entretenir des relations avec d'autres enfants plus grands en taille mais de même âge. Enfin, il faut convaincre les parents de l'utilité d'un traitement hormonal substitutif institué assez tôt afin de permettre un développement pubertaire dans un temps habituel. Ainsi, les fillettes gardent une bonne estime d'elles-mêmes et se sentent socialement à leur place avec des enfants de même âge.

4.2.4.3.3. Difficultés sociales

Les patientes ayant un syndrome de Turner ont plus de mal à vivre séparées de leurs parents, à se marier ou à avoir des relations sexuelles lorsqu'elles atteignent l'âge adulte que des filles normales, et cela semble plus lié à leur petite taille et à leur retard pubertaire qu'à l'anomalie chromosomique elle-même [63]. C'est pourquoi il est important que les parents, tout au long de l'enfance, traitent leur fille en fonction de son âge et non de son aspect, qu'ils l'encouragent à avoir des relations avec des enfants de même âge, et qu'ils accueillent eux-mêmes les amis de leur fille afin d'étudier les comportements des autres enfants de même âge et d'adapter leur propre attitude à l'âge de leur fille.

Enfin, beaucoup de ces jeunes filles se débrouillent très bien à l'école, où tout est structuré, mais ont plus de difficultés lorsque arrive le moment d'établir leur indépendance, où elles doivent organiser elles-mêmes leur vie. Elles n'ont pas les capacités nécessaires à se mouvoir dans le monde du travail. C'est pourquoi il est nécessaire d'inclure dans leurs études des entretiens avec des conseillers d'orientation, ainsi que des formations professionnelles.

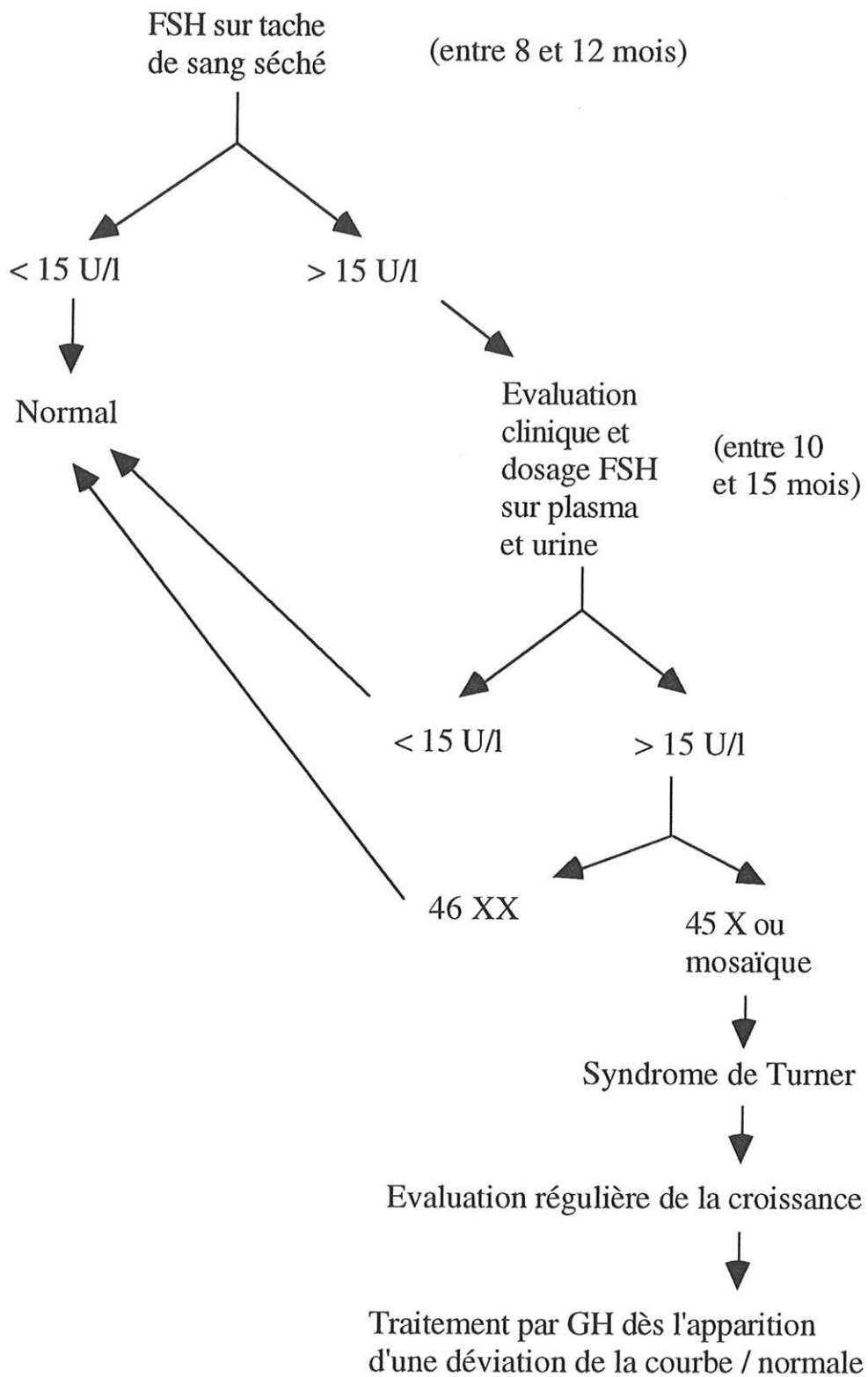
4.3. Intérêt du dépistage

Il s'avère en fait que le diagnostic de syndrome de Turner est encore trop tardif. Or plus la prise en charge est précoce, meilleur est le pronostic.

C'est pourquoi une équipe lyonnaise propose un dépistage systématique à l'âge de 9 mois.

Les résultats de l'étude menée dans la région Rhône-Alpes entre juillet 1993 et mars 1996 [64] montrent qu'il est possible d'effectuer un dépistage systématique précoce du syndrome de Turner par dosage de FSH sur tache de sang séchée à partir d'un kit disponible dans le commerce (Delfia Wallac). En effet, au cours du syndrome de Turner, le taux de FSH est élevé dès les premiers mois de la vie du fait de l'insuffisance ovarienne [65]. Il n'augmente franchement qu'à partir du sixième jour de vie, empêchant ainsi d'effectuer ce dépistage à la maternité en même temps que la recherche d'hypothyroïdie, de phényl-cétonurie et de déficit en 21-hydroxylase au troisième jour de la vie. De plus, avant l'âge de 6 mois, ce test n'est pas spécifique et peut se voir en cas d'hypotrophie et de retard de croissance intra-utérin. Dans l'étude précitée, le dépistage a donc été réalisé au cours

de l'examen systématique du neuvième mois de vie. 5440 tests ont été analysés dans les départements participant à l'étude (Rhône, Ain, Ardèche, Loire). Parmi les 22 cas ayant un taux de FSH ≥ 15 UI/l, après contrôle deux syndromes de Turner non diagnostiqués cliniquement ont été repérés. La première enfant traitée à l'âge de 18 mois alors qu'elle était à -4 DS a atteint après 15 mois de traitement une taille de -1,3 DS. La seconde n'a actuellement ni retard statural, ni signe clinique, et ne nécessite pour l'instant pas de traitement. Un troisième cas est en cours de confirmation. Ces résultats sont très encourageants sur la possibilité d'un dépistage à grande échelle, sachant que la fréquence du syndrome de Turner est de 1/2500 naissances.



**Stratégie pour le dépistage du syndrome de Turner
selon M. David et al. [66]**

V. CONCLUSION

Le syndrome de Turner est une anomalie d'un chromosome sexuel qui entraîne des troubles complexes, nombreux et variés. Grâce aux traitements médicaux actuels de substitution en hormone de croissance et hormones sexuelles, ainsi qu'aux traitements chirurgicaux réparateurs en cas d'anomalie organique grave, les filles et les femmes présentant un syndrome de Turner peuvent mener une vie quasiment normale. Elles peuvent même pour certaines mener une grossesse à terme par les techniques de fécondation in vitro (ou exceptionnellement de façon naturelle).

Mais il importe que l'entourage de ces jeunes filles soit capable de surmonter l'anxiété, le sentiment de culpabilité et la déception que peut apporter l'annonce du diagnostic, afin d'adopter une attitude adaptée tout au long de l'enfance et de l'adolescence. Les parents doivent surveiller de façon rapprochée les progrès scolaires et l'adaptation sociale de leur fille tout en gardant un comportement adapté à son âge.

Pour les aider, des associations sont présentes dans la plupart des pays développés. En France, l'A.G.A.T. (Association des Groupes Amitié Turner), créée à l'initiative d'un groupe de parents, a pour but de :

- regrouper les turnériennes et leurs familles en créant des liens d'amitié et de solidarité ;
- développer l'information, en liaison avec les médecins, sur les traitements susceptibles de résoudre les problèmes posés par le syndrome de Turner : hormone de croissance, œstrogènes, fécondation in vitro ;

- fournir un accompagnement psychologique aux jeunes filles et aux familles concernées ;
- accompagner les turnériennes et leurs familles dans leurs démarches d'adoption et les aider à faire valoir leurs droits auprès des administrations et associations concernées ;
- agir collectivement, d'une manière générale, dans l'intérêt des turnériennes et de leurs familles sur toute question concernant le syndrome de Turner. [67]

C'est avec beaucoup de courage et de ténacité, et grâce à un soutien familial important et adapté, que les jeunes filles présentant un syndrome de Turner pourront mener une vie normale, trouver du travail et fonder une famille.

Deuxième partie

Étude des cas de syndrome de Turner suivis à Limoges au Centre hospitalier universitaire de 1975 à nos jours, dans les services de pédiatrie

Vingt-trois filles ont été diagnostiquées et suivies durant ces vingt-deux années. Aujourd'hui, la plus âgée des patientes a 29 ans, la plus jeune n'a pas encore 2 ans.

Nous les avons classées en deux groupes dans l'ordre chronologique de leur date de naissance. Le premier groupe comprend les fillettes qui n'ont pas pu bénéficier du traitement par l'hormone de croissance ; elles sont au nombre de huit. Le deuxième groupe est composé de toutes les patientes qui ont bénéficié, bénéficient ou vont bénéficier de ce traitement ; elles sont quinze.

Nous décrirons d'abord chaque cas clinique en fonction des dossiers du centre hospitalier, puis nous discuterons des progrès de la prise en charge et des bienfaits apportés par le traitement d'hormones de croissance.

I. PRÉSENTATION DES CAS CLINIQUES

Nous avons réalisé pour chaque patiente sa courbe de croissance sur la courbe des syndromes de Turner non traités d'après Sempé [14], données récentes datant de 1996. La taille est notée en percentile (%). (Voir pp.80–81 premier groupe et pp.111–115 second groupe.)

Les courbes des patientes étaient pour la plupart réalisées sur la courbe standard des gens normaux et la taille était mesurée en déviations standard (DS).

L'âge osseux a été noté d'après Greulich et Pyle [61]. La puberté est cotée selon Tanner.

L'étude étant rétrospective, certaines données sont incomplètes.

1.1. Premier groupe

Ce groupe est composé des patientes qui, nées trop tôt ou diagnostiquées trop tard, n'ont pas eu la possibilité de bénéficier d'un traitement par GH car elles ne présentaient pas les critères requis pour rentrer dans les protocoles de traitement en vigueur à ce moment-là. Les possibilités thérapeutiques étant nulles pour ces fillettes, les dossiers sont moins complets que ceux du second groupe.

1.1.1. Cas n° 1 : C. B., née le 11/10/67

Âge de diagnostic :

9 ans 5 mois.

Cause de diagnostic :

Retard de taille (108 cm) supérieur à -4 DS ; inférieur à 10% (courbes des syndromes de Turner non traités d'après Sempé).

Morphotype :

Peu marqué. Seul un aspect en trident des cheveux sur la nuque est noté.

Caryotype :

Atypique, avec deux anomalies chromosomiques : 46,X iXq et translocation 13-14.

Anomalies associées :

- Antécédent de maladie cœliaque fruste.
- Hypoacousie droite de 40dB sur séquelle d'otite.
- Strabisme et hypermétropie.

Radiographies :

genoux et crâne normaux.

Âge osseux (AO) :

retardé

- 8 ans 10 mois à 9 ans 5 mois d'âge chronologique (AC).
- 13 ans 6 mois à 16 ans 10 mois d'AC.

Taille des parents :

- Père 164 cm.
- Mère 150 cm.
- Taille cible 151 cm.

Puberté :

À 16 ans et demi, la patiente n'est toujours pas pubère. L'échographie pelvienne montre un petit utérus (hauteur 41 mm col compris), avec deux ovaires petits (9 et 12 mm).

Traitement :

À 16 ans et demi Ethynil-Estradiol*, puis plus tard Norlutén*.

Développement psychomoteur :

Débilité légère (difficulté de langage et de lecture).

Taille finale :

À 18 ans 8 mois, dernier examen recensé, elle mesure 129,5 cm pour 34,600 kg. Remarque : cette taille correspond à sa taille projetée à 9 ans et demi sur la courbe de croissance des syndromes de Turner non traités d'après Sempé.

1.1.2. Cas n° 2 : S. G., née le 7/8/71

Âge de diagnostic :

11 ans 2 mois.

Cause de diagnostic :

Retard de taille (127 cm) égal à -2,5 DS ; entre 75 et 90%.

Morphotype :

Absence d'éléments dans le dossier.

Caryotype :

Mosaïque 45,X / 46,XX.

Anomalies associées :

Déficit auditif de 50% bilatéral ayant nécessité une intervention pour pose de drains transtympaniques vers l'âge de 11 ans, renouvelée un an plus tard.

Biologie :

- Pas de déficit en GH.
- Pas d'anomalie thyroïdienne.

Âge osseux :

12 ans à 12 ans 6 mois d'AC.

Taille des parents :

- Père 171 cm.
- Mère 156 cm.
- Taille cible 157,5 cm.

Puberté :

À l'âge de 13 ans 8 mois, alors que sa puberté est cotée A₁S₂P₂, la patiente présente des règles spontanées.

Traitement : aucun.

Développement psychomoteur :

Entrée en classe de 6ème à l'âge de 13 ans mais suit bien.

Dernière taille recensée :

À 13 ans 8 mois, 139 cm pour 43 kg.

La croissance suit la courbe de croissance des turnériennes d'après Sempé, un peu au-dessus des 75%.

1.1.3. Cas n° 3 : N. T., née le 18/12/71

Ce dossier est très incomplet. Les seuls éléments notés sont :

- la date du diagnostic en février 1977 (sur quels éléments ?) ;
- la taille finale à 20 ans 6 mois, qui est de 138 cm (-4 DS).

*1.1.4. Cas n° 4 : C. D., née le 15/1/74***Âge de diagnostic :**

15 ans 4 mois

Cause de diagnostic :

Bilan d'obésité (75,400 kg) avec retard de taille (138 cm, -4 DS, 75%).

Morphotype :

Peu marqué hormis le retard de taille.

Radiographies :

Très évocatrices du syndrome de Turner :

- Hernies de Schmorl étagées dorsales et lombaires.
- Aspect en enclume des plateaux tibiaux internes.
- Brachymétacarpie prédominant au IVème.
- Brachymétatarsie du IVème.

Âge osseux :

15 ans à 15 ans 4 mois d'AC.

Caryotype :

45,X, réalisé à la suite du bilan radiologique.

Anomalies associées :

- Hypercholestérolémie à 5,5 mmol/l, dont le régime n'abaissera pas le taux.
- Hypertension artérielle importante traitée par trithérapie : Aténold (Ténormine*) et Amiloride + Hydrochlorothiazide (Modurétic*).

Puberté :

Au moment du diagnostic elle est cotée A₁S₃P₃ mais l'utérus est impubère à l'échographie (non mesuré) et l'ovaire gauche est petit, tandis que le droit n'est pas vu.

Traitement :

À 18 ans, la patiente prend un traitement œstroprogestatif : Triminulet*, changé en Diane 35* puis Cycléane 20* en raison de l'hypertriglycéridémie.

Développement psychomoteur :

Retard scolaire : niveau 3ème à 16 ans.

Dernière taille recensée :

À 18 ans et demi, 139,5 cm (très légèrement inférieure à sa projection sur la courbe des turnériennes d'après Sempé).

1.1.5. Cas n° 5 : S. D., née le 9/9/75

Âge de diagnostic : naissance.

Cause de diagnostic :

Retard de croissance intra-utérin (RCIU) : 2000 g, 42 cm, périmètre crânien de 31 cm. Grossesse normale à terme (39 semaines). Pas de réanimation néonatale.

Morphotype :

- Membres courts.
- Mamelons écartés.

Caryotype :

Mosaïque 45,X / 46,X iXq.

Malformations associées :

- Cardiopathie complexe avec dextrorotation et coarctation de l'aorte découverte au 11ème jour de vie sur polypnée, cyanose, pâleur et tachycardie. Bien jugulée sous traitement digitalo-diurétique. Opérée avec succès à l'âge de 6 ans.
- « Rein en fer à cheval » avec stase pyélocalicielle responsable d'infections urinaires.

Anomalie intercurrente :

Intolérance aux protéines du lait de vache.

Taille des parents :

- Père 170 cm.
- Mère 168 cm.
- Taille cible 163 cm.

Puberté :

Pas de puberté spontanée.

Traitement :

À 13 ans reçoit un traitement de stéroïde anabolisant (Nilevar*, 1 cp 20j/mois) puis à 15 ans un traitement féminisant (Progynova*, puis Ethynil-Estradiol*, puis Duphaston*).

Développement psychomoteur :

Normal.

Dernière taille recensée :

À 19 ans et demi, 142 cm pour 66,200 kg, ce qui correspond à sa taille projetée entre 6 et 11 ans sur la courbe des syndromes de Turner d'après Sempé un peu en dessous des 75%. Remarque : pas de gain de taille obtenu par Nilevar*.

*1.1.6. Cas n° 6 : C. C., née le 25/9/75***Âge de diagnostic :**

11 ans 2 mois.

Cause de diagnostic :

Bilan de retard scolaire associé à un retard de taille : 130 cm, -2 DS, 90%.

Morphotype :

- Cubitus valgus.
- Écartement mamelonnaire.

Caryotype :

Atypique 46,X Xq+ : matériel supplémentaire sur le bras long du chromosome X.

Anomalie associée :

Diminution de l'acuité visuelle.

Âge osseux :

8 ans 10 mois à 11 ans 3 mois d'AC.

Développement psychomoteur :

Déficiência mentale marquée développée dans un contexte familial difficile.

Taille finale :

À 20 ans, 151,5 cm (pour un poids de 44,800 kg) légèrement supérieure à la taille projetée à 11 ans sur la courbe des syndromes de Turner selon Sempé (> 97%).

*1.1.7. Cas n° 7 : S. C., née le 24/2/76***Âge de diagnostic :**

12 ans 5 mois.

Cause de diagnostic :

Bilan de petite taille remarquée au cours d'une hospitalisation pour intervention O.R.L. : 128 cm (-4 DS), soit -4 DS, entre 50 et 75%.

Morphotype :

- Thorax bombé.
- Mamelons écartés.
- Pterigium colli.

Caryotype :

45X.

Anomalies associées :

- Scoliose
- Coarctation serrée de l'aorte, opérée à 12 ans 8 mois avec succès.

Âge osseux :

11 ans à 12 ans 5 mois d'AC.

Biologie :

Tests de stimulation de GH : résultats dissociés fin 1988.

- Arginine-insuline : pic à 7,7 ng/ml à T30.
- Glucagon-Bétaxolol : pic à 18 ng/ml à T120.

Un nouveau test est demandé par France Hypophyse début 1989.

- Clonidine-Bétaxolol : pic à 15 ng/ml à T180.

L'absence de déficit en GH ne permet pas l'obtention du traitement en 1989.

Traitement :

La patiente a reçu pendant 6 mois une hormonothérapie de GH offerte gracieusement par un laboratoire en attendant la réponse, malheureusement négative, de France Hypophyse.

Dernière taille recensée :

À 13 ans 1 mois, 133 cm (75%).

1.1.8. Cas n° 8 : Ch. C., née le 18/4/77

Âge de diagnostic :

5 ans.

Cause de diagnostic :

Bilan de retard psychomoteur.

Morphotype :

- Dysmorphies au niveau des oreilles.
- Mamelons écartés.
- Implantation basse des cheveux sur la nuque.

D'autre part, la maman signale que sa fille était « enflée » à la naissance.

Caryotype :

45,X.

À l'âge de 11 ans 4 mois, hospitalisation pour bilan.

Taille :

125 cm, soit -3 DS, entre 50 et 75%.

Âge osseux :

8 ans 10 mois.

Pas d'anomalie organique

Biologie :

Test de stimulation de GH.

- Arginine : pic à 17 ng/ml à T90.
- Ornicétyl : pic à 18 ng/ml à T45.

Donc pas de déficit en GH.

Traitement et puberté :

- À 11 ans 4 mois un traitement par anabolisant stéroïdien et entrepris : Nilevar* 1 cp/j.

À 11 ans 9 mois d'AC, l'AO est de 9 ans.

À 12 ans 7 mois d'AC, l'AO est de 12 ans.

Le Nilevar* est arrêté.

- À 13 ans 1 mois d'AC, l'AO est de 13 ans. Un traitement par Ethynil-Estradiol* est entrepris (puberté A₁S₁P₂) à demi-dose pendant 3 mois, avant de passer à 1 cp 20 j/mois. Il y a apparition de règles régulières sous traitement.
- Une hypercholestérolémie (2,43 g/l) apparaît, mal jugulée par le régime qui est peu suivi. Un traitement par Lipanthyl* est prescrit mais ne sera pas accepté, la patiente préférant se traiter par homéopathie.
- À 15 ans 1 mois, la puberté est cotée A₁S₃P₄. Un traitement de progestérone est ajouté au traitement œstrogénique : Duphaston 10*, 1 cp de J10 à J20. L'hypercholestérolémie persiste, modérée (2,25 g/l).
- À 15 ans 3 mois, le traitement féminisant est modifié :
Progynova*, 2 mg/j de J1 à J20.
Lutéran*, 5 mg/j de J8 à J20.
- À 16 ans 9 mois, Progynova* est remplacé par Estraderm 50 TTS*, 2 patchs/semaine.
Le cholestérol est toujours élevé, le traitement hypolipémiant toujours refusé.
- À 17 ans 7 mois, Ch. présente une hépatite cytolytique et arrête la substitution hormonale. La patiente ne consulte plus pendant deux ans. Lors de la dernière consultation répertoriée, la patiente a 19 ans. Vu l'importance d'un traitement féminisant pour le maintien de son capital calcique osseux, on lui propose de réaliser a posteriori un bilan étiologique de cette hépatite afin de définir si on peut lui proposer un nouveau traitement.

Taille finale :

À 19 ans 140 cm pour un poids de 48,800 kg. Cette taille correspond à la taille projetée à 11 ans 4 mois sur la courbe des syndromes de Turner non traités selon Sempé.

À noter que la prise de Nilevar* a entraîné une accélération de la vitesse de croissance mais la maturation osseuse plus rapide n'a pas permis un gain de taille finale (cf. courbes pages suivantes).

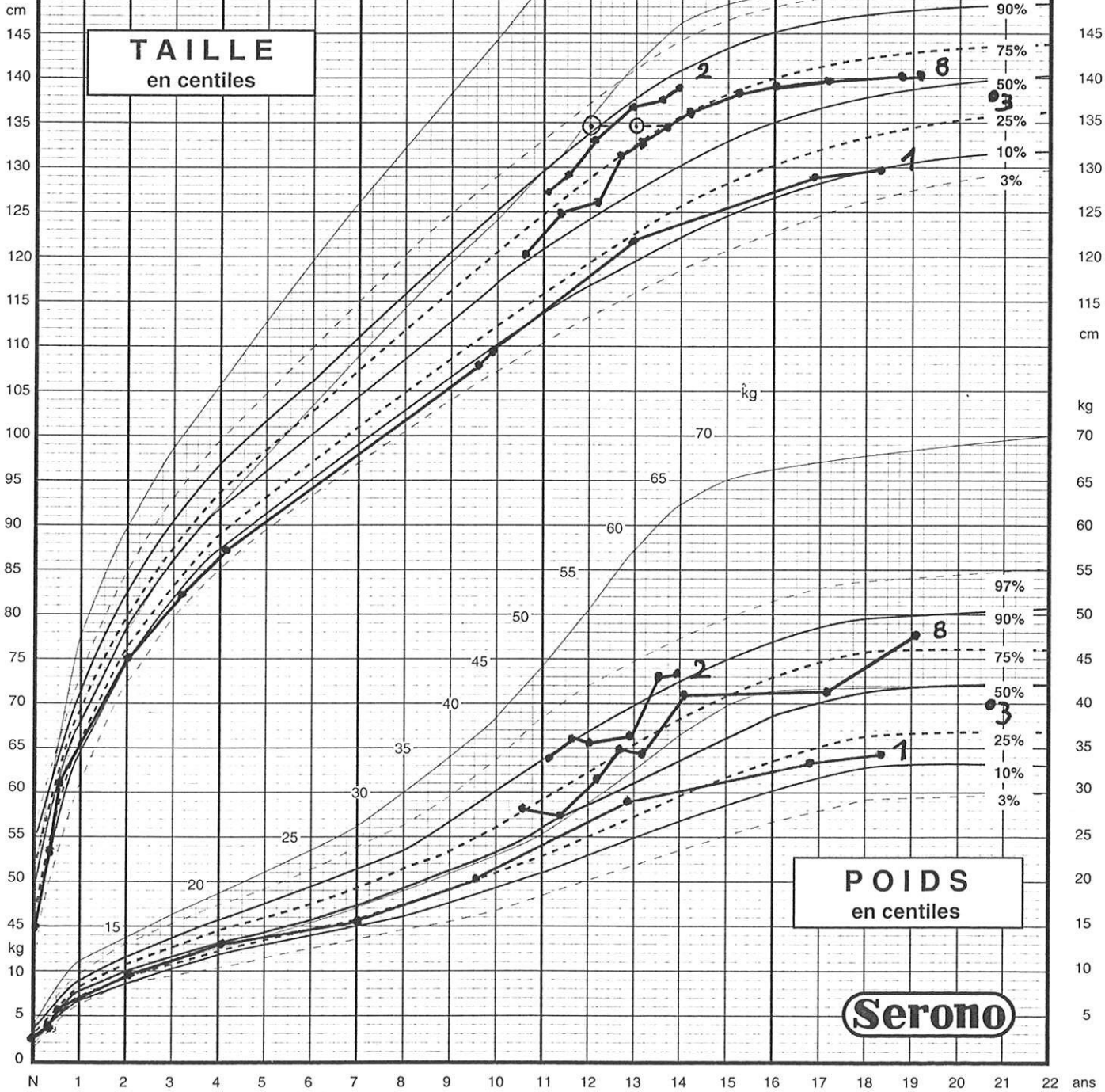
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 ans

Dysgénésies Gonadiques Féminines
Itinéraires staturo-pondéraux ♀
avant traitement
 de la naissance à 22 ans

Courbe de croissance
 des cas numéros
 1 - 2 - 3 - 8

TAILLE
 en centiles

cm
180
175
170
165
160
155
150
145
140
135
130
125
120
115
110
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5



POIDS
 en centiles

Serono

N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 ans
 0 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144 156 168 180 192 204 216 228 240 252 264 mois

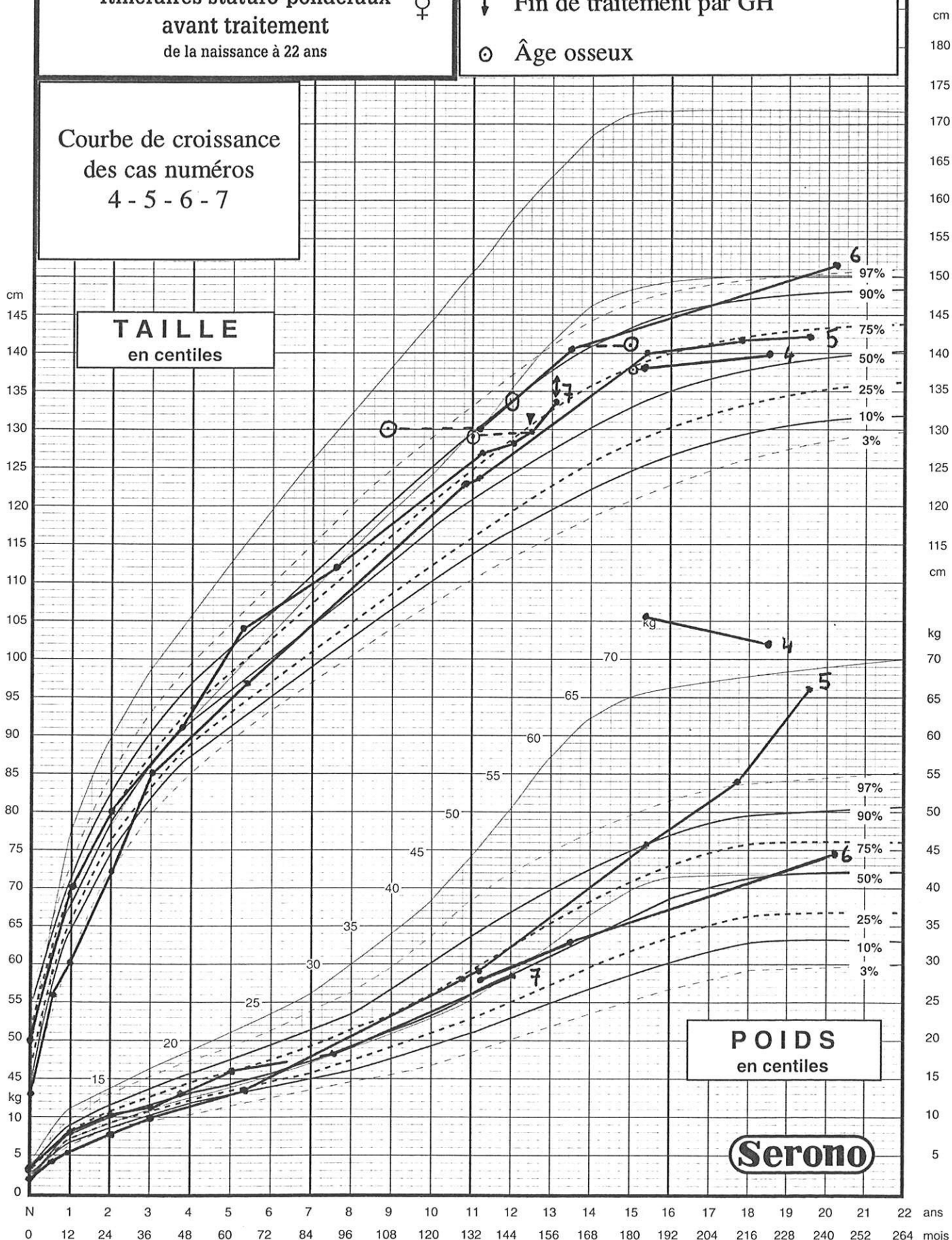
Courbes de croissance dans le syndrome de Turner non traité
 Références françaises de la naissance à 22 ans - A paraître dans "European Journal of Paediatrics"

3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 ans

Dysgénésies Gonadiques Féminines
Itinéraires staturo-pondéraux ♀
avant traitement
 de la naissance à 22 ans

▲ Début de traitement par GH
 ↓ Fin de traitement par GH
 ○ Âge osseux

Courbe de croissance
des cas numéros
4 - 5 - 6 - 7



Courbes de croissance dans le syndrome de Turner non traité
 Références françaises de la naissance à 22 ans - A paraître dans "European Journal of Paediatrics"

1.2. Second groupe

Il est constitué de toutes les filles qui, suivies à partir de 1988, présentent les conditions nécessaires à l'obtention du traitement par GH. Elles sont au nombre de quinze. Parmi elles, certaines sont encore sous traitement. Deux sont sur le point de débiter le traitement alors qu'elles n'ont pas deux ans.

1.2.1. Cas n° 9 : A. K., née le 26/2/75

Histoire de la maladie :

A. est une enfant née à Madagascar de parents malgaches. À la naissance, elle pèse très approximativement 3 kg d'après sa mère mais jusqu'à 5 ans, âge auquel elle vient vivre en France, il n'y a pas trace de données concernant son poids et sa taille. À 5 ans, A. mesure 1 m, soit -2 DS, entre 75 et 90%. Jusqu'à 10 ans, elle se maintient à -2 DS puis il y a aggravation du retard, c'est-à-dire un ralentissement de la croissance, et à 16 ans elle mesure 145,5 cm, soit -3 DS (entre 75 et 90%) pour 47,1 kg (-0,5 DS).

Âge et cause du diagnostic :

C'est à l'âge de 16 ans qu'A. consulte un gynécologue pour absence de règles. Celui-ci l'adresse à un pédiatre.

Morphotype :

La courbe de croissance établit le ralentissement précité. Il existe par ailleurs :

- Une implantation basse des cheveux en arrière dans le cou et sur le front.
- Un rétrognatisme.
- Une scoliose.
- Un écartement mamelonnaire important.

Caryotype :

Mosaïque 45,X / 46,XY avec large majorité de cellules XY.

Biologie :

- NFS, Ionogramme, fonction rénale, calcémie, phosphorémie, transaminases et bilan lipidique normaux
- Sur le plan endocrinien
 - FSH et LH élevés avec 17 bêta œstradiol bas, signe d'ovaires non fonctionnels
 - un déficit complet en hormone de croissance : test Clonidine-Bétaxolol, pic à 3,2 à T0, 1,3 à T60
- Il n'y a pas de trouble du bilan thyroïdien ni glucidique.

Radiologie :

Attitude scoliotique dorso-lombaire sans rotation des corps vertébraux secondaire à une inégalité de longueur des membres inférieurs

Âge osseux :

Par chance l'âge osseux d'A. est nettement inférieur à son âge chronologique, entre 11 et 12 ans, ce qui va lui permettre de bénéficier rapidement d'un traitement par hormone de croissance.

Puberté :

Le développement pubertaire est coté A₂P₂S₁ selon Tanner. L'utérus est impubère mesuré à 35 mm et les ovaires petits mais présents à l'échographie. Il faut envisager d'enlever ces derniers sous cœlioscopie du fait du risque élevé de dégénérescence en gonadoblastome dans les caryotypes avec matériel Y.

Taille des parents :

Les parents d'A. ne sont pas très grands : 160 cm pour le père, 158 cm pour la mère (taille cible 153 cm). A. a cinq frères et sœurs, dont une sœur qui a un an de moins qu'elle et qui mesure à 15 ans 160 cm, et est

réglée depuis l'âge de 12 ans. Il n'y a pas d'antécédents familiaux particuliers.

Traitement :

En mars 1991, alors qu'A. a 16 ans et 2 mois, un traitement par hormone de croissance est débuté à la dose de 0,7 unités/kg/semaine, soit une injection d'une ampoule de 0,1 unité/j, dose qui sera adaptée aux besoins tout au long des 4 ans de traitement.

À 17 ans, elle reçoit en outre de l'Oxandrolone*, à raison de un comprimé du 1er au 20e jour de chaque mois.

Puis le traitement de féminisation est débuté à 17 ans et demi, mais il est interrompu par la patiente quelques mois plus tard du fait de l'apparition trop rapide de menstruations. Une deuxième tentative est bien acceptée quelques mois plus tard.

Une petite hypercholestérolémie apparaît, qui est rapidement normalisée par le régime.

Dès les premiers mois, A. a répondu parfaitement bien au traitement de GH. Sa vitesse de croissance, qui était de 2,5 cm par an avant traitement, passe à 6 cm/an les deux premières années du traitement, 3,5 cm la troisième années et 2 cm la dernière année (cf. courbes).

Taille finale :

Le traitement de GH est arrêté en février 1995. A. a alors 20 ans. Elle a atteint une taille de 160,5 cm, soit 14 cm de plus que sa taille projetée sur la courbe de croissance des turnériennes d'après Sempé à 11 ans.

1.2.2. Cas n° 10 : D. P., née le 2/2/78

Âge et cause du diagnostic

D. est hospitalisée en 1988 à l'âge de 10 ans 10 mois pour bilan de retard staturo-pondéral. Elle a alors un âge osseux à 8 ans 10 mois et mesure 120,5 cm (-3,5 DS, 50%).

Morphotype :

La dysmorphie est très modérée chez D.

Caryotype :

Mosaïque avec 45,X / 46,X + extra chromosome.

Bilans organiques et biologiques :

Pas d'anomalie – en particulier pas de déficit en GH.

Test Glucagon-Bétaxolol : pic à 14 ng/ml.

Arginine-insuline : pic à 16 ng/ml à T30.

Les bilans thyroïdien et glucidique sont normaux.

Traitement :

D. est rapidement incluse dans un protocole d'essai thérapeutique (Sanofi) d'association de GH biosynthétique, 12 UI/sem., et de petite dose d'Ethynil-Estradiol* (2 mcg 6 j. sur 7). Quinze mois plus tard, l'Ethynil-Estradiol* est arrêté en raison d'une maturation osseuse trop importante de l'ensemble des enfants inclus dans ce protocole. L'âge osseux de D. n'a pas augmenté trop vite puisqu'il est de 11 ans à l'âge chronologique de 13 ans 9 mois, ce qui permet à la patiente de poursuivre un traitement de GH en adaptant les doses en fonction de son poids. À 14 ans 7 mois, elle débute un traitement hormonal féminisant substitutif qui entraîne un développement pubertaire jusqu'alors absent. À 15 ans 10 mois, elle présente à l'échographie pelvienne un utérus de dimensions normales (6 cm de haut, 3 cm de

diamètre). Les ovaires sont réduits à deux structures linéaires. Le stade pubertaire selon Tanner est coté A₂P₂S₃.

Taille finale :

Fin décembre 1994, la patiente a 16 ans 6 mois. Le traitement par GH est arrêté. D. mesure alors 147 cm avec un poids de 51 kg. Elle mesure 11 cm de plus que sa taille projetée sur la courbe des syndromes de Turner d'après Sempé à 11 ans avant le début du traitement.

1.2.3. Cas n° 11 : L. L., née le 29/5/79

Âge et cause du diagnostic :

L. présente à la naissance un RCIU (poids 2550 g, taille 44 cm) et une dysmorphie qui font évoquer le diagnostic.

Morphotype :

- Syndrome de Bonnevie-Ullrich.
- Implantation basse des cheveux en trident.
- Exagération de l'écartement mamelonnaire.

Caryotype :

45,X.

Anomalies associées :

- Malrotation des reins sans anomalie de sécrétion.
- Intolérance au gluten découverte à l'âge de 9 mois ; régime pas toujours bien suivi dans l'enfance.

Évolution de la taille avant et pendant le traitement du retard statural :

La courbe staturale de L. met en évidence, dès 9 mois, une cassure qui s'accroît à l'âge de 8 ans.

- À 1 an : -1 DS, 50%.
- À 3 ans : -2,5 DS, 35%.

- À 8 ans : -3 DS, 50%.
- À 9 ans : -3,5 DS, 35%.

À 9 ans et demi, la patiente est hospitalisée pour bilan :

- Elle présente un test de stimulation de TSH par TRH bas et bénéficie pendant 11 mois d'un traitement de Lévothyrox* 50 : 1 cp/jour.
- Deux tests de stimulation de GH montrent un déficit (pics à 8,6 et 5,9 ng/ml), ce qui lui permet de bénéficier d'un traitement de GH dès l'âge de 9 ans 9 mois.

À 11 ans 10 mois un stéroïde anabolisant est ajouté (Nilevar* 1 cp 15 j/mois , remplacé de 12 ans 6 mois à 13 ans 3 mois par de l'Oxandrolone* : 1 cp 20 j/mois).

- L'âge osseux est de 8 ans à 9 ans 11 mois d'AC, et de 8 ans 10 mois à 11 ans d'AC. Il reste retardé puisqu'il est de 11 ans à l'AC de 13 ans 3 mois, à l'arrêt des stéroïdes anabolisants. Ceci permet à la patiente de bénéficier du traitement de GH jusqu'à l'AC de 17 ans 7 mois. Elle atteint alors une taille de 146,5 cm, soit 10 cm de plus que sa taille projetée avant traitement sur la courbe de croissance des turnériennes d'après Sempé.

Puberté :

À 13 ans 8 mois, la puberté est cotée A₁P₂S₁. Un traitement d'Ethinyl-Estradiol* est entrepris à demi-dose pendant 6 mois, puis la dose est augmentée et du Duphaston* est ajouté.

À 17 ans 4 mois, la puberté est cotée A₂P₄S₃. L'utérus mesure 40 mm à l'échographie. Les ovaires sont très petits, difficilement mesurables.

Développement psychomoteur :

À 7 ans, L. est scolarisée en maternelle supérieure. À 11 ans, elle va à l'institut médico-pédagogique mais elle est souvent absente et ne suit pas très bien les cours.

1.2.4. Cas n° 12 : R. C., née le 19/9/81

Âge de diagnostic :

10 ans.

Causes de diagnostic :

Retard statural : 128 cm, soit -1,8 DS, 85%.

Morphotype :

Normal. On note simplement une quantité importante de nævi cutanés. (Deux d'entre eux évolueront sous traitement de GH et seront enlevés. L'analyse ne révélera pas de signe de malignité.)

Caryotype :

Mosaïque 45,X / 46,XX.

Biologie :

TSH augmentée à 8,1 μ U/ml mais test au TRH normal.

Déficit en GH

Test Arginine-Insuline : pic à 1 ng/ml à T120.

Clonidine-Bétaxolol : pic à 6,1 ng/ml à T120.

L-Dopa : pic à 1,1 ng/ml à T30.

Âge osseux :

10 ans 6 mois pour un AC de 10 ans.

Les mesures suivantes montreront toujours un âge osseux supérieur de 3 à 6 mois à l'âge chronologique, ce qui n'est pas classique dans le syndrome de Turner, où l'AO est en général retardé.

Taille des parents :

- Père 170 cm.
- Mère 157 cm.
- Taille cible 157,5 cm

Évolution de la taille avant et après le traitement :

La réalisation de la courbe staturale montre une croissance entre la moyenne et -1 DS jusqu'à l'âge de 4 ans, puis une nette cassure à l'âge de 4 ans et une croissance régulière sur -1,8 DS de 5 ans à 10 ans (suit la courbe des 90% d'après Sempé).

La patiente débute un traitement par GH à 10 ans 7 mois, auquel est ajouté un an plus tard de l'Oxandrolone* (1 cp 20 j/mois) pendant 3 mois. Dès le début du traitement, on note une nette amélioration de la vitesse de croissance avec un rattrapage statural. À l'âge de 12 ans 1 mois, dernière consultation au C.H.U. de Limoges, elle a dépassé le 97ème percentile des courbes des syndromes de Turner non traités d'après Sempé.

R. est ensuite suivie à l'hôpital Armand Troussaud à Paris, qui a bien voulu nous communiquer les éléments suivants : le traitement de GH a été arrêté le 4 janvier 1996 alors que la patiente était âgée de 14 ans 4 mois ; elle mesurait alors 150,5 cm. Un an après l'arrêt du traitement, lors de la dernière consultation, elle mesurait 151,8 cm, soit 8 cm de plus que sa courbe projetée avant traitement sur la courbe des syndromes de Turner non traités selon Sempé.

Puberté :

À 10 ans 7 mois (début du traitement de GH), la puberté de la patiente est absente : A₁P₁S₁ selon Tanner. Un an plus tard, elle débute spontanément : A₁P₂S_{2/3}. Une échographie pelvienne montre un utérus de taille encore infantile et deux ovaires petits.

En mars 1995, alors que la patiente est âgée de 13 ans 6 mois, apparaissent des règles spontanées. Un test au LH-RH ne montre pas d'anomalie de sécrétion de FSH. Une échographie pelvienne est effectuée, qui montre un bon développement pubertaire.

En janvier 1997, alors que R. a 15 ans 4 mois, la LH est à 25 mU/ml, la FSH à 5,7 mU/ml et l'œstradiol à 146 pg/ml. Ses ovaires sont fonctionnels. Les règles sont toujours présentes de façon irrégulière, avec des cycles variant de 17 à 34 jours.

Développement psychomoteur :

Normal : à l'âge de 10 ans, au moment du diagnostic, R. est en CM2 et suit normalement à l'école.

1.2.5. Cas n° 13 : V. C., née le 23/11/81

Âge de diagnostic :

11 ans et demi.

Cause de diagnostic :

Déficit statural (115,5 cm, soit -4 DS, 10%) et syndrome dysmorphique.

Morphotype :

Cette petite fille est née avec une fente palatine ; elle présente de grandes oreilles décollées, un front haut , une petite bouche, des fentes palpébrales légèrement obliques en bas et en dehors, une implantation basse des cheveux et des mamelons écartés.

Caryotype :

Mosaïque 45,X / 46,X isoXq.

Anomalies associées :

- Au moment du diagnostic, V. a déjà de lourds antécédents O.R.L. avec une surdité mixte au niveau de l'oreille droite évoluant entre

20 et 35 dB, ainsi qu'une surdité de transmission au niveau de l'oreille gauche de 10 à 30 dB. Elle a bénéficié de plusieurs interventions O.R.L. pour pose de diabolos et ablation des végétations. Elle sera opérée par la suite d'un cholestéatome à gauche, mais une malformation de l'oreille moyenne avec procidence cérébelleuse empêchera l'ablation complète. Elle bénéficiera de prothèses auditives à 12 ans.

- Hypertension artérielle modérée qui est à surveiller dans un contexte d'obésité.
- Plusieurs nævi dont un est enlevé au niveau de la joue. L'analyse ne montre aucun signe de malignité.

Biologie :

Il existe un déficit en hormone de croissance sur un test de stimulation (test à l'Ornicétyl : pic à 4,7 ng/ml). La fonction thyroïdienne est normale, mais avec présence d'anticorps anti-thyroïdiens, anti-microsomes et anti-thyréoglobuline.

Radiographies :

Les radiographies osseuses montrent un occiput plat sur le crâne, un aspect en enclume des plateaux tibiaux et une décalcification généralisée.

Âge osseux :

7 ans 10 mois pour 11 ans 6 mois d'âge chronologique.

Taille des parents :

- Père 163 cm.
- Mère 152 cm.
- Taille cible 151,5 cm.

Évolution de la taille avant et pendant le traitement :

Au moment du diagnostic, la patiente présente un retard statural important de -4 DS, 10% (115,5 cm), qui a débuté à l'âge de 1 an et s'est aggravé vers l'âge de 5-6 ans , et qui s'accompagne d'une surcharge pondérale (28,800 kg soit -2 DS, 50%).

En février 1994, à l'âge de 13 ans 3 mois, la taille est à -5 DS, 10%. V. débute un traitement de GH. La courbe de croissance, qui était alors en constante inflexion, se redresse jusqu'à -3,8 DS lors de la dernière mesure. Sur la courbe des syndromes de Turner non traités d'après Sempé, elle passe du 10ème au 75ème percentile.

À 15 ans 3 mois, la dernière taille recensée est de 140 cm, soit 15 cm de plus que sa taille projetée sur la courbe des syndromes de Turner non traités d'après Sempé en début de traitement.

Puberté :

Au moment du diagnostic, à 11 ans et demi, la puberté est absente (A₁P₁S₁). À l'échographie, on voit un utérus de petite taille mais pas d'ovaire.

Il n'y a aucune demande de la part de la patiente et à 14 ans et demi on débute une féminisation par Estrogel* (demi-réglette 3 jours/semaine) qui sera augmentée progressivement jusqu'à la dose d'une réglette 7 jours/7. Sous traitement hormonal substitutif, les signes pubertaires apparaissent : à 15 ans 3 mois, la puberté est cotée A₁P₃S₂. À l'échographie, l'utérus est de taille normale, pubère. Les ovaires ne sont pas vus.

Développement psychomoteur :

V. présente un retard scolaire important, qui a été remarqué dès la maternelle. Deux éléments en dehors du syndrome de Turner lui-même sont intéressants à noter :

- La patiente présente une surdité non appareillée jusqu'à 12 ans, ce qui a certainement contribué au mauvais éveil de cet enfant.
- V. fait partie d'une famille défavorisée et les sept frères et sœurs de la patiente ont tous un retard scolaire plus ou moins marqué et sont en classe de perfectionnement.

Le syndrome de Turner ne peut pas être mis en cause totalement dans cette déficience intellectuelle.

1.2.6. Cas n° 14 : N. D., née le 13/6/82

Âge du diagnostic :

11 ans 9 mois.

Cause du diagnostic :

Déficit statural.

Morphotype :

- Nombreux nævi.
- Cheveux implantés en trident sur le cou.

Caryotype :

Mosaïque 45,X / 46,X isoXq / 47,XX isoXq.

Anomalies associées :

Bicuspidie de la valve aortique peu sténosante, sans retentissement.

Biologie :

- T4 normale à 95 pg/ml mais TSH légèrement augmentée à 5 µU/ml.
- Dyslipidémie mixte qui sera normalisée par le régime.
- Tests de stimulation de GH :
 - L-Dopa : pic à 8,6 ng/ml à T15.
 - Clonidine-Bétaxolol : pic à 10 ng/ml à T60.
 - Glucagon-Bétaxolol : pic à 32 ng/ml à T120.

Âge osseux :

10 ans à 11 ans 9 mois d'AC.

Taille des parents :

- Père 170 cm.
- Mère 168 cm.
- Taille cible 163 cm.
- Une grand-mère maternelle petite (150 cm) par puberté précoce.

Évolution de la taille :

N. est née au terme d'une grossesse normale de 38 semaines d'aménorrhée. Elle présente un RCIU : 2370 g pour 44 cm et PC 32 cm. Il n'y a pas de réanimation néonatale (Apgar à 10). Aucune cause n'est retrouvée à ce retard de croissance intra-utérin qui est compensé en 1 an, SD moyenne, 90%.

Puis la courbe de croissance montre une cassure dès 2 ans de la moyenne, 90%, jusqu'à -3,5 DS, 65%, à 11 ans 9 mois.

À 12 ans, N. débute un traitement par GH. La courbe se redresse.

Sa dernière taille recensée à 14 ans et 3 mois est de 143 cm (-3 DS, > 90%) pour 40,200 kg, soit 8 cm de plus que sa taille projetée avant traitement sur la courbe des syndromes de Turner non traités d'après Sempé. Le dernier âge osseux fait à 13 ans 10 mois est de 11 ans, ce qui permet à N. de poursuivre le traitement.

Puberté :

Au moment du diagnostic, N. a 11 ans 9 mois et sa puberté débute spontanément. Elle est cotée A₂P₂S₂ selon Tanner. Les deux ovaires sont présents à l'échographie, petits, et l'utérus est pubère, mesuré à 44 mm.

La FSH est très élevée : 30 mU/ml.

La LH est basse, à 0,45 mU/ml.

Les béta œstradiols sont < 20 pg/ml, impubères.

Durant la première année de traitement de GH, la puberté se développe très peu. Puis apparaît une évolution et deux ans après le début du traitement la cotation selon Tanner est A₂P₄S₃, tandis que l'échographie pelvienne montre un utérus bien développé à 65 mm. En novembre 1996, des règles spontanées apparaissent.

Chez cette patiente, la puberté, qui avait débuté avant traitement de GH, s'est bien poursuivi sous traitement.

1.2.7. Cas n° 15 : A. P., née le 8/8/82

Âge de diagnostic :

À la naissance.

Cause de diagnostic :

Dysmorphie et petite taille à la naissance, après une grossesse normale de 40 semaines d'aménorrhée.

Morphotype :

- Syndrome de Bonnevie-Ullrich à la naissance.
- Cou palmé.

Caryotype :

45X.

Anomalies associées :

Cœur : à 4 ans, une échographie montre un retour veineux pulmonaire à droite sans retentissement hémodynamique, et une maladie aortique valvulaire asymptomatique.

À 8 ans, une deuxième échographie cardiaque ne montre plus aucune anomalie.

Biologie :

À 7 ans 8 mois, lors du bilan pré-thérapeutique, il n'y a pas de déficit en GH selon les critères de France Hypophyse.

Test à la L-Dopa : pic à 8 ng/ml.

Test à l'Ornicétyl : pic à 14 ng/ml.

Âge osseux :

À 7 ans 8 mois, il est identique à l'AC, et il le restera.

Taille des parents :

- Père 180 cm.
- Mère 160 cm.
- Taille cible 163 cm.

Évolution de la taille :

La patiente est née avec un RCIU modéré : 2840 g, 46,5 cm.

À 4 ans 6 mois, elle est sur la moyenne des courbes standard, 90% des courbes des turnériennes d'après Sempé, et une cassure débute.

À 7 ans 8 mois, sa taille est de 112 cm soit -2 DS, 80%, pour un poids de 21 kg. Huit mois plus tard, un traitement de GH est mis en route ; il sera poursuivi pendant 6 ans.

À l'âge de 14 ans 4 mois, la taille de la patiente en fin de traitement de GH est de 141,5 cm, -3,2 DS, > 97%, soit seulement 5 cm de plus que sa taille projetée sur la courbe d'après Sempé en début de traitement.

Puberté

A. ne présente pas de puberté spontanée malgré des ovaires présents à l'échographie.

À l'âge de 11 ans 10 mois, elle reçoit un traitement féminisant œstrogénique par Ethynil-Estradiol* à dose progressivement

croissante, auquel est ajouté un progestatif (Duphaston 10*) à l'âge de 12 ans 4 mois.

La puberté se développe correctement et lors de la dernière consultation elle est cotée A₂P₄S₄ avec un utérus bien développé à l'échographie, 63 mm. Les hémorragies de privation sont régulières. On propose à la patiente une pilule Climène* afin de simplifier le traitement qu'elle a quelques difficultés à suivre correctement.

1.2.8. Cas n° 16 : A.-S. M., née le 2/2/78

Âge de diagnostic :

6 ans 2 mois.

Cause de diagnostic :

Retard statural.

Morphotype :

- Poignet court, trapu et élargi.
- Écartement mamelonnaire.

Caryotype :

46,X isoXq.

Anomalies associées :

À la naissance elle ne présente que deux vaisseaux au cordon mais l'échographie rénale effectuée est normale.

Biologie :

Déficit en GH.

Pic au cours des deux épreuves de stimulation au Clonidine-Bétaxolol :
5,6 mg/ml à T80 puis 9,3 mg/ml à T150.

Taille des parents :

- Père 178 cm.
- Mère 158 cm.
- Taille cible 162 cm.

Évolution de la taille :

A. est née au terme d'une grossesse normale de 39 semaines d'aménorrhée avec un léger RCIU : 2880 g pour 46,5 cm et un périmètre crânien de 42,5 cm.

La courbe de croissance est régulière sur -2 DS, 50%, jusqu'à l'âge de 3 ans, puis survient une cassure qui s'accroît à 6 ans.

À 7 ans 3 mois, âge de début du traitement par GH, elle mesure 104 cm, un peu en dessous de 50%. Sa courbe se redresse sous traitement.

À 11 ans 5 mois, dernière taille recensée, elle mesure 128 cm (-3 DS, supérieure à 75%), soit 8 cm de plus que sa taille projetée sur la courbe des syndromes de Turner non traités d'après Sempé avant traitement.

Puberté :

La dernière consultation ne note aucun signe de développement pubertaire.

1.2.9. Cas n° 17 : O. P., née le 1/10/85

Âge de diagnostic :

4 ans.

Causes du diagnostic :

Retard statural.

Morphotype :

Normal.

Caryotype :

45,X.

Anomalies associées :

Aucune.

Biologie :

Pas de déficit en GH.

Test à l'Ornicétyl : pic à 14 ng/ml.

Âge osseux :

Retardé.

- 2 ans 6 mois à l'AC de 4 ans 8 mois.
- 3 ans à l'AC de 6 ans 6 mois.
- 6 ans à l'AC de 7 ans 8 mois.
- 6 ans 10 mois à l'AC de 8 ans.
- 7 ans 10 mois à l'AC de 9 ans 6 mois.
- 10 ans à l'AC de 10 ans 7 mois.

Taille des parents :

- Père 167 cm.
- Mère 156 cm.
- Taille cible 155,5 cm.
- Par ailleurs la grand-mère maternelle est petite (148 cm), ainsi que la sœur de la mère (145 cm).

Évolution de la taille avant et pendant le traitement :

À la naissance déjà, O. présente un RCIU : elle naît au terme d'une grossesse normale de 39 semaines avec une taille de 45 cm pour un poids de 2640 g. Elle ne rattrape pas le retard statural et se maintient entre les courbes -2 et -3 DS des croissances somatiques normales, 25% sur la courbe des turnériennes. Dès 2 ans, on note une cassure de

la courbe qui, à 3 ans, se trouve à -3 DS, 10%, et à 4 ans à -3,5 DS, 3%.

O. n'a pas de déficit en hormone de croissance. Heureusement, au début 1990, de nouvelles dispositions sont prises par le ministère de la Santé, qui autorise le traitement par l'hormone de croissance de tous les enfants atteints du syndrome de Turner. À l'âge de 4 ans 8 mois, alors que la taille d'O. est au plus bas sur la courbe standard (presque -4 DS, 3%), elle débute un traitement par GH dont les doses sont augmentées régulièrement en fonction de son poids. La réponse ne semble pas bonne. En effet, sur la courbe de taille standard qui est alors utilisée, la courbe de la petite O. semble continuer sa descente. Lors de la dernière mesure, à l'âge de 11 ans, elle atteint -4 DS, ce qui fait dire que le résultat de ce traitement est médiocre – probablement la conséquence de la petite taille familiale.

Cependant, si l'on reporte la courbe d'O. sur la courbe de croissance dans le syndrome de Turner non traité selon Sempé, on constate que le traitement a été efficace car la courbe est passée de 3% avant traitement à plus de 25% six ans après le début du traitement, soit un gain de 7 cm par rapport à la taille projetée sur la courbe d'après Sempé.

1.2.10. Cas n° 18 : A. B., née le 6/4/86

Âge de diagnostic :

8 ans 8 mois.

Cause de diagnostic :

Dysmorphie globale.

Morphotype :

- Membres petits et trapus.
- Implantation basse des cheveux.
- Thorax excavatum avec mamelons écartés.

Caryotype :

45,X.

Anomalies associées :

- Infections O.R.L. à répétition sur terrain allergique. Tympanoplastie vers l'âge de 9 ans.
- Douleurs de la hanche gauche.

Biologie :

- Pas de déficit en GH : pic à 25 ng/ml lors du test de stimulation à l'Ornicétyl.
- Hémoglobine glycosylée un peu élevée (mesure non retrouvée dans le dossier), à surveiller d'autant qu'il existe un antécédent familial de diabète.

Radiographies du squelette :

- Hypertrophie des condyles fémoraux internes et aplatissement en regard des plateaux tibiaux.
- Au niveau des mains, on remarque un aspect trapu du 1er métacarpien et raccourcissement des 4e et 5e.
- Il existe une coudure anormale des deux cubitus.
- L'aspect général des os longs est court et trapu.

Âge osseux :

En rapport avec l'âge chronologique.

Taille des parents :

- Père 185 cm.
- Mère 165 cm.

- Taille cible : 169 cm.
- D'autre part, d'après les parents, l'une des grand-mères serait naine (taille non spécifiée) mais l'origine de ce nanisme n'est pas connue.

Évolution de la taille :

La courbe de croissance suit la moyenne des courbes standard jusqu'à deux ans (90 à 97% d'après Sempé), puis apparaît une cassure modérée et à 8 ans 8 mois elle est à -1 DS, 97%.

Bien que le retard de taille soit modéré, un traitement par GH est débuté. La courbe se redresse.

A. poursuit actuellement son traitement de GH. Les dernières mesures à 10 ans 9 mois sont une taille de 138,5 cm (-0,1 DS), bien au-delà du 97ème percentile d'après Sempé, pour un poids de 36 kg, soit 6 cm de plus que sa taille projetée avant traitement sur la courbe des syndromes de Turner non traités d'après Sempé.

Puberté :

À 10 ans 9 mois, il n'y a pas de puberté débutante (A₁P₁S₁). À l'échographie pelvienne, l'utérus est normal impubère (23 mm), les ovaires ne sont pas vus.

Développement psychomoteur :

A. suit une scolarité normale.

1.2.11. Cas n° 19 : C. G., née le 20/9/86

Âge de diagnostic :

Naissance.

Cause de diagnostic :

Syndrome dysmorphique.

Morphotype :

- Œdème des pieds.

- Cubitus valgus.
- Écartement mamelonnaire.
- Nombreux nævi cutanés, dont un qui semble évoluer au niveau du flanc gauche – à surveiller.

Caryotype :

45,X.

Anomalies organiques :

Aucune si ce n'est une douleur inflammatoire des genoux spontanément résolutive à 6 ans.

Biologie :

Pas de déficit en GH. Test à l'Ornicétyl : pic à 16 ng/ml à T45.

Âge osseux :

- 3 ans 6 mois en début de traitement, à 5 ans 8 mois d'AC.
- 9 ans à 9 ans 6 mois d'AC.

Taille des parents :

- Père 192 cm.
- Mère 164 cm.
- Taille cible 172 cm.

Évolution de la taille :

C. est née prématurément à 35 semaines d'aménorrhée. Elle présente un RCIU, avec un poids à 2000 g pour 41,5 cm, Apgar à 10.

À 5 ans 8 mois, alors que sa courbe de croissance suit la courbe des -1,5 à -2 DS, 75 à 90%, C. est hospitalisée pour bilan et bénéficie d'un traitement par hormone de croissance. Sa courbe se redresse.

Actuellement, à l'âge de 10 ans, C. mesure 130 cm (-1 DS, 97%) et pèse 29,300 kg. Elle mesure 6 cm de plus que sa taille projetée avant traitement sur la courbe des patientes turnériennes non traitées selon Sempé.

Puberté :

L'échographie pelvienne à 5 ans 8 mois révèle la présence d'un utérus impubère et de 2 ovaires. La puberté de la patiente est absente (cotée A₁P₁S₁ selon Tanner) même lors de la dernière consultation à 10 ans.

Développement psychomoteur :

C. a un niveau scolaire très bas, mais la vie nomade de ses parents fait qu'elle n'a jamais été scolarisée normalement.

1.2.12. Cas n° 20 : O. B., née le 1/2/91

Âge de diagnostic :

7 mois.

Cause de diagnostic :

Dysmorphie et retard de taille.

Morphotype :

- Lymphœdème des pieds.
- Important retard statural.

Caryotype :

45,X.

Biologie :

Pas de déficit en GH. Test à l'Ornicétyl : pic à 11 ng/ml à T45.

Taille des parents :

- Père 175 cm.
- Mère 162 cm.
- Taille cible 161,5 cm.

Évolution de la taille :

O. est née au terme d'une grossesse normale de 39 semaines d'aménorrhée. Elle présente un RCIU : 2650 g, 44 cm.

Le retard de taille d'O. reste très important puisqu'à 1 an 1 mois elle mesure 64 cm, soit -3,5 DS, 10%. La demande de traitement de GH est refusée par France Hypophyse, qui n'accepte à ce moment-là de traiter les turnériennes qu'à partir de 4 ans, mais un laboratoire accepte de fournir gracieusement le traitement jusqu'à l'âge de 4 ans.

Sous traitement, la taille d'O. s'améliore puisqu'à l'âge de 3 ans 1 mois elle mesure 88 cm (-1,5 DS, 75%).

Malheureusement, le traitement doit être interrompu du fait de l'apparition d'une acnée rosacée avec ulcération de cornée, qui va être traitée pendant 6 mois par antibiothérapie. Il faudra 2 ans à l'étude de pharmacovigilance de France Hypophyse pour conclure qu'aucun autre cas d'acnée rosacée n'a été rapporté avec le traitement par GH et que l'on peut donc reprendre le traitement.

Pendant l'arrêt du traitement, O. est passée d'une taille de 92 cm (-1,5 DS, supérieur à 75%) à une taille de 98,5 cm (-2,3 DS, inférieur à 75%). Elle a repris le traitement par hormone de croissance en mai 1996, à l'âge de 5 ans 3 mois.

Développement psychomoteur :

Normal.

1.2.13. Cas n° 21 : S. P., née le 15/5/93

Âge et circonstances du diagnostic :

S. est née au terme d'une grossesse de 39 semaines d'aménorrhée compliquée puisque sa mère, qui est rhésus négatif, présente une recherche d'agglutinines irrégulières positive juste avant la naissance. De plus, il a été découvert une anomalie cardiaque à l'échographie du 6ème mois, avec des cavités mal équilibrées avec grosse oreillette et gros ventricule gauche, et crosse de l'aorte jamais déroulée.

Enfin, la recherche de streptocoque B est positive en avril 1993.

L'accouchement se passe normalement, sous perfusion d'Érythrocline*, et le bébé naît avec un Apgar à 10 et un examen neurologique normal.

S. présente cependant un RCIU (2890 g, 45 cm) ainsi qu'un syndrome dysmorphique marqué faisant évoquer le diagnostic.

Morphotype :

- Lymphœdème des pieds et des mains.
- Pterigium colli.
- Mamelons écartés.
- Implantation basse des cheveux.
- Oreilles basses.
- Palais ogival.
- Fossette sacro-coccygienne.

Caryotype :

45,X.

Anomalies associées :

L'examen cardiaque montre un petit souffle systolique et des pouls fémoraux perçus difficilement à la naissance.

La première échographie cardiaque montre une coarctation aortique peu serrée, qui n'est pas retrouvée quelques mois plus tard. Il existe une possible anomalie valvulaire mais sans retentissement. Enfin, une échographie cardiaque réalisée à l'âge d'un an et demi ne retrouve aucune anomalie.

Croissance :

Jusqu'à 2 ans, la courbe de croissance de S. suit la ligne des -1 DS, puis elle s'infléchit légèrement pour arriver à 3 ans 9 mois à -2,2 DS (90,5 cm, 13,900 kg). Les parents de S. qui jusque là étaient un peu réticents acceptent le traitement, qui va débiter prochainement.

Développement psychomoteur :

Normal jusqu'à la dernière consultation, où les parents se plaignent d'une certaine agitation de leur fille. Une consultation avec un psychologue est alors envisagée.

*1.2.14. Cas n° 22 : M. R., née le 12/5/95***Âge de diagnostic :**

8 mois.

Cause de diagnostic :

Retard de croissance intra-utérin (poids 2150 g, taille 42 cm au terme d'une grossesse de 37 semaines) avec rattrapage staturo-pondéral insuffisant à 8 mois.

Morphotype :

Normal.

Caryotype :

Mosaïque 45,X / 45,rX / 46,X + extrachromosome / 46,X rX.

Anomalies associées :

Aucune.

Bilans biologiques :

- Pas de déficit en GH. Test à l'Onicétyl : pic à 14 ng/ml à T30.
- Hémoglobine glycosylée et bilan thyroïdien normaux.

Âge osseux :

9 mois à l'AC de 1 an 1 mois.

Taille des Parents :

- Père 178 cm.
- Mère 163 cm.
- Taille cible 161,5 cm.

Évolution de la taille :

- Naissance : 42 cm, soit -4 DS, 3%.
- 8 mois : 63,5 cm, soit -2 DS, 30%.
- 16 mois : 70 cm, soit -2,5 DS, 30%.
- Le traitement de GH débute à 16 mois. Au bout de trois mois, lors de la dernière consultation, il semble déjà se produire une accélération de la croissance.
- 19 mois : 75 cm, soit -1,8 DS, 60%.

Développement psychomoteur :

Normal.

*1.2.15. Cas n° 23 : A. C., née le 18/1/96***Âge et cause du diagnostic :**

A. est née au terme d'une grossesse de 37 semaines d'aménorrhée avec un phénotype extrêmement marqué qui fait immédiatement évoquer le syndrome de Turner.

Morphotype :

- Pterigium colli bilatéral.
- Implantation basse des cheveux.
- Hygroma occipito-dorsal important.
- Lymphoedème important des mains et des pieds.
- Mamelons écartés, hypoplasiques.
- Thorax en bouclier, large.
- Oreilles implantées bas, mal ourlées.

- Palais discrètement ogival.
- Epicanthus bilatéral.
- Nez épaté.
- Cubitus valgus.
- Pli palmaire unique transverse.
- RCIU : poids 2470 g, taille 43,5 cm, périmètre crânien 32 cm.

Caryotype :

Mosaïque 45,X / 46,XX avec seulement 2% de cellules anormales.

Anomalies associées :

L'examen cardiaque est normal à la naissance mais les examens complémentaires montrent une coarctation peu serrée de l'aorte horizontale sans retentissement cardiaque.

Croissance :

Naissance : Taille 43,5 cm, soit -4 DS, 10%.

Poids : 2470 g, soit -2,5 DS.

2 mois 1/2 : Taille 50 cm, soit -4 DS, 10%.

Poids : 3350 g, soit -3 DS.

4 mois : Taille 56 cm, soit -2,5 DS, 50%.

Poids : 4460 g, soit -2,2 DS.

6 mois 1/2 : Taille 60 cm, soit -2,5 DS, 50%.

Poids : 5600 g, soit -2 DS.

12 mois : Taille 67 cm, soit -2,5 DS, 40%.

Poids : 6840 g, soit -2,5 DS.

À 1 an, le retard staturo-pondéral important persiste, d'autant que la patiente a présenté plusieurs épisodes de diarrhée. Elle va pouvoir bénéficier rapidement d'un traitement par hormone de croissance.

Développement psychomoteur :

L'examen neurologique est normal à la naissance.

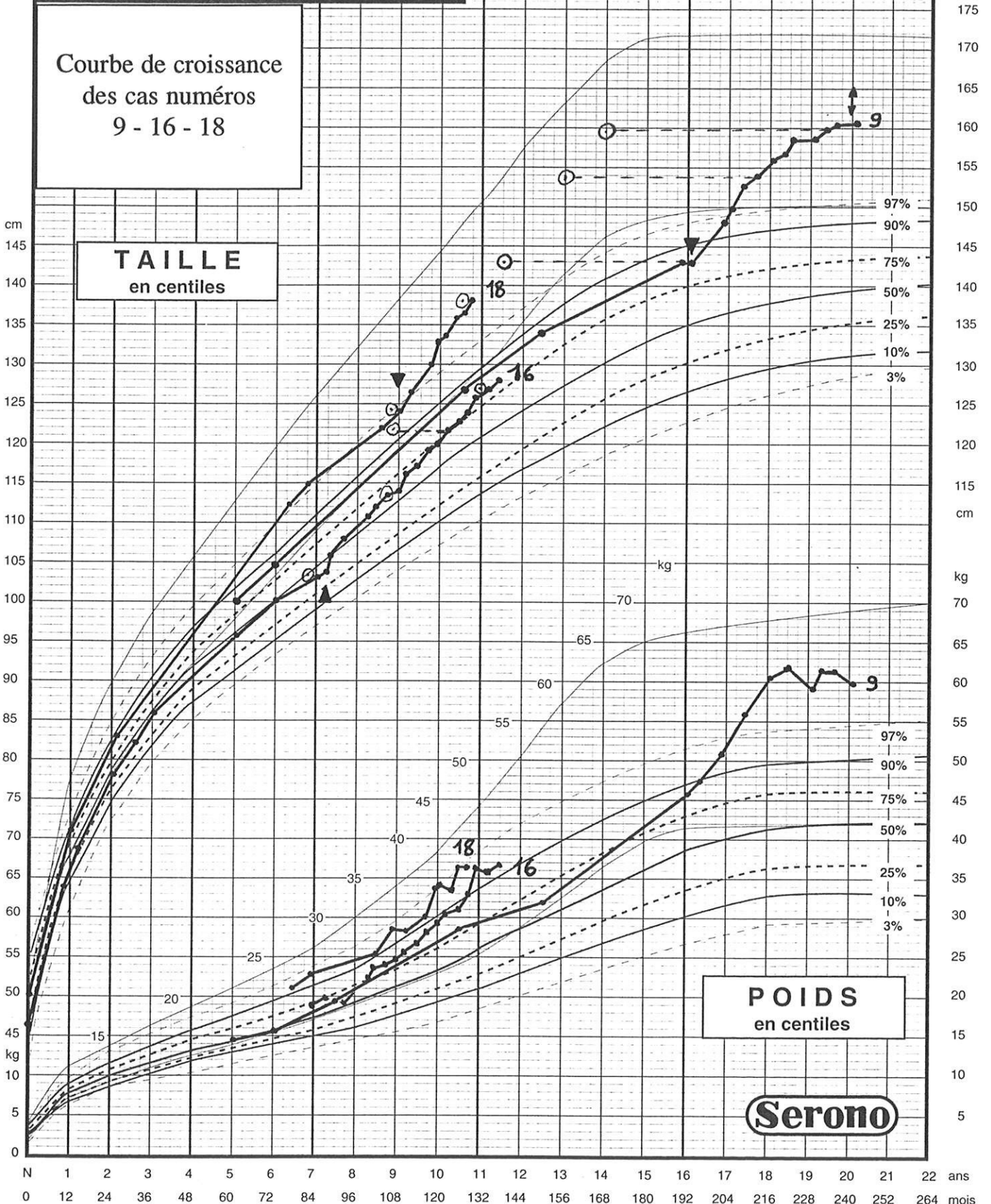
Le développement psychomoteur se déroule parfaitement bien. À l'âge de 12 mois, A. marche avec appui. Elle est bien éveillée.

3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 ans

Dysgénésies Gonadiques Féminines
Itinéraires staturo-pondéraux ♀
avant traitement
 de la naissance à 22 ans

▲ Début de traitement par GH
 ↕ Fin de traitement par GH
 ○ Âge osseux

Courbe de croissance
 des cas numéros
 9 - 16 - 18

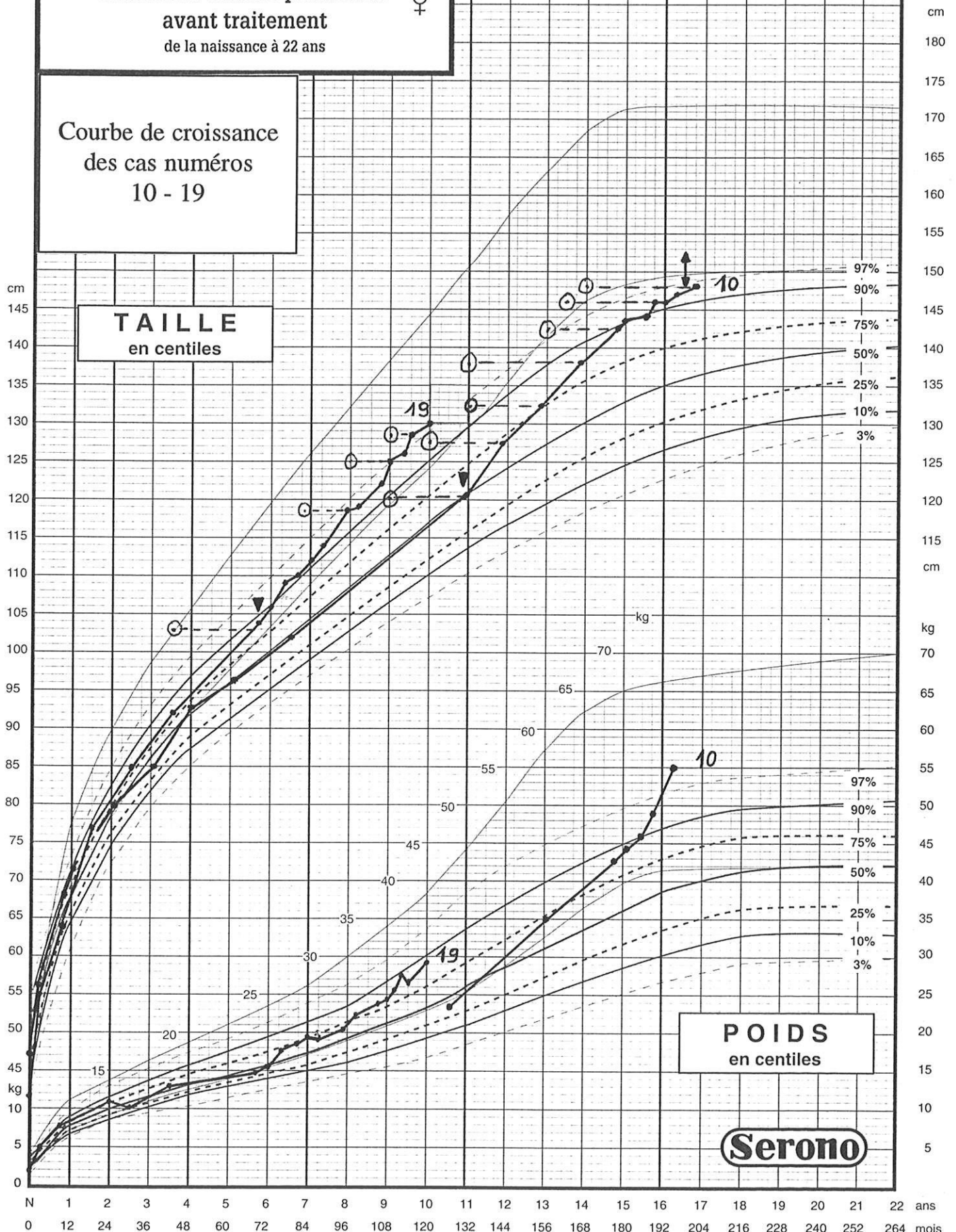


Courbes de croissance dans le syndrome de Turner non traité
 Références françaises de la naissance à 22 ans - A paraître dans "European Journal of Paediatrics"

3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 ans

Dysgénésies Gonadiques Féminines
Itinéraires staturo-pondéraux ♀
avant traitement
 de la naissance à 22 ans

Courbe de croissance
 des cas numéros
 10 - 19



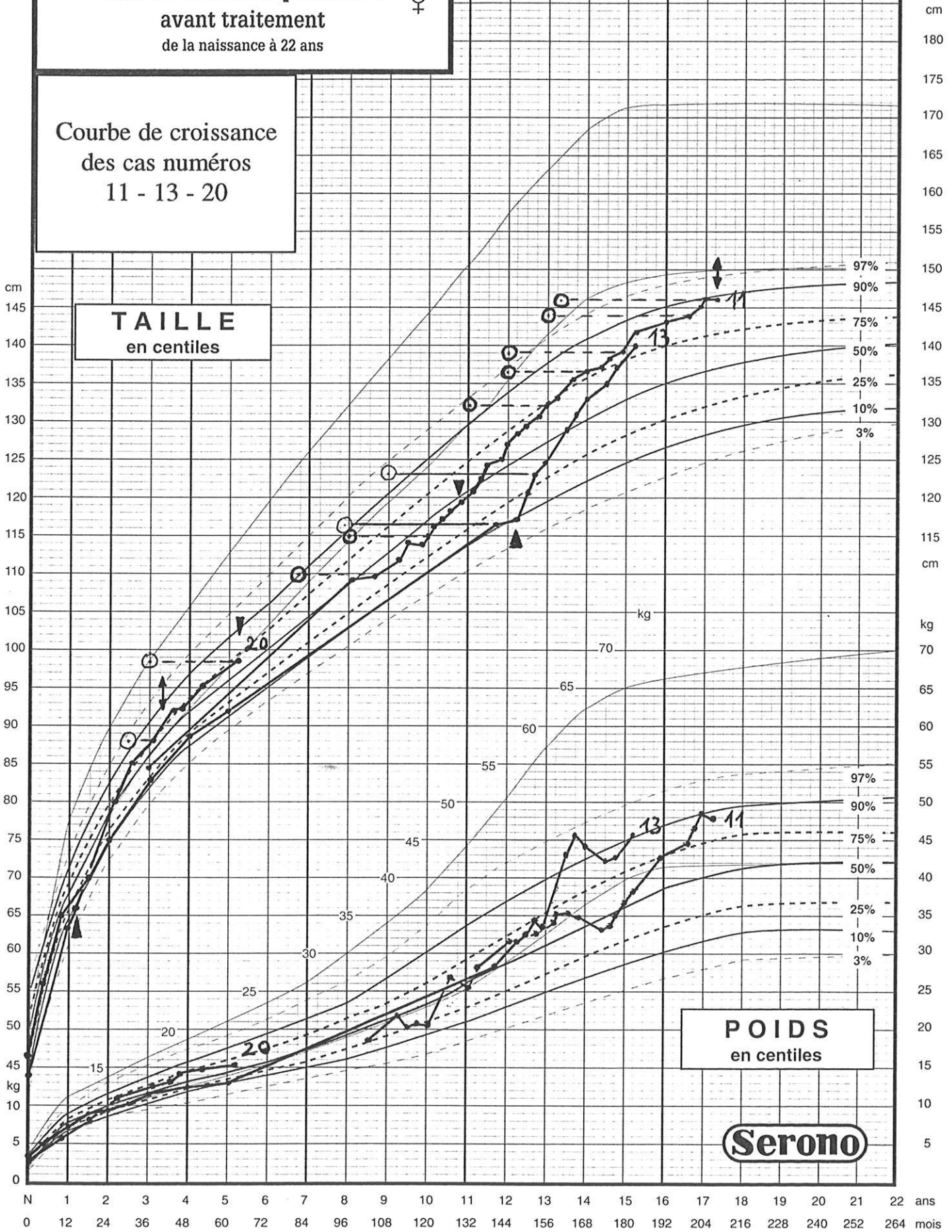
Courbes de croissance dans le syndrome de Turner non traité

Références françaises de la naissance à 22 ans - A paraître dans "European Journal of Paediatrics"

3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 ans

Dysgénésies Gonadiques Féminines
Itinéraires staturo-pondéraux ♀
avant traitement
 de la naissance à 22 ans

Courbe de croissance
 des cas numéros
 11 - 13 - 20

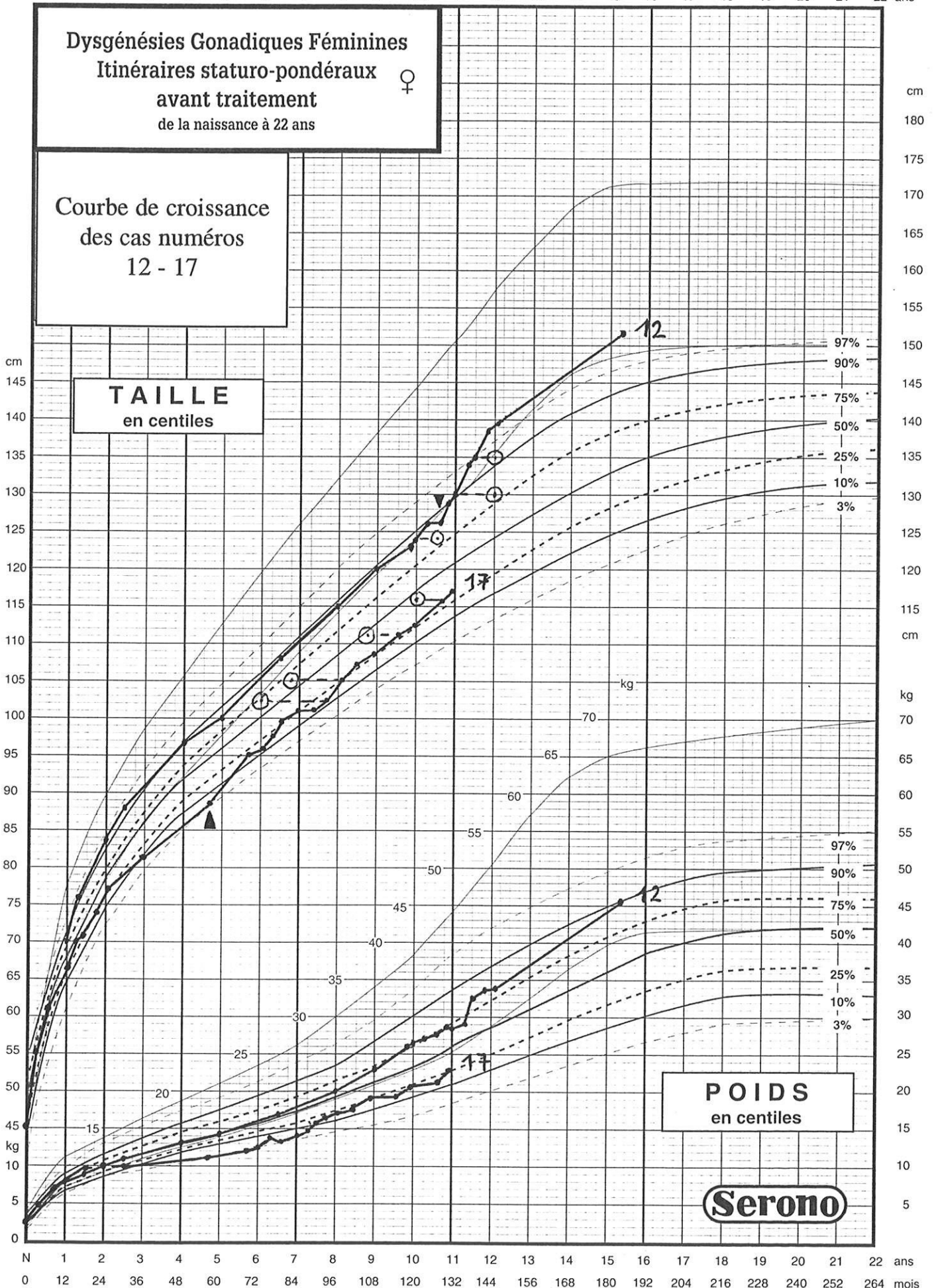


Courbes de croissance dans le syndrome de Turner non traité
 Références françaises de la naissance à 22 ans - A paraître dans "European Journal of Paediatrics"

3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 ans

Dysgénésies Gonadiques Féminines
Itinéraires staturo-pondéraux ♀
avant traitement
 de la naissance à 22 ans

Courbe de croissance
 des cas numéros
 12 - 17



TAILLE
 en centiles

POIDS
 en centiles

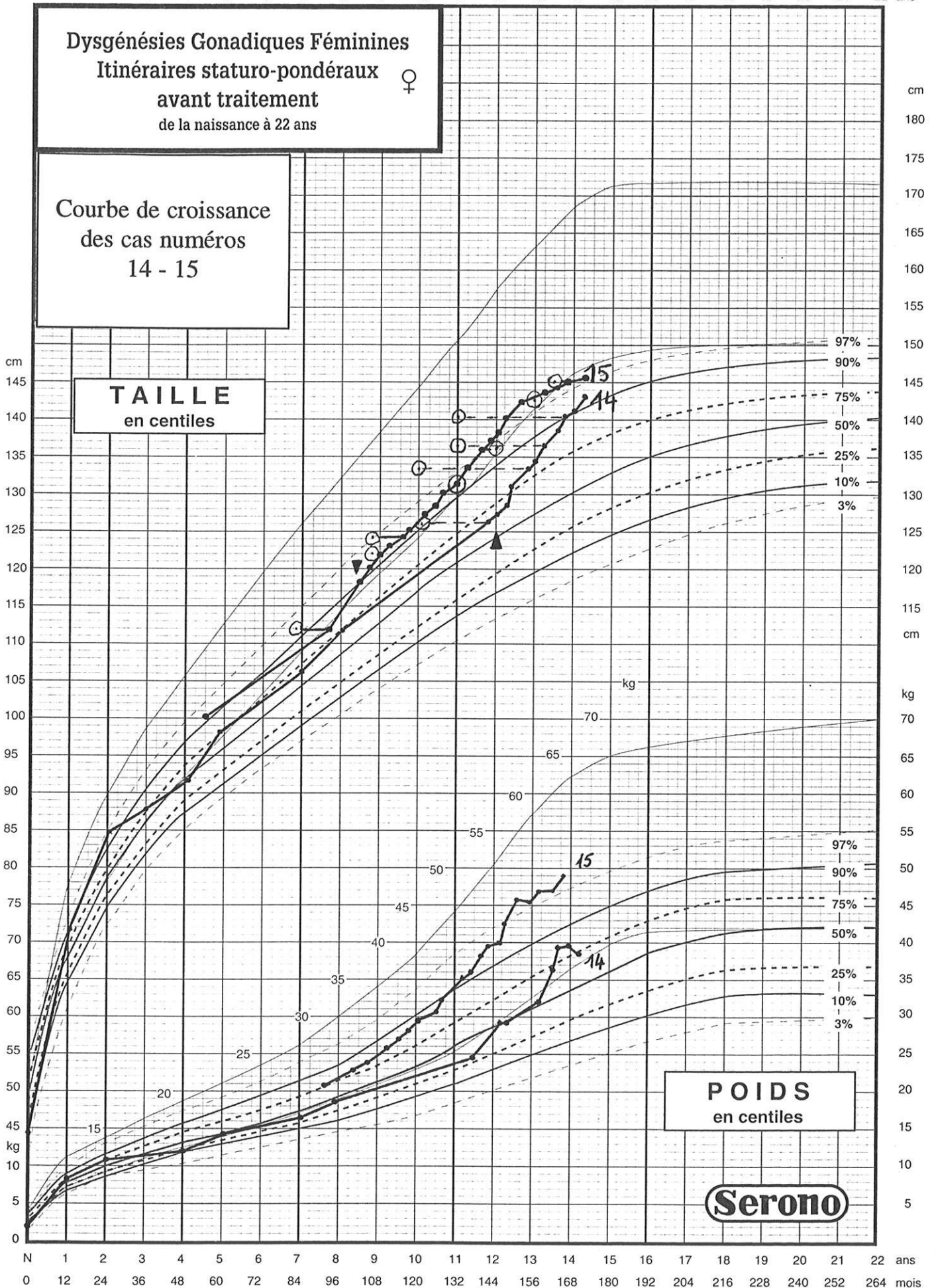
Serono

Courbes de croissance dans le syndrome de Turner non traité
 Références françaises de la naissance à 22 ans - A paraître dans "European Journal of Paediatrics"

3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 ans

Dysgénésies Gonadiques Féminines
Itinéraires staturo-pondéraux ♀
avant traitement
 de la naissance à 22 ans

Courbe de croissance
 des cas numéros
 14 - 15



Courbes de croissance dans le syndrome de Turner non traité
 Références françaises de la naissance à 22 ans - A paraître dans "European Journal of Paediatrics"

II. SYNTHÈSE DES CAS CLINIQUES

Nous allons regrouper ici pour les vingt-trois cas les éléments qui nous paraissent importants pour la discussion ultérieure.

2.1. L'âge et les causes du diagnostic

Douze cas ont été diagnostiqués avant l'âge de 7 ans (dont huit peu après la naissance et une avant l'âge de 2 ans). Quatre ont été diagnostiqués entre 7 et 11 ans et sept au-delà de 11 ans (cf. tableau 7).

	< 1 an	1 à 7 ans	7 à 11 ans	> 11 ans
Patientes traitées par GH	7	2	3	3
Patientes non traitées	1	2	1	4
Total	8	4	4	7

Âge de diagnostic du syndrome de Turner
TABLEAU 7

Le principal élément du diagnostic est le retard statural, hormis les diagnostics très précoces qui sont établis sur des anomalies organiques évidentes : pathologies cardiaques symptomatiques, importante hypotrophie, syndrome de Bonnevie-Ullrich.

Un syndrome de Turner hospitalisé pour bilan d'obésité avec retard pubertaire a pu être diagnostiqué rapidement devant l'aspect radiologique évocateur (hernies de Schmorl étagées dorsales et lombaires, aspect en enclume des plateaux tibiaux et brachymétacarpie des quatrièmes rayons des deux mains).

Enfin, quatre diagnostics systématiques ont été portés chez des filles qui consultaient pour des problèmes divers (douleurs articulaires, retard pubertaire, retard psychomoteur, intervention O.R.L.) (cf. tableau 8).

Élément de diagnostic	Nombre
Syndrome de Bonnevie-Ullrich	5
Hypotrophie à la naissance sans autre signe	1
Malformation cardiaque	2
Retard statural	11
Retard pubertaire	2
Bilan radiologique intercurrent lors d'un bilan d'obésité	1
Examen systématique : phénotype évocateur	4
Non précisé dans le dossier	2

Éléments ayant permis le diagnostic des 23 filles suivies au C.H.U. de Limoges de 1975 à 1997 (chaque patiente pouvant présenter plusieurs éléments, le total est supérieur à 23)

TABLEAU 8

2.2. Les différents caryotypes

Sur les 23 patientes représentées, 19 ont des caryotypes classiques du syndrome de Turner.

Quatre présentent des caryotypes avec mosaïques multiples ou présence d'extra-chromosomes, ou encore plusieurs associations d'anomalies chromosomiques sur des chromosomes différents. Ces quatre caryotypes sont :

- 46,X iXq + translocation équilibrée 13/14
- 46,X Xq+ (c.-à-d. présence d'un matériel supplémentaire sur le bras long d'un chromosome X)

- 45,X / 46,X + extra-chromosome
- 45,X / 45,rX / 46,X + extra-chromosome / 46,X rX

Les autres caryotypes sont représentés dans le tableau 9.

Caryotype	Nombre	Pourcentage
45,X	11	48%
45,X / 46,XX	4	17%
46,X iXq	2	8%
45,X / 46,X iXq	1	5%
45,X / 46,XY	1	5%
Autres	4	17%
Total	18	100%

**Les différents caryotypes trouvés dans l'étude
des cas de Limoges et leurs pourcentages**

TABLEAU 9

2.3. Le traitement par hormone de croissance

Parmi les 23 cas étudiés, 8 ont été diagnostiqués avant 1988, date d'apparition de la première hormone biosynthétique identique à l'hormone extractive. Deux ont pu bénéficier d'un traitement par hormone de croissance car le diagnostic avait été posé à la naissance. La première fillette avait 10 ans en 1989 lorsque son traitement a débuté. La seconde a bénéficié d'un diagnostic postnatal en 1986 et a reçu un traitement dès l'âge de 5 ans 8 mois.

Parmi les cas diagnostiqués à partir de 1988, une patiente n'a pu être traitée car elle avait alors 15 ans et 4 mois d'âge chronologique pour un âge osseux de 15 ans mais un âge statural de 10 ans et demi.

Une des fillettes dont le diagnostic a été posé en 1988 à l'âge de 12 ans et 5 mois a pu bénéficier rapidement d'un traitement offert par un laboratoire pendant 6 mois. Cependant, France Hypophyse n'a pas retenu sa candidature et le traitement n'a pu être poursuivi. Le dossier s'arrête à l'arrêt du traitement.

Enfin, parmi les 13 patientes restantes dont le diagnostic a été posé à partir de 1988, 11 ont pu bénéficier d'un traitement qui, pour certaines, est encore en cours. Deux fillettes dont le diagnostic a été évident dès la naissance sont actuellement suivies et vont bientôt bénéficier d'un traitement. Elles ont respectivement 4 ans et 1 an 3 mois.

Au total, sur les vingt-trois patientes, sept n'ont pas eu l'occasion d'être traitées par hormone de croissance, une a reçu un traitement trop court pour que le bénéfice soit quantifiable, et enfin quinze ont bénéficié ou bénéficieront d'un traitement.

Il est à noter qu'aucune patiente n'a reçu d'hormone de croissance d'origine humaine est donc qu'aucune n'est susceptible de développer une forme de maladie de Creutzfeld-Jacob imputable au traitement.

2.4. Les tailles des patientes

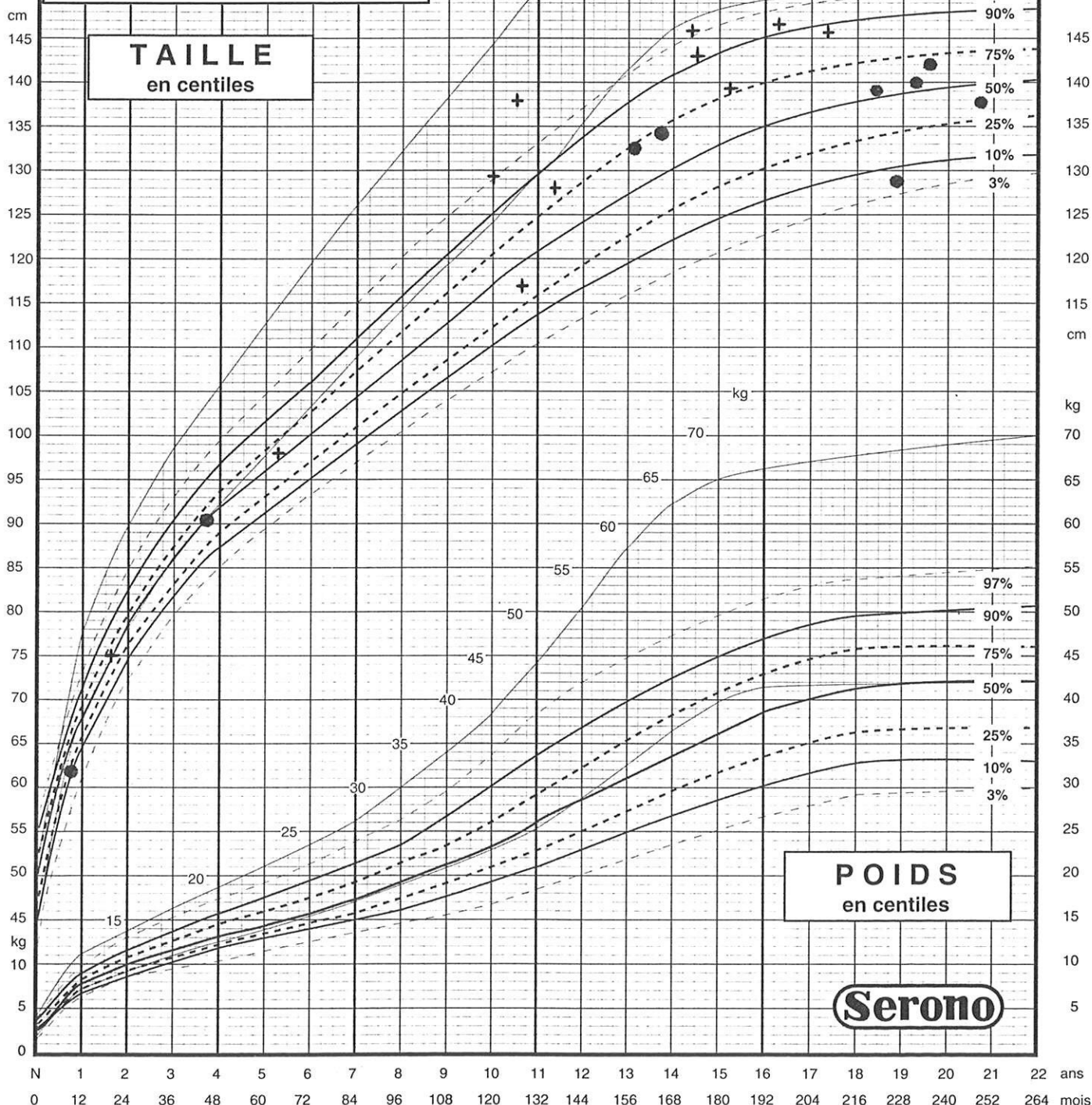
Ont été prises en compte les dernières tailles inscrites sur chaque dossier (cf. courbe page suivante).

3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 ans

Dysgénésies Gonadiques Féminines
Itinéraires staturo-pondéraux ♀
avant traitement
 de la naissance à 22 ans

● Dernière taille recensée
 des patientes non traitées
 par GH

+ Dernière taille recensée
 des patientes traitées par GH



Courbes de croissance dans le syndrome de Turner non traité
 Références françaises de la naissance à 22 ans - A paraître dans "European Journal of Paediatrics"

2.4.1. Patientes n'ayant pas bénéficié de traitement par GH

En ce qui concerne les patientes n'ayant pas bénéficié de traitement (y compris la fillette qui n'avait eu que 6 mois de traitement mais dont France Hypophyse n'avait pas retenu le dossier) :

- Six ont des tailles incluses dans les 25 à 75% de la courbe de croissance dans le syndrome de Turner non traité. Références françaises d'après les données du Pr. M. Sempé [14].
- Une se trouve juste au-delà de la courbe de Sempé puisqu'elle mesure à 20 ans et 2 mois 151,5 cm (+1 DS selon Ranke [13]). Nous manquons malheureusement de données quant à la taille de ses parents ; néanmoins, il est intéressant de noter qu'il s'agit de la jeune fille ayant un caryotype atypique 46,XXq+.
- Enfin, une patiente de très petite taille se trouve en deçà de la courbe des 10% de Sempé. Elle mesure en effet 129,5 cm à 18 ans et 8 mois (inférieure à -2 DS selon Ranke). Cette jeune fille présente, en plus d'un Turner vrai par isochromie du bras long de l'X, une translocation équilibrée 13/14. D'autre part ses deux parents sont de petite taille puisque son père mesure 164 cm et sa mère 150 cm.

2.4.2. Patientes traitées par GH

En ce qui concerne les quinze patientes traitées :

- Onze patientes ont dix ans ou plus au moment des relevés. Parmi elles, sept sont au-dessus de la courbe des 90% de Sempé, dont deux sur la moyenne des courbes des gens normaux. La première (cas n° 18), dont les parents sont assez grands (185 cm pour le père et 165 cm pour la mère), n'a jamais eu d'important retard statural et a pu bénéficier d'un traitement dès la constatation du fléchissement de sa courbe de croissance à l'âge de 9 ans. Elle a actuellement

presque 11 ans et sa courbe de croissance depuis le traitement suit la courbe moyenne des gens normaux. La deuxième (cas n° 9), traitée tardivement, a très bien répondu au traitement et a pu être traitée longtemps du fait d'un âge osseux très retardé.

- Quatre patientes ont moins de six ans au moment de la dernière mesure. Elles se trouvent sur la partie la plus basse d'une courbe normale et sur la moyenne de la courbe de Turner, puisque ces deux courbes se chevauchent jusqu'à 10 ans. Deux d'entre elles sont traitées. La plus jeune débute juste son traitement, l'autre a dû l'interrompre pendant presque deux ans du fait de l'apparition d'une acné rosacée avec ulcère de cornée dont on n'a finalement pas attribué la cause au traitement. Celui-ci a donc été repris très récemment. Les deux premières années de traitement avaient été bénéfiques à l'enfant et l'arrêt forcé avait entraîné une chute nette de la courbe de croissance ; c'est pourquoi la reprise a été décidée. Les deux autres patientes devraient bientôt bénéficier du traitement.

2.4.3. Total

Si l'on considère les tailles des patientes de plus de 14 ans, on constate des résultats significatifs entre les tailles finales des patientes traitées par GH et celles des patientes non traitées (cf. tableau 10).

	Patientes de plus de 14 ans non traitées par GH (n = 6)	Patientes de plus de 14 ans traitées par GH (n = 7)
Taille finale minimale (cm)	129,5	140,5
Taille finale maximale (cm)	151,5	160,5
Moyenne des tailles finales (cm)	140	147,3
Moyenne des tailles cibles* (cm)	157** (n = 2)	157,6 (n = 5)
Moyenne des différences entre tailles cibles et tailles finales (cm)	21,2** (n = 2)	8,2 ** (n = 4) 12,2*** (n = 5)

**Variation des tailles finales des patientes
de plus de 14 ans en fonction du traitement
TABLEAU 10**

* Taille cible = $\frac{\text{taille du père} + \text{taille de la mère}}{2} - 6$

N.B. : nous n'avons que 2 tailles cibles pour les 6 cas de patientes non traitées par GH et 5 tailles cibles pour les 7 cas de patientes traitées.

** Ces résultats intéressent toutes les données disponibles.

*** Ce résultat exclut le cas extrême de la patiente N° 9, dont la taille finale est nettement supérieure à la taille cible (+7,5 cm).

Il est à noter dans le tableau précédent que les six patientes non traitées ont toutes plus de 18 ans et sont donc toutes proches de leur taille finale, tandis que deux des patientes traitées ont moins de 15 ans et donc un espoir de grandir encore de plusieurs centimètres.

On note donc une différence moyenne de 7,3 cm (et probablement plus si l'étude se poursuit) entre les tailles finales des filles traitées et les tailles finales de filles n'ayant pas bénéficié du traitement. De plus, les patientes traitées se rapprochent en moyenne à 12 cm de leur taille cible, tandis que les non traitées ont plus de 20 cm d'écart moyen avec leur taille cible.

2.5. Puberté et traitement

Trois patientes sur les quinze qui ont atteint un âge supérieur à 12 ans ont eu une puberté spontanée avec des règles spontanées.

- La première (cas n° 2) avait 13 ans et demi et un développement pubertaire spontané $A_1P_2S_2$ lorsque ses règles sont apparues. Cette patiente n'était pas traitée par hormone de croissance.
- La seconde (cas n° 12) a débuté sa puberté un an après le début du traitement par GH. Elle a eu des règles spontanées à l'âge de 13 ans et demi, soit deux ans après avoir débuté le traitement de la petite taille.
- La troisième (cas n° 14) avait un début de puberté spontanée $A_2P_2S_2$ à 11 ans 9 mois lorsque le diagnostic de Turner a été posé. Elle a développé cette puberté sous traitement par GH jusqu'à $A_2P_4S_3$ et l'apparition de règles à 14 ans 3 mois.

Ces trois patientes présentent des caryotypes en mosaïque.

2.6. Développement psychologique

Les dossiers donnent peu d'éléments sur le suivi psychologique des jeunes filles.

On sait seulement que deux des fillettes étudiées présentent une débilité plus ou moins prononcée. Leurs caryotypes sont atypiques :

46,X iXq et translocation équilibrée 13/14 ; 46,X Xq+. Leur débilité ne peut donc pas être imputable au seul syndrome de Turner.

Deux autres fillettes sont en échec scolaire ou accusent un retard scolaire important. Leurs caryotypes sont classiques du syndrome de Turner (45,X et 45,X / 46,X isoXq). La première, née en 1986, est d'une famille nomade et n'a jamais été correctement scolarisée. La seconde, née en 1981, vient d'un milieu social défavorisé et ses sept frères et sœurs sont tous plus ou moins en échec scolaire. Pour ces deux cas, l'importance du facteur socioculturel défavorable prime.

Les autres ont des scolarités plus ou moins normales avec parfois des retards scolaires allant de 1 à 3 ans.

III. DISCUSSION

Nous avons donc retrouvé 23 fillettes présentant un syndrome de Turner, suivies dans le Service de pédiatrie du C.H.U. de Limoges de 1975 à 1996. Compte tenu de la fréquence du Turner dans la population générale (1/2500 naissances féminines), ces fillettes reflètent à peu près la population de la Haute-Vienne.

Malgré cette « petite » population, certains éléments peuvent être dégagés de cette étude rétrospective. Comme nous le verrons, ils témoignent d'une amélioration de la prise en charge.

3.1. À propos des diagnostics

Il semble actuellement que les diagnostics soient posés de façon plus précoce qu'autrefois. Dans le premier groupe en effet, quatre patientes sur huit ont été diagnostiquées avant l'âge de 11 ans, tandis que dans le

second groupe douze patientes sur quinze ont été diagnostiquées avant l'âge de 11 ans.

L'analyse plus précise des circonstances de diagnostic pour les fillettes du second groupe retrouve pour 5 d'entre elles (cas n^{os} 11, 15, 19, 21, 23) un diagnostic néonatal immédiat devant une dysmorphie flagrante, et pour 4 d'entre elles (cas n^{os} 16, 17, 20, 22) un diagnostic relativement précoce (avant 9 ans) en l'absence de dysmorphie réelle mais devant une petite taille et/ou une hypotrophie.

Il est donc évident que la possibilité thérapeutique offerte par l'hormone de croissance a optimisé le diagnostic de syndrome de Turner.

En reprenant l'historique de chaque observation, il s'avère que le diagnostic de syndrome de Turner n'a jamais été évoqué par le médecin généraliste. Or comme nous le verrons, une prise en charge précoce n'est que bénéfique pour l'enfant et sa famille.

Une meilleure information de la population générale et du médecin de famille s'impose donc.

3.2 À propos de la croissance

Pour toutes les patientes traitées ou non par hormone de croissance, nous avons reporté toutes les données disponibles concernant leur croissance staturale sur les courbes de croissance des syndromes de Turner non traités établies par Sempé entre 1969 et 1993, et largement diffusées depuis 1996.

3.2.1. Les patientes non traitées

Les courbes des patientes non traitées suivent approximativement les courbes de Sempé, avec une projection de l'âge de 11 ans à peu près respectée en fin de courbe (cas n^{os} 1, 2, 5, 7, 8). Seul le cas n^o 6

présente un gain de 3,5 cm à 20 ans 3 mois par rapport à sa courbe projetée à 11 ans (les courbes 3 et 4 sont incomplètes).

Il est à noter que les patientes traitées par stéroïdes anabolisants présentent des accélérations de la vitesse de croissance lors de la mise en route du traitement, mais que celle-ci s'arrête plus rapidement, d'où une absence d'amélioration réelle de la taille finale.

La croissance staturale spontanée de nos patientes est donc superposable à celle de la population turnérienne française.

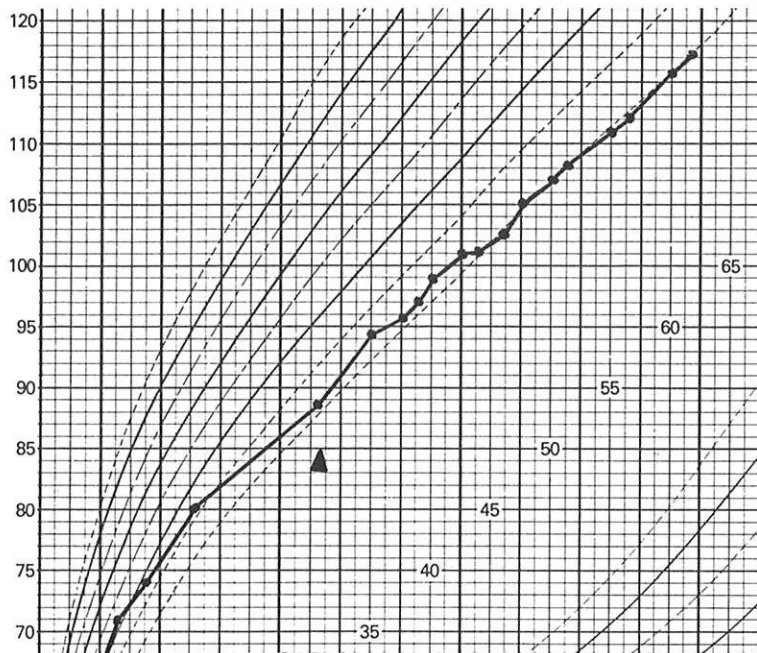
3.2.2. *Les patientes traitées*

3.2.2.1. Quelle courbe utiliser ?

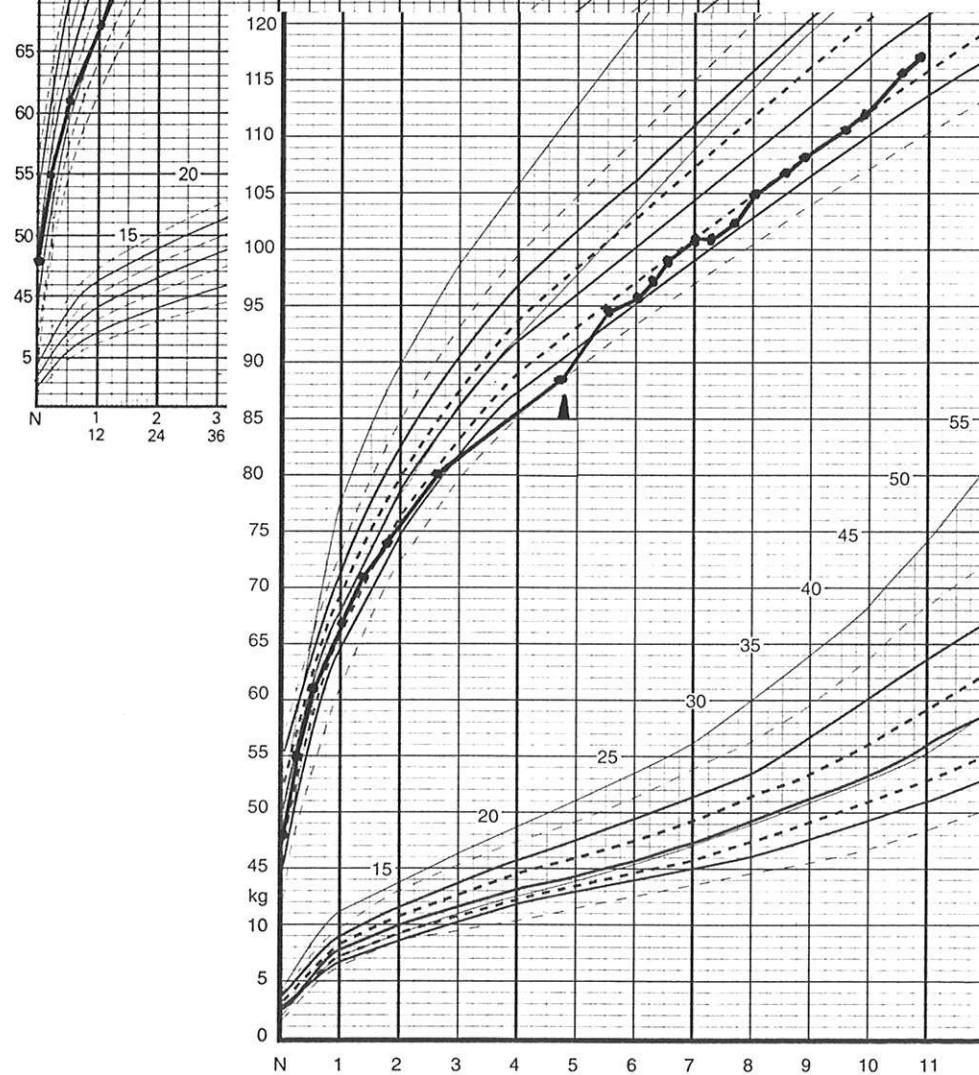
Il est d'abord intéressant de noter l'importance de la réalisation de la courbe de croissance des patientes sur les courbes standard des syndromes de Turner d'après Sempé afin d'évaluer correctement le gain de taille apporté par le traitement. En effet, l'utilisation d'une courbe standard normale ne permet d'apprécier un gain de taille que si ce gain est important.

Prenons l'exemple du cas n° 17 : sur la courbe standard de la population normale, la courbe de croissance d'O. continue de s'infléchir après traitement, ce qui donne à penser qu'elle ne répond pas correctement au traitement ou qu'elle ne le prend pas correctement. Or, reportée sur le diagramme de Sempé, la courbe montre une nette progression dès le début du traitement et le gain après six ans est de 7 cm par rapport à la projection avant traitement sur la courbe de Sempé.

Conclusion : le gain thérapeutique ne peut être quantifié qu'en reportant les courbes des patientes sur les courbes de croissance dans le syndrome de Turner non traité. Pour la France, on utilisera de préférence la courbe des références françaises d'après Sempé.



1



2

Réalisation de la courbe de croissance staturale du cas n° 17
 1. sur la courbe d'itinéraire statural de la population générale
 2. sur la courbe de croissance des syndromes de Turner non traités d'après Sempé.

3.2.2.2. La réponse thérapeutique et sa variation

Une synthèse de la croissance staturale sous traitement par hormone de croissance est représentée dans les courbes des pages suivantes: pour chaque patiente sont notées la taille en début de traitement et la dernière taille connue (sous traitement ou après l'arrêt du traitement).

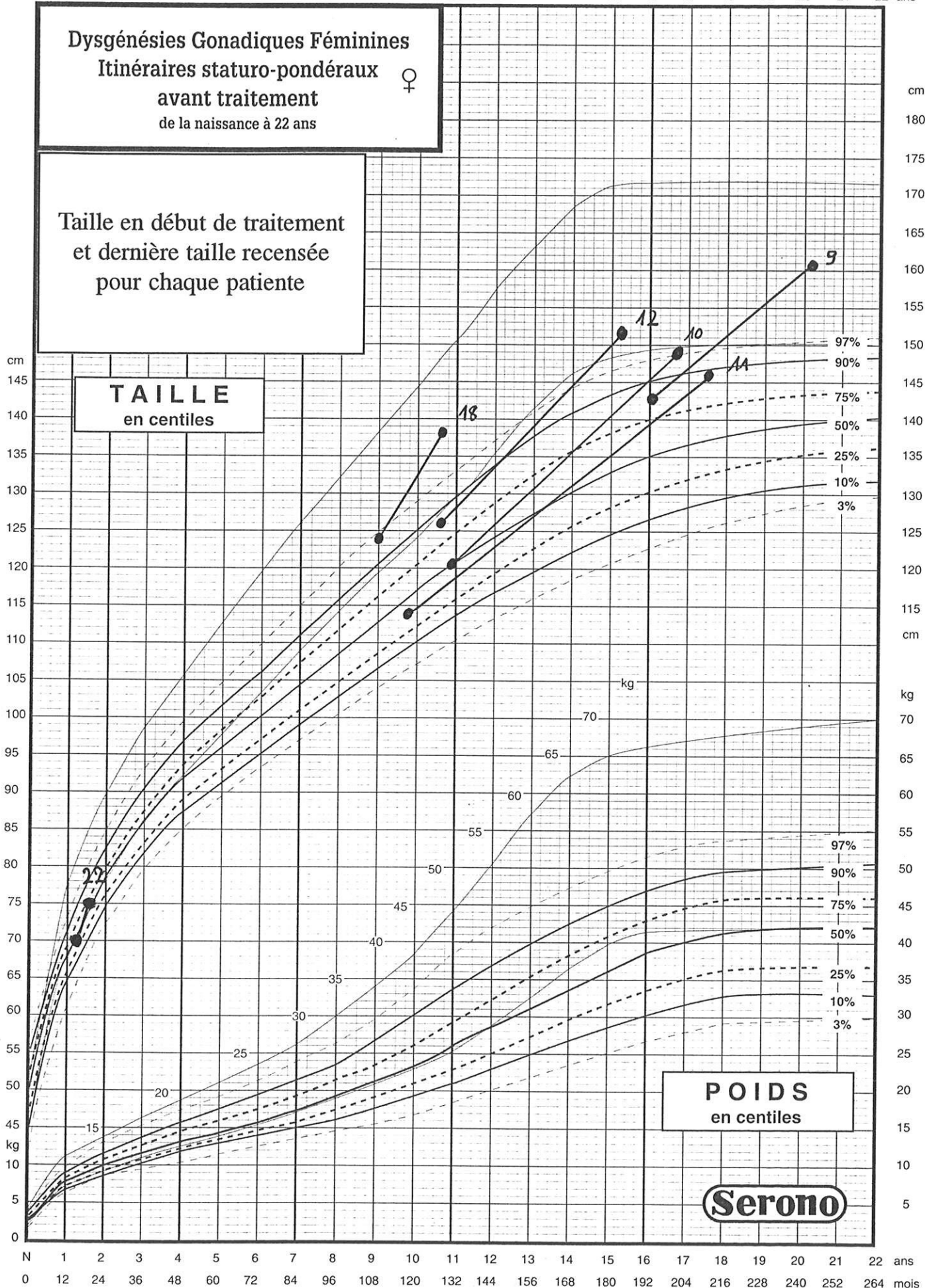
Pour la patiente n° 20 a également été notée la taille au moment de l'interruption prématurée du traitement du fait de l'apparition d'une pathologie intercurrente.

Quatre patientes (cas nos 9, 10, 11, 12) sont très proches de leur taille finale.

3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 ans

Dysgénésies Gonadiques Féminines
Itinéraires staturo-pondéraux ♀
avant traitement
 de la naissance à 22 ans

Taille en début de traitement
 et dernière taille recensée
 pour chaque patiente

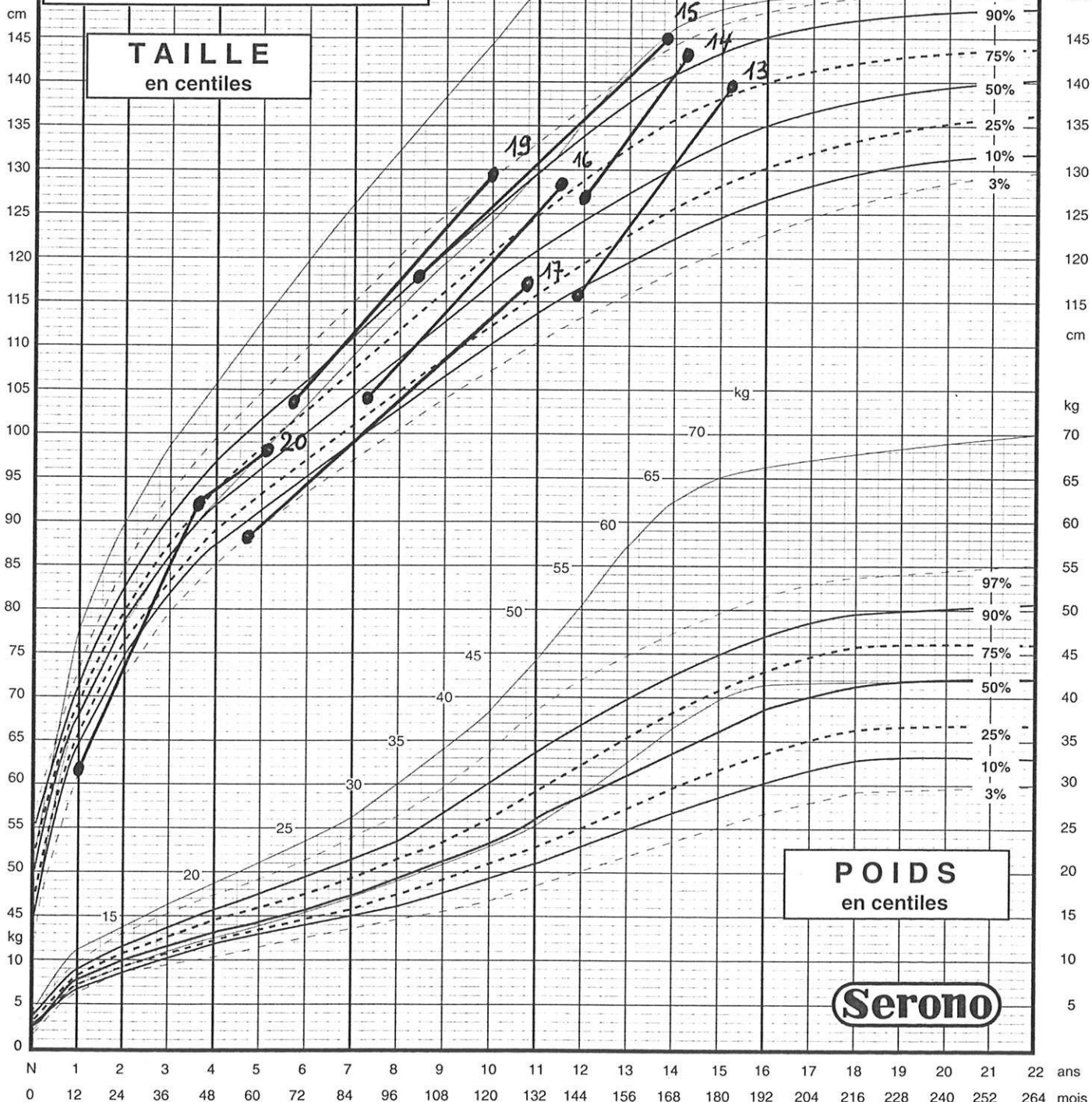


Courbes de croissance dans le syndrome de Turner non traité
 Références françaises de la naissance à 22 ans - A paraître dans "European Journal of Paediatrics"

3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 ans

Dysgénésies Gonadiques Féminines
Itinéraires staturo-pondéraux ♀
avant traitement
 de la naissance à 22 ans

Taille en début de traitement
 et dernière taille recensée
 pour chaque patiente



Courbes de croissance dans le syndrome de Turner non traité
 Références françaises de la naissance à 22 ans - A paraître dans "European Journal of Paediatrics"

Les tableaux suivants résument l'accroissement statural (AS) des patientes en SDS (*Standard Deviation Score*, d'après les courbes de croissance de la population générale) et la vitesse de croissance (VC) en cm/an, année par année, sous traitement et dans la population générale de même âge. Le premier tableau comprend les filles traitées avant la puberté, le second les filles traitées pendant l'âge pubère ayant reçu une substitution hormonale.

	Début de traitement	+1 an	+2 ans	+3 ans	+4 ans
AS moyen Turner en SDS	-2,6	-2,2	-2,2	-2,4	-2,3
VC moy. Turner en cm/an (1)	4,8	6,2	5,6	4,8	6
VC moy. pop. gén. de même âge en cm/an (2)	6	5,7	5,5	5,6	6,2
Différence (1)-(2)	-1,2	0,5	0,1	-0,8	-0,2

Accroissement statural en SDS et vitesse de croissance en cm/an des patientes ayant débuté leur traitement entre l'âge de 4 ans 8 mois et l'âge de 8 ans 4 mois (4 ans de traitement avant l'âge pubère). Cas n^{os} 15, 16, 17, 19. Comparaison avec la population générale de même âge.

TABLEAU 11

	Début de traitement	+1 an	+2 ans	+3 ans	+4 ans
AS moyen Turner en SDS	-3,2	-2,7	-2,5	-2,4	-2,4
VC moy. Turner en cm/an (1)	4	6,8	5,6	4,3	3,2
VC moy. pop. gén. de même âge en cm/an (2)	4,8	5,3	5,5	3,8	1,5
Différence (1)- (2)	-0,8	1,5	0,1	1,1	1,7

Accroissement statural en SDS et vitesse de croissance en cm/an des patientes ayant débuté leur traitement à l'âge pubère (de 10 ans 8 mois à 16 ans) et ayant bénéficié d'un traitement féminisant. Cas n^{os} 9, 10, 11, 12. Comparaison avec la population générale de même âge.

TABLEAU 12

Ces tableaux montrent que les patientes turnériennes traitées par GH ont dans l'ensemble des vitesses de croissance semblables ou supérieures à celles de la population générale. D'autre part, l'accroissement statural est meilleur dans la population des patientes recevant une féminisation (+0,8 DS en quatre ans de traitement contre +0,3 DS dans la population plus jeune). D'où l'intérêt de débiter au bon moment le traitement féminisant, qui optimise l'action de la GH.

Le tableau 13 résume pour chaque patiente de plus de quatre ans le gain statural au cours du traitement comparé au gain statural moyen de la population générale de même âge pendant la même période.

Cas et caryotypes	Durée du traitement en années	Accroissement statural Turner en cm (1)	Accroissement statural pop. gén. de même âge en cm (2)	Différence (1)-(2)
9 45,X / 46,XY	4	19,5	4,5	+15
10 45,X / 46,X + e-c	5	27,5	25,9	+1,6
11 45,X	6	31	26,1	+4,9
12 45,X / 46,XX	4	27	25,2	+1,8
13 45,X / 46,X isoXq	3	25	18	+7
14 45,X / 46,X isoXq / 47,XX isoXq	3	18	18	0
15 45,X	6	34,5	39,1	-4,6
16 46,X isoXq	4	26	28,2	-2,2
17 45,X	6	31	40,3	-9,3
18 45,X	2	20,5	16,3	+4,2
19 45,X	4	31	26,2	+4,8

**Accroissement statural global de chaque patiente au cours
du traitement et comparaison avec la population normale
TABLEAU 13**

Toutes les fillettes ont répondu au traitement par hormone de croissance puisque toutes ont vu leur vitesse de croissance s'accélérer. Globalement, le gain statural observé dans cette population est très superposable à celui de la population française [68].

L'intensité de la réponse thérapeutique est cependant variable. Six patientes (nos 9, 10, 12, 18, 19, 20) ont réintégré les courbes de croissance de la population normale, témoignant d'une accélération très importante de la vitesse de croissance. Deux fillettes (nos 13 et 14) réintégreront probablement elles aussi cette normalité, car pour le cas n° 13 la féminisation vient d'être entreprise et pour le cas n° 14 une puberté spontanée est en cours. Pour deux fillettes traitées dès leur plus jeune âge (nos 20 et 22) nous espérons également une telle évolution. Le traitement par hormone de croissance a donc permis à 9 fillettes sur 13 d'avoir une taille normale aux yeux de la société. Quand on connaît l'impact psychologique d'une petite taille, ce résultat nous semble satisfaisant.

Chez trois patientes (nos 11, 15 et 16), le traitement n'a pas permis un réel rattrapage du retard mais ces filles ont eu une vitesse de croissance alors similaire à celle de la population normale. Sans l'apport de GH synthétique, leur vitesse de croissance aurait ralenti et ces fillettes n'auraient jamais atteint leur taille actuelle. Pour une d'entre elles le traitement a débuté assez tardivement.

Quant à la patiente n° 17, nous avons vu qu'elle a gagné 7 cm par rapport à sa taille projetée avant traitement sur la courbe des syndromes de Turner non traités d'après Sempé. Sa vitesse de croissance a cependant été plus faible que celle de la population générale de même âge : 9 cm de moins en 6 ans. Sur les 13 patientes traitées, il s'agit là de la moins bonne réponse thérapeutique.

Globalement, on peut donc dire que le traitement par hormone de croissance est bénéfique pour la croissance de nos patientes.

Pourquoi y a-t-il de très bonnes réponses et de moins bonnes réponses au traitement ?

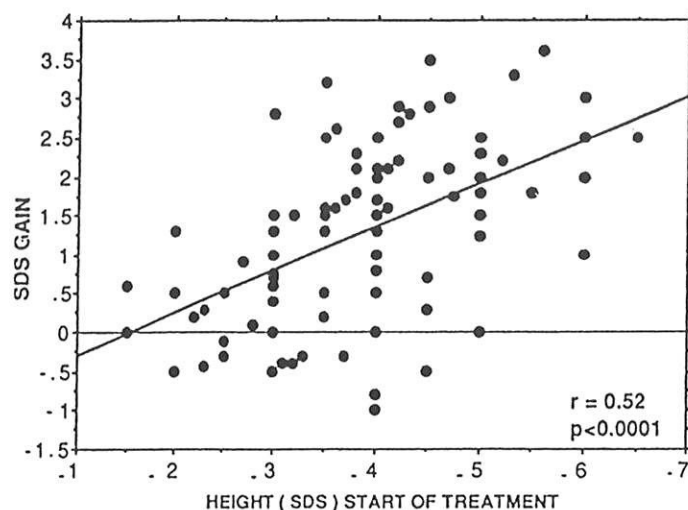
- La taille familiale

On a vu qu'il existait une corrélation entre tailles parentales et tailles finales spontanées des patientes [16]. Dans leur étude des tailles finales des patientes traitées par GH, Rochiccioli et Chaussain [68] ont remarqué qu'une taille parentale élevée augmentait significativement le gain de taille par rapport à une petite taille parentale. Ceci est illustré par les cas nos 18 et 19, qui ont des parents de grande taille (respectivement 185 et 192 cm pour les pères, 165 et 164 cm pour les mères).

- La taille en début de traitement

Nous avons vu que du fait d'un rattrapage incomplet de la croissance, le traitement amenant souvent une normalisation de la vitesse de croissance plutôt qu'une normalisation de la taille, la taille finale est meilleure en fin de traitement si la taille en début de traitement est peu retardée.

Rochiccioli et Chaussain [68] ont cependant montré qu'il existe un rattrapage d'autant meilleur que la taille en début de traitement est petite.



Corrélation entre la taille (en déviation standard) au début du traitement et le gain statural (en DS) à la fin du traitement d'après Rochiccioli et Chaussain [68]

Ceci est illustré par les cas nos 13 et 14, qui présentent un rattrapage beaucoup plus important que les cas nos 15 et 19, alors que leurs tailles avant traitement étaient beaucoup plus basses. La taille finale des cas nos 13 et 14 reste cependant inférieure à celle des cas nos 15 et 19.

- L'observance thérapeutique

Le traitement par GH se fait par injection quotidienne et est donc un traitement lourd, pas toujours bien supporté par les patientes et/ou leur entourage. Il peut y avoir des interruptions momentanées ou définitives du traitement, qui ne sont pas forcément avouées, et la question doit être posée en cas de mauvaise réponse thérapeutique.

- Le caryotype

D'après une publication de 1995 concernant une étude effectuée sur 99 patientes en France, il n'existe pas de corrélation entre efficacité thérapeutique et formule chromosomique, les résultats étant identiques quelle que soit l'anomalie chromosomique : monosomie X, mosaïque, isochromie X, ou même formule chromosomique comportant un chromosome Y [29].

Ceci est illustré par le tableau 13, qui montre un accroissement statural global très variable quel que soit le caryotype. Le cas n° 9 (mosaïque avec matériel Y) a présenté une excellente réponse thérapeutique, mais ce cas isolé ne suffit pas à tirer de conclusion.

- L'âge osseux et la durée du traitement

D'après l'étude précédemment citée [29], il n'existe pas non plus de corrélation entre la taille finale et l'âge osseux en début de traitement. Dans notre expérience, sur les patientes « bonnes répondeuses » de plus de 6 ans (celles dont la vitesse de croissance sous traitement est supérieure à celle de la population générale du même âge – cas nos 9, 10, 11, 12, 18, 19), 4 ont des AO retardés (9, 10, 11, 19), 1 a un AO égal à l'AC (18) et 1 a un AO supérieur à l'AC (12). Dans le groupe des « moins bonnes répondeuses » (cas nos 14, 15, 16, 17), 2 ont des AO retardés, 2 ont des AO semblables à l'AC. On ne trouve pas non plus de corrélation directe entre AO et taille finale.

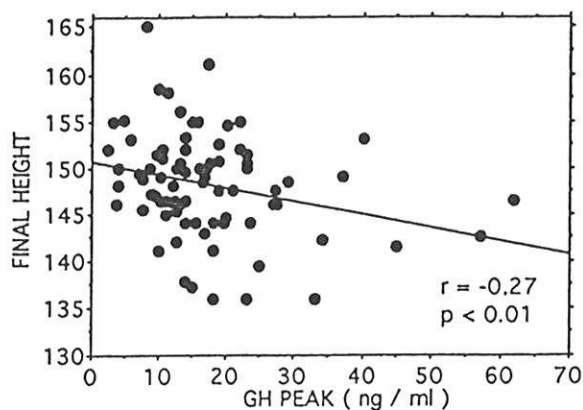
Il est à noter que lorsque le traitement est débuté tardivement mais que l'âge osseux est très retardé, cela permet un traitement plus long et donc un meilleur rattrapage statural puisqu'il existe une corrélation entre la taille finale et la durée du traitement [29]. C'est

le cas de la patiente n° 9, qui a débuté son traitement à l'âge de 16 ans mais qui a pu le poursuivre pendant quatre ans.

Il existe donc une corrélation indirecte entre l'âge osseux et la taille finale en cas de traitement débuté tardivement, puisque le retard d'âge osseux permettra un traitement plus long.

- Le déficit en GH

Il existe une corrélation entre la taille finale et le pic de GH après test de stimulation, la réponse au traitement étant d'autant meilleure que le déficit en GH est important [68].



**Corrélation entre taille finale et pic de GH
après test de stimulation
d'après Rochiccioli et Chaussain [68]**

Ceci est illustré par les cas nos 9 et 12 qui, avec un déficit en GH, atteignent sous traitement des tailles dans les normes des gens normaux, et par les cas nos 13 et 16 qui, partant de tailles très basses, ont un rattrapage statural important sous traitement alors qu'elles présentaient un déficit en GH aux tests de stimulation.

Au total, du fait des importantes variations individuelles et de la multiplicité des facteurs intervenant dans la taille finale et la réponse

thérapeutique, il est encore difficile d'évaluer à l'avance le gain qu'apportera le traitement.

Schématiquement, on peut dire qu'une patiente présentant

- une grande taille parentale,
- un retard de taille modéré en début de traitement,
- une possibilité de traitement long, et
- un déficit en GH aux tests de stimulation (ces tests ne sont plus faits actuellement),

aura toutes les chances de tirer un bénéfice maximum du traitement, à condition que l'observance thérapeutique soit correcte.

3.3. À propos de la puberté [69]

Dans le syndrome de Turner, les gonades sont normales jusqu'au troisième mois de vie intra-utérine, puis la régression des gonocytes s'accélère, liée à l'absence de formation folliculaire. Les ovaires dégènèrent en un tissu conjonctif cicatriciel aboutissant à des bandelettes fibreuses.

Toutefois, cette régression ovarienne connaît des fluctuations, surtout chez les patientes ayant une mosaïque avec faible pourcentage de cellules 45 X ou délétion du bras court de l'X. Ainsi certaines patientes développent-elles une puberté spontanée, pouvant aller jusqu'à une fertilité spontanée dans de rares cas.

Il semble actuellement que les pubertés spontanées soient plus nombreuses, avec peut-être un effet stimulant du traitement par hormone de croissance biosynthétique sur les ovaires résiduels.

La GH a en effet une action indirecte sur la stimulation des tissus mous par l'intermédiaire de l'IGF₁, dont l'action locale porte sur la différenciation de nombreux tissus – parmi lesquels les ovaires, où une

production d'IGF₁ permet de maintenir un état de différenciation cellulaire adaptée à la fonction de stéroïdogénèse [70].

L'hypothèse d'une augmentation des pubertés spontanées sous GH reste à démontrer. Dans notre expérience, une fille a développé une puberté spontanée avec menstruation sans traitement (cas n° 2). Deux autres ont développé une puberté spontanée sous traitement de GH (cas nos 12 et 14) ; l'une d'entre elles avait débuté cette puberté avant la mise en place du traitement, et l'a poursuivie jusqu'à l'apparition de menstruations sous traitement.

3.4. À propos de la fertilité

La fertilité spontanée chez les patientes turnériennes est exceptionnelle, et comporte un risque élevé de malformations fœtales qui nécessite une surveillance rapprochée de ces grossesses [46].

L'hormonothérapie substitutive œstrogéno-progestéronique permet depuis longtemps aux turnériennes de développer une puberté normale. Récemment, le don d'ovocytes rendu possible par la technique de fécondation in vitro a permis à ces patientes d'accéder à la maternité par la grossesse [71].

Le taux de grossesses évolutives par transfert et par embryon transféré est comparable, voire supérieur chez les turnériennes à celui obtenu dans les autres indications aux dons d'ovocytes. Ceci est dû au fait que les femmes présentant un syndrome de Turner sont jeunes lorsqu'elles accèdent à la technique de F.I.V. par don d'ovocyte, et que leurs antécédents gynéco-obstétricaux sont en général peu importants par rapport à l'autre population [71].

3.5. À propos du niveau intellectuel

On pensait autrefois que les turnériennes avaient un déficit intellectuel par analogie avec les autres anomalies chromosomiques.

On sait aujourd'hui qu'il n'en est rien, et les défauts de conceptualisation dans l'espace et de mémorisation ont été analysés de telle sorte qu'un soutien scolaire adapté permet une scolarisation normale [72].

De même, une attitude appropriée des proches tout au long de l'enfance permet une socialisation normale et un développement psychosocial adapté [73].

Dans notre population, les patientes qui ont bénéficié d'un traitement par hormone de croissance ont peu de retard scolaire, sauf deux qui font partie de milieux socioculturels très défavorisés (cas nos 13 et 19). Dans le groupe des patientes non traitées qui ont été prises en charge avant 1988, deux sont débiles (cas nos 1 et 6), dont une qui présente une autre anomalie chromosomique en plus de la monosomie X (cas n° 1). Trois ont des retards scolaires plus ou moins importants (mais nous manquons d'information quant au niveau intellectuel parental). Deux ont un développement psychomoteur normal.

Il semble donc que les patientes diagnostiquées récemment soient dans l'ensemble mieux prises en charge sur le plan psychomoteur que les patientes diagnostiquées avant 1988. Ou bien sont-elles simplement mieux dépistées qu'autrefois, lorsque seules les patientes très dysmorphiques ou déficientes mentales étaient diagnostiquées et prises en charge. Il existe en effet peut-être actuellement dans la population des 20-30 ans des jeunes femmes qui sont turnériennes sans le savoir ou qui ont été diagnostiquées à l'âge adulte pour infertilité alors qu'elles avaient jusque là une vie sociale normale.

Conclusion

Décrit pour la première fois en 1930 par Otto Ullrich, le syndrome de Turner a été réellement reconnu après les publications d'Henry Turner en 1938.

Si de grands progrès ont été réalisés sur le plan de la compréhension génétique, la prise en charge de la vie quotidienne de ces jeunes filles a été révolutionnée par l'apparition de l'hormone de croissance synthétique permettant de traiter leur petite taille.

Dès lors, un regain d'intérêt pour ces fillettes est apparu et des études à grande échelle on notamment montré que ces patientes avaient des possibilités intellectuelles similaires à celles de la population normale pour peu qu'on leur accorde un minimum d'intérêt et de soutien.

Le dernier progrès thérapeutique fondamental pour ces filles devenues jeunes femmes est l'accession à la maternité par grossesse grâce aux techniques de don d'ovocytes et de fécondation in vitro.

Chaque patiente turnérienne doit pouvoir bénéficier de ces progrès, qui lui permettront de mener une vie normale, tant sociale que familiale. Pour ce faire, il nous paraît important que le diagnostic soit posé le plus précocement possible.

Pour encore améliorer cette prise en charge en Haute-Vienne, trois axes peuvent être proposés :

- Améliorer la prise en charge multidisciplinaire.
- Sensibiliser les médecins généralistes au diagnostic, les encourager à rechercher des symptômes frustes – une plaquette pourrait les y aider.

- Jeune patiente trop petite pour son âge
- Cou palmé, court, donnant un aspect trapu
 - Cubitus valgus
 - Écartement exagéré des mamelons
- Aspect en trident des cheveux sur la nuque

LE SYNDROME DE TURNER SE TRAITE.

PENSEZ À LE DÉPISTER !

- Instaurer un dépistage systématique lors de l'examen du neuvième mois.

Dès lors, le handicap réel mais souvent sous-estimé rencontré par ces jeunes femmes turnériennes sera peut-être un peu atténué.

Bibliographie

- [1] TURNER H. H. A syndrome of infantilism congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology*, 1938 ; 23 : 566-74.
- [2] ULLRICH O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartung. *Z. Kinderheilk*, 1930 ; 40 : 271-6.
- [3] MORGAGNI J. B. De Sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. Neap ex Typogr. Raymundiana, 1762, Liber III (De Morbis Ventris), *Epist Anat Medica* 1768 ; XLVI, Observation 20 : 418.
- [4] WILKINS L. et FLEISCHMANN W. Ovarian agenesis: pathology, associated clinical symptoms and the bearing of the theories of sex differentiation. *J Clin Endocrinal*, 1944 ; 4 : 357-75.
- [5] GRUMBACH M. M., VAN WYK J. J. et WILKINS L. Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis): relationship to male pseudohermaphroditism and theories of human sex differentiation. *J Clin Endocrinal Metab*, 1955 ; 15 : 1161-93.
- [6] FORD C. E., JONES K. W., POLANI P. E., DE ALMEIDA J. C. et BRIGGS J. H. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*, 1959 ; i : 711-13.
- [7] FRACCARO M., IKKES D., LINDSTEN J. et KAIJSER K. A new type of chromosomal abnormality in gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*, 1960 ; ii : 1144-5.

- [8] FERGUSON-SMITH M. A. Genotype-phenotype correlations in Turner syndrome. The Third International Symposium on Turner Syndrome (Basic and clinical Approach to Turner Syndrome). 1993 ; 17-25.
- [9] LYON A. J., PREECE M. A. et GRANT D. B. Growth curve for girls with Turner's syndrome. *Arch Dis Child*, 1985 ; 60, 932-5.
- [10] PARK E., BAILEY J. et COWELL C. Growth and maturation of patients with Turner's syndrome. *Pediatr Res*, 1983 ; 17, 1-7.
- [11] RANKE M. B., STUBBE P., MAJEWSKI F. et BIERICH J. R. Spontaneous growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* (suppl.), 1988 ; 343, 22-30.
- [12] BROOK C. G. D., MURSET G., ZACHMANN M. et PRADER A. Growth in children with 45 XO Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1974 ; 49, 789-95.
- [13] RANKE M. B. *Eur. J. Pediatr* 1983 ; 141 : 81-88. Pflüger H., Rosendahl W et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature.
- [14] SEMPÉ M., HARISSON BONDALLAZ C. et LIMONI C. Growth curves in untreated UTS: French reference standards 1-22 years. *Eur. J. Pediatr* 1996 ; 155 : 862-869.

- [15] ROCHICCIOLI P., TAUBER M. T. et PIENKAVSKI C. Syndrome de Turner. *Médecine Thérapeutique*. Maladies de la croissance. Hors série n° 2, mai 1996 : 130-139.
- [16] SALERNO J. C. et JOB J. C. La taille dans le syndrome de Turner, corrélations avec la taille des parents. *Arch Fr Pediatr* 1987 ; 44, 863-5.
- [17] RANKE M. B., BLUM W. F., HANG F., ROSENDAHL W., ATTANIASIO A., ENDERS H., GRUMPTA D. et BIERICH J. Growth hormone, somatomedine levels and growth regulation in Turner's syndrome. *Acta Endocrinologica* (Copenh.), 1987 ; 116, 306-13.
- [18] VAN VLIET G. Hormonal changes during development in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* (Syll), 1988 ; 343, 31-37.
- [19] VILLADOLID M. C., TAKANO K., HIZUKA N., ASAKAWA K., SUKEGAWA I., HORIKAWA R. et SHIZUNE K. Twenty four hour plasma GH, FSH & LH profiles in patients with Turner's syndrome. *Endocrinol Japon* 1988 ; 35, 71-81.
- [20] RAPPAPORT R. et SAUVION S. Possible mechanism for growth retardation in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* (suppl.), 1989.
- [21] ROSS J. L., LONG L. M., LORIAUX D. L. et CUTLER G. B. Growth hormone secretory dynamics in Turner's syndrome. *J Pediatr* 1985 ; 106 (2), 202-6.

- [22] RUDMAN D., MOFFITT S. D., FENHOFF P. M., MCKENZIE W. J., KENNY F.M. et BRAIN R. P. The relation between growth velocity and serum somatomedin C concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 52 : 622, 1981.
- [23] SPERLING M. A., KENNY F. M. et DRASH A. L. Arginine-induced GH responses in children. Effects of age & puberty. *J Pediatr* 77 : 462, 1970.
- [24] GOURMELEN M., PHAM-HUN-TRUNG M. T. et GIRARD F. Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. *Pediatr Res* 13. 221, 1979.
- [25] LIN T-H. et KIRLAND J. L. & R. T. Growth hormone assessment and short term treatment with GH in Turner's syndrome. *J Pediatr* 1988 ; 112 (6), 919-22.
- [26] CABROL S., SAAB C., GICQUEL C., GOURMELEN M., RAUX-DENAY M. C. et LE BOUC Y. Syndrome de Turner : croissance spontanée d'une cohorte de 160 patientes. Optimisation du traitement du syndrome de Turner. Premier symposium Novo Nordisk 1993. Ed. 1995 ; 28-35.
- [27] LUBIN M. B., GRUMBER H., LACHMAN R. S. et RIMOIN D. L. Skeletal abnormalities in Turner's syndrome. R. Rosenfeld, M. Grumbach Eds Marcel Debber in New York 1989.

- [28] ROCHICCIOLI P. et al. 1994. Study of final height in Turner's syndrome (n=216) ethnic and genetic influences. *Acta Paediatr* 1983 : 305-308.
- [29] ROCHICCIOLI P., BATTIN J., BERTRAND A. M. et al. 1995. Final height in Turner syndrome patients treated with GH. *Horm Res* 1995 ; 44 : 172-176.
- [30] PARTSCH C. J., PANKAU R., SIPPELL W. G. et TOLKSDORF M., 1994. Normal growth and normalization of hypergonadotrophic hypogonadism in atypical Turner's syndrome (45 X / 46 XX / 47 XXX) - Correlation of body height with distribution of cell lines. *J Pediatr* 153 : 451-455.
- [31] STANESCU V., STANESCU R. et SZIRIMAI A. Microchemical analysis of human tibial growth cartilage in various forms of dwarfism. *Acta Endocrinol* 1972 ; 69, 659-688.
- [32] LEMLI L. et SMITH D. W. The XO syndrome : a study of the differentiated phenotype in 25 patients. *J Pediatr* 1963 ; 63 : 577-88.
- [33] PALMER C. G. et REICHMANN A. Chromosomal and clinical findings in 110 females with Turner's syndrome. *Hum Genet* 1976 ; 35 : 35-49.
- [34] HOROWITZ S. L. et MORISHIMA A. Palatal abnormalities in the syndrome of gonadal dysgenesis and its variants in Noonan's syndrome. *Oral Surg* 1974 ; 38 : 839-44.

- [35] PIERSON M., PERRIN Ph., LEHEUP B., JEANDEL Cl. et BORSA-DORIAN A. L'atteinte ORL dans le syndrome de Turner. Optimisation du traitement du syndrome de Turner. Premier symposium Novo Nordisk 1993. Ed. 1995 ; 46-49.
- [36] CABROL S., SAAB C., GOURMELEN M., RAUX-DENAY M. C. et LE BOUC Y. Syndrome de Turner : croissance staturopondérale et maturation osseuse spontanées. *Arch Pédiatr* 1996 ; 3 : 313-318.
- [37] ARCHESON R. M. et ZAMPA G. A. Skeletal maturation in ovarian dysgenesis and Turner's syndrome. *Lancet* 1961 ; i : 917-20.
- [38] BEALS R. K. Orthopedic aspects of XO (Turner's) syndrome. *Clin Orthop Rel Res* 1973 ; 97 : 19-30
- [39] FINBY M. A. et ARCHIBALD R. M. Skeletal abnormalities associated with gonadal dysgenesis. *Am J Roentgenol* 1963 ; 89 : 1222-35.
- [40] SMITH M. A., WILSON J. et PROCE W. H. Bone demineralisation in patients with Turner's syndrome. *J Med Genet* 1982 ; 19 : 100-3.
- [41] BACHRACH L. K. Osteopenia in Turner girls. Fourth International Symposium on Turner Syndrome. Goteborg 1995. 233-240.
- [42] LISSKULLA S., KERSTIN H. et RINGERTZ H. Impact of hormonal replacement therapy on bone mineral density in women with Turner syndrome. Fourth International Symposium on Turner Syndrome. Goteborg 1995. 241-247.

- [43] RADET C., VIELLE B. et LIMAL J. M. Intérêt diagnostique des anomalies radiologiques de la main observées dans le syndrome de Turner. *Arch Pédiatr* 1997 ; 4 (suppl 2) : 198s-200s.
- [44] RANKE M. B. An introduction to Turner's syndrome. Published by Oxford OX4 3UT, K for Pharmacia. Third reprint 1995.
- [45] CIGOGNANI A. et al. 1988. Differences in carbohydrate tolerance in Turner's syndrome depending on age and karyotype. *Eur J Pediatr* 148 : 64-68.
- [46] PESCIA G., JUILLARD E. et NGUYEN-THE H. Fertilité et conseil génétique dans le syndrome de Turner. *J. Génét. Hum.*, 1984, Vol. 32, N° 4, pp.271-277.
- [47] KANEKO N., KAWAGOE S. et HIROI M. Turner's syndrome. Review of the literature with reference to a successful pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 1990 ; 29 (2) : 81-7.
- [48] ALEXANDER D., EHRHARDT A. et MONEY J. (1966) : Defective figure drawing, geometric and human, in Turner's syndrome. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 142 : 161-167.
- [49] ROVET J. The cognitive and neuropsychological characteristics of females with Turner's Syndrome. In : Berch D. B. et Bender B. G. (eds) *Sex Chromosome Abnormalities and Human Behavior: Physiological Studies*. AAA/Westview Press, Washington, D. C. 1990.

- [50] SCHORDERET D. F. Turner phenotype and X-chromosome abnormalities. Fourth International Symposium on Turner Syndrome. Goteborg 1995. 13-17
- [51] PHILLIPS III J. A. Second international Turner contact group meeting. Zaragoza (Spain), September 1991. Prenatal diagnosis of Turner's syndrome (J. A. Phillips III) p. 29.
- [52] AMIEL A., KIDRON D., KEDAR I., GABER E., REISH O. et FEJGIN M. D. Are all phenotypically-normal Turner syndrome fetuses mosaics? *Prenat Diagn* 1996 Sep ; 16 (9) : 791-5.
- [53] HELD K. R., KERBER S., KAMINSKY E., SINGH S., SEEMANOVA E. et GOEDOLE H. W. Mosaicism in 45, X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet* 1992 ; 88 : 288-294.
- [54] BINDER G., KOCH A., WAJS E. et RANKE M. B. Evaluation of "hidden Y-chromosome" in Turner's syndrome: a review of screening results. Fourth International Turner Contact Group Meeting. Proceedings. Goteborg 1995. 25-30.
- [55] CAPRIO S., BOULWARE S. D., PRESS M., SHERWIN R. S., RUBIN K., CARPENTER T. O., PLEWE G. et TAMBORLANE W. V. Effects of GH treatment on hyperinsulinemia associated with Turner's Syndrome. *J Pediatr* 1992 ; 120 : 238-43.

- [56] VANDERSCHUEREN-LODERWEYCK M., MASSA G., MAES M., CRAEN M., VAN VLIET G., HEINRICHS C. et MALVAUX P. Growth promoting effect of GH and low dose of Ethynil oestradiol in girls with Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 (1) : 122-126.
- [57] ROSENFELD R. G., FRANE J., ATTIE K. M., BRASEL J. A., BURNSTEIN S., CARA J. F., CHERNAUSEK S., GOTLIN R. W., KUNTZE J., LIPPE B. M., MAHONEY P. C., MOORE W. V., SAENGER P. et JOHANSON A. J. Six year results of a randomized prospective trial of human GH and oxandrolone in Turner's Syndrome. 1992 ; 121 (1) : 49-55.
- [58] TAKANO K., HIZUKA N. et SHIZUME K. Growth hormone treatment in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* (suppl) 1966 ; 325 : 58-65.
- [59] RANKE M.B., ROSENFELD R., EDS. Turner's syndrome and growth promoting therapies. *Amsterdam : Excerpta Medica*, 1991.
- [60] CAÑADELL J., GIL J. et GINEBREDA I. Proceedings – Second International Turner Contact Group Meeting – Zaragoza (Spain) 1991. Bone elongations in patients with Turner's Syndrome.
- [61] GREULICH W. W. et PYLE S. I. Radiography atlas of skeletal development of the hand and wrist, edn 2. Stanford : Stanford University Press, 1952.

- [62] ROBIN L. N., HELZER J. E., ORVASCHEL H., GRUENBEY E., BURKE J. D. et REGIER D. A. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry*, 1984 ; 41 : 949-958.
- [63] NIELSEN J., NYBORG H. et DAHL G. Turner's Syndrome: A psychiatric-psychological study of 45 women with normal karyotypes, growth retardation and primary amenorrhea. *Acta Jutlandica*, XLV, Medecine Series 21, Arhus. 1997.
- [64] ABEILLE A., LANGUE J., BERNARD J., Groupement des pédiatres de la région de Lyon (GPRL) et Groupement lyonnais de recherche en pédiatrie ambulatoire ; David M., Service de pédiatrie CH Lyon-Sud ; Dorche C., Laboratoire de biochimie, Hôpital Debrousse, Lyon.
- [65] ROSS J. L., LORIAUX D. L. et CUTLER G. B. Development changes in neuroendocrine regulation of gonadotropin secretion in gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 ; 57, 288-93
- [66] DAVID M., DORCHE C. et MOREL Y. Faut-il imposer un dépistage systématique du syndrome de Turner ? Optimisation du traitement du syndrome de Turner. Premier symposium Novo Nordisk 1993. Ed. 1995 ; 6-11.
- [67] Association des Groupes Amitié Turner, 34 rue de la Tour d'Auvergne, 75009 Paris. Association loi 1901. Journal officiel du 18 septembre 1991.

- [68] ROCHICCIOLI P. et CHAUSSAIN J.-L. Final height in patients with Turner syndrome treated with growth hormone (n = 117). *The Fourth International Symposium on Turner Syndrome, Gothenburg 18-21 May 1995* ; 123-128.
- [69] BATTIN J. Puberté spontanée dans le syndrome de Turner. *Premier Symposium NovoNordisk*. 1993 ; 50-55.
- [70] LE BOUC Y. Biologie des IGF. *Médecine Thérapeutique*. Maladies de la Croissance. Hors-série numéro 2. Mai 1996 ; 22-31.
- [71] SARANTI L., LETUR-KÖNIRSCH H., DE BOUARD V., BORGHI E., SELVA J. et FRYDMAN R. Fécondation in vitro et syndrome de Turner. *Pathologie gonadique et pubertaire*. Vol. 2 ; 147-154
- [72] McCAULEY. Educational Concerns at School Age and in Puberty. *Second International Turner Contact Group Meeting*. Zaragoza (Spain) September 1991. 207-210.
- [73] McCAULEY. Psychological and Social Functioning in Women and Girls with Turner's Syndrome. *Second International Turner Contact Group Meeting*. Zaragoza (Spain) September 1991. 199-206.

Table des Matières

REMERCIEMENTS	3
PLAN	8
INTRODUCTION	9
PREMIÈRE PARTIE : LE SYNDROME DE TURNER	11
I. HISTOIRE DU SYNDROME DE TURNER	11
1.1. "A syndrome of infantilism congenital webbed neck and cubitus valgus"	11
1.2. Les constatations d'Otto Ullrich	11
1.3. Le dysfonctionnement ovarien	12
1.4. La cytogénétique	12
II. CLINIQUE : LE PHÉNOTYPE TURNÉRIEN	13
2.1. Le retard statural	13
2.1.1. Les modalités de croissance	14
2.1.2. Les tailles finales	20
2.1.3. Etiopathogénie du déficit statural	22
2.1.3.1. Le déficit en hormone de croissance (GH)	22
2.1.3.2. L'anomalie chromosomique	25
2.1.3.3. Les anomalies du cartilage	26
2.1.3.4. L'absence de pic pubertaire	26
2.2. Le syndrome dysmorphique	27
2.2.1. Le cou	27
2.2.2. Les yeux	27
2.2.3. Les oreilles	28
2.2.4. La bouche et les mâchoires	28
2.2.5. Le thorax	28
2.2.6. La peau et les phanères	29
2.2.7. Le squelette	32
2.3. Les malformations ou anomalies associées	35
2.3.1. Les reins	35
2.3.2. Le système cardio-vasculaire	36
2.3.3. Les anomalies sensorielles	36
2.3.4. Les anomalies endocriniennes	36
2.4. La dysgénésie gonadique	37
2.5. Le développement psychomoteur	37

III. CYTOGÉNÉTIQUE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	
DU SYNDROME DE TURNER.....	39
3.1. Cytogénétique du syndrome de Turner	39
3.1.1. Non-disjonction chromosomique	39
3.1.1.1. Dans la méiose	40
3.1.1.2. Dans la première mitose	40
3.1.1.3. Dans les mitoses successives	40
3.1.2. Perte partielle d'un chromosome.....	42
3.1.3. Chromosome anormal	43
3.1.4. Les principaux troubles chromosomiques du syndrome de Turner	43
3.2. Biologie moléculaire	45
3.2.1. Intérêt de la biologie moléculaire dans la recherche.....	45
3.2.2. Intérêt de la biologie moléculaire en pratique	46
IV. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU SYNDROME DE TURNER...	46
4.1. Bilan initial	47
4.1.1. Examen clinique	47
4.1.2. Explorations complémentaires	50
4.1.3. Biologie	50
4.2. Le traitement du syndrome de Turner.....	51
4.2.1. Le traitement du syndrome dysmorphique	51
4.2.2. Le traitement de la petite taille	52
4.2.2.1. Les traitements médicaux	52
4.2.2.1.1. Œstrogènes et anabolisants	52
4.2.2.1.2. L'hormone de croissance.....	53
4.2.2.2. Le traitement chirurgical	57
4.2.3. Le traitement de l'insuffisance gonadotrope	58
4.2.4. La prise en charge psychologique et sociale	59
4.2.4.1. Développement psychosocial	60
4.2.4.2. Psychopathologie.....	60
4.2.4.3. Immaturité et difficultés sociales et scolaires	60
4.2.4.3.1. Difficultés scolaires	60
4.2.4.3.2. Immaturité	61
4.2.4.3.3. Difficultés sociales	62
4.3. Intérêt du dépistage.....	63
V. CONCLUSION	66

**DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE DES CAS DE SYNDROME DE TURNER
SUIVIS À LIMOGES AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
DE 1975 À NOS JOURS, DANS LES SERVICES DE PÉDIATRIE 68**

I. PRÉSENTATION DES CAS CLINIQUES	68
1.1 Premier groupe	69
1.1.1. Cas n° 1 : C. B., née le 11/10/67	69
1.1.2. Cas n° 2 : S. G., née le 7/8/71	71
1.1.3. Cas n° 3 : N. T., née le 18/12/71	72
1.1.4. Cas n° 4 : C. D., née le 15/1/74	72
1.1.5. Cas n° 5 : S. D., née le 9/9/75	73
1.1.6. Cas n° 6 : C. C., née le 25/9/75	75
1.1.7. Cas n° 7 : S. C., née le 24/2/76	75
1.1.8. Cas n° 8 : Ch. C., née le 18/4/77	77
1.2. Second groupe	82
1.2.1. Cas n° 9 : A. K., née le 26/2/75	82
1.2.2. Cas n° 10 : D. P., née le 2/2/78	85
1.2.3. Cas n° 11 : L. L., née le 29/5/79	86
1.2.4. Cas n° 12 : R. C., née le 19/9/81	88
1.2.5. Cas n° 13 : V. C., née le 23/11/81	90
1.2.6. Cas n° 14 : N. D., née le 13/6/82	93
1.2.7. Cas n° 15 : A. P., née le 8/8/82	95
1.2.8. Cas n° 16 : A.-S. M., née le 2/2/78	97
1.2.9. Cas n° 17 : O. P., née le 1/10/85	98
1.2.10. Cas n° 18 : A. B., née le 6/4/86	100
1.2.11. Cas n° 19 : C. G., née le 20/9/86	102
1.2.12. Cas n° 20 : O. B., née le 1/2/91	104
1.2.13. Cas n° 21 : S. P., née le 15/5/93	105
1.2.14. Cas n° 22 : M. R., née le 12/5/95	107
1.2.15. Cas n° 23 : A. C., née le 18/1/96	108
II. SYNTHÈSE DES CAS CLINIQUES	116
2.1. L'âge et les causes du diagnostic	116
2.2. Les différents caryotypes	117
2.3. Le traitement par hormone de croissance	118
2.4. Les tailles des patientes	119
2.4.1. Patientes n'ayant pas bénéficié de traitement par GH	121
2.4.2. Patientes traitées par GH	121
2.4.3. Total	122
2.5. Puberté et traitement	124

2.6. Développement psychologique.....	124
III. DISCUSSION	125
3.1. À propos des diagnostics	125
3.2. À propos de la croissance	126
3.2.1. Les patientes non traitées	126
3.2.2. Les patientes traitées	127
3.2.2.1. Quelle courbe utiliser ?	127
3.2.2.2. La réponse thérapeutique et sa variation	129
3.3. À propos de la puberté	140
3.4. À propos de la fertilité	141
3.5. À propos du niveau intellectuel.....	142
CONCLUSION	143
BIBLIOGRAPHIE	145

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 28

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

