



ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECIN ET DE PHARMACIE

FES



LE TRAITEMENT DE SUBSTITUTION OESTROGENIQUE CHEZ LES FILLES TURNERIENNES

(A propos de 15 cas) : Efficacité et controverses

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur **ILHAM CHEMLLAL**

Née le 23 Mars 1984 à Nador

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Pédiatrie

Sous la direction de:

Professeur Pr Sanae **ABOURAZZAK**

SESSION Juin 2017

Remerciements

*A notre maître
monsieur le professeur
HIDA MOUSTAPHA*

J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos qualités professionnelles et humaines, votre gentillesse et votre lucide compréhension sont pour nous un exemple à suivre. Votre porte est toujours ouverte pour nous accueillir, et nous faire profiter de votre savoir. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués en symbole de ma reconnaissance.

A notre maître
professeur Madame
SANAË ABOURAZZAK

Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect et la considération que j'ai pour vous. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce travail. Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre lucide compréhension nous inspirent une grande admiration et un profond respect. J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée et je vous prie, madame, de trouver dans ce travail le témoignage de ma sincère et profonde gratitude.

A notre maître
professeur Monsieur
SAMIR ATMANI

Vous nous avez accueilli et guider dans cette discipline
passionnante tout au long de notre résidanat.

Je vous remercie pour vos conseils et votre soutien.

J'espère avoir répondu à vos attentes avec ce travail

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et mon
profond respect

A notre Maître

Madame IDRISSE MOUNIA

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires. Nous tenons à vous exprimer notre haute estime, et profonde Reconnaissance

A notre Maître Monsieur le professeur SAMIR ATMANI

Votre compétence professionnelle ainsi que vos qualités humaines nous ont énormément touchées. Nous vous remercions vivement. Veuillez trouver ici, l'assurance de notre profonde gratitude et notre grande estime.

À notre Maître
Madame le
Professeur CHAOUKI SANA

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration. Veuillez accepter, l'assurance de notre haute considération et notre profond respect.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et toutes mes pensées de gratitude, à mes professeurs de pédiatrie

Pr. Benmiloud, Pr. Souilmi, Pr. Hmami,

pour leur disponibilité, leur générosité et pour leur souci constant de nous octroyer une bonne formation. Vos compétences professionnelles, vos qualités d'éducateurs, ainsi que votre amour du métier font de vous de précieux enseignants, de grands pédiatres et des exemples à suivre.

A tous Les membres del'équipe médicale etdu personnel soignant, ainsi qu'à nos patients anonymes dont les observations normales ou pathologiques figurent ici, nous adressonsnos très sincères remerciements.

PLAN

INTRODUCTION.....	13
RAPPELS.....	15
CHAPITRE I : Le syndrome de Turner.....	16
1. Définition :.....	16
2. Bilan initial :	18
a. Objectifs :.....	18
b. Contenu de l'évaluation initiale :.....	18
b.1.Caryotype :.....	18
b.2.Examen clinique :	19
b.3.Examens paracliniques:	24
3. Prise en charge diagnostic à l'âge pédiatrique [9]:.....	24
a. Les éléments cliniques à évaluer	24
b. L'éducation familiale	24
c. Les différentes consultations nécessaires	25
d. Bilan paraclinique	25
e. Le soutien psychologique.....	26
4. Prise en charge thérapeutique :	27
4.1. Objectifs principaux :	27
4.2. Professionnels impliqués	27
4.3. Éducation thérapeutique.....	28
4.4. Traitements médicamenteux spécifiques :	29
a. Traitement par hormone de croissance (GH).....	29
a.1. Les modalités de traitement par hormone de croissance [15] :.....	29
a.2. Le suivi du traitement par GH :.....	30
b. Traitement de l'insuffisance ovarienne.....	31
b.1. L'insuffisance ovarienne dans le syndrome de Turner.....	31

b.2. Le Traitement oestroprogestatif dans le syndrome de Turner :	32
4.5. Autres traitements non spécifiques [9]	35
a. Les traitements non chirurgicaux	35
b. Les traitements chirurgicaux.....	35
CHAPITRE II :L'OSTEODENSITOMETRIE.....	36
1. Définition:	36
2. Principes de l'ostéodensitométrie :	38
3. Interprétation de l'ostéodensitométrie [23] :	38
4. Sites osseux de mesure	39
PATIENTS ET METHODES.....	40
1. Type et durée d'étude :	41
2. Population d'étude :	41
3. Procédure d'étude :	41
RESULTATS	43
1. Age des patientes :.....	44
2. Age de consultation :	45
3. Motif de consultation :	46
4. Les manifestations cliniques :.....	48
4.1. Le retard statural.....	48
4.2. Le retard pubertaire.....	49
5. Le traitement par hormone de croissance	50
6. Le traitement oestrogénique :.....	51
7. Les douleurs osseuses et les résultats d'osteodensitometrie :	52
DISCUSSION	54
I. Diagnostic de syndrome Turner :.....	55
1. Diagnostic anténatal :.....	55

2. Chez le nouveau né et le nourrisson :	56
3. chez la petite fille :.....	57
4. chez l'adolescente :.....	57
II. Le retard statural dans le syndrome de Turner :	58
III. Le retard pubertaire et la dysgénésie gonadique	60
IV. Prise en charge thérapeutique :	62
a. Hormone de croissance :	62
b. La substitution hormonale oestrogénique :	64
b.1. Le role de l'oestrogenothérapie dans le syndrome de Turner	64
b.2. Les modalités de traitement de l'insuffisance ovarienne dans le syndrome de Turner	64
b.3. Le delai effice d'induction pubertaire	67
CONCLUSION	68
RESUME	70
REFERENCES	72

INTRODUCTION

Le syndrome de Turner (ST) est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, affectant 1/2 500 nouveau nés de sexe féminin. Il associe de manière quasi constante un retard statural et une insuffisance ovarienne avec infertilité. Les autres anomalies sont inconstantes : particularités morphologiques d'intensité variable, malformations associées ainsi qu'un risque accru de maladies acquises ultérieures. Les patientes peuvent parfois présenter des difficultés dans certains apprentissages bien que les performances cognitives soient globalement satisfaisantes.

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

Un traitement par hormone de croissance est le plus souvent proposé à l'âge pédiatrique afin d'améliorer la taille de ces patientes. L'induction de la puberté est le plus souvent nécessaire par de faibles doses d'œstrogènes et est suivie du traitement substitutif par des oestroprogestatifs de l'insuffisance ovarienne. Cependant, il n'existe pas de consensus concernant la dose et la forme idéale de leur administration.

L'objectif de notre travail consiste à établir des recommandations pratiques à notre contexte pour la prise en charge des filles turnériennes en insistant sur l'âge idéal d'induction de la puberté, et les avantages de l'association de GH à des faibles doses d'œstrogènes pour ne pas accélérer le processus de soudure des cartilages de croissance.

RAPPELS

CHAPITRE I : Le syndrome de Turner

(Selon les recommandations de l'HAS : France)

1. Définition :

Le syndrome de Turner est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, affectant 1 /2 500 nouveau-nés de sexe féminin(1).

Il associe de manière quasi constante un retard statural et une insuffisance ovarienne avec infertilité [2].

Les autres anomalies sont inconstantes : L'obésité, la dyslipidémie, l'ostéoporose, le diabète, la résistance à l'insuline, Lathyroïdite de Hashimoto, les maladies cardiovasculaires, les malformations rénales, problèmes ophtalmologiques, certains traits phénotypiques, des anomalies squelettiques, des particularités morphologiques d'intensité variable, malformations associées ainsi qu'un risque accru de maladies acquises ultérieures [3] (annexe 1).

Les patientes peuvent parfois présenter des difficultés dans certains apprentissages bien que les performances cognitives soient globalement satisfaisantes.

Les patientes présentent une intelligence le plus souvent normale avec parfois un profil neuropsychologique particulier (difficultés en mathématiques, difficultés d'orientation visuospatiale, troubles de l'attention, difficultés de la motricité fine, troubles mnésiques, diminution de l'estime de soi, etc.). [4,5]

Le diagnostic est établi après la réalisation d'un caryotype (sang, tissu, liquide amniotique) qui retrouve une monosomie 45,X dans environ 50 % des cas, les autres formes étant constituées essentiellement par des formes en mosaïque (45,X/46,XX,

etc.) et plus rarement par des anomalies de structure du chromosome X[6]. En cas de diagnostic anténatal, il est souhaitable de réaliser un caryotype postnatal [7].

Un traitement par hormone de croissance est le plus souvent proposé à l'âge pédiatrique afin d'améliorer la taille de ces patientes. L'induction de la puberté est le plus souvent nécessaire par de faibles doses d'oestrogènes et est suivie du traitement substitutif par oestroprogestatifs de l'insuffisance ovarienne.[8]

Le syndrome de Turner s'associe à un risque accru (non constant) de malformations congénitales et de maladies associées possibles (cardiovasculaires rénales, osseuses, ORL, métaboliques, endocriniennes, auto-immunes, stomatologiques, psychologiques, etc).

2. Bilan initial :

a. Objectifs :

- Confirmer le diagnostic de ST
- Rechercher les malformations (cardiaques, rénales) et/ou maladies associées potentielles
- Informer du risque de petite taille et d'insuffisance ovarienne avec infertilité et de leurs traitements respectifs. – Informer du risque potentiel de maladies auto-immunes, de maladies cardio-vasculaires acquises, d'atteinte ORL, du risque métabolique ultérieur (HTA, dyslipidémie, surpoids, intolérance glucidique, diabète, etc.)
- Informer de l'existence possible de difficultés dans certains apprentissages, bien que les performances cognitives soient globalement satisfaisantes
- Proposer une prise en charge psychologique si nécessaire
- Proposer une prise de contact avec une association de patientes
- Informer de la nécessité de la réalisation d'un caryotype postnatal en cas de diagnostic anténatal [9]

b. Contenu de l'évaluation initiale :

L'évaluation initiale en consultation permettra de :

- Réaliser un examen clinique complet
- Faire l'annonce diagnostique du ST
- Programmer les examens paracliniques nécessaires pour dépister d'éventuelles malformations et/ou maladies associées (9)

b.1. Caryotype :

La réalisation d'un caryotype pour rechercher un ST est indiquée dans les situations suivantes :

- **En anténatal** : signes d'appel échographiques (annexe 1).
- **Nouveau-né de sexe féminin**: lymphoedème des extrémités, nuque épaisse, anomalies du cœur gauche (coarctation aortique, bicuspidie aortique, hypoplasie du cœur gauche, etc.), phénotype clinique évocateur de ST (annexe 1).
- **Nourrisson, enfant de sexe féminin** : déficit statural (taille ≤ -2 DS), quelle que soit la vitesse de croissance, ou ralentissement statural, avec ou sans phénotype clinique évocateur de ST (annexe 1) ; otites à répétition ; antécédent de coarctation aortique.
- **Adolescente** : déficit statural ≤ -2 DS avec ou sans phénotype clinique évocateur, retard pubertaire avec absence de développement mammaire après l'âge de 13 ans, non progression du développement pubertaire, aménorrhée primaire ou secondaire avec élévation des gonadotrophines sériques [10].

b.2. Examen clinique :

- Évaluer poids, taille, stade pubertaire, indice de masse corporelle (IMC), pression artérielle (PA). Pouls périphériques et examen des hanches du nourrisson (Tableau 1, 2)
- Rechercher des particularités morphologiques
- Éliminer une scoliose, une cyphose (Fig 1).
- Dépister une hypoacousie.
- Analyser la croissance (courbe standard \pm courbe de Turner) (annexe 2).
- Informer de manière progressive et adaptée à l'âge de l'enfant :
 - ✓ du risque quasi constant de petite taille et d'insuffisance ovarienne avec retard pubertaire et infertilité, et de leurs traitements respectifs ;

- ✓ du risque possible de malformations cardiaque ou rénale, d'atteinte ORL, de maladies cardio-vasculaires acquises, de maladies autoimmunes, d'anomalies métaboliques ultérieures (HTA, dyslipidémie, surpoids, intolérance glucidique, diabète...);[11]
- ✓ de l'existence possible de difficultés dans certains apprentissages bien que les performances cognitives soient globalement satisfaisantes.
- Apprécier niveau et adaptation scolaires.

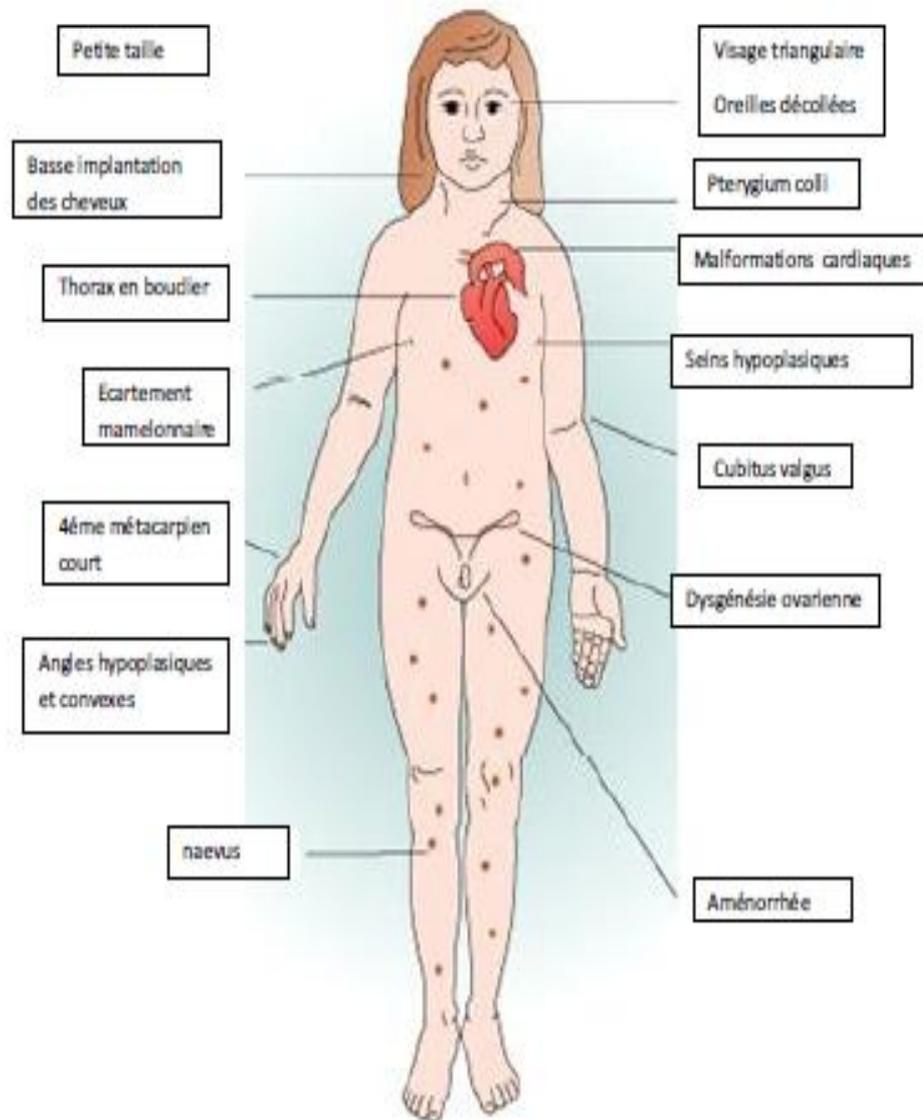


Fig1 : Les manifestations cliniques dans le syndrome de turner. [11]

Tableau 1: Bilan initial au diagnostic du syndrome de Turner (HAS)

	Néonatal	< 6 ans	6-12 ans	12-18 ans	Adulte
Examen clinique détaillé, PA, recherche strabisme, cyphose, scoliose	X	X	X	X	X
Courbe croissance N +/- Turner	X	X	X	X	
Contrôle caryotype (+/- recherche de SRY)	X (X)	(X)	(X)	(X)	(X)
FSH +/- LH	X	X	X	X	X
TSH +/- T4L		> 4 ans	X	X	X
Anticorps anti TPO		> 4 ans	X	X	X
Glycémie à jeun			X (> 10ans)	X	X
+/- HbA1c			X (> 10ans)	X	
+/- HGPO		Avant GH	Avant GH	Avant GH	
ASAT, ALAT, γGT, PAL			X	X	X
Ac antitransglutaminase (IgA)		X (> 4 ans)	X	X	X

Tableau 2: Bilan initial au diagnostic du syndrome de Turner (HAS)

	Néonatal	< 6 ans	6-12 ans	12-18 ans	Adulte
Échographie cardiaque	X	X	X	X	X
Électrocardiogramme	X	X	X	X	X
IRM aortique		Selon avis cardio	Selon avis cardio	Selon avis cardio	Selon avis cardio
Échographie rénale	X	X	X	X	X
Échographie thyroïdienne		Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule
Âge osseux		X	X	X	
Échographie pelvienne				Avant induction pubertaire / après puberté	X
Ostéodensitométrie				Avant induction pubertaire / après puberté	X
Consultation ORL et étude audition (adaptée âge)		X	X	X	X

b.3.Examens paracliniques:

Les examens paracliniques lors de la prise en charge initiale sont adaptés à l'âge de la patiente et aux circonstances diagnostiques (Tableaux 1,2).

L'objectif de ces examens paracliniques est de dépister des éventuelles malformations cardiaques ou rénales ainsi que d'autres maladies potentiellement associées (ORL, cardio-vasculaire, auto-immune, hépatique, métabolique, ophtalmologique, orthopédique, etc.).[12]

3. Prise en charge diagnostic à l'âge pédiatrique [9] :

a. Les éléments cliniques à évaluer

- Prise du poids, taille, IMC, PA, pouls périphériques, recherche de particularités morphologiques, examen des hanches chez le nourrisson; éliminer une scoliose, une cyphose.
- Analyse de la croissance sur courbe standard \pm courbe spécifique Turner.

b. L'éducation familiale

- Informer du risque de petite taille et d'insuffisance ovarienne avec retard pubertaire et infertilité, de leurs traitements respectifs. Informer du risque possible de maladies cardio-vasculaires acquises, du risque d'atteinte ORL, de maladies auto-immunes, du risque métabolique ultérieur (HTA, dyslipidémie, surpoids, intolérance glucidique, diabète,etc.).
- Informer de l'existence d'un profil neurocognitif particulier, avec parfois des difficultés modérées dans les apprentissages, associé à une intelligence le plus souvent normale.

C. Les différentes consultations nécessaires

- Consultation avec un cardiologue en milieu pédiatrique avec échographie cardiaque (recherche de malformations) et ECG (mesure du QT) ; liste des médicaments contre-indiqués en cas de QT long fournie par le cardiologue.
- Échographie rénale à la recherche de malformations éventuelles.
- Échographie pelvienne (avant induction pubertaire par oestrogènes ou en cas de démarrage pubertaire spontané).
- Consultation ORL en milieu pédiatrique avec étude de l'audition par une technique adaptée à l'âge.
- Consultation en ophtalmologie pédiatrique (à partir de l'âge de 12 mois) pour dépister certaines anomalies associées (amblyopie...).
- Consultation avec un dentiste dans la petite enfance (hygiène buccodentaire, fluorures). Consultation de stomatologie à partir de l'âge de 7 ans pour évaluation orthodontique avec radiographie panoramique dentaire éventuelle et renouvellement des mesures d'hygiène buccodentaire, prescription de fluorures.

d. Bilan paraclinique

- Prélèvements sanguins :

- FSH ± LH ;
- TSH ± T4L, anticorps (Ac) antithyroïdiens (anti-TPO) à partir de l'âge de 4 ans
- avant le début du traitement par GH : glycémie à jeun (± HGPO) ;
- glycémie à jeun ± HbA1C, à partir de l'âge de 10 ans ;
- HGPO si élévation modérée de la glycémie à jeun et/ou de HbA1C ;
- triglycérides, cholestérol total, HDL et LDL à jeun à partir de l'âge de 10 ans ou avant en cas d'antécédents familiaux de dyslipidémie ;

- ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL, à partir de l'âge de 6 ans
- Ac antitransglutaminase (IgA), à partir de l'âge de 4 ans ;
- créatininémie si anomalies rénales ou HTA.
- Recherche de matériel chromosomique Y (FISH ou PCR) si virilisation et/ou présence d'un chromosome marqueur (petit fragment chromosomique d'origine indéterminée) sur le caryotype.
- Réalisation d'un âge osseux (radiographie poignet + main gauche) avant la mise sous GH.
- Évaluation neuropsychologique par des tests psychométriques éventuels à partir de l'âge de 4 ou 5 ans selon la clinique ou avant en cas de signes d'appel.

e. Le soutien psychologique

- Proposer une prise en charge psychologique si nécessaire.
- Proposer une rencontre avec les associations de patientes.

4. Prise en charge thérapeutique :

4.1. Objectifs principaux :

- Éduquer la patiente et/ou les parents
- Dépister et traiter les maladies associées potentielles
- Optimiser la croissance et l'induction pubertaire
- Assurer une prise en charge multidisciplinaire de la patiente
- Évaluer le retentissement psychologique et les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte

4.2. Professionnels impliqués

La prise en charge multidisciplinaire de la patiente pourra être coordonnée par le médecin endocrinologue spécialiste, dans le cadre d'hospitalisation de courte durée, d'hospitalisation de jour, lors de consultations au sein d'un centre de référence ou centre de compétence ou en lien avec celui-ci.

- Médecin référent spécialiste : pédiatre endocrinologue, pédiatre expérimenté dans le ST, endocrinologue adulte, gynécologue
- Autres médecins : cardiologue, ORL, généticien clinicien, médecin généraliste, pédiatre
- Si besoin : néphrologue, orthopédiste, rhumatologue, gastroentérologue, stomatologue, dentiste, orthodontiste, ophtalmologue, dermatologue, pédopsychiatre ou psychiatre, médecin de la reproduction, chirurgien plasticien
- Professionnels paramédicaux : infirmier(ère) d'éducation en endocrinologie, infirmier(ère) libéral(e), psychologue, diététicien(ne), orthophoniste, psychomotricien(ne), kinésithérapeute
- Médecin scolaire

- Assistant(e) de service social (si besoin)

4.3. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique doit permettre l'évaluation et la diffusion des connaissances sur le syndrome de Turner et ses traitements, et veiller à la bonne compréhension du patient et de ses proches ainsi qu'à l'adhésion à une prise en charge régulière et adaptée.

Elle requiert le concours de différents professionnels de la santé pouvant intervenir au moyen d'actes individuels en milieu hospitalier ou en ville : médecin, infirmier(ère), diététicien(ne), psychologue, orthophoniste, psychomotricien(ne), kinésithérapeute, etc.

Cette activité d'éducation peut s'envisager sous la forme de consultations individuelles ou d'une éducation de groupe (prévention du surpoids, aspects psychologiques, insertion professionnelle, etc.).

Elle aura lieu soit lors de consultations individuelles, soit lors d'hospitalisations de jour (organisées tous les 1 à 2 ans selon l'âge et selon les maladies et complications associées).

L'éducation thérapeutique portera sur les points suivants :

- Connaissances sur le syndrome de Turner, afin de délivrer une information claire et précise qui permette d'améliorer l'observance ultérieure des traitements et du suivi multidisciplinaire prolongé.
- Traitements médicamenteux :
- éducation au traitement par hormone de croissance à l'âge pédiatrique ;
- information sur les différents traitements, leurs effets indésirables potentiels à tout âge ;
- information sur l'importance d'une bonne observance thérapeutique et le dépistage des complications potentielles.

- Mode de vie :
 - ✓ Prévention de la surcharge pondérale (éducation diététique, activité physique régulière) ;
 - ✓ Mise en place d'un régime adapté en cas d'intolérance glucidique ou de diabète, en cas de dyslipidémie, en cas de surpoids ;
 - ✓ Favoriser l'intégration scolaire, l'insertion professionnelle ;
 - ✓ Orienter selon les cas vers une prise en charge psychologique, psychomotrice, orthophonique. [9]

4.4. Traitements médicamenteux spécifiques :

a. Traitement par hormone de croissance (GH)

Le retard statural affecte environ 95 % des patientes et est responsable d'une réduction spontanée de la taille adulte d'environ 20 cm par rapport à celle des femmes de même origine ethnique. Le ralentissement statural est progressif et survient en moyenne à partir de l'âge de 18 mois[13].

Dans certains cas, l'absence de puberté et donc de pic de croissance pubertaire, lié à l'insuffisance ovarienne, peut être le seul signe d'appel, bien qu'il s'associe à un déficit statural. L'efficacité du traitement par hormone de croissance a été démontrée par les essais thérapeutiques réalisés depuis plus de vingt ans [14].

a.1. Les modalités de traitement par hormone de croissance [15] :

- Proposé afin d'améliorer le pronostic statural spontané et donc la taille adulte des patientes.
- Mise en route par un médecin hospitalier habilité à la prescription de GH, lorsque la taille est inf à -2 DS ou en cas de ralentissement statural important quel que soit l'âge (début en moyenne vers l'âge de 2 à 4 ans).
- Posologie recommandée (AMM) de GH : 0,050 mg/kg/jour, en une injection sous-cutanée quotidienne, le soir (0,35 mg/kg/semaine).

- Fournir une information sur les effets bénéfiques et indésirables du traitement par GH : douleurs aux sites d'injections, céphalées avec hypertension intracrânienne bénigne transitoire, oedèmes périphériques, arthralgies, intolérance glucidique voire diabète, manifestations orthopédiques (épiphysiolyse de hanche, aggravation d'une scoliose), augmentation du risque d'otites. Le risque potentiel de survenue de tumeur sous traitement par GH n'est pas démontré.
- Bilan préthérapeutique : glycémie à jeun (\pm HGPO), IGF-I sérique, âge osseux et consultation ORL (risque d'aggravation d'otites sous traitement).

a.2. Le suivi du traitement par GH :

- IGF-I tous les 6 à 12 mois, glycémie à jeun +/- HbA1c 1 fois par an ; âge osseux tous les 2 à 3 ans en période pré pubertaire et tous les 1 à 2 ans en période pubertaire.
- Adaptation du traitement par GH en cas de taux d'IGF-I très élevé persistant > 6 mois.
- En cas de réponse insuffisante sous GH, rechercher une erreur dans la technique d'injection, une observance insuffisante, une hypothyroïdie, une maladie coeliaque ou une maladie inflammatoire digestive.
- Arrêt du traitement par GH le plus souvent lorsque la vitesse de croissance est inférieure à 2 cm/an.

b. Traitement de l'insuffisance ovarienne

b.1. L'insuffisance ovarienne dans le syndrome de Turner

L'insuffisance ovarienne affecte plus de 95 % des patientes. Un démarrage pubertaire spontané peut s'observer chez jusqu'à 30 % des patientes (surtout les formes avec mosaïcisme), avec des menstruations spontanées dans 2 à 5 % des cas. Dans la majorité des cas, cette activité ovarienne cesse rapidement : absence de progression de la puberté, aménorrhée secondaire. Des grossesses spontanées ont été exceptionnellement décrites[9].

La surveillance des patientes ayant une activité ovarienne permettra de déterminer si un traitement substitutif sera utile dans un second temps. Dans tous les autres cas, la puberté sera induite par un traitement hormonal substitutif [16].

Différents protocoles impliquant des molécules et des formes galéniques différentes, des posologies variables, sont utilisés en fonction des pratiques de prescription de chaque centre, avec une efficacité souvent comparable quelle que soit la forme galénique utilisée. L'objectif est de maintenir des faibles doses d'oestrogène jusqu'à la fin de la croissance, suffisantes pour induire un développement pubertaire satisfaisant sans induire de progression excessive de la maturation osseuse [17].

À l'âge adulte, le traitement oestroprogestatif substitutif, en l'absence de contre-indication, doit être maintenu au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (50 ans) et réévalué ensuite avec le médecin de manière individuelle, afin de prévenir les risques cardio-vasculaire et osseux [9].

b.2. Le Traitement oestroprogestatif dans le syndrome de Turner :

- Traitement par œstrogènes le plus souvent débuté à un âge pubertaire normal (Tableau 3), vers l'âge de 12 ou 13 ans et/ou lorsque l'âge osseux est 11 ans , afin d'induire la puberté, hormis dans les rares cas de démarrage pubertaire spontané pouvant cependant nécessiter un traitement secondairement en cas de non progression pubertaire [18].
- Bilan préthérapeutique pour les oestrogènes [9] :
 - recherche à l'interrogatoire de facteurs de risque de maladie thromboembolique, d'antécédents de maladie hépatique, ou de dyslipidémie;
 - dosage de FSH ± LH ± AMH (anti-müllérien hormone, activité ovarienne résiduelle) ;
 - bilan de thrombophilie en cas de facteurs de risque de maladie thromboembolique ;
 - bilan lipidique, cholestérol (total, HDL, LDL) et triglycérides ;
 - échographie pelvienne ;
 - ostéodensitométrie osseuse.
- L'âge, la dose, la nature et la séquence, pour le traitement par les oestrogènes, restent controversés. La dose initiale correspond habituellement à environ 1/10ème de la dose de substitution oestrogénique de l'adulte (0,2 mg/jour de 17-β-œstradiol) [19 ,20,21].

Dans les formes diagnostiquées tardivement, certains préfèrent attendre 1 an de traitement par GH pour débiter le traitement oestrogénique, afin d'optimiser la croissance prépubertaire sous GH :

- Poursuite du traitement par oestrogènes à faible dose au moins 2 ans afin de permettre un développement mammaire et utérin satisfaisants et d'éviter une progression excessive de la maturation osseuse.
- Augmentation des doses d'oestrogènes à la fin de la période de croissance (vitesse de croissance < 2 cm/an) pour atteindre la dose de substitution adulte et introduire les progestatifs. L'adjonction d'un progestatif est cependant possible à partir d'une dose de 0,8 mg de 17- β -oestradiol/jour ou en cas de survenue de métrorragies sous oestrogènes à faibles doses. Ce traitement permettra la survenue des menstruations, qui surviennent en général dès la fin du 1er cycle sous traitement oestroprogestatif substitutif.
- Ne pas attendre plus de 2 ou 3 ans d'oestrogénothérapie seule pour introduire les progestatifs, sauf si la dose de 17- β -oestradiol prescrite reste faible (inf de 0,4 mg/jour). L'introduction des progestatifs peut alors être retardée et pourra être débutée même si la dose de 17- β -oestradiol n'atteint pas encore 2 mg/jour. Dans certains cas, un traitement par progestatifs seuls pourra être introduit après 2 ou 3 ans en cas de démarrage pubertaire spontané avec anomalies de la durée des cycles menstruels ou ménorragies Si l'hypogonadisme est reconnu après l'âge pubertaire, la phase d'oestrogénisation initiale pourra être raccourcie à 6 mois

Tableau 3 : Traitement oestroprogestatif Substitutif

Indication pubertaire	À quel moment ?	Médicaments
(Estrogènes	Vers l'âge de 12 ou 13 ans (AO autour de 11 ans)	17-bêta-œstradiol : 0,2 mg/j <i>(soit 0,4 mg 1 jour/2)</i>
	Après 12 à 24 mois	17-bêta-œstradiol : 0,4 mg/j
	Puis lorsque vitesse de croissance < 2 cm/an : augmentation progressive ou directe des doses	17-bêta-œstradiol : 2 mg /j de J1 à J25
+ Progestatifs (*)	À débiter pour certains quand la dose d'œstradiol atteint 0,8 mg/j	De J14 à J25
	Ou association d'oestroprogestatifs (**)	<i>Per os : dose substitutive</i>

(*) Progestatifs

En association avec œstradiol après 2-3 ans au maximum d'oestrogénothérapie seule :

chlormadinone 1 cp/j de J14 à J25 ou

dydrogestérone 2 cp/j de J14 à J25

() OEstro-progestatifs à dose substitutive**

œstradiol-dydrogestérone 1 cp/j tous les jours ou

œstradiol médroxyprogestérone 1 cp/j de J1 à J21 (puis arrêt 7 jours)

4.5. Autres traitements non spécifiques [9]

a. Les traitements non chirurgicaux

- Régime pauvre en sucres rapides si intolérance glucidique, si diabète
- Traitement du diabète (antidiabétiques oraux, insuline si besoin)
- Traitement hormonal en cas de dysthyroïdie
- Traitement antihypertenseur en cas d'HTA
- Régime sans gluten en cas de maladie coeliaque
- Régime pauvre en lipides en cas de dyslipidémie, voire traitement médicamenteux
- Traitement adapté en cas de maladie hépatique
- Kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie
- Traitement orthodontique
- Appareillage auditif en cas de baisse de l'audition
- Drainages lymphatiques, port de bas de contention, bandes de contention nocturnes

b. Les traitements chirurgicaux

- Chirurgie cardiaque (coarctation, dilatation aortique à risque, etc.)
- Chirurgie ORL (adénoïdectomie, cholestéatome, etc.), stomatologique
- Chirurgie ophtalmologique (strabisme)
- Chirurgie urologique (en cas de reflux vésico-urétéral)
- Chirurgie plastique (pterygium colli, hypoplasie mammaire)
- Chirurgie ou appareillage orthopédique
- Chirurgie adaptée en cas de maladie tumorale (nævi)

CHAPITRE II :L'OSTEODENSITOMETRIE

1. Définition:

Durant la dernière décennie, de nouvelles techniques biochimiques et biophysiques ont permis d'améliorer nos connaissances sur la dynamique du tissu osseux et sur son développement au tours de la croissance.

L'ostéodensitometrie, et les marqueurs de l'activité ostéoblastique de formation osseuse permettent d'évaluer le turnover osseux et les changements intervenant pendant la croissance, lors de la puberté, dans de nombreux processus morbides et lors des traitements hormonaux [22].

L'ostéodensitométrie(fig2), méthode de mesure non invasive, est devenue la référence pour la définition de l'ostéoporose (perte au-delà d'un certain seuil de la masse osseuse exposant à un risque de fracture spontanée ou à la suite d'un traumatisme mineur). Elle permet un diagnostic précoce du risque fracturaire : une densité osseuse faible constitue un excellent indicateur du risque de fracture, qu'il s'agisse de tassements vertébraux ou bien de fracture du col du fémur. Sa disponibilité et son utilisation se sont répandues depuis les années 1990. Depuis le 1er juillet 2006, cet examen est « pris en charge, sur prescription médicale, pour les patients présentant les facteurs de risques médicaux de l'ostéoporose qui rendent nécessaire cet examen » (Journal officiel du 30 juin 2006). D'autres moyens de détection telles les mesures de la masse osseuse par ultrasons ou par scanner ne sont pas validées actuellement pour établir le diagnostic d'ostéoporose. L'utilisation des marqueurs du remodelage osseux n'est pas non plus recommandée.



Fig 2 : Image montrant l'appareil d'ostéodensitométrie [22]

2. Principes de l'ostéodensitométrie :

L'ostéodensitométrie est une absorption biphotonique : l'émission de photons X possédant deux énergies différentes en direction d'un site osseux (rachis, fémur ou extrémité inférieure du radius) permet la mesure de leur absorption différentielle (d'où le nom de cette technique). Plus l'os est dense, moins nombreux sont les photons qui atteignent le détecteur. Cet examen permet de mesurer la densité de l'os, c'est-à-dire son contenu minéral. Il s'agit cependant d'une mesure de densité minérale osseuse surfacique (exprimée en g/cm²) et non d'une densité volumétrique. La fiabilité des mesures est très bonne lorsque celles-ci sont répétées sur le même type d'appareil : le coefficient de variation des mesures est généralement d'1 à 2 %, meilleur au niveau lombaire qu'au niveau de l'extrémité supérieure du fémur. L'irradiation est très faible, 20 fois moindre que pour une radiographie pulmonaire (0,5 et 4 mSv). Par précaution, cet examen est contre-indiqué pendant la grossesse.

3. Interprétation de l'ostéodensitométrie [23] :

La densité osseuse mesurée est comparée à celle d'une population d'adultes âgés de 30 à 40 ans. La différence entre la mesure réalisée chez un individu et la moyenne dans cette population de référence est ce que l'on appelle le T-score, valeur exprimée en nombre d'écarts-types. L'ostéoporose correspond à $-2,5$ DS, soit des valeurs basses de densité osseuse rencontrée chez moins de 2 % de la population dite normale. Une densité osseuse est considérée normale pour des valeurs de T-score supérieurs à -1 .

Une densité osseuse est considérée pathologique pour des valeurs de T-score inférieurs à -1 DS avec une distinction entre l'ostéopénie ($-2,5 < \text{T-score} < -1$) et l'ostéoporose ($\text{T-score} < -2,5$) qui s'accompagne d'un risque fracturaire plus important. Les valeurs de T-score ont été déterminées chez les femmes jeunes non

ménopausées caucasiennes. Elles ne sont donc pas adaptées aux enfants, adolescents et personnes très âgées. Le Z-score, qui correspond à la différence entre la mesure réalisée chez un individu et la moyenne des sujets du même âge et du même sexe, paraît plus adapté pour l'interprétation des résultats de densité osseuse dans ces populations.

4. Sites osseux de mesure

Le choix du site de mesure n'est pas neutre pour l'interprétation. Les os du rachis lombaire sont constitués essentiellement d'os spongieux (trabéculaire) qui se renouvellent vite (de l'ordre de 30 % par an). L'évaluation de la densité osseuse sur ce site permet donc une appréciation d'un os relativement « jeune » et permet en théorie d'analyser des perturbations récentes du métabolisme phosphocalcique par exemple. L'os situé au niveau du tiers inférieur de l'avant-bras est constitué au contraire principalement d'os cortical dont le remodelage est lent (de l'ordre de 5 % par an). Le col fémoral est considéré comme constitué à 50 % d'os cortical et 50% d'os spongieux[24].

D'après les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES, aujourd'hui Haute Autorité de santé), l'évaluation indirecte de la densité osseuse doit être réalisée au niveau de deux sites de mesure : le rachis lombaire (incluant au moins trois vertèbres) et l'extrémité supérieure du fémur. La mesure au poignet n'est pas systématique et réservée à des cas particuliers :

- sujets obèses, présence de matériel orthopédique au niveau de la colonne vertébrale ou des hanches (mesure impossible) ;
- sujet atteint d'une pathologie rachidienne de type arthrose (interprétation impossible)

PATIENTS

ET METHODES

1. Type et durée d'étude :

Nous avons mené une étude rétrospective et prospective, étalée sur une période de 7ans, entre janvier 2010 et janvier 2017

2. Population d'étude :

Pour réaliser ce travail, on s'est intéressé aux dossiers de 15 patientes présentant un syndrome de Turner, suivies en consultation d'endocrinologie pédiatrique de service de pédiatrie du CHU HASSAN II FES.

3. Procédure d'étude :

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

Pour ceci on a utilisé comme support une fiche d'exploitation, certains critères ont été retenus, il s'agit :

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

- De l'examen cytogénétique (le caryotype),
- De l'âge de démarrage du traitement par l'hormone de croissance
- De l'âge de démarrage du traitement par les œstrogènes
- les résultats de l'ostéodensitométrie en fonction de l'âge de début de l'induction pubertaire
- De l'évolution sous traitement.

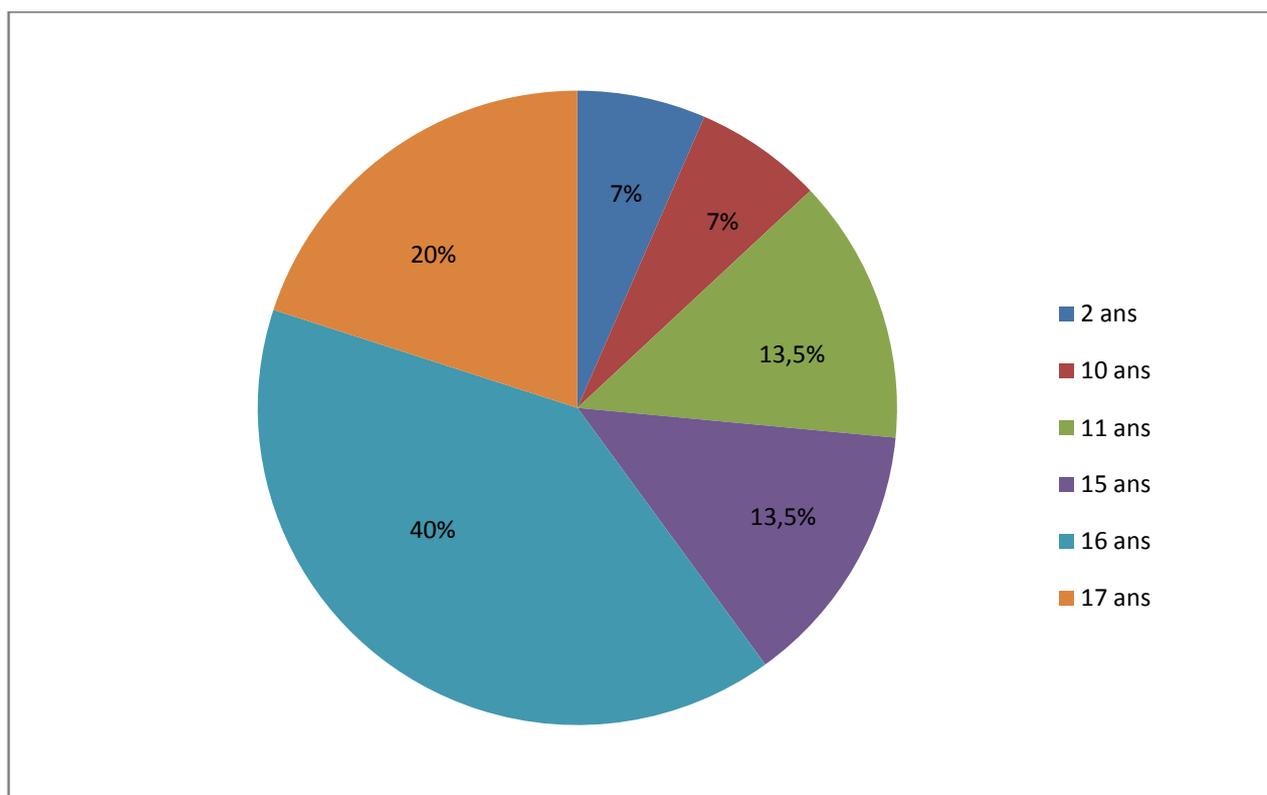
RESULTATS

1. Age des patientes :

L'âge de nos patientes varie entre 2 ans et 17 ans, avec un âge moyen de 14 ans (Tableau 4).

Tableau 4: L'âge des patientes de notre série

AGE	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
2 ans	1	6,5%
10 ans	1	6,5%
11 ans	2	13,5%
15 ans	2	13,5%
16 ans	6	40%
17 ans	3	20%



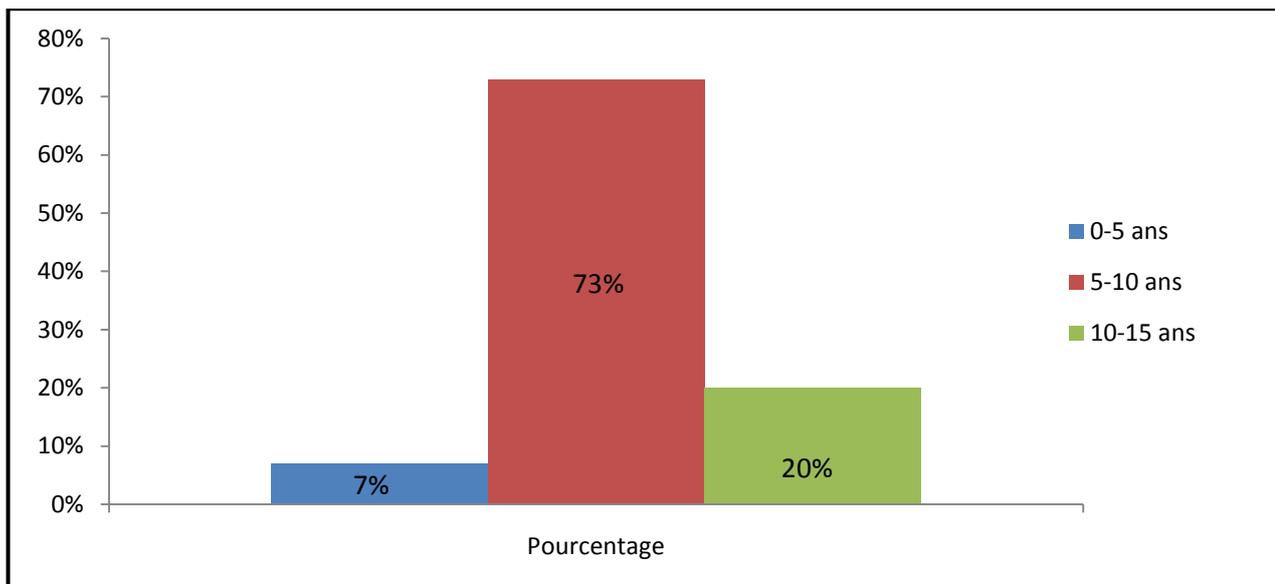
Graphique 1: L'âge des patientes de notre série

2. Age de consultation :

Tableau 5 : Age de consultation des patientes de notre série

AGES	0-5 ans	5-10 ans	10-15 ans
NOMBRE DE CAS	1	11	3
POURCENTAGE	7%	73%	20%

L'âge de nos patientes au moment du diagnostic varie entre 2 ans et 12ans, mais il se situe remarquablement entre 5 et 10 ans, cette tranche d'âge représente 73 % des cas (Tableau 5).



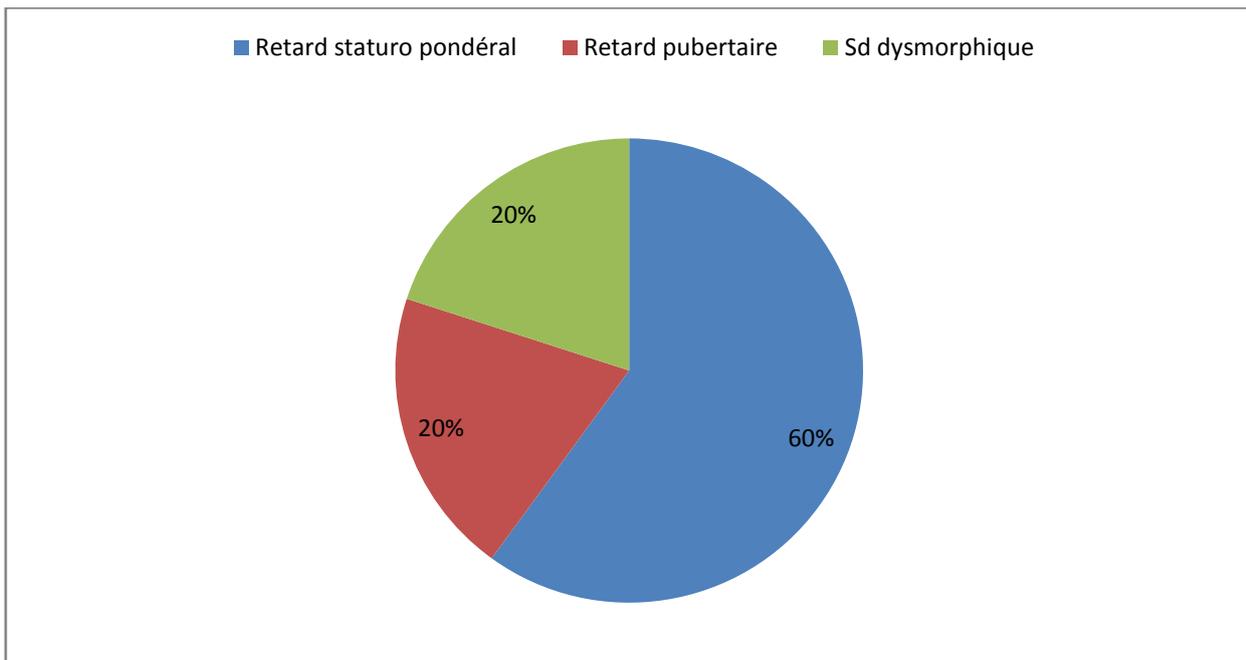
Graphique 2 : Age de consultation des patientes de notre série

3. Motif de consultation :

Tableau 6 : répartition des patientes en fonction du motif de consultation

	Nombre des cas	Pourcentage
Retard staturo-pondéral	9	60%
Retard pubertaire	3	20%
Sd dysmorphique	3	20%

Le retard de croissance staturo-pondérale est le motif de consultation le plus fréquent avec un pourcentage de 60% contre 20 % des cas se présentant pour un retard pubertaire et 20% un syndrome dysmorphique (Tableau 6).



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



Fig 3 : photo d'une patiente suivie pour un syndrome de Turner montrant un visage triangulaire (Unité d'endocrinologie pédiatrique, CHU HassanII, FES)



Fig 4 : photo d'une patiente suivie pour un syndrome de Turner montrant un ptyregium colli (Unité d'endocrinologie pédiatrique, CHU HassanII, FES)



Fig 5: photo d'une patiente suivie pour un syndrome de Turner montrant un Ecartement mamelonnaire (Unité d'endocrinologie pédiatrique, CHU HassanII, FES)

4. Les manifestations cliniques :

4.1. Le retard statural

- Présent chez toutes les filles de notre série, il est sévère : 4DS chez 60% et 3DS chez 40 % (Fig 6).
- L'âge osseux a été déterminé pour 93,5% des cas, il est toujours inférieur à l'âge chronologique
- La différence entre l'âge chronologique et l'âge osseux est de 2 ans en moyenne avec un extrême supérieur de 3 ans et inférieure de 1 an.

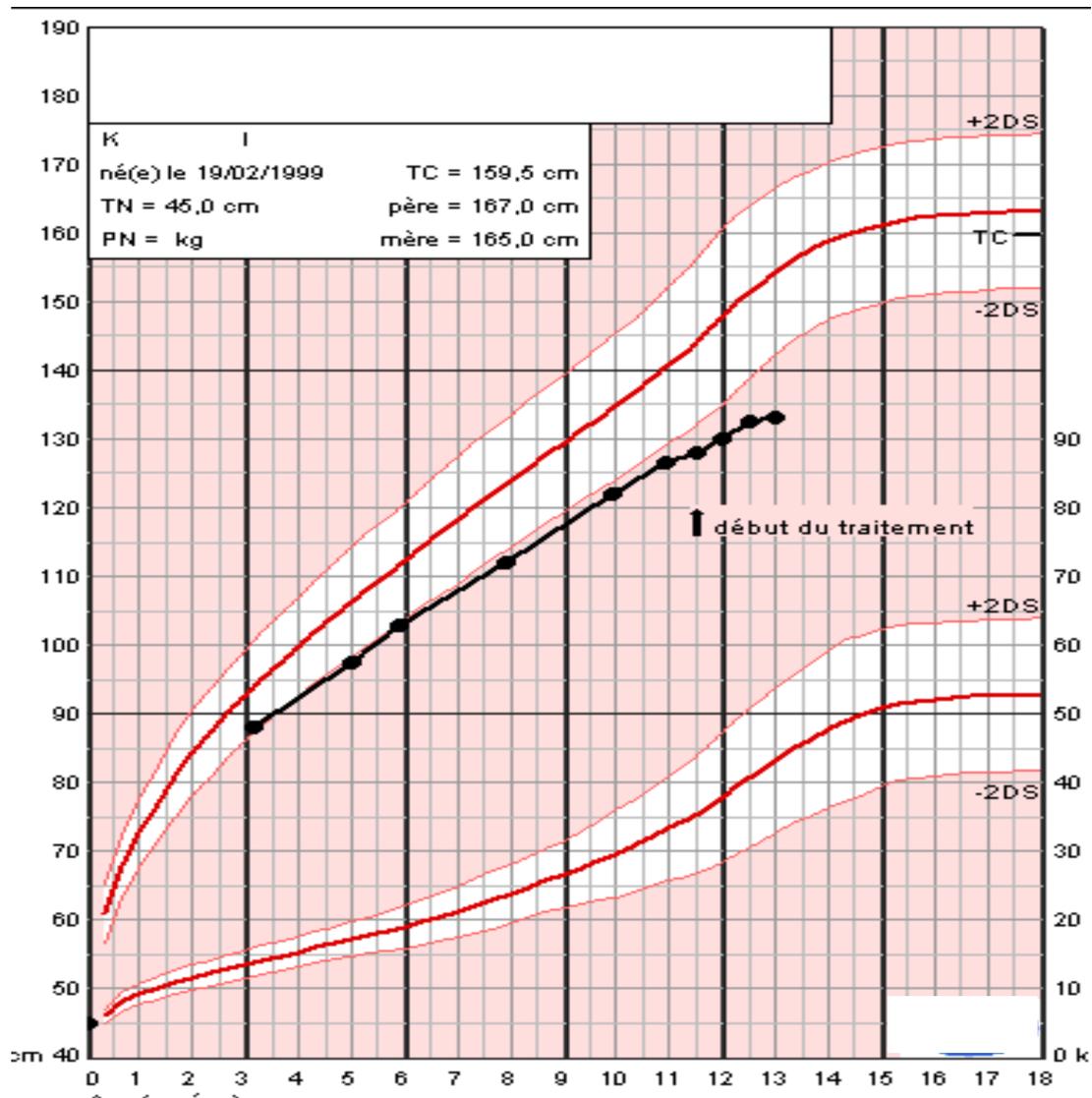


Fig 6 : courbe de croissance d'une patiente turnérienne de notre série montrant un retard statural très important

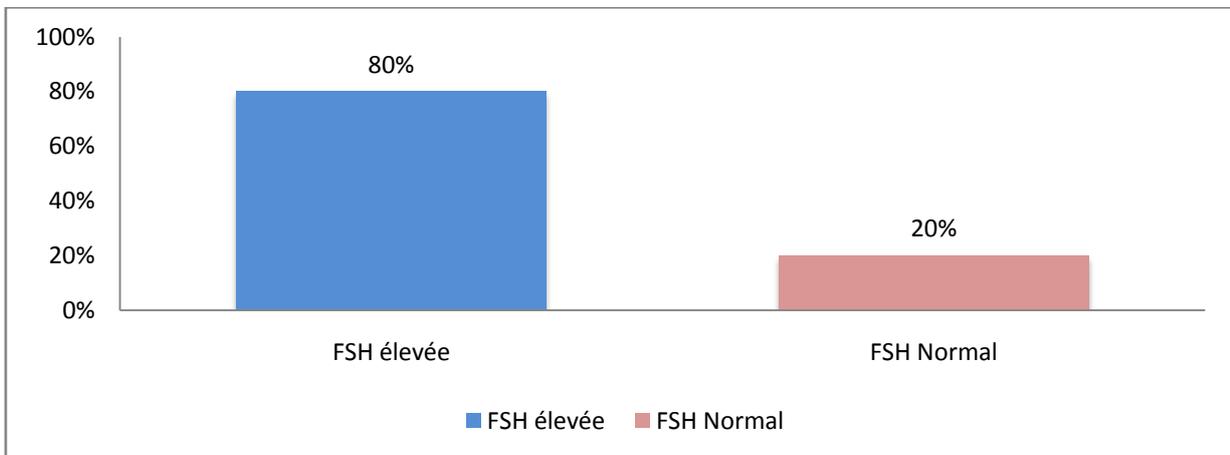
4.2. Le retard pubertaire

- l'impubérisme est constant chez toutes les filles de notre série dépassant l'âge de 12 ans (A1P1S1)
- Toutes nos patientes ont bénéficié d'un dosage du FSH revenant Elevée chez 80% des cas et normale chez 20% des cas (Tableau 7), à savoir que dans cette dernière tranche d'âge le dosage a été effectué entre 6 ans et 10 ans.

TABLEAU 7: Résultats du dosage de FSH chez les patientes de notre série

	Nombre de cas	pourcentage
FSH élevée	12	80%
FSH normale	3	20%

L'insuffisance ovarienne était constante chez 80% des filles de notre série



Graphique 4: Les résultats du dosage de FSH

- Par ailleurs, une seule malade a bénéficié d'un dosage de l'AMH revenant effondrée

5. Le traitement par hormone de croissance

- Le traitement par GH a été administré chez 14 patientes de notre série. L'âge chronologique moyen de prescription varie entre 6 ans et 12 ans avec une moyenne de 9 ans
- L'évolution a été marquée par une nette amélioration de la vitesse de croissance avec un gain de 7,5 cm en moyenne après 1 an de traitement (Fig7)

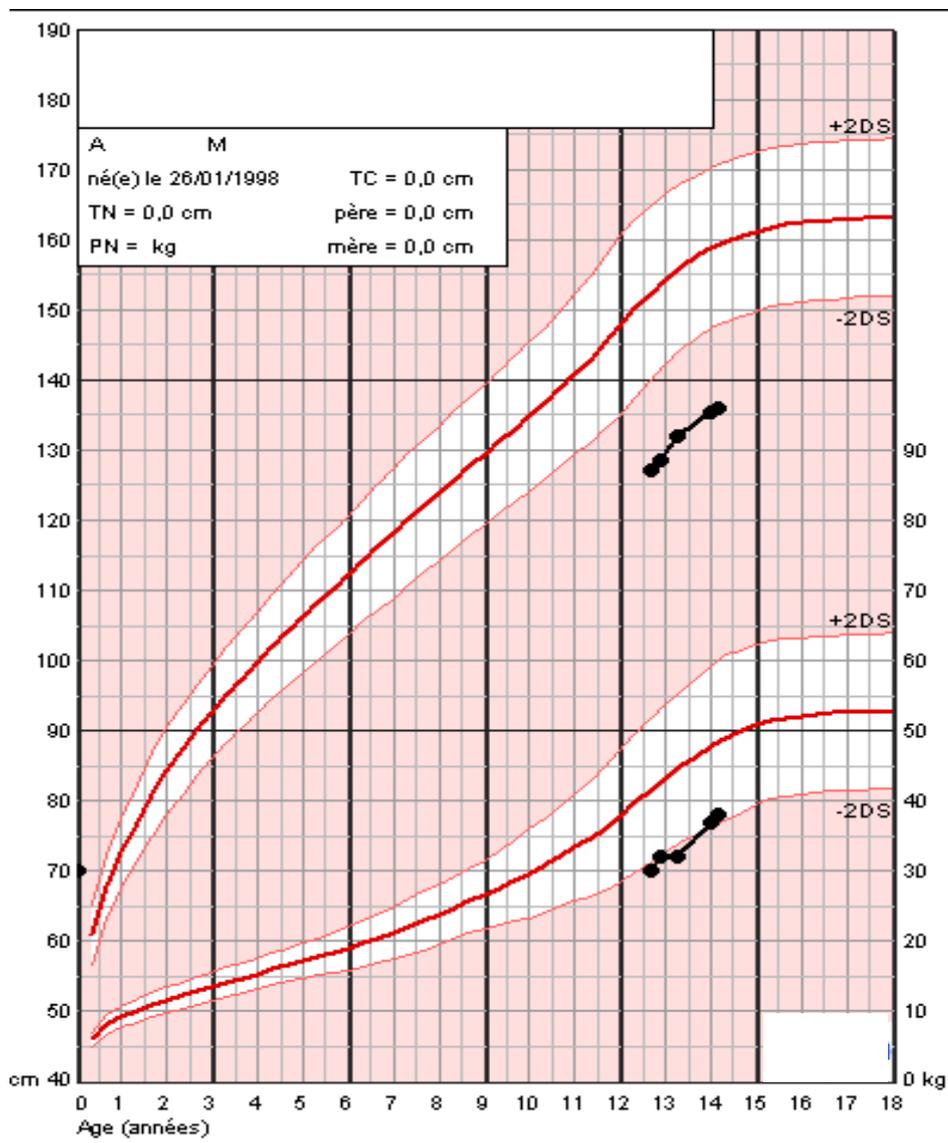


Fig 7 : Courbe de croissance d'une patiente turnérienne de notre série mise sous

GH

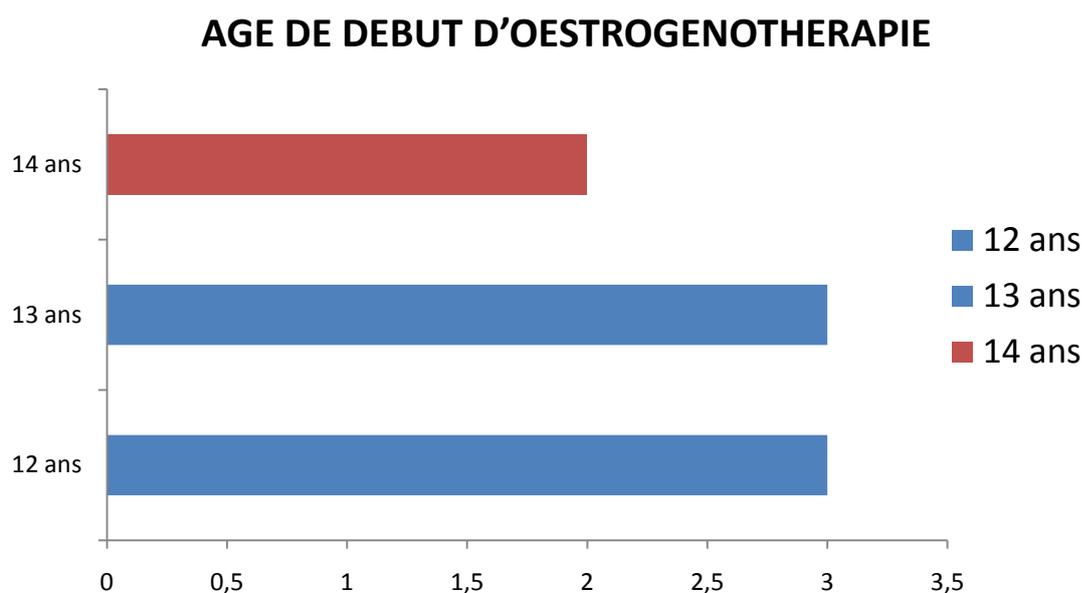
6. Le traitement oestrogénique :

- Le traitement oestrogénique a été administré chez 13 patientes
- L'âge chronologique de début d'induction pubertaire varie entre 12 ans et 14 ans, avec un âge osseux correspondant à 11 ans (Tableau 8)
- On commence par une faible dose (0,2 mg /jr) qu'on augmente progressivement sur une période de 2 à 4 ans

Tableau 8 : L'âge de l'induction pubertaire par les oestrogènes chez les patientes de notre série

Age d'induction pubertaire	Nombre de cas	Pourcentage
12 ans	5	33,3%
13 ans	5	33,3%
14 ans	3	20%

N.B. : 2 patientes n'ont pas encore reçues les œstrogènes car elles sont âgées de moins de 10 ans



Graphique 5 : L'âge de l'induction pubertaire par les oestrogènes

7. Les douleurs osseuses et les résultats d'ostéodensitométrie :

Dans notre série :

- 8 filles turnériennes sur 15 (soit 50%) ont présenté des plaintes faites de douleurs osseuses avec des arthralgies sans notion de fracture.
- Devant cette situation une ostéodensitométrie a été réalisée chez ces filles symptomatiques revenant pathologique dans 100% des cas avec des T- score variables selon l'âge d'induction pubertaire, elle a objectivé 3 cas d'ostéoporose sur 8, et 8 cas d'ostéopénie sur 8.

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des résultats d'ostéodensitométrie chez les patientes de notre série selon l'âge de l'induction pubertaire :

MALADES	AGE DE GH	AGE D'INDUCTION	AGE D'IMAGERIE	RESULTATS
A.Z	8 ans-14 ans	12 ans	15 ans	Ostéoporose lombaire(T-score:-2,7), ostéopénie fémorale (T-score :-1,3)
I.K	10 ans-15 ans	12 ans	15 ans	Ostéoporose lombaire T-score :-2,9 ostéopénie fémorale (T-score :-1,7)
A.M	10 ans-15 ans	12 ans	15 ans	Ostéoporose lombaire(T-score :-2,7) ostéopénie fémorale (T-score :-1,6)
B.Z	9 ans- 13 ans	13 ans	15 ans	Ostéopénie lombaire (T-score :-1,5), ostéopénie fémorale (T-score :-1,3)
H.D	10 ans-14 ans	13 ans	15 ans	Ostéopénie lombaire (T-score :-1,8), ostéopénie fémorale (T-score :-1,5)
K.M	12ans-15 ans	13 ans	15 ans	Ostéopénie lombaire (T-score :-1,9), ostéopénie fémorale (T-score :-1,7)
A.K	10 ans-15 ans	14 ans	15 ans	Ostéopénie lombaire (T-score :-1,5), ostéopénie fémorale (T-score :-1,3)
I.K	9 ans- 14 ans	14 ans	16 ans	Ostéopénie lombaire (T-score :-1,4), ostéopénie fémorale (T-score :-1,7)

Tableau 10 : Les résultats d'ostéodensitométrie pour les trois tranches d'âge de notre série selon l'âge de début de l'oestrogénothérapie

AGE DE DEBUT DE L'INDUCTION PUBERTAIRE	NOMBRE DE CAS	TRAITEMENT PAR GH	RESULTATS D'OSTEODENSITOMETRIE
12 ans	3 cas	8 ans- 15 ans	Ostéoporose lombaire T score (-2,7 et -2,9) Ostéopénie fémorale T score (-1,3 et -1,7)
13 ans	3 cas	9ans-15 ans	Ostéopénie lombaire et fémorale T score (-1,3 et – 1,9)
14 ans	2 cas	9 ans -15 ans	Ostéopénie lombaire et fémorale T score (-1,3 et – 1,7)

- L'âge de début de traitement par hormone de croissance et l'âge d'induction pubertaire par les œstrogènes étaient dans les normes, et même si, les résultats d'ostéodensitométrie ont objectivé une altération de la densité minérale osseuse chez toutes les filles turnériennes qui sont symptomatiques

DISCUSSION

I. Diagnostic de syndrome Turner :

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

1. Diagnostic anténatal :

Plusieurs techniques sont utilisées :

a. Echographie :

Le dépistage précoce du syndrome de Turner est maintenant plus facile grâce aux progrès de l'échographie fœtale (Tableau 11) qui peut être pratiquée à la 15-20ème semaines d'aménorrhées.

De ce fait, l'association syndrome de Turner et hygroma colli est bien décrite en littérature, il s'agit d'une structure liquidienne cloisonnée uni ou bilatérale de la région cervico-occipitale correspondant à des sacs jugulaires qui n'arrivent pas à se vider correctement dans la circulation [25, 26, 27] ; le pronostic vital est compromis lors de l'ouverture d'un hygroma colli.

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

Tableau 11 : Signes d'appel échographiques en anténatal évoquant un syndrome de turner (HAS)

Signes d'appel échographiques en anténatal
Nuque épaisse, hygroma kystique, <i>hydrops fetalis</i> (anasarque)
Coarctation aortique, anomalies cardiaques gauches (cf. tableau précédent)
Anomalies rénales
Brachycéphalie
Polyhydramnios, oligohydramnios
Retard de croissance modéré

b. Amniocentèse :

Réalisée pour âge maternel avancé ou en présence d'un des marqueurs sériques maternels (alpha foetoprotéine, HCG) associés à des anomalies échographiques. [28]

L'amniocentèse permet le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par prélèvement trans-abdominal écho guidé du liquide amniotique entre les 12-17^{ème} semaines d'aménorrhée. Elle permet d'établir un caryotype sur les amniocytes. Cette méthode invasive est associée à une majoration du risque d'avortement de 0,5%. Quand elle est réalisée avant la 14^{ème} semaine elle augmente la survenue de pied bot varus équin [29].

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

Le diagnostic anténatal reste encore à développer dans notre pays.

2. Chez le nouveau né et le nourrisson :

Le syndrome de Turner doit être suspecté chez le sexe féminin en présence d'un lymphodème (oedème des mains et des pieds, il s'agit d'un oedème dur et non inflammatoire, disparaît au cours de la 2^{ème} année), on note aussi des naevi cutanés, une basse implantation des cheveux avec distension de la peau du cou siège de multiples replis horizontaux. [30,31]

L'excès de peau de la nuque est souvent discret avec une simple laxité de la peau (cutis laxa), il se transforme en Pterygium colli, ce dernier associé au lymphodème définit le syndrome de BONNEVIE-ULLRICH. [32]

3. chez la petite fille :

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

4. chez l'adolescente :

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

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

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

Les séries les plus récentes montrent qu'un développement pubertaire spontané se produisait dans 30% à 40% des cas [33, 34]

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

Au Danemark [35], le diagnostic est fait avant l'âge de 5 ans dans 48% des cas, et avant l'âge de 10 ans dans 60% des cas, permettant ainsi un traitement aussi précoce que possible afin d'obtenir un effet maximal de l'hormone de croissance sur la taille finale.

Dans notre série, aucun cas n'a été diagnostiqué en anténatal, le diagnostic a été fait avant l'âge de 5ans dans 7% des cas seulement, entre 5ans et 10 ans dans 73% des cas et entre 10 ans et 15 ans chez 20 % des cas.

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

II. Le retard statural dans le syndrome de Turner :

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

Le retard statural s'installe tôt dans l'enfance (cassure de la courbe de croissance dès la 2^{ème} année) (Figure 8), s'aggrave après l'âge de 9ans du fait de l'absence de pic pubertaire et est responsable d'une taille adulte spontanée aux environs de 142 cm en France (environ -20 cm de la taille moyenne des femmes). Il faut suspecter un ST pendant l'enfance devant toute fille dont la taille ne correspond pas à la taille familiale et rechercher systématiquement des « petits signes» devant tout retard statural en utilisant la technique de Lyon ou taille projetée sur une courbe de référence [36].

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

Ainsi l'intensité du retard de croissance, l'âge de survenue de la cassure sont variables. Lorsqu'il existe au départ un RCIU, un rattrapage initial est observé avant que la croissance ne ralentisse secondairement. De nombreux travaux ont permis d'établir des courbes de croissances spécifiques du ST : ces dernières ont l'avantage de fournir au clinicien un document de référence. Cependant, elles ne permettent pas toujours en consultations de suspecter la cause de la petite taille quand le ralentissement est tardif [37;38].

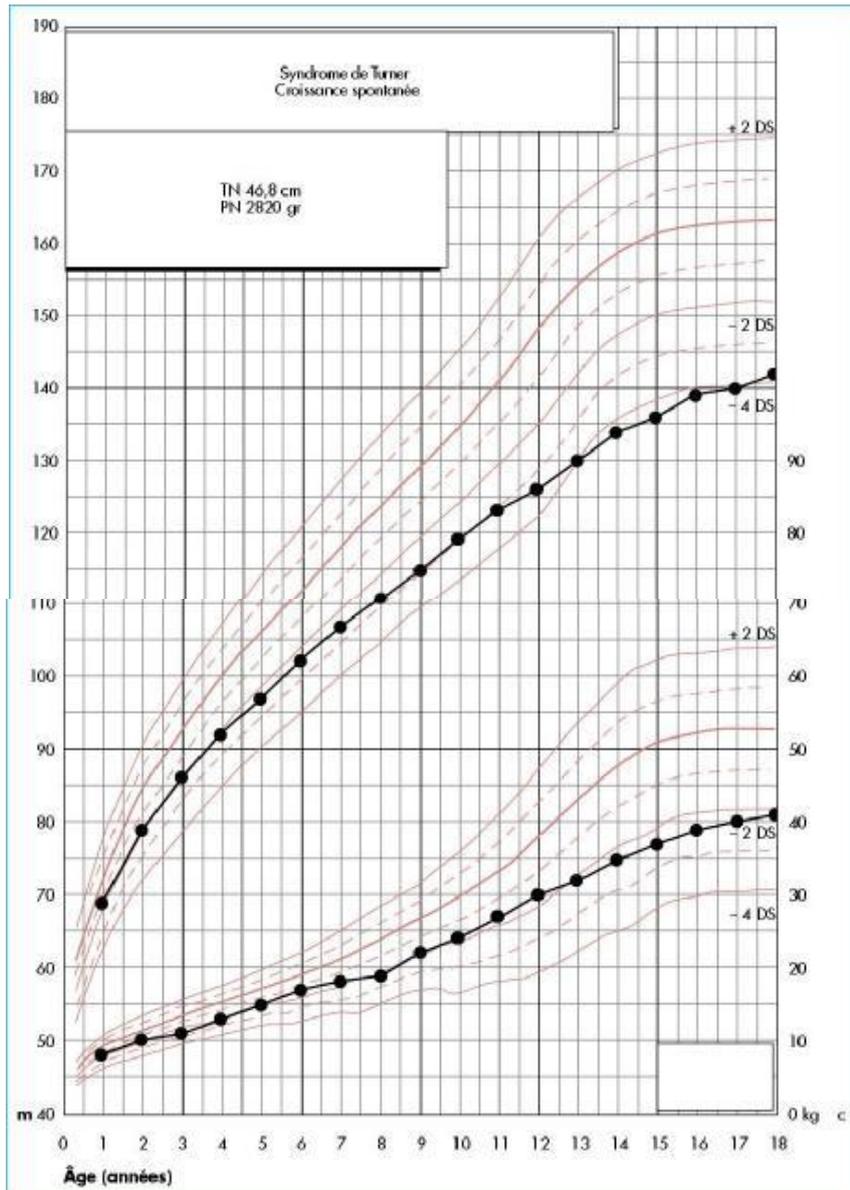


Figure 8 : Croissance spontanée dans le syndrome de Turner (valeurs moyennes)

Il faut en outre prendre en considération la taille des parents : s'ils sont grands, on doit s'étonner que leur fille, au lieu d'évoluer naturellement au dessus de la taille moyenne, se positionne en dessous : d'où l'importance du calcul de la taille cible inter parentale.

Dans notre étude, le retard statural était constant chez toutes nos patientes constituant le premier motif de consultation (60 %), il est globalement sévère avec -4 DS chez 60% et -3 DS chez 40 %. Ce qui confirme que la petite est une condition nécessaire au diagnostic du syndrome de Turner.

III. Le retard pubertaire et la dysgénésie gonadique

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

Contrairement à l'opinion initiale qui invoquait un défaut de migration des cellules germinales, celles-ci sont présentes dans l'ovaire turnérien qui est semblable à une gonade normale jusqu'au 3^{ème} mois de la vie intra-utérine ; cependant, à partir de du 5^{ème} mois, la régression des gonocytes est accéléré, ils restent en amas ou isolés avec de rares ébauches de follicules, leur dégénérescence paraissent liée à l'absence de formations folliculaires.

L'aneuploïdie paraît responsable de la mauvaise prolifération des gonocytes, de leur disparition précoce et du défaut d'organisation folliculaire des cellules épithéliales, cependant que la prolifération mésenchymateuse en réseau n'étant plus induite, il en résulte la formation d'un tissu conjonctif cicatriciel qui abouti à un reliquat qui sont les bandelettes fibreuses[39].

En effet à la naissance, la morphologie ovarienne peut varier de la bandelette résiduelle à une gonade macroscopiquement normale (près de la moitié des cas), et dans certains cas, il existe une fonction ovarienne à la puberté [40].

Des dysgénésies gonadiques de même type sont constatées dans d'autres aneuploïdies, ce qui suggère qu'elles sont la conséquence d'un défaut d'appariement chromosomique lors de la méiose. La dysgénésie gonadique et la stérilité sont une des caractéristiques des hybrides inters espèces en raison des différences caryotypiques des génomes parentaux[41].

La présence des deux chromosomes X se révèle donc nécessaire à la maintenance des ovaires et des ovocytes avec des déterminants géniques que l'on a tenté de localiser en corrélant l'aménorrhée ou les menstruations spontanées avec les points de cassure de certaines délétions. Ainsi les patientes avec une mosaïque

45,X/46 XX ou 45, X/46,XrX et surtout les délétions de bras court du chromosome X, à savoir 46,XXp-, ont une haute incidence de puberté spontanée avec des menstruations. On connaît aussi des cas de transmission de syndrome de Turner de mère à fille [42] et des formes familiales de ménopause précoce à transmission dominante.

Dans nos dossiers, l'impubérisme est constant chez toutes les filles dépassant l'âge de 12 ans. Cela ne peut être expliqué que par le défaut de sécrétion hormonale ovarienne qui entre dans la définition du syndrome de Turner. Comme preuve, 80% des patientes avaient un dosage de FSH très élevé

IV. Prise en charge thérapeutique :

Le syndrome de Turner n'est évidemment pas accessible à une thérapeutique étiologique. Cependant, la plupart des anomalies phénotypiques rencontrées peuvent être corrigées, totalement ou en partie, par un traitement symptomatique.

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

a. Hormone de croissance :

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

Le journal officiel de 1977 [43,44] détermine les modalités thérapeutiques en France : la posologie est fixée 0,25–0,35 mg/kg/ semaine et la date de début de traitement est en fonction statural de la patiente.

L'efficacité du traitement dépend principalement de sa précocité et de sa durée, aussi de la posologie utilisée ; du retard de la maturation osseuse au début du traitement, du nombre d'injections hebdomadaires, des tailles parentales, de la taille de naissance, de l'âge au début de la puberté et de la modalité du traitement oestrogénique (per os ou transcutané). En effet la taille adulte est meilleure lorsque le traitement est débuté tôt avant l'âge de 8–9ans, est lorsque les traitements durent plus de 4 ans [45,46].

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

Dans notre série toutes les filles ont été mises sous hormone de croissance depuis le bas âge jusqu'à un âge osseux de 14 ans, Les résultats de notre étude rejoignent celles de la littérature concluant à l'amélioration de la vitesse de croissance sous traitement par hormone de croissance dans le syndrome de Turner (gain de 7,5 cm en moyenne après 18 mois de traitement).

Au total, L'hormone de croissance occupe une place importante dans le traitement médical des patientes présentant un syndrome de Turner. Ce traitement permet d'améliorer la taille adulte. Le diagnostic précoce de ce syndrome est cependant nécessaire pour bénéficier de manière optimale de ce traitement(47,48).

Le traitement par GH est toutefois discuté, et plusieurs questions restent actuellement sans réponse : quel est l'âge idéal pour induire la puberté ?

b. La substitution hormonale oestrogénique :

b.1. Le rôle de l'oestrogénothérapie dans le syndrome de Turner

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

De plus le traitement améliore l'estime de soi et l'insertion sociale [49], il prévient l'ostéoporose et la maladie cardiovasculaire.

b.2. Les modalités de traitement de l'insuffisance ovarienne dans le syndrome de Turner

Le principe du traitement est d'imiter la puberté physiologique quelque soit le mode d'administration (per os ou transdermique), la dose faible au début du traitement est augmentée progressivement jusqu'à une dose d'adulte après 2 à 3 ans [50,51,52].

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

L'âge de début du traitement substitutif dépend de la vitesse de croissance et de l'âge osseux, il est important de noter que si le traitement par GH est débuté précocement (8ans en moyenne) il est alors possible de débuter le traitement féminisant à 12 ans sans perturber la taille finale [53]. Il est préférable d'utiliser les oestrogènes naturels par voie transdermique, percutané ou per os, que les oestrogènes de synthèse [54]. Il est recommandé de débuter par de faibles doses (1/10ème des doses substitutifs de l'adulte) soit 0,25mg/jour de 17 β oestradiol (½ comprimé à 1 mg 1 jour/2) soit 0,25 μ g/jour d'oestradiol percutané ou 4 μ g d'oestrogène transdermique (1/6ème le patch à 25 μ g/jour à appliquer la nuit).

La dose est ensuite progressivement augmentée tout les 6 mois en fonction des résultats cliniques sur le développement mammaire, la vitesse de croissance, et la maturation osseuse.

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

On a recours de préférence à la progestérone naturelle (Duphaston, Utrogeston), plutôt qu'aux progestatif de synthèse pregnane.

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

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

Si des anomalies de la fonction hépatique (augmentation des transaminases, gamma GT, hypertriglycémie) peuvent être observées lors des traitements prolongés, ils existent également lors de carence oestrogénique et peuvent s'améliorer sous traitement substitutif [55].

Le traitement par les stéroïdes sexuels est indispensable à l'acquisition d'un capital osseux satisfaisant et à sa préservation à l'âge adulte. Le traitement d'entretien comporte un oestrogène, donné du 5ème au 25ème jour du cycle. On associe obligatoirement un progestatif, du 10ème au 25ème jour, du fait du risque d'une hyperplasie endométriale et d'un cancer de l'endomètre auxquels expose une oestrogénothérapie isolée. Des schémas comportant du valérate d'oestradiol ou de l'oestradiol micronisé, associés à un progestatif, sont possibles [56].

La seule indication de la prescription d'oestrogène par voie percutanée est une hypertriglycémie[57].

Le traitement hormonal des femmes ménopausées est associé à une amélioration du profil de risque lipidique et à une diminution des événements coronariens. Cette donnée s'applique aux patientes turnériennes.

L'hypercholestérolémie ne constitue pas, au contraire, une contre-indication à la prescription d'oestrogènes par voie orale.

Les patientes turnériennes, chez qui un traitement substitutif est mis en route à l'adolescence, voient parfois s'élever, sous oestrogène, la concentration des enzymes hépatiques. L'adjonction d'un progestatif ramène généralement les chiffres à la normale [58]. L'élévation de cette concentration persiste, le passage à un traitement par oestrogènes par voie transdermique (patch, par exemple) est recommandé.

Malheureusement, plusieurs enquêtes montrent que les patientes abandonnent souvent, transitoirement ou même définitivement, le traitement hormonal substitutif. Le pourcentage tend à diminuer dans les enquêtes les plus récentes, les patientes étant mieux informées sur l'intérêt et l'importance du traitement hormonal substitutif [59,60,61]. C'est chez les jeunes patientes que la prise du traitement est la plus irrégulière

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

Au total, le traitement par les oestrogènes est indispensable chez les patientes ayant une insuffisance ovarienne, le but du traitement est d'induire un développement des caractères sexuels secondaires, Le consensus international est d'initier le traitement oestrogénique à l'âge de 12 ans ou 13 ans, s'il n'y a pas de

puberté spontanée et en cas des doses de FSH élevés. , le régime préféré est une dose faible qu'on augmente progressivement sur une période de 2 à 4 ans. La voie optimale de remplacement des œstrogènes chez les filles turnériennes est controversée. Néanmoins, selon divers auteurs, le remplacement oral Avec les stéroïdes oestrogéniques est traditionnellement le plus utilisé [62].

b.3. Le délai efficace d'induction pubertaire

Le délai efficace du traitement sans accélérer le processus de soudure des cartilages de croissance a fait l'objet de plusieurs études. La date de début de traitement par les œstrogènes dans ce sens reste encore controversée [63].

Dans notre série, L'âge de début de l'induction pubertaire chez les patientes varie entre 12 ans et 14 ans. 33,3% de nos cas ont reçues les œstrogènes à partir de l'âge de 12 ans, même pourcentage à l'âge de 13 ans. Sinon 20% des cas à l'âge de 14 ans. Par ailleurs, 2 patientes n'ont pas encore reçues les œstrogènes car elles sont âgées de moins de 10 ans.

L'insuffisance ovarienne chez les filles turnériennes nécessite un traitement oestrogénique pour induire une puberté normale chez ces filles, dans la littérature l'âge d'induction pubertaire est entre 12 ans à 13 ans, l'essentiel c'est de permettre un développement pubertaire normal sans accélérer le processus de soudure de cartilage de croissance[63], pour ceci des études ont été réalisées ont montré que l'utilisation des œstrogènes chez les patientes qui ont été mises sous GH peut être retarder jusqu'à l'âge de 15 ans pour optimiser le potentiel statural chez ces patientes. Pour confirmer ceci, l'ostéodensitométrie occupe une place primordiale, chose confirmée par les études réalisées ainsi par notre étude.

L'âge de début de traitement par hormone de croissance et l'âge d'induction pubertaire par les œstrogènes étaient dans les normes dans notre série, et même si, les résultats d'ostéodensitométrie ont objectivé une altération de la densité minérale osseuse chez toutes les filles turnériennes qui sont symptomatiques

CONCLUSION

L'insuffisance ovarienne chez les filles turnériennes nécessite un traitement oestrogénique pour induire une puberté normale chez ces filles, dans la littérature l'âge d'induction pubertaire est entre 12 ans à 13 ans, l'essentiel c'est de permettre un développement pubertaire normal sans accélérer le processus de soudure de cartilage de croissance

Dans notre étude, 8 filles turnériennes sur 15 ont présenté des douleurs osseuses avec des arthralgies sans notion de fracture, l'ostéodensitométrie a objectivé 3 cas d'ostéoporose sur 8, 8 cas d'ostéopénie sur 8 alors que l'âge d'induction pubertaire variait entre 12 ans et 14 ans et l'âge d'administration de l'hormone de croissance varie entre 8 ans et 10 ans.

Les points forts de notre étude étaient la mise en évidence d'une altération de la densité minérale osseuse même si l'âge d'induction pubertaire est dans les normes, ainsi que de souligner les bénéfices des oestrogènes malgré le traitement GH, ceci nous pousse à mettre en valeur la balance cout/ bénéfice .

Les limites de notre étude consistent, d'une part, de ne pas avoir d'idée sur la DMO des filles turnériennes qui sont symptomatiques avant l'induction pubertaire par oestrogénothérapie, et d'autre part de ne pas avoir des valeurs de l'ostéodensitométrie en Z score.

Les perspectives sont de prévoir une autre étude sur un large échantillon avec étude de la DMO avant et après l'administration des œstrogènes ,ainsi que proposer un seuil de traitement des œstrogènes adapté pour les filles turnériennes qui non pas la possibilité de se procurer du traitement par GH.

RESUME

Le syndrome de Turner est une anomalie chromosomique intéressant 1/2500 naissance filles. Il se définit par l'association d'un syndrome dysmorphique et malformatif dont les principaux éléments sont la petite taille et la dysgénésie gonadique. La plupart des anomalies phénotypiques rencontrées peuvent être corrigées, totalement ou en partie, par un traitement symptomatique. Le traitement par l'hormone de croissance vient au premier plan. A côté Le traitement par les œstrogènes est indispensable chez ces patientes.

Notre travail est une étude rétrospective, étalée sur une période de 7 ans, entre janvier 2010 et janvier 2017, ayant intéressé 15 patientes présentant un syndrome de Turner, suivies en consultation d'endocrinologie pédiatrique au CHU HASSAN II FES.

L'objectif de notre travail consiste à établir des recommandations pratiques à notre contexte pour la prise en charge des filles turnériennes en insistant sur l'âge idéal d'induction de la puberté, et les avantages de l'association de GH à des faibles doses d'œstrogènes pour ne pas accélérer le processus de soudure des cartilages de croissance.

Dans notre série toutes les filles ont été mises sous hormone de croissance depuis le bas âge jusqu'à un âge osseux de 14 ans. Les œstrogènes ont été introduits à l'âge de 11 ans chez 13,5% des cas, à l'âge de 12 ans chez 20% des cas, à l'âge de 13 ans chez 33,3 % des cas et à l'âge de 14 ans chez 20% des cas. Une ostéodensitométrie a été réalisée chez 86,6% des filles turnériennes de notre série. Elle est revenue pathologique dans 100% des cas avec un T score moins important chez les filles qui ont subit une induction pubertaire tardive à partir de l'âge de 13 ans à 14 ans.

L'introduction tardive des œstrogènes est justifiée par la maturation osseuse induite par ce traitement, même à faibles doses, et donc par le raccourcissement de la période de croissance. il n'existe pas de consensus concernant la dose et la forme idéale de leur administration. Les résultats de toutes les études convergent et indiquent que l'introduction précoce des œstrogènes a un effet délétère sur la taille. À l'inverse, les études dans lesquelles les œstrogènes ont été introduits le plus tard sont celles qui rapportent les meilleurs résultats en termes de taille finale.

Il n'y a pas de controverse sur la nécessité d'un traitement par Les œstrogènes en association avec l'hormone de croissance chez les patientes atteintes de syndrome de Turner. Cependant, l'âge optimal d'introduction des œstrogènes fait l'objet d'une controverse. Notre étude a pu faire sortir l'avantage de retarder la féminisation par les œstrogènes pour ne pas pénaliser l'acquisition de la masse osseuse chez les filles turnériennes, avec un âge idéal d'induction de la puberté entre 13 ans à 14 ans.

REFERENCES

1. CLAUS HOJBJERG GRAVHOLT, KIRSTINE STOCHHOLM
The epidemiology of Turner's syndrome
International congress series 1298 (2006) : 139–145
2. CABROL S, SAAB C, GOURMELENM, RAUX–DEMAY MC, LE BOUC Y
Syndrome de Turner : croissance staturo–pondérale et maturation osseuse
Arch pediater 1996 ; 3 : 313–8
3. Bodri D, Vernaev V, Figueras F, Vidal R, Guillén JJ, Coll O. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. Hum Reprod
2006;21(3):829–32.
4. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(1):10–25.
Cabrol S, Saab C, Gourmelen M,
Raux–Demay MC, Le Bouc Y.
5. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber
Syndrome de Turner: croissance staturopondérale et maturation osseuse spontanées. Arch Pediatr 1996;3(4):313–8.
6. D Koeberl, B McGillivray, and V P Sybert
Prenatal diagnosis of 45X/46XX mosaicism and 45X implications for postnatal outcome
Am J Hum Genet 1995 ; 57(3) : 661–666
7. NIELSON J, WOHLERT M
Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: incidence study in arthus Denmark
Human genetics.1991, 87:81–83

8. CABROL S, SAAB C, GOURMELENM, RAUX-DEMAY MC, LE BOUC Y
Syndrome de Turner : croissance staturo-pondérale et maturation osseuse
Arch pediatr 1996 ; 3 : 313-8
9. Haute autorité de santé. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare.
Guides pratiques. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
10. BLAIR J, TOLMIE J, HOLLMAN AS DONALDSON
Phenotype, ovarian function, and growth in patients with 45X/47XXX turner mosaicism, implication for prenatal counselling and oestrogen therapy at puberty
J pediatr.2001; 139 (5) : 724-728
11. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Léger J, Cabrol S , et al. Selfesteem and social adjustment in young women with Turner syndrome-- influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(8):2972-9
12. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(10):3897-902.
13. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. N Engl J Med 2004;351(12):1227-38.
14. Stephure DK, Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(6):3360-6.

15. Beckett PR, Copeland KC, Flannery TK, Sherman LD, Abrams SA. Combination growth hormone and estrogen increase bone mineralization in girls with Turner syndrome. *Pediatric Res.* 1999; 45: 709–713.
16. Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69: 306–310.
17. Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T Jr, Root AW. Salutary effects of combining early very low dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6424–6430.
18. Alves ST, Gallicchio CT, Guimaraes MM. Insulin resistance and body composition in Turner syndrome: effect of sequential change in the route of estrogen administration. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22: 590–594.
19. Taboada M, Santen R, Lima J, Hossain J, Singh R, Klein KO, et al. Pharmacokinetics of oral and transdermal 17 β estradiol in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3502–3510.
20. Trolle C1, Hjerrild B, Cleemann L, Mortensen KH, Gravholt CH. Sex hormone replacement in Turner syndrome. *Endocrine.* 2012; 41: 200–219.
21. Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, Perkins SM, Eugster EA. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome a pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. 94: 2009–2014.
22. Carrascosa A, Gussinye M, Yeste D et al. Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. *Acta Paediatr* 1995
23. L'apport de l'osteodensitométrie dans le syndrome de Turner et dans les deficits somatotropes. *Arch Pédiatrie* 1997;4(Suppl2):95s–101s

24. Jean-Philippe Haymann. Ostéodensitométrie : principes et indications
Dual-energy X-ray absorptiometry scan: Guidelines Service d'explorations fonctionnelles multidisciplinaires, hôpital Tenon, Paris.
25. BLUM K, KAMBICH MP Maternal genetic disease and pregnancy Clin prenatal; 1997 Jun 24 (2) : 451-465
26. MAZZANTIL, NIZZOLI G, TASSINARID BERGAMACHI Spontaneous growth and pubertal development in turner syndrome with different caryotyps Acta pediatric 1994; 83 : 289-304
27. BROUSSIN B Syndrome de Turner : les signes échographiques Médecine foetale échographique en gynécologie 1998 ; 38 : 15-19
28. MORICHON ; DELVALEZZ N Le syndrome de Turner
Encyclopédie orphanet avril 2002
29. EISENBERG B, WAPNER RJ Clinical procedures in prenatal diagnosis
Best pract res clin obstet 2002 oct 16; (5) :611-627
30. AUDA MP, CINTRA ML, PUZZI MB, VIANNA D, VAVALCATI
Scalop lesions in turner syndrome: results of lymphodema?
Clin dysmorph 2004 Jull 13; (3) : 165-168
31. LOWESTON EJ, KIM KH, GLICK SA
Turner's syndrome in dermatology
J Am acad dermatol 2004 may 50 ;(5) :767-776
32. VAN DER PUTTE SC
Lymphatic malformations in human fetuses a study of fetuses with Turner's syndrome or status Bonnevie Ulrich
VIRCHOUS ARCH A PATHOL ANAT HISTO 1997 NOV 25; 376 (3): 233-246
33. PASQUINO AM, PASSERIF F, PUCARDLI I, SEGNI M, MUNICHI
Spontaneous pubertal development in turner syndrome
J clin endocrinol metab 1997 ; 82 : 1810-03

34. VOINOT C Appréciation du développement mammaire et utérin dans le syndrome de Turner : étude de l'influence du caryotype et des modalités d'induction pubertaire
Mémoire, université d'Angers 2003
35. GRAVHOLT CH, JUUL S, NAERAA, RW, HANSEN J Morbidity in turner syndrome
J clin epidemiol 1998 Feb ; 51(2): 147–158
36. LYON AJ, PREECE MA, GRANT DB.
Growth curve for girls with Turner syndrome
Arch dis child 1985; 60 : 932–935.
37. DAVID L Le syndrome de Turner et de Klinefelter diagnostic
La revue du praticien (paris) 1994, 44,8 p : 1123–1126
38. BRIARD ML ET MORICHON DELVALLEZ N
Anomalies chromosomiques . Encyclopédie med ch. (elsevier–paris)
Pédiatrie 4–002–t–30 1997
39. BATTIN M.J., SRVILLE F. Etude d'une série de 139 cas de dysgénésie gonadique de phénotype féminin recueillis en milieu pédiatrique.
Bordeaux Médical 14, 2045 – 2060, 1973.
40. STANHOPE R, MASSARANO A, BROOK CG; "The natural history of ovarian demise in Turner syndrome". In: I Hibi, K Takano eds.basic and clinical approach to Turner syndrome.
Elsevier, Amsterdam, 1993 : pp 93–100
41. Hagen CP, Main KM, Kjaergaard S, Juul A. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty.
Hum Reprod. 2010; 25: 3134–3141.

42. Hall J, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants.
Pediatr Clin North Am. 1990; 37: 1421–1440.
43. ROCHICCIOLIP, TAUBER MT, PIENKOWSKI C.
Syndrome de Turner. Croissance spontanée et après traitement par l'hormone de croissance.
Ibidem : p.57–64.
44. CAREL JC, MATHIVON L, GENDREL C, DUCRET JP, CHAISSAIN JI.
Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome.
J. Clin Endocrinol metab, 1998 : 83:1462–1466.
45. STEPHURE D. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: result of canadian randomized controlled trial.
J CLIN Endocrinol metab 2005 ; 90 : 3360–6.
- 46 LUBIN M.B, GRUBER HE. Skeletal abnormalities in the Turner syndrome, Marcel Dekkar, 1990 : 28–300.
47. VAN PAREREN YK, DE MUINCK KEISER–SCHRAMA SM, STIJNEN T, SAS TC, JANSEN M. Otten final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in the dosage and low dose estrogens.
J CLIN Endocrinol metab 2003 ; 88 : 1119–25.
48. CAREL JC, ECOSSE E, BASTIE–SIGEAC I, CABROL S, TAUBERM, LEGER J, ET AL.
Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the statur population-based cohort study. J CLIN Endocrinol metab 2005 ; 90 : 1992–7.
49. CAREL JC, ECOSSE E, BASTIE–SIGEAC I, CABROL S, TAUBERM, LEGER J, ET AL.
Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the statur population-based cohort study.
J CLIN Endocrinol metab 2005 ; 90 : 1992–7.

50. ANKARBERG– LINDGREN C, ELFVING M, WIKLAND KA, NORJAVAARA E.
Nocturnal application of transdermal estradiol patches produce levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls.
J CLIN Endocrinol metab 2001 ; 86 : 3038–44.
51. PIIPPO S, LENKO H, KAINULAINEN P, SIPIL I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome.
J CLIN Endocrinol metab 2004 ; 89 : 3241– 7.
52. SAENGER P, WIKLAND KA, CONWAY GS, DAVENPORT M, GRAVHOLT CH, HINTZ R, ET AL. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome.
J CLIN Endocrinol metab 2001 ; 86 : 3061–9.
53. REITER EO, BLETHEN SL, BAPTISTA J, PRICE L.
Early initiation of growth hormone treatment allows age–appropriate estrogen use in Turner’s syndrome.
J CLIN Endocrinol metab 2001 ; 86 : 1936–41.
54. ELSHEIMER M, HODGSON H, WASS JAH, CONWAY GS.
Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner’s syndrome.
CLIN Endocrinol (oxf) 2001 ; 55 : 227–31.
55. CALLE EE, MIRACLE–MC MAHILL, THUN MJ, HEATH CW JR.
Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a Prospective cohort of postmenopausal women.
J Nalt Cancer Inst, 1995, 87 : 517–523.

56. GRAVHOLT CH, CHRISTIAN KLAUSEN I, WEEKE J SANDAHL, CHRISTIANSEN. J.Lp (a) and lipids in adult Turner's syndrome : impact of 1126800QA_C108. Fm Page 816 Samedi, 17 fevrier 2007 11 : 52 11. SYNDROME DE TURNER 817 treatment with 17 beta-estradiol and norethisterone. Atherosclerosis, 2000, 150 : 201-208.
57. GRAVHOLT CH, NAERAA RW, FISKE S, CHRISTIANSEN JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-insulin-like growth factor axis aberrations in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17 beta estradiol. Archive de pédiatrie ,2009,120:205-306
58. WEMME H, POHLENZ J, SCHONBERGER W, 1995. Effect of oestrogen/gestagen replacement therapy on liver enzymes in patients with Ulrich-Turner's syndrome. Eur J Pediatr 154 : 807-810.
59. TOUBLANC J.E, THIBAUD F, LECOINTRE C. 1997. Enquete sur l'avenir socio-psycho-affectif des femmes atteintes de syndrome de Turner. Contracept fertil sex 25 : 633-638.
60. JOB J.C, CHICAUD J, CHIBAUDEL B. 1993. Le devenir des adolescentes turnériennes. Arch Fr Pediatr 50 : 463-467.
61. STEPAN J.J, MUSILOVA J, PACOVSKY V. 1989. Bone demineralization, biochemical indice of bone remodeling, and estrogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome. J Bone Miner Res. 4 : 193-198.

62. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3039–3044.
63. Van Pareren YK, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1119–1125.