



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2013

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Julie AUGER

Le 18 octobre 2013

Syndrome de Turner

Analyse de l'évolution de l'âge au diagnostic et description
phénotypique et génotypique de 174 patientes
Expérience du centre de référence de Nancy

Examineurs de la thèse :

B. LEHEUP

PROFESSEUR

Président

P. JONVEAUX

PROFESSEUR

Juge

C. SCHWEITZER

PROFESSEUR

Juge

E. RAFFO

PROFESSEUR

Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**Président de l'Université de Lorraine
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUUEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -
 François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
 Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Bruno LeHeup

Professeur de Génétique

Officier des Palmes académiques

Nous vous remercions d'avoir accepté d'assurer la direction de ce travail et de présider notre jury de thèse, nous en sommes très honorée.

Vous nous avez accordé votre confiance et vous nous avez épaulée depuis le tout début de notre internat. Nous vous en sommes très reconnaissante.

Votre culture médicale et générale, l'étendue de vos connaissances forcent notre admiration et notre plus profond respect.

Votre rigueur et votre dévouement pour les patients et pour le système médical et universitaire sont pour nous des exemples.

Nous vous remercions très sincèrement pour votre disponibilité, votre guidance et mesurons notre chance de pouvoir continuer d'évoluer à vos côtés et de profiter de la transmission de votre savoir.

A notre maître et membre de jury,

Monsieur le Professeur Philippe Jonveaux

Professeur de Génétique

Vous nous avez accueillie chaleureusement dans votre service, le laboratoire de Génétique médicale de Nancy.

Vous nous avez guidée et confié un travail qui nous a permis de développer un intérêt tout particulier pour la recherche et d'apprécier sa complémentarité avec une activité clinique.

Nous sommes très heureuse et avons hâte de revenir travailler dans votre laboratoire et sommes certaine d'une collaboration tout aussi fructueuse dans l'avenir.

Nous sommes très honorée que vous soyez juge de notre travail de thèse de pédiatrie.

A notre maître et membre de jury

Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer

Professeur de Pédiatrie

Nous mesurons la qualité de vos soins et apprécions votre disponibilité.

Nous vous remercions pour votre soutien et vos conseils avisés concernant notre projet professionnel.

Vous avez pour rôle de défendre la qualité de la formation des internes en pédiatrie, merci d'assurer ainsi cette mission.

Nous sommes ravie de vous avoir parmi nos juges.

A notre maître et membre de jury,

Monsieur le Professeur Emmanuel RAFFO

Professeur de Pédiatrie

Nous avons pu, au cours de notre internat, bénéficier de votre savoir et de votre expérience en neuropédiatrie. Nous avons profité de votre expertise clinique et serons attentive à appliquer ces acquis au cours de la suite de notre cursus professionnel.

Nous vous sommes très reconnaissante d'avoir accepté de juger notre travail.

A Laura

Mon petit rayon de soleil,

Tu es arrivée tôt et j'ai grandi avec et pour toi.

J'ai trouvé en toi, tout au long de mes études, ma plus grande source d'énergie. Tu as égayé les moments difficiles, m'as poussée à les relativiser.

Je suis extrêmement fière de toi. Puisses-tu continuer ainsi à t'épanouir, à réussir tout ce que tu entreprends et faire, toi aussi, le métier que tu aimes.

A Adrien

Je ne remercierai jamais assez le destin d'avoir permis à nos routes de se croiser, et de ne plus se quitter...

Merci pour ton soutien continuel qui m'est si précieux.

A « l'équipe » que l'on forme tous les 2, à notre harmonie qui nous promet un avenir radieux.

Et puis surtout, à tous nos REVES... les plus simples, comme les plus fous.

A ma famille.

A toi, Papa,

Tu me manques. Je sais que tu veilles sur moi et que tu es fier à cet instant.

A ma maman,

Il n'y a pas de mot suffisant pour t'exprimer mes remerciements.

Tu nous as, non sans sacrifices, offert une enfance merveilleuse et procuré des souvenirs inoubliables.

Tu m'as inculqué la valeur du travail, de la persévérance, et par ton optimisme, ta sérénité, ton aide et ton soutien en toutes circonstances, tu as rendu tous mes projets possibles.

Infiniment, merci.

A mon frère,

Pour nos « fous rires » devant certains classiques du cinéma français, et pour ton sens du devoir qui a rendu ton parcours si exemplaire.

A ma sœur,

Tu as longtemps été « ma petite maman ». Aujourd'hui lorsque l'on se voit, c'est comme si l'on avait toutes les deux quinze ans.

Quelle chance d'avoir un frère et une sœur comme vous.

Je vous aime très fort tous les 3.

A Florian et à mes 4 nièces.

A mon grand-père,

J'ai suivi ta voie, j'espère pouvoir prétendre, un jour, à ma façon, d'une aussi belle carrière que la tienne.

A Mimi,

A l'aube de ton 101^{ème} anniversaire, tu gardes toute ta lucidité et ton humour. Merci pour cet exemple.

A Papi et Mami,

Aux vacances à Elne et à tous ces moments chaleureux passés à vos côtés.

Et à toute ma famille :

A mes 4 tantes et leurs maris

A Tonton JB, en souvenir de nos périples en bateau, parfois échoués en plein milieu du port avant même d'avoir hissé les voiles. Merci pour tes encouragements et tes conseils.

A mes 17 cousins et cousines et à mes 16 petits cousins et petites cousines

A Pierre-Yves, pour tous ces bons souvenirs. Tu as marqué mon enfance, merci d'être là.

A Chantal et Eric, qui nous ont si gentiment accueillies et ***à Cécile,*** merci mille fois d'avoir répondu présente ces dernières semaines.

A mes amis.

A Marie, « Coyotte »

A tous nos souvenirs depuis la P1, aux journées passées à la BU des allées Jules Guesdes à travailler, ou pas... rien que pour le plaisir de s'y retrouver (et de s'y rendre en vélo...). A nos pauses déjeuner, souvent l'occasion de tester un nouveau restaurant. Aux vacances à Marrakech, au stage de catamaran (faces au vent dans le parc à huîtres !) et au week-end Erasmus à Milan. Au chat qui gratte à la porte par surprise... A notre gourmandise.

Et à tous les moments à venir, au Canada, dans le désert (mais près d'une ville...) et bien ailleurs...

Merci pour ton enthousiasme et ton sourire communicatifs dont je ne pourrai jamais me passer.

A Michel,

Je repense avec nostalgie aux bancs de la fac, aux bons moments passés chez toi rue Vélane ou encore aux déjeuners au kiosque vietnamien...

A François,

Aux « 3 doigts de la main », à nos séances de travail toujours dans la bonne humeur et aux week-ends dans tes différentes maisons... A ton papa, le Pr Montastruc, qui m'a donné un jour un conseil que je m'applique à suivre dès que j'en ai l'occasion.

A Jeanne aussi, et à Théodore.

A Florence,

A cette première année passée à tes côtés, au tout 1^{er} rang de l'amphi. Et à ces 6 mois d'exil passés chez toi à Paris...Je sais combien je dois te remercier pour ton accueil.

A mes amis rencontrés à Nancy,

A Laurianne, à notre toute première rencontre (« mètres en main »...) où j'ai su de suite qu'on a allait si bien s'entendre. A ta constance, ton entrain et ton sens de l'amitié.

A Alan, à l'«adultescent» que tu es, à ton énergie, ta culture et à tes cocktails ! Au couple fabuleux que vous formez.

A Ombeline, première co-interne à Epinal très rapidement devenue mon amie. A ton humour, ta gaieté. **A Guillaume.**

A Laetitia et Ronan, initiateurs de si bons moments et à Gabrielle.

A Audrey, Jean-François, nos aînés et non des moindres et Capucine.

Un grand merci à tous d'avoir souvent fait du baby sitting, votre présence a été d'un immense soutien pendant ces 4 années.

-A Abderrahim Oussalah, merci pour votre contribution à ce travail.

A tous mes co-internes

A Epinal : Ombeline, Benji, Anna et Richard. Je garderai un très bon souvenir de ce premier semestre, exilée mais très agréablement surprise.

A l'hôpital d'enfants : Laurianne, Audrey, Emeline, Marion, Carole, Emily, Kaci, Sébastien et Kevin

A la maternité : Delphine, Anne-Charlotte, Lorraine et Seb

A Paris : Marion, Mathilde et Camille. Travailler avec vous 3 a été un vrai bonheur. J'espère sincèrement que nos dîners exotiques lors de mes passages à Paris resteront toujours aussi réguliers.

A toutes les personnes rencontrées au cours de mon internat

-Aux équipes du 1^{er} étage de l'hôpital d'enfants. A Amandine Georges, ma toute première chef de clinique à Nancy, très proche des internes et tellement dynamique. **A Olivier David.**

-A l'équipe des urgences pédiatriques de Nancy que je suis ravie de retrouver bientôt.

-A Julie Sudan, Audrey Contet et Claudine Schmitt en Onco-Hématologie pédiatrique et à la formidable équipe paramédicale qui « anime » ce service unique sur le plan humain.

-A l'équipe du laboratoire de Génétique : à toutes les techniciennes (mention spéciale pour Peggy qui m'a initiée « à la paillasse »...), **à Christophe Philippe, Virginie Roth, Laetitia Lambert et Mylène Valduga.** Un très grand merci pour tous vos conseils alors que j'étais novice en génétique. Je suis ravie de vous retrouver bientôt.

-A l'équipe des « endocrinopédiatres » : à François Guérin, dommage que tu quittes la région...tu vas me manquer. **A Béatrice Lebon-Labich, Hélène Ferry, Carole Legagneur et Sophie Gérard. A Karine Picard et Françoise Gebhardt.** J'ai beaucoup apprécié mes remplacements à Frouard, merci pour votre gentillesse.

-Au personnel de la consultation, et toute particulièrement **à Corinne Arnould.**

-Aux équipes médicale et paramédicale de la maternité régionale et aux néonatalogues.

-A l'équipe paramédicale de Réanimation pédiatrique, exemple de dévouement et de dynamisme au service des patients. **A Serge Le Tacon, Mathieu Maria, Florent Girard, Emilie Thomas et Alexia Denis.**

-Au service d'Endocrinologie pédiatrique de l'hôpital Necker, aux infirmier(e)s.

Au Pr Michel Polak, chef du service, merci pour votre accueil, le partage de votre grande expérience. Ce fut un privilège et je suis très heureuse de continuer à travailler avec vous à distance. **A Jacques Beltrand, Kanetee Busiah, Laura Gonzalez, Dinane Samara-Boustani et Graziella Pinto.** J'ai tellement appris à vos côtés.

A mes chères Pyrénées Orientales, ma région de cœur, au Midi toulousain et à la Lorraine qui m'a définitivement séduite.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

LISTE DES PROFESSEURS.....	2
REMERCIEMENTS.....	8
SERMENT	18
TABLE DES MATIERES	19
INTRODUCTION	22
I) Historique.....	23
II) Description clinique	24
A) Phénotype syndromique	24
B) Pathologies associées.....	27
III) Description génétique.....	30
A) Formules caryotypiques	30
B) Régions chromosomiques d'intérêt	30
C) Empreinte parentale	32
IV) Epidémiologie	32
A) Prévalence	32
B) Mode de diagnostic en fonction de l'âge : anténatal, postnatal	33
V) Objectifs.....	35
MATERIEL ET METHODES	36
I) Sélection des patients	37
II) Critères d'inclusion.....	38
III) Recueil des données	38
IV) Flow chart.....	40
V) Analyses statistiques	41
RESULTATS.....	42

I) Description des patientes	43
A) Formules de caryotypes	43
B) Age au diagnostic.....	43
C) Données néonatales.....	44
D) Tailles parentales.....	46
E) Puberté.....	47
F) Traitement par Hormone de croissance	47
G) Pathologies associées.....	47
H) Degré d'expression clinique faciale.....	49
I) Niveau scolaire	49
J) Facteurs de variabilité des mensurations de naissance	49
II) Evolution de l'âge au diagnostic au cours du temps.....	50
A) Age au diagnostic par dates de diagnostic depuis 1969	50
B) Age au diagnostic par dates de diagnostic depuis 1985	52
C) Droite de corrélation entre l'âge au diagnostic et le temps depuis 1985.....	54
D) Age au diagnostic par dates de naissance.....	55
III) Evolution du diagnostic anténatal au cours du temps.....	56
IV) Evolution des formules caryotypiques.....	58
A) Descriptif des caryotypes	58
B) Evolution des clusters au cours du temps.....	59
V) Evolution du phénotype.....	61
VI) Corrélation entre phénotype et caryotype.....	63
A) Comorbidités et caryotype.....	63
B) Puberté et caryotype.....	67
C) Degré d'expression clinique faciale et caryotype.....	68
D) Niveau scolaire et caryotypes	69
E) Mensurations de naissance et caryotypes	70

DISCUSSION	71
I) Analyse de l'évolution de l'âge au diagnostic	72
II) Formules de caryotypes	75
III) Description phénotypique et corrélation phénotype-génotype.....	78
A) Mensurations de naissance.....	78
B) Traitement par GH.....	80
C) Puberté.....	80
D) Pathologies associées.....	81
E) Degré d'expression clinique faciale.....	84
F) Niveau scolaire	85
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	86
TABLE DES FIGURES	88
TABLE DES TABLEAUX.....	90
REFERENCES	91
ANNEXE	97

INTRODUCTION

Le syndrome de Turner est caractérisé par la présence d'un chromosome X et l'absence partielle ou complète du deuxième gonosome (X ou Y) et responsable d'un tableau phénotypique féminin variable selon les individus et selon les formules chromosomiques en cause. En dehors des signes dysmorphiques, et du lymphoedème congénital parfois présent à la naissance, les principales manifestations cliniques sont un retard statural, une insuffisance ovarienne périphérique par dysgénésie gonadique, une surdité, des pathologies auto-immunes et plus rarement une cardiopathie, une néphropathie, une atteinte hépatique, des troubles du métabolisme glucido-lipidique ainsi qu'une ostéoporose.

L'évolution des outils diagnostiques a considérablement modifié le mode de découverte et l'épidémiologie de cette affection.

L'objectif primaire de ce travail est de décrire l'évolution génotypique, phénotypique, et en particulier de l'âge au diagnostic, de la cohorte de patientes prises en charge dans l'unité de génétique clinique de médecine infantile et génétique clinique et dans l'unité de génétique clinique de la Maternité régionale de Nancy. L'objectif secondaire est d'analyser chez ces patientes les corrélations génotype – phénotype en prenant comme variable les différentes formules caryotypiques.

I) Historique (d'après Pienkowski and Tauber (1))

« En 1938, Henry Hubert Turner de l'Université d'Oklahoma, rapporte une série de sept sujets féminins avec impubérisme, aménorrhée primaire, et petite taille associée à des malformations multiples dont certaines sont spécifiques (*ptérygium colli* et *cubitus valgus*) ». Cette description du « cou palmé » était proche de celle de Otto Ulrich, pédiatre de Munich, qui avait déjà décrit 8 ans plus tôt, le *ptérygium colli* associé à la naissance à des œdèmes lymphatiques des membres. Il le rapprochait des malformations observées par Bonnevie, d'où la désignation initiale de syndrome de Bonnevie-Ullrich.

En 1942 Varney et al. insistent sur « *la constance du retard statural dans ce syndrome* » et mettent en évidence des taux élevés de gonadotrophines hypophysaires dans les urines, écartant l'hypothèse initialement suspectée par Turner d'une insuffisance hypophysaire ; il s'agit d'une insuffisance ovarienne primitive.

La découverte du caryotype humain en 1956 permet de montrer en 1959, que *la plupart des sujets atteints n'ont que 45 chromosomes* (2). « Par la suite, l'analyse systématique du caryotype mettra en évidence chez une des patientes suivies par Ullrich la même monosomie X mais également des mosaïques variées comportant même parfois un chromosome Y ».

II) Description clinique

A) Phénotype syndromique

1) Anomalies cervico-faciales

De multiples anomalies cervico-faciales ont été décrites dans le syndrome de Turner parmi lesquelles le cou court avec dans un quart des cas environ, un *pterygium colli* dû à une hyperlaxité cutanée des faces latérales du cou secondaire au lymphoedème néonatal (3). Un tiers des patientes ont une implantation basse des cheveux qui dessinent un trident au niveau de la nuque (4). Les anomalies oculaires possibles comprennent une orientation en bas et en dehors des fentes palpébrales, un ptôsis, un épicanthus et un hypertélorisme. Sont également constatées des malformations bucco-pharyngées, comme le palais ogival, le microrétrognathisme, la luette bifide ou bien les fentes palatine, vélo-palatine et sous-muqueuse (5). Les oreilles sont bas implantées.

2) Retard statural

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

En France, deux études majeures publiées en 1996 ont permis d'établir la courbe de croissance spontanée des patientes françaises avec syndrome de Turner avant 1991 (6) (7).
[annexe 1]

A la naissance (terme moyen 39 SA), la taille est de $46.8 \text{ cm} \pm 2.5 \text{ cm}$ et $46.4 \text{ cm} \pm 2.5 \text{ cm}$ (-2.2 DS) pour des valeurs de référence françaises à $49.4 \text{ cm} \pm 1.8 \text{ cm}$ selon les courbes de Sempé et Pédrón. Le poids de naissance est de $2.8 \text{ kg} \pm 0.5 \text{ kg}$ (-1.3 DS) pour une référence française à $3.3 \pm 0.4 \text{ kg}$. La moitié des patientes présente un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Le périmètre crânien est conservé ($33.5 \pm 1.7 \text{ cm}$, -1.2 DS).

Durant l'enfance, la vitesse de croissance est dans la norme jusqu'à 2 ans puis ralentit progressivement.

Dans ces deux études, la taille adulte moyenne est de $142.5 \pm 4.39 \text{ cm}$ et $142.1 \pm 5.6 \text{ cm}$ pour une taille adulte féminine moyenne de 163.6 cm dans la population générale.

Le retard de croissance n'est pas du à un déficit en hormone de croissance mais en grande partie à une haplo-insuffisance du gène *SHOX*, situé sur le bras court du chromosome X et du chromosome Y, dans la région pseudo-autosomique PAR 1 (8). Les anomalies osseuses sont différentes de celles décrites dans la dyschondrostéose de Leri-Weill et le signe de Madelung est souvent absent. Il existe en revanche une fréquence élevée du cubitus valgus (9) (10).

L'efficacité du traitement par hormone de croissance (GH) sur la vitesse de croissance et la taille adulte a été montrée par plusieurs essais thérapeutiques, avec une taille finale après traitement se situant autour de 150 cm. Dans l'étude observationnelle française dans laquelle 704 sujets ont été inclus, le gain statural moyen était de 8,5 cm pour une durée de traitement moyenne de 5 ans (11). La seule étude randomisée qui a suivi l'échantillon de population contrôle (femmes Turner non traitées par GH) jusqu'à l'acquisition de la taille adulte est une étude canadienne (12). Dans le groupe traité, la taille finale moyenne est de 7,5 cm supérieure à celle du groupe non traité.

Le gain statural sous GH est influencé par plusieurs facteurs tels que l'âge de début du traitement (directement corrélé à l'âge au diagnostic), la durée du traitement, la dose de GH et la taille cible parentale (11) (13).

Le PNDS français actuel (Protocole National de Diagnostic et de Soins), publié en 2008 par la Haute Autorité de Santé, recommande un traitement par hormone de croissance recombinante à la posologie de 50µg/kg/j. Il est indiqué en cas de taille inférieure à -2DS ou de ralentissement statural important quelque soit l'âge. En pratique, il est en général débuté entre 2 et 4 ans. Dans une étude randomisée comparant des enfants âgés de 9 mois à 4 ans traités précocement à d'autres du même âge non traités, la différence à l'issue de 2 ans de traitement est de 1,6 DS (6,8 cm). Le ralentissement statural est ainsi limité (14). A ce jour, les résultats à long terme sur la taille finale ne sont pas disponibles.

La taille, le poids de naissance, la taille en début de traitement ainsi que la taille cible, exercent un effet positif sur la taille finale, de même que le retard d'âge osseux. Chaque année de traitement supplémentaire augmente la taille finale de 0,2 DS (11). Un autre effet bénéfique de la GH concerne la minéralisation osseuse (15), qui est souvent diminuée dans le syndrome de Turner du fait de l'insuffisance ovarienne, et qui est améliorée par la GH (16). Il faut néanmoins tenir compte des anomalies osseuses intrinsèques qui limitent les effets positifs de ce traitement sur la taille adulte.

3) Insuffisance ovarienne

Dans le syndrome de Turner, le développement des ovaires est normal jusqu'au troisième mois de gestation. Ensuite, commence une apoptose des ovocytes et une fibrose

du stroma aboutissant de façon plus ou moins rapide à des ovaires dysplasiques ou bandelettes fibreuses (17). A la puberté, cette insuffisance ovarienne est objectivée biologiquement par l'augmentation de la Follicle-stimulating Hormone (FSH) supérieure à 20 mUI/ml et de la Luteinizing Hormone (LH) supérieure à 20 mUI/ml ainsi que par la diminution de l'hormone anti mullerienne (AMH), marqueur de réserve ovarienne, qui est inférieure à 8 pmol/l. Hagen et al. ont évalué le taux d'AMH aux différents âges de la vie chez 926 sujets de sexe féminins en bonne santé et chez 172 filles turneriennes. Ils ont ainsi établi des fourchettes de normalité et ont montré qu'un taux inférieur à 8 pmol/l est marqueur d'insuffisance ovarienne avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 86 % (18).

La taille adulte dépend aussi en grande partie de la qualité du pic de croissance pubertaire directement corrélée chez les patientes Turner à la qualité de l'induction pubertaire (traitement par oestrogènes) puisque plus de 70 % des filles ont une insuffisance ovarienne primitive (3). L'administration d'oestrogènes à faible dose à un âge physiologique (12 ans) potentialise l'effet de la GH sur la taille adulte comme le traitement par éthynyl-oestradiol plus tardif (14 ans) (19). De même, l'oxandrolone, qui est un traitement androgénique, a un effet positif sur la taille de filles traitées par GH (20).

Dans la cohorte française publiée en 2005, 69/675 patientes soit 22,6 % ont une puberté spontanée (10,2 % complète et 12,4 % incomplète) (11).

Les modalités restent controversées mais une induction pubertaire est indiquée devant une absence de développement pubertaire (stade de Tanner S2) à 12 ans afin d'assurer un pic de croissance pubertaire « physiologique » et de prévenir l'ostéoporose (21). A faible dose, les oestrogènes potentialisent le pic de croissance en stimulant la sécrétion hypophysaire de GH et la production hépatique d'IGF1. A forte dose, ils induisent la soudure des cartilages de croissance et l'acquisition de la masse osseuse. On parle d'effet biphasique.

Ce traitement substitutif a également pour but de permettre une féminisation harmonieuse (développement et maintien des caractères sexuels secondaires, croissance de l'utérus) et à terme une insertion sociale et une vie sexuelle normales (22).

Dans 20 à 30% des cas selon les séries, une puberté peut débuter spontanément. Son évolution, c'est-à-dire la survenue des règles et la fertilité, dépend du capital folliculaire résiduel (23).

La progestérone est normalement produite par le corps jaune après chaque ovulation et permet la modification de l'endomètre. L'introduction d'un progestatif est indispensable pour diminuer le risque d'hyperplasie endométriale, voire de carcinome. Devant un développement pubertaire avec aménorrhée, un traitement oestroprogestatif sera directement proposé.

La présence d'un contingent Y sur le caryotype impose une surveillance accrue et une gonadectomie en raison du risque de gonadoblastome (24).

B) Pathologies associées

1) Cardiopathie

Des anomalies cardiaques congénitales sont classiquement décrites chez environ 30% des patientes. Dans la cohorte française de 233 patientes, l'évaluation cardiovasculaire n'a pas révélé d'anomalie pour 56,2 % d'entre elles (25).

Elles constituent essentiellement des obstacles du cœur gauche dont les plus fréquents sont la bicuspidie aortique (21% dans la série française) et la coarctation aortique (6,9% dans la série française).

On retrouve aussi plus rarement les insuffisances valvulaires (pulmonaire, tricuspide, mitrale ou aortique sans bicuspidie), des dysplasies de la valve pulmonaire, une persistance de la veine cave supérieure gauche ou, exceptionnellement, l'hypoplasie du cœur gauche. 7,4 % des patientes ont subi une intervention chirurgicale (59 % avant 5 ans). Dans cette étude comprenant adultes et enfants, 39% des patientes présentent une dilatation aortique (âge médian 19 ans). Elle est plus fréquente en cas de bicuspidie aortique, d'hypertension artérielle (HTA) ou d'antécédent de coarctation aortique mais peut aussi survenir en l'absence d'anomalie (26). Elle est un facteur de prédisposition pour la dissection aortique qui est la complication la plus sévère avec 75 % de décès à la phase aigüe. Elle est redoutée en cas d'exceptionnelle grossesse car elle peut survenir sans dilatation préalable.

La médiane de survie des patientes avec syndrome de Turner (70 ans) est plus faible que dans la population générale par surmortalité cardiovasculaire : HTA, dissection aortique, accidents vasculaires cérébraux, coronaropathies aggravées par la carence en oestrogènes, l'intolérance au glucose et la dyslipidémie (27).

Elle n'est pas toujours présente ou détectée à la naissance ou dans l'enfance d'où la nécessité d'un suivi cardiologique et échocardiographique régulier, tous les 5 ans en l'absence d'anomalie au diagnostic, selon le PNDS.

Certaines anomalies peuvent être détectées en anténatal et constituer un signe d'appel échographique.

L'HTA concerne 25 % des filles avec syndrome de Turner (jusqu'à 60% des adultes), le plus souvent essentielle ou bien secondaire à une cardiopathie ou une néphropathie (28).

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

Les études rétrospectives ne montrent pas d'effet délétère cardiologique du traitement par hormone de croissance, en particulier sur la dilatation aortique (29).

2) Uropathie

Des malformations congénitales du système urinaire sont présentes chez 30 à 40 % des patientes (30). Des malformations du système collecteur sont retrouvées le plus fréquemment (20%), suivies du rein « en fer à cheval » (10%) et des malrotations ou autres anomalies positionnelles (5%).

La fonction rénale est habituellement normale à l'âge adulte et la complication la plus commune de ces malformations est l'infection urinaire par obstruction.

3) Atteinte hépatique

La prévalence des anomalies des tests hépatiques dans le syndrome de Turner, comme l'élévation des aminotransférases, de la gamma glutamyl transférase ou des phosphatases alcalines, est de 20 à 80 % selon les tranches d'âge (31). La plupart du temps, la cytolyse est isolée, de découverte fortuite, et il n'y a pas de lésion hépatique visible à l'échographie-doppler mais celle-ci doit être systématique car les lésions histologiques ne sont pas exceptionnelles. On retrouve ainsi la stéatose, la stéatohépatite, la stéatofibrose hépatiques non alcooliques, l'atteinte biliaire, la cirrhose et l'hyperplasie nodulaire focale régénérative. L'acide ursodesoxycolique est efficace en cas de cholestase. La ponction biopsie hépatique est indiquée en cas de cytolyse persistante au-delà de 12 mois sous acide ursodesoxycolique. Le mécanisme de cette atteinte hépatique est indéterminé bien que son origine congénitale vasculaire est suspectée. Le syndrome métabolique et la surcharge pondérale sont en cause dans la stéatose. L'origine auto-immune est très rare.

4) Pathologies auto-immunes

Les sujets avec syndrome de Turner présentent un risque plus élevé de pathologies auto-immunes : thyroïdite, maladie coeliaque, diabète de type 1 et plus rarement, pathologies digestives inflammatoires et hépatite auto-immune. La prévalence serait de 57 % toutes pathologies auto-immunes confondues et la fréquence augmente avec l'âge (32).

L'incidence des **thyroïdites auto-immunes**, avec ou sans hypothyroïdie, est augmentée. El Mansoury et son équipe retrouvent une hypothyroïdie chez 16 % des 91 patientes incluses (âge moyen 37 ans) et la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO) chez 43 % d'entre elles, alors que ces chiffres sont respectivement de 2 et 22 % dans la population générale (33). La sensibilité et la spécificité des anticorps anti-TPO pour prédire la survenue de l'hypothyroïdie sont faibles. Le PNDS prévoit un contrôle du bilan thyroïdien et des anticorps tous les 2 ans à partir de 4 ans si les Ac sont négatifs et tous les ans si ils sont positifs. Le traitement substitutif par L-Thyroxine n'est indiqué qu'en cas d'hypothyroïdie vraie.

Les études montrent une altération précoce du métabolisme glucidique associant une diminution de la sensibilité à l'insuline et un hyperinsulinisme, ceci indépendamment de l'indice de masse corporelle et des traitements par GH et oestrogènes (27). L'obésité, fréquente dans le syndrome de Turner, aggrave cette insulino-résistance. Les anticorps anti GAD (Acide Glutamique Décarboxylase), augmentant le risque de survenue du **diabète de type 1**, seraient présents dans 4 % des cas, contre 1.1 % dans la population générale (32).

Bonamico et al retrouvent une prévalence de 6,4 % de **la maladie coeliaque** parmi 389 patientes âgées de 7 à 38 ans (34). L'existence de formes asymptomatiques impose de réaliser un dépistage tous les 2 ans au-delà de 4 ans, par dosage des Ac antitransglutaminase.

Les **maladies inflammatoires digestives**, telles que maladie de Crohn et rectocolite, sont également plus fréquentes (risque multiplié par 2 selon Gravholt) (35).

Comme déjà indiqué l'origine auto-immune de l'atteinte hépatique est très rare.

5) Ostéoporose à l'âge adulte

Il existe peu d'études ayant évalué spécifiquement l'évolution de la minéralisation osseuse chez les enfants présentant un syndrome de Turner. L'interprétation de la densité minérale osseuse est difficile en raison du retard statural. Le risque fracturaire dépend du pic de masse osseuse (entre 15 et 30 ans) qui n'est pas étudié chez ces patientes sous GH et oestrogènes, traitements qui augmentent la densité osseuse (15). Cependant, une prévalence accrue des fractures a été relevée (36) et les anomalies squelettiques liées à l'haplo-insuffisance du gène *SHOX* sont associées à des anomalies du développement osseux. En effet, la protéine est normalement présente dans les différentes zones de différenciation des chondrocytes. La plaque de croissance est dysplasique par perte de l'alignement des travées de chondrocytes (37). L'épaisseur corticale ainsi que la densité minérale osseuse corticale sont diminuées (38).

III) Description génétique

A) Formules caryotypiques

Le syndrome de Turner est le reflet de différentes anomalies de nombre et de structure des chromosomes X qui sont visibles au caryotype sanguin. La fréquence du mosaïcisme tissulaire est méconnue.

La formule la plus rencontrée est 45,X (monosomie X), liée à une non-disjonction ou à une perte chromosomique pendant la gamétogénèse ou l'embryogénèse (39).

Près de la moitié des filles atteintes ont un mosaïcisme, le plus souvent 45,X/46,XX. Les mosaïques 45,X/46,XY sont beaucoup plus rares. Les duplications du bras long d'un des X (isochromosome, 45,X,i(Xq)) sont également rares et le plus souvent en mosaïques. On trouve aussi des délétions partielles du bras court (del(Xp)) ou du bras long (del(Xq)) (3). Les chromosomes en anneau sont toujours en mosaïque avec un clone de cellules 45X, ils entraînent des signes dysmorphiques et un retard mental marqués (40). Il existe beaucoup plus rarement d'autres formules caryotypiques liées à des réarrangements plus complexes.

B) Régions chromosomiques d'intérêt

Le mécanisme pathogénique du syndrome de Turner est complexe et incomplètement élucidé. Il est admis que la plupart des signes cliniques sont dus à l'haplo-insuffisance de gènes situés sur le chromosome X, échappant à l'inactivation. La plupart des gènes liés à l'X sont inactivés pendant l'embryogénèse et donc fonctionnent de façon haploïde chez le fœtus 45,X comme chez le fœtus 46,XX. Ils ne sont donc pas directement impliqués dans le phénotype. En revanche, certains gènes nécessitent une expression biallélique sur les deux gonosomes, c'est-à-dire que deux copies sont nécessaires pour un phénotype normal. 15 à 20 % des gènes de X échapperaient ainsi à l'inactivation d'un des deux chromosomes X chez la fille (41). Les plus connus sont situés dans la région pseudo-autosomique PAR 1, homologue entre X et Y, comme *SHOX* et dans la région PAR 2. Les études de corrélation génotype-phénotype sont difficiles à mener en raison de l'existence des mosaïques, du phénomène d'empreinte parentale et de l'expression variable entre sujets masculins et féminins. L'absence de 2 chromosomes X avant l'inactivation, l'existence de gènes « modificateurs » ou de phénomènes épigénétiques régulateurs, ainsi que l'origine parentale du chromosome X normal peuvent aussi être impliqués.

Il a été suggéré que le degré de **dysfonctionnement ovarien** serait corrélé à l'étendue du défaut d'appariement chromosomique lors de la méiose (42). Les délétions Xp entraînent un phénotype ovarien complet (43). Plusieurs gènes sont directement impliqués dans l'insuffisance ovarienne, y compris en dehors du cadre du syndrome de Turner : le gène *BMP1*, localisé en Xp11.2 (44), les gènes *POF1* et *DACH2* en Xq26q28 (45) et le gène *FMR1* en Xq27.3 responsable du syndrome de l'X fragile et d'un tableau de ménopause précoce chez les femmes porteuses hétérozygotes de la pré-mutation. La région Xp11-p11.2 est la plus critique pour le développement ovarien (44).

Il est établi que le **retard de croissance** du syndrome de Turner est en grande partie lié à l'haplo-insuffisance du gène *SHOX*. Les mutations de ce gène sont impliquées aussi dans le retard statural idiopathique et la dyschondrostéose de Leri-Weill (46). *SHOX* est situé dans la région pseudo-autosomique (PAR 1) du bras court de X et de Y en Xp22 ou Yp11.3 et échappe au phénomène d'inactivation (8). Dans le syndrome de Turner, la déformation de Madelung est rare, en revanche le cubitus valgus, le palais ogival, la scoliose, la brièveté des métacarpiens et la micrognathie sont fréquents et retrouvés aussi dans la dyschondrostéose de Leri-Weill (10). La corrélation génotype-phénotype reste variable.

Par ailleurs, d'autres hypothèses sont avancées pour expliquer le retard statural : l'origine paternelle de l'X normal qui serait associée avec un gain statural inférieur sous GH (47), d'autres locus situés sur Xp11.2-22.1 (10), une explication mécanique (le RCIU serait du à une compression tissulaire par le lymphoedème) (48).

La région Xp11.4 jouerait un rôle dominant dans le développement du **lymphoedème** (49). La région Yp11.2 avait déjà été désignée pour cette anomalie (42) or Yp11.2 est homologue génétiquement de Xp22.3 (région PAR 1). Ces données suggèrent que l'homologie chromosomique est différente de l'homologie fonctionnelle pour certains gènes et qu'il n'y a pas qu'un seul gène qui puisse expliquer le lymphoedème.

Il est établi que la présence d'un isochromosome Xq augmente le risque de survenue de **pathologies auto-immunes** (risque multiplié par 10) (50).

Il n'y a pas, à ce jour, de gène défini directement impliqué dans la survenue des malformations cardiaques et rénales.

La présence de matériel Y est associée au développement d'une tumeur gonadique potentiellement maligne, le gonadoblastome, chez 10 à 30% des sujets concernés (51) (52). On retrouve du matériel Y, en particulier le gène *SRY* (Sex-determining region Y) chez 3% des patientes en l'absence de chromosome Y visible au caryotype (53). L'indication de gonadectomie préventive doit être alors discutée. Pour cette raison, la plupart des équipes proposent une recherche systématique de matériel Y par biologie moléculaire chez tous les sujets 45,X (52–54).

C) Empreinte parentale

Les différentes études du phénomène d'empreinte parentale montrent que le chromosome X unique est le plus souvent d'origine maternelle (55). Mathur et al. n'avaient pas retrouvé de corrélation entre l'origine parentale du chromosome et le phénotype clinique concernant les mensurations de naissance, les anomalies cardiaques et rénales et le taux d'anticorps anti thyroïdiens. Il n'y a pas non plus de corrélation pour le degré du retard statural et des anomalies squelettiques (10).

Il est en revanche rapporté que les patientes dont le chromosome X normal est d'origine paternelle ont une meilleure adaptation sociale (56).

De même, l'origine parentale du chromosome X a une importance dans le développement cognitif des patientes. En effet, les patientes Turner ont des capacités cognitives modérément plus faibles que la population générale. Cela concerne essentiellement les capacités visuo-spatiales et la mémoire de travail, notamment l'arithmétique. Elles ont aussi des difficultés de concentration et d'attention, ce qui a souvent des conséquences sur leur adaptation sociale (57). Skuse rapporte que ces particularités sont amplifiées lorsque le chromosome X unique est d'origine maternelle (56). Loesch, quant à lui, discute une diminution des capacités verbales quand X est d'origine paternelle.

IV) Épidémiologie

A) Prévalence

La prévalence globale donnée pour le syndrome de Turner est de 1/2500 à 1/4000 naissances de filles vivantes (58) (30). La prévalence de cette anomalie caryotypique serait bien plus importante au stade embryonnaire puisque 99 % des fœtus 45,X ne survivraient pas au-delà de 28 semaines d'aménorrhées (59). Une étude de cohorte danoise reprenant tous les cas de Turner enregistrés entre 1970 et 2001, en utilisant le registre national danois de cytogénétique, a établi que la prévalence avait augmenté régulièrement, en raison, selon les auteurs, d'une meilleure vigilance diagnostique, de l'amélioration du registre et d'une légère diminution de la mortalité, sans qu'il n'y ait d'augmentation de l'incidence annuelle. Dans cette cohorte, 15 % des diagnostics ont été faits avant 1 an, 33 % durant l'adolescence et 38.5 % à l'âge adulte, avec un âge médian au diagnostic de 15,1 ans (60).

Le dernier rapport de l'Agence de la Biomédecine en France, datant de 2010, compte 55568 caryotypes prénataux réalisés, parmi lesquels 4584 anomalies détectées, soit 8,2 % des caryotypes (61). Sur ces 4584 anomalies, 358 étaient des formules turneriennes soit 7.8 %. Sur ces 358 fœtus, 27 sont morts in utero (7.5%), 225 ont fait l'objet d'une interruption médicale de grossesse (62.8%) et 64 sont nés vivants (17.8%). L'issue des grossesses restantes n'est pas connue.

B) Mode de diagnostic en fonction de l'âge : anténatal, postnatal

1) Anténatal

Deux situations peuvent être différenciées : le diagnostic par le biais d'un signe d'appel échographique et la découverte fortuite par amniocentèse.

Dans 70 % des cas environ, la découverte se fait via la constatation d'une anomalie échographique telle que l'hygroma kystique cervical, visible à partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée (62). Le caryotype se fait par ponction de villosité chorale. Dans sa forme homogène 45,X, le diagnostic est accessible à la demande d'interruption médicale de grossesse auprès du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal local (CPDP) après information claire, loyale et appropriée des parents sur le devenir, les comorbidités possibles de l'enfant à naître. La grossesse doit être suivie de manière rapprochée et des anomalies viscérales associées doivent être recherchées aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres (rénales, cardiaques essentiellement).

Dans les autres cas, le diagnostic se fait grâce à l'exploration systématique d'un RCIU au 2^{ème} trimestre ou de manière fortuite par amniocentèse vers la 18^{ème} semaine, anciennement pour âge maternel avancé (plus de 38 ans) ou marqueurs sériques maternels combinés élevés. Les formules en mosaïques sont alors plus fréquentes (62) (63).

2) Postnatal

En période néonatale, le signe d'appel est, pour la plupart des nourrissons, la présence d'un lymphoedème congénital. Le caryotype fait aussi partie du bilan étiologique des cardiopathies de découverte néonatale. Le retard de croissance est le mode d'entrée principal dans le diagnostic durant la petite enfance et l'adolescence (64). Le caryotype est aussi systématique lors d'une consultation d'une petite fille pour retard statural. Il n'est pas rare également que le syndrome de Turner soit diagnostiqué dans le cadre de l'exploration

d'un retard pubertaire, d'une aménorrhée primaire ou secondaire ou d'un bilan d'infertilité à l'âge adulte.

Parfois, il existe une notion de lymphoedème néonatal, voire de vrais signes dysmorphiques évocateurs passés inaperçus.

V) Objectifs

La grande variabilité phénotypique rend donc le syndrome de Turner très hétérogène, si bien que l'âge au diagnostic est également variable et que la prise en charge spécifique est parfois retardée.

Le but de notre travail est de décrire l'évolution de cet âge au diagnostic chez les jeunes filles suivies à Nancy depuis 1969, date à partir de laquelle les données ont commencé à être enregistrées dans la base de données du service.

Nous souhaitons également réaliser une description phénotypique et génotypique de cette population et évaluer l'évolution de la prévalence des différentes formules caryotypiques et de certains paramètres cliniques au cours du temps.

De manière complémentaire, nous avons étudié les corrélations entre le phénotype et le génotype.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude **épidémiologique observationnelle descriptive d'une série de cas, monocentrique**.

1) Sélection des patients

Pour constituer la cohorte et établir la liste exhaustive de l'ensemble des patientes prises en charge au sein des consultations de génétique cliniques de Nancy pour un syndrome de Turner depuis le début de l'établissement de la base de données informatique, les fichiers suivants ont été croisés.

- La liste des patients inscrits dans la base de données **« Turner » du centre (Logiciel AppleWorks pour PC)**, pour laquelle la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) a donné son autorisation, et établie par le Professeur LeHeup depuis le début de son activité, a été comparée à la liste de la base de données **« GH »** comprenant l'ensemble des patients traités par GH.

- Par ailleurs, l'ensemble des **fichiers Excel PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) des consultations de génétique et d'endocrinologie de l'hôpital d'enfants des années 1995 à 2012 et le tableur Excel sur lequel ont été enregistrées les références des dossiers papier de la consultation d'endocrinologie avant 1995** ont été triés en recherchant les patients pour lesquels les codes de la CIM-9 (9^{ème} révision de la Classification Statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes) et de la CIM- 10 (10^{ème} révision de la Classification Statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes) relatifs au syndrome de Turner étaient mentionnés (75860 et Q960).

- Cette liste de patients obtenue et la base de données « Turner » ont été comparées. Les courriers relatifs aux consultations des patients non inscrits dans la base de données ont été lus. Quand le courrier n'était pas enregistré, le dossier était consulté.

Les patients pour lesquels une erreur de codage était manifeste ou chez qui le diagnostic de Turner n'avait pas été confirmé ont été exclus.

Figuraient aussi les femmes enceintes ayant eu une consultation prénatale pour diagnostic anténatal de syndrome de Turner chez le fœtus à venir. Elles ont été aussi exclues.

Parfois, les mères de filles atteintes étaient enregistrées, elles n'étaient pas retenues.

Enfin, certains patients ont été exclus car ni le dossier, ni le courrier n'ont pu être consultés et leur nom n'était pas connu sur la base de données génétiques entretenue par le Pr LeHeup.

- La base de données Turner du service a ainsi été mise à jour grâce au tri des fiches PMSI.
- Afin d'inclure l'ensemble des cas de syndrome de Turner de l'Unité de Génétique de Nancy, la liste des **patients du Dr Vigneron et plus récemment du Dr Lambert, pédiatres généticiens à la Maternité Régionale de Nancy**, a été aussi établie.

II) Critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'analyse, les sujets devaient avoir une identité féminine et avoir été pris en charge à la consultation de génétique de l'hôpital d'enfants ou de la maternité régionale pour un syndrome de Turner prouvé en cytogénétique. Les sujets dont la formule chromosomique ou la date du diagnostic n'étaient pas retrouvées étaient exclus de l'étude. Afin que les données phénotypiques soient comparables, les patientes possédant un clone cellulaire 47,XXX n'ont pas été incluses.

III) Recueil des données

Les éléments de la base de données ont été exportés sur un tableau Excel :

- Nom, Prénom
- Date de naissance
- Date du diagnostic
- Age au diagnostic en mois
- Poids (en grammes), taille (en centimètres) et terme de naissance (en semaines d'aménorrhées)
- Taille père et mère (en centimètres)
- Caryotype (formule chromosomique)
- Catégorie INSEE du père et de la mère
- Date de la dernière évaluation clinique
- Traitement par GH (oui/non)
- Taille au moment de l'évaluation
- Niveau scolaire (pas de redoublement/1 redoublement/plusieurs redoublements/échec)

- Dernier niveau scolaire
- Niveau d'expression clinique (dysmorphie absente/légère/modérée/sévère) évalué par le clinicien
- Adresse postale et téléphone
- Taille finale (oui/non)
- Date de consultation éventuelle du dossier
- Cœur, Rein, Foie, Thyroïde, Pancréas, Diabète (non ou normal/type d'anomalie)
- Puberté (absence/spontanée)
- Diagnostic anténatal et groupe d'âge diagnostic (0 : anténatal ; 1 < 6 mois ; 2 <48 mois ; 3<96 mois ; 4<120 mois ; 5<144 mois ; 6<168 mois ; 7<216 mois ; 8>216 mois)
- Garçon
- Autre (observations, comorbidités non listées)

Ce fichier a servi de base au recueil des données à analyser. Lorsque les items essentiels tels que la date de naissance, la date du diagnostic, la formule chromosomique, les mensurations de naissance et les comorbidités n'étaient pas renseignés, le dossier était désarchivé pour être consulté et renseigner ces données manquantes.

Quand le caryotype n'était retrouvé ni dans les courriers, ni dans le dossier, ni dans la base de données génétiques du service, il était recherché dans le logiciel Defgen® du laboratoire de génétique du CHU de Nancy. Si malgré ces recherches, le caryotype demeurait inconnu, la patiente était exclue des analyses.

Les dossiers des patientes retrouvées grâce aux fichiers PMSI et ceux de la maternité ont été consultés afin de compléter le recueil de données.

Les différentes mensurations ont été transcrites en Z score ou déviations standards (DS), la normale étant située entre – 2 et + 2 DS. Ainsi, quatre groupes ont été constitués en fonction des mensurations de naissance (« normaux N», « légers LGA », « courts SGA» et « légers et courts SLGA»).

Les différentes formules de caryotype ont été classées en clusters :

- 1^{er} cluster : 45,X
- 2^{ème} cluster : 45,X/46,XX ; 45,X/46,XY ; 46,XisoYq
- 3^{ème} cluster : 46,XisoXq ;45,X/46,XisoXq
- 4^{ème} cluster : 45,X+fragment ; 45,X/46,X+fragment
- 5^{ème} cluster : autres caryotypes

IV) Flow chart

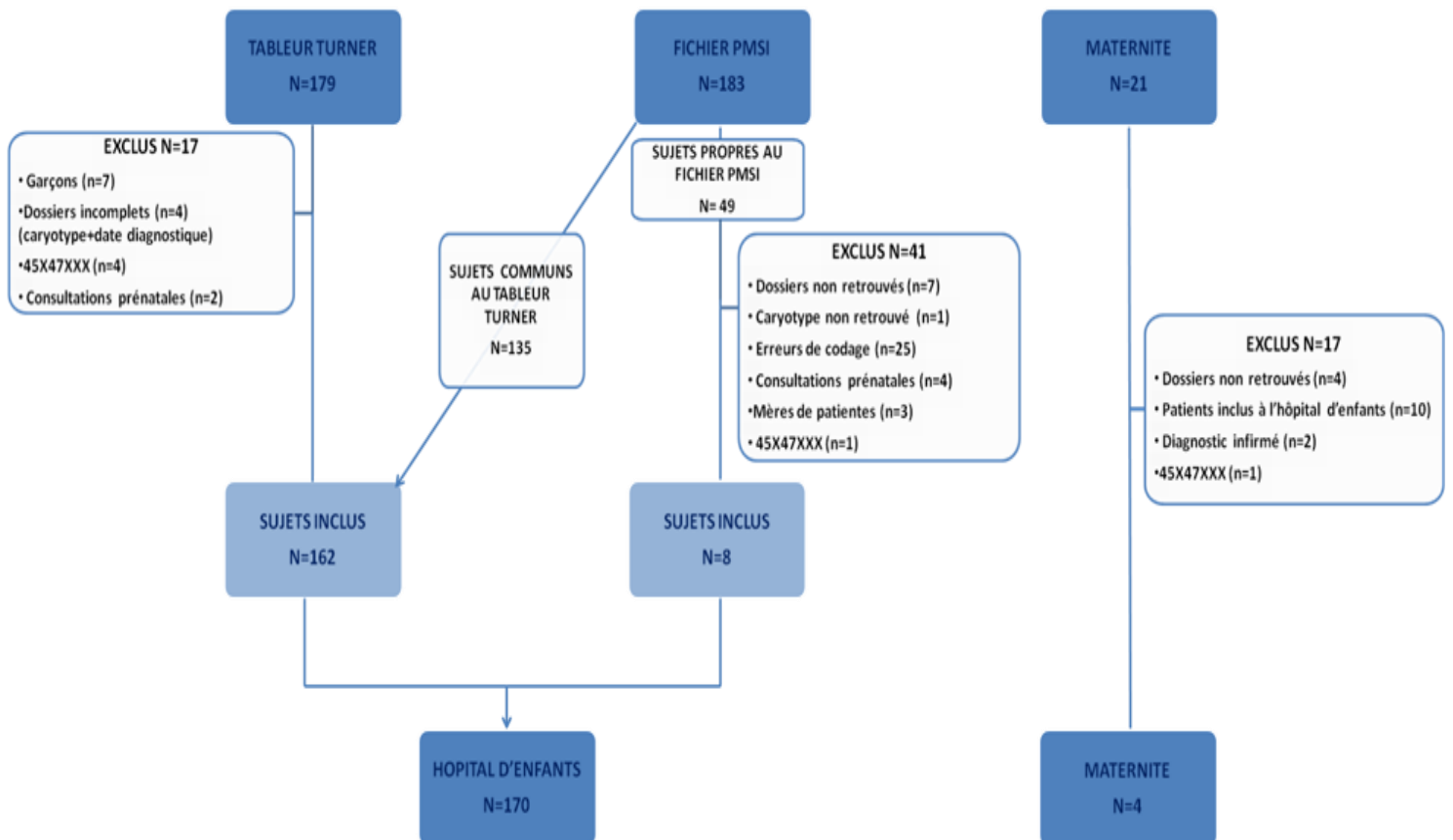


Figure 1: Organigramme représentant les sujets inclus

174 patientes ont rempli les critères pour être inclus dans l'étude.

V) Analyses statistiques

Toutes les variables quantitatives sont décrites par des médianes et l'intervalle interquartile avec les 25^e et 75^e percentiles. Toutes les proportions sont exprimées avec un pourcentage et l'intervalle de confiance à 95 %. La comparaison des proportions a été faite par le test du Chi-carré. Toutes les corrélations ont été étudiées par le test de corrélation non paramétrique de Spearman. La comparaison des variables continues entre les différents sous-groupes a été réalisée par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis et l'analyse post-hoc a été réalisée par le test de Conover.

L'analyse de régression linéaire a été effectuée grâce au logiciel Excel.

RESULTATS

I) Description des patientes

A) Formules de caryotypes

Clusters de caryotype	n,%	IC 95 %
Cluster n°1 : 45,X	85 (48,90)	41,3 – 56,4
Cluster n°2 : 45,X/46,XX ; 45,X/46,XY ; 46,XisoYq	35 (20,10)	14,1 - 26,1
Cluster n°3 : 46,XisoXq ; 45,X/46,XisoXq	32 (18,40)	12,6 - 24,2
Cluster n°4 : 45,X+fragment ; 45,X/46,X+fragment	7 (4,02)	1,07 - 6,97
Cluster n°5 : autres caryotypes	15 (8,62)	4.44 - 12,8

IC= Intervalle de confiance

Tableau 1: Répartition des clusters de caryotypes (N=174 patients)

B) Age au diagnostic

	Médiane	25 - 75 P	Minimum	Maximum
Age au diagnostic (jours)	3070	9 - 4577	-183	12354
Age au diagnostic (mois)	100	0 - 150	-6	405
Age au diagnostic (années)	8	0 - 12	0	33

P= percentile

Tableau 2: Age des patients au diagnostic (N=174 patients)

Pour 18/174 sujets soit 10.3 %, le diagnostic de syndrome de Turner a été posé en période anténatale. 24,1 % ont été diagnostiqués avant 6 mois (42/174), 29,9 % entre 1 an et 11 ans (52/174) et 35,6% au-delà de 11 ans (62/174).

C) Données néonatales

	N	Médiane	25 - 75 P	Minimum	Maximum
Terme (SA)	147	39	38 - 40	28	42
Taille naissance (cm)	146	47	45 - 48	34	54
Poids naissance (g)	157	2800	2377 - 3050	2250	4000

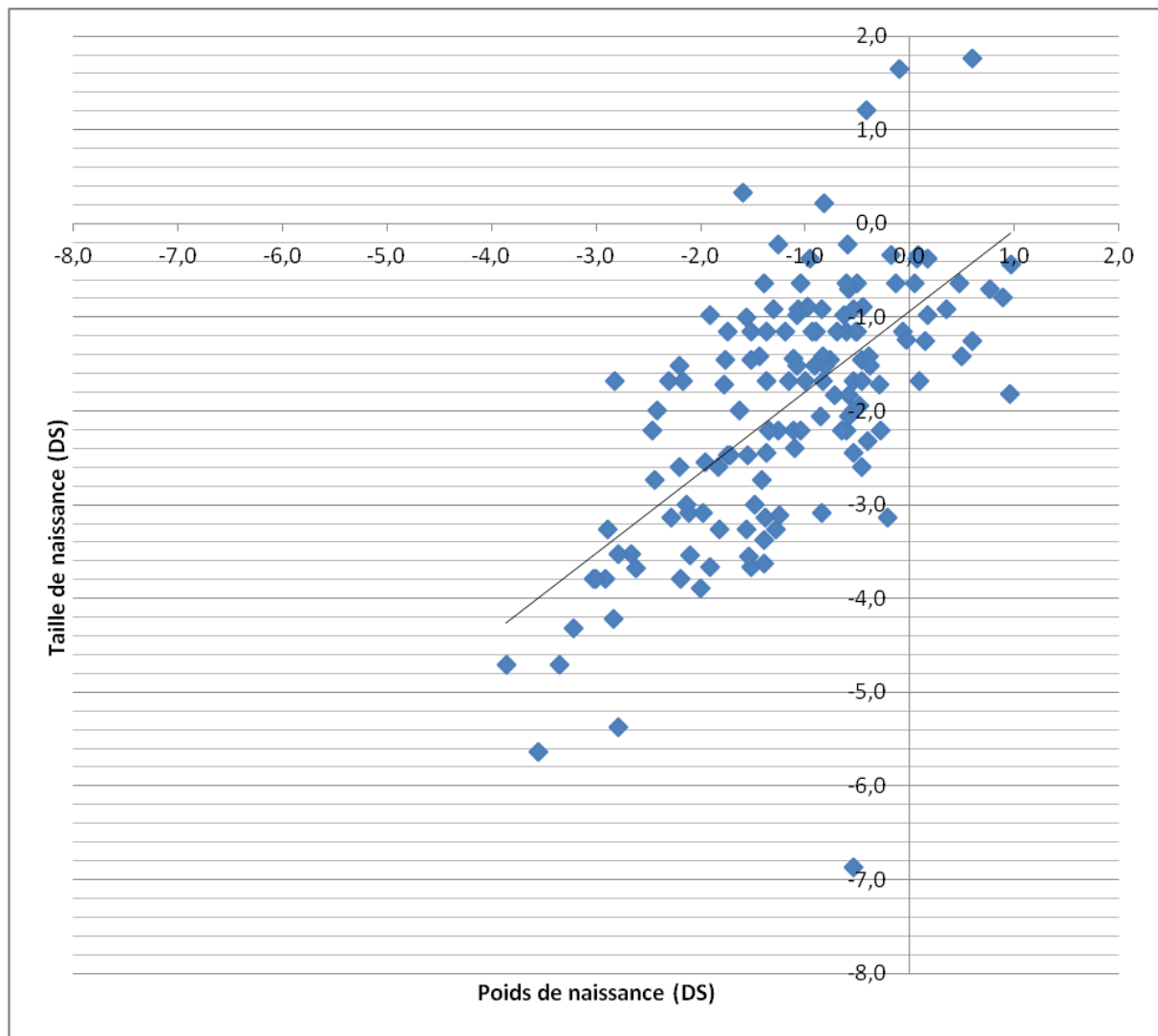
N= nombre de sujets pour lesquels la donnée était disponible ; P= percentile

SA= semaines d'aménorrhées ; cm= centimètres ; g= grammes ; DS= déviations standards

Tableau 3: Données néonatales des patients

En déviations standards, la **médiane de taille de naissance (TN)** est de **-1,7 DS** (minimum -6,9 DS et maximum +1,8 DS). La **médiane de poids de naissance (PN)** est de **-1 DS** (minimum -3,9 DS et maximum +1 DS) (**figure 2**). Nous avons pu établir que **les sujets inclus sont plus courts que légers** et qu'il existe un coefficient de prédictivité r^2 significatif entre le PN (variable indépendante) et la TN (variable dépendante) ($r^2=0.4033$).

Sur les 174 patientes incluses, 80 ont une taille et un poids de naissance normaux (groupe «normal (N)») soit 55 %, 37 ont une TN inférieure à -2DS et un PN normal (groupe « small for gestational age (SGA)») soit 25 %, 21 ont une TN et un PN inférieurs à -2 DS (groupe « small and light for gestational age (SLGA)») soit 14 % et 8 ont un PN inférieur à -2 DS et une TN normale (groupe « light for gestational age (LGA)») soit 6 % (**figure 3**).



DS= déviations standards

($x=0.8638y-0.9329$; x =taille de naissance ; y = poids de naissance)

Figure 2: Taille de naissance en fonction du poids de naissance des patientes

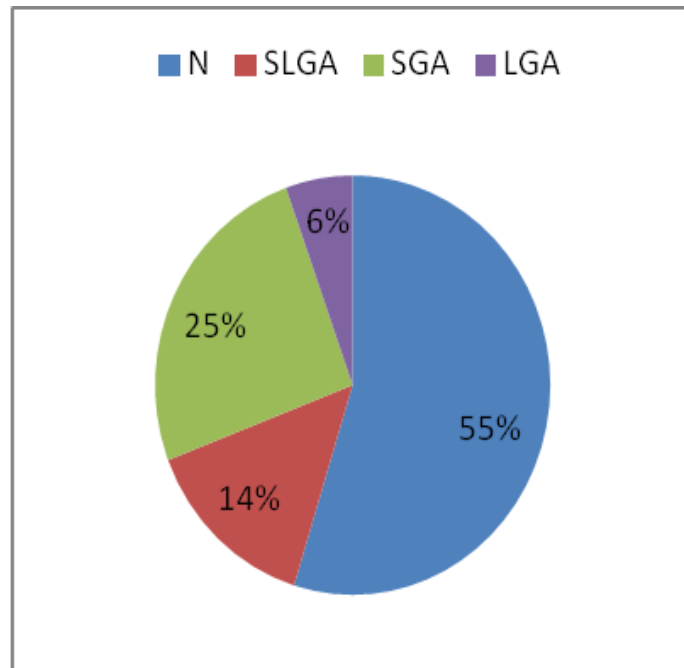


Figure 3: Répartition des groupes en fonction des mensurations de naissances

D) Tailles parentales

	N	Médiane	25 - 75 P	Minimum	Maximum
Taille paternelle (cm)	155	174	170 - 180	150	192
Taille maternelle (cm)	156	162	157 - 166	150	175

N= nombre de sujets pour lesquels la donnée était disponible ; P= percentile

Tableau 4 : Taille parentales

La médiane de la taille paternelle est de +0.2DS (maximum +2.8 DS et minimum -4.2 DS) et la médiane de la taille maternelle est de -0.3 DS (maximum +2 DS et minimum -2.4 DS).

Nous n'avons pas retrouvé de relation de dépendance entre la taille paternelle ou la taille maternelle et la TN des patientes ($r^2 = 0.027$ et $r^2 = 0.0527$ respectivement).

E) Puberté

Sur **51 patientes pour lesquelles le statut pubertaire était renseigné**, 13 ont eu un développement pubertaire (complet ou incomplet), soit **25.5 % des sujets renseignés** (IC 95 % 13.1 – 37.9) ou au minimum 7.4 % de la cohorte.

F) Traitement par Hormone de croissance

122 patientes ont reçu un traitement par GH, sachant que cette information était disponible pour 163 sujets. Cela représente **75 %** des sujets. Parmi les 41 patientes non traitées, 17 ont été diagnostiquées avant l'utilisation de la GH, 15 étaient trop âgées au moment du diagnostic, 2 ont une contre-indication au traitement et pour 7 d'entre elles, il n'est pas indiqué.

G) Pathologies associées

	N	n	%	IC 95 %
Atteinte pancréatique	29	6	20.7	5.01 - 36.4
Diabète	45	1	2.2	-2.26 - 6.70
Atteint hépatique	78	17	21.8	12.4 - 31.2
Atteinte thyroïdienne	95	22	23.2	14.5 - 31.8
Uropathies et Néphropathies	145	34	23.4	16.5 - 30.4
Cardiopathies	153	46	30.1	22.7 - 37.4

N= nombre de sujets pour lesquels l'information est disponible ; n= nombre de sujets atteints ;
IC= Intervalle de confiance

Tableau 5: Pathologies associées des patientes

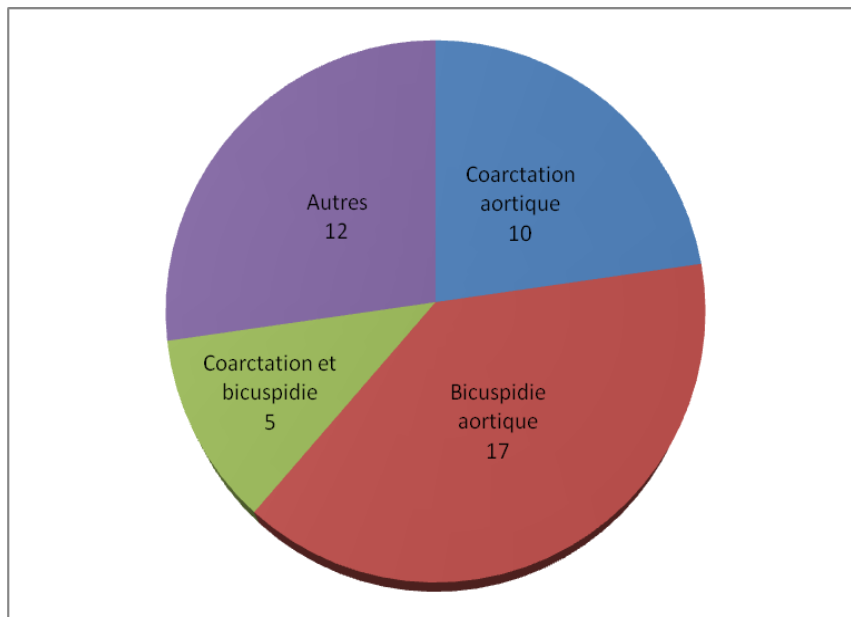
Toutes les atteintes pancréatiques correspondaient à une hyperamylasémie isolée.

Concernant les hépatopathies, il s'agissait dans la plupart des cas d'une **cytolyse isolée** (augmentation des transaminases) sauf pour 2 patientes pour lesquelles une cholestase était associée, et pour 1 autre chez qui l'échographie hépatique a retrouvé un granulome.

Parmi les 22 patientes avec atteinte thyroïdienne clinique, 1 patiente a été prise en charge pour une maladie de Basedow (hyperthyroïdie).

Sur les 34 anomalies des voies urinaires notées, 12 correspondent à un rein malformé « en fer à cheval », 2 sont des anomalies de rotation d'un rein et 4 sont une bifidité pyélique unilatérale, dont 1 bifidité pyélo-urétérale. 2 patientes ont un rein unique et 1 patiente a un seul rein fonctionnel. 3 patientes ont une dilatation pyélique. Associées ou non à ces anomalies, 10 patientes ont un reflux vésico-urétéral. Il a également été noté 1 syndrome néphrotique et 1 épisode de lithiase urinaire.

Les cardiopathies sont différenciées dans la **figure 4**.



Autres : Sténose pulmonaire (1) ; Sténose aortique (1) ; Bicuspidie + Sténose pulmonaire (1) ; Anomalie du retour veineux (1) ; Communication interventriculaire (1) ; Communication interatriale (1) ; Coarctation + sténose aortiques (2) ; Bicuspidie + sténose aortiques (1) ; Insuffisance aortique (1) ; Dysplasie tricuspide (1) ; Prolapsus mitral (1) ; Hypertension artérielle (1)

Figure 4: Répartition des cardiopathies

H) Degré d'expression clinique faciale

Le degré d'expression clinique concernant les éléments dysmorphiques était renseigné pour 140 sujets inclus.

	n	%	IC 95 %
Expression clinique absente	10	7.1%	2.82 - 11.5
Expression clinique légère	41	29.3%	2.17 - 36.9
Expression clinique modérée	54	38.6%	30.4 - 46.7
Expression clinique sévère	35	25.0%	17.7 - 32.3

Tableau 6: Expression clinique des patientes

I) Niveau scolaire

Le niveau scolaire était renseigné pour 124 patientes.

	n	%	IC 95 %
Echec scolaire	9	7.3%	2.63 - 11.9
Normal (pas de redoublement)	62	50.0%	41.1 - 58.9
Au moins 1 redoublement	53	42.7%	33.9 - 51.6

Tableau 7: Evaluation du niveau scolaire des patientes

J) Facteurs de variabilité des mensurations de naissance

La taille de la mère est indépendamment associée à la situation « N » avec un odds ratio de 1.09 (IC 95 % 1.02 – 1.15 ; $p=0.0063$) et avec la situation « SLGA » avec un odds ratio de 0.86 (IC 95 % 0.78 – 0.95 ; $p=0.0027$).

La taille du père est indépendamment associée à la situation « SLGA » avec un odds ratio de 0.92 (IC 95 % 0.86 – 0.99 ; $p= 0.0428$).

Le cluster de caryotype n°4 (45,X+fragment ; 45,X/46,X+fragment) est indépendamment associé à la situation « LGA » avec un odds ratio de 11.43 (IC 95 % 1.63 – 79.90 ; $p= 0.0141$).

Nous n'avons pas retrouvé de facteur modifiant le risque de survenue de la situation « SGA ».

II) Evolution de l'âge au diagnostic au cours du temps

A) Age au diagnostic par dates de diagnostic depuis 1969

Déciles	1969-1981	1982-1985	1986-1987	1988-1991	1992-1994	1995-1996	1997-2000	2001-2003	2004-2007	2008-2012
N	19	20	13	22	16	17	16	17	19	15
DAN	0	0	0	0	0	3	4	7	3	1
<6 mois	13	3	2	4	5	3	4	1	5	2
6 mois-11 ans	4	8	6	7	3	4	5	3	5	7
>11 ans	2	9	5	11	8	7	3	6	6	5
Médiane (ans)	0	10,7	9,2	11,0	8,5	5,0	0,5	2,5	4,7	8,4

N= nombre de sujets par décile ; DAN : diagnostic anténatal

Tableau 8: Répartition des patientes par âge au diagnostic en fonction des années de diagnostic (groupées par déciles)

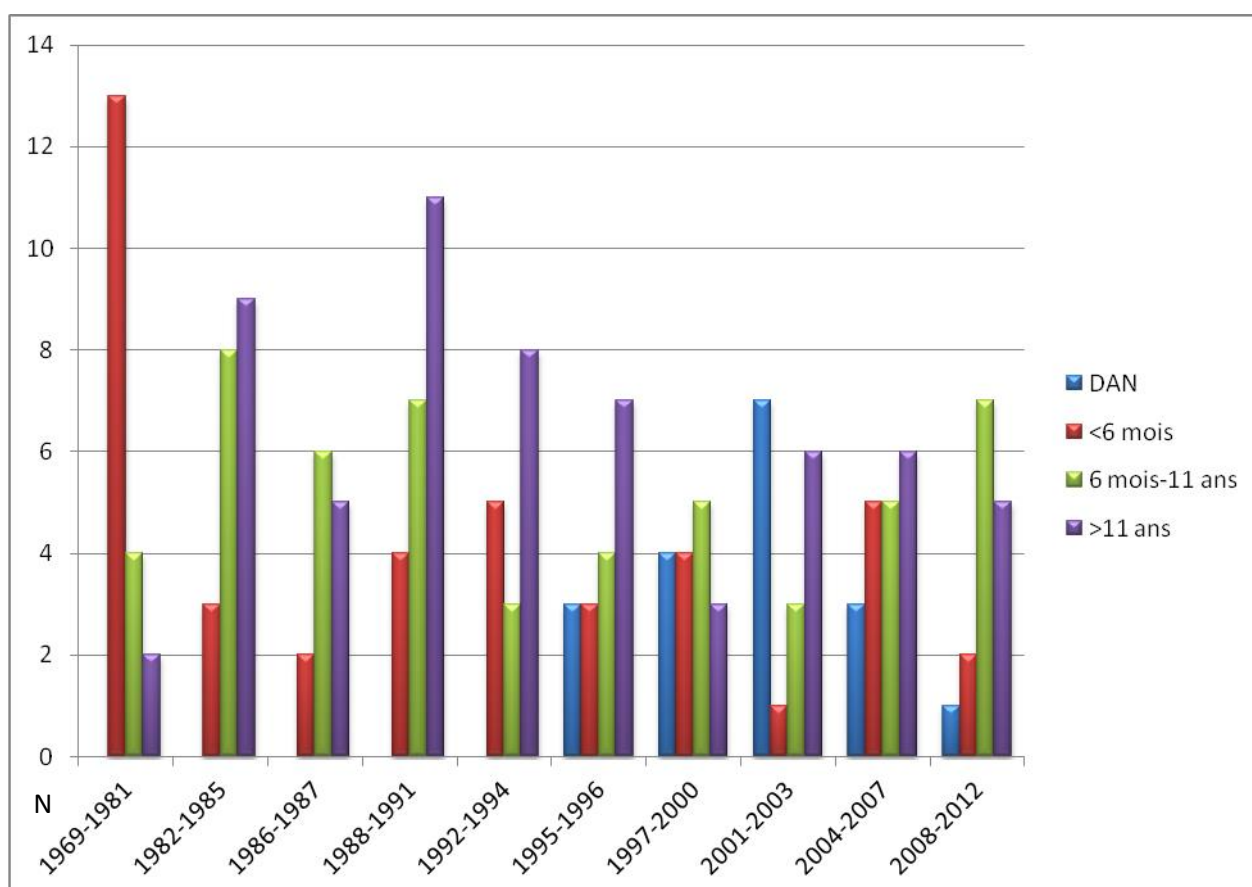


Figure 5: Evolution des proportions des groupes d'âge au diagnostic en fonction des années de diagnostic (en déciles) depuis 1969

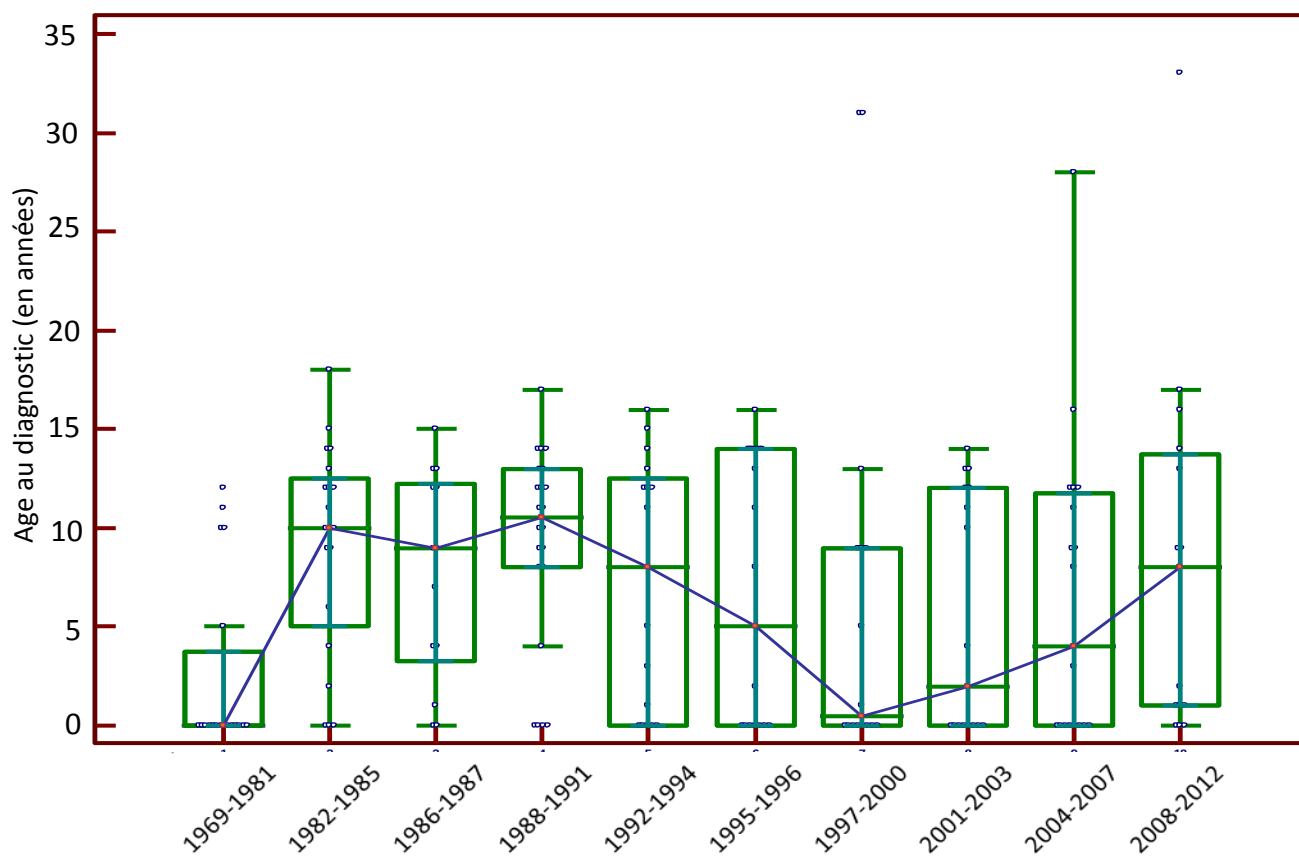


Figure 6: Evolution de la médiane d'âge au diagnostic en années depuis 1969

L'âge au diagnostic en médiane est statistiquement différent entre chaque décile, $p=0.0187$ quand l'âge est exprimé en années, $p=0.0089$ quand il est exprimé en mois et $p=0.0086$ quand il est exprimé en jours.

B) Age au diagnostic par dates de diagnostic depuis 1985

	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2012
N	32	28	30	25	29
DAN	0	0	5	11	2
<6 mois	3	9	7	1	7
6 mois - 11 ans	12	7	9	5	10
>11 ans	17	12	9	8	10
Médiane (ans)	11,3	9,5	3,6	2,5	8,3

N= nombre de sujets par groupe ; DAN : diagnostic anténatal

Tableau 9: Répartition des patientes par âge au diagnostic en fonction des années de diagnostic (par groupes chronologiques)

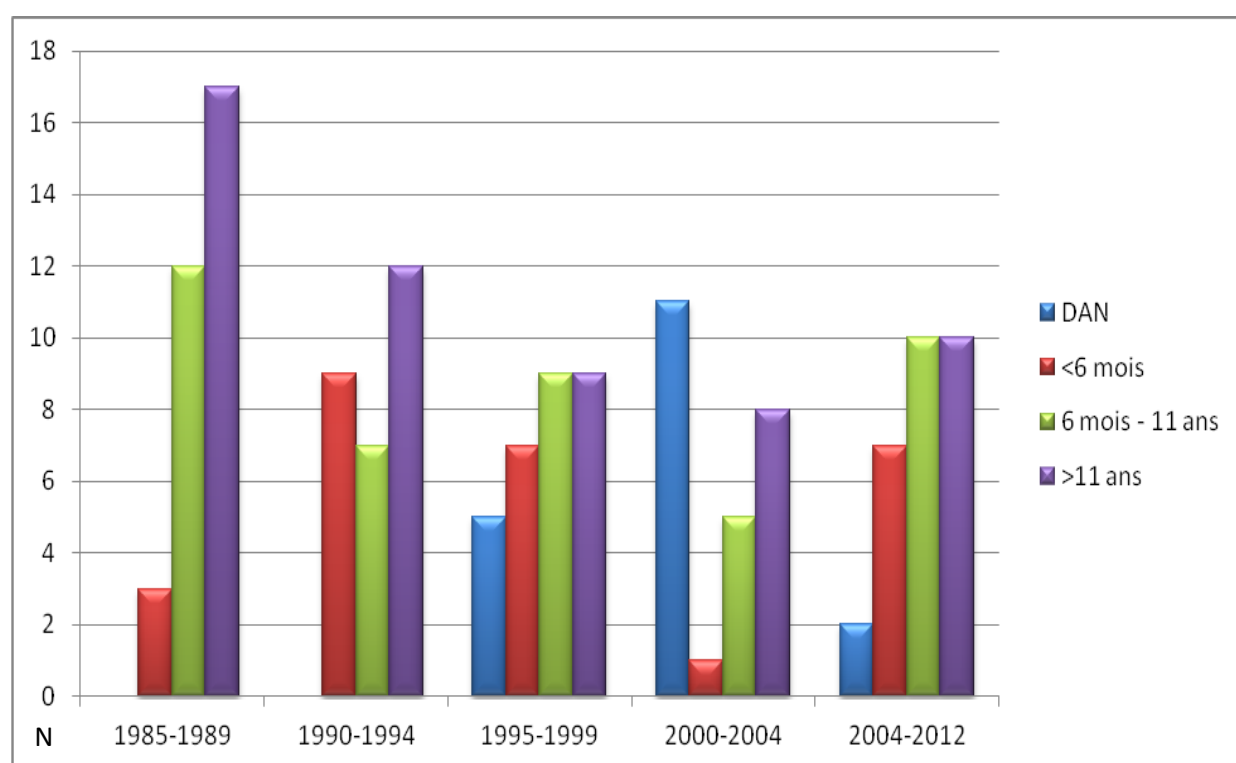


Figure 7 : Evolution des proportions des groupes d'âge au diagnostic en fonction des années de diagnostic (groupées chronologiquement) depuis 1985

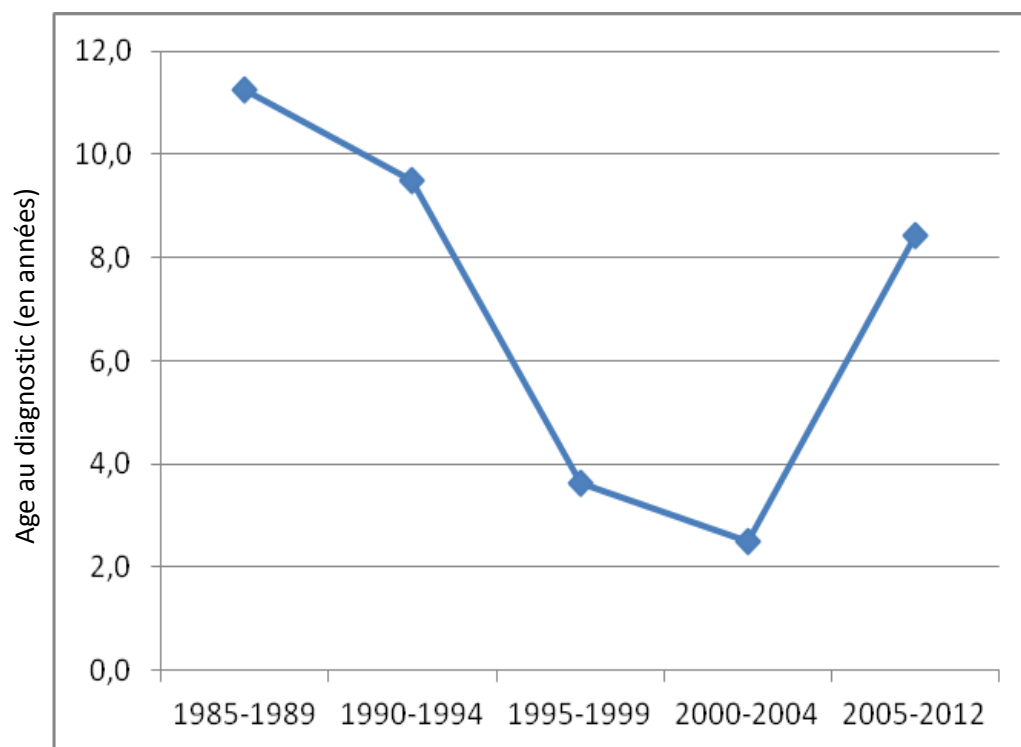


Figure 8: Evolution de la médiane d'âge au diagnostic en années depuis 1985

Pour les patientes diagnostiquées depuis 1985, l'âge au diagnostic est statistiquement différent entre chaque groupe d'années quand il est exprimé en mois ($p=0.0344$) et quand il est exprimé en jours ($p=0.0357$). La différence n'est pas significative quand l'âge au diagnostic est exprimé en années ($p=0.1251$).

C) Droite de corrélation entre l'âge au diagnostic et le temps depuis 1985

Il existe une corrélation inverse statistiquement significative entre l'âge au diagnostic, exprimé en jours ou en mois, et le temps depuis 1985. Le coefficient de corrélation est de -0.182 ($p=0,0290$; IC 95% -0.336 à -0.0190) si l'âge est exprimé en jours et de -0.186 ($p=0,0253$; IC 95% -0.340 à -0.0236) si l'âge est exprimé en mois. Quand l'âge est exprimé en années, la corrélation est presque significative ($p=0.0571$) et le coefficient de corrélation est de -0.159 (IC 95% -0.314 à 0.00480).

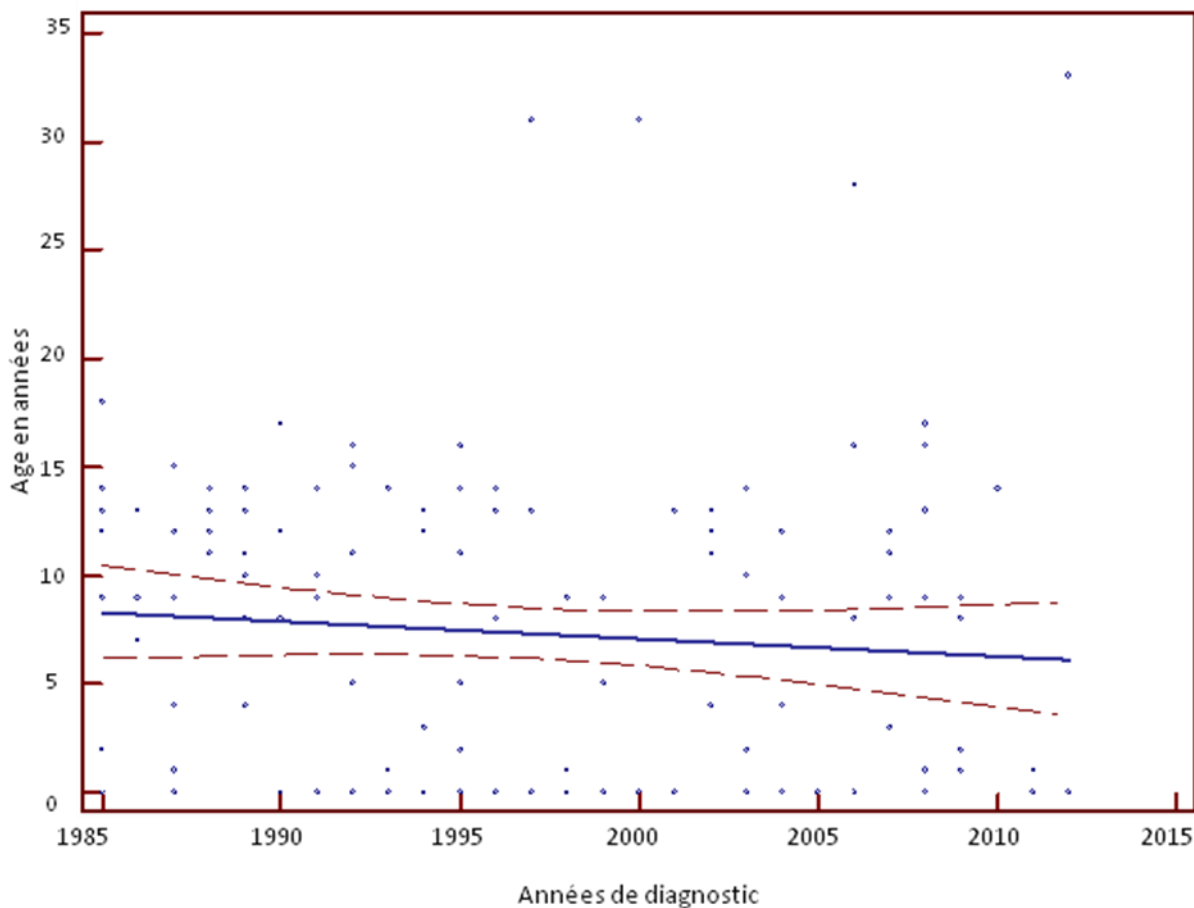


Figure 9: Droite de corrélation régissant la relation entre l'âge au diagnostic et le temps exprimés en années

D) Age au diagnostic par dates de naissance

	1965-1974	1975-1979	1980-1984	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2012
N	29	32	24	14	24	21	17	13
DAN	0	0	0	0	0	4	12	2
<6 M	2	10	3	4	8	7	1	7
6 mois - 11 ans	6	8	9	5	9	7	4	4
>11 A	21	14	12	5	7	3	0	0
Médiane (ans)	12,8	9,8	10,8	7,2	5,0	0,0	-0,3	0,1

N= nombre de sujets par groupe ; DAN : diagnostic anténatal

Tableau 10: Répartition des patientes par âge au diagnostic en fonction des années de naissance (par groupes chronologiques)

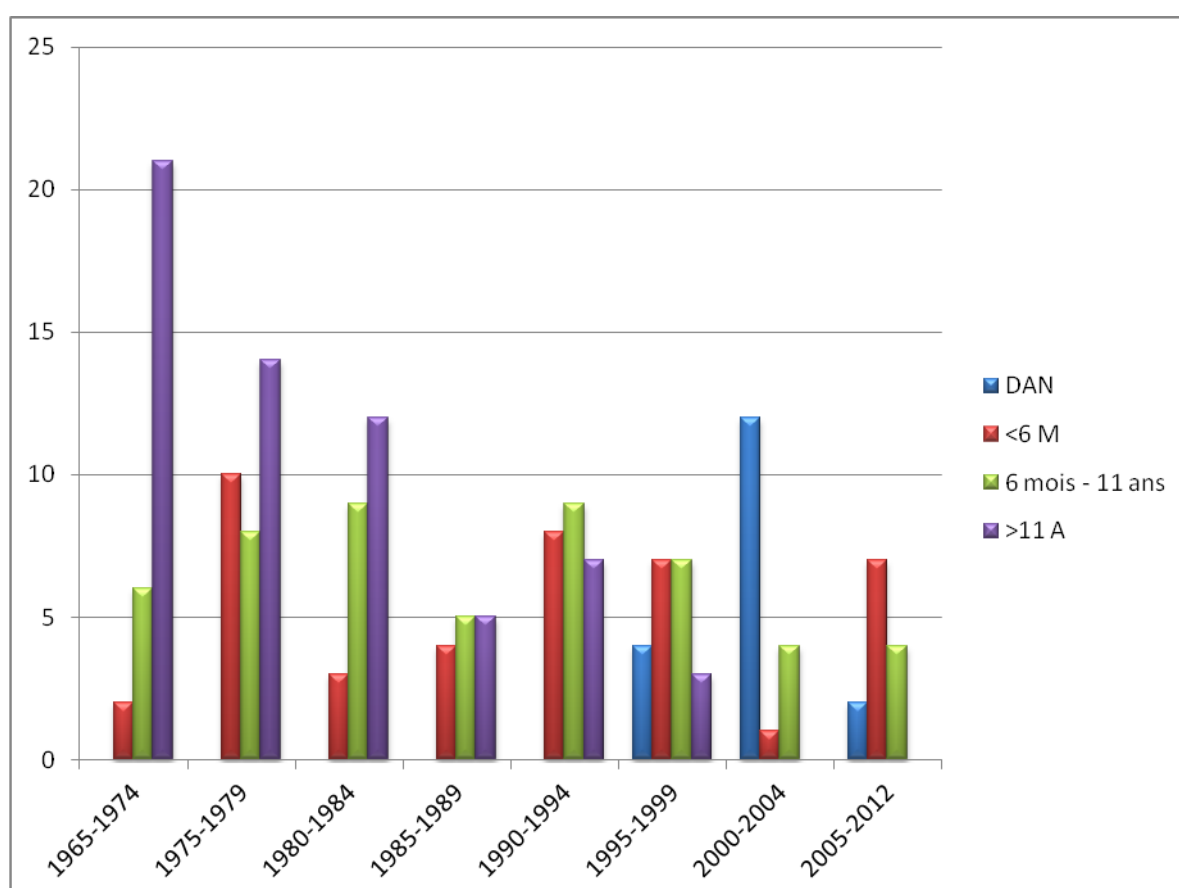


Figure 10: Evolution des proportions des groupes d'âge au diagnostic en fonction des années de naissance (groupées chronologiquement)

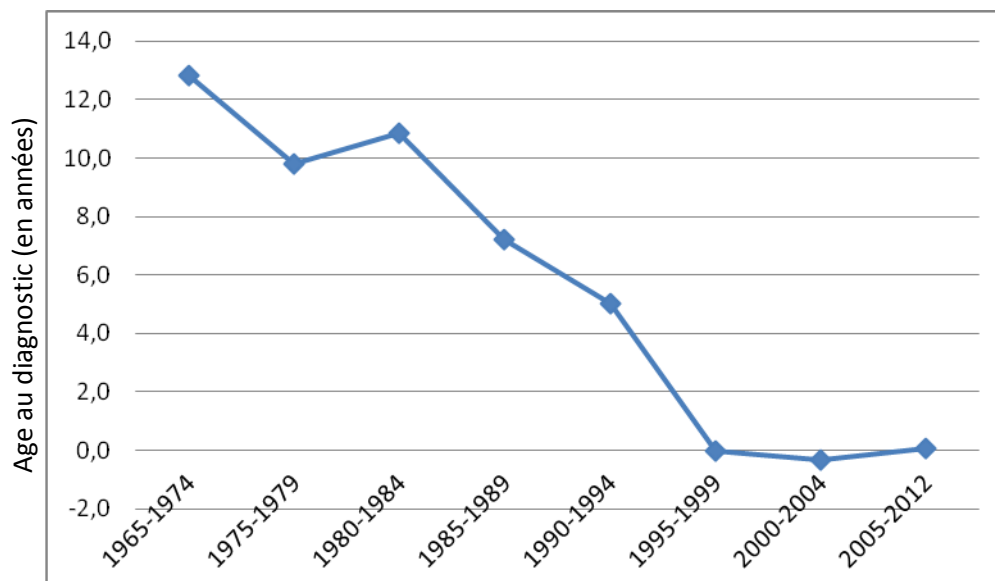


Figure 11: Evolution de la médiane d'âge au diagnostic en années

III) Evolution du diagnostic anténatal au cours du temps

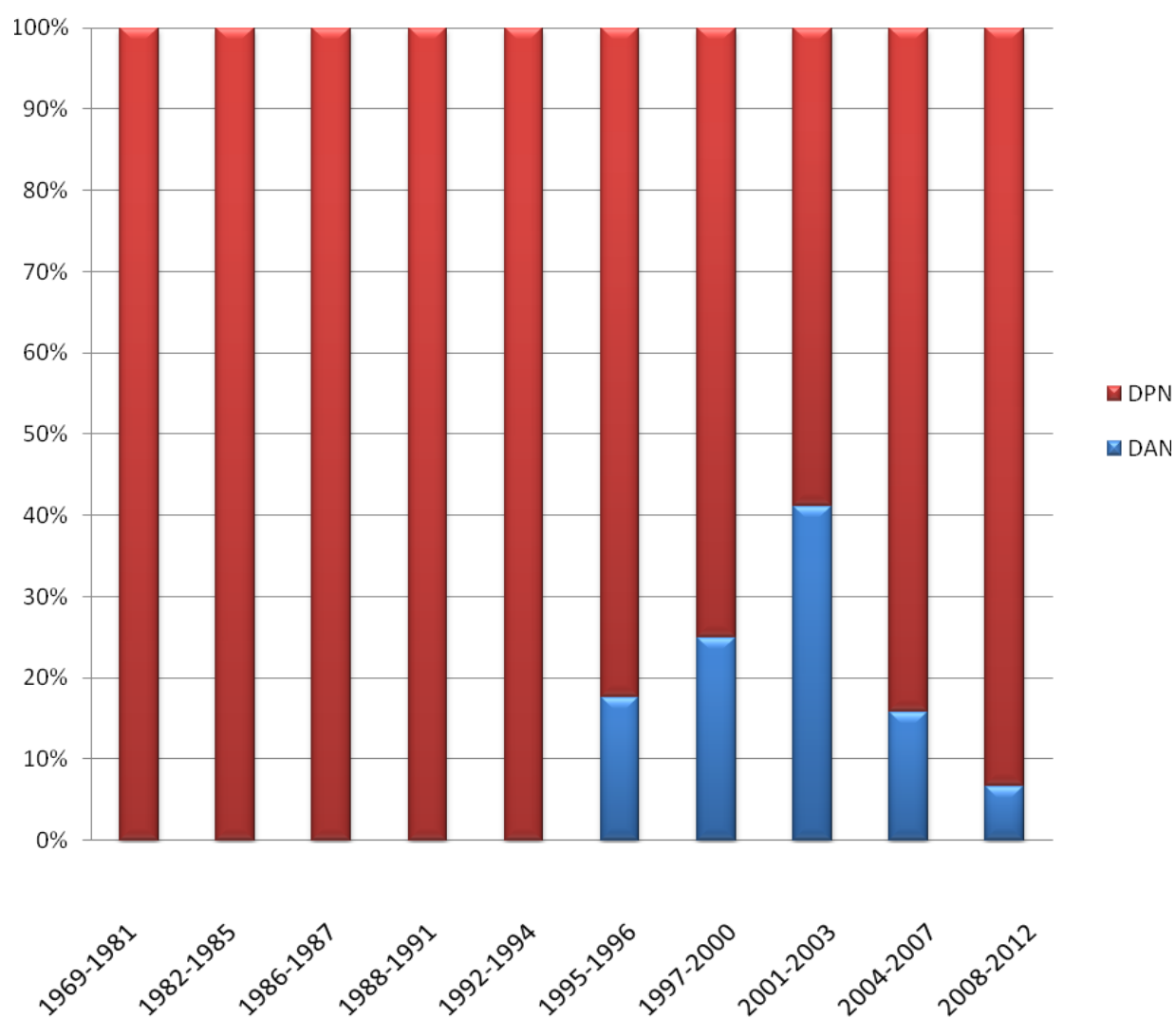
Il existe une différence significative du nombre de diagnostics anténataux entre chaque groupe d'années de diagnostic en déciles ($p < 0.0001$).

18 patientes sur 174, soit **10,3 %** au total ont été diagnostiquées avant la naissance. Parmi les patientes prises en charge avant 1995, aucun diagnostic n'avait été porté en période anténatale. Les années de diagnostic sont rangées par déciles.

Déciles	1969-1981	1982-1985	1986-1987	1988-1991	1992-1994	1995-1996	1997-2000	2001-2003	2004-2007	2008-2012
N	19	20	13	22	16	17	16	17	19	15
DAN	0	0	0	0	0	3	4	7	3	1
%	0	0	0	0	0	17,6	25	41,2	15,8	6,7

N= nombre de sujets par groupe ; DAN : diagnostic anténatal

Tableau 11: Evolution du nombre de diagnostics anténataux



DAN : diagnostic anténatal ; DPN : diagnostic postnatal

Figure 12: Evolution de la proportion de diagnostics anténataux dans notre série au cours du temps

IV) Evolution des formules caryotypiques

A) Descriptif des caryotypes

Pour rappel, nous avons ainsi classé les différentes formules caryotypiques :

-1^{er} cluster : 45,X

-2^{ème} cluster : 45,X/46,XX ; 45,X/46,XY ; 46,XisoYq

-3^{ème} cluster : 46,XisoXq ; 45,X/46,XisoXq

-4^{ème} cluster : 45,X+fragment ; 45,X/46,X+fragment

-5^{ème} cluster : autres caryotypes

La répartition des différents clusters de caryotypes est montrée dans le **tableau 12** et la **figure 13**.

	%	IC 95 %
Cluster 1	48,9	41,3 - 56,4
Cluster 2	20,1	14,1 - 26,1
Cluster 3	18,4	12,6 - 24,2
Cluster 4	4,02	1,07 - 6,97
Cluster 5	8,62	4,41 - 12,8

Tableau 12: Proportion des différents clusters de caryotypes parmi les 174 sujets

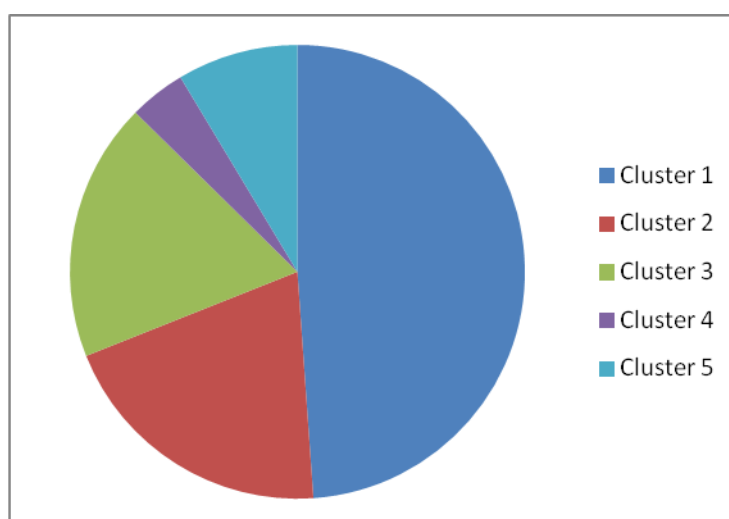


Figure 13: Répartition des clusters de caryotypes

B) Evolution des clusters au cours du temps

Déciles	1969-1981	1982-1985	1986-1987	1988-1991	1992-1994	1995-1996	1997-2000	2001-2003	2004-2007	2008-2012
Cluster 1	13	13	7	8	9	10	5	5	10	5
Cluster 2	3	1	2	4	2	4	6	3	7	3
Cluster 3	1	3	2	6	4	3	2	7	1	3
Cluster 4	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0
Cluster 5	1	1	0	2	1	0	3	2	1	4

Tableau 13: Evolution des caryotypes en fonction des déciles

Il existe entre chaque décile d'années de diagnostic, une différence statistiquement non significative dans la répartition des clusters de caryotypes ($p=0.084$). La proportion de formules 45,X a tendance à diminuer.

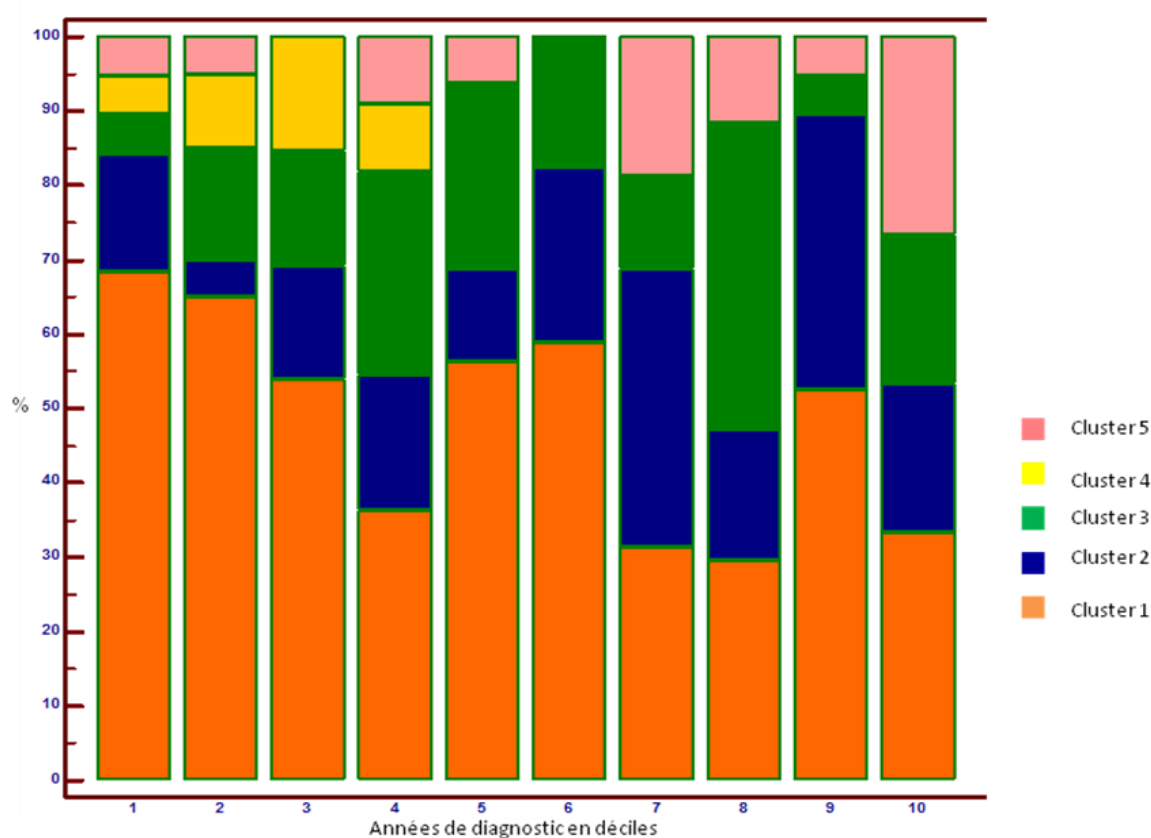


Figure 14: Evolution de la répartition des clusters en fonction des années de diagnostic en déciles

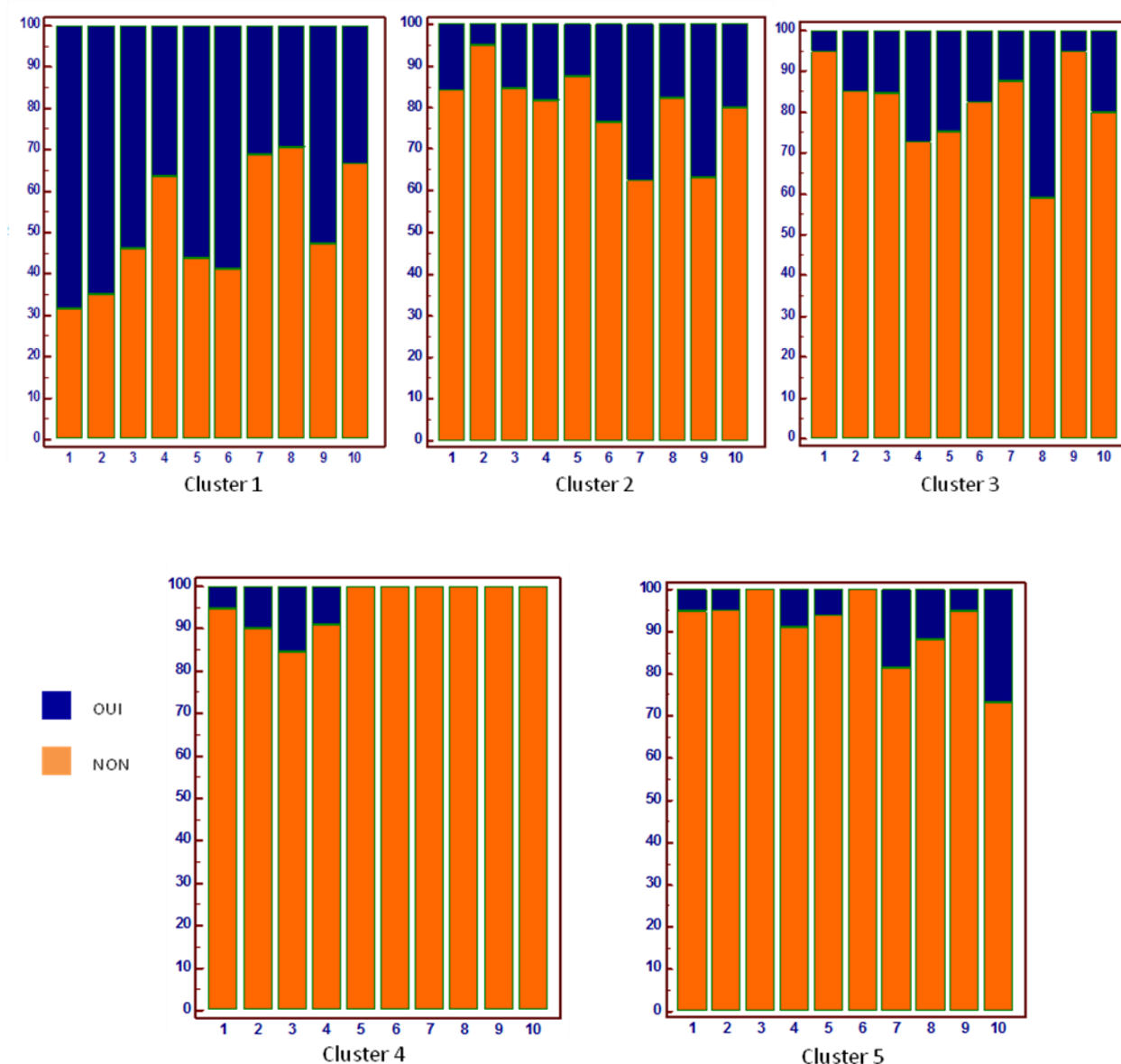


Figure 15: Evolution de chaque cluster de caryotype en fonction des années de diagnostic (en déciles)

Pris en tant que variables binaires, l'évolution du nombre de caryotypes 45,X qui diminue, du nombre de mosaïques 45,X/46,XX, 45,X/46,XY et 46,XisoYq qui augmente, des caryotypes avec fragments de X qui ont disparu et des caryotypes classés « autres » qui augmentent, est statistiquement significative ($p=0,016$, $p=0,038$, $p=0,013$ et $p=0,047$ respectivement). Seule la variabilité des caryotypes 46,XisoXq et 45,X/46,XisoXq au cours du temps n'est pas significative ($p=0,43$).

V) Evolution du phénotype

Les figures 16 et 17 montrent l'évolution du taux de cardiopathies et d'atteintes urologiques au cours du temps. Il n'y a pas d'évolution significative ($p=0.93$ et $p=0.99$ respectivement).

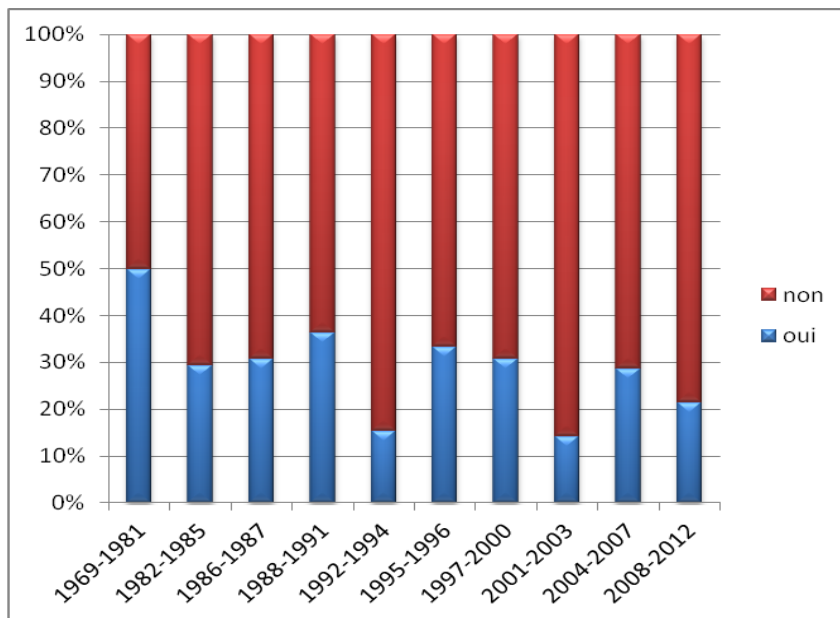


Figure 16: Evolution du taux de cardiopathies au cours du temps

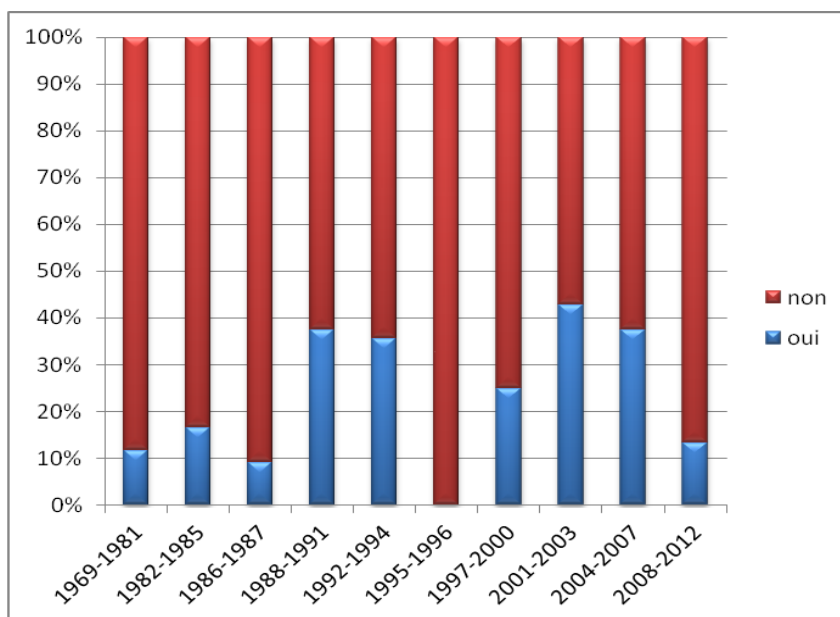


Figure 17: Evolution des atteintes urologiques au cours du temps

Il n'y a pas de variation significative des mensurations de naissance entre chaque décile d'années (**figure 17**).

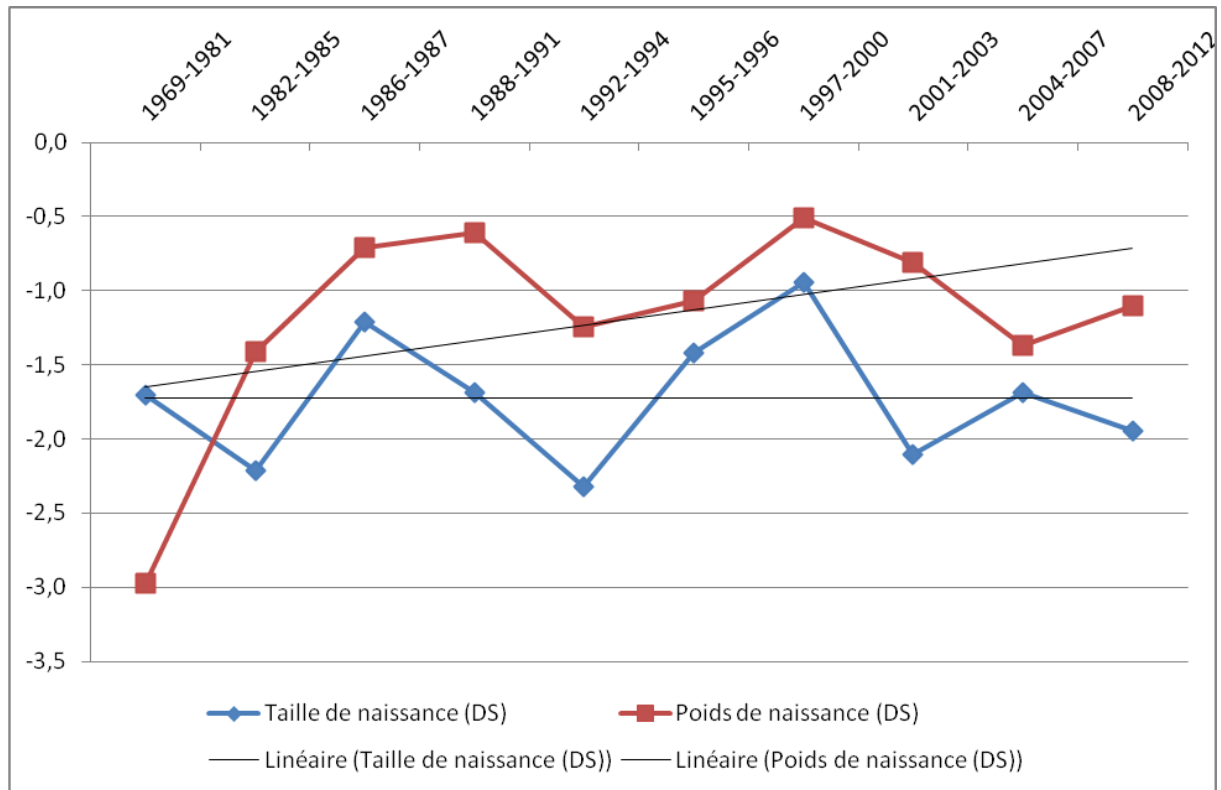


Figure 18: Evolution du poids et de la taille de naissance au cours du temps

VI) Corrélation entre phénotype et caryotype

A) Comorbidités et caryotype

1) Cardiopathie

Parmi les 153 sujets pour lesquels l'information était disponible, les formules de caryotype se répartissent comme montré dans le **tableau 14**.

Clusters						
Cardiopathie	1	2	3	4	5	
N	77	28	27	6	15	153
Absence n	52	22	19	3	11	107
Présence n,%	25 (32,5)	6 (21,4)	8 (29,6)	3 (50)	4 (26,7)	46 (30.1)

Tableau 14: Prévalence des cardiopathies dans chaque cluster de caryotypes

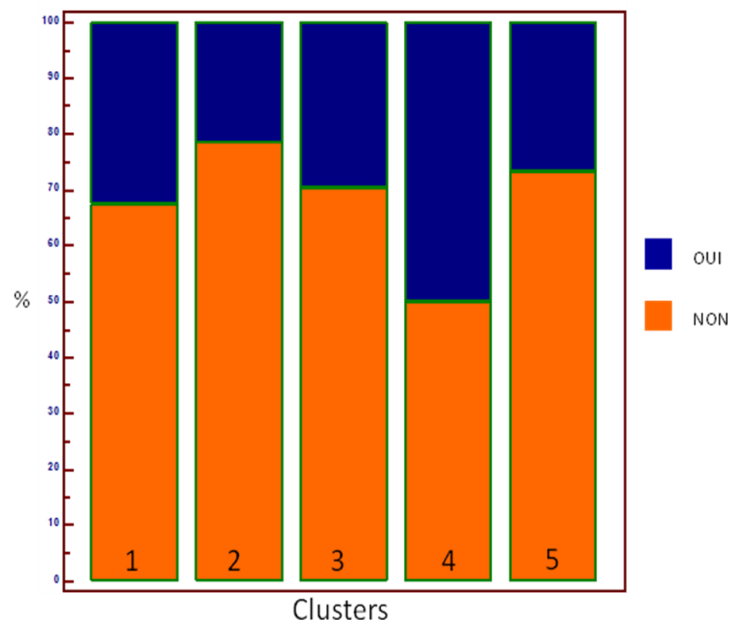


Figure 19: Prévalence des cardiopathies dans chaque cluster

La différence de prévalence des cardiopathies entre chaque cluster n'est pas statistiquement significative ($p=0,66$).

2) Uropathie

Clusters						
Uropathie	1	2	3	4	5	
N	73	24	26	7	15	145
Absence n	57	20	18	4	12	111
Présence n,%	16 (21,9)	4 (16,7)	8 (30 ,8)	3 (42,9)	3 (20)	34 (23.4)

Tableau 15: Prévalence des uropathies dans chaque cluster de caryotypes

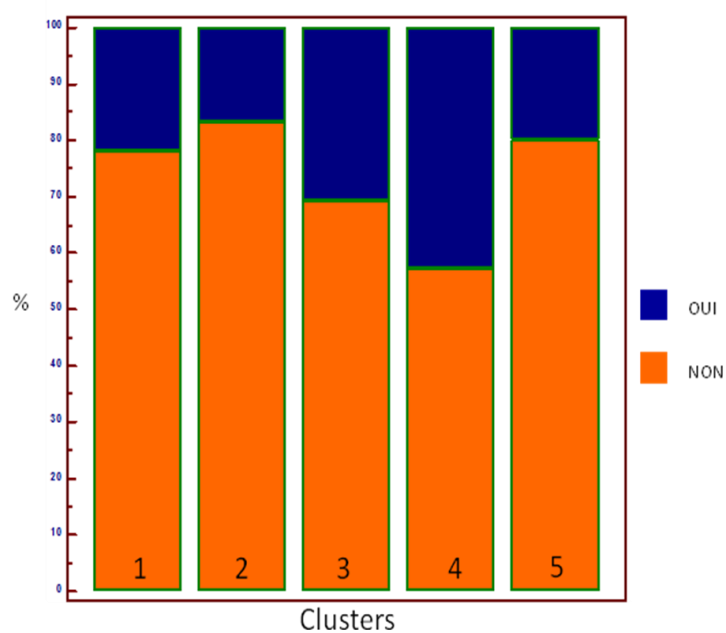


Figure 20: Prévalence des uropathies dans chaque cluster

La différence de prévalence des uropathies entre chaque cluster n'est pas statistiquement significative ($p=0,55$).

3) Atteinte hépatique

Atteinte Hépatique	Clusters				
	1	2	3	4	5
N	37	13	18	2	8
Absence n	29	13	11	2	6
Présence n,%	8 (21,6)	0 (0)	7 (38,9)	0 (0)	2 (25)

Tableau 16: Prévalence des atteintes hépatiques dans chaque cluster de caryotypes

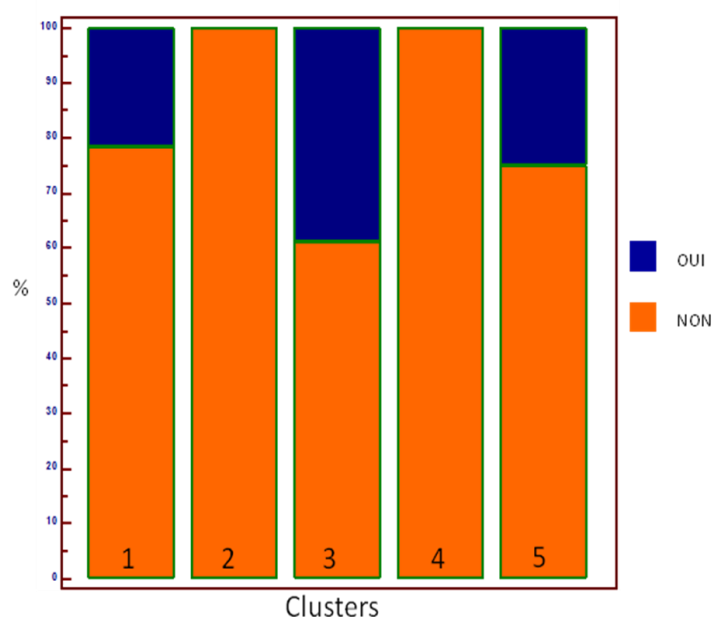


Figure 21: Prévalence des atteintes hépatiques dans chaque cluster

La différence de prévalence des atteintes hépatiques entre chaque cluster n'est pas statistiquement significative ($p=0,12$).

4) Diabète

Le seul cas de diabète enregistré parmi les 45 sujets pour lesquels l'information était présente est de formule 45,X.

5) Atteinte pancréatique

Atteinte pancréatique	Clusters				
	1	2	3	4	5
N	15	3	7	1	3
Absence n	11	2	6	1	3
Présence n, %	4 (26,7)	1 (33,3)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)
					6 (20,7)

Tableau 17: Prévalence des atteintes pancréatiques dans chaque cluster de caryotypes

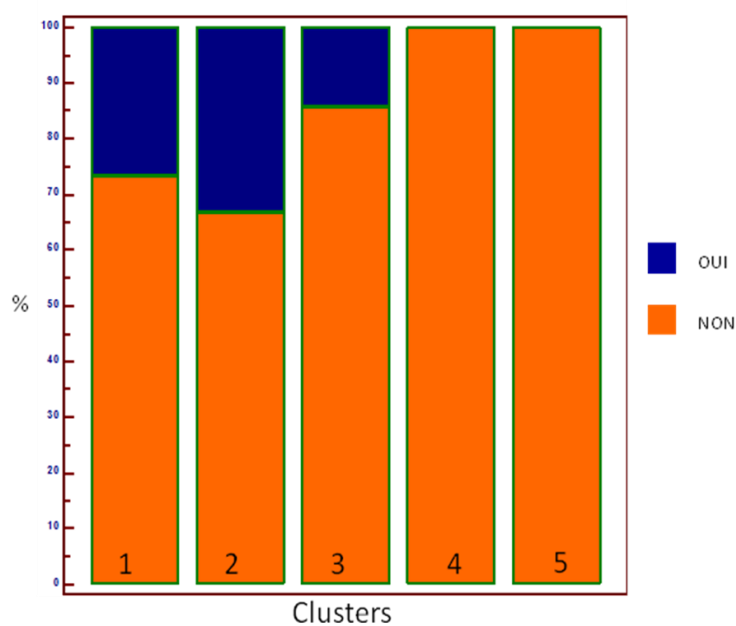


Figure 22: Prévalence des atteintes pancréatiques dans chaque cluster

La différence de prévalence des atteintes pancréatiques entre chaque cluster n'est pas statistiquement significative ($p=0,76$).

6) Atteinte thyroïdienne

Atteinte thyroïdienne	Clusters				
	1	2	3	4	5
N	46	17	20	4	8
Absence n	32	16	16	2	7
Présence n, %	14 (30,4)	1 (5,9)	4 (20)	2 (50)	1 (12,5)

Tableau 18: Prévalence des atteintes thyroïdiennes dans chaque cluster de caryotypes

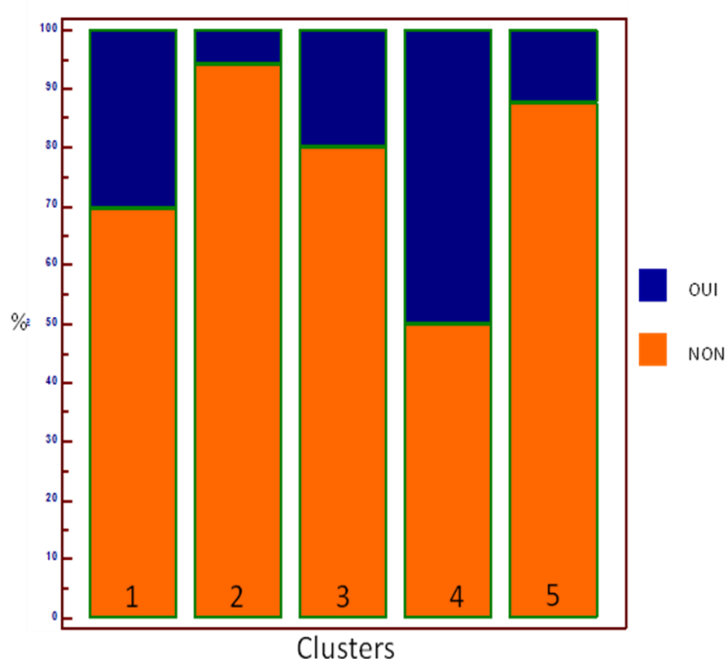


Figure 23: Prévalence des atteintes thyroïdiennes dans chaque cluster

La différence de prévalence des atteintes thyroïdiennes entre chaque cluster n'est pas statistiquement significative ($p=0,17$).

B) Puberté et caryotype

Parmi les patientes ayant développé une puberté spontanément, 30,7 % ($n=4$) ont une formule 45,X, alors que 46,2 % ($n=6$) ont une mosaïque 45,X/46,XX et 23 % ($n=3$) ont un isochromosome Xq.

C) Degré d'expression clinique faciale et caryotype

Expression clinique	Clusters						
	1	2	3	4	5	140	p
N	70	28	25	7	10		
Légère n,%	15 (21,4)	13 (46,4)	11 (44)	0 (0)	2 (20)	41 (29.3)	0,017
Modérée n,%	31 (44,3)	5 (17,8)	9 (36)	4 (57,1)	5 (50)	54 (38.6)	0,10
Absente n,%	1 (1,4)	6 (21,4)	2 (8)	0 (0)	1 (10)	10 (7.1)	0,013
Sévère n,%	23 (32,8)	4 (14,3)	3 (12)	3 (42,8)	2 (20)	35 (25.0)	0.11

Tableau 19: Degré d'expression clinique faciale dans chaque cluster de caryotypes

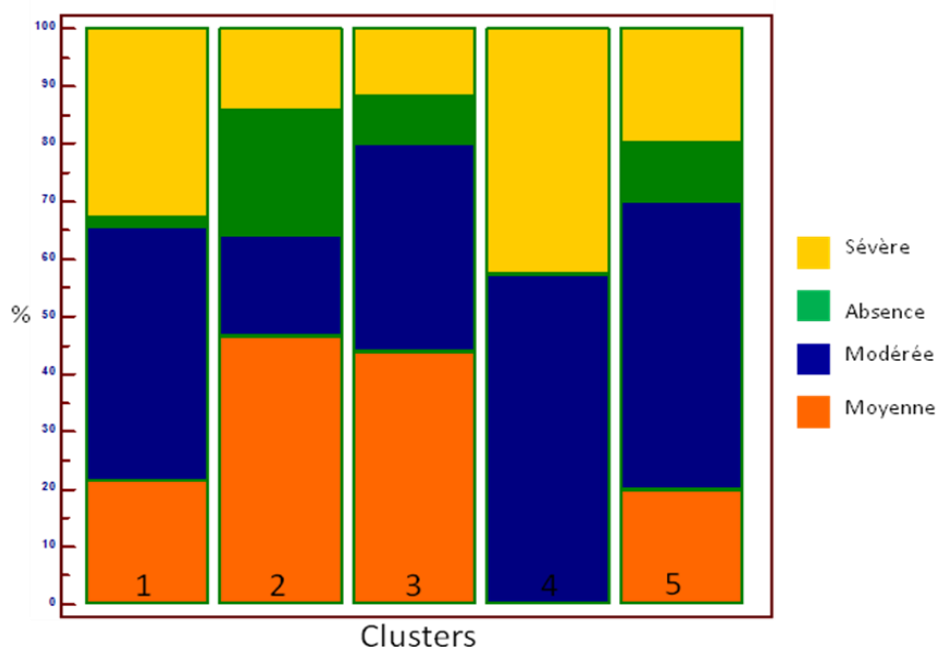


Figure 24: Représentation des différents degrés d'expression clinique faciale dans chaque cluster

Le degré d'expression clinique faciale est statistiquement différent entre chaque cluster ($p=0,0022$).

D) Niveau scolaire et caryotypes

Niveau scolaire	Clusters						p
	1	2	3	4	5	124	
N	60	24	22	7	11	124	
Echec n,%	4 (6,6)	1 (4,2)	2 (9)	2 (28,6)	0 (0)	9 (7.3)	0,19
Pas de redoublement n,%	27 (45)	13 (54,2)	11 (50)	3 (42,8)	8 (72,7)	62 (50.0)	0,53
Redoublement n,%	29 (48,3)	10 (41,7)	9 (40,9)	2 (28,6)	3 (27,3)	53 (42.7)	0,65

Tableau 20: Niveau scolaire dans chaque cluster de caryotypes

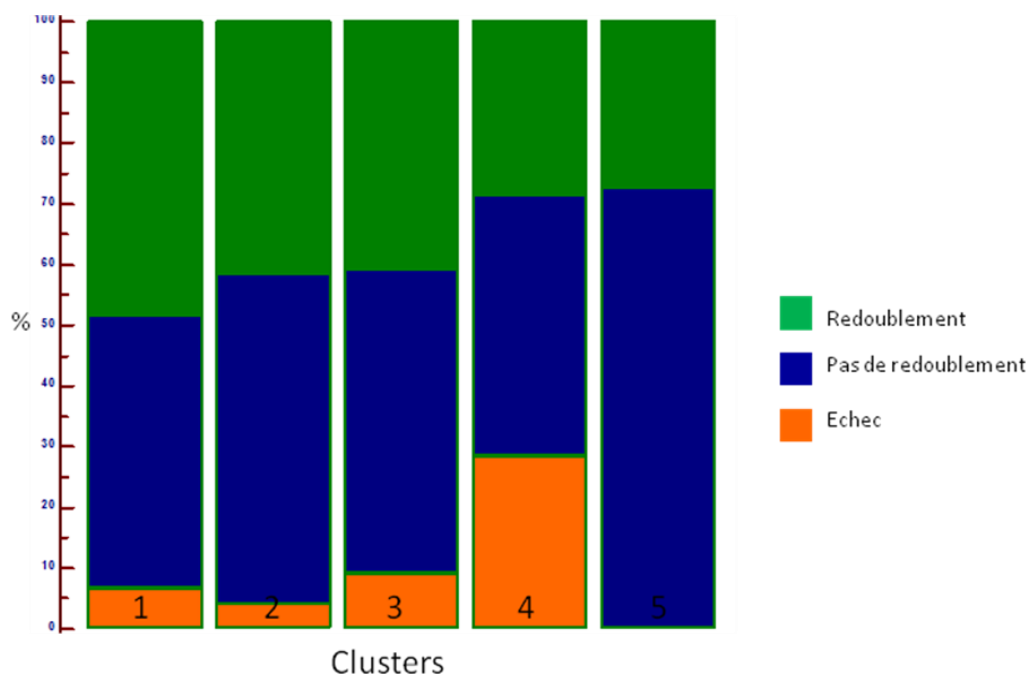


Figure 25: Niveau scolaire dans chaque cluster

La différence en terme de niveau scolaire dans chaque cluster n'est pas statistiquement significative ($p=0,37$).

E) Mensurations de naissance et caryotypes

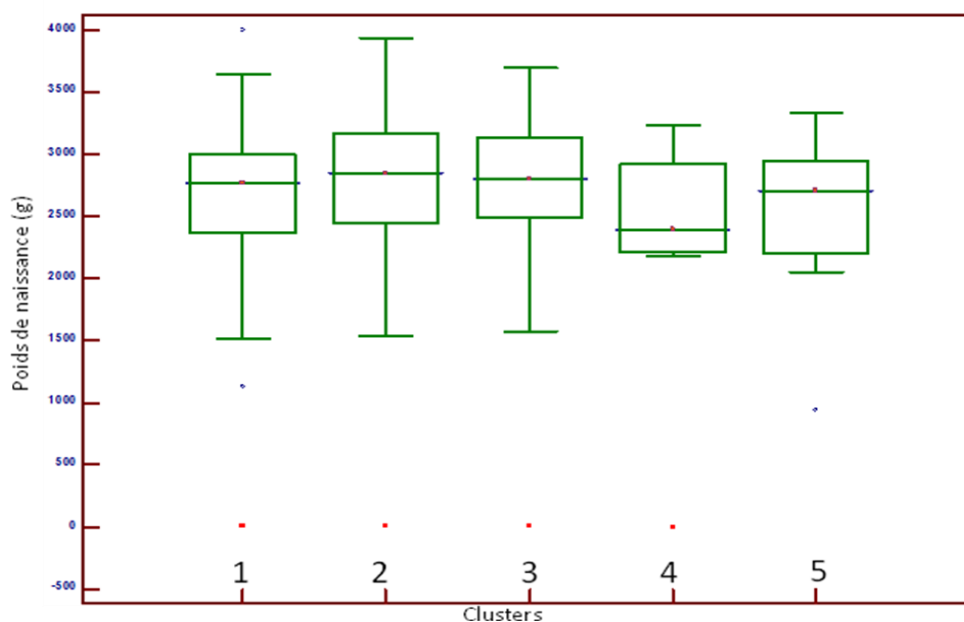


Figure 26: Poids de naissance en fonction du cluster de caryotypes

La différence entre les médianes de poids de naissance pour chaque cluster n'est pas statistiquement significative ($p=0,53$).

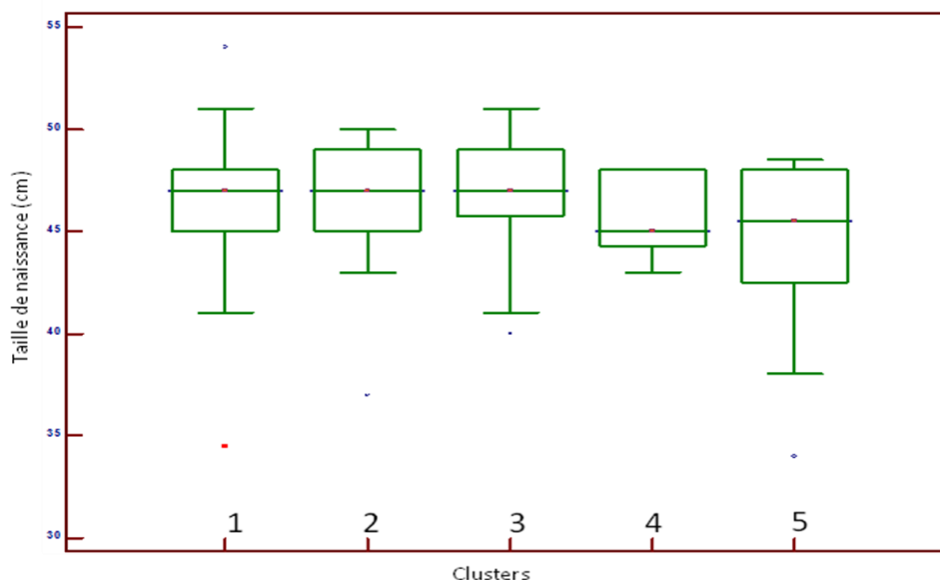


Figure 27: Taille de naissance en fonction du cluster de caryotypes

De même, la différence entre les médianes de taille de naissance pour chaque cluster n'est pas statistiquement significative ($p=0,34$).

DISCUSSION

Notre travail a permis de réaliser une description de l'ensemble d'une population suivie dans un centre de référence régional pour une pathologie donnée, le syndrome de Turner. Il s'agit d'une description à la fois phénotypique et génotypique, d'une analyse de l'évolution de certains paramètres depuis plus de 40 ans, en particulier de l'âge au moment du diagnostic, et de manière complémentaire, de la recherche d'une relation de corrélation entre le génotype et le phénotype dans cette population.

Il s'agit de la première étude française de ce type.

174 patientes ont pu être incluses dans l'analyse de l'évolution de l'âge au diagnostic au cours de ces 43 années, ce qui constituait notre objectif principal, et dans l'analyse de l'évolution de la proportion de chaque formule caryotypique. Cet effectif important donne de la puissance à notre étude et aux conclusions qui en découlent.

Pour permettre une comparabilité optimale des sujets, nous avons éliminé de l'étude les 7 patients d'identité masculine et les 6 patientes dont le caryotype comportait une triploïdie X. La triploïdie X est responsable d'un phénotype variable comprenant de manière prédominante une grande taille, une hypotonie, une insuffisance ovarienne précoce et des dysfonctions cognitives et psychologiques (65). Ainsi, les sujets avec mosaïque 45,X/47,XXX peuvent présenter, en fonction du pourcentage de cellules 47,XXX, une taille normale et un développement sexuel et pubertaire normal (66).

1) Analyse de l'évolution de l'âge au diagnostic

L'objectif principal de notre travail était d'analyser l'évolution de l'âge des patientes au moment du diagnostic au cours du temps.

L'âge médian au diagnostic dans notre série est de 8 (0 – 33) ans, allant de la période anténatale à l'âge adulte. 24,1 % des patientes ont été diagnostiquées dans les 6 premiers mois de vie, 29,9 % dans l'enfance entre 6 mois et 11 ans et 35,6 % au-delà de 11 ans, c'est-à-dire essentiellement en période d'adolescence puisque seules 5 patientes ont été diagnostiquées à l'âge adulte.

Peu d'équipes ont étudié l'âge au diagnostic dans le syndrome de Turner. Massa et al. ont analysé de manière rétrospective une série belge de 242 patientes traitées par GH entre 1991 et 2002 dans l'indication du syndrome de Turner. Leur âge médian au diagnostic était de **6,6 (0 - 18,3) ans**. 30 % étaient diagnostiquées avant 1 an, 48 % durant l'enfance entre 1 et 12 ans et 22 % après 12 ans (67). La même équipe avait trouvé un âge médian de diagnostic de **11,2 (0 – 17,4) ans** en 1991 chez 100 patientes belges diagnostiquées entre 1972 et 1988.

Auparavant, en 2000, un article américain a montré qu'il existait un délai moyen de 7,7 (+/- 5,4) ans entre l'apparition des premiers signes évocateurs, en particulier le retard statural, et le diagnostic génétique. L'âge médian au diagnostic dans cette série de 81 enfants ayant eu un diagnostic génétique de Turner entre juin 1994 et juin 1998, était de **4,2 (+/- 5,6) ans**, allant de la période prénatale à 16,8 ans. 11 % des filles ont eu un diagnostic prénatal, 40 % avant 1 an, 30 % entre 1 et 12 ans et 19 % entre 12 et 18 ans (64).

L'étude qui comprend le plus grand nombre de sujets Turner analysés concernant l'âge au diagnostic est celle de Stockholm (60). Grâce au registre cytogénétique national danois, 781 patientes ayant un syndrome de Turner et ayant vécu au Danemark entre 1970 et 2001 ont été identifiées de manière rétrospective. Dans cette grande série comprenant enfants et adultes, l'âge médian au diagnostic était de 15,1 (0 – 85,4) ans.

Il est difficile de comparer notre résultat aux données de la littérature car il ne s'agit pas des mêmes périodes de diagnostic.

En effet, nous avons pu montrer qu'il y avait eu une diminution significative de l'âge au diagnostic au cours du temps dans notre série. La figure 9 met en évidence, sous forme d'une droite de corrélation, la relation inverse existant entre l'âge au diagnostic et le temps depuis 1985.

A notre connaissance, la seule équipe ayant fait la même analyse est celle de Stockholm qui a également mis en évidence une diminution significative de l'âge médian au moment du diagnostic ($r = -0,45$, $p < 0.01$) (**figure 28**).

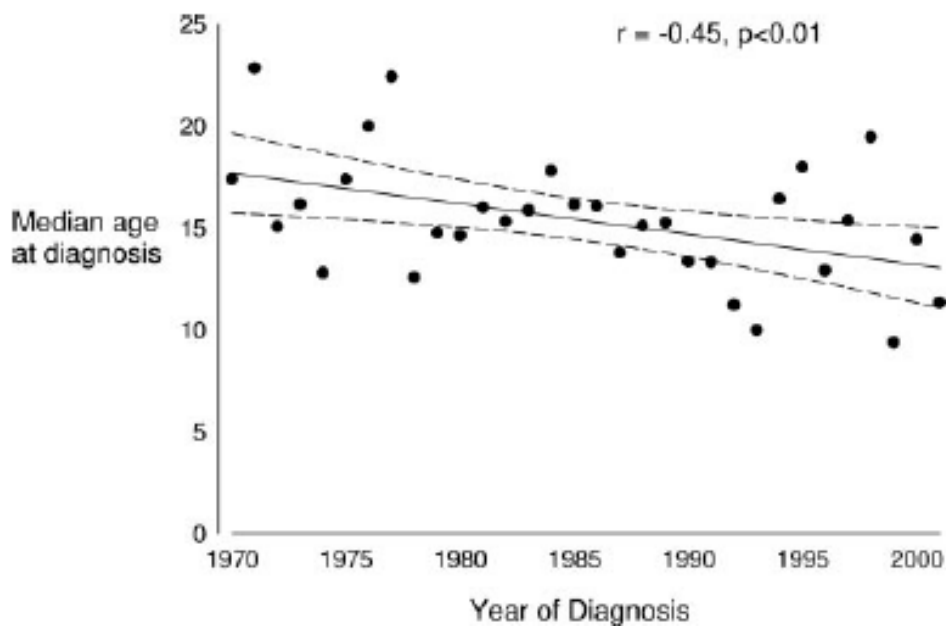


Figure 28: Corrélation entre l'âge au diagnostic et le temps dans la série de Stockholm (60)

La première patiente inscrite dans la base de données du service a été diagnostiquée en 1969. La base de données a été créée en 1984 et son exhaustivité est donc certaine à partir de 1985. De 1969 à 1984, les données des patientes ont été entrées de manière rétrospective. Ainsi, on constate qu'il n'y a eu que 39 sujets renseignés entre 1969 et 1985 et que 13/19 patientes ont été diagnostiquées avant 6 mois de 1969 à 1981 (tableau 8). Il y a donc un biais d'inclusion de 1969 à 1984.

Pour l'étude de **l'évolution de l'âge au diagnostic depuis 1969**, pour s'affranchir des variations de recrutement en fonction des années et comparer des groupes d'années homogènes, nous avons découpé l'ensemble des années de diagnostic en déciles.

Il existe une différence significative de l'âge médian au diagnostic entre chaque décile. La figure 5 laisse entrevoir une diminution de la représentation des diagnostics au-delà de 11 ans. La médiane d'âge au diagnostic a augmenté de manière importante entre les deux premiers déciles à cause du biais d'inclusion initial puis a globalement fortement diminué jusqu'au 7^{ème} décile (1997-2000) pour atteindre 0,5 ans (figure 6). Par la suite, cette médiane a légèrement augmenté jusqu'au dernier décile où elle est de 8,4 ans.

Afin de s'affranchir du biais d'inclusion des années 1969 à 1984, nous avons étudié **l'évolution de l'âge au diagnostic depuis 1985**. La figure 8 montre que celui-ci a fortement diminué entre 1985 et 2004 mais l'on retrouve une augmentation depuis 2005 (8,3 ans versus 2,5 ans de 2000 à 2004).

L'analyse de l'âge au diagnostic en fonction des années de diagnostic est le reflet de l'évolution des techniques diagnostiques. Pour pouvoir discuter de l'activité obstétricale au moment du diagnostic et montrer l'impact du diagnostic anténatal, nous avons réalisé la même analyse **en fonction des années de naissance**. La proportion de diagnostics au-delà de 11 ans et, par conséquent, l'évolution de la médiane d'âge au diagnostic ne sont pas interprétables après 2001 puisque les enfants diagnostiqués après 11 ans ne le sont pas encore. Néanmoins, on retrouve la diminution de cet âge au diagnostic et de la proportion des diagnostics « tardifs » jusqu'en 2000 (figure 10 et 11). On peut noter la nette augmentation des diagnostics postnataux précoces avant 6 mois depuis 2005, parallèlement à la diminution des cas dont le diagnostic a été porté en prénatal.

En effet, l'étude spécifique des **diagnostics anténataux** dans notre série révèle une apparition de ceux-ci en 1995, une augmentation significative de leur proportion jusqu'en 2003 puis une diminution ces 10 dernières années. A notre connaissance, il n'y a pas de données dans la littérature permettant de discuter cette diminution récente du nombre de patients Turner vivants ayant été diagnostiqués en anténatal. Ce phénomène est très certainement responsable en grande partie de la ré-augmentation de l'âge médian au diagnostic constatée depuis 2005.

Les progrès des techniques échographiques prénatales d'une part, et l'accessibilité des monosomies X de forme homogène à la demande d'interruption médicale de grossesse (IMG) auprès d'un CPDP d'autre part, sont probablement en cause dans la diminution des cas vivants de diagnostic prénatal. Baena et al. avaient d'ailleurs montré, dans leur série européenne comprenant 125 cas prénataux de Turner, que dans 78,6 % des cas diagnostiqués après mise en évidence de signes d'appels échographiques, la grossesse n'était pas poursuivie (62). L'Agence de la Biomédecine donne un taux de 62,8 % d'IMG.

Par ailleurs, bien que Nancy soit le centre régional de référence pour le suivi de cette pathologie, nous ne pouvons exclure un défaut de recrutement et qu'un certain nombre de cas de syndromes de Turner ait été diagnostiqué en période néonatale et pris en charge ailleurs en Lorraine ces dernières années.

L'amélioration du délai de diagnostic du syndrome de Turner doit être un souci constant car cela permet de réduire le délai d'initiation du traitement par GH, et du traitement inducteur de puberté et donc d'augmenter la taille finale et d'améliorer la qualité de vie de ces patientes. Cela a un intérêt aussi pour le dépistage et la prévention des comorbidités.

II) Formules de caryotypes

Dans notre série, **48,9 % (85/174) des patientes ont une formule 45,X homogène (cluster 1)**. 20,1 % (35/174) ont une formule en mosaïque 45,X/46XX, 45,X/46XY ou un isochromosome Yq (46,XisoYq) (cluster 2), 18,4 % (32/174) ont un isochromosome Xq (46,XisoXq ou 45,X/46,XisoXq) (cluster 3), 4,02 % (7/174) ont un fragment du 2^{ème} X (45,X+f ou 45,X/46X+f) (cluster 4) et 8,62 % (15/174) ont un caryotype plus rare classé « autres » (cluster 5). Il n'y a pas de cas de chromosome X en anneau.

Tous nos caryotypes sont sanguins or les caryotypes tissulaires peuvent révéler des formes en mosaïques non diagnostiquées sur prélèvement sanguin et expliquer une part de la variabilité phénotypique (68).

Dans notre étude, on constate donc une prédominance des monosomies X homogènes, ce qui correspond aux données de la littérature. Dans la grande série danoise de Stockholm, 44,7 % des sujets ont un caryotype 45,X, 11 % ont un caryotype comprenant un isochromosome Xq et 44,3 % ont un « autre » caryotype (60). Dans la série américaine comprenant 81 sujets, 54 % des patientes sont 45,X, 35 % ont une mosaïque comprenant une lignée 45,X, 7 % ont un caryotype 46,XisoXq et 4 % un caryotype plus rare (64). La série belge de Massa incluant 242 filles, comprend 47 % de formes 45,X (44 % dans la série précédentes de 1991) (67). Dans les séries françaises de Cabrol et Sempé enfin, 50 et 58 % des patientes étaient 45,X (6) (7).

Dans son étude rétrospective européenne évaluant les registres prénataux de 11 pays, Baena avait évalué le mode de diagnostic prénatal du syndrome de Turner et retrouvé 81,6% de formules 45,X, le pourcentage restant étant des formules en mosaïques. Les formules 45,X semblent donner un phénotype plus sévère plus fréquemment détecté en anténatal par échographie, ce qui peut expliquer cette répartition (62). Nous supposons que ce phénomène, associé au fait qu'un fort pourcentage de ces grossesses ne sont pas poursuivies, est en cause dans l'augmentation récente de l'âge des patientes au moment du diagnostic. En 1996, Gravholt avait comparé les prévalences prénatale et postnatale du syndrome de Turner de 1970 à 1993 et retrouvé 100 diagnostics prénataux contre 215 en postnatal avec un pourcentage de 62 % et 50,7 % de formules 45,X dans chaque groupe respectivement (69).

Toutes ces études ne comparent que des caryotypes sanguins.

Nous avons montré une **diminution statistiquement significative de la proportion des caryotypes 45,X au cours du temps** et une augmentation significative de celle des clusters 2 et 5. Les formules avec fragments ont disparu et les formules avec isochromosome Xq ne montrent pas une évolution constante (figure 15). Les études citées ci-dessus révèlent une différence en terme d'âge au diagnostic entre les caryotypes 45,X et les autres formules en mosaïques (1,2 ans versus 9,6 ans dans l'étude de Massa, 2,6 ans versus 6 ans dans celle de Sävendhal) (67) (70). Stockholm avait trouvé dans la série danoise un âge médian de 13,3 ans pour les formules 45,X, 14,2 ans pour les formules avec isochromosome Xq et de 19,1 ans pour les autres types de formules. La différence était très significative ($p=0001$). Plus l'âge au diagnostic était avancé, plus les formules en mosaïques étaient représentées (**figure 29**).

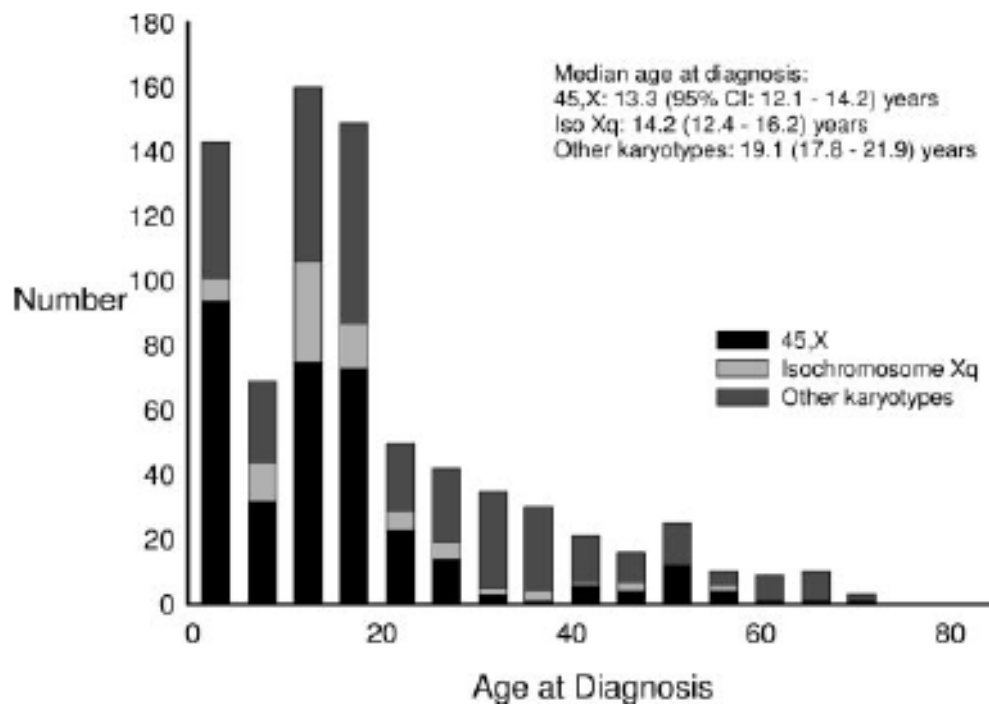


Figure 29: Caryotypes dans la série de Stockholm en fonction de l'âge au diagnostic (60)

Pour expliquer cette évolution épidémiologique, notre hypothèse globale est donc que l'amélioration de la sensibilité du diagnostic prénatal du syndrome de Turner conduit à une augmentation indirecte du taux d'interruption médicale de grossesse dans le cas de formules 45,X et à une diminution de leur prévalence en postnatal. La proportion des formules en mosaïques étant de plus en plus importante, l'âge au diagnostic a légèrement reculé car le phénotype est réputé plus modéré. Nous avons cherché à évaluer les corrélations génotype-phénotype pour étayer ce dernier point.

III) Description phénotypique et corrélation phénotype-génotype

Nous avons donc pour objectif secondaire d'évaluer les corrélations pouvant exister entre le phénotype clinique de nos patientes et le caryotype.

A) Mensurations de naissance

Dans notre série, **45 % des sujets avaient un RCIU**. Pour 14 %, celui-ci concernait taille et poids de façon homogène, 6 % avaient seulement un poids inférieur à -2 DS et la majorité (25 %) avaient seulement la taille inférieure à -2 DS (figure 2 et 3). La taille médiane est de -1,7 DS. Nous avons pu établir que la taille dépendait en partie du poids et qu'une taille maternelle ou paternelle normales diminuait le risque d'avoir un RCIU homogène (situation « SLGA »).

Le RCIU est un mode d'entrée classique dans le diagnostic du syndrome de Turner, à la fois en anténatal et en période néonatale. La cohorte française de Cabrol présentait un RCIU dans 45 % des cas, comme pour notre série (6). Il existe une étude multicentrique germanique qui a évalué l'influence des caryotypes, du degré d'expression phénotypique et des tailles parentales sur la croissance de 447 filles Turner 45,X (n=349) ou en mosaïque (n=66) (48). Le RCIU concernait 21 % des enfants, la taille médiane étant de -1,11 DS. Au fur et à mesure de la croissance, le retard statural s'aggrave pour atteindre 62,9 % des enfants, 93 % des patientes pré-pubères et 97 % des jeunes filles pubères (**figure 30**).

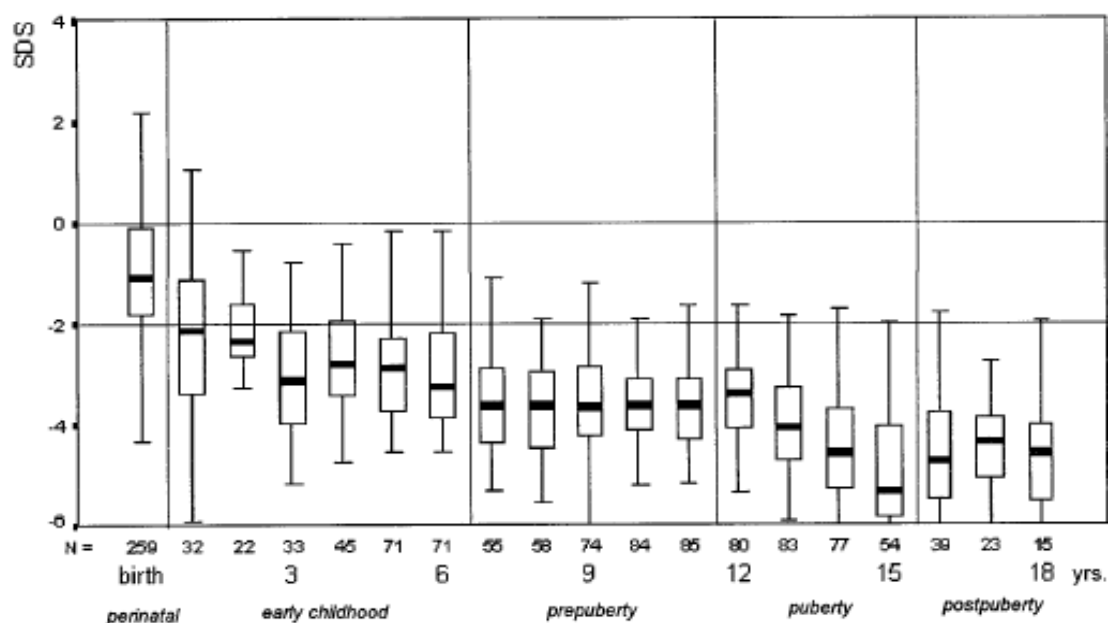


Figure 30: Retard de croissance dans la série de Haverkamp (48)

Bien que les **tailles parentales** ne soient pas prédictives de la taille de naissance, elles influencent le risque de survenue du RCIU homogène. Haverkamp a montré de même que la taille était corrélée à la taille cible calculée à partir des tailles parentales et ceci, à tous les âges.

Notre série a une médiane de poids de naissance de -1 DS (-1,3 DS dans la série de Cabrol). Il est difficile de pouvoir établir un lien entre hypotrophie et syndrome de Turner, d'autant plus que nous n'avons pas connaissance pour nos patientes des facteurs confondants pouvant influencer la croissance pondérale intra-utérine (tabagisme, anomalies foeto-placentaires par exemple).

Sur l'ensemble de la période, nous n'avons pas noté d'évolution de la taille de naissance. En revanche, la droite de tendance linéaire concernant le poids montre une augmentation (figure 18). Il n'y a pas de donnée dans la littérature concernant ce phénomène chez les patientes Turner. Il serait intéressant de comparer cette évolution avec un groupe contrôle de patientes 46,XX.

Comme dans notre travail, Haverkamp n'a pas mis en évidence de corrélation entre mensurations néonatales et caryotype. Nous avons, pour notre part, trouvé une augmentation significative du risque de survenue d'un RCIU concernant le poids (situation « LGA ») quand le caryotype contient un fragment de X. Ce résultat est difficilement interprétable car l'effectif de ces patientes est trop faible.

B) Traitement par GH

75 % des patientes de notre série ont reçu un traitement par GH. Si l'on extrait les 17 qui ont été prises en charge avant l'utilisation du traitement par hormone de croissance dans cette indication et les 11 patientes dont nous ne connaissons pas le statut, 85,9 % ont été traitées et 10,4 % ont été diagnostiquées trop tard. Les 11 patientes dont le statut est inconnu peuvent être traitées en dehors de notre service.

Le retard statural représente le mode de diagnostic dans 82 % des cas (70) et est présent chez 95 à 100 % des sujets Turner (3).

Il n'existe pas de corrélation entre le retard statural et le génotype (13). La grande majorité des patientes Turner ont un retard statural dont le degré est, en revanche, influencé par la taille cible parentale (48). Le gène *SHOX* étant le déterminant principal du retard statural dans le syndrome de Turner, on peut imaginer que seules les patientes ayant une délétion distale du bras court du chromosome X en amont de la région PAR 1 ou une délétion du bras long de X sont susceptibles d'avoir un retard statural moins sévère.

Comme pour le degré de retard statural, la réponse au traitement par GH est corrélée à la taille cible parentale (11) (13). Nous n'avons pas réalisé cette analyse mais une étude canadienne a montré que la taille finale sous GH était supérieure à celle des patientes Turner non traitées de 7,3 cm après une moyenne de 5 ans de traitement (71). L'âge recommandé pour l'initiation du traitement est discuté, le PNDIS français recommande de le débuter dès que la taille est inférieure à -2DS ou *dès qu'il existe un ralentissement statural important quelque soit l'âge* (entre 2 et 4 ans en moyenne), ce qui est appliqué dans notre service. Nous n'avons pas analysé les courbes de croissance de nos patientes sous traitement, ni leur taille finale car ce n'était pas l'objectif de ce travail.

C) Puberté

Nous avons pu recueillir l'évolution pubertaire pour 51 sujets. Cela ne constituait pas l'objectif de l'étude et la consultation de chacun des dossiers aurait très certainement permis de recueillir plus de données concernant ce paramètre. Nous avons trouvé un taux de **puberté spontanée de 25,5 %**. Cela correspond aux données de la littérature, qui relate un taux de 15 à 30 % selon les études (3,11,23,70).

Ces résultats expliquent l'importance de la surveillance des taux de gonadotrophines circulantes, dont l'augmentation associée à l'absence de signes cliniques pubertaires à un âge physiologique de démarrage pubertaire, doit inciter à induire celui-ci par traitement oestrogénique. Le but est de permettre un développement physique et psychologique

féminin complet et d'assurer un pic de croissance et de maturation osseuse optimal comme dans la puberté « naturelle ». La taille finale n'est pas influencée par le caractère induit ou spontané de la puberté (23) (72) et l'âge de la patiente au moment de l'induction n'est pas non plus déterminant dans la taille finale (11).

L'évolution pubertaire dépend du capital folliculaire ovarien résiduel. L'âge moyen au moment de la ménarche spontanée de ces patientes est de 13 ans. Une forte proportion des filles ayant eu un développement pubertaire spontané complet ont une aménorrhée secondaire (14 %) ou des cycles irréguliers (22 %), 17 % ont une puberté spontanée incomplète (73).

Des grossesses sont possibles chez ces patientes. Hadnott a rapporté 2 % de grossesses spontanées et 2 % de grossesses après Procréation Médicale Assistée dans une population de 276 femmes (74). Le don d'ovocytes est une des alternatives mais entraîne un fort risque de fausses couches (75). La cryopréservation ovarienne réalisée avant la régression ovarienne est la technique la plus discutée actuellement et envisagée pour les prochaines années (21). L'enjeu d'une grossesse chez une patiente Turner est le fort risque de dilatation et de dissection aortique, même en l'absence d'anomalie préalable.

Comme dans notre série, la plupart des études montrent que le développement pubertaire spontané est moins fréquent dans les formules 45,X homogènes (73,72,76). Nous avons trouvé en effet que 30,7 % de nos patientes avec une puberté spontanée avait un caryotype 45,X.

D) Pathologies associées

Nous avons retrouvé 30,1 % de **cardiopathies** dont 37 % de bicuspidies aortiques et 22 % de coarctations aortiques. Il ne semble pas y avoir de variation du taux de cardiopathies parmi nos patientes au cours du temps (figure 16). La littérature sur ce sujet évalue à 17 à 47 % la prévalence des cardiopathies dans la population turnerienne (77). Une étude française multicentrique retrouve 56,2 % de sujets sans cardiopathies, tous âges confondus (21 % des anomalies sont des bicuspidies et 7 % des coarctations) (25). Les autres études retrouvent environ 10 % de coarctations et 16 % de bicuspidies (30) (77). 7,8 % des anomalies congénitales détectées par l'échographie anténatale dans ce syndrome sont des malformations cardiaques (62).

Nous avons retrouvé une prévalence des cardiopathies plus importante dans le cluster 1 (formule 45,X) mais ce résultat n'est pas statistiquement significatif. Les études montrent une moindre représentation des formules en mosaïques parmi les patientes

cardiopathes, notamment concernant la coarctation aortique (25) (77). Nous supposons que notre échantillon était trop faible pour mettre en évidence un résultat significatif.

Le suivi cardiologique de ces patientes est primordial même en l'absence d'anomalie car la dissection aortique peut apparaître en l'absence de toute symptomatologie antérieure et les IRM cardiaques détectent une partie de ces anomalies non visibles à l'échographie.

Concernant les **anomalies de voies urinaires**, nous disposons du statut des patientes pour 145 d'entre elles. 23,4 % avaient une anomalie, dont 50 % de reins malformés en « fer à cheval ». Les études rapportent 30 à 40 % d'atteintes urologiques (30) (78). Cela représenterait une anomalie détectée par échographie anténatale dans 2,6 % des cas (62).

Pour notre échantillon, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre uropathies et caryotypes, ce qui est également le cas dans une série de 139 patientes (79) mais cela semble avoir été peu étudié. En revanche, les études montrent plus de malformations rénales pour les formules 45,X tandis que les malformations du système collecteur sont plus fréquentes dans les mosaïques ou en cas d'anomalie structurale de X (30) (78). Nous n'avons pas montré d'évolution du taux d'atteintes urologiques au cours du temps (figure 17).

Toutes les patientes pour lesquelles un diagnostic de syndrome de Turner est posé doivent bénéficier d'une échographie des voies urinaires.

Parmi les 78 patientes renseignées, 21,8 % avaient une **anomalie hépatique**, se limitant dans la grande majorité des cas à une élévation isolée des enzymes hépatiques.

Les transaminases et la gamma glutamyl transférase sont communément élevées chez les patientes Turner mais leur caractère prédictif d'hépatopathie est inconnu (30). El-Mansoury a établi dans sa série de 218 patientes 36 % de cas d'élévation des enzymes hépatiques à un âge moyen de 33 ans. Il y avait plus de surpoids et d'anomalies lipidiques chez ces patientes. Il a montré une augmentation de la prévalence à 59 % après 5 ans dans cette même cohorte (80). Le taux d'anomalie des dosages augmente donc avec l'âge. Les désordres métaboliques et le surpoids sont responsables de ces anomalies mais cela n'est pas aggravé par le traitement substitutif par œstrogènes (30) (31). Dans la grande majorité des cas, ces élévations enzymatiques ne provoquent pas d'hépatopathie à proprement parler mais la surveillance échographique, éventuellement complétée d'une biopsie, reste préconisée car de rares cas d'adénomes, probablement favorisés par un traitement par GH, et un cas de carcinome ont été rapportés (31). Dans notre série, nous avons eu un cas de granulome hépatique chez une patiente en surpoids important.

Comme nous, El-Mansoury a démontré l'absence de lien entre caryotypes et prévalence des anomalies hépatiques. Le seul facteur de risque qu'il a retrouvé significatif est l'hypercholestérolémie mais les anomalies du chromosomes X engendrant des anomalies du développement vasculaires et de la tolérance immunitaire, il est difficile de ne pas faire le lien entre l'aneuploïdie et ces anomalies (31).

1 seule de nos patientes a présenté un **diabète**. Elle a un caryotype 45,X.

Le diabète de type 2 est commun dans le syndrome de Turner mais souvent modéré et sensible aux règles hygiéno-diététiques ou à une monothérapie (21). 15 à 50 % des sujets Turner tous âges confondus auraient une intolérance au glucose et 10 % un diabète de type 2 (3). Bakalov a montré qu'il existait un défaut de sécrétion de l'Insuline chez ces patientes et qu'elles avaient une glycémie supérieure après un test d'hyperglycémie provoquée, ceci indépendamment de l'insuffisance ovarienne et du surpoids (27). Ces patientes avaient des caryotypes variés et il n'est pas rapporté de corrélation à notre connaissance.

Nous avons pu recueillir le statut vis-à-vis de **l'atteinte pancréatique** pour 29 sujets seulement. 6 patientes avaient une élévation isolée de l'amylase, soit 20,7 %. Nous pouvons difficilement interpréter ce résultat car l'effectif est faible et la littérature manquante pour cette donnée. Il conviendrait de doser amylase et lipase chez un plus grand nombre de patientes Turner. Il existe une altération des cellules β pancréatiques comme rapporté dans le chapitre précédent ainsi qu'une plus grande prévalence des anticorps anti-GAD 65 responsables du diabète de type 1 chez ces patientes (32). On peut imaginer une altération du développement vasculaire du pancréas et une augmentation « silencieuse » des enzymes pancréatiques comme c'est le cas pour le foie, mais cela n'a pas été décrit à notre connaissance.

Pour ce faible effectif, nous n'avons pas établi de corrélation entre atteinte pancréatique et caryotype.

23,2 % de nos patientes ont été prises en charges pour une **dysthyroïdie**. Nous n'avons pas le dosage des anticorps anti-thyroïdiens. Il est rapporté 15 à 50 % de dysthyroïdies chez ces patientes et une augmentation de leur prévalence avec l'âge (3,33,58) . Les anticorps anti-TPO sont positifs chez environ 45 % de ces patientes au-delà de 12 ans, contre 15 % environ dans la population générale or ils sont présents chez 94 % des sujets ayant une dysthyroïdie selon Mortensen (32) (33). Cette forte prévalence justifie une surveillance très régulière du bilan thyroïdien, annuelle en cas de positivité des anticorps. Les dysthyroïdies appartiennent au grand cadre des maladies auto-immunes bien plus

fréquentes dans le syndrome de Turner que dans la population générale, associées à la maladie cœliaque et au diabète de type 1 entre autres (32).

Nous n'avons pas mis en évidence statistiquement de corrélation génotype-phénotype pour les dysthyroïdies.

Il existe selon la littérature, une plus forte prévalence d'isochromosomes Xq dans cette atteinte (50) or, bien que cela ne soit pas significatif statistiquement, nous avons trouvé une plus forte prévalence du cluster 4 (caryotypes contenant un isochromosome Xq) par rapport aux clusters 2 et 5.

E) Degré d'expression clinique faciale

Nous avons pu illustrer à quel point le phénotype des patientes atteintes de syndrome de Turner est variable en fonction de l'âge, du caryotype et du temps. Nous n'avons pas évalué de manière détaillée les signes dysmorphiques de ces patientes mais pour 80 % d'entre elles (140/174), le degré d'expression clinique concernant les éléments faciaux était renseigné par le clinicien. Ainsi, 29,3 % avaient au moment de l'évaluation, un phénotype léger, 38,6 % avaient un phénotype modéré, 25 % un phénotype sévère et 7,1 % n'avait pas d'expression clinique évidente.

Il existe une différence statistique dans la répartition de ces 4 groupes entre chaque cluster. Ainsi, le degré « absent » est statistiquement plus fréquent dans le cluster 2, ce qui est attendu puisque ce sont pour la plupart, des patientes ayant un contingent de cellules normales 46,XX (en mosaïque). De même, le degré « léger » est plus fréquent dans les clusters 2 et 3 (anomalies structurales de X avec isochromosome Xq). Bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, le degré « sévère » est plus représenté dans les clusters 1 (45,X) et 4 (fragments de X). L'essentiel des patientes 45,X ont un phénotype évocateur (44,3 % modéré et 32,8 % sévère).

Bien sur, on peut reprocher à cette « catégorisation » d'être soumise à la subjectivité de l'examineur mais elle est en accord avec les résultats de la littérature et en particulier de l'étude de Haverkamp qui avait « classé » sa population en 3 phénotypes (mineur : absence de cou palmé et de malformation cardiaque et rénale ; moyen : cou palmé ou malformation cardiaque et/ou rénale ; sévère : présence d'un cou palmé et d'une malformation cardiaque et/ou rénale). Il avait retrouvé une corrélation significative entre formule 45,X et phénotype sévère (48). Dans son étude multicentrique européenne, Baena a mis en évidence une plus forte fréquence des anomalies congénitales de découverte anténatale pour les fœtus 45,X (63,7 %) par rapport aux fœtus 45,X en mosaïque (38,1 %).

F) Niveau scolaire

Seulement 50 % de nos patientes avaient un parcours scolaire normal au moment de leur évaluation, 42,7 % ont redoublé 1 fois et 7,3 % étaient en échec scolaire.

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation statistique entre le niveau scolaire et le caryotype.

En dehors des caryotypes avec X en anneau que nous n'étudions pas ici, il n'existe pas de retard mental réel dans le syndrome de Turner. Ces patientes ont en revanche un profil cognitif particulier caractérisé parfois par des difficultés non verbales et des fonctions exécutives. Cela se manifeste à l'école par des troubles des apprentissages en mathématiques en particulier, d'autant plus qu'on leur reconnaît aussi plus fréquemment un déficit de l'attention et de la mémoire (30). La perte d'un ou plusieurs gènes échappant à l'inactivation de X est probablement en cause mais cela n'a pas été prouvé. Certains auteurs ont incriminé l'origine paternelle ou maternelle de l'X anormal ou absent mais les résultats semblent discordants (56) (57).

Ces données montrent que l'évaluation psycho-cognitive des patientes au moment du diagnostic ou avant l'entrée à l'école est primordiale afin de procurer un projet éducatif et éducationnel adapté.

L'évolution sociale de ces patientes en dépend même si l'environnement socio-économique et familial influence, comme dans la population générale, la qualité du développement psychologique et la sociabilité de ces patientes.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le syndrome de Turner est une bonne application du rôle que doit jouer tout pédiatre : donner tous les moyens à un enfant de devenir un adulte bien portant et intégré dans notre société. Dans le cadre de cette pathologie, le parcours de ces enfants est plus difficile.

Nous avons démontré dans notre travail la variabilité de ce syndrome et l'évolution de sa présentation depuis 43 ans. Très peu d'études ont cherché à évaluer cette évolution et aucune d'elle n'était française.

La vigilance des cliniciens nancéens a permis une diminution significative de l'âge des patientes au moment du diagnostic. Cela a un enjeu très important puisque la taille adulte dépend de l'âge au début du traitement par GH et par œstrogènes. Nous pourrions de même évaluer l'évolution de la taille finale de ces patientes et certainement montrer qu'elle a augmenté.

Il existe néanmoins une ré-augmentation de l'âge des patientes au diagnostic ces toutes dernières années. Notre hypothèse est que cela est du à la diminution des naissances dont le diagnostic a été porté en anténatal et des naissances de formules 45,X, dont le phénotype est plus évocateur. Ce phénomène pourrait être lié à une augmentation du recours à l'interruption choisie de grossesse.

Il conviendrait de refaire la même analyse dans quelques années pour voir si cette tendance se confirme et analyser en parallèle les données prénatales. Afin d'anticiper ce phénomène, les pédiatres doivent être vigilants et systématiques, notamment en cas de retard statural et de retard pubertaire. Le caryotype sanguin doit alors être proposé. Encore 10 % des syndromes de Turner sont diagnostiqués à l'âge adulte (67).

La prise en charge multidisciplinaire de ces patientes est essentielle de la période pédiatrique jusqu'à l'âge adulte. Une étude récente a montré que ces jeunes femmes étaient suivies bien moins régulièrement à l'âge adulte (81). La présence d'une féminisation tardive, d'une petite taille, d'une atteinte ORL (surdité) ou même cardiaque peut considérablement altérer l'estime de soi et la qualité de vie de ces patientes. La période de transition entre suivi pédiatrique et adulte est donc un véritable enjeu.

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Organigramme représentant les sujets inclus	40
Figure 2: Taille de naissance en fonction du poids de naissance des patientes	45
Figure 3: Répartition des groupes en fonction des mensurations de naissances	46
Figure 4: Répartition des cardiopathies	48
Figure 5: Evolution des proportions des groupes d'âge au diagnostic en fonction des années de diagnostic (en déciles) depuis 1969	50
Figure 6: Evolution de la médiane d'âge au diagnostic en années depuis 1969	51
Figure 7 : Evolution des proportions des groupes d'âge au diagnostic en fonction des années de diagnostic (groupées chronologiquement) depuis 1985	52
Figure 8: Evolution de la médiane d'âge au diagnostic en années depuis 1985	53
Figure 9: Droite de corrélation régissant la relation entre l'âge au diagnostic et le temps exprimés en années	54
Figure 10: Evolution des proportions des groupes d'âge au diagnostic en fonction des années de naissance (groupées chronologiquement).....	55
Figure 11: Evolution de la médiane d'âge au diagnostic en années	56
Figure 12: Evolution de la proportion de diagnostics anténataux dans notre série au cours du temps.....	57
Figure 13: Répartition des clusters de caryotypes.....	58
Figure 14: Evolution de la répartition des clusters en fonction des années de diagnostic en déciles.....	59
Figure 15: Evolution de chaque cluster de caryotype en fonction des années de diagnostic (en déciles)	60
Figure 16: Evolution du taux de cardiopathies au cours du temps	61
Figure 17: Evolution des atteintes urologiques au cours du temps	61
Figure 18: Evolution du poids et de la taille de naissance au cours du temps	62
Figure 19: Prévalence des cardiopathies dans chaque cluster	63

Figure 20: Prévalence des uropathies dans chaque cluster	64
Figure 21: Prévalence des atteintes hépatiques dans chaque cluster	65
Figure 22: Prévalence des atteintes pancréatiques dans chaque cluster	66
Figure 23: Prévalence des atteintes thyroïdiennes dans chaque cluster	67
Figure 24: Représentation des différents degrés d'expression clinique faciale dans chaque cluster	68
Figure 25: Niveau scolaire dans chaque cluster	69
Figure 26: Poids de naissance en fonction du cluster de caryotypes	70
Figure 27: Taille de naissance en fonction du cluster de caryotypes	70
Figure 28: Corrélation entre l'âge au diagnostic et le temps dans la série de Stockholm (60)73	
Figure 29: Caryotypes dans la série de Stockholm en fonction de l'âge au diagnostic (60)....	77
Figure 30: Retard de croissance dans la série de Haverkamp (48)	79

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Répartition des clusters de caryotypes (N=174 patients)	43
Tableau 2: Age des patients au diagnostic (N=174 patients).....	43
Tableau 3: Données néonatales des patients	44
Tableau 4 : Taille parentales	46
Tableau 5: Pathologies associées des patientes	47
Tableau 6: Expression clinique des patientes	49
Tableau 7: Evaluation du niveau scolaire des patientes	49
Tableau 8: Répartition des patientes par âge au diagnostic en fonction des années de diagnostic (groupées par déciles)	50
Tableau 9: Répartition des patientes par âge au diagnostic en fonction des années de diagnostic (par groupes chronologiques).....	52
Tableau 10: Répartition des patientes par âge au diagnostic en fonction des années de naissance (par groupes chronologiques)	55
Tableau 11: Evolution du nombre de diagnostics anténataux	56
Tableau 12: Proportion des différents clusters de caryotypes parmi les 174 sujets	58
Tableau 13: Evolution des caryotypes en fonction des déciles	59
Tableau 14: Prévalence des cardiopathies dans chaque cluster de caryotypes.....	63
Tableau 15: Prévalence des uropathies dans chaque cluster de caryotypes	64
Tableau 16: Prévalence des atteintes hépatiques dans chaque cluster de caryotypes	65
Tableau 17: Prévalence des atteintes pancréatiques dans chaque cluster de caryotypes	66
Tableau 18: Prévalence des atteintes thyroïdiennes dans chaque cluster de caryotypes	67
Tableau 19: Degré d'expression clinique faciale dans chaque cluster de caryotypes	68
Tableau 20: Niveau scolaire dans chaque cluster de caryotypes	69

REFERENCES

1. Pienkowski C, Tauber M. Le syndrome de Turner. Springer; 2009.
2. Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, et al. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet.* 1 nov 1997;61(6):471-483.
3. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 12 janv 2004;151(6):657-687.
4. Morimoto N, Tanaka T, Taiji H, Horikawa R, Naiki Y, Morimoto Y, et al. Hearing loss in Turner syndrome. *J Pediatr.* 2006;149(5):697-701.
5. Perrin P, Leheup B, Perrin C, Pierson M. Syndrome de Turner et oreille. *Revue de Laryngologie, d'otologie et de rhinologie.* 1988;109(1):55-9.
6. Cabrol S, Saab C, Gourmelen M, Raux-Demay M, Le Bouc Y. Syndrome de Turner: croissance staturopondérale et maturation osseuse spontanées. *Arch Pédiatrie.* avr 1996;3(4):313-318.
7. Sempé M, Hansson Bondallaz C, Limoni C. Growth curves in untreated Ullrich-Turner syndrome: French reference standards 1-22 years. *Eur J Pediatr.* oct 1996;155(10):862-869.
8. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* mai 1997;16(1):54-63.
9. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 22 mars 2000;9(5):695-702.
10. Ross JL, Scott C, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, et al. Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 12 janv 2001;86(12):5674-5680.
11. Soriano-Guillen L. Adult Height and Pubertal Growth in Turner Syndrome after Treatment with Recombinant Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 21 juin 2005;90(9):5197-5204.
12. Stephure DK. Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2005;90(6):3360-3366.
13. RANKE M, LINDBERG A, LONGAS A, DARENDELILER F, ALBERTSSON-WIKLAND K, DUNGER D, et al. Major Determinants of Height Development in Turner Syndrome (TS) Patients Treated With GH: Analysis of 987 Patients From KIGS. *Pediatr Res* January 2007. 2007;61(1):105-110.
14. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2007;92(9):3406-3416.

15. Ohlsson C, Bengtsson B-Å, Isaksson OGP, Andreassen TT, Slootweg MC. Growth Hormone and Bone. *Endocr Rev.* 2 janv 1998;19(1):55-79.
16. Sas TC, Keizer-Schrama DM, M S, Stijnen T, Asarfi A, Leeuwen V, et al. A longitudinal study on bone mineral density until adulthood in girls with Turner's syndrome participating in a growth hormone injection frequency-response trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 19 mai 2000;52(5):531-536.
17. Weiss L. Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome. *J Med Genet.* 12 janv 1971;8(4):540-544.
18. Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, et al. Serum Levels of Anti-Mullerian Hormone as a Marker of Ovarian Function in 926 Healthy Females from Birth to Adulthood and in 172 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 18 août 2010;95(11):5003-5010.
19. Rosenfield RL. Salutory Effects of Combining Early Very Low-Dose Systemic Estradiol with Growth Hormone Therapy in Girls with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2005;90(12):6424-6430.
20. Menke LA, Sas TCJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Zandwijken GRJ, de Ridder MAJ, Odink RJ, et al. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2010;95(3):1151-1160.
21. Bondy CA, for The Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 17 oct 2006;92(1):10-25.
22. Carel J-C. Self-Esteem and Social Adjustment in Young Women with Turner Syndrome--Influence of Pubertal Management and Sexuality: Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 9 mai 2006;91(8):2972-2979.
23. Pasquino AM. Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 1997;82(6):1810-1813.
24. Oliveira RMR de, Verreschi IT do N, Lipay MVN, Eça LP, Guedes AD, Bianco B. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. *Sao Paulo Med J.* nov 2009;127(6):373-378.
25. Donadille B, Rousseau A, Zenaty D, Cabrol S, Courtillot C, Samara-Boustani D, et al. Cardiovascular findings and management in Turner syndrome: insights from a French cohort. *Eur J Endocrinol.* 10 janv 2012;167(4):517-522.
26. Carlson M, Airhart N, Lopez L, Silberbach M. Moderate Aortic Enlargement and Bicuspid Aortic Valve Are Associated With Aortic Dissection in Turner Syndrome Report of the International Turner Syndrome Aortic Dissection Registry. *Circulation.* 30 oct 2012;126(18):2220-2226.
27. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, Luo ML, Yanovski JA, Nelson LM, et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2004;89(7):3516-3520.
28. Nathwani, Unwin, Brook, Hindmarsh. Blood pressure and Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2000;52(3):363-370.

29. Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, Ho VB. Growth Hormone Treatment and Aortic Dimensions in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 5 janv 2006;91(5):1785-1788.
30. Bondy CA, for The Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 17 oct 2006;92(1):10-25.
31. Roulot D. Liver involvement in Turner syndrome. *Liver Int.* 1 janv 2013;33(1):24-30.
32. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age. *Clin Exp Immunol.* mai 2009;156(2):205-210.
33. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2005;90(4):2131-2135.
34. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and Clinical Picture of Celiac Disease in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 12 janv 2002;87(12):5495-5498.
35. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner Syndrome. *J Clin Epidemiol.* févr 1998;51(2):147-158.
36. Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 juill 2003;59(1):89-96.
37. Marchini A, Marttila T, Winter A, Caldeira S, Malanchi I, Blaschke RJ, et al. The Short Stature Homeodomain Protein SHOX Induces Cellular Growth Arrest and Apoptosis and Is Expressed in Human Growth Plate Chondrocytes. *J Biol Chem.* 27 août 2004;279(35):37103-37114.
38. Soucek O, Lebl J, Zapletalova J, Novotna D, Plasilova I, Kolouskova S, et al. Bone Geometry and Volumetric Bone Density at the Radius in Patients with Isolated SHOX Deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 20 févr 2013;121(02):109-114.
39. Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, et al. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet.* 1 nov 1997;61(6):471-483.
40. Leppig KA, Disteche CM. Ring X and Other Structural X Chromosome Abnormalities: X Inactivation and Phenotype. *Semin Reprod Med.* 2001;19(02):147-158.
41. Yang C, Chapman AG, Kelsey AD, Minks J, Cotton AM, Brown CJ. X-chromosome inactivation: molecular mechanisms from the human perspective. *Hum Genet.* 7 mai 2011;130(2):175-185.
42. Ogata T, Tyler-Smith C, Purvis-Smith S, Turner G. Chromosomal localisation of a gene(s) for Turner stigmata on Yp. *J Med Genet.* nov 1993;30(11):918.
43. Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nishi Y, et al. Turner Syndrome and Xp Deletions: Clinical and Molecular Studies in 47 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 11 janv 2001;86(11):5498-5508.

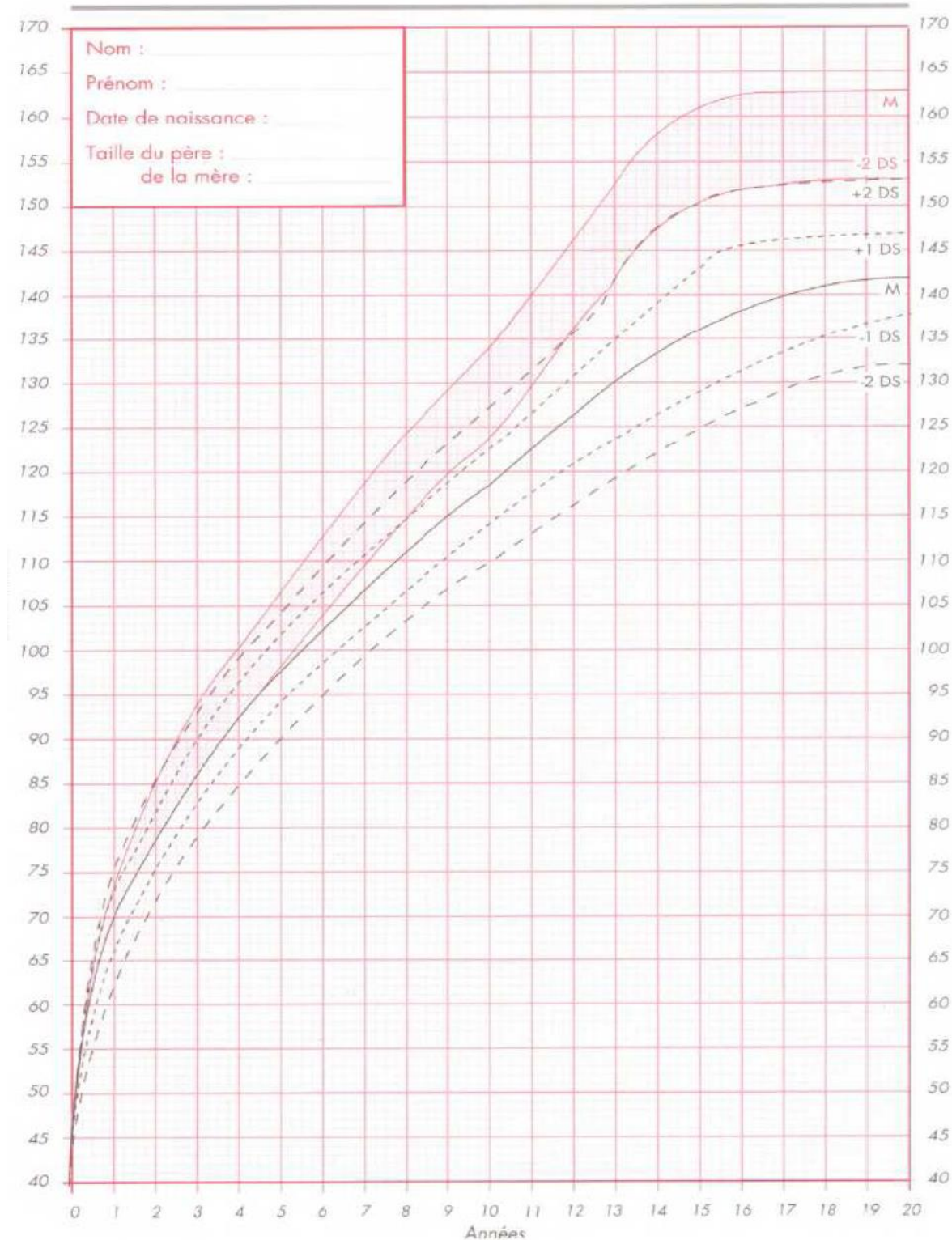
44. Lachlan KL, Youings S, Costa T, Jacobs PA, Thomas NS. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletions. *Hum Genet.* 8 nov 2005;118(5):640-651.
45. Krauss CM, Turksoy RN, Atkins L, McLaughlin C, Brown LG, Page DC. Familial Premature Ovarian Failure Due to an Interstitial Deletion of the Long Arm of the X Chromosome. *N Engl J Med.* 16 juill 1987;317(3):125-131.
46. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 22 mars 2000;9(5):695-702.
47. Hamelin CE, Anglin G, Quigley CA, Deal CL. Genomic Imprinting in Turner Syndrome: Effects on Response to Growth Hormone and on Risk of Sensorineural Hearing Loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 8 janv 2006;91(8):3002-3010.
48. Haverkamp F. Growth Retardation in Turner Syndrome: Aneuploidy, Rather Than Specific Gene Loss, May Explain Growth Failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 1999;84(12):4578-4582.
49. Boucher CA, Sargent CA, Ogata T, Affara NA. Breakpoint analysis of Turner patients with partial Xp deletions: implications for the lymphoedema gene location. *J Med Genet.* 9 janv 2001;38(9):591-598.
50. Elsheikh M, Wass J a. H, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome—the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 août 2001;55(2):223-226.
51. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of Gonadoblastoma in Females with Turner Syndrome and Y Chromosome Material: A Population Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 9 janv 2000;85(9):3199-3202.
52. Bianco B, Lipay M, Melaragno M, Guedes A, Verreschi I. Detection of hidden Y mosaicism in Turner's syndrome: importance in the prevention of gonadoblastoma. Bianco B, Lipay MV, Melaragno MI, Guedes AD, Verreschi IT. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(9):1113-7.
53. Medlej R, Lobaccaro J, Berta P, Belon C, Leheup B, Toubanc J, et al. Screening for Y-derived sex determining gene SRY in 40 patients with Turner syndrome. Medlej R, Lobaccaro JM, Berta P, Belon C, Leheup B, Toubanc JE, Weill J, Chevalier C, Dumas R, Sultan C. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(5):1289-92.
54. Semerci CN, Satioglu-Tufan NL, Turan S, Bereket A, Tuysuz B, Yilmaz E, et al. Detection of Y Chromosomal Material in Patients with a 45,X Karyotype by PCR Method. *Tohoku J Exp Med.* 2007;211(3):243-249.
55. Mathur A, Stekol L, Schatz D, MacLaren NK, Scott ML, Lippe B. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with parental age or clinical phenotype. *Am J Hum Genet.* avr 1991;48(4):682.
56. Skuse DH, James RS, Bishop DVM, Coppin B, Dalton P, Aamodt-Leeper G, et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature.* 12 juin 1997;387(6634):705-708.

57. Loesch DZ, Bui QM, Kelso W, Huggins RM, Slater H, Warne G, et al. Effect of Turner's syndrome and X-linked imprinting on cognitive status: analysis based on pedigree data. *Brain Dev.* oct 2005;27(7):494-503.
58. Collett-Solberg PF, Gallicchio CT, Coelho SC da S, Siqueira RA, Alves ST de F, Guimarães MM. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8):550-8.
59. Cockwell A, MacKenzie M, Youings S, Jacobs P. A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. *J Med Genet.* 3 janv 1991;28(3):151-155.
60. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Hojbjerg Gravholt C. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 25 juill 2006;91(10):3897-3902.
61. <http://www.agence-biomedecine.fr/DPN>.
62. Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR, et al. Turner syndrome: Evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A.* 15 août 2004;129A(1):16-20.
63. Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment Bias in Turner Syndrome: New Insights From Girls Who Were Diagnosed Incidentally in Prenatal Life. *Pediatrics.* 9 janv 2004;114(3):640-644.
64. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *J Pediatr.* oct 2000;137(4):455-459.
65. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis.* 11 mai 2010;5(1):8.
66. Sybert VP. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. *J Med Genet.* 1 mars 2002;39(3):217-220.
67. Massa G. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child.* 1 mars 2005;90(3):267-268.
68. Nazarenko SA, Timoshevsky VA, Sukhanova NN. High frequency of tissue-specific mosaicism in Turner syndrome patients. *Clin Genet.* 1999;56(1):59-65.
69. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ.* 6 janv 1996;312(7022):16-21.
70. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *J Pediatr.* oct 2000;137(4):455-459.
71. The 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.* 15 mars 2005;90(6):3360-3366.

72. Massa G. Late or Delayed Induced or Spontaneous Puberty in Girls with Turner Syndrome Treated with Growth Hormone Does Not Affect Final Height. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2003;88(9):4168-4174.
73. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1810-3.
74. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril.* juin 2011;95(7):2251-2256.
75. Hagman A, Loft A, Wennerholm U-B, Pinborg A, Bergh C, Aittomaki K, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod.* 27 mars 2013;28(6):1598-1609.
76. Gonzalez L, Witchel SF. The patient with Turner syndrome: puberty and medical management concerns. *Fertil Steril.* oct 2012;98(4):780-786.
77. Gøtzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sørensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child.* nov 1994;71(5):433.
78. Loscalzo ML. Turner Syndrome. *Pediatr Rev.* 7 janv 2008;29(7):219-227.
79. Carvalho AB, Guerra Júnior G, Baptista MTM, Faria APM de, Marini SHV de L, Guerra ATM. Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. *Rev Assoc Médica Bras.* 2010;56(6):655-659.
80. El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlsson A, et al. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 mars 2008;68(3):485-490.
81. Zenaty D, Laurent M, Carel JC, Léger J. Le syndrome de Turner : quoi de neuf dans la prise en charge ? *Arch Pédiatrie.* déc 2011;18(12):1338-1342.

ANNEXE

ÉVOLUTION STATURALE DANS LE SYNDROME DE TURNER



VU

NANCY, le **11 septembre 2013**
Le Président de Thèse

NANCY, le **11 septembre 2013**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur B. LEHEUP

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6586

NANCY, le 16/09/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Par délégation

Monsieur M. DELIGNON

RESUME DE LA THESE

Introduction : Le syndrome de Turner est caractérisé par la présence d'un chromosome X et l'absence partielle ou complète du deuxième gonosome (X ou Y). Cette aneuploïdie est responsable d'un tableau clinique de sévérité variable pouvant associer un retard de croissance intra-utérin et/ou post-natal, des signes dysmorphiques, un lymphoedème congénital, une dysgénésie gonadique, et des atteintes ORL, viscérales ou métaboliques.

Objectifs : L'objectif principal de ce travail est de décrire l'évolution de l'âge au diagnostic de ce syndrome chez les jeunes filles suivies à Nancy depuis 1969, date à laquelle les données ont commencé à être enregistrées. Nous avons également réalisé une description phénotypique et génotypique de ces patientes et recherché une éventuelle évolution de cette description au cours du temps. Nous avons enfin étudié les corrélations entre le phénotype et les différentes formules caryotypiques.

Méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle descriptive d'une série de cas, monocentrique. L'ensemble des sujets féminins pris en charge depuis 1969 à la consultation de génétique de l'hôpital d'enfants ou de la maternité régionale pour un syndrome de Turner prouvé en cytogénétique et pour lesquels nous disposons de la date de diagnostic et de la formule caryotypique ont été inclus. L'effectif total est de 174 patientes.

Résultats : L'âge médian au diagnostic dans notre série est de 8 (0-33) ans. 10,3 % des patientes ont été diagnostiquées en période anténatale. 24,1 % ont été diagnostiquées avant 6 mois, 29,9 % entre 1 an et 11 ans et 35,6% au-delà de 11 ans. Il existe une corrélation inverse statistiquement significative entre l'âge au diagnostic et le temps depuis 1985 ($p=0.0290$). La médiane d'âge au diagnostic a diminué jusqu'en 2000 puis a ré-augmenté (2,5 ans entre 2000 et 2004 versus 8,3 ans entre 2005 et 2012). 48,9 % des patientes ont une formule 45,X homogène mais la proportion des monosomies X diminue de manière significative au cours du temps ($p=0.016$). 45 % des patientes avaient un retard de croissance intra-utérin, 75 % ont bénéficié d'un traitement par hormone de croissance. 25,5 % des sujets renseignés ont eu une puberté spontanée, 30,1 % ont une cardiopathie et 23,4 % une uropathie. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre phénotype et formule caryotypique.

Discussion : Dans cette première étude française de l'évolution de l'âge au diagnostic du syndrome de Turner, nous avons mis en évidence une diminution significative de celui-ci au cours du temps. La tendance à l'augmentation de l'âge médian au diagnostic depuis 2000 est, selon nous, liée à l'augmentation récente des diagnostics prénataux et des interruptions consenties de grossesse qui en résulte. C'est ainsi que la proportion postnatale des formules 45, X, responsables de la plupart des signes d'appel échographiques, a tendance à diminuer. Les différents résultats descriptifs de notre population correspondent aux données de la littérature, de même que l'évolution de la proportion des différentes formules de caryotype.

Conclusion : Nous avons montré la variabilité de ce syndrome et l'évolution de sa présentation depuis 43 ans, en particulier de l'âge au diagnostic. Une sensibilisation plus importante des différents spécialistes concernés permettra de renforcer encore ce phénomène.

Turner syndrome

Analysis of changes in the age at diagnosis and phenotypic and genotypic description of 174 patients
Experience of the reference center of Nancy

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2013

MOTS CLEFS: Syndrome de Turner, Age au diagnostic, Corrélation génotype-phénotype

UNIVERSITE DE LORRAINE – Faculté de Médecine de Nancy – 9, avenue de la forêt de Haye –
54505 VANDOEUVRE DES NANCY Cedex