

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de biologie animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** Génétique moléculaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Etude statistique et cytogénétique du syndrome de Turner  
dans la région de Constantine**

---

**Présenté par :** Aiachi Roukaya

**Le 20/06/2022**

Bousbia Sana

Chekhmoume Asma

**Jury d'évaluation :**

**Encadreur :** BECHKRISakina (MCA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Coencadreur :** NINI Anissa (Chercheur – Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt)

**Examineur 1 :** CHAOUI Naoual (Prof - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 2 :** DAOUY Zineb (MCB - Université Mostafa Ben Boulaid, Batna 2).

**Année universitaire 2021– 2022**

## Remerciements

*Nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre gratitude.*

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Mme. BECHKRI Sakina**, nous la remercions pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience et sa disponibilité durant la préparation de ce mémoire.*

*Nos remerciements s'adressent également à **Mme. NINI Anissa** pour son aide pratique, son soutien moral et ses encouragements.*

*Nous tenons aussi à remercier nos professeurs de la spécialité génétique pour la qualité d'enseignement qu'ils nous ont prodigué au cours de ces cinq années passées à l'université Frères Mentouri Constantine 1.*

*Nous adressons également nos remerciements à **Dr. Boumaza et Dr. Benhassine** médecins au service de pédiatrie B au CHU de Constantine pour leur aide, de nous avoir reçues, et de nous avoir facilité le travail.*

*Nous remercions également **Prof. Nouri**, médecin chef du service d'oncologie au CHU de Constantine, pour son accueil, ses conseils et son aide.*

*À tous, nous présentons nos remerciements, notre respect et notre gratitude.*

# *Dédicace*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect,  
la reconnaissance. Aussi, c'est tout simplement que : Je dédie ce  
modeste travail à...*

*À la personne qui est toujours avec moi, mon très cher père qui a  
sacrifié ses jours et ses nuits pour mon éducation et mon bien être, et  
pour tout ce qu'il a fait pour moi.*

*Merci d'avoir été toujours là pour moi*

*À ma très chère et douce maman, qui est toujours près de moi,  
m'encourage, me conseille, me soutient et qui n'a jamais cessé de  
prier pour moi. Aucun mot ne peut exprimer ce que tu mérites pour  
tous les sacrifices que tu as fait depuis ma naissance à ce jour. Merci  
maman, que Dieu te garde et te protège.*

*À mes chers frères Oussama, Rida et mes chères sœurs Maroua,  
Kenza, Wafa,*

*je les remercie pour leur aide et leur soutien.*

*A toute ma famille ,mon petit univers*

*Ames chers trinôme et toutes mes chères amies*

*Merci pour le bonheur, la joie et la bonne humeur Merci pour l aide  
apportée et le soutien.*

*Chekhmoume Asma*

# *Dédicace*

*D'un profond amour et d'une immense gratitude je dédie ce travail à  
A les deux personnes qui me sont les plus chères, à **mes parents** pour  
leur amour, leur patience et encouragement qu'ils m'ont offert durant  
toute ma vie, ils m'ont transmis leur talent pour aider les autres  
personnes et de prendre soin de chacun d'eux; Qu'Allah le tout  
puissant me les garde.*

*A **mon mari** qui m'a aidé durant tout mon travail.*

*A **mes petits oiseaux**.*

*A **mes chers frères et mes chères sœurs** que j'aime beaucoup.*

*A toute ma précieuse famille.*

*A vous **mes chers trinôme**.*

*A **tous mes amis** et à toute personne qui m'a aidé de près ou de loin  
merci*

*Aïachi Roukaya*

# *Dédicace*

C'est avec une profonde gratitude et des mots sincères, que je dédie ce modeste travail de fin d'études à mes chers parents:

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : ma très chère mère *Khadra*.

A mon très cher père *Boukhemis*, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A ma belle sœur *Siham* et mon adorable petite sœur *Wissal*. Puisse Dieu vous donner santé, bonheur, courage et surtout réussite.

A tous les membres de ma famille petits et grands.

A la mémoire de mes grands-parents et mon jumeau *Saifelislem*

A celle qui est devenue une amie proche, la spéciale "*Anissa*"

A tous mes amies *Imene, Asma, Naziha, Emma, Nassima, Ranya, Chaima Bouchra, Jiji, Sabrina, Aya, Khouloud, Zakia, Merim, Saida, Faten*. Puisse Dieu conserver notre amitié.

Sans oublier mon binômes *Asma* et *Roukaya* pour leur soutien moral, leur patience et leur compréhension tout au long de ce travail.

Je dédie ce travail à tous ceux qui ont eu et qui ont confiance en moi, tous ceux qui ont participé à ma réussite.

*BOUSBIA SANA*

## Sommaire

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	
<b>Premier chapitre : Syndrome de Turner</b>	<b>01</b>
I.Historique .....	
II.Présentation .....	03
III. Diagnostic .....	03
IV. Phénotypes cliniques .....	04
IV.1. Le retard statural .....	05
IV.2. Infantilisme sexuel .....	05
IV.3. Dysmorphies .....	06
IV.4. Malformations congénitales.....	07
IV.5. Malformations rénales .....	09
IV.6. Pathologies associées au syndrome de Turner .....	10
V. Génétique du syndrome de Turner.....	10
V.1. Empreinte parentale .....	11
V.2. Mode de transmission .....	13
V.3. Épigénétique .....	13
VI. Prise en charge et traitement .....	13
VI.1. Traitement par hormone de croissance .....	16
VI.2. Traitement par œstrogènes.....	17
VI.3. Traitement de l'infertilité .....	17
VI.4. Traitement des maladies associée au syndrome de Turner.....	18
VI.4.1. Thyroïde .....	18
VI.4.2. Tolérance glucidique et diabète.....	18
VI.4.3. Maladie coeliaque.....	18
VI.4.4. Surveillance et prise en charge des manifestations cardio-vasculaires.....	19

VI.4.5. Surveillance et prise en charge ORL .....	19
VI.4.6. Surveillance et prise en charge néphrologique.....	20
VI.4.7. Surveillance et prise en charge orthopédique.....	20
VI.4.8. Surveillance et prise en charge ophtalmologique.....	20
VI.4.9. Surveillance et prise en charge hépato-digestive.....	21
VI.4.10. Surveillance du risque de la présence de Tumeur .....	21
VI.4.11. Prise en charge psychoaffective.....	21
VII. Analyses complémentaires .....	22
VII.1. La biologie.....	22
VII.2. L'échographie .....	22
VII.3. La cœlioscopie.....	22
VIII. Conseil génétique .....	23
<b>Deuxième partie: Epidémiologie</b>	
I. Champs d'application.....	
II.1. L'épidémiologie de population (classique) .....	25
II.2. L'épidémiologie clinique.....	25
II. Branches de l'épidémiologie .....	25
III.1.Épidémiologie descriptive .....	25
III.2. Épidémiologie analytique .....	25
III.3. Epidémiologie évaluative.....	25
IV .Epidémiologie du syndrome de Turner .....	26
<b>Troisième chapitre : Cytogénétique</b>	
I. Présentation .....	
II. Différentes classes des études cytogénétiques.....	29
II.1. Cytogénétique conventionnelle ou classique .....	29
II.2. Cytogénétique moléculaire .....	29
II.3. Cytogénomique .....	29
III. Le caryotype.....	29
III.1. Le caryotype humain normal .....	29
IV. Cytogénétique du syndrome de Turner .....	29
IV.1. Les anomalies de nombre ou la non-disjonction chromosomique .....	30
IV.2. Les anomalies de structure ou la perte partielle d'un chromosome X .....	30
<b>Deuxième partie : Matériel et méthodes</b>	
	32

I.Lieu et durée de l'étude.....	
II. Etude épidémiologique.....	34
III. Etude cytogénétique .....	34
III.1. Préparation des chromosomes métaphasiques.....	34
III.1.1. Culture des cellules.....	35
III.1.2.Préparation des solutions et réactifs .....	35
III.1.3. Dénaturation aux sels d'EARLE.....	35
III.1.4. Coloration au GIEMSA.....	36
III.1.5. Observations : le caryotype.....	36
<b>Troisième partie :Résultats et discussion</b>	<b>36</b>
Résultats.....	
I. Age de consultation .....	38
II .Motif de consultation .....	38
III. Les antécédents .....	38
IV. Les signescliniques .....	39
IV.1. La taille .....	39
IV.2. Syndromes dysmorphiques .....	39
IV.3. Signes pubertaires .....	40
IV.4. Rendement scolaire .....	40
V. Analyses complémentaires .....	40
V.1. Dosages hormonaux .....	40
V.2. Bilan standard .....	40
V.3. Bilan radiologique .....	40
VI. Les pathologies associées au syndrome de Turne.....	41
VII .Traitement .....	41
VIII. Le caryotype .....	42
Discussion.....	42
<b>I.    Epidémiologie .....</b>	<b>46</b>
I.1.Age de consultation .....	46
I.2. Motif de consultation .....	46
I.3. Les signes cliniques.....	46
II. Le caryotype.....	46
Conclusions et perspectives .....	48



Références bibliographiques .....	51
Annexes	53
Résumés	

## Liste des abréviations

ST : Syndrome de Turner

DS : Déviation Standard

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérine

ECG : Electrocardiogramme

GH : Growth Hormone (hormone de croissance)

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

HTA : Hypertension Artérielle

FISH : Hybridation *In Situ* par Fluorescence

IOP : Insuffisance Ovarienne Précoce

FSH : Follicule Stimulatin gHormone

TSH : Thyroïde Stimulating Hormone

T4 : Thyroxin

HbA1C : Hémoglobine glyquée

FIV : fécondation *in vitro*

ORL: oto-rhino-laryngologie

DMO :densité minérale osseuse

HGPO : hyper Glycémie orale provoquée

TPO : ThyroPérOxydase

OMS : Organisation mondiale de la santé

PA : potentiel de repos

QT :La durée de la systole électrique du cœur

PMI :protection maternelle et infantile

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Exemples des dysmorphies dans le ST.....	07
<b>Figure 2</b> : (a) Lymphœdème des mains avec petits ongles concaves.....	08
(b) Lymphœdème de la jambe droite chez une fille Turnérienne	
<b>Figure 3</b> : Anomalies radiologiques dans le syndrome de Turner.....	09
<b>Figure 4</b> : Rein en fer à cheval .....	10
<b>Figure 5</b> :(a) les différents gènes du chromosome X.....	12
(b) les différentes région du chromosome X.	
<b>Figure 6</b> :Caryotype normal d'une femme et d'un homme.....	30
<b>Figure 7</b> : Exemple d'anomalie de division lors de la méiose.....	31
<b>Figure 8</b> :Caryotype typique d'une fille Turnérienne.....	31
<b>Figure 9</b> :Exemple d'anomalie de division lors de la première mitose.....	32
<b>Figure 10</b> : Histogramme de la répartition des patientes selon l'âge de consultation.....	38
<b>Figure 11</b> : Histogramme de la répartition des patientes selon l'âge de consultation.....	38
<b>Figure 12</b> : Histogramme de la répartition des patientes en fonction de la sévérité du retard statural.....	39
<b>Figure 13</b> :Métaphase totale d'une patiente (46,XX Normal).....	43
<b>Figure 14</b> : Caryotype d'une patiente (46, XX normal).....	43
<b>Figure 15</b> : Métaphase totale d'une patiente (45, X).....	44
<b>Figure 16</b> : Caryotype d'une patiente (45, X).....	45

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Les signes d'alerte évoquant un syndrome de Turner en fonction de la période de la vie .....	05
<b>Tableau 2 :</b> Classification des chromosomes humains selon leur taille et leur indice centromérique.....	30
<b>Tableau 3 :</b> Sévérité du retard statural chez les patientes turnériennes.....	39
<b>Tableau 4 :</b> Répartition des patientes turnériennes en fonction des syndrome dysmorphiques.....	40
<b>Tableau 5 :</b> Pathologie associées chez les patientes turnérienne.....	41
<b>Tableau 6 :</b> Résultats de caryotype.....	45



# **Introduction**

## Introduction

Le ST est une affection chromosomique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, qui survient chez environ 1 fille sur 2500. Environ la moitié des patientes présentent une monosomie X (45, X), et le reste des patientes présente des caryotypes de type mosaïque (45,X /46,XX) ou des dérivés structuraux comprenant des isochromosomes, des anneaux ou des délétions(Sybert & McCauley, 2004).

Cliniquement, la variabilité du phénotype est importante. Dans la forme la plus caricaturale, il existe une petite taille, une insuffisance ovarienne prématurée et divers syndromes malformatifs (squelettiques, rénaux, cardiaques, syndromes dysmorphiques et autres ...). La diversité des organes potentiellement atteints dans ce syndrome implique une prise en charge multidisciplinaire. L'évolution des outils diagnostiques a considérablement modifié le mode de découverte et l'épidémiologie de cette affection (Gravholt *et al.*, 2017).

Afin de diagnostiquer les filles atteintes du Syndrome de Turner, des analyses cytogénétiques doivent être effectuées, dont la plus importante est le caryotype, qui est un arrangement des chromosomes d'une cellule spécifique d'un individu ou d'une espèce ce qui permet de donner une image claire des chromosomes afin de vérifier qu'ils sont normaux ou non.

Ce travail s'inscrit dans ce contexte et a comme principaux objectifs de réaliser une étude épidémiologique, à partir de dossiers de malades atteintes du syndrome de Turner et une étude cytogénétique sur le caryotype de ces malades diagnostiquées au CHU de Constantine. Le travail pratique a été réalisé au laboratoire de cytogénétique du Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt).

Le présent mémoire est structuré comme suit :

- Une revue de la littérature qui met en relief les principaux mots clés de la thématique
- Une partie pratique qui présente la méthodologie adoptée, les résultats obtenus et leurs discussions.
- Une conclusion.

# **Première partie : Revue de la littérature**



## Premier chapitre : Syndrome de Turner

---

### I. Historique

En 1938 : Henry Hubert Turner décrit un syndrome chez sept patients de sexe féminin présentant une aménorrhée primaire, un impubérisme, une petite taille associée à de multiples malformations comme un cou élargi et des *cubitus valgus* ; il s'agit d'une ouverture de l'angle formé par le bras (Pienkowki & Tauber, 2009).

En 1942 : Varney et al. insistent sur «la constante du retard statural dans ce syndrome», écartant l'hypothèse d'une insuffisance hypophysaire (insuffisance ovarienne primitive) grâce à la mise en point du dosage des gonadotrophines hypophysaires et mettent en évidence des taux élevés de ces gonadotrophines dans les urines (Pienkowki & Tauber, 2009).

En 1954 : Polania rapporte l'absence de la chromatine nucléaire dans les cellules de la muqueuse jugale des femmes Turnériennes. À l'époque, on conclut de façon peu hâtive que ces Turnériennes sont génétiquement mâles (Grumbach *et al.*, 1955).

En 1956 : Tijo et Levan, ont découvert le caryotype humain à 46 chromosomes (Tijo & Levan, 1956).

En 1959 : Ford et al. ont montré que les femmes Turnériennes n'ont que 45 chromosomes, il manque un chromosome X. Par la suite, l'analyse de caryotype a mis en évidence, chez les patientes suivies par Ulrich, la même monosomie X, puis la présence de mosaïques variées comportant parfois un chromosome Y ou l'absence d'une partie du chromosome X (Ford *et al.*, 1959).

### II. Présentation

Le syndrome de Turner est une maladie chromosomique qui affecte uniquement le sexe féminin. Elle est liée à l'absence totale ou partielle de chromosome X. Dans environ 50% des cas, toutes les cellules sont concernées par cette absence de chromosome X ; dans ce cas le caryotype est dit 45,X. Dans d'autres cas, il s'agit de structure en mosaïque avec à la fois des cellules à 45 chromosomes et des cellules normales à 46 chromosomes ; le caryotype est dit 45,X / 46,XX. Le reste étant dû à d'autres anomalies telles que des délétions ou r(Xq).

Les femmes atteintes de cette maladie ont tendance à être plus petites que la moyenne et caractérisées par un hypogonadisme hyper-gonadotrope, et sont généralement incapables de concevoir un enfant (infertile) en raison d'une absence de fonction ovarienne. D'autres caractéristiques du ST peuvent inclure une peau supplémentaire sur le cou (cou palmé), des

poches ou un gonflement (lymphœdème) des mains et des pieds, des anomalies du squelette, des malformations cardiaques et des problèmes rénaux. Des retards de développement, des troubles d'apprentissage et des problèmes de comportement sont également possibles, bien que ces caractéristiques varient selon les femmes concernées (Sybert & McCauley, 2004).

### III. Diagnostic

- **En période anténatale :**Le diagnostic du ST peut être effectué grâce à des anomalies échographiques dépistées dès les 11 et 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Il s'agit d'une structure liquidienne cloisonnée unie ou bilatérale de la région cervico-occipitale correspondant à des sacs jugulaires qui n'arrivent pas à se vider correctement dans la circulation ; c'est donc une anomalie lymphatique à l'origine du *hygromacolli* qui oriente vers une anomalie chromosomique (Mazzantil *et al.*, 1994 ; Blum & Kambich, 1997 ; Brossin, 1998).

Le diagnostic peut être fait aussi lors d'une amniocentèse en raison de l'âge maternel ou en présence d'un marqueur sérique maternel associé à des anomalies échographiques comme les anomalies cardiovasculaires (Morichon & Delvalez, 2002). L'amniocentèse permet le dépistage par un prélèvement trans-abdominal écho guidé du liquide amniotique entre les 12<sup>ème</sup>-et 17<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhée, qui permet d'établir un caryotype sur les amniocytes (Eisenberg & Wapner, 2002). Cependant, le diagnostic anténatal reste encore à développer dans notre pays.

- **Nouveau-né, nourrisson, enfant de sexe féminin :**Le ST doit être suspecté chez les filles en présence d'un lymphoedème des extrémités (œdème des mains et des pieds), aussi des naevi cutanés, une basse implantation des cheveux avec distension de la peau du cou, siège de multiples replis horizontaux (Auda *et al.*, 2004 ; Loweston *et al.*, 2004). L'axe de la nuque est souvent discret avec une simple laxité de la peau, il se transforme en *pterygiumcolli* (Ven Der Putte, 1997). Ainsi, tous les retards de croissance ou la petite taille sans cause évidente doit bénéficier d'un caryotype pour éliminer le ST.

- **Adolescente et adulte :**Le ST suspecté chez toutes les filles avec un aménorrhée primaire ou secondaire qu'on associe à une petite taille ou un impubérisme avec hypogonadisme hyper-gonadotrophique (Pasquino *et al.*, 1997 ; Voinot, 2003).Le syndrome de Turner est évoqué lors d'un bilan d'hypofertilité, ou de fausses couches spontanées ou pour une ménopause précoce avec élévation des gonadotrophines sériques.

En résumé, Le ST peut être évoqué à différents moments de la vie de la patiente du fait de la présence de certains signes qui seront différents en fonction de l'âge (Tableau1).

**Tableau 1 : Les signes d'alerte évoquant un syndrome de Turner en fonction de la période de la vie (Serrano et Courtilot, 2015)**

Période de la vie	Signes d'alerte
<b>Anténatal (échographie)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuque épaisse (augmentation de la clarté nucale)</li> <li>• Hygroma kystique</li> <li>• Anasarque (œdème généralisé)</li> <li>• RCIU(Retard de croissance utérine)</li> <li>• Malformations rénales et cardiaques</li> <li>• Brachycéphalie</li> <li>• Une anomalie du volume du liquide amniotique (poly- ou oligohydramnios)</li> </ul>
<b>Naissance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Œdème du dos des mains et des pieds</li> <li>• Excès de peau au niveau de la nuque</li> <li>• Anomalies morphologiques typiques</li> <li>• Anomalies cardiaques</li> </ul>
<b>Enfance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retard de croissance supérieur à 2 DS (cassure de la courbe)</li> <li>• Otites fréquentes</li> <li>• Découverte d'une coarctation de l'aorte</li> </ul>
<b>Adolescence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retard de croissance</li> <li>• Retard ou stagnation pubertaire</li> <li>• Aménorrhée primaire ou secondaire</li> <li>• Elévation du taux de FSH et LH</li> </ul>
<b>Adulte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idem adolescence + stérilité</li> </ul>

#### **IV. Phénotypes cliniques**

L'expression du ST est très diversifiée tant sur les symptômes présents que sur leur sévérité. Généralement, une même patiente ne présente pas la totalité des caractéristiques cliniques.

##### **IV.1. Le retard statural**

Le retard statural est l'une des manifestations les plus fréquemment rencontrées dans le ST. Il est présent chez 95% des patientes Turnériennes, qui débute pendant la vie intra-utérine (RCIU) et se poursuit pendant l'enfance avec une taille moyenne inférieure de 2DS, puis il s'aggrave à l'adolescence en raison de l'absence de PIC de croissance pubertaire (Cabrol, 2007). Cette réduction de la taille est due à une haplo-insuffisance du gène SHOX située dans la région pseudo-autosomale (PAR1) du chromosome X ou Y (Rao *et al.*, 1997).

Le gène SHOX intervenant dans la régulation de la différenciation et la multiplication des chondrocytes responsables de l'allongement des os. Dans le ST, ce gène ne se présente pas en double exemplaire, il y aura une haplo-insuffisance, c'est-à-dire la taille des os sera réduite par une fusion prématurée des cartilages de croissance (Oliveira & Alves, 2011).

#### **IV.2. Infantilisme sexuel**

Chez un fœtus à caryotype normal, le nombre des cellules germinales est d'environ sept millions à la 5<sup>ème</sup> semaine de gestation, puis il diminue progressivement jusqu'à la ménopause. Dans le ST, les ovaires se développent normalement jusqu'au 3<sup>ème</sup> mois de la vie intra-utérine suite à l'absence des gènes de maintenance ovarienne, l'apoptose prématurée débute et le nombre de follicules est réduit (Rosebfield, 1990).

Les filles atteintes de ST présentent souvent une puberté retardée ou absente en raison d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) (Woelfle *et al.*, sd ), qui conduit à la triade aménorrhée, et déficit en estrogènes et deux dosages de FSH supérieure à 25UI/L, chez les femmes de moins de 40 ans (Webber *et al.*, 2016).

L'insuffisance ovarienne s'installe durant les premiers mois de la vie dans le cas de monosomie X, et plus tardivement en cas des mosaïques ou autres anomalies du chromosome X, environ 5% des monosomies et 10 à 50% des autres anomalies de l'X ainsi que 75% des mosaïques ont une puberté spontanée.

La plupart des femmes Turnériennes souffrent d'une infertilité, tandis que l'on trouve la minorité (1 à 2%) maintiennent une fonction ovarienne suffisante pour être fertiles essentiellement chez les femmes porteuses d'une mosaïque ou d'une délétion distale de l'X, l'avortement spontané est alors fréquent et il existe un risque d'anomalies chromosomiques et des malformations congénitales.

Chez les filles Turnériennes avec un caryotype 45, X/46, XY, il y a un risque de 7 à 30% de développer un gonadoblastome (Turner bénin de l'ovaire) (Cabrol, 2007), du au gène GBY qui est localisé à proximité du centromère du chromosome Y. Cette tumeur aurait un risque d'apparition qui augmente avec l'âge (Serrano & Courtillat, 2015). Par conséquent, une ovariectomie est proposée à ces patientes (Gravholt *et al.*, 1998).

### IV.3. Dymorphies

- **Le visage** :visage probablement triangulaire avec des fentes palpébrales, dents mal implantées, hypoplasie du musculaire inférieur rétrognathisme, décollées mal ourlées, basse implantation des oreilles. Ces anomalies peuvent être causées par l'obstruction des canaux lymphatiques fœtaux et la dysplasie osseuse (Briard & MorichonDelvallez, 2006).
- **Le cou** : généralement court par l'hypoplasie des vertèbres cervicales et un repli cutané étendu de la région mastoïdienne à la région acromiale, appelé *pterygium colli* ou cou palmé, basse implantation des cheveux sur la nuque (Briard & MorichonDelvallez, 2006).
- **Le thorax** :généralement bombé, avec des mamelons implantés sur les bords externes et distanciés l'un de l'autre (Lamli & Smith, 1963)
- **Les naevi pigmentaires** :localisés au niveau du visage, de l'avant-bras, thorax, chez 60-70% des cas, importants au diagnostic du ST (Auda *et al.*, 2004 ; Loweston *et al.*, 2004).

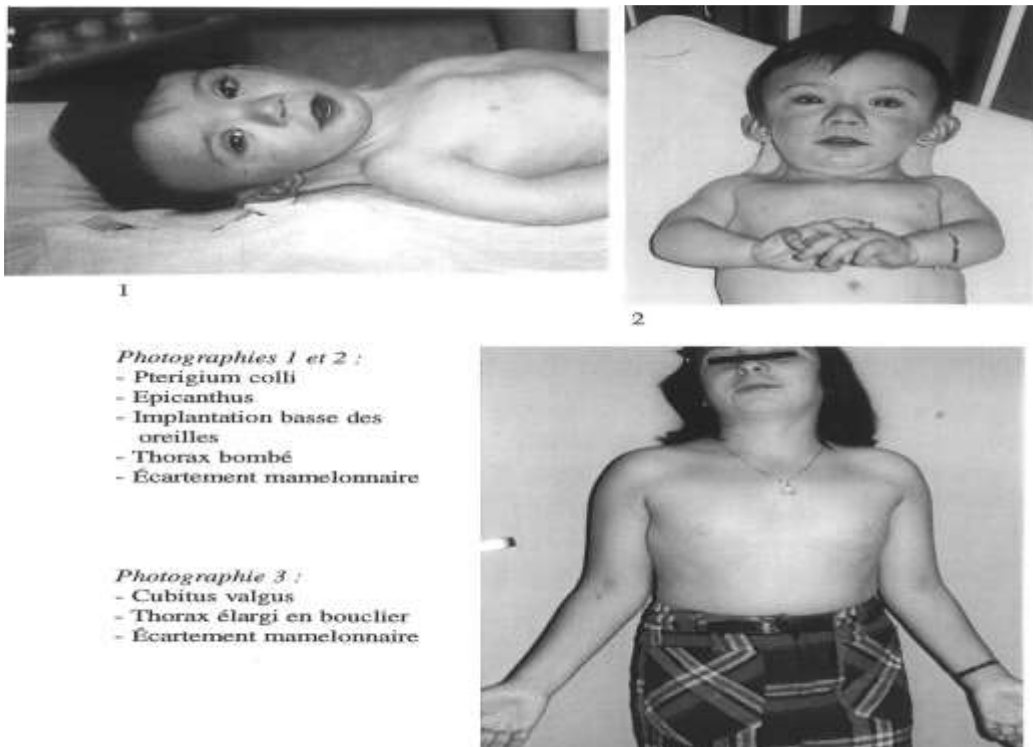


Figure 1 : Exemples des dymorphies dans le ST (Fleuraud, 1997)

- **Les ongles hypoplasiques** et exagérément convexes avec tendance aux cicatrices chéloïdes (Auda *et al.*, 2004 ; Loweston *et al.*, 2004).

- Le lymphoedème congénital, qui résulte d'une anomalie de formation des connexions entre le système lymphatique et veineux



(a)

(b)

**Figure 2 : (a) Lymphoedème des mains avec petits ongles concaves (b) Lymphoedème de la jambe droite chez une fille Turnérienne (Essabouni, 2015)**

- **Les yeux :** les femmes Turnériennes présentent d'avantage de pathologies ophtalmologiques, elles souffrent d'amblyopie, de strabisme, de ptosis, de troubles de la vision, de cataracte congénitale, de décollement de la rétine, d'œdème papillaire (Morimoto *et al.*, 2006 ; Seanger *et al.*, 2006).
- **Les oreilles :** l'otite moyenne aigue est fréquente chez les femmes Turnériennes qui peut aboutir à une mastoïdite et un cholé stéatome à cause du retard de croissance de l'os temporal et l'altération de la position de la trompe d'eustache (Morimoto *et al.*, 2006 ; Seanger *et al.*, 2006).
- **Main et poignet :** Signe de ALCHIBALD ; la brièveté du 4<sup>ème</sup> métacarpien et l'ovalisation du carpe. Signe de MADELEG ; l'extrémité du radius un peu trop oblique en bas et en dehors (Sculeratin *et al.*, 1997 ; Ogata *et al.*, 2001).



**Figure 3 : Anomalies radiologiques dans le syndrome de Turner.**

**a. Quatrième Métacarpe court**

**b. Ascension de la styloïde radiale**

**c. Fermeture de l'angle Carpien ( $< 120^\circ$ ), pincement interne grillagé de la Trame osseuse. (Sylvie, 2006).**

- **Les genoux :** Le plateau tibial abaissé oblique en bas et en dedans ; cette dysmorphie s'accompagne d'une hypertrophie du condyle fémoral en regard et parfois une déformation de l'enclume de l'extrémité supérieure et interne du péroné (Sculeratin *et al.*, 1997 ; Ogata *et al.*, 2001).

#### **IV.4. Malformations congénitales**

- **Cardio-vasculaires :** les pathologies cardio-vasculaires ont été décrites chez 23 à 40% des patients surtout dans les cas de monosomies 45,X.
- La bicuspidie est plus fréquente dans le ST, qui peut se compliquer d'une insuffisance ou d'un rétrécissement aortique.
- La coarctation de l'aorte qui aboutit à une dissection aortique, une insuffisance cardiaque congestive et une HTA persistante (Serrano & Courtillot, 2016)
- Le prolapsus mitral / L'insuffisance aortique / Le rétrécissement aortique (Cabrol, 2007).

Il existe une corrélation entre la présence d'un *ptérygiumcolliet* la présence d'anomalies cardiaques, notamment la coarctation de l'aorte et la bicuspidie aortique, cela peut être dû à l'haplo-insuffisance d'un gène présent sur le chromosome X ou la distension des sacs lymphatiques jugulaires (Loscalzo *et al.*, 2005). Le risque d'HTA dans le syndrome de Turner pendant l'adolescence est augmenté de 3fois que dans la population générale qui touche environ 50% des patients.

#### IV.5. Malformations rénales

Les malformations congénitales du système rénal urinaire sont présentes chez la moitié des Turnériennes. En général, les deux reins sont fusionnés dans leur partie inférieure, donnant un rein en fer à cheval. On peut trouver également des ectopies, des mal rotations ou des hypoplasies rénales, des malformations des uretères et des vaisseaux à l'origine d'hyper-tension artérielle et d'hydronéphroses.

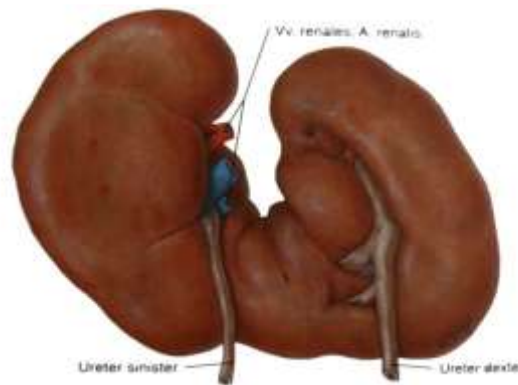


Figure 4 : Rein en fer à cheval (Sobotta *et al.*, 2007)

#### IV.6. Pathologies associées au syndrome de Turner

- **Pathologies thyroïdiennes** : Les pathologies auto-immunes de la thyroïde sont plus fréquentes chez les Turnériennes, elles sont rapportées à un âge précoce (4ans), et augmentent avec l'âge (Lividas *et al.*, 2005).
- **Diabète** : C'est la maladie la plus fréquente dans le ST. Il apparaît chez les patients à une tolérance du glucose altérée, due à une sécrétion d'insuline inadaptée en réponse à une prise orale ou intra veineuse du glucose, tandis que la sensibilité à l'insuline est normale (Bakalov *et al.*, 2009)
- **Maladie cœliaque** : Dans une étude de Bonamico *et al.* (2002), il est rapporté une prévalence de 6,4% de la maladie cœliaque à l'âge de 7 à 38 ans
- **Maladies hépatiques** : La prévalence des maladies hépatiques dans le ST est augmentée à l'âge de plus de 35 ans, environ 80% auraient des anomalies de la fonction hépatique. Des biopsies hépatiques ont montré de nombreuses anomalies allant de l'infiltration de graisses à une fibrose hépatique souvent liée à des anomalies vasculaires (Milkkiewickz & Healthcote, 2004 ; Roulot *et al.*, 2004)
- **Cancérologie** : La présence du Y chez les femmes Turnériennes les rend plus susceptibles d'avoir des tumeurs gonadiques, gonadoblastomes, dysgerminomes. Une



gonadectomie prophylactique est recommandée chez les Turnériennes avec le Y détecté par PCR (Canto *et al.*, 2004).

- **Syndrome de Turner et pathologie psychiatrique :** Le ST est associé à des altérations du développement de plusieurs systèmes physiologiques incluant le cerveau (Lippe, 1991), qui jouent un rôle important dans plusieurs processeur cognitifs, comportement social, état affectif de la personne (phobie sociale et timidité).

## V. Génétique du syndrome de Turner

Le ST est le reflet de plusieurs types d'anomalies de nombre (monosomie 45, X ou mosaïque 45,X/46,XX) et de structure (isochromosome X, délétion) de chromosome X. Il résulte donc d'une haplo-insuffisance des gènes situés sur le chromosome X. La plupart de ces gènes sont inactivés pendant l'embryogénèse et donc fonctionnent de façon haploïde chez les fœtus à 45,X comme chez les fœtus à 46,XX, et ils ne sont pas impliqués directement dans le phénotype. Certains gènes exigent une expression biallélique sur les deux gonosomes ; c'est-à-dire que les deux copies sont nécessaires pour un phénotype normal. Environ 20% des gènes du chromosome X sont responsables de l'inactivation de l'un des deux chromosomes X (Yang *et al.*, 2011).

- Le gène le plus connu est le gène SHOX situé dans la région pseudo-autosomale du chromosome X ou Y. Ce gène est responsable de la perte de la partie distale du chromosome X qui entraîne un retard statural et des autres anomalies squelettiques du ST. Le gène SHOX n'est pas le seul gène dont l'haplo-insuffisance entraîne un retard statural, l'aneuploïdie elle-même peut en être la cause (Cabrol *et al.*, 1996).
- Il existe plusieurs gènes responsables de l'insuffisance ovarienne du ST, les gènes POF1 et POF2 situés sur le bras long et court, du chromosome X, et la délétion proximale du bras court Xp conduit à une ménopause précoce. Seule la perte de la partie distale du chromosome X est compatible avec une fonction ovarienne normale (Ogata *et al.*, 2001 ; Lachlan *et al.*, 2006).
- La présence d'un iso chromosome Xq augmente le risque des pathologies auto-immunes (Elsheikhet *et al.*, 2001).
- Il existe également un gène localisé dans la région Xp qui jouerait un rôle dans le développement des lymphœdèmes (Haverkamp, 2001)
- La délétion du gène SRY du bras court de chromosome Y, peut entraîner un phénotype typique du ST et on trouve environ 7 à 12% des syndromes de Turner avec

une mosaïque avec le chromosome Y (45,X/46,XY), les patients ayant cette forme mosaïque sont à un risque de gonadoblastome (Gravholt *et al.*, 2000).

- Il existe chez la femme une perte d'un des chromosomes X avec l'âge aboutissant à un pourcentage physiologique de mosaïque 45,X/46,XX. Il n'existe pas de seuil à l'échelle mondiale, il est actuellement admis que le diagnostic de syndrome de Turner n'est pas retenu chez les femmes de plus de 50 ans avec moins de 5% à 10% de mosaïcisme 45,X (Gravholt *et al.*, 2017)
- Enfin, l'inactivation du chromosome X par le gène XIST localisé au niveau du centre d'inactivation de l'X (XIC) sur la partie proximale du bras long, est exprimée uniquement par le X inactif (Brawn *et al.*, 1991). Ainsi, les anomalies de structure avec une délétion de XIST aboutissent à une absence d'inactivation de l'X. Ces gènes joueraient un rôle important dans le ST (Zinn *et al.*, 1993). Chez 75% environ des nouveau-nés 45,X, le chromosome X absent est celui d'origine paternelle (Mathur *et al.*, 1991), ce qui pourraient suggérer que l'anomalie présente au niveau des chromosomes sexuels résulte d'une erreur au cours de la méiose paternelle.

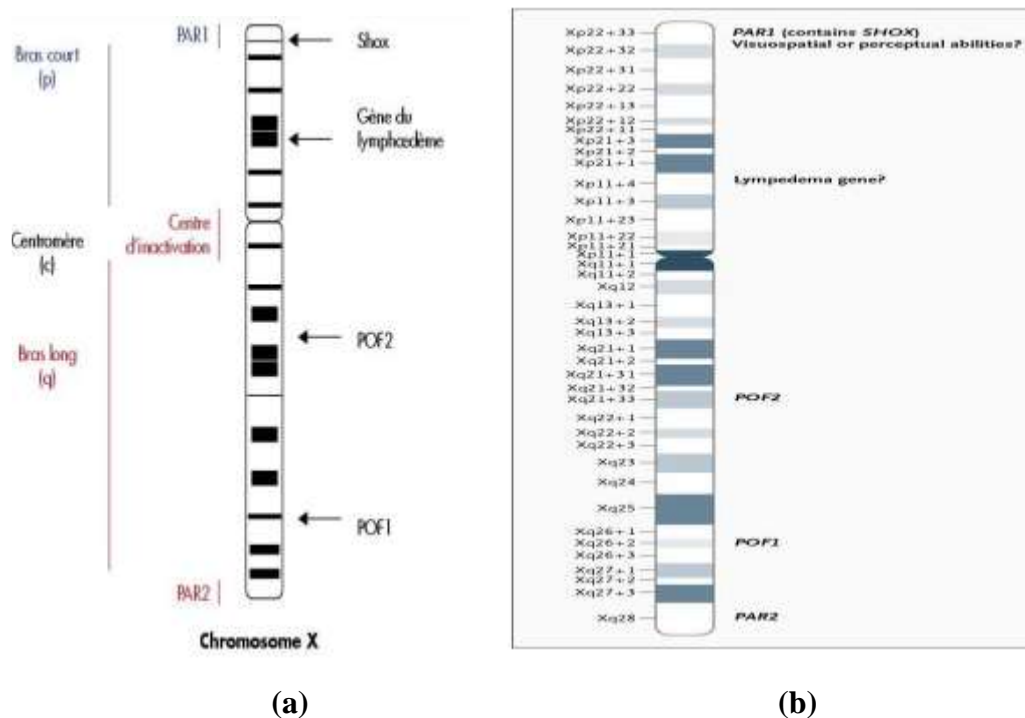


Figure 5 : (a) les différents gènes du chromosome X (Cabrol, 2007)  
 (b) les différentes régions du chromosome X (Sybert *et al.*, 2004).

### **V.1. Empreinte parentale**

Les différentes études sur l’empreinte paternelle montrent que tous les chromosomes X uniques sont le plus souvent d’origine maternelle (Mathur *et al.*, 1991).

Il n’existe pas de corrélation entre l’origine paternelle du chromosome X et le phénotype clinique concernant les mensurations de naissance, les anomalies cardiaques et rénales et le taux d’anticorps-anti hyoïdiens. Aussi, il n’ya pas de corrélation pour le degré du retard statural et des anomalies squelettiques (Ross *et al.*, 2001).

Il est en revanche rapporté que les patients dont le chromosome X normal est d’origine paternelle ont une meilleure adaptation sociale. Contrairement aux patients dont le chromosome X est d’origine maternelle (Skuse *et al.*, 1995). Ces dernières ont des capacités viso-spatiales et une mémoire de travail faible que la population générale notamment l’arythmique, ainsi que des difficultés de concentration et d’attention (Loesch *et al.*, 2005).

### **V.2. Mode de transmission**

La monosomie de l’X est le plus souvent accidentelle et n’est pas transmissible à la descendance, et sa réapparition lors d’une grossesse ultérieure est peu probable. Par contre, certaines anomalies de structure (délétions) peuvent être transmissibles. Dans ces cas, il est nécessaire de consulter dans un centre de génétique médicale pour une évaluation précise du risque (Orphanet, 2006).

### **V.3. Épigenétique**

Les mécanismes épigénétiques peuvent servir de lien potentiel pour expliquer les deux hypothèses concernant la mal ségrégation chromosomique (Zhong *et al.*, 2007). Par exemple, des altérations épigénétiques de l’hétérochromatine péri centromérique peuvent conduire à un remodelage de la conformation de la chromatine qui peut compromettre la capacité des chromosomes à s’aligner, à se fixer aux fibres du fuseau mitotique et/ou à se séparer (Allshire & Karpen 2008 ; Herrera *et al.*, 2008). Cette dernière hypothèse repose sur des analyses de cellules hypométhylées obtenues soit à partir de cellules traitées avec des inhibiteurs de l’ADN méthyl-transférase soit à partir de cellules de patients atteints du syndrome ICF porteurs de mutations du gène de l’ADN méthyltransférase 3b (DNMT3B). Ce gène code pour une ADN méthyltransférase dont on pense qu’elle fonctionne en méthylation de novo, plutôt qu’en méthylation d’entretien qui est une marque épigénétique. Ces analyses ont montré des retards de séparation des centromères conduisant à des aneuploïdies (Herrera *et al.*, 2008).

Ainsi, l'hypométhylation dans le chromosome entier (par exemple dans un chromosome X) pourrait provoquer une instabilité chromosomique et des modifications chromosomiques à grande échelle. Par conséquent, la méthylation de l'ADN et la modification des histones ont un impact sur la ségrégation chromosomique correcte. D'autre part, les gènes impliqués dans le point de contrôle du fuseau n'ont pas pu être mutés mais sont plutôt réduits au silence de manière aberrante dans les cellules d'aneuploïdie par signature épigénétique (Yuon *et al.*, 2006).

Les mécanismes épigénétiques peuvent donc remplacer les mutations comme moyen de faire taire le gène du point de contrôle du fuseau. Par conséquent, une ségrégation chromosomique anormale peut provenir d'altérations de la méthylation de l'ADN sur les gènes du point de contrôle du fuseau. Bien que le rôle des changements épigénétiques sur l'initiation de malségrégation des chromosomes sexuels est encore largement spéculative, un profil de changements épigénétiques semble émerger en réponse au déséquilibre chromosomique causé par la monosomie 45,X, qui peut non seulement contribuer au tableau clinique présent chez les patients atteints de ST, mais peut également être associée à une mauvaise ségrégation des chromosomes sexuels. Ainsi, une hypométhylation à l'échelle du génome a été décrite dans les leucocytes de patients 45, X, ce qui pourrait réactiver le démarrage de la transcription du site cryptique et provoquer des modifications de l'expression des transcrits isoformes. En appliquant l'analyse de l'utilisation différentielle des exons aux autosomes dans les lignées cellulaires 45, X, huit gènes codant pour des protéines et deux gènes d'ARN non codants épissés de manière différentielle ont été décrits (Trolle *et al.*, 2016). Parmi ces gènes, le gène BB1 est frappant car il code pour une kinase impliquée dans la fonction du point de contrôle du fuseau et la ségrégation des chromosomes (Guo *et al.*, 2012). Le gène BB1 a été localisé au niveau du kinétochore et joue un rôle dans l'inhibition du complexe/cyclosome promoteur de l'anaphase (APC/C), retardant l'apparition de l'anaphase et assurant une ségrégation appropriée des chromosomes. Une fonction de point de contrôle du fuseau altérée a été trouvée dans de nombreuses formes de cellules cancéreuses (Herrera *et al.*, 2008), et pourrait jouer un rôle dans le syndrome d'aneuploïdie panachée mosaïque. Cela soulève la possibilité d'une expression altérée de BB1 prédisposant à la perte chromosomique au cours de la mitose et jouant un rôle dans la perte de matériel chromosomique X dans le ST (Dobkin *et al.*, 2009). Évidemment, il faut reconnaître que l'utilisation différentielle des exons de BUB1B peut aussi être une conséquence de la monosomie 45,X elle-même (Trolle *et al.*, 2016). D'autres études sont nécessaires pour discerner le rôle de ce gène dans d'autres

aneuploïdies des chromosomes sexuels. De même, à travers des études sur les cellules souches embryonnaires (CSE), une hypométhylation générale de l'ADN dans les ESC XX qui génèrent des cellules XO comparables aux ESC XY a été décrite (Robertson *et al.*, 1983 ; Zvetkova *et al.*, 2005).

Au fur et à mesure que l'hypométhylation de l'ADN augmente et que les générations de cellules XO sont progressivement acquises, le rapport X sur autosome diminue de manière similaire à celle observée dans les cellules XY témoins, indiquant une perte de l'un des deux chromosomes X lors des passages en série. Ainsi, ce niveau de méthylation globalement réduit est associé à une instabilité du chromosome X. De plus, la méthylation des régions différenciellement méthylées (DMR) peut être restaurée, mais elle coïncide avec la perte complète d'un chromosome X dans les CSE. Les observations indiquent que l'hypométhylation de l'ADN dans les CSE XX est attribuable à la présence de deux chromosomes X (actifs) plutôt qu'à l'absence d'un chromosome Y. L'hypométhylation globale de l'ADN et la délétion complète ou partielle des séquences d'ADN de l'un des deux chromosomes X sont associées à des niveaux réduits des ADN méthyltransférases de novo Dnmt3a et Dnmt3b. Par conséquent, il semblerait que l'hypométhylation globale de l'ADN dans les lignées XX ESC se produise progressivement au cours du passage embryonnaire de ces lignées cellulaires et soit probablement due à un niveau réduit des ADN méthyltransférases de novo Dnmt3a et Dnmt3b. L'hypométhylation de l'ADN peut être restaurée dans la phase tardive du passage embryonnaire de ces CSE et coïncide avec perte complète ou partielle des séquences d'ADN d'un des deux chromosomes X. Ces résultats appuient l'hypothèse selon laquelle la rétention de la méthylation fournit une pression sélective pour la suppression de tout ou une partie d'un chromosome X. Ainsi, la sélection contre la perte de méthylation peut fournir la base de l'instabilité du chromosome X (Zvetkova *et al.*, 2005). Compte tenu des preuves limitées chez l'homme, les résultats décrits dans les modèles de souris XO ne peuvent être extrapolés que de manière spéculative à l'homme. Contrairement à leurs homologues humains, dans lesquels environ 15 % des gènes liés à l'X échappent à l'inactivation de X (Carrel & Willard, 2005), chez les souris XO, il y a seulement quelques « échappés ». Cela a été utilisé comme preuve démontrant que le chromosome X de la souris est appauvri en gènes échappant à l'inactivation de X, *via* la méthylation de l'ADN, ce qui peut expliquer pourquoi la souris XO a un phénotype presque normal (Ashworth *et al.*, 1991). Cependant, bien que le schéma de méthylation de l'ADN sur le chromosome X observé

chez la souris diffère de celui de l'homme, plusieurs similitudes ont été signalées dans le développement embryonnaire précoce des deux espèces.

L'établissement de lignées cellulaires stables XX à partir de blastocystes de souris et d'humains est relativement problématique en raison de la perte fréquente de l'un des deux chromosomes X (Zvetkova *et al.*, 2005 ; Urbach & Benyenisty, 2009).

L'hypométhylation de l'ADN est globalement détectée dans les lignées cellulaires murines et humaines. Cette hypométhylation globale peut être un facteur causal de l'instabilité du chromosome X qui conditionnerait la perte précoce du deuxième chromosome sexuel dans les deux systèmes (Trolle *et al.*, 2016).

Les mécanismes de méthylation de l'ADN chez les mammifères euthériens ont été conservés au cours de l'évolution. La méthylation de l'ADN joue un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes (Kasset *al.*, 1997), l'empreinte génomique (Bartolomei&Tilghman., 1997), et l'inactivation du chromosome X (Beard *et al.*, 1995).

Chez les mammifères euthériens, deux ADN méthyltransférases de novo, Dnmt3a et Dnmt3b, se sont révélées essentielles au développement embryonnaire précoce (Li *et al.*, 1992). DNMT3A et DNMT3B humains partagent 98 et 94% de leur identité de séquence d'acides aminés avec ceux de la souris Dnmt3a et Dnmt3b (Xie *et al.*, 1999), ce qui peut indiquer que leur expression est régulée de manière similaire et que des altérations de leurs fonctions pourraient être à l'origine d'un phénotype similaire. Par exemple, des études sur des souris Dnmt3b null et mutantes ICF ont montré que Dnmt3b est essentiel au développement embryonnaire de la souris et que les souris ICF présentent des phénotypes qui ressemblent à certains des symptômes du syndrome ICF humain (Ueda, 2006). Toutes ces preuves suggèrent qu'il est possible que les mêmes événements qui se produisent dans le passage embryonnaire de ces lignées cellulaires dans le modèle murin puissent être similaires à ceux qui se produisent dans le système humain.

## **VI. Prise en charge et traitement**

Le ST étant une anomalie génétique, le traitement n'a pas pour objectif d'en traiter l'origine mais de corriger totalement ou en partie les symptômes. Ainsi, la prise en charge prend en compte le traitement du retard de croissance et de l'impubérisme qui sont les manifestations les plus constantes et qui ont le plus fort impact psychologique. Cependant, les autres anomalies éventuellement présentes peuvent également faire l'objet d'une médication. L'ensemble des médicaments prescrits dans cette pathologie appartient à la liste I des

substances vénéneuses. Leur délivrance nécessite donc la présentation d'une ordonnance dans un délai de trois mois suivant la date de la prescription (Huet, 2016).

### **VI.1. Traitement par hormone de croissance**

Le traitement par hormone de croissance (GH) accélère la vitesse de croissance dans le ST. En France, la posologie est fixée à 0,25-0,35 mg/kg/ semaine et la date de début du traitement est en fonction de l'état statural de la patiente (Rochiccioli *et al.*, sd; Corel *et al.*, 1998).

L'efficacité du traitement dépend principalement de sa précocité et de sa durée, ainsi que de la posologie utilisée, du retard de la maturation osseuse au début du traitement, du nombre d'injections hebdomadaires, des tailles parentales, de la taille de naissance, de l'âge au début de la puberté et de la modalité du traitement ostrogénique. En effet, la taille adulte est meilleure lorsque le traitement est débuté tôt avant l'âge de 8-9ans, est lorsque les traitements durent plus de 4 ans (Lubin & Gruber, 1990 ; Stephure, 2005). A court terme, les effets secondaires sont minimes : une insuline-résistance est fréquente et disparaît à l'arrêt du traitement, une surveillance cardiovasculaire est nécessaire chez ces patientes à risque d'hypertension et d'anomalies cardiovasculaires. Comme tout traitement par hormone de croissance, le taux d'IGF-1 doit être surveillé et la posologie diminuée si le taux d'IGF-1 devient supérieur à 2 DS par rapport au taux habituel pour le même âge (Van Parenren, 2003). Le traitement par hormone de croissance peut être poursuivi jusqu'à un âge osseux de 14 ans ou lorsque la vitesse de croissance devient inférieure à 2cm/an.

### **VI.2. Traitement par œstrogènes**

Le traitement par les œstrogènes est indispensable chez les patientes ayant une insuffisance ovarienne ; le but du traitement est d'induire un développement des caractères sexuels secondaires, sans accélérer le processus de soudure des cartilages de croissance. De plus le traitement améliore l'estime de soi et l'insertion sociale (Corel *et al.*, 2005). L'âge de début du traitement substitutif dépend de la vitesse de croissance et de l'âge osseux, il est important de noter que si le traitement par GH est débuté précocement (8 ans en moyenne), il est alors possible de débiter le traitement féminisant à l'âge de 12 ans sans perturber la taille finale (Reiter *et al.*, 2001 ; Venpareren *et al.*, 2003). Il est préférable d'utiliser les œstrogènes naturels par voie transdermique, percutanée ou per os, que les œstrogènes de synthèse (Ankarberg *et al.*, 2001 ; Piippo *et al.*, 2004). Il est recommandé de débiter par de faible doses (1/10<sup>ème</sup> des doses substitutives de l'adulte) soit 0,25 mg/jour de 17  $\beta$ -œstradiol (un

demi comprimé à 1mg un jour sur deux), 0,25 µ g/jour d'œstradiol percutané ou 4µg d'œstrogène transdermique (1/6<sup>ème</sup> le patch à 25µg /jour à appliquer la nuit). Ensuite, la dose est augmentée progressivement tous les six mois en fonction du résultat clinique sur le développement mammaire, la vitesse de croissance, et la maturation osseuse. Le traitement progestatif, pendant 10 à 15 jours par mois est débuté après 18 ou 24 mois de traitement œstrogénique.

### **VI.3. Traitement de l'infertilité**

L'infertilité est un des problèmes majeurs rencontrés par les patientes adultes. Les grossesses naturelles sont très rares et, surtout, sont associées à une fréquence élevée de malformations et d'anomalies caryotypiques. La procréation médicalement assistée avec don d'ovocytes est réalisée avec un taux de grossesse évolutive de 30 à 50 %. Cette fréquence est probablement inférieure à celle observée dans les autres causes d'hypogonadisme, du fait d'anomalies utérines ou endométrioses (Yaron *et al.*, 1996 ; Khastgir *et al.*, 1997).

### **VI.4. Traitement des maladies associée au syndrome de Turner (Larbi, 2016)**

#### **VI.4.1. Thyroïde**

- Dosage de TSH, ± T4L, et Acanti-TPO, lors du diagnostic à partir de l'âge de 4 ans, puis tous les 1 à 2 ans en cas de négativité des Acanti-TPO. En cas de positivité des Acanti-TPO avec euthyroïdie, contrôle TSH ± T4L tous les ans. En cas de positivité des Acanti-TPO, leur contrôle ultérieur est inutile.
- Échographie thyroïdienne en cas de dysthyroïdie, palpation d'un nodule thyroïdien et/ou goitre.
- Traitement substitutif par L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie, avec consultation et contrôle de TSH et T4L tous les 6 mois à l'âge pédiatrique, tous les 6 à 12 mois à l'âge adulte (Larbi, 2016).

#### **VI.4.2. Tolérance glucidique et diabète**

- Recherche à l'interrogatoire d'antécédents familiaux de diabète.
- En dehors du traitement par GH, surveillance de la glycémie à jeun, +/-de HbA1C, tous les 2 ans à partir de l'âge de 10 ans.
- Réalisation d'une HGPO en cas d'élévation modérée de la glycémie à jeun et/ou de l'HbA1C à l'âge pédiatrique et systématique en cas de grossesse.



- Dosage annuel de la glycémie à jeun à l'âge adulte.
- Surveillance de l'HbA1C tous les 3 mois en cas de diabète à tout âge (Larbi, 2016).

#### **VI.4.3. Maladie coeliaque**

- Recherche de signes évocateurs de maladie cœliaque (diarrhée, stéatorrhée, syndrome carenciel), Dépistage par dosage des Ac-antitransglutaminase (IgA) lors du diagnostic à partir de l'âge de 4 ans, puis régulièrement tous les 2 ans.
- En cas de suspicion clinique et de positivité des Ac-antitransglutaminase : fibroscopie avec biopsies duodénales
- La négativité des Ac-antitransglutaminase n'élimine pas le diagnostic chez un patient ayant un déficit immunitaire portant sur les immunoglobulines (dosage pondéral immunoglobulines).
- Suivre un régime sans gluten en cas de maladie cœliaque (Larbi, 2016).

#### **VI.4.4. Surveillance et prise en charge des manifestations cardio-vasculaires**

- Réalisation d'un examen cardio-vasculaire complet (auscultation, PA, pouls périphériques). Fréquence du suivi cardiologique ultérieur adapté aux malformations ou maladies cardio-vasculaires associées éventuelles.
- Recherche échographique de malformations cardiaques (coarctation, bicuspidie aortique, etc.) et évaluation de l'arc aortique.
- Réalisation d'un ECG (mesure du QT) lors du diagnostic, puis contrôle ultérieur selon avis. Liste de médicaments contre-indiqués en cas de QT long fournie à la patiente par le cardiologue.
- Surveillance annuelle : PA au repos (Dynamap), recherche d'une cause secondaire en cas d'HTA (échographie Doppler des artères rénales).
- Surveillance échographique cardiaque tous 5 ans en l'absence de facteurs de risque à partir de la fin d'adolescence et plus précoce, annuelle, à l'âge pédiatrique en présence de facteurs de risque de dilatation (HTA, coarctation, bicuspidie aortique, dilatation connue).
- Réalisation d'une imagerie complémentaire par IRM aortique selon l'avis spécialisé cardiologique (doute échographique, hypoéchogénicité, non visualisation de l'ensemble de l'aorte, contrôle d'une dilatation, indication opératoire, etc.) (Larbi, 2016).

#### **VI.4.5. Surveillance et prise en charge ORL**

- Suivi en consultation ORL régulier avec étude de l'audition par technique adaptée à l'âge (dépistage de la surdité)
- Discuter les aérateurs trans tympaniques et une adénoïdectomie selon l'avis ORL
- Prise en charge orthophonique en cas de troubles du langage
- Consultation ORL avant la mise en route du traitement par GH, en raison du risque d'augmentation des otites
- Appareillage auditif adapté en cas d'hypoacousie (Larbi, 2016).

#### **VI.4.6. Surveillance et prise en charge néphrologique**

- Recherche échographique de malformation du rein et/ou des voies excrétrices lors du diagnostic et lors de la première consultation adulte, en l'absence d'information au préalable
- Évaluation de la fonction rénale en cas de malformation rénale ou d'HTA, avec surveillance ultérieure fixée par le spécialiste
- Échographie rénale avec Doppler des artères rénales si découverte d'une HTA
- Prise en charge et suivi spécialisé néphrologique (clinique, radiologique) adapté en fonction de l'anomalie rénale
- Prévention du risque d'infection urinaire en cas d'anomalies favorisant les infections urinaires. Traitement adapté en cas d'infection urinaire (Larbi, 2016).

#### **VI.4.7. Surveillance et prise en charge orthopédique**

- Recherche de cyphose ou scoliose en particulier à partir de l'âge de 8- 10 ans, avec si besoin radiographies de rachis et avis spécialisé en cas d'anomalie à l'examen clinique.
- Vérifier les apports calciques et de vitamine D appropriés à adolescence et à l'âge adulte
- Dépistage de l'ostéopénie par ostéodensitométrie avant l'induction pubertaire, en fin de croissance et lors de la première consultation adulte, puis tous les 5 ans en l'absence d'anomalies
- Prévoir un contrôle par ostéodensitométrie plus rapproché en cas de diminution de la DMO (Larbi, 2016).

#### **VI.4.8. Surveillance et prise en charge ophtalmologique**

- En cas de diagnostic précoce du ST, examen ophtalmologique systématique à l'âge de 12-18 mois (dépistage de l'amblyopie) avec examen de contrôle vers l'âge de 2 ou 3 ans.
- Sinon examen ophtalmologique systématique lors du diagnostic jusqu'à l'âge de 4 ans voire ultérieurement selon les symptômes (Larbi, 2016).

#### **VI.4.9. Surveillance et prise en charge hépato-digestive**

- Surveillance orientée par l'interrogatoire et l'examen clinique afin de dépister les maladies digestives possibles.
- Consultation spécialisée de gastro-entérologie avec fibroscopie digestive (haute ou coloscopie selon la clinique) en cas de saignement digestif et évaluation du retentissement (PA, tolérance clinique, NFS)
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL) lors du diagnostic à partir de l'âge de 6 ans puis tous 2 ans pendant l'enfance et annuellement chez l'adulte
- En cas d'anomalies du bilan hépatique (valeurs > N), éliminer une hépatosplénomégalie associée et contrôler le bilan 6 à 12 mois après
- En cas de persistance des anomalies biologiques, d'hépatosplénomégalie ou de signes d'hypertension portale, réaliser une échographie hépatobiliaire et adresser la patiente en consultation spécialisée.
- En présence d'anomalies hépatiques, l'arrêt du traitement hormonal n'est pas indiqué (Larbi, 2016).
- 

#### **VI.4.10. Surveillance du risque de la présence de Tumeur**

- La présence de matériel chromosomique Y est associée à un risque de survenue de gonadoblastome
- Étude du gène SRY (FISH, PCR) uniquement en cas de virilisation et/ou présence d'un chromosome marqueur (petit fragment chromosomique d'origine indéterminée) sur le caryotype.
- Gonadectomie préventive en présence de matériel provenant du chromosome Y. Surveillance échographique régulière en cas de refus de gonadectomie
- Dépistage du cancer du sein et du col de l'utérus similaire à celui qui est pratiqué dans la population générale

- Recherche à l'interrogatoire de troubles digestifs, de douleurs abdominales, de sang dans les selles, qui orienteront vers une coloscopie diagnostique (Larbi, 2016).

#### **VI.4.11. Prise en charge psychoaffective**

L'intelligence est habituellement normale dans le ST sauf quand l'anomalie caryotypique comporte un petit chromosome X en anneau. Cependant, des anomalies de l'organisation visio-spatiale et de l'attention ont été identifiées, peut-être avec une plus grande fréquence quand le chromosome X est d'origine maternelle (Skuse *et al.*, 1997). Comme pour tout autre individu en période scolaire, il faut surveiller les acquisitions psychomotrices, ne pas méconnaître une hypoacousie séquelle d'otite aigue qui risquerait d'entraîner un retard de l'acquisition du langage, ou une prononciation défectueuse. C'est par un soutien éducatif approprié que l'on peut améliorer les performances scolaires et éviter un handicap scolaire. L'induction de la puberté chez la jeune turnérienne par oestroprogestatifs en même temps que ces amies, lui permet à cet âge de prévenir les troubles psychologiques inhérents à l'absence de puberté (Hamouda *et al.*, sd).

### **VII. Analyses complémentaires**

#### **VII.1. La biologie**

La biologie du syndrome de Turner met en évidence une insuffisance ovarienne primitive hyper-gonadotrophique qui conduit à l'impubisisme et à l'infertilité. L'élévation des gonadotrophines sérique représente l'élément biologique le plus constant au cours de l'insuffisance ovarienne. La disparition de l'activité ovarienne est attestée par le syndrome anovulatoire (courbe thermique plate, progestérone plasmatique et prégnandiol urie constamment basses) et par un taux d'œstradiol plasmatique chez les adolescentes Turnériennes qui est très inférieur à celui des adolescentes normales (Lippe *et al.*, 1993 ; Limal, 2000).

#### **VII.2. L'échographie**

L'échographie n'est pas indispensable au diagnostic du syndrome du Turner, cependant elle demeure particulièrement utile d'une part pour détecter la présence ou l'absence des ovaires (souvent réduits à des bandelettes fibreuses), et d'autre part pour apprécier l'état de l'utérus. En effet, des études ont montré que le volume moyen utérin chez les Turnériennes est significativement plus faible par rapport à la population générale (Longo, 1995 Habert & Ranke, 1997).

### **VII.3. La coelioscopie**

La coelioscopie n'est pas nécessaire pour le diagnostic, mais elle permet de visualiser directement le tractus génital interne, et de préciser le degré de la dysgénésie gonadique impossible à préciser à partir du caryotype, puisqu'il n'existe pas de corrélation anatomo-clinique stricte. Les gonades sont le plus souvent réduites à des bandelettes fibreuses, mais malgré la dysgénésie, le volume se rapproche de celui de l'ovaire normal. La coelioscopie permet aussi de pratiquer des biopsies ; l'étude histologique révèle un stroma conjonctif tourbillonnant, au sein duquel persistent parfois quelques follicules primordiaux. Il faut se rappeler, à cet égard, que l'ovaire des fœtus 45, X contient des follicules primordiaux en quantité normale jusqu'au 4ème mois et que ceci se raréfie ultérieurement pour disparaître à la puberté. On peut conclure de ces faits que si un seul chromosome X est suffisant pour entraîner la formation des ovaires, les deux chromosomes X sont indispensables à la conservation du stock d'ovocytes (David & Laura, 2000).

### **VIII. Conseil génétique**

- Réaliser un diagnostic prénatal en cas de suspicion ou s'il existe un cas similaire dans la famille
- Suivre un régime alimentaire spéciale en cas des maladies diabétique ou cœliaque
- Suivre un traitement par le GH à des périodes spécifiques, sous surveillance
- Injecter de la progestérone aux filles atteints de ST pour les aider à avoir un cycle normal et pour pouvoir avoir des enfants, à condition de l'utiliser avant l'âge de 9ans

## **Deuxième chapitre : Epidémiologie**

## **Deuxième chapitre : Epidémiologie**

---

### **I. Présentation**

L'épidémiologie est l'étude de la distribution et de la fréquence et de ses déterminants (Mac Mahon, 1960). Il s'agit d'un raisonnement et d'une méthode propres au travail objectif en médecine et autres sciences de la santé, appliquées à la description des phénomènes de santé, à l'explication de leur étiologie et à la recherche des méthodes d'intervention les plus efficaces (Jenicek, 1982).

L'épidémiologie a une approche essentiellement collective de l'étude de la fréquence des maladies, de la dynamique des états de santé et la détermination de ses variations dans une population humaine. L'étude épidémiologique a pour but la prévention des problèmes de santé et leur finalité (John, 2001).

### **II. Champs d'application**

#### **II.1. L'épidémiologie de population (classique)**

Etude en population générale en vue d'élaborer des stratégies en santé publique, fondée sur la description et la mesure des phénomènes de santé dans une population.

#### **II.2. L'épidémiologie clinique**

Etude sur des populations de patients en vue d'améliorer la prise de décision médicale, et permet ainsi l'évolution de leur application dans le cadre d'activités cliniques (Moussaoui, 2020).

### **III. Branches de l'épidémiologie**

#### **III.1.Épidémiologie descriptive**

Etude de la fréquence et de la répartition temporelle et spatiale des états de santé dans une population (Abdoun, 2020). C'est l'étude de la distribution de la maladie selon les caractéristiques des personnes, des lieux et du temps. Elle est nécessaire pour mesurer les facteurs de risque de survenue des maladies ou la formulation d'hypothèses étiologiques (Moussaoui, 2020). C'est le volet quantitatif de l'épidémiologie.

#### **III.2. Épidémiologie analytique**

Elle a pour but d'analyser le rôle des facteurs de risque susceptibles d'influencer l'incidence de phénomènes de santé et permet ainsi d'établir les relations entre l'exposition à facteurs de risque et la maladie (Moussaoui, 2020). C'est donc le volet qualitatif de l'épidémiologie. Il en existe deux approches, l'une explicative et l'autre pragmatique.

### III.3. Epidémiologie évaluative

Il s'agit de l'évaluation des résultats des interventions de santé qui a bénéficié des concepts méthodologiques des essais thérapeutiques, pour déterminer l'intérêt et l'apport de ces interventions à l'échelle d'une population par la révolution des indicateurs de santé (Abdoun, 2020).

### IV. Epidémiologie du syndrome de Turner

Le ST est un trouble courant des chromosome sexuels affectant 1 fille nouveau née vivante sur 2000. La prévalence de cette anomalie caryotypique serait importante, le plus souvent au stade embryonnaire puisque 99% des fœtus Turnériennes à 45 chromosomes ne survivraient pas au-delà de 28 semaines d'aménorrhées (Cockwell-Solberg, 2011).

Durant la grossesse, la totalité des embryons atteints de syndrome de Turner est éliminée *in utero* et représente 10 à 20 % des avortements spontanés précoces. On estime qu'environ 1% des monosomies de l'X sont viables et l'on peut se demander si les patientes 45, X ne sont pas en fait des mosaïques non découvertes (Gravhort et Kristine, 2008).

La prévalence prénatale est beaucoup plus élevée que la prévalence postnatale. La prévalence prénatale indique qu'un taux élevé de conception de fœtus est atteint de ST. Les prélèvements des villosités choriales (biopsie trophoblastique) à la 11<sup>ème</sup> semaine de la grossesse révèlent des chiffres très élevés, 392 fœtus Turnériennes pour 100000 fœtus féminins par rapport à une prévalence de 176 pour 100000 découvertes à la 16<sup>ème</sup> semaine lors d'amniocentèse. A la 13<sup>ème</sup> semaine de la gestation, la mortalité intra-utérine de ST est augmentée et atteint son pic (Gravhort & Sevend, 1996).

Le diagnostic prénatal n'est pas toujours fiable surtout pour les cas mosaïques et des jumeaux (Koeberl *et al.*, 1995 ; Amiel & Kidrai, 1996 ; Blair *et al.*, 2001 ; Huang *et al.*, 2002).

En période néonatale, pour la plupart des nourrissons, les signes sont la présence d'un lymphodème congénital. Le caryotype fait aussi partie du bilan étiologique des cardiopathies néonatales. Le retard de croissance est la voie à suivre, c'est la méthode de diagnostic durant la petite enfance et l'adolescence. Le caryotype est aussi systématique dans le conseil de retard statural chez une petite fille, et également dans le cadre de l'évolution d'un retard pubertaire, d'une aménorrhée ou d'une infertilité adulte (Savendahl & Davenport, 2000). La morbidité et la mortalité sont augmentées, notamment en raison du risque de dissection de l'aorte et des maladies cardiovasculaires, d'hypertension, d'ostéoporose, de



diabète et d'autres maladies (Gravhort *et al.*, 1998).

# **Troisième chapitre : Cytogénétique**

## Troisième chapitre : Cytogénétique

---

### I. Présentation

La cytogénétique est l'étude cytologique des chromosomes, qui permet d'étudier le nombre, la structure et la fonction des chromosomes. Cette analyse est effectuée au cours du cycle cellulaire au stade de la métaphase mitotique, où les chromosomes sont bien individualisés et visibles sous microscope ( Rezgoun-Chellat, 2019).

### II. Différentes classes des études cytogénétiques

#### II.1. Cytogénétique conventionnelle ou classique

Etudie la totalité du génome ou étudie le caryotype humain

#### II.2. Cytogénétique moléculaire

Etudie les anomalies quantitatives et structurales de l'ADN constituant les chromosomes par l'Hybridation *In Situ* en Fluorescence (FISH)

#### II.3. Cytogénomique

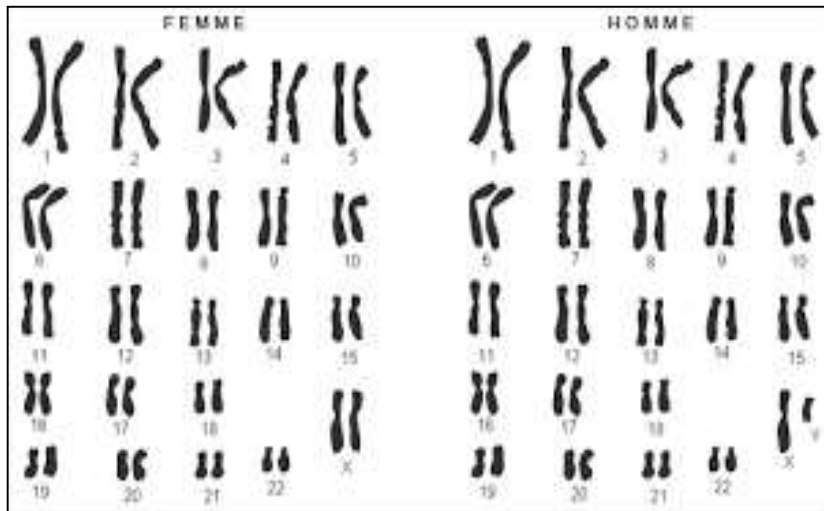
Etude quantitative du génome entier après l'extraction d'ADN, *via* la réalisation d'une hybridation Génomique Comparative sur micro réseaux (CGH array) ou puces ADN ( Rezgoun-Chellat, 2019).

### III. Le caryotype

Le caryotype humain est une caractéristique des chromosomes, comprenant le nombre, la forme, la position du centromère. Le caryotype est indiqué dans les cas suivants :

#### III.1. Le caryotype humain normal

Le caryotype d'un individu normal est constitué de 46 chromosomes : 22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels : XX pour le sexe féminin et XY pour le sexe masculin. Le caryotype s'écrit 46, XX pour le sexe féminin et 46, XY pour le sexe masculin.



**Figure 6:**Caryotype normal d'une femme et d'un homme(Kara-Zaitri, 2022).

Les 46 chromosomes humains sont classés en 7 groupes selon leur taille et leur Indice centromérique (Tableau 2).

**Tableau 2 : Classification des chromosomes humains selon leur taille et leur indice centromérique (Joshi *et al.*, 2013).**

Groupe	Sous groupe	Taille	Position du centromère
Groupe A	1, 2 et 3	Grande	Métacentrique
Groupe B	4, 5	Grande	Sub métacentrique
Groupe C	6, 12 et X	Moyenne	Sub métacentrique
Groupe D	13, 15	Moyenne	Acro centrique
Groupe E	16, 18	Petite	Submétacentrique
Groupe F	19, 20	Petite	Métacentrique
Groupe G	21, 22 et Y	Petite	Acrocentrique

#### IV. Cytogénétique du syndrome de Turner

Dans le ST, deux types d'anomalies du chromosome X sont distingués :

##### IV.1. Les anomalies de nombre ou la non-disjonction chromosomique

Chez environ 50% des filles atteintes du ST, toutes les cellules ne comportent que 45 chromosomes, le caryotype est dit 45,X. La perte de ce chromosome X résulte de la non-disjonction des gonosomes au cours de la méiose dans l'ovocyte ou le spermatozoïde avant fertilisation.

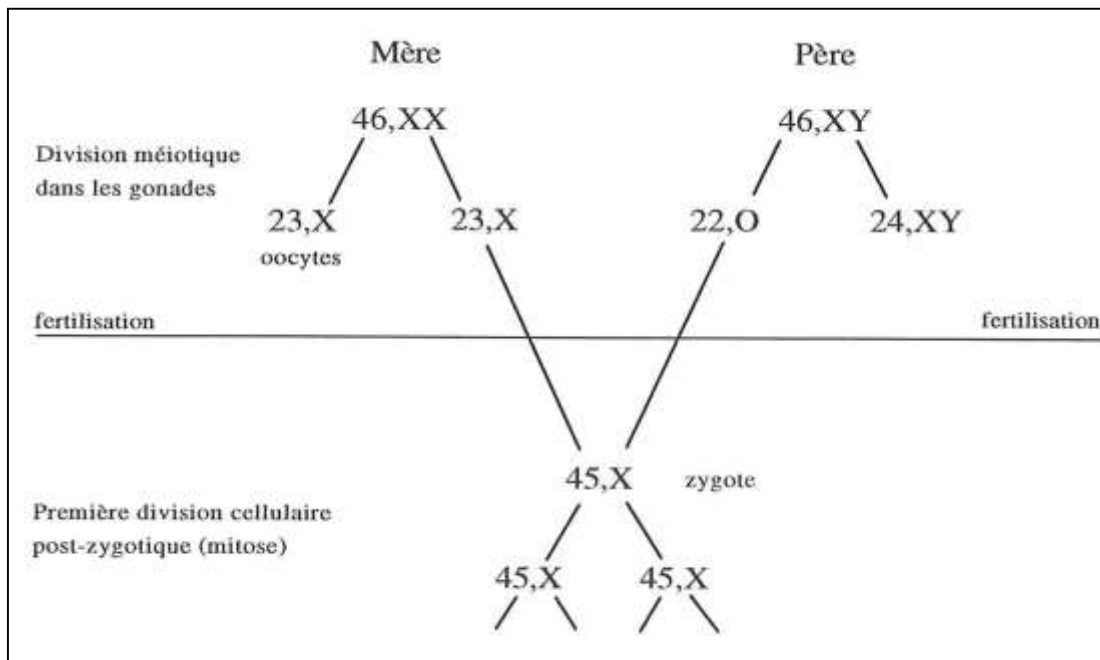


Figure 7 : Exemple d'anomalie de division lors de la méiose (Fleuraud, 1997).

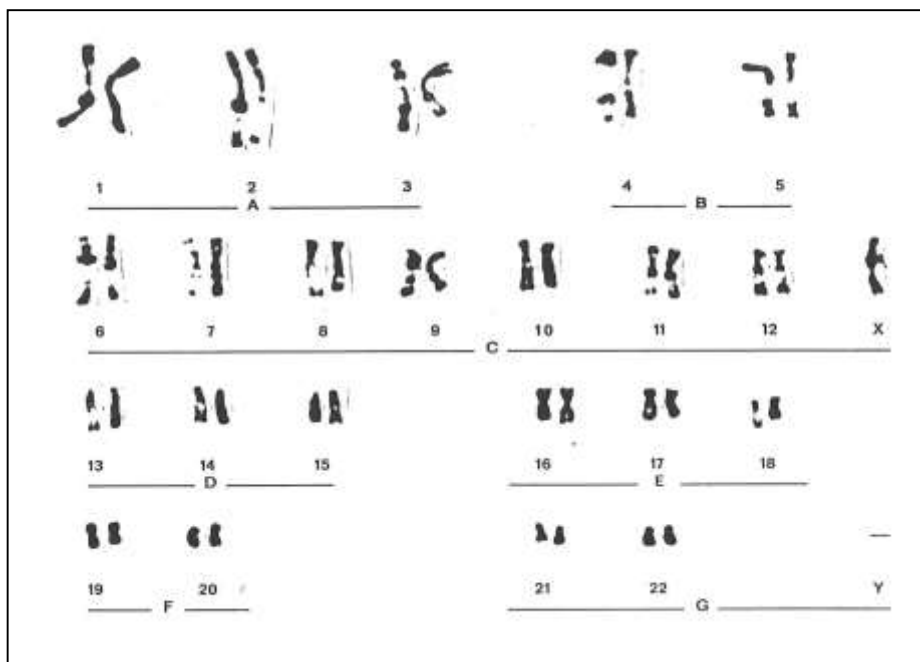
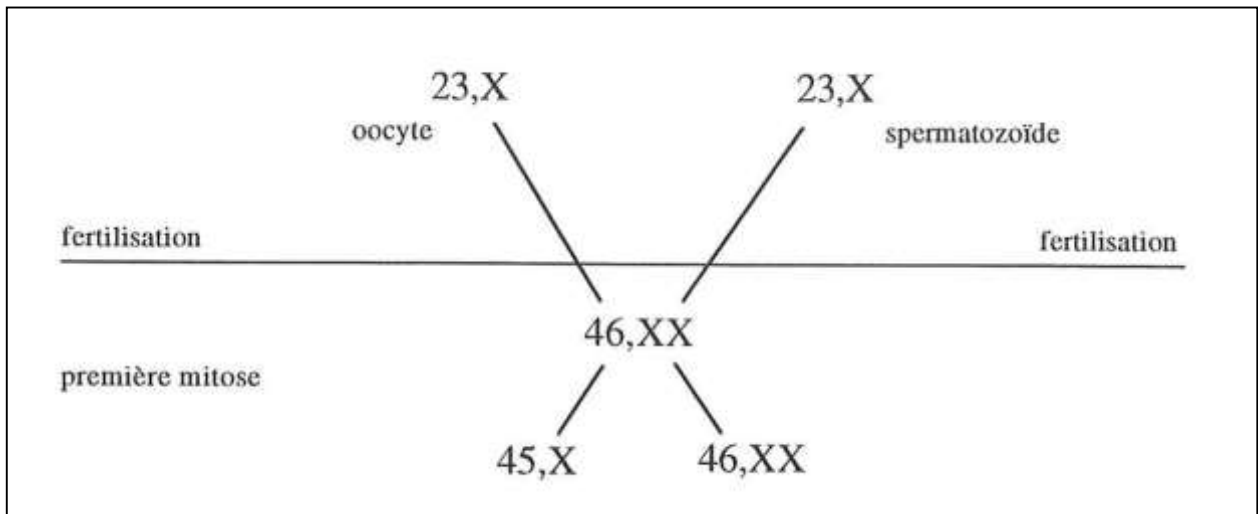


Figure 8 :Caryotype typique d'une fille Turnérienne (Fleuraud, 1997).

On estime que 1% des monosomies X sont viables, et le reste est éliminé avant la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Dans environ 36% des cas, il s'agit d'un ST en mosaïque qui résulte de la non-disjonction post-zygotique au cours de la mitose ; on retrouve à la fois des cellules

normales à 46 chromosomes et des cellules à 45 chromosomes, le caryotype est dit 45, X/46, XX (Sebaitre, 2008).



**Figure 9 :Exemple d’anomalie de division lors de la première mitose (Fleuraud, 1997).**

#### **IV.2. Les anomalies de structure ou la perte partielle d’un chromosome X**

Dans de rares cas, on trouve des cellules à 46 chromosomes avec une anomalie dans la structure de chromosome X telle que la délétion du bras long : 46,X, dél(Xq), ou la délétion du bras court : 46,XX, del(Xp), ou la délétion aux deux extrémités avec le chromosome recollé en anneau : 46, X r(X).

Parfois, au cours de la multiplication cellulaire, la chromatine est clivée de façon anarchique, donnant un chromosome avec deux bras longs :46,X,r(Xq) ou un chromosome avec deux bras courts : 46,X, r(XP) (Fleuraud, 1997).

## **Deuxième partie : Matériel et méthodes**

## **I. Lieu et durée de l'étude**

Le présent travail a été réalisé au niveau du service de pédiatrie B du CHU de Constantine d'une part et au laboratoire de cytogénétique du Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt) Constantine, et ce sur une durée 2 mois (du 02 Avril à 12 Juin ).

## **II. Etude épidémiologique**

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive d'une série de 10 patientes atteintes du ST, suivies au service de pédiatrie B au CHU Ibn Badis Constantine. L'exploitation des dossiers a permis de recueillir les données de l'anamnèse, de l'examen clinique, du bilan biologique et radiologique, de la prise en charge thérapeutique et de l'évolution sous traitement. La fiche d'exploitation comprend:

- L'âge de consultation.
- Le motif de consultation.
- Les antécédents.
- Les signes dysmorphiques
- Les signes pubertaires
- Les pathologies associées.
- Le bilan standard : NFS, glycémie à jeun, bilan hépatique.
- Le bilan hormonal: FSH, LH, oestradiol, bilan thyroïdien.
- Le bilan radiologique : (l'âge osseux a été évalué sur la radiographie de la main et du poignet gauche de face par comparaison avec l'atlas de GREULICH et PYLE).
- Le traitement.
- L'évolution.

## **III. Etude cytogénétique**

Ce travail consiste en une étude cytogénétique des 10 patientes âgées de 3 à 15 ans, avec des motifs dysmorphiques Turnériens et dont les symptômes sont similaires aux patientes atteintes de ST. Ces patientes sont prises en charge au service de pédiatrie B du CHU de Constantine. Un prélèvement sanguin est effectué et un caryotype a été établi pour chaque individu.



### **III.1. Préparation des chromosomes métaphasiques**

#### **III.1.1. Culture des cellules**

Un prélèvement de sang veineux périphérique est recueilli stérilement sur un tube hépariné (héparinate de lithium). Le sang total est incubé 48 à 72 heures dans un milieu de culture Pb max (annexe 1) permettant une stimulation de la croissance des lymphocytes B.

#### **III.1.2. Préparation des solutions et réactifs**

Une heure avant la fin de la culture du sang, rajouter la colchicine à 10 ng / ml (50 µl). Au même moment préparer :

- La quantité suffisante de tampon de KCl, 5 ml par tube de culture et le laisser à 37°C.
- Le fixateur CORNOY I: 1 volume d'acide acétique, 3 volumes d'alcool etéhanol : 20 ml par tube de culture, le laisser au congélateur (annexe 2).

#### **A la fin de la culture**

- Centrifuger les tubes à 2000 tr/min pendant 10 min.
- Laisser 1 ml de surnageant, reprendre le culot avec une pipette Pasteur
- Bien homogénéiser. Rajouter ensuite la solution de KCl préchauffée et continuer à ressus pendre le culot de sang, environs 5 ml.
- Incuber à 37°C pendant 20 min.
- Stopper l'effet du KCl en rajoutant 1 à 2 ml de fixateur, agiter le tube au vortex.
- Centrifuger les tubes à 2000 tr/ min pendant 10 min.
- Laisser 1 ml de surnageant, reprendre le culot avec une pipette Pasteur
- Bien homogénéiser. Rajouter ensuite le fixateur pour 7 ml.
- Laisser à -20 ° C pendant 20 min.
- Répéter cette opération
- autant de fois, jusqu'à obtention d'une solution propre (la solution finale doit être translucide).
- Après cette étape les tubes peuvent être rangé à -20°C avant d'être étalés.

#### **Etatement**

- Après les fixations, centrifuger (2000 tr/min pendant 10 min), aspirer le surnageant et laisser 1 ml de fixateur.
- Remettre en suspension le culot et laisser les tube 10 min à – 20°C.
- Prendre une lame blanche, déposer sur le portoir au bainMarie (température entre 85°C et 90 °C).
- Refermer le couvercle du bainmarie, laisser la lame au contact de la vapeur 30 sec.
- Reprendre le culot de chromosomes avec une micropipette
- Déposer 25 µl de la suspension sur chaque lame.
- Laisser au contact de la vapeur jusqu'à l'évaporation du fixateur.
- Laisser les lames au moins une nuit à 37 °C.

### **III.1.3. Dénaturation aux sels d'EARLE**

La solution d'EARLE (annexe 3) est concentrée 10 fois et diluée dans de l'eau distillée pour 1 volume EARLE + 9 volumes d'eau.

- Mettre dans des jarres en porcelain
- Mettre dans le bainMari à 87°C: plonger les lames dans le tampon 51 min.

### **III.1.4. Coloration au GIEMSA**

À la fin de la dénaturation :

- Lavage des lames à l'eau du robinet.
- Mettre en coloration au GIEMSA à 2 % pendant 10 min.
- Laisser sécher à l'air libre.

### **III.1.5. Observations : Lecture**

Il existe plusieurs marquages notamment celui des bandes R obtenues après dénaturation thermique ménagée des chromosomes puis coloration par Giemsa (annexes 4, 5).

Enfin, les chromosomes sont classés en fonction de leur taille décroissante et leur indice chromosomique, par un logiciel spécifique qui va permettre de classer les différents chromosomes selon la classification internationale (ISCN).

## **Troisième partie: Résultats et discussion**

## Résultats

### I. Age de consultation

L'âge moyen de nos patientes (10) au moment du diagnostic est de 7 ans ( $\pm 2$ ), variant entre 5 et 10 ans. Dans 40 % des cas, le diagnostic a été fait pendant la période péri pubertaire (âge entre 11 et 14 ans). Et 60 % ont bénéficié d'un diagnostic un peu précoce entre 02 et 09 ans.

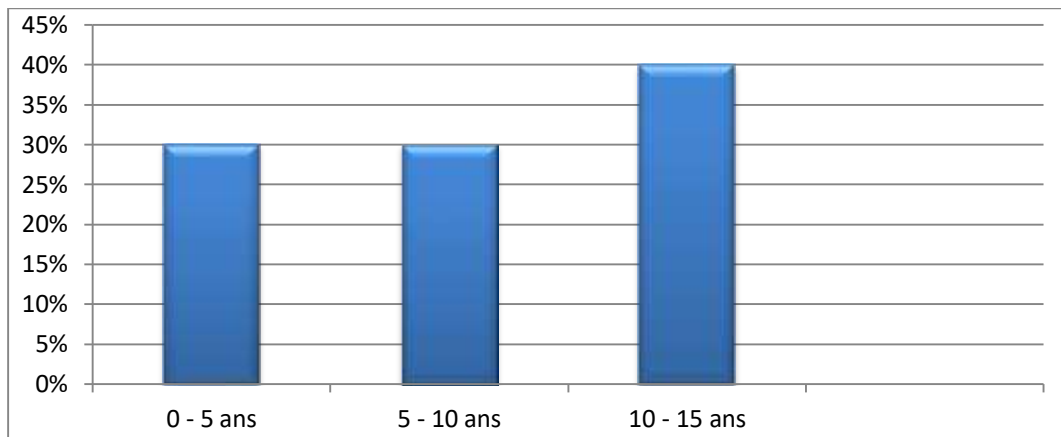


Figure 10 : Histogramme de la répartition des patientes selon l'âge de consultation

### II. Motif de consultation

Le retard statural est le motif de consultation le plus fréquent 100 % contre 20 % des cas qui se présentent pour un impubérisme avec un syndrome dysmorphique qui représente 60 % des cas du motif de consultation dans notre série.

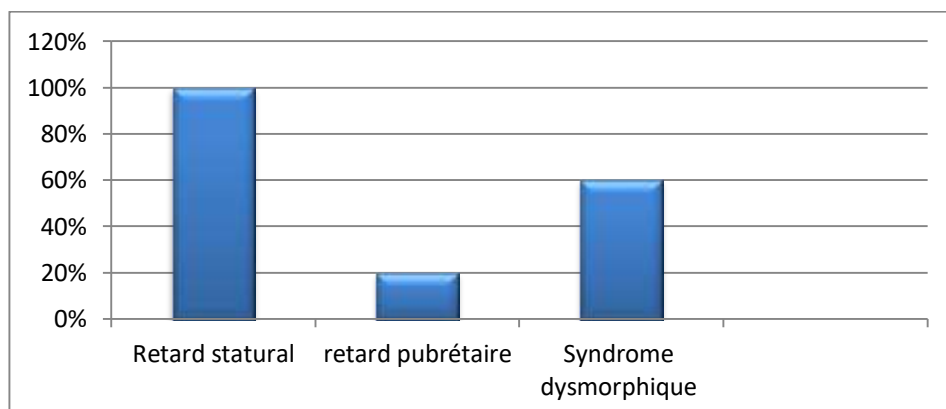


Figure 11 : Histogramme de la répartition des patientes selon le motif de consultation

### III. Les antécédents

- Une consanguinité est retrouvée chez 2 patientes soit 20 %.
- Une notion de prématurité chez une de nos patientes, sa conception suit à un FIV et des spermatozoïde congelés, sa naissance par intervention médicale : Arrêt de croissance vers le 7<sup>ème</sup> mois de conception.
- La taille et le poids de naissance a été mentionné chez tous nos patientes.

### IV. Les signes cliniques

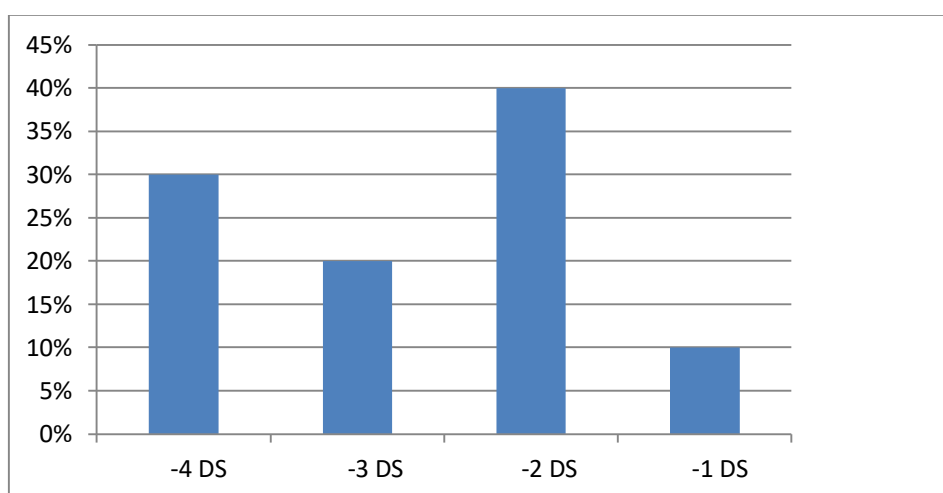
#### IV.1. La taille

Le retard statural est retrouvé chez 90% de nos patientes. Selon l’OMS 2017 (Annexe 6) :

- Il est dans la phase de nanisme dans 30 % des cas (-4DS)
- Sévère dans 20 % (-3DS).
- Modéré dans 40 % (-2DS).
- Normale dans 10 % (-1DS).

**Tableau 3:**Sévérité du retard statural chez les patientes turnériennes.

Déviati on standard	Nombre	Pourcentage (%)
-4 DS	3	30
- 3 DS	2	20
- 2 DS	4	40
-1 DS	1	10



**Figure 12 :** Histogramme de la répartition des patientes en fonction de la sévérité du retard statural

## IV.2. Syndromes dysmorphiques

Les signes dysmorphiques remarquablement présents chez nos patientes Turnériennes sont des dysmorphies faciales (au niveau des oreilles et yeux) chez 80% des cas, le cou court chez 40% des cas, enfin l'écartement des mamelons et un œdème des mains et pieds chez 10% des cas.

**Tableau4: Répartition des patientes Turnériennes en fonction des syndromes dysmorphiques.**

Syndrome dysmorphique	Nombre	Pourcentage (%)
Dysmorphie faciale:		
-Paralysie faciale	1	<b>80</b>
- Ptosis oreilles	1	
-Petites oreilles	1	
- Implantation basse des oreilles	1	
-Strabisme	1	
-Yeux bridés	1	
- Syndrome d'AxenfeldRieger	1	
-Palais ogival	1	
Cou court	4	<b>40</b>
Ecartement des mamelons	1	<b>10</b>
Œdème des mains et pieds	1	<b>10</b>

## IV.3. Signes pubertaires

Parmi les 10 patientes, 8 sont impubères, un retard pubertaire est noté chez deux patientes.

## IV.4. Rendement scolaire

Toutes les patientes sont scolarisées et suivent normalement leurs études, soit 08 avec bon rendement scolaire, et 02 patientes avec un mauvais rendement scolaire.

## V. Analyses complémentaires

### V.1. Dosages hormonaux

- L'axe gonadotrope : Le bilan gonadotrophine a été réalisé chez 5 patientes qui ont présenté un bilan normal de taux de FSH, LH et oestradiol.
- L'axe thyroïdienne : Le bilan thyroïdien a été réalisé chez 8 patientes, il a objectivé une hypothyroïdie périphérique chez 2 patientes.

### V.2. Bilan standard

- La glycémie à jeun a été réalisée chez 7 patientes dont la moyenne est de 0,9g/l. Aucun cas de diabète n'a été noté.

- Le bilan hématologique a été réalisé chez 6 patientes, dont 5 ont un bilan normal, une présente une anti thyroperoxidase et hématicrite inférieur à la normal.
- Le bilan hépatique a été réalisé chez 2 patientes, les deux ont un bilan normal.
- La sérologie a été réalisée chez 5 patientes : les anticorps anti transglutaminaseIgA sont négatifs chez nos patientes.

### V.3. Bilan radiologique

- **Age osseux**

Une radiographie de la main gauche et du poignet de face a été réalisée chez 9 patientes

L'âge osseux a été inférieur à l'âge chronologique dans 5 cas. La différence AC-AO varie de 3 ans.

- **Echographie cardiaque**

L'échographie cardiaque a été réalisée chez 6 patientes. Une malformation cardiaque a été observée chez une patiente.

- **IRM**

L'IRM a été réalisée chez 6 patientes dans le but d'explorer l'axe hypothalamo-hypophysaire, qui est toujours normal hormis une seule patiente qui présentait une hypotrophie de la glande hypophysaire.

## VI. Les pathologies associées au syndrome de Turner

Ces pathologies sont représentées dans le tableau 7.

**Tableau 5: Pathologies associées chez les patientes Turnériennes.**

Pathologie	Nombre	%
Malformation cardiaque	1	10
Osseuses : Malformation vertébrale	1	20
Hyper vascularisation au niveau du thorax et pentus excavatum discret	1	
Hypoplasie	1	10
Rénale : un petit rein droit dysplasique	1	10
Auto-immun : - Hypothyroïdie	2	20
- Asthme	1	10
Cutanée : Tache de rousseur	1	10
ORL : Otite moyenne aigue	1	50
Mal oculaire	1	
Palais ogival	1	
Myopie	1	
Strabisme	1	

## **VII. Traitement**

Dans notre étude, la plupart des filles concernées ne suivent actuellement aucun traitement car elles ont découvert la maladie récemment et n'ont commencé aucun traitement, certaines d'entre elles prennent des doses d'hormone de croissance (GH) à temps régulier mais elles n'ont remarqué aucun changement ; parce qu'elles ont commencé à suivre le traitement il y a peu de temps.

## **VIII. Le caryotype**

Dans notre série, le caryotype a objectivé un syndrome de Turner

- Homogène 45,XO chez 2 cas,
- Mosaïque (45,X\46,XX) chez 4 cas
- Normal (46,XX) chez 4 cas.



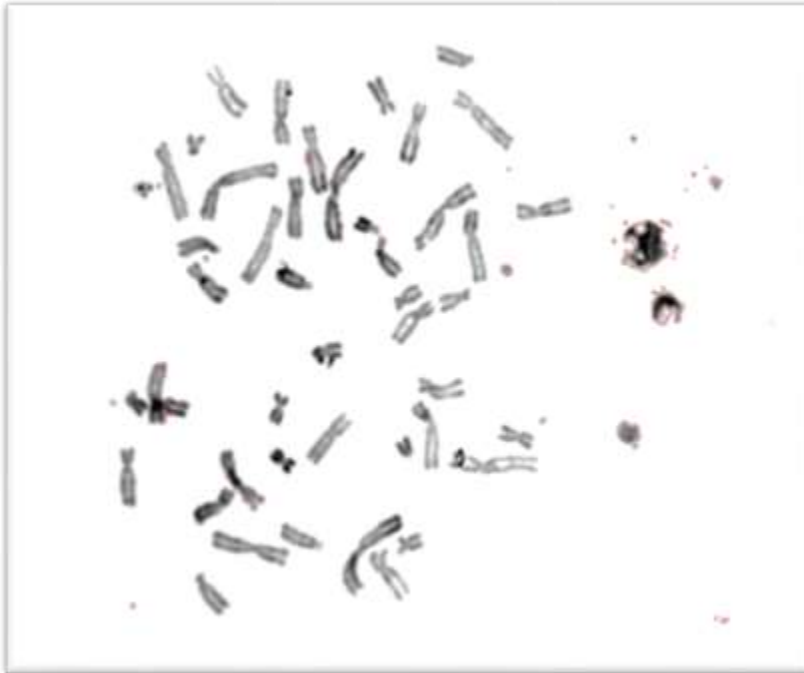


Figure 13 : Métaphase totale d'une patiente (46,XX Normal).



Figure 14 : Caryotype d'une patiente (46, XX normal).

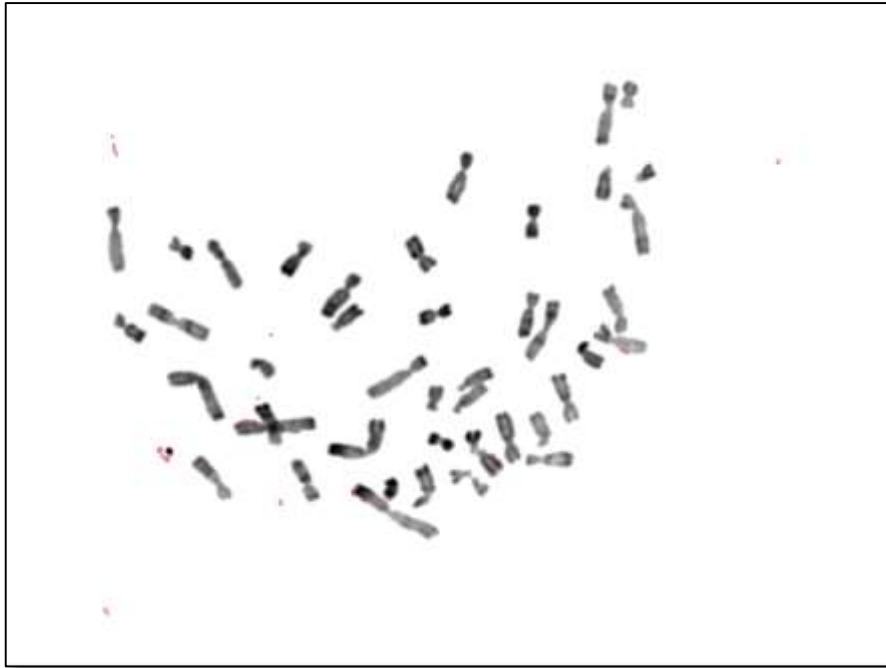


Figure 15 : Métaphase totale d'une patiente (45, X).

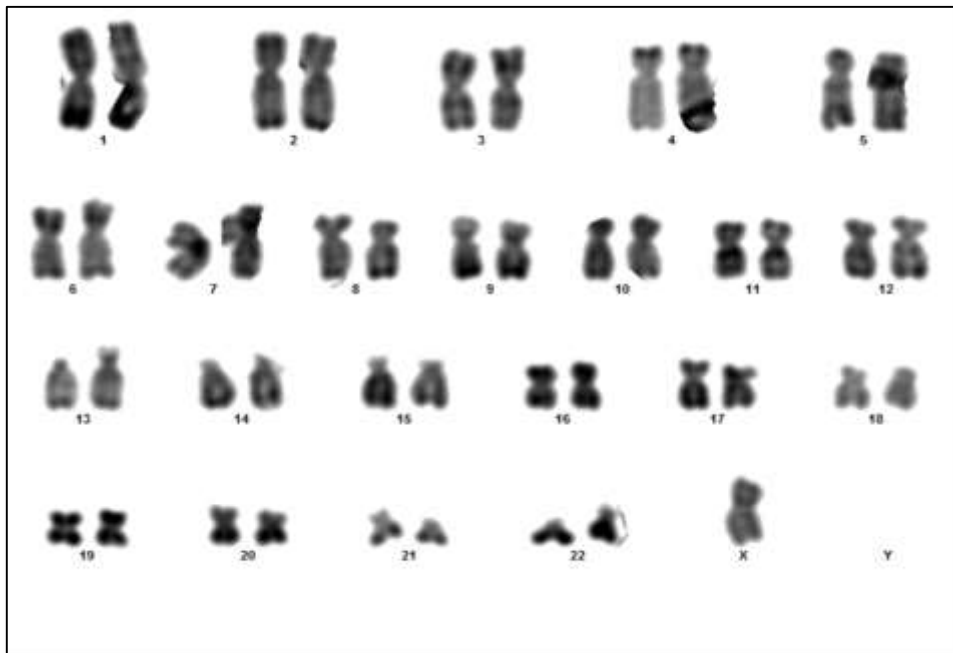


Figure 16 : Caryotype d'une patiente (45, X).

- Le résumé des résultats de nos caryotypes est représenté dans le tableau 8.

**Tableau6:Résultats des caryotypes**

<b>Forme</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage(%)</b>
Monosomie (45,X)	2	20 %
Mosaïque (45,X/46,XX)	4	40 %
Normal (46,XX)	4	40%

## **Discussion**

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

### **I. Epidémiologie**

Le ST est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, affectant 1/25000 nouveaux nés de sexe féminin (Sebaitre ,2008) .

En Algérie, nous ne disposons d'aucune étude à large échelle reflétant le profil épidémiologique de ce syndrome. Dans notre étude, Le nombre de 10 observations paraît également faible ce qui renforce l'éventualité de la rareté de cette affection.

#### **I.1.Age de consultation**

Dans notre étude, il est noté que la majorité de nos patientes ont consulté après l'âge de 5 ans, avec un âge moyen de 7 ans, et un âge extrême de 14 ans. Selon Essaboni (2015), l'âge extrême est de 18 ans.

L'intérêt de faire un diagnostic précoce avant l'âge de 4 ans est :

- d'améliorer le pronostic de la taille finale grâce au traitement par hormone de croissance (GH) afin d'apporter un peu d'espoir aux enfants et à leurs parents.
- de dépister et de prendre en charge des pathologies associées.

#### **I.2. Motif de consultation**

Selon Essaboni (2015), il existe d'autres motifs qui sont : dans notre étude, le motif de consultation le plus fréquent est le retard statural qui représente 100% ; puis le syndrome dysmorphique 60%, le retard pubertaire ne constitue que 20 % des motifs de consultations retard psychomoteur (5%).

#### **I.3. Les signes cliniques**

- **La taille**

La taille constitue le premier motif de consultation chez tous nos patientes. Nos résultats confirment que la petite taille est une condition nécessaire au diagnostic du ST.

- **Les signes dysmorphiques**

Dans notre étude, la majorité des patientes présentent des dysmorphies faciales (soit au niveau des oreilles ou des yeux ou une paralysie faciale) dans 80 %, et 40 % des cas ont des cou courts, l'écartement de mamelons, et un œdème des mains et pieds chez une patiente. Selon Essaboni (2015), une prédominance de l'écartement mamelonnaire est notée chez 17% des malades, ensuite un visage triangulaire qui est présent chez 14% des cas. Les signes

dysmorphiques étaient présents avec des proportions différentes et ils sont rarement associés chez la même patiente.

- **Les signes pubertaires**

Huit patientes sont impubères, un retard pubertaire est noté chez 2 patientes. Selon Essaboni(2015), 30% des malades sont impubères, un retard pubertaire chez 5 patientes soit 25 % des cas, les autres malades ont une puberté à l'âge physiologique. Notons une concordance entre les deux études dans la prévalence du retard pubertaire qui peut s'expliquer par le défaut de sécrétion hormonale ovarienne qui rentre dans la définition du syndrome de Turner.

- **Le retard psychomoteur**

Dans notre travail, 2 cas de retard psychomoteur ont été notés chez nos patientes, qui concernent le profil scolaire. Nous expliquons cela par la présence d'autres symptômes tels que le strabisme, la myopie, et autres anomalies oculaires notées à ces deux patients.

- **Les pathologies associées**

La présentation clinique de ST est très hétérogène, les particularités phénotypiques sont d'intensité variable, associant des malformations congénitales avec un risque accru de pathologie acquise notamment les malformations cardiaques, rénales, ORL, osseuses, digestives ...

Dans notre étude, nous avons noté :

- Des anomalies ORL représentées dans 50 % des cas
- Des malformations osseuses vertébrales et au niveau du thorax dans 20% des cas .
- Une hypothyroïdie dans 20 % des cas, et un asthme dans 10% des cas d'origine auto-immunes
- Des malformations cardiaques, rénales, cutanées et une hypoplasie représentée dans 10% des cas.

Le suivi de ces patientes est primordial même en l'absence d'anomalie car le ST augmente le risque de ces maladies avec l'âge.

## II. Le caryotype

Le diagnostic précoce du ST est essentiel pour les interventions visant à restaurer une stature adulte normale ou proche à la normale et pour la prise en charge des complications, y compris la coarctation aortique, les maladies rénales ou les gonadoblastomes.

Les observations cytogénétiques sur cette série sont similaires à celles rapportées pour d'autres séries de patients atteints du ST.

Selon Essaboni Nabil (cytogénétique de syndrome de Turner en 2015) la majorité des patientes ont un caryotype monosomique qui représente 55 % des cas, mosaïque 30 %, et l'iso chromosomique chez 30% des cas.

Dans notre série, seules deux patientes sur dix avaient un caryotype anormal monosomique 45,X. Un mosaïcisme 45,X/46,XX a été retrouvé chez quatre patientes sur dix et les quatre patientes restantes présentent un caryotype normal 46,XX.

- **La monosomie X (45,XO)**

Le ST est un phénomène rare et c'est prouvé par notre étude où nous n'avons trouvé que deux cas avec un caryotype 45,X, car la majorité des monosomies présentent plusieurs anomalies associées autre que les symptômes habituels telles que les anomalies cardiaques qui sont généralement mortelles.

Dans notre série, chez un cas, un membre de la famille de cette patiente présente une petite taille sévère. Dans un autre cas, cette fille était le résultat d'une FIV dont laquelle les spermatozoïdes étaient préalablement congelés ce qui nous amène à penser qu'il pourrait être l'une des causes du ST.

- **La mosaïque 45,X/46,XX**

Selon la littérature, la mosaïque représente environ 50% des cas atteintes, ce qui est cohérent avec notre étude, où nous avons trouvé 4 cas / 10. Ceux qui sont mosaïques ont des symptômes de ST moins sévères que la monosomie. Les mosaïques présentent peu de malformations par rapport aux monosomies et ils partagent avec eux des caractéristiques habituelles communes (cou court, malformation faciale...) , alors qu'ils diffèrent par des rares malformations qui sont différents d'un patient à un autre et ne se rencontrent pas chez la même patiente (asthme, myopie, malformation rénale, hypothyroïdie, malformation vertébrale...)

- **Le caryotype normal 46,XX**

Notre série présente 4 cas qui ont le caryotype normal (46,XX). Ce résultat peut être justifié par :

- Ces patientes présentent soit des faibles mosaïques que nous ne pouvions pas détecter, des micro délétions ou des isochromosomes X qui ne sont pas détectables à travers le caryotype standard, mais plutôt par la FISH.
- Ces patientes ne sont pas Turnériennes malgré qu'elles présentent les symptômes habituels du ST. En effet, ce ne sont pas les symptômes qui régissent le diagnostic.

## **Conclusions et perspectives**



## Conclusions et perspectives

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

Dans la majorité des cas, le diagnostic a été posé tardivement, il devrait être néonatal d'où l'intérêt des enseignements ou des formations au niveau des maternités, des centres PMI, aussi le renforcement de l'enseignement de ce type anténatal ou par amniocentèse s'il y a une forte suspicion, sinon il doit être posé le plus précocement et cela par l'échographie fœtale en période de pathologie en cycle clinique. Il faut également une surveillance de la taille, la réalisation systématique d'une courbe de croissance et d'un caryotype chez toutes les filles de petite taille.

Dans notre étude, nous avons trouvé un polymorphisme clinique important, le retard statural est présent presque chez toutes nos patientes, le syndrome dysmorphique variant d'une patiente à l'autre avec l'implantation basse des oreilles, malformations oculaires, cou court, ....

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

Le diagnostic précoce ainsi posé permettra au praticien de prescrire une indication, améliorant le pronostic de la taille finale. Cette façon de faire influencera favorablement sur la minéralisation osseuse, l'équilibre psycho étude, ainsi que de commencer plus tôt le traitement par les œstrogène set le traitement par l'hormone de croissance, qui a montré son efficacité chez ces jeunes filles et sur leurs insertions sociales et plus tard socioprofessionnelles.

Le support de la famille, la compréhension des amis et le contact avec d'autres filles atteintes du ST sont des éléments très bénéfiques pour le bien-être de toutes les filles.

Enfin, nous concluons que chaque fille qui présente certains ou tous les symptômes du ST n'est pas nécessairement atteinte de ce syndrome. Elle peut être atteinte d'un autre syndrome qui présente des symptômes communs ou similaires aux symptômes du ST.

## **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

- Abdalla H, Wren M E, Thomas A & Korea L, 1997. Ovocyte donation in TS: an analysis of the factors affecting the outcome. *Hum Reprod.*, 12(4), 279-285.
- Abdoun M, 2020. Introduction au épidémiologie. Cours destiné aux étudiant année pharmacie. Université Farhat Abbas de setif.
- Allshire RC & Karpen GH, 2008. Epigenetic regulation of centromeric chromatin: old dogs, new tricks?. *Nature Reviews Genetics.*, 9(12), 923-937.
- Amiel A & Kidrai I, 1996. Are all phenotypically-normal Turner's syndrome mosaics Prenatal diagnosis., 16(9), 791-795.
- Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA & Norjavaara E, 2001. Nocturnal Application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.*, 86(7), 3038-3044.
- Ashworth A, Rastan S, Lovell-Badge R & Kay G, 1991. X-chromosome inactivation may explain the difference in viability of XO humans and mice. *Nature.*, 351(6325), 406-408.
- Auda MP, Cintra ML, Puzzi MB, Vianna D et al., 2004. Scalop lesions in turner syndrome: results of lymphoedema?. *Clinical dysmorphology.*, 13 (3), 165-168.
- Bakalov VK, Cheng C, Zhou J & Bondy CA, 2009. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, 94(9), 3289-96.
- Bartolomei MS & Tilghman SM, 1997. Genomic imprinting in mammals. *Annu Rev Genet.*, 31, 493-525.
- Beard C, Li E & Jaenisch R, 1995. Loss of methylation activates Xist in somatic but not in embryonic cells. *Genes Dev.*, 9(19), 2325-34.
- Blair J, Tolmie J, Hollman AS & Donaldson MDC, 2001. Phenotype, ovarian function and growth in patients with 45X/47XXX turner mosaicism. implication for prenatal counselling and oestrogen therapy at puberty. *J pediatr.*, 139 (5), 724-728 .
- Blum K & Kambich MP, 1997. Maternal genetic disease and pregnancy. *Clin prenatal.*, 24 (2), 451-465.
- Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM et al., 2002. Prevalence and Clinical Picture of Celiac Disease in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, 87(12):5495-5498.
- Boucher CA, Sargent CA, Ogata T & Affara NA, 2001. Breakpoint analysis of Turner patients with partial Xp deletions: implications for the lymphoedema gene location. *J Med Genet.*, 38(9):591-598.
- Briard ML & Morichon- Delvallez N, 2008. Anomalies chromosomiques Encyclopédie médico- chirurgicale. *Pédiatrie.*, 4-002-t-30 .
- Broussin B, 1998. Syndrome de Turner : les signes échographiques Médecine foetale échographique en gynécologie., 38, 15-19.

- Brown CJ, Ballabio A, Rupert JL, Lafreniere RG, et al., 1991. A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome. *Nature.*, 349(6304), 38-44.
- Cabrol S, 2006. Le syndrome de Turner, de l'enfance à l'âge adulte Médecine thérapeutique. *EndocrinologiePediatrique, HopitalArmandtrousseau.*, 9(4), 231-41.
- Cabrol S, 2007. Turner syndrome. *Ann Endocrinol.*, 68(1), 2-9.
- Cabrol S, Saab C, Gourmelen M, Raux-Demay MC, et al., 1996. Turner Syndrome: spontaneous growth of stature, weight increase and accelerated bone maturation. *Arch pediatr*1996 ; 3(4), 313-8 .
- Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, et al., 2005. Quality of life determinants in Young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the Statur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab .*, 90(4),1992–7.
- Carel Jc, Mathivon L, Gendrel C, Ducret Jp, et al., 1998.Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, 83(5), 1462-1466.
- Carrel L & Willard HF, 2005. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature.*, 434(7031), 400–4.
- Cockwell A, MacKenzie M, Youings S & Jacobs P, 1991. A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. *J Med Genet.*, 28(3) , 151-155.
- David Vm Laura S, 2000. Diagnostic précoce du syndrome de Turner Schweiz medwochenschr., 130, 13339-43 .
- Dobkin C, Radu G, Ding XH, Brown WT, et al., 2009. Fragile X prenatal analyses show full mutation females at high risk for mosaic Turner syndrome: fragile X leads to chromosome loss. *Am J Med Genet Part A.*, 149(10), 2152-2157.
- Elsheikh M, Wass JA & GS Conway, 2001. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome—the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf).*, 55(2), 223-226.
- Essabouni N, 2015. Cytogénétique du syndrome de Turner (A propos de 20 cas) .
- Fleuraud H, 1997. Le syndrome de Turner., 128(1) , 31-44.
- Ford CE, Jones KW, Polani PE, Briggs JH, et al., 1959. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet.*, 1(7075), 711-3.
- Gravholt C.H., Fedder J., Naeraa R.W. et Müller J., 2000. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y Chromosome material : a population study. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(9), 3199-3202.
- Gravholt CH & Kirstine S, 2008. The epidemiology of Turner's syndrome. *International congress series.*, 1298 (4) , 139-145.
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, et al, 2017. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.*, 177(3), G1-70.
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome., 2000. *JClinEpidemiol.*, 51(2), 147-58.

- Gravholt CH, svend J, Naeraa RW, Hansen J, 1996. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study *BMJ.*, 312,16-21.
- Grumbach MM, Van Wyk JJ, Wilkins L, 1955. Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis): relationship in male pseudohermaphroditism and theories of human sex differentiation. *J Clin EndocrinolMetab.*, 15(10), 1161-93.
- Guo Y,2012. CENP-E-dependent bubr1 auto- phosphorylation enhances chromosome alignment and the mitotic checkpoint. *J Cell Biol.*,198(2), 205–217.

Hamouda A, Khaldi N, Kritli S. Particularites cliniques et evolutives du syndrome de turner. Memoire en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en médecine générale .Universiteaboubekrbelkaidtlemcen-algerie .Faculte De MedecineD.BenaoudaBenzerdjeb .

- HAS, 2021. syndrome de Turner : protocole national de diagnostic et de soins, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds\\_turner\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_turner_web.pdf), (22 décembre 2015).
- Herrera LA, Prada D, Andonegui MA, Dueñas-González A, 2008 .The epigenetic origin of aneuploidy. *Curr Genomics.*, 9(8),43–50.
- HUANG B, *et al.* Prenatal diagnosis of 45X and 45X mosaicism : the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations. *prenatal diagnosis.*, 22(2),105-110.
- Huet E, 2016. Le syndrome de Turner: thérapeutiques et rôle du pharmacien d'officine . These pour le diplome d'etat de docteur en pharmacie.
- Joshi M, Kulkarni P, Munot MM, Joshi P, 2013. Efficient karyotyping of métaphase chromosome using incremental learning. *IET science measurement and technology .*, 7(5),287-295 .
- Jost A, 1947. Recherches sur la differentiation de l'embryon de lapin. *Arch Anat Mic Morph Exp.*, 36, 271-315
- Karnis MF *et al.*, 2003. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome : a national survey. *Fert Steril.*, 80(3),498-501.
- Karzaitri M, 2022. Caryotype . [www.dr-karzaitri-ma.net](http://www.dr-karzaitri-ma.net).
- Kass SU, Landsberger N &Wolffe AP, 1997. DNA methylation directs a time dependent repression of transcription initiation. *Curr Biol.*7(3),157–65.
- Koeberl D D, McGillivray B &Sybert VP, 1995. Prenatal diagnosis of 45X/46XX mosaicism and 45X implications for postnatal outcome. *Am J Hum Genet.*, 57(3) , 661-666.
- Lachlan K L *et al.*, 2005. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletions. *Hum genet.*,118, 640-651.
- Larbi O, 2016. Syndrome de Turner. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme du docteur en médecine. Université AbouBekerBelkaid.
- Lemli L & Smith D.W,1963. The XO syndrome : a study of the differentiated phenotype in 25 patients. *The jorna of pediatrics.*, 63(4),577-588.
- Li E, Bestor TH &Jaenisch R.,1992. Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell.*, 69(6),915–926.

- Limal J.M, 2000.Syndrome de Turner et de Klinefelter : diagnostic. *de la revue du praticien.*, 50(9), 1011-1017.
- Lippe B, 1991. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 20 (1),121-152.
- Lippe. B, Wertras J &Boechat MI, 1993.Ovarien function in Turner syndrome : recognizing the spectrum : basic and clinical approach to Turner syndrome hibi and takano. K. *Editors Elsevier science publishers Bv.*, 117-122.
- Lividas S *et al.*, 2005. prevalence of thyroïd dysfunction in Turner's syndrom :alongterm follow up Study and brief literature review. *Thyroid.*, 15(9),1061- 1066.
- Loesch DZ *et al.*, 2005. Effect of Turner's syndrome and X-linked imprinting on cognitive status: analysis based on pedigree data. *Brain Dev.*, 27(7), 494-503.
- Loweston EJ, Kim KH & Glick SA, 2004. Turner's syndrome in dermatology. *Jornalof American academy of dermatology.*, 50(5), 767-776.
- LubinM.B,Gruber HE, 1990. Skeletal abnormalities in the Turner syndrome.*Marcel Dekkar*, 281-300.
- Mathur A *et al.*, 1991. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with parental age or clinical phenotype. *Am J Hum Genet.*, 48(4), 682-686.
- Mazzanti L &Naeraa RW, 2006. Autoimmune disease in turner syndrome. *International congress series.*, 1298,42-48.
- Mazzanti L *et al.*, 1997. Ultrasonograohy in Turner Syndrome : Standards for uterine and ovarienvolum. *J ultasound med.*, 131,135-140.
- Mazzantil, Nizzoli G, Tassinari D Bergamachi, 1994.Spontaneous growth and pubertal developemnt in Turner Syndrome differntKaryotyps. *Acta pediatric.*, 83, 289-304.
- Milkiewicz P, Healthcote J, 2004.Can ts teach us about the pathogenetic of chronic cholestasis? *Hepatology.*, 40(5), 1226-1228.
- Morichon&Delvalez N, 2002. Le syndrome de Turner. *Encyclopédie. Orphanet.*
- Morimoto N *et al.*, 2006. Hearing loss in TS J of pediater., 149(5),697-701.
- Moussaoui H, 2020. Introduction al'épidémiologie .Cours destiné aux étudiants 2<sup>ème</sup> année module hygiène et prévention. Université Farhat Abbas de setif-1.
- Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, *et al.*, 2001. Turner syndrome and Xpdeletions : clinical and molecular v studies in 47 patients *J Clin Endocrinol Metab.*, 86(11), 5498-5508.
- Oliveira C & Alves C, 2011. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinol Nutr.*, 58, 433- 442.
- Pamela LH *et al.*, 2001.Phytoestrogen Consumption and Breast Cancer Risk in a Multiethnic Population: The Bay Area Breast Cancer Study. *American journal of epidemiology.*,154(5), 434-441.
- Pasquino AM, Passerif F, Pucardli I, Segni M, *et al.*, 1997. Spontaneous pubertal development in turner syndrome. *J clin endocrinolmetab.*, 82, 1810-03.
- Patricia Canto, *et al.*, 2004. Gonadoblastoma in turner syndrome patients with monosomiq b45, X karyotype and Y chromosome sequences *Cancer genetics and cytogenetics.*, 150(1), 70-77.

- Piippo S, Lenko H, Kainulainen P & Sipil I, 2004. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, 89, 3241–7.
- Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.*, 16(1), 54-63.
- Reiter EO, Blethen SL, Baptista J & Price L, 2001. Early initiation of growth hormone Treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, 86, 1936–41.
- Rezgoun-Chellat Dj, 2019. Introduction à la cytogénétique. Université mentouri Constantine 1.
- Robertson EJ, Evans MJ & Kaufman MH, 1983. X-chromosome instability in pluripotent stem cell lines derived from parthenogenetic embryos. *J Embryol exp Morph.*, 74, 297–309.
- Rochiccioli P, Tauber Mt & Pienkowski C. Syndrome de Turner. Croissance spontanée et après traitement par l'hormone de croissance. *Ibidem.*, p.57-64.
- Rosenfield R , 1990. Spontaneous puberty and fertility in Turner syndrome. In: Rosenfeld RG , Grumbach MM, editors. Turner syndrome. *New York and Basel: Dekker M.*, 136-48 .
- Ross JL, Scott C, Marttila P, Kowal K, et al., 2001. Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.*, 86(12), 5674-5680.
- Roulot D, Degott C, Chazunillere O & Bret O, 2004. Vascular involvement of liver in Turner's syndrome. *Hepatology* ., 39(1), 239-47.
- Saenger P, Nussbam H & Lippe M, 2006. Ophthalmological and otological problems in turner syndrome International congress series., 1298, 49-57.
- Saffidine K. Cytogénétique .Faculté de médecine-Sétif-1. fmedecine-univ-setif . dz.
- Säwendahl L & Davenport ML, 2000. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *J Pediatr.*, 137(4), 455-459.
- Sculerati N, Oddoux C, Clayto CM, Lim JW, et al., 1996. Hearing loss I turner syndrome *Laryngoscope.*, 106 (8), 992-7.
- Sebaitre Mlle N, 2008. L'approche diagnostique et thérapeutique dans la prise en charge du syndrome de Turner. *Médecine* ., 163(8), 58-59.
- Serrano F & Courtillot C, 2015. Syndrome de Turner. *EMC-Endocrinologie-Nutrition.*, 12(3), 1-10 [Article 10-027-C-30]. [http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/984564/10-50292\\_plus.pdf](http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/showarticlefile/984564/10-50292_plus.pdf), consulté le 31 janvier 2016.
- Skuse DH, James RS, Bishop DVM, et al., 1997. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature.*, 387(6634), 705-708.
- Sobotta J, Putz R & Pabst R, 2007. Sobotta- Anatomie des Menschen, der komplette Atlas in einem Band. 22nd ed. München .Jena: Elsevier Urban & Fischer.
- Stephure D, 2005. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: result of canadian randomized controlled trial. *J CLIN Endocrinol metab.*, 90, 3360-6.
- Sybert VP & McCauley E, 2004. Turner's Syndrome. *N Engl J Med.*, 351(12), 1227-38.

- Tjio JH & Levan A, 1956. The chromosome number of man >>Hereditas .Lond., 42, 1-6.
- Trolle C, Nielsen MM, Skakkebaek A, Lamy P, et al., 2006. Widespread DNA hypomethylation and differential gene expression in Turner syndrome. *Sci Rep.*, 6(34220). <https://doi.org/10.1038/srep34220>.
- Ueda Y, 2006. Roles for Dnmt3b in mammalian development: a mouse model for the ICF syndrome. *Development.*, 133, 1183–92. <https://doi.org/10.1242/dev.02293>.
- Urbach A & Benvenisty N, 2009. Studying early lethality of 45,XO (Turner's syndrome) embryos using human embryonic stem cells. *PLoS One.*, 4:e4175.
- VAN DER Putte SC, 1997. Lymphatic malformations in human fetuses a study of fetuses with Turner's syndrome or status Bonnevie. *Ulrich VIRCHOWS ARCH A PATHOL ANAT HISTO.*, 376 (3), 233-246.
- Van Pareren YK, De Muinck Keiser-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, et al., 2003. Otten Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and lowdose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.*, 88, 1119–25.
- Voinot C, 2013. Appréciation du développement mammaire et utérin dans le syndrome de Turner : étude de l'influence du caryotype et des modalités d'induction pubertaire Mémoire, université d'Angers .
- Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, et al., 2016. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.*, 31(5), 926-37.
- Woelfle J, Lindberg A, Aydin F, Ong KK, et al., Secular Trends on Birth Parameters, Growth, and Pubertal Timing in Girls with Turner Syndrome. *Front Endocrinol*
- Xie S, Wang Z, Okano M, Nogami M, et al., 1999. Cloning, expression and chromosome locations of the human DNMT3 gene family. *Gene.*, 236, 87–95.
- Yang C, Chapman AG, Kelsey AD, Minks J, et al., 2011. X-chromosome inactivation: molecular mechanisms from the human perspective. *Hum Genet.*, 130(2), 175-185.
- Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Yovel I, et al., 1996. Patients with Turner's syndrome may have an inherent endometrial abnormality affecting receptivity in ovocyte donation. *FertilSteril.*, 65, 1249-1252.
- Yuan B, Xu Y, Woo J, Wang Y, et al., 2006. Increased expression of mitotic checkpoint genes in breast cancer cells with chromosomal instability. *Clin Cancer Res.*, 12, 405–10.
- Zhang R, Liu S, Chen W, Bonner M, et al., 2007. HP1 proteins are essential for a dynamic nuclear response that rescues the function of perturbed heterochromatin in primary human cells. *Mol Cell Biol.*, 27, 949–62.
- Zinn AR, Page DC & Fisher EMC, 1993. Turner syndrome: the case of the missing sex chromosome. *Trends Genet.*, 9(3), 90-3.



Zvetkova I, Apedaile A, Ramsahoye B, Mermoud JE, et al., 2005. Global hypomethylation of the genome in XX embryonic stem cells. *Nat Genet.*, 37, 1274–9. <https://doi.org/10.1038/ng1663>.

# **Annexes**

**Annexe 1 : Milieu de caryotypage PB-MAX™:**

Type de cellule	Lymphocytes
Concentration	<b>1 X</b>
Espèces	Humaine
Application	Viabilité , prolifération et fonction cellulaire ; recherche clinique et translationnelle ; culture de cellules de mammifères
Concept écologique	Emballage durable
Conditions d'expédition	Glace carbonique
Couleur	Rouge
Gamme de produits	Pb –max
Quantité	100 ml
Glutamine	L-glutamine
Niveau de sérum	Sérum standard
Stérilité	Stérilisation par filtration

## Annexe 2 : Matériel et réactifs

Colchicine (GIBCO) KARYOMAX	15212-012
COLCEMID	
KCL 0,05 M	TP3
CORONY I	FX1
Centrifugeuse	Jouan B 3.11
Bain marie	Memmert
Lames porte objet	LM1

**Annexe 3 :** Liste des réactifs pour la préparation du tampon EARLE.

- 
- Chlorure de sodium NaCl. Scharlau SO02271000
  - Chlorure de potassium kcl. SIGMA
  - Magnesium sulfate VWR 25167.298  
héptahydraté .
  - D<sup>+</sup>GLUCOSE anhydre . VWR 24379.294
  - Chlorure de calcium 2H<sub>2</sub>O Biochem 303111000  
(CaCl<sub>2</sub>).
  - Sodium phosphate mono Carlo Erba 480086  
basique .
-

#### **Annexe 4 : Solution de Giemsa**

La solution est préparée extemporanément en mélangeant :

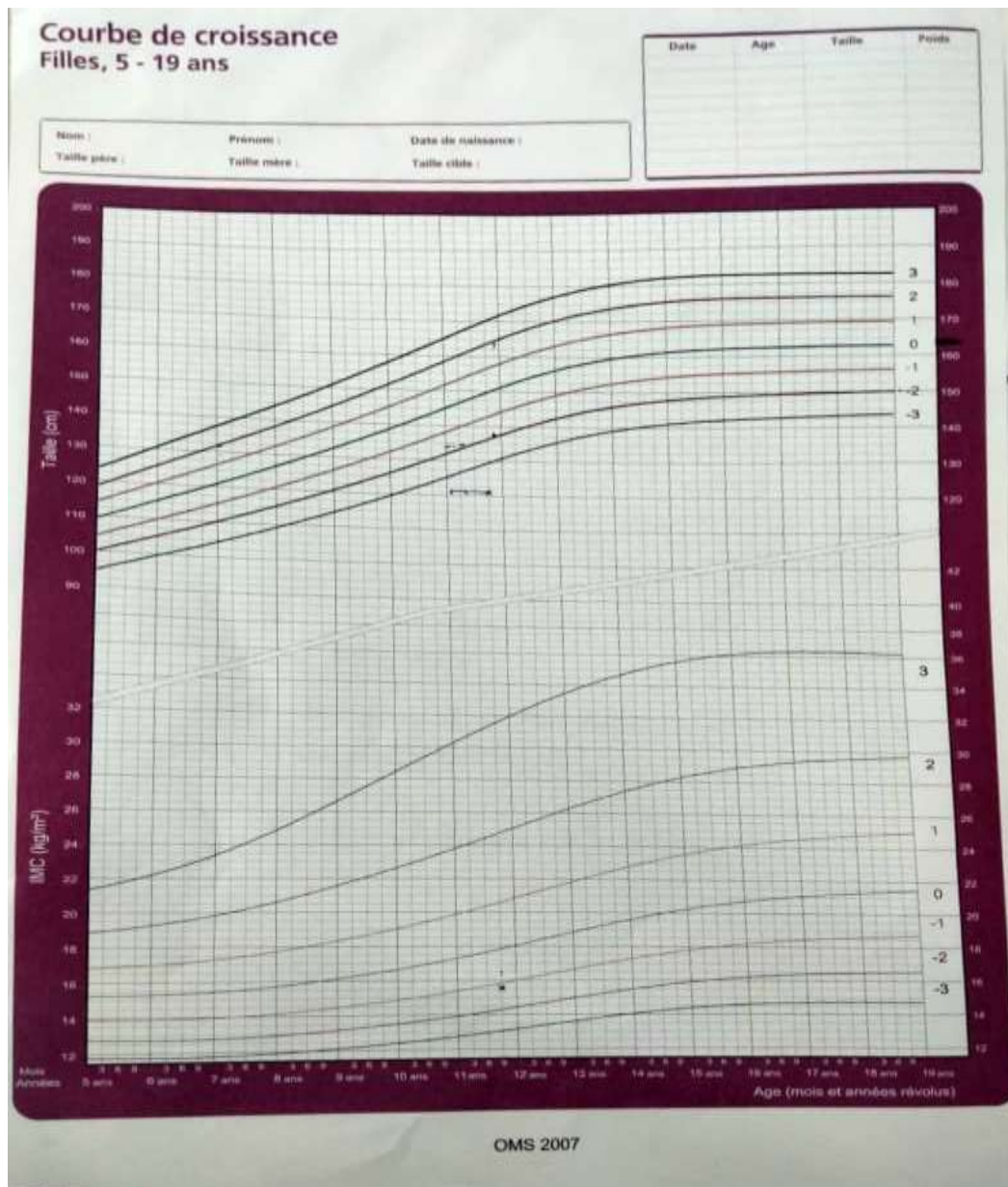
- Solution tampon de Sorensen Ph 6,8: 3ml
- Colorant de Giemsa rapide ou Giemsa R : 3ml.
- Eau déminéralisée : 94 ml

## **Annexe 5 : Bandes R**

Les faire rapidement après étalements

- Commencer par réhydrater les lames dans l'eau distillée 5min.
- Plonger les lames dans la solution phosphate qui se trouve au bain marie à 86°C de 13-20 min.
- Plonger les lames dans le colorant Giemsa-tompon de Gurr 5min.

# Annexe 6 : Courbe de croissance





## **Résumé**

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

Dans notre travail ,nous abordons une étude de 10 cas de patientes atteintes du syndrome de Turner suivies en consultation endocrino pédiatrique au CHU Constantine(pédiatrie B).L'âge moyen de nos patientes au moment du diagnostic est de 7 ans. Les patientes de moins de 10 ans sont majoritaires représentant 60% des cas. Le retard statural constitue le principal motif de consultation(100%) et les signes dysmorphiques les plus fréquents chez nos patientes Turnériennes sont le cou court, les anomalies oculaires est la malformation des oreilles (60%). Le diagnostic de certitude est fait par le caryotype qui a révélé 4 cas de mosaïque et 2 cas de monosomie. Le syndrome de Turner s'accompagne d'anomalies somatiques variables, cardiopathies, anomalies osseuses, rénales, hypothyroïdiennes ..., d'où l'intérêt d'un bilan malformatif assez exhaustif et d'une prise en charge multidisciplinaire des Turnériennes.

Le traitement par hormone de croissance est instauré chez 2cas/10 en début de traitement par injection d'hormone de croissance à intervalles réguliers, et les autres ne sont pas encore suivies en raison de leur syndrome nouvellement découvert.

**Mots clés :** syndrome de Turner ,anomalies chromosomiques , chromosome X, retard statural syndrome dysmorphique , retard pubertaire, hormone de croissance, diagnostic , caryotype

## **Absract**

Turner's syndrome is a chromosomal anomaly affecting 1/2500 female births , and is defined by the association of a dysmorphic and malformative syndrome whose main elements are the small size and gonadal dysgenesis.

In our work we approach a study of 10 cases of patients with Turner syndrome followed in pediatric endocrine consultation at CHU constantine (pediatric "B").

The average age of our patients at the time of diagnosis is 7 years old. Patients under 10 years age are in the majority, representing 60 % of cases. The statural delay is the main reason for consultation (100% ) and the most common dysmorphic signs in our turnériennes patients are short neck, eye abnormalities and ear malformation(60% ) . The diagnosis of certainty made by the karyotype which revealed 4 cases of mosaic, and 2 cases of monosomy.

Turner syndrome is accompanied by variable somatic abnormalities, cardiopathy, bone, renal, hypothyroid abnormalities,etc., the importance of a fairly exhaustive malformation assessment and multidisciplinary management of Turner.

Growth hormone treatment is started in 2/10 cases at the start of treatment by injection of growth hormone at regular intervals, and the others are not yet followed up because of their newly discovered syndrome .

**Key words:** Turner syndrome, chromosomal abnormalities, X chromosome, growth hormon, retardation dysmorphic syndrome, puberty delay, diagnosis, karyotype .

## ملخص

متلازمة تيرنر هي شذوذ الصبغيات يؤثر على 1/ 2500 ولادة من الاناث، ويتم تحديده من خلال ارتباط متلازمة خلل التنسوه، وتتمثل عناصرها الرئيسية في الحجم الصغير و خلل تكوين الغدد التناسلية. في عملنا، أبلغنا عن دراسة أجريت على 10 حالات من مرضى متلازمة تيرنر متبوعة باستشارة الغدد الصماء عند الأطفال في المركز الاستشفائي الجامعي بقسنطينة (مصلحة طب الأطفال" ب). متوسط عمر مرضانا وقت التشخيص هو 7 سنوات. المرضى اللذين تقل أعمارهن عن 10 سنوات شكلن الأغلبية، ويمثلون 60% من الحالات. تاخر النمو هو السبب الرئيسي للفحص 100% من الحالات و اكثر علامات التنسوه شيوعًا في مرضانا هي رقبة قصيرة , تشوهات العيون و الأذن في % 60 من الحالات . التشخيص اليقين الذي أدلى به النمط النووي تظهر 4 حالات من الفسيفساء، وحالتين من الأحادي. ترافق متلازمة تيرنر تشوهات جسدية متغيرة، وأمراض القلب، وتشوهات العظام، والكلى و اضطراب في فرط نشاط الغدة الدرقية ومن هنا تأتي أهمية إجراء تقييم تشوه كامل إلا حد ما، وإدارة متعددة التخصصات عند المريضات. العلاج بهرمون النمو تم عند 2 من 10 حالات في بداية العلاج عن طريق حقن هرمون النمو على فترات منتظمة , و البقية لا تتم متابعتها بسبب اكتشاف المتلازمة حديثًا .

**الكلمات المفتاحية:** متلازمة تيرنر ، تشوهات الكروموسومات ، كروموسوم اكس ، متلازمة تشوه النمو و تأخر البلوغ هرمون النمو ، التشخيص ، النمط النووي

**Année universitaire : 2021-2022**

**Présenté par :** NOM Prénom : Aiachi Rokaya  
NOM Prénom :Bousbia Sana  
NOM Prénom :Chekhmoume Asma

**Epidémiologie et cytogénétique du syndrome de Turner dans la région de Constantine**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique moléculaire**

**Résumé**

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

Dans notre travail ,nous abordons une étude de 10 cas de patientes atteintes du syndrome de Turner suivies en consultation endocrino pédiatrique au CHU Constantine(pédiatrie B).L'âge moyen de nos patientes au moment du diagnostic est de 7 ans. Les patientes de moins de 10 ans sont majoritaires représentant 60% des cas. Le retard statural constitue le principal motif de consultation(100%) et les signes dysmorphiques les plus fréquents chez nos patientes Turnériennes sont le cou court, les anomalies oculaires est la malformation des oreilles (60%). Le diagnostic de certitude est fait par le caryotype qui a révélé 4 cas de mosaïque et 2 cas de monosomie. Le syndrome de Turner s'accompagne d'anomalies somatiques variables, cardiopathies, anomalies osseuses, rénales, hypothyroïdiennes ..., d'où l'intérêt d'un bilan malformatif assez exhaustif et d'une prise en charge multidisciplinaire des Turnériennes.

Le traitement par hormone de croissance est instauré chez 2cas/10 en début de traitement par injection d'hormone de croissance à intervalles réguliers, et les autres ne sont pas encore suivies en raison de leur syndrome nouvellement découvert.

**Mots-clefs:** syndrome de Turner ,anomalies chromosomiques , chromosome X, retard statural syndrome dysmorphique , retard pubertaire, hormone de croissance, diagnostic , caryotype.

**Laboratoires de recherche :**

Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt) Constantine.

**Encadreur :** BECHKRI Sakina (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Co encadreur :** NINI Anissa (Chercheur – Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt).

**Examineur 1 :** CHAOUI Naoual (Prof - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 2 :** DAOUI Zineb (MCB - Université Mostafa Ben Boulaid, Batna 2).



