

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

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Département de Biologie Animale

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

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Intérêt de la recherche du gène SRY dans le syndrome de Turner dans la région de Constantine

Présenté par : AZRA Hamida
BOUKRAA Wiam
CHERTIOUA Lamia

Le 20/06/2022

Jury d'évaluation :

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

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

Examineur 1 : REZGOUNE Mohamed Larbi (MCA-Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : BOUDOKHANE Ibtissem (MCB-Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2021 – 2022

Remerciements

*Au terme de ce travail, nous tenons à remercier en premier lieu « **ALLAH** » le Bon Dieu, le miséricordieux de nous avoir données la force, la volonté et la patience pour achever cette modeste étude.*

*Nos remerciements les plus respectueux s'adressent à notre encadreur Dr. **Bechkri Sakina** qui nous a fait l'honneur de guider et diriger cette étude du début jusqu'à la mise en forme de ce document. Vous nous avez guidées et conseillées tout au long de l'élaboration de ce travail avec compétence, disponibilité, encouragement et l'extrême gentillesse qui vous caractérise.*

*Nos remerciements sont également adressés aux membres du jury : Mr. **REZGOUNE Mohamed Larbi** et Mme. **BOUDOKHANE Ibtissem** d'avoir accepté d'évaluer et de juger notre travail.*

*Au personnel du laboratoire de cytogénétique du Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt) Constantine. Tous nos remerciements pour le bon déroulement de notre stage pratique et en particulier Mme **NINI Anissa***

Les professeurs, les maitres de conférences et les maitres assistants du département de Biologie Animale pour leur orientation et leurs conseils éclairés durant les trois années d'étude. Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin dans l'élaboration de ce mémoire.

Merci à toutes et à tous

Dédicaces

*Grace à **Allah** et avec sa faveur, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :*

*A celui qui m'a ouvert les portes et m'a donnée la tendresse et le courage, au meilleur **papa** du monde **Saïd**, l'homme qui s'est sacrifié pour me rendre heureuse et me voir réussir dans ma vie*

*Ma vie et la source de mon bonheur, **ma mère Dalila**, qui a tout fait pour me voir réaliser mes rêves.*

*A mes chers frères, je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous mes chers frères **Yassine**, **Ayache** Et **Abdel Ali**. Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.*

*A mes **grand-mères**, que Dieu les préserve en bonne santé et leur accorde longues vies.*

*A mes compagnes **Wiam** et **Lamia**, nous avons vécu cette aventure ensemble. Nous sommes devenues plus patientes et avons appris que tout est possible quand nous avons de la bonne volonté*

*Ces dédicaces ne seraient pas complètes sans une pensée à mes amis **Maroua**, **Amira**, **Yousra**, et **Radia**, et pour toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.*

Azara Hamida

Dédicace

Grace à Dieu et avec Dieu, j'ai pu dépasser tous les obstacles vécus lors de mon projet. Voilà mes larmes qui descendent sans arrêt, elles témoignent de la joie d'avoir terminé mes études mais aussi de la tristesse d'avoir à quitter mes amies et mes enseignants.

Merci au Bon Dieu qui m'a aidé à compléter ce mémoire qui est le résultat et le fruit des efforts et des nuits et des veillées.

Mon très cher père BOUKRAA Naili

Aucune dédicace, aucun mot, aucun acte ne saurait exprimer à sa juste valeur, le dévouement et l'amour que je te porte. Rien au monde ne pourrait compenser tous les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être.

Ma très chère mère BELFATNI Souad

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.

Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance.

J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices.

Puisse Dieu le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes chers Frères

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous mes chers frères **ABD ASSMED, NDJMADDIN et ISHAK***

Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.

*Mon Binômes **AZRA HAMIDA et CHERTIOUA Lamia** pour leur soutien moral et Leur compréhension tout au long du projet.*

Boukraa wiam

Dédicaces

À ma très chère **mère Benoudina Raimai**, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être

À mon très cher père **Chertioua Kamel**, aucune expression ne saurait montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. J'espère être ta fierté comme tu l'es pour moi. Merci mon père et que Dieu le Tout Puissant te garde en vie pour nous

À ma deuxième mère ma grand-mère paternelle **Fatiha** qui me considérez comme sa fille et prend soin de moi ; que Dieu prolonge sa vie

A ma grand-mère maternelle **Halima** que Dieu prolonge sa vie

À mes chers frères **Aymen** et **Mohamed Saleh** et ma chère sœur **Maissa** pour la joie et les beaux moments

A mes chers grand-pères **Khoudir** et **Ali** et ma chère tante **Rouiras**, que Allah leur accorde sa miséricorde dans son paradis

À ma chère copine et ma deuxième sœur **Madjda**, j'ai dit ma sœur parce que tu a toujours été plus que copine pour moi

A mes chers oncles **Lakhder**, **Saber** et **Sedik** et à mes toutes mes tantes, que Dieu vous protège

A mes amies **Nermine**, **Amina** et **Boutheina** merci pour tous les moments de joie et les beaux souvenirs

A mes chères compagnes **Hamida** et **Wiam** nous avons vécu cette aventure ensemble merci

Chertioua Lamia

Liste des abréviations

AC: Age chronologies

AO: Age osseus

Cm : Centimetre

DS : Deviation standard

ECG: Electrocardiogramme

FISH: Hybridation in situ par fluorescence

FSH: Follicles stimulating hormone

GH: Growth hormone

Hb: Hemoglobine

HBA1C: Hemoglobine glyque

IGF: Insulin growth factor

IRM : Imagerie par resonance magnetiqueu

Kg : Kilogramme

ORL: oto-rhino-laryngologie

ST : Syndrome de Turner

SRY :sex-determining region of chromosome

TA : Tension arterielles

T4 : Thyroxine = Tetra-i odothyronine

Liste des figures

Figure 01 : Caryotype de l'homme	04
Figure 02 : Structure d'un chromosome humain	05
Figure 03 : Types de chromosomes.....	06
Figure 04 : Structure des chromosomes X et Y	07
Figure 05 : Structure du chromosome Y	08
Figure 06 : Schéma de non disjonction chromosomique en premier et en deuxième division méiotique.....	13
Figure 07 : Croissance spontanée dans le syndrome de Turner (valeurs moyennes).....	20
Figure 08 : Anomalie radiologique dans le syndrome de Turner	23
Figure 09 : Manifestations cliniques du syndrome de Turner	26
Figure 10 : Caryotype typique (monosomie X) d'une patiente Turnérienne.....	27
Figure 11 : Profil PCR du gène SRY chez le témoin	29
Figure 12 : Profil PCR du gène SRY chez les 3 patientes	29

Liste des tableaux

Tableau I : Les pathologies associées au syndrome de Turner.....	26
Tableau II : Corrélation entre le génotype et le phénotype.....	30
Tableau III :Concentration des réactifs de la PCR.....	42

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 01

Première partie : Revue de la littérature

Premier chapitre : Chromosomes et aberrations chromosomiques

I. Les chromosomes 04

I.1. Définition 04

I.2. Historique 05

I.3. Structure 05

I.4. chromosomes sexuels 07

I.4.1. Structure des chromosomes X et Y 07

I.4.2. Origine et évolution des chromosomes sexuels 08

I.5. Inactivation du chromosome X chez la femme 08

II. Les aberrations chromosomiques 10

II.1. Définition 10

II.2. Dépistage et diagnostic prénatal de l'anomalie chromosomique 10

II.3. Origine et évolution des chromosomes sexuels 11

II.4. Mécanismes d'apparition 11

II.5. Type d'anomalies 11

Deuxième chapitre : Syndrome de Turner

I. Définition 17

II. Historique 17

III. Epidémiologie 18

IV. Description clinique 18

V. Génétique 26

VI. Biologie 27

VII. Physiopathologie 28

VIII. Traitement 29

IX. Conseil génétique 31

X.	Évolution.....	31
----	----------------	----

Deuxième partie : Matériel et méthodes

I.	Recrutement de patients	35
II.	Lieu de l'étude	35
III.	Questionnaire	35
IV.	Etude moléculaire	35
V.	Etude épidémiologique	35
VI.	Matériel biologique.....	35
VII.	Etude moléculaire	35
VIII.	Matériel et réactifs.....	35
IX.	Méthode	37
X.	Extraction d'ADN au NaCl.....	38
	X.1. Quantification et dilution de l'ADN : Dosage des acides nucléiques	37
	X.2. Les critères d'évaluation du procédé d'extraction	38
VI.2.4.	PCR du gène SRY	38
	a. Principe.....	38
	b. Optimisation de la PCR	38
	Détection des contaminations	41
	Validation du test.....	41
VI.2.5.	Amplification du gène SRY par PCR.....	42
VI.2.6.	Contrôle par électrophorèse des produits de PCR du gène SRY	42

Troisième partie : Résultats et discussion

I.	Etude sur dossiers et questionnaire.....	45
II.	Etude moléculaire	48
	Discussion	50
	Conclusion.....	51

Références bibliographiques

Annexes

Résumés

Introduction

Introduction

Les chromosomes sont le support du matériel génétique, support de l'hérédité et de l'organisation de la vie cellulaire. Ils sont constitués d'ADN associé à des protéines formant la chromatine et sont localisés dans le noyau des cellules eucaryotes. Leur aspect varie au cours du cycle cellulaire : ils sont moins condensés en interphase et donc non visibles individuellement au microscope. Par contre, durant la division cellulaire, ils se condensent et s'individualisent, leur identification est alors plus aisée en métaphase de la mitose (48,49,51).

Le nombre et la forme des chromosomes (caryotype) sont les mêmes pour tous les individus d'une espèce donnée. Les gamètes (cellules sexuelles) ne possèdent qu'un seul exemplaire de chaque chromosome, tandis que les autres cellules de l'organisme, dites cellules somatiques, possèdent deux exemplaires de chaque (69).

Chaque cellule humaine, excepté les gamètes, possède 22 paires de chromosomes appelés autosomes, numérotées de 1 à 22 par ordre de taille décroissante, et une paire de chromosomes sexuels appelés gonosomes : XX chez la femme et XY chez l'homme (50-54).

Les anomalies soit du nombre, soit de la structure des chromosomes sont appelées aberrations chromosomiques. Elles peuvent être détectées avant la naissance par l'analyse du caryotype de cellules fœtales obtenues par ponction de trophoblaste ou par amniocentèse(38)

La présence d'un chromosome surnuméraire constitue une trisomie, tandis qu'un chromosome manquant dans une paire réalise une monosomie. Certaines maladies résultent d'une anomalie du nombre des chromosomes sexuels, comme le syndrome de Turner, où il manque un chromosome (55,74).

Les anomalies chromosomiques sont fréquemment impliquées en pathologie humaine. Les chromosomes sont analysés dans les laboratoires de cytogénétique avec différentes techniques, la plus récente étant l'hybridation *in situ*. Elles sont décrites ici, ainsi que les différents types d'anomalies observées : anomalies de nombre, anomalies de structure. L'impact de ces anomalies sur la morbidité et la mortalité est important : elles sont responsables d'un grand nombre d'avortements spontanés, de mort-nés, de malformations congénitales, de retard mental. Les méthodes récentes ont permis de rattacher certains syndromes et des retards mentaux avec dysmorphie à des microdélétions ou à des petites duplications.

Le syndrome de Turner (ST) est une anomalie chromosomique fréquente. est une affection chromosomique, lié à l'absence complète ou partielle d'un chromosome X. Le gène *SRY* est détecté dans 7 % des cas, ce qui expose au risque d'une néoplasie gonadique à long terme, imposant ainsi une prise en charge prudente. Nous rapportons le cas d'une patiente atteinte de syndrome de Turner avec gène *SRY*.

Ce travail s'inscrit dans ce contexte et a comme principaux objectifs de réaliser une étude épidémiologique, à partir de dossiers de malades atteinte du syndrome de Turner et une de recherche à savoir que la présence du gène *SRY* qui est révélée par Biologie Moléculaire (PCR) dans les cas de Turner expose au risque d'une néoplasie gonadique à long terme, à la pédiatrie El Manourah de Constantine. Le travail pratique a été réalisé au laboratoire de cytogénétique du Centre de recherche en Biotechnologie (CRBt).

Première partie : Revue de la littérature

Premier chapitre : Chromosomes et aberrations chromosomiques

I. Les chromosomes

I.1. Définition

Le corps humain est constitué de milliards de cellules comportant chacune un noyau. Ce dernier renferme toute notre information génétique ; celle-ci est contenue dans nos chromosomes qui contiennent eux-mêmes notre ADN. En effet, les chromosomes sont constitués d'ADN qui portent environ 20000 gènes) et des protéines (Turleau et Prieur, 2000).

Dans les cellules eucaryotes, les chromosomes se trouvent dans le noyau ; leur nombre varie en fonction des espèces. En dehors des moments où la cellule se divise, les chromosomes ne peuvent pas être visualisés individuellement. Lorsque la division cellulaire se prépare, ils se condensent et deviennent distincts. Au moment de la division cellulaire, les chromosomes, formés de deux chromatides identiques reliés au niveau du centromère, se coupent en deux : chaque chromatide part dans une cellule-fille. Une phase de synthèse d'ADN permettra ensuite de doubler l'ADN de la cellule-fille (Anthony *et al.*, 2002).

Chez l'homme, l'information génétique est répartie sur les 46 chromosomes (23 paires). Pour chaque paire, il y a un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle. Ainsi, pour une même paire, les deux chromosomes ne seront pas identiques. Les 22 premières paires sont appelées autosomes ; la 23^{ème} paire est celle qui détermine le sexe de la personne. Il s'agit des chromosomes X et Y. La femme possède deux chromosomes X, alors que l'homme possède un chromosome X et un chromosome Y (Turleau *et al.*, 1972)

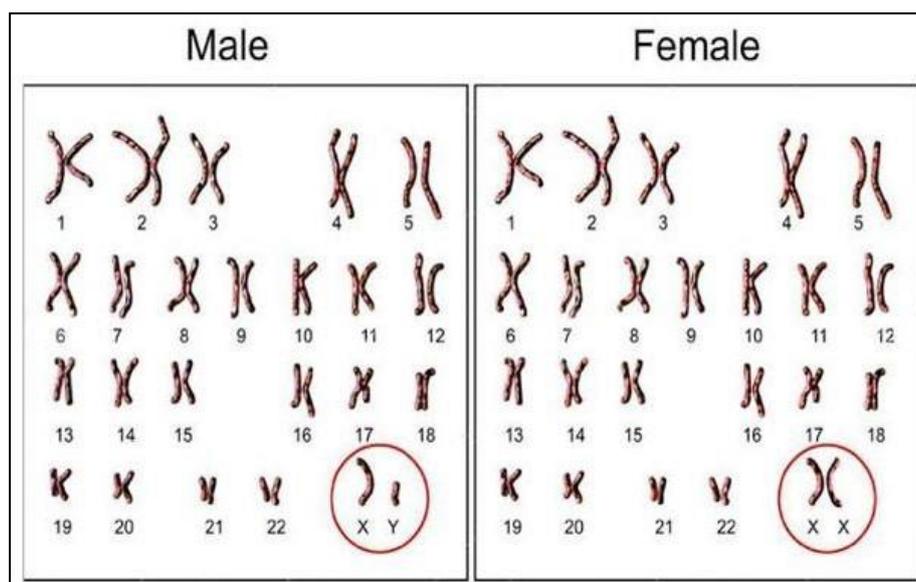


Figure 1 : Caryotype de l'homme (Muleris, 1981)

I.2. Historique

En 1878, des chercheurs découvrirent, à l'aide de microscopes performants, certaines structures dans les noyaux cellulaires qui se laissaient colorer et qui furent plus tard nommées chromosome (corps colorés). L'allemand Walther Flemming (1843-1905) fut le premier biologiste à examiner de façon systématique le comportement des chromosomes dans le noyau pendant la division cellulaire. Flemming observa que les chromosomes étaient ensuite entraînés dans les directions opposées, répartis dans les deux cellules-filles et que les cellule-filles fabriquaient finalement une copie de ces moitiés de chromosome.

Ainsi, les cellule-filles possèdent les mêmes chromosomes que leur cellules-mères. Flemming publia les résultats de ses recherches en 1882, mais ce n'est qu'une vingtaine d'années plus tard qu'on les associa aux lois de l'hérédité de Mendel (lamoril j et al ,2008).

I.3. Structure

Chaque chromosome comporte un centromère, région qui contient le kinétochore, centre d'organisation des microtubules responsable de la fixation des chromosomes au fuseau mitotique lors de la mitose.

Les deux chromatides sœurs sont unies dans leur zone hétérochromatique de chaque côté du centromère. Les segments chromosomiques situés de part et d'autre du centromère constituent les deux bras du chromosome.

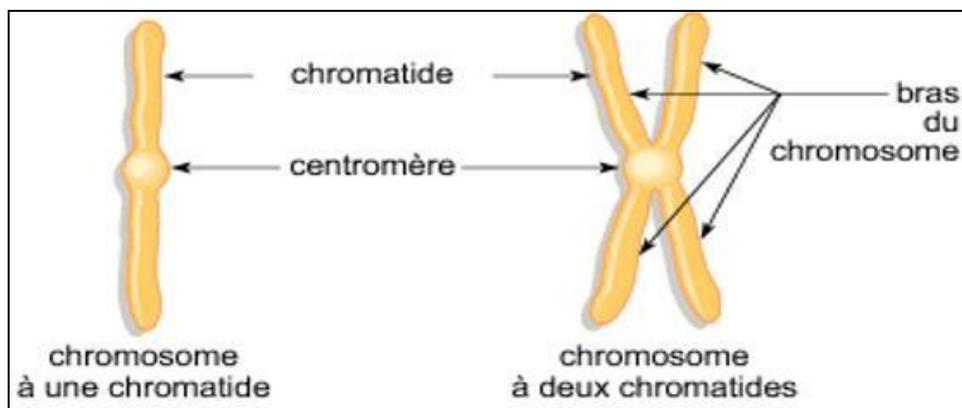


Figure 2 : Structure d'un chromosome humain (Dupont, 2008).

La position du centromère permet de distinguer un bras court ou proximal (bras p) et un bras long ou distal (bras q) (Anthony *et al.*, 2002). Chaque bras se termine par un télomère (en pter et qter), séquence ADN répétitive hautement conservée qui empêche les fusions avec d'autres chromosomes. Ces séquences jouent également un rôle dans l'attachement des télomères à l'enveloppe nucléaire, en particulier lors de la méiose.

Les chromosomes se classent en trois types suivant leur forme qui est déterminée par la position du centromère :

- **Chromosomes métacentriques** : Le centromère est en position centrale (position médiane), ce qui lui donne des bras de longueurs à peu près égales.
- **Chromosomes submetacentriques** : Le centromère est presque en position centrale ; les chromatides de ce chromosome présentent des bras de longueur inégale (un petit bras "p" et un long bras "q").
- **Chromosomes acrocentriques** : Le centromère est plus proche de l'un des deux extrémités (les télomères), le bras court est très bref (Lemondé et Clement, 1983).
- **Chromosomes télocentrique** : de grande taille. Le bras long, bien structuré, présente plusieurs ébauches de puffs, dont aucune n'est subterminale, et une forte bande hétérochromatique à sa base. L'écharpe centromérique floconneuse est surmontée par une houppette, elle-même terminée par une petite masse hétérochromatique (63).

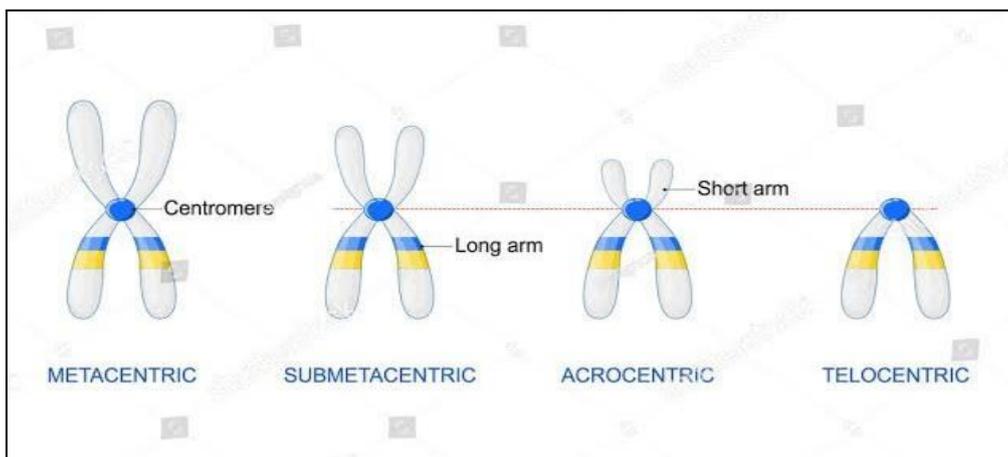


Figure 3 : Types de chromosomes (Benjamin, 2005).

I.4. Chromosomes sexuels

I.4.1. Structure des chromosomes X et Y

Le chromosome Y est l'un des petits chromosomes humains (environ 60Mb), qui ne représente que 2 à 3% du génome humain. Il est constitué d'une grande portion d'hétérochromatine et ne comporte donc que peu de gènes, environ cent gènes traduits en protéines (Skaletsky *et al.*, 2003 ; Ross *et al.*, 2005), en plus de nombreux pseudogènes (Durham *et al.*, 1999 ; Hattori *et al.*, 2000 ; Deloukas *et al.*, 2001).

Le chromosome X, quant à lui, compte 1098 gènes et 700 pseudogènes (Ross *et al.*, 2005). A titre de comparaison, le chromosome 2 contient 1346 gènes encodant des protéines et 1239 pseudogènes (Hillier *et al.*, 2005) ; il faut cependant noter qu'il est le deuxième plus grand chromosome chez l'humain.

Les régions d'homologie les plus connues entre les gonosomes sont situées aux extrémités de ceux-ci : ce sont les régions pseudo autosomiques (PAR) du bras court (PAR1) et du bras long (PAR2) (Cooke *et al.*, 1985 ; Kvaloy *et al.*, 1994).

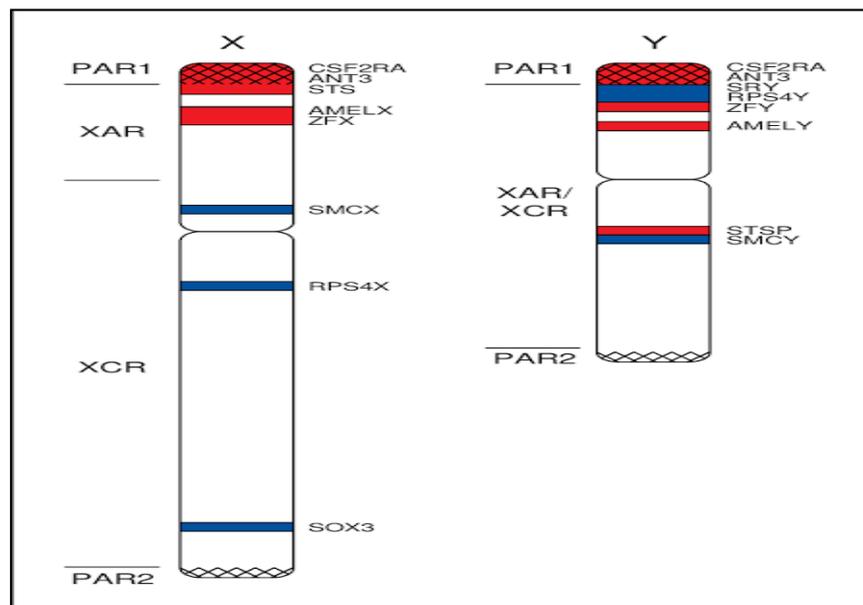


Figure 4 : Structure des chromosomes X et Y (Karcianas *et al.* 2007).

Les régions PAR jouent un rôle capital lors de la méiose. En effet, c'est normalement uniquement par ces deux petites régions que les chromosomes X et Y peuvent s'apparier et se recombiner. L'appariement des gonosomes au niveau de la région PAR1 est nécessaire au bon fonctionnement de la méiose I chez l'homme puisque une délétion de cette région entraîne l'infertilité (Mohandas *et al.*, 1992).

Le chromosome Y contient une région qui lui est propre (MSY : Male Specific Y chromosome). Cette partie ne recombine jamais avec le chromosome X. Elle constitue près de 95% de la longueur du Y (Skaletsky *et al.*, 2003). Elle est constituée d'une région euchromatique (transcriptionnellement active), d'environ 23Mb, et d'une grande région hétérochromatique (transcriptionnellement inactive), de taille variable selon les individus (environ 30Mb) (Skaletsky *et al.*, 2003 ; Ravel *et al.*, 2006 ; Li *et al.*, 2008).

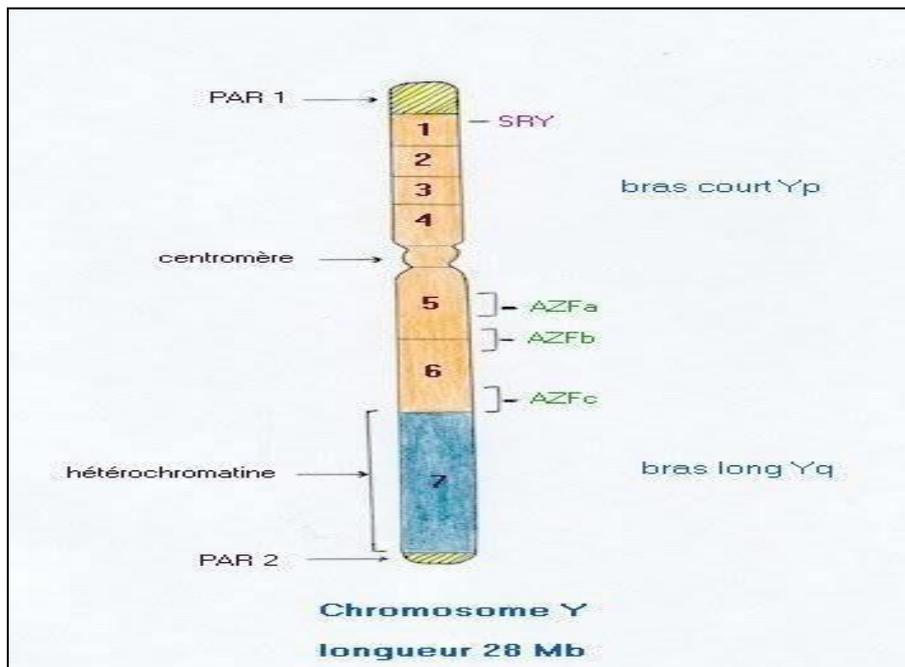


Figure 5 : Structure du chromosome Y (Krausz et McElreavey, 1999).

La région euchromatique est constituée de 3 types de séquences :

- Les séquences X-transposées (3.4Mb), qui représentent plus de 99% d'homologie avec le chromosome X
- Les séquences X-dégénérées (8.5Mb), riches en gènes présents en copie unique sur le chromosome Y, et en pseudogènes qui possèdent des homologues sur le chromosome
- Les séquences ampliconiques (10.2Mb), qui sont des séquences répétées de grande taille présentant plus de 99.9% d'identité intra-chromosomique (Skaletsky *et al.*, 2003 ; Ravel et Siffroi, 2009)

Dans cette région, on trouve le gène *SRY* (Sex-determining region Y), localisé sur le bras court du chromosome Y, au niveau de la bande p11.3 (Sinclair *et al.*, 1990), qui est responsable de la différenciation testiculaire (Zenteno *et al.*, 1997). A l'heure actuelle, 27 gènes ont été identifiés sur le chromosome Y, 9 sur le bras court et 18 sur le bras long.

Parmi ces 18 gènes, 12 sont exprimés de façon spécifique dans les testicules et sont nécessaires à la production de spermatozoïdes normaux (Cram *et al.*, 2006). La région euchromatique renferme également une région impliquée dans la spermatogénèse, nommé AZF (Azoospermia factor). Elle est localisée dans la partie terminale euchromatique du chromosome Y, en Yq11.23 (Tiepolo et Zuffardi, 1976).

I.4.2. Origine et évolution des chromosomes sexuels

Les chromosomes sexuels chez l'être humain, tels que nous les connaissons aujourd'hui, dérivent d'une paire d'autosomes dont l'un des deux chromosomes a subi initialement une mutation au niveau du gène SOX3 (Foster et Graves, 1994 ; Lahn et Page, 1999 ; Lahn *et al.*, 2001). Cette mutation a probablement été préservée par force sélective, ce qui a fait en sorte que les inversions, les mutations, les délétions et les additions qui ont forgé les chromosomes X et Y ont été conservés (Lahn *et al.*, 2001). Ainsi, sur l'un des deux autosomes ancestraux, le proto-Y, le gène SOX3 est devenu *SRY* alors que le proto-X a conservé la séquence originale de SOX3. Le moment de cet évènement est toutefois controversé : les publications initiales le plaçaient il y a environ 290 à 350 millions d'années (Lahn et Page, 1999), alors que les données plus récentes indiquent que cela aurait plutôt lieu il y a 165 millions d'années (Veyrunes *et al.*, 2008). Le proto-X et le proto-Y ont progressivement arrêté de recombiner pour arriver à la situation actuelle chez l'homme où le X et le Y ne recombine plus qu'au niveau de deux petites régions pseudo-autosomes PAR1 et PAR2.

I.5. Inactivation du chromosome X chez la femme

En 1961, Mary Lyon émettra une hypothèse qui révolutionnera la génétique : l'inactivation, au hasard, de l'un des deux chromosomes X dans les cellules somatiques chez la femme. La nécessité d'inactiver un chromosome X chez la femme vient du fait que les chromosomes X et Y n'ont pas le même contenu génique suite à leur évolution particulière. Sans cette inactivation, les femmes se retrouveraient avec une dose plus élevée de produits d'expression des gènes spécifiques au chromosome X comparativement aux hommes (Lyon, 1998). L'inactivation du X (nommé corpuscule de Barr), s'effectue au hasard sur le chromosome maternel ou paternel, de sorte que l'on trouve chez la femme une proportion à peu près égale de cellules avec le X maternel inactif et de cellules avec le X paternel inactif. Le X inactif le restera pour toutes les divisions mitotiques subséquentes et ne sera réactivé que dans les cellules germinales féminines (Sugimoto et

Abe, 2007). Chez l'embryon féminin, un chromosome X sera de nouveau inactivé autour du stade de 8 cellules (Van Den Berg *et al.*, 2009).

Le gène XIST, situé dans le centre d'inactivation en Xq13, est responsable de l'inactivation du chromosome X. Ce gène non traduit en protéine reste sous forme d'ARN dans les cellules afin d'initier le processus d'inactivation, qui se propage sur toute la longueur du chromosome X à partir du centre d'inactivation (Lyon, 1998). Des modifications épigénétiques seront par la suite instaurées afin de rendre l'inactivation permanente (Jeppesen et Turner, 1993 ; Gilbert et Sharp, 1999 ; Boggs *et al.*, 2002).

Parmi les gènes du chromosome X qui doivent échapper à l'inactivation, on trouve les gènes ayant des homologues sur le chromosome Y (les gènes des régions PAR1, puisque leur dosage génique est identique chez les individus XX et XY et certains gènes dans les régions PAR2 par exemple, les gènes WASH6P et IL9R restent actifs tant sur le X inactif que sur le Y) (Ciccodicola *et al.*, 2000). On estime qu'environ 15% du contenu génique total du chromosome X échappe à l'inactivation (Carrel et Willard, 2005).

II. Les aberrations chromosomiques

II.1. Définition

Une anomalie(ou aberration chromosomique quand elle survient dans des cellules chargées de la reproduction) est une altération d'un chromosome sur lequel un gène est absent ou au contraire surnuméraire (anomalie de structure), ou une altération du caryotype, avec un chromosome entier absent ou présent plusieurs fois (anomalie de nombre). Ces anomalies peuvent être responsables de maladies génétiques :

- Si l'anomalie résulte d'un problème au niveau du chromosome, on parle d'anomalie chromosomique. Ce type d'anomalie peut être dû à la présence d'un chromosome supplémentaire sur une des paires (trisomie) ou à l'absence d'un chromosome sur une des paires (monosomie). Parfois, seulement une partie d'un chromosome est en trop ou manque. Pour identifier cette anomalie chromosomique, différents examens peuvent être prescrits selon l'indication, parmi lesquels un caryotype ou une analyse chromosomique par puce à ADN ;
- Si l'anomalie résulte de la modification d'un gène (ADN), on parle généralement de mutation. Ces mutations peuvent entraîner des dysfonctionnements plus ou moins graves du corps humain : on parle alors de maladie génique. Dans cette situation, la maladie peut être monogénique (elle résulte de la mutation d'un seul gène) ou polygénique (plusieurs gènes en cause) (Briard, 2006).

II.2. Dépistage et diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques

Ce dépistage est actuellement basé sur l'étude combinée de marqueurs échographiques (mesure de l'épaisseur de la nuque fœtale) et de marqueurs biologiques (dépistage chromosomique prénatal dans le sang maternel) au premier trimestre de grossesse.

Le diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques est fondé sur l'analyse du caryotype fœtal. Il se fait toujours en accord avec les parents après une consultation médicale de conseil génétique. Un caryotype fœtal est proposé aux couples à risque élevé pour ces anomalies, que ce risque soit prévisible avant le début de la grossesse (antécédent familial d'anomalie chromosomique) ou imprévisible (dépistage chromosomique plaçant cette grossesse dans un groupe à risque, mise en évidence d'anomalie échographique).

II.3. Mécanismes d'apparition

- La cassure simple entraîne la perte d'un fragment de chromosome, il s'agit d'une délétion Simple
- La cassure double peut permettre une délétion intercalaire, le segment distal se recollant au segment restant avec ou sans inversion.
- Enfin, en cas de cassure, le fragment libre peut rejoindre un autre chromosome, il y a alors translocation.

Les possibilités sont nombreuses et la nomenclature a été fixée lors de réunions internationales, le caryotype indique le nombre total de chromosomes, les chromosomes sexuels, les anomalies autosomiques.

L'homme normal 46, XY

La trisomie 47, XY, +21

Dans les anomalies de structure, (-) indique une délétion, par exemple :

- (5p₋) indique une délétion d'un bras courts du chromosome 5.
- (18q₋) indique une délétion d'un bras long du chromosome 18.

(+) indique une adjonction : dans la translocation, on met entre parenthèses les chromosomes entre lesquels se sont faites les translocations d'un bras long du 14 sur un bras long du 21 : c'est la translocation robertsonienne la plus couramment à l'origine d'une trisomie par translocation (56).

II.5. Types d'anomalies

Depuis 1959 date de la mise en évidence de la première anomalie chromosomique chez l'homme, la trisomie 21, l'étude des chromosomes humains a permis de mettre en évidence de très nombreux remaniements chromosomiques :

- **Constitutionnels** : sont présents dès la conception ou se forment lors des premières divisions du zygote.
- **Acquis** : vont apparaître au sein d'une cellule au cours de la vie. Dans la majorité des cas, ces anomalies sont trouvées dans les cellules tumorales.

L'accident chromosomique survient le plus fréquemment avant la fécondation au cours de la méiose paternelle ou maternelle et l'anomalie chromosomique est alors présente dans l'un des gamètes. Toutes les cellules de l'individu seront porteuses de l'anomalie chromosomique qui sera dite homogène. Cependant, pour une faible part, l'accident chromosomique peut avoir lieu après la fécondation au cours des divisions mitotiques des blastomères. L'anomalie ne touchera qu'une partie des cellules de l'embryon, et elle sera donc dite en mosaïque (Hassold *et al.*, 1996 ; Rives, 2006).

On peut distinguer les anomalies de nombre et les anomalies de structure :

II.5.1. Anomalies de nombre

Ces anomalies peuvent toucher aussi bien les chromosomes sexuels que les autosomes. Elles sont caractérisées par la perte ou le gain d'un seul ou plusieurs chromosomes :

a. Aneuploïdies

Les aneuploïdies se traduisent par une modification du nombre total de chromosomes. Elles se caractérisent par la perte d'un chromosome entier ou la présence d'un ou plusieurs chromosomes surnuméraires. Elles résultent d'une mal ségrégation des chromosomes au cours de la division cellulaire, les deux chromosomes d'une même paire migrant tous les deux vers la même cellule fille. On obtient une cellule fille avec 3 copies du même chromosome (soit 47 chromosomes) et une deuxième cellule fille avec une seule copie (soit 45 chromosomes). Ces malségrégations peuvent s'observer aussi bien au cours de la mitose que de l'une des deux divisions de la méiose (Lamoril *et al.*, 2008 ; Malan et Romana, 2012).

- Aneuploïdie homogène

Accident de ségrégation par la non-disjonction en méiose I et II, toutes ne sont pas compatibles avec la vie. Une non-disjonction en première division produit 4 gamètes déséquilibrés. Une non-disjonction en deuxième division produit 2 gamètes déséquilibrés et 2 gamètes normaux.

Après la fécondation, les gamètes possédant un chromosome en excès produisent un zygote trisomique : de nombreuses trisomies ne sont pas viables et s'éliminent très précocement

sous forme de fausses couches spontanées (trisomie 16). D'autres sont plus ou moins viables : trisomie 21, 13, 18 et 8.

Les gamètes nullosomiques produisent des monosomies. Ces dernières, bien que produites en nombre théoriquement égal aux trisomies, subissent une élimination précoce encore plus stricte surtout lorsqu'elles touchent les autosomes.

Pour les gonosomes, la viabilité est plus grande, et le phénomène de non-disjonction apparaît alors, dans la grande variété de ses conséquences : trisomie X et Y, monosomie X, tétra et pentasomie Y sont viables (Lamoril *et al.*, 2008).

- **Aneuploïdie mosaïque**

Un individu en mosaïque est constitué de deux (ou plus de deux) populations à contenu chromosomique différent, mais provenant du même zygote (une mosaïque est notée par une barre oblique entre les 2 clones décrits ; exemple : Syndrome de Klinefelter en mosaïque 46, XY/47, XXY). L'intensité du phénotype dépend du dosage respectif de ces deux (ou plus) populations cellulaires. Les aneuploïdies en mosaïque des gonosomes sont viables vu l'inactivation du chromosome X et le faible contenu en gènes du chromosome Y (Lespinasse et Nadeau, 2005).

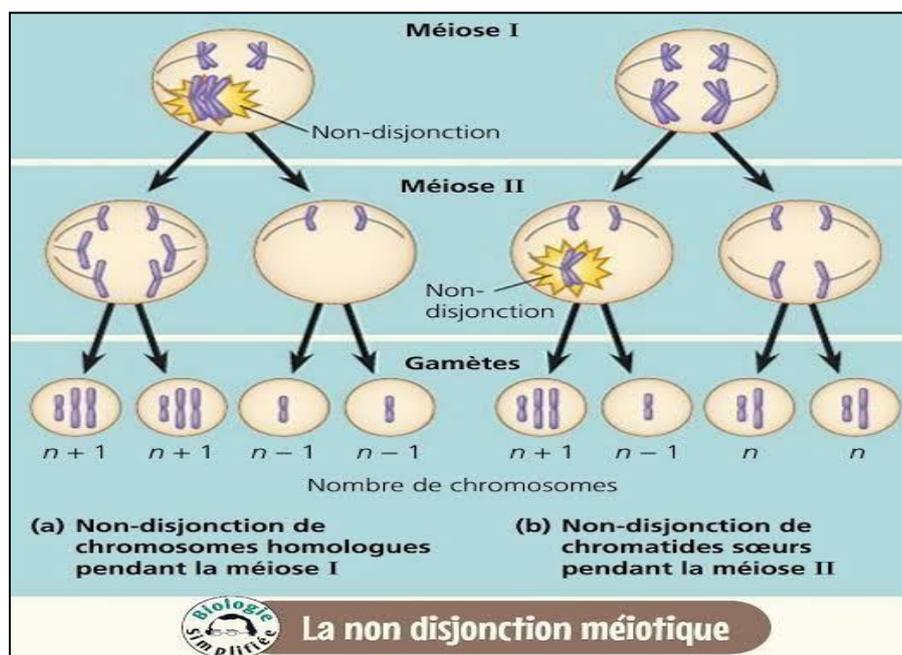


Figure 6 : Schéma de non disjonction chromosomique en première et en deuxième division méiotique (Dalloneau.2010).

b. Polyploïdies

Une cellule polyploïde renferme un multiple lot haploïde de chromosomes. C'est une anomalie qui survient à la suite de la fécondation d'un ovule par deux spermatozoïdes,

ensuite à la non éjection d'un globule polaire de l'ovule. Ces accidents de la fécondation sont donc banals et sont estimés de 2 à 3% des œufs fécondés (Dupont, 2008).

- Triploïdie $3N = 69$ chromosomes
- Tétraploïdie $4N = 92$ chromosomes.

c. Marqueur chromosomique

Élément chromosomique surnuméraire non reconnaissable. Il dérive souvent des chromosomes acrocentriques et en particulier le 15 et le 22. Ses conséquences phénotypiques dépendent de son origine et de sa constitution génique (Douet-Guilbert et al., 2008).

II.5.2. Anomalies de structure

Les aberrations chromosomiques structurales sont moins fréquentes que les anomalies de nombre. Elles sont la conséquence des cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux. Le remaniement est intra-chromosomique s'il intéresse un seul chromosome ou interchromosomique lorsque deux chromosomes ou plus sont en cause. Ces anomalies peuvent être familiales, c'est-à-dire être héritées des parents et présentes chez d'autres membres de la fratrie. Elles peuvent aussi apparaître "de novo" (les parents ont un caryotype normal et l'accident survient au cours de la gamétogénèse paternelle et maternelle) (Bourrouillou *et al.*, 1992 ; Lespinasse et Nadeau, 2005). Elles peuvent être équilibrées, n'entraînant généralement pas d'effets phénotypiques ou déséquilibrées accompagnées souvent d'un phénotype anormal.

a. Remaniements chromosomiques déséquilibrés

- Délétion

Elle résulte d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (délétion terminal) ou de deux cassures sur le même bras avec perte du segment intercalaire (délétion interstitielle ou intercalaire). La perte de matériel est très variable, pouvant aller de quelques dizaines à plusieurs millions de paires de bases, d'où l'importance d'avoir à disposition des techniques de cytogénétique adaptées à la taille du déséquilibre recherché (9,10,17,16).

- Duplication

Une duplication se définit comme la répétition une ou deux fois d'un segment de chromosome. Le segment dupliqué peut être dans la même orientation que le segment d'origine, c'est une duplication directe "en tandem", ou inversée par rapport au segment d'origine, c'est une duplication indirecte "en miroir". Ce type de remaniement est rare,

mais pouvant aboutir à une trisomie partielle dont l'expression phénotypique est dépend du segment dupliqué (Rives, 2006).

- **Chromosome en anneau**

Les anneaux résultent d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie par un recollement avec perte des segments distaux. Ils sont rarement transmis à la descendance car un anneau est particulièrement instable et surviennent donc le plus souvent de novo. Ils se trouvent fréquemment en mosaïque. Le plus fréquemment rencontré est l'anneau du chromosome 13.

- **Isochromosome**

Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras. Le plus fréquemment rencontré chez l'être humain est l'isochromosome du bras long du chromosome X (i(Xq)) qui constitue une variante caryotypique du syndrome de Turner (65).

b. Remaniements chromosomiques équilibrés

- **Inversion**

Les inversions sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivies de recollement après retournement de 180° du segment intermédiaire. Elles sont dites péricentriques si le centromère est inclus dans le segment intermédiaire, et paracentriques si les cassures se sont produites dans le même bras. Le changement dans l'ordre des gènes ne provoque pas en général d'anomalie phénotypique mais il peut aboutir à la formation de gamètes déséquilibrés, d'où un risque non négligeable de descendance anormale (18,46,47,49).

- **Translocation**

C'est la transposition d'un fragment chromosomique sur un autre chromosome suite à une cassure chromosomique. Il s'agit d'une anomalie le plus souvent équilibrée impliquant souvent deux chromosomes mais parfois complexe avec un risque de déséquilibre chez la descendance. On distingue deux formes majeures de translocations : Les translocations réciproques et les translocations robertsoniennes (30,38,39).

• **Translocation réciproque**

Les translocations réciproques résultent de cassures qui surviennent classiquement au niveau des chromatides de deux chromosomes non homologues (point de cassure en dehors de la région juxta-centromérique) suivies d'un échange segmentaire

réciroque entre ces deux chromosomes donnant naissance à deux dérivés .Elles sont responsables d'anomalie de la reproduction, de stérilité, de fausses couches spontanées à répétition ou la naissance d'un enfant polymalformé car les translocations empêchent le déroulement normal de la méiose (19-26).

- **Translocation robertsonienne**

Les translocations robertsoniennes se produisent entre deux chromosomes acrocentriques (chromosomes 13, 14, 15, 21 et 22) dont le bras court de très petite taille ne code que pour des gènes répétés. Il s'agit d'un cas particulier de translocation, avec transfert d'un segment chromosomique intercalaire à l'intérieur d'un autre bras chromosomique. Une insertion peut être directe si le fragment garde son orientation par rapport au centromère ou inversée. Cette dernière est très instable en méiose.

La translocation consiste en une fusion des chromosomes avec perte des bras court, sans aucune conséquence clinique directe pour le sujet porteur (40-45).

Les deux chromosomes impliqués fusionnent par leurs centromères (fusion centromérique) formant un chromosome monocentrique, ou par cassures dans les régions juxta-centriques des bras courts, puis fusion entre ces deux bras courts formant ainsi un chromosome dicentrique (95% des cas). Cette anomalie aboutit à des gamètes déséquilibrés avec des zygotes monosomiques ou trisomiques (en effet ce type de translocation responsable des formes familiaux de trisomie 13 et 21) (Skinner et Fritz, 1985).

- **Insertion**

Il s'agit d'un cas particulier de translocation, avec transfert d'un segment chromosomique intercalaire d'un autre bras chromosomique.

Une insertion peut être directe si le fragment garde son orientation par rapport au centromère ou inverse. Ce dernier est très instable en méiose (18).

Deuxième chapitre:Syndrome de Turner

Deuxième chapitre : Syndrome de Turner

I. Définition

Le syndrome de Turner est une maladie génétique liée à l'absence complète ou partielle d'un chromosome X chez une femme, occasionnant notamment un retard de croissance, un problème de fertilité. Cette anomalie chromosomique entraîne le plus souvent une petite taille et un défaut de fonctionnement des ovaires. De façon plus variable, d'autres manifestations telles que des anomalies du cœur et des reins, des particularités au niveau du visage et des membres, peuvent être présentes (5).

La monosomie du chromosome X (45, X) ne résume pas la totalité des cas de syndrome de Turner. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'une mosaïque (45, X/46, XX) et/ou d'une anomalie de l'X, voire de l'Y (délétion, isochromosome X, chromosome dicentrique).

En anténatal, les formes avec malformations associées sont diagnostiquées par échographie, alors que les formes sans malformations associées sont de découverte fortuite lors d'une amniocentèse, souvent pour âge maternel tardif.

La qualité de vie et l'insertion sociale sont meilleures lorsque la puberté n'a pas été induite trop tardivement et lorsqu'il n'existe ni surdité, ni cardiopathie : la présence d'une surdité peut être responsable de difficultés scolaires et, à l'âge adulte, la présence d'une stérilité peut avoir un effet négatif sur la qualité de vie.

Le pronostic à long terme dépend de la présence, d'une cardiopathie, d'une obésité, d'une hypertension artérielle et d'une ostéoporose, d'où la nécessité d'une surveillance stricte à long terme (6).

II. Historique

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

En 1942 Varney *et al.* insistent sur la constance du retard statural dans ce syndrome et mettent en évidence des taux élevés de gonadotrophines hypophysaires dans les urines,

écartant l'hypothèse initialement suspectée par Turner d'une insuffisance hypophysaire ; il s'agit d'une insuffisance ovarienne primitive.

La découverte du caryotype humain en 1956 permet de montrer en 1959, que la plupart des sujets atteints n'ont que 45 chromosomes. Par la suite, l'analyse systématique du caryotype mettra en évidence chez une des patientes suivies par Ullrich la même monosomie X mais également des mosaïques variées comportant même parfois un chromosome Y (61,66,68).

III. Épidémiologie

L'épidémiologie du syndrome de Turner est largement inconnue. La prévalence à la naissance est de 1/2500 nouveaux nés de sexe féminin. Durant la grossesse, la totalité des embryons atteints de syndrome de Turner est éliminée *in utero* et représente 10 à 20% des avortements spontanés précoces.

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

Le diagnostic prénatal n'est pas toujours fiable surtout les cas mosaïques et c'est encore plus compliqué dans le cas des jumeaux

Les études concernant l'âge maternel sont controversées. Pour certains auteurs, l'âge maternel avancé est un facteur de risque ; pour d'autres, le plus jeune âge est plus incriminé dans la conception des Turnériennes. Cependant, il n'y a aucune mention concernant l'influence de l'âge paternel, bien que certaines études aient montré que la qualité du sperme serait un facteur de risque surtout pour les sujets âgés (29).

IV. Description clinique

IV.1. Phénotype syndromique

IV.1.1. Anomalies cervico-faciales

De multiples anomalies cervico-faciales ont été décrites dans le syndrome de Turner, parmi lesquelles le cou court avec dans un quart des cas environ, un *pterygium colli* dû à une hyperlaxité cutanée des faces latérales du cou secondaire au lymphoedème néonatal. Un tiers des patientes ont une implantation basse des cheveux qui dessinent un trident au niveau de la nuque . Les anomalies oculaires possibles comprennent une

orientation en bas et en dehors des fentes palpébrales, un ptôsis, un épicanthus et un hypertélorisme. Sont également constatées des malformations bucco-pharyngées, comme le palais ogival, le microrétrognathisme, la luette bifide ou bien les fentes palatine, vélopalatine et sous-muqueuse. Les oreilles sont bas implantées (27).

IV.1.2. Retard statural

Débute pendant la vie intra-utérine (45%), persiste pendant l'enfance en s'aggravant à la puberté par défaut du pic de croissance pubertaire. Ainsi, la taille adulte des femmes adultes non traitées par hormone de croissance est environ 20 cm inférieure à celle des femmes de la même origine géographique (29).

En France, deux études majeures publiées en 1996 ont permis d'établir la courbe de croissance spontanée des patientes françaises avec syndrome de Turner avant 1991 : à la naissance (terme moyen 39 SA), la taille est de $46.8 \text{ cm} \pm 2.5 \text{ cm}$ et $46.4 \text{ cm} \pm 2.5 \text{ cm}$ (-2.2 DS) pour des valeurs de référence françaises à $49.4 \text{ cm} \pm 1.8 \text{ cm}$ selon les courbes de Sempé et Pédrón. Le poids de naissance est de $2.8 \text{ kg} \pm 0.5 \text{ kg}$ (-1.3 DS) pour une référence française à $3.3 \pm 0.4 \text{ kg}$. La moitié des patientes présente un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Le périmètre crânien est conservé ($33.5 \pm 1.7 \text{ cm}$, -1.2 DS).

Durant l'enfance, la vitesse de croissance est dans la norme jusqu'à 2 ans puis ralentit progressivement. Dans ces deux études, la taille adulte moyenne est de $142.5 \pm 4.39 \text{ cm}$ et $142.1 \pm 5.6 \text{ cm}$ pour une taille adulte féminine moyenne de 163.6 cm dans la population générale (31).

Le retard de croissance n'est pas du à un déficit en hormone de croissance mais en grande partie à une haplo-insuffisance du gène SHOX, situé sur le bras court du chromosome X et du chromosome Y, dans la région pseudo-autosomique PAR 1. Les anomalies osseuses sont différentes de celles décrites dans la dyschondrostéose de Leri-Weill et le signe de Madelung est souvent absent. Il existe en revanche une fréquence élevée du *cubitus valgus* (REF ?). L'efficacité du traitement par hormone de croissance (GH) sur la vitesse de croissance et la taille adulte a été montrée par plusieurs essais thérapeutiques, avec une taille finale après traitement se situant autour de 150 cm.

Dans l'étude observationnelle française dans laquelle 704 sujets ont été inclus, le gain statural moyen était de 8,5 cm pour une durée de traitement moyenne de 5 ans. La seule étude randomisée qui a suivi l'échantillon de population contrôle (femmes Turner non traitées par GH) jusqu'à l'acquisition de la taille adulte est une étude canadienne. Dans le groupe traité, la taille finale moyenne est de 7,5 cm supérieure à celle du groupe non

traité. Le gain statural sous GH est influencé par plusieurs facteurs tels que l'âge de début du traitement (directement corrélé à l'âge au diagnostic), la durée du traitement, la dose de GH et la taille cible parentale (32).

Le PNDS français (Protocole National de Diagnostic et de Soins), publié en 2008 par la Haute Autorité de Santé, recommande un traitement par hormone de croissance recombinante à la posologie de 50µg/kg/j. Il est indiqué en cas de taille inférieure à -2DS ou de ralentissement statural important quelque soit l'âge. En pratique, il est en général débuté entre 2 et 4 ans. Dans une étude randomisée comparant des enfants âgés de 9 mois à 4 ans traités précocement à d'autres du même âge non traités, la différence à l'issue de 2 ans de traitement est de 1,6 DS (6,8 cm). Le ralentissement statural est ainsi limité. A ce jour, les résultats à long terme sur la taille finale ne sont pas disponibles. La taille, le poids de naissance, la taille en début de traitement ainsi que la taille cible, exercent un effet positif sur la taille finale, de même que le retard d'âge osseux (29).

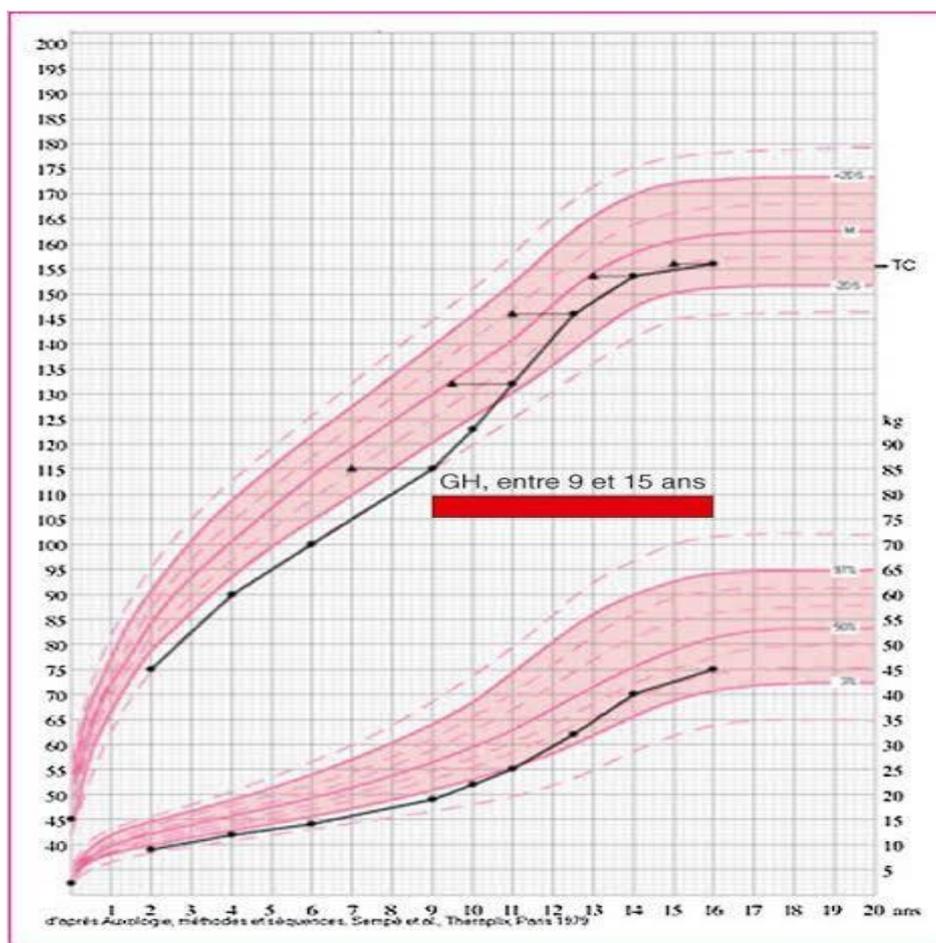


Figure 7 : Croissance spontanée dans le syndrome de Turner (valeurs moyennes) (31).

IV.1.3. Insuffisance ovarienne

Dans le syndrome de Turner, le développement des ovaires est normal jusqu'au troisième mois de gestation. Ensuite, commence une apoptose des ovocytes et une fibrose du stroma aboutissant de façon plus ou moins rapide à des ovaires dysplasiques ou bandelettes fibreuses. A la puberté, cette insuffisance ovarienne est objectivée biologiquement par l'augmentation de la Follicle-stimulating Hormone (FSH) supérieure à 20 mUI/ml et de la Luteinizing Hormone (LH) supérieure à 20 mUI/ml ainsi que par la diminution de l'hormone anti mullerienne (AMH), marqueur de réserve ovarienne, qui est inférieure à 8 pmol/l. Hagen *et al.* (1997) ont évalué le taux d'AMH aux différents âges de la vie chez 926 sujets de sexe féminins en bonne santé et chez 172 filles Turneriennes. Ils ont ainsi établi des fourchettes de normalité et ont montré qu'un taux inférieur à 8 pmol/l est un marqueur d'insuffisance ovarienne avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 86% (37).

La taille adulte dépend aussi en grande partie de la qualité du pic de croissance pubertaire directement corrélée chez les patientes Turner à la qualité de l'induction pubertaire (traitement par oestrogènes) puisque plus de 70 % des filles ont une insuffisance ovarienne primitive . L'administration d'oestrogènes à faible dose à un âge physiologique (12 ans) potentialise l'effet de la GH sur la taille adulte comme le traitement par éthinyloestradiol plus tardif (14 ans). De même, l'oxandrolone, qui est un traitement androgénique, a un effet positif sur la taille de filles traitées par GH (31).

Dans la cohorte française publiée en 2005, 69/675 patientes soit 22,6 % ont une puberté spontanée (10,2 % complète et 12,4 % incomplète). Les modalités restent controversées mais une induction pubertaire est indiquée devant une absence de développement pubertaire (stade de Tanner S2) à 12 ans afin d'assurer un pic de croissance pubertaire « physiologique » et de prévenir l'ostéoporose. A faible dose, les oestrogènes potentialisent le pic de croissance en stimulant la sécrétion hypophysaire de GH et la production hépatique d'IGF1. A forte dose, ils induisent la soudure des cartilages de croissance et l'acquisition de la masse osseuse ; on parle d'effet biphasique (35).

Ce traitement substitutif a également pour but de permettre une féminisation harmonieuse (développement et maintien des caractères sexuels secondaires, croissance de l'utérus) et à terme une insertion sociale et une vie sexuelle normales. Dans 20 à 30% des cas selon les séries, une puberté peut débiter spontanément. Son évolution, c'est-à-dire la survenue des règles et la fertilité, dépend du capital folliculaire résiduel (34).

La progestérone est normalement produite par le corps jaune après chaque ovulation et permet la modification de l'endomètre. L'introduction d'un progestatif est indispensable pour diminuer le risque d'hyperplasie endométriale, voire de carcinome. Devant un développement pubertaire avec aménorrhée, un traitement oestroprogestatif sera directement proposé. La présence d'un contingent Y sur le caryotype impose une surveillance accrue et une gonadectomie en raison du risque de gonadoblastome (36).

IV.2. Pathologies associées

IV.2.1. Cardiopathies

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

On retrouve aussi plus rarement les insuffisances valvulaires (pulmonaire, tricuspide, mitrale ou aortique sans bicuspidie), des dysplasies de la valve pulmonaire, une persistance de la veine cave supérieure gauche ou, exceptionnellement, l'hypoplasie du cœur gauche. 7,4 % des patientes ont subi une intervention chirurgicale (59 % avant 5 ans). Dans cette étude comprenant adultes et enfants, 39% des patientes présentent une dilatation aortique (âge médian 19 ans d'anomalie)

La médiane de survie des patientes avec syndrome de Turner (70 ans) est plus faible que dans la population générale par surmortalité cardiovasculaire : HTA, dissection aortique, accidents vasculaires cérébraux, coronaropathies aggravées par la carence en œstrogènes, l'intolérance au glucose et la dyslipidémie. Elle n'est pas toujours présente ou détectée à la naissance ou dans l'enfance d'où la nécessité d'un suivi cardiologique et échocardiographique régulier, tous les 5 ans en l'absence d'anomalie au diagnostic, selon le PNDS.

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

L'HTA concerne 25 % des filles avec syndrome de Turner (jusqu'à 60% des adultes), le plus souvent essentielle ou bien secondaire à une cardiopathie ou une néphropathie. On retrouve des anomalies électrocardiographiques (troubles de conduction, de la repolarisation, allongement du QT), probablement par dysfonction neuro-végétative. Les études rétrospectives ne montrent pas d'effet délétère cardiologique du traitement par hormone de croissance (57-58).



Figure 8 : Anomalie radiologique dans le syndrome de Turner

- a.** quatrième métacarpe court
- b.** ascension de la styloïde radiale
- c.** fermeture de l'angle carpien ($\leq 120^\circ$), pincement interne de l'épiphyse, radiale, aspect grillage de la trame osseuse (12).

IV.2.2. Uropathie

Des malformations congénitales du système urinaire sont présentes chez 30 à 40 % des patientes. Des malformations du système collecteur sont retrouvées le plus fréquemment (20%), suivies du rein « en fer à cheval » (10%) et des malrotations ou autres anomalies positionnelles (5%). La fonction rénale est habituellement normale à l'âge adulte et la complication la plus commune de ces malformations est l'infection urinaire par obstruction (13).

IV.2.3. Atteinte hépatique

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

que son origine congénitale vasculaire est suspectée. Le syndrome métabolique et la surcharge pondérale sont en cause dans la stéatose. L'origine auto-immune est très rare (21).

IV.2.4. Pathologies auto-immunes

Les sujets avec syndrome de Turner présentent un risque plus élevé de pathologies auto-immunes : thyroïdite, maladie coeliaque, diabète de type 1 et plus rarement, pathologies digestives inflammatoires et hépatite auto-immune. La prévalence serait de 57 % toutes pathologies auto-immunes confondues et la fréquence augmente avec l'âge (59,60). L'incidence des thyroïdites auto-immunes, avec ou sans hypothyroïdie, est augmentée. El Mansoury et son équipe (2002) retrouvent une hypothyroïdie chez 16 % des 91 patientes incluses (âge moyen 37 ans) et la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO) chez 43 % d'entre elles, alors que ces chiffres sont respectivement de 2 et 22 % dans la population générale. La sensibilité et la spécificité des anticorps anti-TPO pour prédire la survenue de l'hypothyroïdie sont faibles. Le PNDS prévoit un contrôle du bilan thyroïdien et des anticorps tous les 2 ans à partir de 4 ans si les Ac sont négatifs et tous les ans si ils sont positifs. Le traitement substitutif par L-Thyroxine n'est indiqué qu'en cas d'hypothyroïdie vraie (6).

Les études montrent une altération précoce du métabolisme glucidique associant une diminution de la sensibilité à l'insuline et un hyperinsulinisme, ceci indépendamment de l'indice de masse corporelle et des traitements par GH et œstrogènes . L'obésité, fréquente dans le syndrome de Turner, aggrave cette insulino-résistance. Les anticorps anti GAD (Acide Glutamique Décarboxylase), augmentant le risque de survenue du diabète de type 1, seraient présents dans 4 % des cas, contre 1.1 % dans la population générale (11).

Les maladies inflammatoires digestives, telles que la maladie de Crohn et la rectocolite, sont également plus fréquentes (risque multiplié par 2 selon Gravholt). Comme déjà indiqué l'origine auto-immune de l'atteinte hépatique est très rare (8).

Tableau I : Les pathologies associées au syndrome de Turner (57).

cardiovasculaires	<ul style="list-style-type: none"> - Coarctation de l'aorte - Bicuspidie de l'aorte - Rétrécissement ou insuffisance cardiaque gauche - HTA ou insuffisance cardiaque gauche - Dissection aortique
rénales	<ul style="list-style-type: none"> - Rein en fer à cheval - Ectopie rénale - Rein multi kystique - Sténose de la jonction pyélo-urétrale - Malformation rénale
ORL	<ul style="list-style-type: none"> - Otites à répétition (végétations adénoïdes) - Hypoacousie
ophtalmologique	<ul style="list-style-type: none"> - Amblyopie, strabisme, ptôsis, hypermétropie
endocriniennes	<ul style="list-style-type: none"> - Hypothyroïdie - Diabète type II
osseuses	<ul style="list-style-type: none"> - 4ème métacarpiens court - Cubitus valgus - Déformation de Madelung (Poignet) - Déformation de Kosowick (Genou)
digestive	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie coeliaque - Anomalies hépatiques
cancers	<ul style="list-style-type: none"> - Gonadoblastome ,dysgérminome -Leucémie, neuroblastome, phéochromocytome, shwanome, tumeurs carcinoïdes
psychiatriques	<ul style="list-style-type: none"> - Retard psychomoteur - Timidité - Isolement social - Dépression - Diminution d'estime en soi

IV.2.5. Ostéoporose à l'âge adulte

Peu d'études ont évalué spécifiquement l'évolution de la minéralisation osseuse chez les enfants présentant un syndrome de Turner. L'interprétation de la densité minérale osseuse est difficile en raison du retard statural. Le risque fracturaire dépend du pic de masse osseuse (entre 15 et 30 ans) qui n'est pas étudié chez ces patientes sous GH et œstrogènes, traitements qui augmentent la densité osseuse. Cependant, une prévalence accrue des fractures a été relevée et les anomalies squelettiques liées à l'haplo-insuffisance

du gène SHOX sont associées à des anomalies du développement osseux. En effet, la protéine est normalement présente dans les différentes zones de différenciation des chondrocytes. La plaque de croissance est dysplasique par perte de l'alignement des travées de chondrocytes. L'épaisseur corticale ainsi que la densité minérale osseuse corticale sont diminuées (15,16)

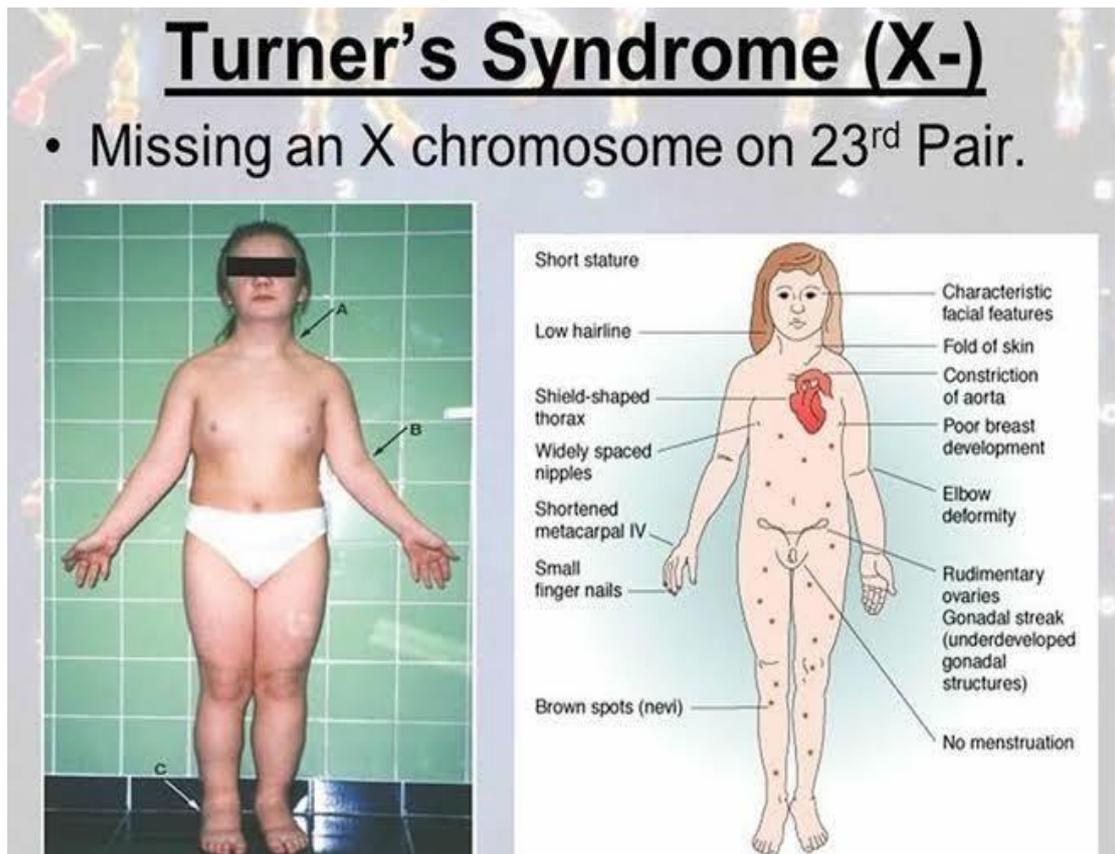


Figure 9 : Manifestations cliniques du syndrome de Turner (15).

V. Génétique du syndrome de Turner

Le phénotype des Turnériennes résulterait de l'absence d'un chromosome sexuel ou d'une haplo insuffisance de gènes échappant au mécanisme de l'inactivation de l'X. L'analyse de différents phénotypes cliniques comparés aux variations observées en génétique et en biologie moléculaire (délétion, point de cassure), a permis de préciser des zones du chromosome X impliquées notamment dans la taille et la fonction ovarienne. La perte de la partie distale de l'X entraîne une petite taille, ainsi que des anomalies squelettique typique du syndrome de Turner liées à l'haplo insuffisance du gène SHOX située dans la région pseudo autosomale de l'X (Xp11-12) et de l'Y (Yp11). Le gène SHOX, n'est

probablement pas le seul gène dont l'haplo insuffisance entraîne une petite taille, l'aneuploïdie elle-même peut en être responsable. De plus, les patientes ayant une large délétion du bras long de l'X présentant une taille réduite de 10 cm par rapport à la taille cible. Le maintien de la fonction ovarienne est lié à l'existence d'autres gènes présents sur le bras court, et en cas de délétion proximale du bras court Xp, on observe une puberté spontanée, avec possibilité de grossesse et une ménopause précoce. Seule une délétion distale du bras court est compatible avec une fonction ovarienne normale (REF ?). Le lymphodème congénital serait lié à la région Xp11, 4. Les malformations cardiaques et la coarctation de l'aorte sont plus fréquentes en cas de monosomie (45X).

La délétion de gènes situés sur le bras long du chromosome X, Xq26(POF1) et Xq13-21(POF2), *SRY* (testis determining factor) sur le bras court du chromosome Y peut entraîner un phénotype typique de syndrome de Turner. 7 à 12% des syndromes de Turner ont une mosaïque avec le matériel génétique du chromosome Y. Les patientes ayant une mosaïque comportant un chromosome Y sont à risque de gonadoblastome estimé entre 7 et 30% et la recherche de matériel génétique du chromosome Y est conseillée dans tous les cas de monosomie de l'X. La région critique pour le développement du gonadoblastome semble être localisée à proximité du centromère du chromosome Y. Enfin le centre de l'inactivation de l'X se situe en Xq11, 2 (10,17,35,48,53) (11,20,47,67,71).

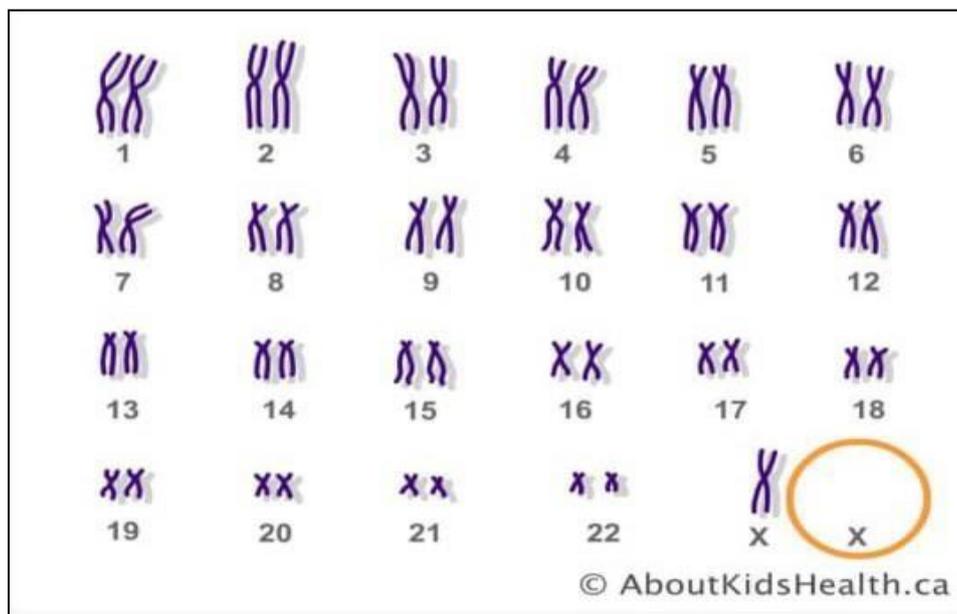


Figure 10 : Caryotype typique (monosomie X) d'une patiente Turnérienne (58).

VI. Biologie du syndrome de Turner

Dans le cas du syndrome de Turner, la biologie met en évidence une insuffisance ovarienne primitive, de l'impubérisme et de l'infertilité hypergonadotrophique responsable de l'élévation des gonadotrophines et tout d'abord de la FSH qui est l'élément biologique le plus constant au cours de l'insuffisance ovarienne. Elle est élevée jusqu'à l'âge de 2-4 ans, puis diminue pendant la phase dite de quiescence et s'élève à nouveau entre 10 et 14 ans. La disparition de l'activité ovarienne attestée par le syndrome anovulatoire (courbe thermique plate, progestérone plasmatique et pregnandiurie constamment basses) et par un taux inférieur à celui des adolescentes normales (52,53).

VII. Physiopathologie

La majorité des gènes situés sur le chromosome X sont soumis à un phénomène d'inactivation dès les phases précoces de l'embryogenèse, ce qui les rend fonctionnellement haploïdes. Les gènes impliqués dans la physiopathologie du syndrome de Turner sont des gènes qui échappent à ce phénomène d'inactivation. Par ailleurs, la présence d'un chromosome Y chez les sujets de sexe masculin sains leur permet de ne pas développer les manifestations cliniques du ST, ce qui suggère qu'une partie des gènes impliqués sont des gènes homologues X-Y. Au moins 2 régions pseudo-autosomales ont ainsi été identifiées : pseudo autosomal region 1 (PAR 1) située à l'extrémité du bras court du chromosome X et PAR 2 située à l'extrémité du bras long (28).

L'analyse des différents phénotypes cliniques comparés aux variations observées en génétique et en biologie moléculaire a permis de préciser des zones du chromosome X impliquées, notamment dans la taille et dans la fonction ovarienne :

- La région PAR 1 contient le gène SHOX (short stature homeobox gene). L'haplo-insuffisance de ce gène est responsable d'une petite taille ainsi que d'autres caractéristiques morphologiques du syndrome de Turner : palais ogival, anomalies de développement de l'oreille, *cubitus valgus*, déformation de Madelung (avant-bras) et brièveté du 4ème métacarpien
- Le gène SHOX, n'est probablement pas le seul gène dont l'haplo insuffisance entraîne une petite taille, l'aneuploïdie elle-même peut en être responsable. De plus, les patientes ayant une large délétion du bras long de l'X présentent une taille réduite de 10 cm par rapport à la taille cible

- Le maintien de la fonction ovarienne nécessite la présence de gènes situés sur le bras long du chromosome X à deux loci différents : premature ovarian insufficiency 1 (POI 1), en Xq26-ter, et POI 2, en Xq13-21
- Le lymphœdème congénital pourrait être lié à la région du bras court Xp11.4
- Les patientes porteuses d'une mosaïque comportant du matériel Y ont un risque accru de développer un gonadoblastome, estimé de 7 à 30%. Une région critique GBY (gonadoblastoma locus on the Y chromosome), proche du centromère du chromosome Y, pourrait être impliquée dans la survenue d'un gonadoblastome avec un gène candidat TSPY (testis specific protein Y-encoded)
- Les patientes porteuses d'un petit chromosome X en anneau sont les seules à présenter un retard mental. Ce dernier pourrait être en rapport avec une absence ou une anomalie du centre d'inactivation situé en Xq11.2 (17,11,71)

Tableau II : Corrélation entre le génotype et le phénotype (11).

Génotype	Phénotype
Perte du matériel interstitiel ou terminal du bras long du chromosome (Xq).	Petite taille et aménorrhée primaire ou secondaire
Délétion très distale Xp.	Petite taille et changement typique du squelette seulement
Perte de la région Xp22-3.	Problèmes neurocognitifs.
Anneau ou marqueurs chromosomiques	Risque accru d'arriération mentale et traits phénotypiques atypiques.
Une région critique sur Xp11.4	Développement de lymphœdème
Perte du bras court du chromosome X.	Surdité de perception et de conduction.
Mosaïque : 45, X/46XY.	Risque accru de gonadoblastome.
Isochromosome Xq46, Xi(Xq).	Risque accru d'hypothyroïdie, de maladies inflammatoires intestinales et d'atteintes auto-immunes.

VIII. Traitement

VIII.1. Traitement par hormone de croissance

Le traitement par hormone de croissance (GH) accélère la vitesse de croissance dans le syndrome de Turner, de ce fait de nombreux pays ont étendu les indications de traitement par GH au début des années 1990. Le journal officiel de 1997 détermine les modalités thérapeutiques en France : la posologie est fixée à 0,25-0,35 mg/Kg par semaine et la date de début du traitement est en fonction du retard statural de la patiente. L'efficacité du traitement dépend principalement de sa précocité et de sa durée, aussi de la posologie utilisée ; du retard de la maturation osseuse au début du traitement, du nombre d'injections hebdomadaires, des tailles parentales, de la taille de naissance, de l'âge au début de la puberté et de la modalité du traitement oestrogénique (per os ou transcutané). En effet la taille adulte est meilleure lorsque le traitement est débuté tôt, avant l'âge de 8-9 ans, et lorsque les traitements durent plus de quatre ans. A court terme, les effets secondaires sont minimes : une insulino-résistance est fréquente et disparaît à l'arrêt du traitement. Une surveillance cardiovasculaire est nécessaire chez ces patientes à risque d'hypertension et d'anomalies cardiovasculaires. Comme tout traitement par hormone de croissance le taux d'IGF-1 doit être surveillé et la posologie diminuée si le taux d'IGF-1 devient supérieure à 2DS de croissance par rapport au taux habituel pour le même âge. 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 2 cm/an (15,62,73).

VIII.2. Traitement de l'insuffisance ovarienne

Le traitement par les oestrogènes est indispensable chez les patientes ayant une insuffisance ovarienne, le but du traitement est d'induire un développement des caractères sexuels secondaires, sans accélérer le processus de soudure des cartilages de croissance. De plus, le traitement améliore l'estime de soi et l'insertion sociale. Il prévient l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires. Le principe du traitement est d'imiter la puberté physiologique quel que soit le mode d'administration (per os ou transdermique), la dose faible au début du traitement est augmentée progressivement jusqu'à une dose d'adulte après deux à trois ans de traitement. La date de début du traitement par les estrogènes reste encore controversée. L'âge de début du traitement substitutif dépend de la vitesse de croissance et de l'âge osseux, il est important de noter que si le traitement par GH est débuté précocement (8 ans en moyenne) il est alors possible de débiter le traitement féminisant à l'âge de 12 ans sans perturber la taille finale . Il est préférable d'utiliser les oestrogènes naturels par voie transdermique, percutanée ou per os, que les oestrogènes de synthèse. Il est recommandé de débiter par de faibles doses (1/10^{ème} des

doses substitutives de l'adulte) soit 0,25 mg/jour de 17 β oestradiol (un demi comprimé à 1mg un jour sur deux) 0,25 μ g/jour d'Oestradiol percutané ou 4 μ g d'œstrogène transdermique (1/6 éme le patch à 25 μ g /jour à appliquer la nuit). La dose est ensuite progressivement augmentée tous les six mois en fonction du résultat clinique sur le développement mammaire, la vitesse de croissance, et la maturation osseuse (14,72).

Un traitement progestatif, pendant 10 à 15 jours par mois est débuté après 18 ou 24 mois de traitement oestrogénique. On a recours de préférence à la progestérone naturelle (Duphaston®, Utrogestan), plutôt qu'aux progestatif de synthèse de type pregnane. Par la suite, un traitement combiné oestroprogestatif, peut être utilisé pour améliorer l'observance thérapeutique. Ce traitement substitutif est nécessaire pour maintenir une minéralisation osseuse et une vie sexuelle normale. Les effets sur la fonction hépatique, le risque d'hypertension, de cancer, et d'obésité chez ces patientes sont incertains et une surveillance régulière s'impose. Si des anomalies de la fonction hépatique (augmentation des transaminases, gamma GT, hypertriglycéridémie) peuvent être observées lors des traitements prolongés, elles existent également lors de carence oestrogénique et peuvent s'améliorer sous traitement substitutif (72,73).

IX. Conseil génétique

Sur le plan pratique, la réalisation d'un diagnostic anténatal soigneux est indispensable. Le diagnostic anténatal du ST est possible durant la grossesse. Il est évoqué devant des anomalies échographiques, principalement une augmentation de l'épaisseur de la clarté nucale ou un aspect d'hygroma, un œdème plus ou moins généralisé, voire une anasarque, et confirmé par caryotype. Ailleurs, il peut s'agir d'un RCIU, d'une anomalie cardiaque ou rénale. Enfin, le diagnostic peut être également fortuit, à l'occasion d'une amniocentèse pour âge maternel avancé, alors qu'il n'existe aucune anomalie échographique. La décision de poursuite ou d'interruption de la grossesse doit être laissée au couple après l'information complète sur le pronostic et les moyens thérapeutiques (2).

X. Evolution

X.1. Survie des maladies

L'importance des manifestations somatiques réside dans le fait qu'elles peuvent entraîner la mort en période néonatale. On estime que la mortalité est trois fois plus élevée chez les Turnériennes avec des malformations congénitales, mais dans la plupart des cas ces malformations sont assez discrètes et la survie est normale, le diagnostic n'étant posé le plus souvent qu'à l'âge de la puberté (70)

X.2. Avenir psychosocial et affectif des jeunes Turnériennes

Les jeunes Turnériennes ainsi que leurs parents sont angoissés non seulement par l'avenir somatique de ces filles((taille et puberté,)mais aussi par leur insertion sociale , leur scolarité et leur vie professionnelle, ,sociale et affective (3).

X .3. La fertilité et la grossesse dans le syndrome de Turner

La grossesse dans le syndrome de Turner est rare et de mauvais pronostic. Cependant, 15-10% des patientes sont susceptibles d'avoir une puberté spontanée, des cycles ovulatoires et parfois de mener une grossesse spontanée réussie .. Cette fertilité est exceptionnelle((1 à 2%). La grossesse des Turnériennes est une grossesse à haut risque car le risque abortif est très élevé, ainsi que le risque de malformations fœtales et chromosomiques et le risque de toxémie et de pré-éclampsie liée à l'hypoplasie et l'hypo-vascularisation utérine n'est pas à exclure,. d'où la nécessité d'une surveillance cardio-vasculaire régulière pendant toute la grossesse) (71).

Sur le plan pratique, la réalisation d'un diagnostic anténatal soigneux est indispensable. Le pourcentage des césariennes est plus élevé par rapport à la population normale à cause de la disproportion foeto-pelvienne due à la petite taille. Vue l'infertilité observée dans le syndrome de Turner ,il faut avertir ces jeunes filles de leur quasi certaine stérilité ,cependant il faut leur expliquer qu'elles pourraient bénéficier d'un don ovocytes fécondation in vitro ;)la récupération systématique des ovocytes pour la préservation de la fertilité des jeunes filles TS avant l'âge de 12 ans n'est pas recommandée. Cette technique permet un taux de grossesse évolutive d'au moins 33%. La réussite de celle-ci nécessite que l'utérus soit normalement développé, d'où l'importance d'un traitement oestroprogestatif bien conduit ; correctement dosé et une bonne observance thérapeutique. Qu'elle soit spontanée ou obtenue après don d'ovocyte ,la grossesse dans le syndrome de Turner reste une grossesse à haut risque. Elle nécessite une excellente surveillance avec une prise charge des différents risques et complications pouvant survenir lors de cette grossesse imposant ainsi des consultations prénatales rigoureuses et stricts (34).

Deuxième Partie

Matériel et méthodes

I. Lieu de l'étude

Notre stage pratique s'est déroulé sur une période d'un mois et demi (du 07/04/2022 au 22/05/2022), entre deux établissements :

- Hôpital pédiatrique el Mansourah pour les prélèvements sanguins et l'étude rétrospective
- Le laboratoire de cytogénétique du Centre de Recherche en Biotechnologies (CRBt), pour la réalisation de la partie moléculaire.

II. Recrutement des patientes

Nous avons pu inclure dans notre étude trois patientes Turnériennes, admises au service de pédiatrie de l'hôpital el Mansourah.

- **Patiente 1** : Une fille de 8 ans originaire de Constantine, issue d'un mariage non consanguin. Suivie pour analyses et traitements depuis 1 an.
- **Patiente 2** : Une fille de 10 ans originaire de d'Ain M'lila, issue d'un mariage consanguin. Suivie pour analyses et traitements depuis 3 ans.
- **Patiente 3** : Une fille âgée de 12 ans de Mila. Issue d'un mariage non consanguin. Suivie pour analyses et traitements depuis une semaine.

III. Questionnaire

Un questionnaire a été confectionné et renseigné, avec consentement, par le tuteur des 3 patientes. Le modèle du questionnaire est représenté dans l'annexe 1.

IV. Etude épidémiologique

Cette étude a été réalisée sur les dossiers de malades et concerne trois patients recrutées Durant la période de notre stage.

- **Patiente 1** : née en 2014. A 5 ans et demi, sa taille était de 91 cm ; A 6ans et demi 99 cm. Actuellement (7 ans et 9 mois), taille de 107 cm
- **Patiente 2** : née en 2014. A 5 ans, sa taille était de 94 cm ; A 7ans et demi 107 cm. Actuellement (9 ans et demi), taille de 127 cm
- **Patiente 3** : née en 2009. A 12 ans, sa taille était de 128 cm ; A 12 ans et 9 mois 131 cm

V. Matériel biologique

Nous avons réalisé des prélèvements sanguins recueillis dans des conditions stériles par ponction veineuse, dans un tube EDTA contenant du lithium de 4 ml. Les prélèvements ont été acheminés le jour même au CRBt.

VI. Etude moléculaire

VI.1. Matériel et réactifs

Le matériel et les réactifs utilisés sont mentionnés dans la liste de **l'annexe 2**.

VI.2. Méthode

VI.2.1. Extraction d'ADN au NaCl

L'extraction de l'ADN est une technique permettant d'isoler un gène ou un fragment de gène de cellules ou de tissus. Elle consiste à obtenir des acides nucléiques plus ou moins purs et plus ou moins concentrés. Les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN. Au cours de l'extraction certaines précautions doivent être prises

- L'utilisation de gants
- L'utilisation de l'autoclave pour la stérilisation du matériel
- L'utilisation de pipettes spécialisées
- L'usage de produits consommables jetables, comme des pointes à filtre stériles.

L'extraction de l'ADN leucocytaire est réalisée comme suit :

- **La lyse des globules rouges et préparation du culot de leucocytes**
 - Le sang est vigoureusement mélangé à une solution hypotonique pour faire éclater les globules rouges. La lyse est réalisée en général à +4°C pendant 20 à 30 min. Le lysat est centrifugé 10 mn à 3900 tr/mn. Après élimination du surnageant, on obtient le culot de leucocytes.
 - Dans un tube Falcon de 50 ml, mettre 10 ml de sang à avec du Tris EDTA (TE 20 :5)
 - Laisser 10 min dans la glace
 - Centrifuger 10 min à 3900 rpm
 - Aspirer le surnageant avec la trompe à vide
 - Ajouter quelques ml de TE au culot et remettre en suspension avec une pastette stérile.
 - Compléter à 25 ml avec du TE et laisser 10 min dans la glace.
 - Centrifuger dans les mêmes conditions que la première fois.
 - Aspirer le surnageant avec la trompe à vide : Obtention d'un culot de leucocytes (Si on s'arrête à ce niveau, il faut mettre le culot dans un tube nunc de 1.5ml contenant du TE 10 :1 et les conserver à 20 °C dans le congélateur).
- **Lyse des leucocytes, dénaturation du complexe nucléoprotéique et libération de l'ADN**
 - Le culot contenant les leucocytes est transvasé dans un tube falcon de 15 ml.
 - Ajouter 3 ml de tampon de lyse des leucocytes en dilacérant le culot avec une pastette stérile.
 - Ajouter 200 µl de SDS (Sodium Dodécyl Sulfate) à 10% qui est un détergent anionique utilisé pour lyser les GB mais, c'est aussi un activateur de la protéinase K, il inhibe les nucléases et dénature les protéines.

- Ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg /ml qui a pour but de digérer les protéines qui lui étaient associées.
- Agiter le tube sur une roue à 37°C pendant une nuit. Le traitement par la protéinase K (10 mg/ml) est effectué pendant 1 à 2 h à 65 °C ou 2 à 3h à 56°C ou 3 à 18 h ou over night à 37 °C.
- Le lendemain, refroidir dans la glace le contenu du tube Falcon.

- **Extraction et purification de l'ADN**

Le principe consiste à traiter uniquement le lysat cellulaire par une solution saline, dont l'objectif est d'éliminer par précipitation sélective les protéines.

- Ajouter 1 ml de NaCl 4M et agiter vigoureusement à la main
- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines)
- Centrifuger 15 min à 2500 tr/mn

- **Précipitation de l'ADN**

- La précipitation est le plus souvent réalisée par de l'éthanol absolu à froid et à haute concentration. L'éthanol se trouvait à -80°C et à concentration 2.5 volumes par rapport à l'échantillon. La pelote d'ADN se forme, puis précipite sous forme de filament visible à l'œil nu. Le précipité est ensuite lavé et redissolu dans l'eau ou du tampon TE 10 :1.
- Transvaser le surnageant dans un Falcon de 15 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi (environ 8ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois : Il y aura formation d'une « méduse » visible à l'œil nu, qui sera récupérée par enroulement sur une pipette Pasteur puis lavée dans l'éthanol à 70% 2 fois pour éliminer les sels ou les traces d'isopropanol, elle sera ensuite séchée
- Dans le cas où la concentration des acides nucléiques est faible (< 50 µg / ml), le temps de précipitation devra être plus long (>10h). Parfois, la précipitation a lieu en présence de sels comme l'acétate de Na pour augmenter la force ionique.
- Mettre la pelote dans un tube nunc et l'ADN sera réhydraté par une solution de TE (Tris: EDTA) ou de l'eau bidistillée, puis conservé à 4°C ou à -20°C.

- **Solubilisation**

- Ajouter entre 300 et 1000 µl de TE 10 : 1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37 °C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jours).

VI.2.2. Quantification et dilution de l'ADN : Dosage des acides nucléiques

La concentration de l'ADN est estimée par spectrophotométrie à 260 nm. Les contaminations par les protéines et le phénol peuvent fausser la concentration de l'ADN. Les protéines absorbent à 260 nm et à 280 nm tandis que le phénol absorbe à 270 nm. Pour cela, on effectue une mesure de la densité optique (DO) de l'ADN dilué à 260 nm et à 280 nm (**Annexe3**).

VI.2.3. Les critères d'évaluation du procédé d'extraction

- La taille des fragments d'acides nucléiques : La taille des fragments a été contrôlée par électrophorèse sur un gel d'agarose à 0,8 %. 2 à 5 µl (selon le procédé) de la solution d'ADN ont été déposés dans chaque puits et soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 2 h. Cette analyse permet, par ailleurs, d'observer une éventuelle dégradation de l'ADN survenue au cours de l'extraction.

- Le rendement de l'extraction.

- La concentration de l'ADN extrait a été déterminée en mesurant l'absorbance à 260 nm des solutions diluées au 1/100 ou 1/50 (selon le procédé), sachant que 1 U DO correspond à 50 mg/ml d'ADN. Le rendement a été calculé en réalisant le rapport entre la quantité d'ADN obtenue et le volume initial de sang total utilisé.

- La pureté.

- La contamination de l'ADN extrait par des protéines a été appréciée en mesurant la densité optique des extraits à 260 et 280 nm et en effectuant le rapport DO 260 nm/DO 280 nm.

- La rapidité.

- Le temps nécessaire pour réaliser une extraction a été déterminé : temps réel et temps de travail.

VI.2.4. PCR du gène *SRY*

La PCR est un outil fondamental de la biologie moléculaire. Elle permet de repérer un fragment d'ADN ou de gène précis, présent même en quantité infime dans un mélange puis de le multiplier rapidement.

a. Principe

La PCR est basée sur la capacité de l'ADN polymérase à synthétiser le brin complémentaire, d'un ADN servant de matrice. Pour initier le processus, un segment d'acides nucléiques doit s'y associer afin de servir d'amorce. Cette amorce ou primer est un oligonucléotide de synthèse de 17 à 30 bases de longueur, et dont la séquence est complémentaire à celle du brin à amplifier. L'amorce permet de délimiter les bornes de la séquence à amplifier. L'association à l'ADN cible est suivie de son élongation par la polymérase, aboutissant ainsi à la synthèse d'un ADN double brin. Le milieu réactionnel tamponné comprend tous les éléments

indispensables : les précurseurs nucléotidiques (dATP,dCTP,dTTP,dGTP), le cation Mg^{++} indispensable au bon fonctionnement de l'enzyme et à l'incorporation correcte des précurseurs, l'ADN polymérase et les amorces. A ce milieu est ajouté l'ADN extrait du milieu biologique à étudier.

La PCR consiste en une succession cyclique de 3 étapes :

- **Première étape : Dénaturation thermique**

Cette étape consiste à séparer, par la chaleur, les deux brins en rompant les liaisons hydrogènes. L'ADN double brin est chauffé à 94°C. Cette température est supérieure à la température de dénaturation (Temperature melting ou T_m) de l'ADN qui passe alors sous forme simple brin. Ces brins servent de matrice au cours des cycles d'amplification. Durée de la stabilité de la solution d'ADN : température ambiante quelques jours, + 4°C 6 mois, -20 °C 1 an au minimum, 80°C 7 ans au minimum

- **Deuxième étape : Hybridation des amorces ou annealing**

Le milieu réactionnel est amené à une température inférieure au T_m des amorces. Ce T_m est fonction de la séquence et est en général de l'ordre de 45 à 70 °C. Les amorces en large excès, s'hybrident à tout l'ADN simple brin comportant la séquence complémentaire.

- **Troisième étape : Elongation et extension d'amorces**

Une ADN polymérase (Taq polymérase) allonge les amorces en y incorporant les désoxynucléotides complémentaires de la séquence de la matrice à laquelle est hybridée. La synthèse s'effectue dans le sens 5'→3' à 72°C (température optimale). A la fin du cycle, deux copies de la séquence d'ADN cible sont obtenues. Un nouveau cycle commencera par l'étape de dénaturation, suivie successivement des étapes d'hybridation et d'extension. A chaque cycle correspond le doublement du nombre de copies de la séquence cible. De manière générale, 15 à 40 cycles sont effectués, générant un nombre considérable de copies de la séquence cible. L'amplification est exponentielle selon la formule 2^n , n représente le nombre de cycles, par exemple une PCR de 30 cycles génère théoriquement 2 à la puissance 30 copies de cibles initialement présentes.

Le rendement de la réaction n'atteint jamais 100%. Ce qui, en fin d'amplification, nous permet d'obtenir en pratique moins de copies que celles attendues par la théorie.

b. Optimisation de la PCR

- **Choix de l'enzyme**

La Taq ADN polymérase est une enzyme très largement utilisée pour effectuer les PCR. Cette enzyme obtenue à partir de *Thermus aquaticus* possède une bonne thermolabilité, ce qui lui

permet de résister dans certaines limites aux températures élevées nécessaires à la séparation des doubles brins.

La quantité de Taq ADN polymérase utilisée pour une réaction de PCR de 50 µl, varie de 0.2 et 1.5 UI, voire 1 UI. Une quantité trop importante d'enzyme est souvent à l'origine d'un bruit de fond important (bandes parasites) voire une inhibition de la réaction.

- **Choix des amorces**

Les amorces sont des séquences exactement complémentaires du fragment à amplifier (absence de mésappariements). Les principes généraux relatifs aux choix des amorces sont :

- La taille des amorces doit être entre 20 et 30 nucléotides.
- Leur composition en G+C doit être de 50%
- L'hybridation des amorces sur elles-mêmes et entre elle doit être évitée car il y a un risque de formation de produits de PCR non spécifiques, notamment de dimères d'amorces qui sont des bandes parasites, résultant de l'hybridation des amorces sens et anti-sens entre elles. Ces appariements affectent l'efficacité et la spécificité de la réaction de PCR. Les amorces ne doivent pas faire de boucles (loops) sur elles-mêmes (absence de structure secondaires).

Les amorces utilisées dans l'amplification du gène *SRY* sont les suivantes :

Exons Amorce sens ou Howard F5' →3' Amorce antisens ou Reverse R 5' →3'

SRYF : 5' CAgTCCAgtTgTgCAAgAgA 3'

SRYR : 5' gCCATTTTTCggCTTCAgTA 3'

- **Température de fusion et d'hybridation**

La température de fusion ou de dénaturation (melting température T_m) des amorces doit être suffisamment élevée (au minimum 55 °C) quand cela est possible. Plus la T_m d'une amorce est élevée, moins le risque d'hybridation non spécifique est important ; il est donc important de dessiner des amorces à T_m élevée. La différence de T_m entre les deux amorces (A ou sens et B ou anti sens) ne devra pas être trop importante : $T_m A - T_m B < 5 \text{ °C}$ Pour calculer le T_m d'une amorce, on pourra s'aider de la formule suivante : $T_m = 2(A+T) + 4(G+C)$ Cette formule, valable pour des amorces de taille inférieure à 25 nucléotides, est cependant approximative.

La température d'hybridation est égale à la T_m moins 5 °C ($T^\circ \text{ hybridation} = T_m - 5^\circ\text{C}$). Une Température d'hybridation trop basse risque de donner des hybridations non spécifiques.

- **Concentration des chlorures de magnésium**

Le chlorure de magnésium est un cofacteur essentiel pour la Taq polymérase. Il existe une relation inverse entre la quantité de dNTP utilisée et la concentration de $MgCl_2$. Les dNTP

chélatent une partie des ions Mg^{2+} et par conséquent, une augmentation des dNTPs diminue la concentration disponible d'ions Mg^{2+} libres.

Nous avons réalisé une gamme de $MgCl_2$ et nous avons utilisé une solution de $MgCl_2$ à 25 mM et

- **Problèmes rencontrés au cours de la réaction de PCR**

- **Bandes parasites** : Les bandes parasites sont le reflet d'un manque de spécificité et probablement de sensibilité. En front de migration: Ce sont des dimères d'amorce. Il faut revoir le choix des amorces et les conditions expérimentales de la PCR.
- **Un aspect en frottis ou smears sur le gel** : peut être lié à une mauvaise optimisation, mais il faut toutefois envisager, préalablement à toute remise en question du protocole expérimental, deux causes fréquentes : à savoir une quantité d'ADN trop importante dans le mélange réactionnel et / ou un programme comportant trop de cycles. Il faut à priori éviter de dépasser plus de 40 cycles. Des bandes parasites peuvent apparaître en raison de mauvaises conditions initiales d'hybridation à basse température.

- **Détection des contaminations**

La PCR est une technique très sensible. La contamination est le risque majeur et permanent. Pour réaliser une PCR, plusieurs précautions sont donc à prendre :

- Il est nécessaires d'insérer des contrôles dans des séries d'analyse par PCR, pour vérifier la qualité et les performances du test et détecter certaines anomalies risquant d'invalidier le résultat.
- Fractionner les réactifs en aliquotes de petit volume.
- Ne pas hésiter à jeter tout réactif suspect.
- Stériliser les tampons, les pointes de pipettes, les tubes.
- Décontaminer les pipettes à l'eau de javel diluée.
- Ne pas oublier d'irradier aux UV la zone de travail pendant environ 15 mn une fois le travail terminé. Se servir de pipettes utilisant des pointes à filtre jetables.

- **Validation du test**

Pour chaque série de réactions de PCR, il est indispensable d'effectuer un contrôle négatif et, éventuellement, un contrôle positif.

- **Contrôle négatif** : Il s'agit d'un tube contenant tous les réactifs et l'enzyme, mais sans ADN, il permet de s'assurer qu'aucun réactif ou enzyme n'est contaminé.

- **Contrôle positif** : Il s'agit d'un tube contenant tous les réactifs et l'enzyme avec un ADN connu et déjà étudié. Ce contrôle, qui permet de s'assurer que la réaction s'est bien effectuée, n'est utilisé que lorsque les réactions de PCR ne sont pas concluantes.
- **Marqueur de taille**

Un marqueur de taille est une solution contenant différents fragments d'ADN de tailles variables et connues. Il est utilisé pour l'estimation de la taille d'un fragment d'ADN amplifié. Il peut être remplacé par des fragments ou témoins de masse moléculaire connue qui migrent en parallèle au fragment d'ADN à estimer.

VI.2.5. Amplification du gène *SRY* par PCR

Préparation de l'échantillon d'ADN sous forme d'une solution de travail adéquate et vérification que tous les réactifs nécessaires sont disponibles, et en quantité suffisante pour amplifier le gène *SRY*. Les différentes solutions doivent être préparées sous une hotte à ADN stérile. Les amorces sont fournies sous forme lyophilisée, et les dNTP sous forme de flacons de solution mère contenant 100 mm de chaque dNTP. Ces réactifs sont préparés selon les concentrations suivantes.

Tableau III : Concentrations des réactifs de la PCR

Solution de travail	Concentration
ADN	100 ng/μl
Amorces	10 pmol //μl
dNTP	2mM

- Programme du thermocycler

Les microtubes sont placés dans un thermocycler qui sera programmé comme suit :

Pour le gène *SRY*

- 9 - 95°C pendant 1min	
- 5°C pendant 10 min	
- 58 °C pendant 1 min	- 30 fois
- 1min à 72°C - 7mn à 72°C	

VI.2.6. Contrôle par électrophorèse des produits de PCR du gène *SRY*

L'électrophorèse sur gel d'agarose permet de séparer les exons en fonction de leur taille. Elle est réalisée dans une cuve de migration horizontale. Le contrôle de PCR est réalisé sur un gel d'agarose à 2 %.

Le tampon Tris-Borate est le plus utilisé, sous forme de mélange Tris-Borate-EDTA (TBE) (**Annexe2**). Le Tris et le borate ne portent quasiment pas de charges au pH désiré, ce qui réduit leur mobilité. Un avantage du tampon Tris est qu'il s'agit d'une molécule de taille suffisamment importante, ce qui freine sa migration électrophorétique. La concentration d'un tampon est exprimé en X. La mention X indique la dilution à effectuer à partir d'une solution mère de concentration nX. Les tampons sont généralement dilués à 1X.

- **Traitement de l'échantillon pour le dépôt**

Les produits de PCR sont préparés pour être déposés, avec une pipette de précision, sur gel d'agarose. Le gel d'agarose est placé avec son support ou plateau dans une cuve d'électrophorèse. Le gel placé dans la cuve sera totalement immergé, en positionnant les puits du côté de la cathode. Il faut remplir délicatement et très lentement la cuve avec le tampon TBE jusqu'à recouvrir le gel. Ajouter 2 µl de colorant de charge (bleu de bromophénol) à chaque 10 µl produit de PCR de chaque échantillon, pour pouvoir suivre visuellement la migration des dépôts. Ce mélange est déposé dans un puits du gel d'agarose. Un marqueur de taille, déposé dans un puits est utilisée pour chaque série d'échantillons.

- **La migration**

La migration électrophorétique dure environ 45 mn à 100 volts. Elle peut être arrêtée lorsque le courant de charge arrive à proximité du bord opposé du gel.

- **Visualisation des produits de PCR**

La visualisation des exons séparés en fonction de leur taille se fait par transi lamination du gel qui contient du Bromure d'ethidium (BET), molécule qui a l'habitude de s'intercaler entre les bases des acides nucléiques. Dans ces conditions, l'exposition du gel à un rayonnement UV de 312 nm permet la fluorescence du BET lié à l'ADN. Cette technique permet de repérer et de situer les différents fragments ayant migrés par rapport au marqueur de taille moléculaire. Le rapport vitesse / distance de migration d'un fragment d'ADN est inversement proportionnel au logarithme de sa taille. La taille des différents fragments amplifiés est estimée par rapport à des fragments du marqueur de taille.

Deuxième Partie
Résultats et discussion

Résultats

I. Etude sur dossiers et questionnaire

Il s'agit d'une étude sur dossiers de trois patientes présentant un syndrome de Turner suivies au service pédiatrie El Mansourah de Constantine

Patient	P1	P2	P3
Résultat	<i>SRY-</i>	<i>SRY-</i>	<i>SRY-</i>

Patient1 :

1/couple

-Duré mariage : 18 ans

-Nombre enfants : 6 enfants

-Sexe enfants : 3 filles 3 garçons

-consanguinité : oui non ×

-Degré de consanguinité : /

2/Maladie

-Nombre enfants Turner : 1 seule sexe : fille

-Découverte de la maladie : A la naissance

-Autre membres malade de la grande famille : /

-Comment la maladie a été découverte ? Par caryotype

-Diagnostic/analyse/niveaux : analyses et traitements ou niveau de l'hôpital de pédiatrie El Mansourah Constantine

3/Traitement

-Depuis quand ? à partir de mars 2021 jusqu'à présent

-Traitement ? vise à corriger les insuffisances hormonales, à surveiller les conséquences possibles des différents troubles métaboliques et à intervenir chirurgicalement quand une malformation cardiaque ou rénale est opérable

Le traitement du retard de croissance par l'hormone de croissance débute dès l'enfance. Les malformations cardiaques peuvent avoir à être traitées chirurgicalement. Des traitements orthopédiques peuvent être également nécessaires.

Le traitement d'éventuelles otites à répétition et le dépistage d'une diminution de l'audition sont importants. La prothèse auditive peut être nécessaire car une seule déficience peut nuire à la scolarité. Elle peut être nécessaire également à l'âge adulte.

Le strabisme doit être pris en charge tôt pour permettre aux fillettes de développer une vision parallèle des deux yeux nécessaire à la bonne perception de la profondeur et de la distance.

À la puberté l'apport d'hormones ovariennes normalement secrètes par l'ovaire oestrogène et progestérone doit être indispensable .A l'âge adulte .Le traitement par oestrogène et progestérone doit être maintenu .Son arrêt ne peut s'envisager que vers l'âge présumé de ménopause.

Dans un nombre minime de cas lorsque du matériel de chromosome Y a été détecté dans la caryotype. Les ovaires doivent être enlevés cas dans ces rares cas il existe un risque.

- Prise en charge :

Le système cardiovasculaire : il s'agit de malformations graves détectées par l'échographie anténatale qui mettent en jeu le pronostic vital

Les reins : des reins avec une taille normale.

Les os : déminéralisation de l'os (ostéoporose)

Les oreilles : les otites à répétition sont fréquents dans l'enfance et doivent être prises en charge d'une façon énergique et pour l'audition est normale.

Les yeux : ronds et séparés

La taille : une croissance tardive. 1m07 à l'âge de 8 ans

L'apprentissage : une capacité intellectuelle moyenne

-Fréquence :

-Psychologique ? Elle consultée un psychologue et pour moment son état sanitaire est stable

Patient 2 :

1/couple

-Duré mariage : 20ans

-Nombre enfants : 6 enfants

-Sexe enfants : 4filles 2 garçons

- Consanguinité : oui × non

-Degré consanguinité : la femme est la cousine de l'homme (cousine germinal)

2/maladie

-Nombre enfants Turner : 1seule sexe : filles

-Découverte de la maladie : jusqu'à la naissance

-Autre membres malade de la grande families: aucune personne

-Comment la maladie à été découverte ? Par caryotype

-Diagnostic/analyse/niveaux : suivie à l'hôpital de pédiatrie el Mansourah Constantine depuis 3ans

3/Traitement

-Depuis quand ? à partir de mars 2019 jusqu'à maintenant

-Traitement ?

Le traitement vise à corriger les insuffisances hormonales, à surveiller les conséquences possibles des différents troubles métaboliques et à intervenir chirurgicalement quand une malformation cardiaque ou rénale est opérable

Le traitement du retard de croissance par l'hormone de croissance débute dès l'enfance. Les malformations cardiaques peuvent avoir à être traitées chirurgicalement. Des traitements orthopédiques peuvent être également nécessaires.

Le traitement d'éventuelles otites à répétition et le dépistage d'une diminution de l'audition sont importants. La prothèse auditive peut être nécessaire car une seule déficiente peut nuire à la scolarité. Elle peut être nécessaire également à l'âge adulte .

Le strabisme doit être pris en charge tôt pour permettre aux fillettes de développer une vision parallèle des deux yeux nécessaire à la bonne perception de la profondeur et de la distance .

À la puberté l'apport d'hormones ovariennes normalement secrètes par l'ovaire oestrogène et progestérone doit être indispensable. A l'âge adulte. Le traitement par oestrogène et progestérone doit être maintenu .Son arrêt ne peut s'envisager que vers l'âge présumé de ménopause .

Dans un nombre minime de cas lorsque du matériel de chromosome Y a été détecté dans la caryotype. Les ovaires doivent être enlevés cas dans ces rares cas il existe un risque.

- Prise en charge

Le système cardiovasculaire : il s'agit de malformations pas graves détectés par l'échographie anténatale.

Les reins: des reins avec une taille normale .

Les os: des os normaux

Les oreilles : l'audition est très normale

Les yeux : ronds

La taille : . 1m11 à l'âge de 11 ans

L'apprentissage : une capacité intellectuelle excellente

-Fréquence :

-Psychologique ? Elle la suivie un psychologue et son état psychologique est bienormation cardiaque ou renal est opérable

Patient 3 :

1/couple

- Durée mariage : 13 ans

-Nombre enfants : 5enfants

-Sexe enfants : 3filles 2 garçons

- Consanguinité : oui non ×

-Degré consanguinité :

2/maladie

-Nombre enfants Turner : 1seule sexe : filles

-Découverte de la maladie : depuis 2

-Autre membres malade de la grande familles: aucune personne

-Comment la maladie à été découverte ? Par caryotype

-Diagnostic/analyse/niveaux : elle n'a fait rien

3/Traitement :

-Depuis quand ?elle est hospitalisé depuis avril2022pour commencer le traitement au niveau de l'hôpital el Mansourah Constantine

-Traitement ? Le traitement du retard de croissance par l'hormone de croissance débute dès l'enfance. Les malformations cardiaques peuvent avoir à être traitées chirurgicalement .Des traitements orthopédiques peuvent être également nécessaires.

Le traitement d'éventuelles otites à répétition et le dépistage d'une diminution de l'audition sont importants. Le prothèse auditive peut être nécessaire car une seule déficiente peut nuire à la scolarité .Elle peut être nécessaire également à l'âge adulte .

Le strabisme doit être pris en charge tôt pour permettre aux fillettes de développer une vision parallèle des deux yeux nécessaires à la bonne perception de la profondeur et de la distance.

À la puberté l'apport d'hormones ovariennes normalement secrètes par l'ovaire oestrogène et progestérone doit être indispensable. A l'âge adulte. Le traitement par oestrogène et progestérone doit être maintenu .Son arrêt ne peut s'envisager que vers l'âge présumé de ménopause.

Dans un nombre minime de cas lorsque du matériel de chromosome Y a été détecté dans la caryotype. Les ovaires doivent être enlevés cas dans ces rares cas il existe un risque.

-Prise en charge :

Le système cardiovasculaire : il s'agit des troubles cardiaques pas graves

Les reins: des reins avec une taille normale .

Les os: elle a l'ostéoporose

Les oreilles : la taille est normale. l'audition est aussi normale

Les yeux : normaux

La taille : une croissance tardive. 1m31 à l'âge de 13ans

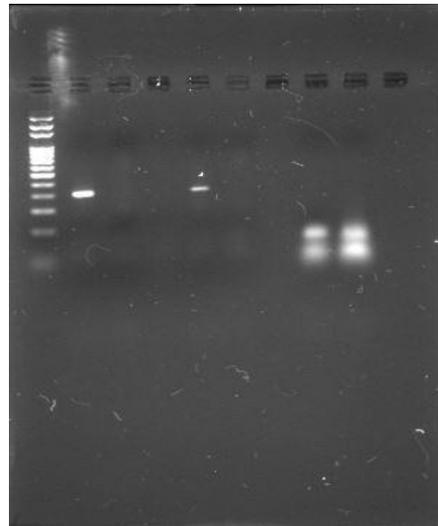
L'apprentissage : une capacité intellectuelle normale

-Fréquence :

-Psychologique ? suivie par un psychologue mais son état psychologique est normal

II. Etude moléculaire

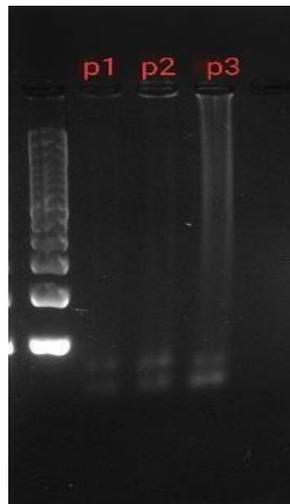
La figure 11 représente le profil obtenu après la PCR du gène *SRY*. Le gel de la figure 11 concerne les deux dernières bandes (le témoin), ce qui signifie qu'il s'est hybridé avec l'amorce.



T + : témoin positif : ADN d'un homme normal

Figure 11 : Profil PCR du gène *SRY* chez le témoin.

Le gel de la figure 12 concerne les ADN des 3 patientes. Aucune bande n'a été obtenue, ce qui signifie qu'il n'y a pas eu d'hybridation avec l'amorce du gène *SRY* (*SRY*-).



P1 : patient1 : *SRY*-
P2 : patient2 : *SRY*-
P3 : patient3 : *SRY*-

Figure 12 : Profil PCR du gène *SRY* chez les 3 patientes.

Discussion

D'après une analyse approfondie faite par de grands centres de recherche médicale appliqués sur 40 patients comportant des patients de différents sexes ; 38 patients sont *SRY* négatif et deux patients sont *SRY* positif (51)

Notre étude représente 3 patientes ayant le caryotype normal (46 XX) par ce que le gène *SRY* est absent chez les trois patientes. Les données récoltées peuvent être justifiées par :

- Malgré le fait que les patientes portent les symptômes du syndrome, leur cas ne sont pas encore développés, leurs capacités intellectuelles sont bonnes.
- Ces patientes ne sont pas Turnériennes bien qu'elles présentent les symptômes du syndrome de Turner .

Conclusion

Le syndrome de Turner est une anomalie chromosomique entraînant le plus souvent une petite taille et un défaut de fonctionnement des ovaires. De façon plus variable d'autres manifestations telles que des anomalies du cœur et des reins, des particularités au niveau du visage et des membres, peuvent être présentes.

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

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

La recherche du matériel Y n'est pas systématique dans le ST, mais la hantise serait de le négliger et d'augmenter ainsi le risque de dégénérescence gonadique. Une analyse par hybridation in situ et PCR est indiquée s'il y a des signes de virilisation ou une anomalie au caryotype. Une exploration cœlioscopique est nécessaire pour une gonadectomie prophylactique.

Références bibliographiques

- 1) Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal Application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3038–44
- 2) Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR, et al. Turner syndrome: Evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A*. 15 août 2004;129A(1):16-20.
- 3) BAGUETTE JP, DOUICHIN S, PIERRE H, ROSSIGNOL AM, DOST M Structural and functional abnormalities of large arteries in the TS Heart. 2005 nov 91(11) *epub* 2005 Mar 10 6-1442
- 4) Bianco B, Lipay M, Melaragno M, Guedes A, Verreschi I. Detection of hidden Y mosaicism in Turner's syndrome: importance in the prevention of gonadoblastoma.
- 5) Bianco B, Lipay MV, Melaragno MI, Guedes AD, Verreschi IT. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(9):1113-7.
- 6) Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and Clinical Picture of Celiac Disease in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 12 janv 2002;87(12):5495-5498.
- 7) Boucher CA, Sargent CA, Ogata T, Affara NA. Breakpoint analysis of Turner patients with partial Xp deletions: implications for the lymphoedema gene location. *J Med Genet*. 9 janv 2001;38(9):591-598.
- 8) Bondy CA, for The Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 17 oct 2006;92(1):10-25.
- 9) Briard ML, Morichon-Delvallez N. Anomalies chromosomiques. *EMC Pédiatrie* 2006 ; 4-002-T-30.
- 10) C H Gravholt. Clinical practice guideline for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting
- 11) CABROL S, SAAB C, GOURMELENM, RAUX-DEMAY MC, LE BOUC Y Syndrome de Turner : croissance staturo-pondérale et maturation osseuse *Arch pediatr* 1996 ; 3 : 313-8.
- 12) Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Leger J, et al. Quality of life determinants in Young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the Statur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* .7–90:1992 ;2005
- 13) Carel Jc, Mathivon L, Gendrel C, Ducret Jp, Chaussain JI. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab*, 1998 : 83, 1462-1466

- 14) Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 2005;434:400-404.
- 15) Carel J-C. Self-Esteem and Social Adjustment in Young Women with Turner Syndrome-- Influence of Pubertal Management and Sexuality: Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 9 mai 2006;91(8):2972-2979.
- 16) CASADO DE FRIAS E, Past and present perspectives of Turner syndrome. *An . acad. Nac. Med.)madird(* 2003; 120)3(:451-65
- 17) Cockwell A, MacKenzie M, Youings S, Jacobs P. A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. *J Med Genet.* 3 janv 1991;28(3):151-155.
- 18) Collett-Solberg PF, Gallicchio CT, Coelho SC da S, Siqueira RA, Alves ST de F, Guimarães MM. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8):550-8.
- 19) DAVISON RM, FOX M, CONWAY GS Mapping of the POF1 locus and identification of putative genes for premature ovarian failure *Mol hum reprod* 2000; 6: 314-8.
- 20) .Douet-Guilber N, Basinko A, Le Bris MJ, Herry A, Morel F, De Braekeleer M Stratégies d'identification des marqueurs chromosomiques surnuméraires en .cytogénétique constitutionnelle. *Pathologie Biologie* 2008;56:362-367
- 21) ELIZABETH MC CAULY, VIRGINA SYBERT Social and development of girls .and women with TS. *International congress series 1298)2006(* 93-99
- 22) Elsheikh M, Wass J a. H, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome—the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 août 2001;55(2):223-226.
- 23) Elsheimer M, Hodgson H, Wass JAH, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol)Oxf(* .31–55:227 ;2001
- 24) Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of Gonadoblastoma in Females with Turner Syndrome and Y Chromosome Material: A Population Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 9 janv 2000;85(9):3199-3202.
- 25) GRAVHOLT CH, FEDDER J, NAERAA RW, MULLER J, FISKE S, CHRISTIANSEN JS Occurenc of gonadoblastoma in females with turner syndrome and Y chromosome material: a population study *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3199-202.

- 26) GUERQUIN B. Turner's syndrome and pregnancy. A case report *Rev fr Gynecol .Obstet.* 1993 May; 88(5):342-4
- 27) Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment Bias in Turner Syndrome: New Insights From Girls Who Were Diagnosed Incidentally in Prenatal Life. *Pediatrics.* 9 janv 2004;114(3):640-644.
- 28) .H Letur, P Fénichel. *La lettre du Gynécologue* 333, 16-18, 2008
- 29) Hamelin CE, Anglin G, Quigley CA, Deal CL. Genomic Imprinting in Turner Syndrome: Effects on Response to Growth Hormone and on Risk of Sensorineural Hearing Loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 8 janv 2006;91(8):3002-3010.
- 30) Hamida: Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment Bias in Turner Syndrome: New Insights From Girls Who Were Diagnosed Incidentally in Prenatal Life. *Pediatrics.* 9 janv 2004;114(3):640-644.
- 31) H Letur, P Fénichel. *La lettre du Gynécologue* 333, 16-18, 2008 Hamelin CE, Anglin G, Quigley CA, Deal CL. Genomic Imprinting in Turner Syndrome: Effects on Response to Growth Hormone and on Risk of Sensorineural Hearing Loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 8 janv 2006;91(8):3002-3010.
- 32) Haverkamp F. Growth Retardation in Turner Syndrome: Aneuploidy, Rather Than Specific Gene Loss, May Explain Growth Failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 1999;84(12):4578-4582.
- 33) Haverkamp F. Growth Retardation in Turner Syndrome: Aneuploidy, Rather Than Specific Gene Loss, May Explain Growth Failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 1999;84(12):4578-4582.
- 34) Henry HQ Heng, Guo Liu, Steven Bremer, Karen J Ye, Joshua Stevens, Christine J Ye *Genome* 49 (3), 195-204, 2006.
- 35) <http://www.agence-biomedecine.fr/DPN>.
- 36) I Kammoun, M Chaabouni, M Trabelsi, I Ouertani, L Kraoua, I Chelly, R M'rad, L Ben .Jemaa, F Maâzoul, H Chaabouni *Annales d'Endocrinologie* 69, 440-445, 2008.
- 37) Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, et al. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet.* 1 nov 1997;61(6):471-483.
- 38) Jeppesen P, Turner BM. The inactive X chromosome in female mammals is distinguished by a lack of histone H4 acetylation, a cytogenetic marker for gene expression. *Cell* 1993;74:281-289.
- 39) Krauss CM, Turksoy RN, Atkins L, McLaughlin C, Brown LG, Page DC. Familial Premature Ovarian Failure Due to an Interstitial Deletion of the Long Arm of the X Chromosome. *N Engl J Med.* 16 juill 1987;317(3):125-131.

- 40) Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 22 mars 2000;9(5):695-702.
- 41) LACHLAN KL, YOUING S, COSTA T, JACOBS PA, THOMAS NS A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletion *Hum genet* 2006; 118:640-651.
- 42) Lachlan KL, Youings S, Costa T, Jacobs PA, Thomas NS. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletions. *Hum Genet.* 8 nov 2005;118(5):640-651.
- 43) Lahn BT, Pearson NM, Jegalian K. The human Y chromosome in the light of .evolution. *Nat Rev Genet* 2001;2:207-206
- 44) Lamoril J, et al. Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* Déc2008; 23(6):331-352.
- 45) Leppig KA, Disteché CM. Ring X and Other Structural X Chromosome Abnormalities: X Inactivation and Phenotype. *Semin Reprod Med.* 2001;19(02):147-158.
- 46) LIMAL J.M Syndrome de Turner et de klinefelter diagnostique *La revue du praticien* 2000, 50 : 1011-1017.
- 47) :LIPPE B, WERTRAS.J AND BOECHAT M.T Ovarian function in turner syndrome recognizing the spectrum: basic and clinical approach to turner syndrome hibi and .takano .K. Editor's elsvier science publishers Bv 1993: 117-122
- 48) Loesch DZ, Bui QM, Kelso W, Huggins RM, Slater H, Warne G, et al. Effect of Turner's syndrome and X-linked imprinting on cognitive status: analysis based on pedigree data. *Brain Dev.* oct 2005;27(7):494-503.
- 49) ,Lubin M.B, Gruber HE Skeletal abnormalities in tje Turner Syndrome, Marcel Dekker .300-281: 1990
- 50) Lyon MF. X-chromosome inactivation: A repeat hypothesis. *Cytogenet Cell Genet* 1998; 80:133-137.
- 51) .M David, M Nicolino. Le syndrome de Turner, 19-26, 2009
- 52) Massa G, Heinrich C, Verlinde S, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, et al. Late Or delayed induced or Spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with .growth hormone does not affect final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4168–74
- 53) Medlej R, Lobaccaro J, Berta P, Belon C, Leheup B, Toublanc J, et al. Screening for Y-derived sex determining gene SRY in 40 patients with Turner syndrome. Medlej R, Lobaccaro JM, Berta P, Belon C, Leheup B, Toublanc JE, Weill J, Chevalier C, Dumas R, Sultan C. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(5):1289-92.

- 54) OGATA T, MUROYA K, MATSUO N SHINOHARA O, YORIFUJI T, NISHI Y, ET AL Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients J Clin Endocrinol Metab 2001; 38: 591-8.
- 55) Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nishi Y, et al. Turner Syndrome and Xp Deletions: Clinical and Molecular Studies in 47 Patients. J Clin Endocrinol Metab. 11 janv 2001;86(11):5498-5508.
- 56) Ogata T, Tyler-Smith C, Purvis-Smith S, Turner G. Chromosomal localisation of a gene(s) for Turner stigmata on Yp. J Med Genet. nov 1993;30(11):918.
- 57) Oliveira RMR de, Verreschi IT do N, Lipay MVN, Eça LP, Guedes AD, Bianco B. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. Sao Paulo Med J. nov 2009;127(6):373-378.
- 58) Pasquino AM. Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1 juin 1997;82(6):1810-1813.
- 59) Papazovska -Cherepnalkovski A, Koceva S, Kocova M.2008.Analyse du gène SRY chez des patients atteints du syndrome de Turner de la république de macédoine.Balkan Journal of Medical Genetics 11 (2), 31.
- 60) Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipil I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3241–7
- 61) PRICE WH, CLAYTON JF, COLLYER S ET AL. Mortality ratios, life expectancy and causes of death in patients with Turner's syndrome. J Epidemiol Comm Health .102-97 :40 ,1986
- 62) RAO E, WEISS B, FUKAMI M, RUMP A, NIESLER B, MERTZ A, EL AL Pseudoautosomal deletion encompassing a novel homeobox gene causes growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome Nat genet 1997; 16: 54-63.
- 63) Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone Treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1936–41
- 64) Rochiccioli P, Tauber Mt, Pienkowski C. Syndrome de Turner. Croissance spontanée et après traitement par l'hormone de croissance. Ibidem, p.57-64.
- 65) Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, et al Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3061–9
- 66) Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. J Pediatr. oct 2000;137(4):455-459.

- 67) Semerci CN, Satiroglu-Tufan NL, Turan S, Bereket A, Tuysuz B, Yilmaz E, et al. Detection of Y Chromosomal Material in Patients with a 45,X Karyotype by PCR Method. *Tohoku J Exp Med.* 2007;211(3):243-249.
- 68) Skuse DH, James RS, Bishop DVM, Coppin B, Dalton P, Aamodt-Leeper G, et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature.* 12 juin 1997;387(6634):705-708.
- 69) Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hor
- 70) Stephure D. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomised controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 6-90:3360 ;2005
- 71) Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Hojbjerg Gravholt C. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 25 juill 2006;91(10):3897-3902.
- 72) .SURERUS E, HUGGON IC, ALLAN LD. Turner's syndrome in foetal life .*Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Sep ; 22)3(:264-267
- 73) Van Pareren YK, De Muinck Keiser-Schrama SM,Stijnen T, Sas TC, Jansen M Otten Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment .in thre dosages and lowdose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1119-25
- 74) Yang C, Chapman AG, Kelsey AD, Minks J, Cotton AM, Brown CJ. X-chromosome inactivation: molecular mechanisms from the human perspective. *Hum Genet.* 7 mai 2011;130(2):175-185.

Annexes

Annexes 2 : Matériel et réactifs

Matériel

- Bac en verre
- Boîte de rangement des lames
- Bain Marie (Mettler®)
- Becher en verre (20 ml, 25 ml, 100 ml, 600 ml et 1000ml)
- Becher en plastique (50 ml, 100 ml et 400ml)
- Centrifugeuse à grande vitesse (Eppendorf)
- Entonnoir téflon 70×10mm
- Étuve (Mettler®)
- Éprouvette graduée verre (250 ml, 500ml)
- Embouts à pipette (ISOLAB® 200µl).
- Gant latex (poudré)
- Hotte à flux laminaire (ALS- STERIL- HELIOS®)
- Hotte chimique (Shinvaeng® -model: SFH-2012 (UP))
- Lames 26×76mm (labbox®)
- Micropipette (0,1-2 µl) (20-200 µl)
- Pipette de transfert
- Pince
- Papier absorbent
- Portoir pour tube
- Présentoir de lames
- Réfrigérateur à 4°C, congélateur à -20°C

Préparation des réactifs

-Tampon de lyse (Tampon TE)

Tris HCl 2M, PH 7.5=10ml

EDTA 0.25M, PH 8.0=20ml

H₂O QSP 1000 ml

-Tampon NaCl EDTA (tampon NE)

NaCl 5M = 20ml

EDTA 0.25 M; PH 8.0=100ml

H₂O=QSP 1000ml

EDTA 0.25M, PH 8.0

EDTA = 93.06g

NaOH = pour ajuster le PH 8.0

H₂O=QSP 1000ml

Protéinase K

Protéinase K =100ml

Tampon Tris-Hcl 2M-PH 7.5=50µl

H₂O=10ml

92

Tampon Tris-HCL 2M-PH 7.5

Tris= 242.2 g + acide chlorhydrique pur pour ajuster le PH à 7.5

H₂O =QSP 1000 ml

TBE 5 X:

Tris 54g

Acide borique 27.5g

EDTA 3.72g

Ajuster le PH 8.3 QSP 1000ml

Annexe 3 : Dosage des acides nucléiques

A 260 nm une unité de densité optique correspond à :

-50 $\mu\text{g} / \text{ml}$ pour une solution d'ADN double brin

-250 $\mu\text{g} / \text{ml}$ pour une solution d'ADN simple brin

On mesure donc à 260 nm et 280 nm la DO d'une dilution au 1/50ième ou au 1/100ième de la solution d'ADN à doser.

On déduit la concentration grâce au calcul suivant :

$$[C] (\mu\text{g} / \text{ml}) = \text{Facteur de dilution} \times \text{DO } 260 \text{ nm} \times 50\mu\text{g} / \text{ml}$$

$$[C] (\mu\text{g} / \mu\text{l}) = \text{DO} \times L \text{ vol total}$$

$$\text{Facteur de dilution} = \text{vol total} / \text{vol d'ADN}$$

Exemple de calcul de la concentration

Dilution d'ADN 1/100 (10 μl d'ADN et 990 μl H₂O)

$$\text{DO}_{260} = 0.09 \text{ Dilution } 1/100 \quad \square \quad L = 20$$

$$\text{DO}_{280} = 0.053$$

$$[C] (\mu\text{g} / \text{ml}) = 0.09 \times 100 \times 50\mu\text{g} / \text{ml} = 450\mu\text{g}/\text{ml} \quad \square \quad 450/1000 = 0.45\mu\text{g}/\mu\text{l} = 450 \text{ ng} / \mu\text{l}$$

$$[C] (\mu\text{g} / \text{ml}) = 0.09 \times 1000 = 0.45 \mu\text{g} / \mu\text{l} = 450 \text{ ng} / \mu\text{l}$$

Recherche d'une éventuelle contamination par les protéines :

$$R = \text{DO } 260\text{nm}$$

$$\text{DO } 280 \text{ nm}$$

Résumé

Le syndrome de Turner est une anomalie chromosomique rare qui touche environ naissances féminines vivantes, liée à l'absence totale ou partielle du /2500 chromosome X. Outre la petite taille, la dysgénésie gonadique engendre une insuffisance ovarienne prématurée. Un traitement hormonal substitutif est souvent nécessaire chez ces patientes. Toutefois, diverses controverses persistent quant au Schéma idéal du traitement

Le syndrome de Turner est un phénotype humain complexe le plus souvent observé en association avec un caryotype 45,X et il a été proposé que le phénotype soit le résultat d'une monosomie pour les gènes communs aux chromosomes X et Y. La détection de matériel dérivé Y non reconnu est désormais possible par PCR du gène *SRY*. Sa présence est corrélée à la présence de tissu testiculaire, connu pour augmenter le risque de développer une néoplasie gonadique. L'étude du chromosome Y a permis la localisation d'un gène candidat pour le développement du gonadoblastome, *GBY*.

Abstract

Turner's syndrome is a rare chromosomal abnormality that affects about 1/2500 live female births, related to the total or partial absence of the X chromosome. In addition to the small size, gonadal dysgenesis causes premature ovarian failure. Hormone replacement therapy is often required in these patients. However, various controversies persist as to the ideal pattern of treatment.

Turner syndrome is a complex human phenotype most often seen in association with a 45,X karyotype and it has been proposed that the phenotype is the result of monosomy for genes common to the X and Y chromosomes. unrecognized Y derivative is now possible by PCR of the *SRY* gene. Its presence is correlated with the presence of testicular tissue, which is known to increase the risk of developing gonadal neoplasia. The study of the Y chromosome allowed the location of a candidate gene for the development of gonadoblastoma, GBY.

ملخص

متلازمة تيرنر هي شذوذ كروموسومي نادر يصيب تقريباً 1/2500 والدة حية مرتبطة بالغياب الكلي أو الجزئي الكروموسوم X: بالإضافة إلى قصر القامة، يسبب خلل تكوين الغدد التناسلية فشل المبايض المبكر. العلاج بالهرمونات البديلة هو في كثير من الأحيان ضروري في هؤلاء المرضى.

ومع ذلك ، ال تزال الخالفات المختلفة قائمة بشأن نظام العلاج المثالي. متلازمة تيرنر هي نمط ظاهري بشري معقد غالباً ما يُرى بالقران مع النمط النووي 45 ، X وقد تم اقتراح أن النمط الظاهري هو نتيجة أحادية الصغر للجينات الشائعة في الكروموسومات X و Y. مشتق Y غير المعترف به ممكن الآن بواسطة PCR - جين SRY. يرتبط وجودها بوجود أنسجة الخصية ، والتي من المعروف أنها تزيد من خطر الإصابة بأورام الغدد التناسلية. سمحت دراسة الكروموسوم Y بتحديد مكان الجين المرشح لتطوير ورم الغدد التناسلية GBY.

Année universitaire:2021/2022

présenté par : azra hamida

chertioua lamia

Boukraa wiam

Intérêt de la recherche du gène SRY dans le syndrome de turner dans la région de Constantine

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Résumé

Le syndrome de Turner est une anomalie chromosomique rare qui touche environ 1/2500 naissances féminines vivantes, liée à l'absence totale ou partielle du Chromosome X. Outre la petite taille, la dysgénésie gonadique engendre une insuffisance ovarienne prématurée. Un traitement hormonal substitutif est souvent nécessaire chez ces patientes. Toutefois, diverses controverses persistent quant au Schéma idéal du traitement

Le syndrome de Turner est un phénotype humain complexe le plus souvent observé en association avec un caryotype 45,X et il a été proposé que le phénotype soit le résultat d'une monosomie pour les gènes communs aux chromosomes X et Y. La détection de matériel dérivé Y non reconnu est désormais possible par PCR du gène SRY. Sa présence est corrélée à la présence de tissu testiculaire, connu pour augmenter le risque de développer une néoplasie gonadique. L'étude du chromosome Y a permis la localisation d'un gène candidat pour le développement du gonadoblastome, GBY.

Mots-clefs : SRY ;GBY ; Caryotype ; FISH ; Aberration chromosomique .

Laboratoires de recherche : Centre de Recherche Biotechnologie (CRBt). Constantine.

: Jury d'évaluation

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

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

.Examineur 1 : REZGOUNE Mohamed Larbi (MCA-Université Frères Mentouri, Constantine 1)

Examineur 2 : BOUDOKHANE Ibtissem (MCB-Université Frères Mentouri, Constantine

