



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Frères Mentouri Constantine

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم: بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire

Intitulé :

Étude cytogénétique du syndrome de Turner

Présenté et soutenu par : *Boukerrat Maroua*

Le 25/06/2025

Benfrih Chams Elacil

Melghid Hadil

Jury d'évaluation :

Encadrant : Latreche Fethi (MAA-Université Frères Mentouri Constantine 1)

Co - encadrant : Nini Anissa (Ingénieur principale-Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBT))

Présidente : Gharzouli Razika (MCA-Université frères Mentouri Constantine 1)

Examinateur : Bensaada Mustapha (MCA-Université Frères Mentouri Constantine 1)

Année universitaire

2024-2025

Remerciements

Nous exprimons nos sentiments de profonde gratitude à notre Dieu le maître de la vie, des temps et des circonstances, pour nous avoir alloué de sa grâce inestimable et de nous avoir donné la force, le courage et la patience pour mener à terme ce travail

Ce mémoire est le fruit des efforts fournis et des sacrifices consentis par plusieurs personnes que je ne pourrai oublier de remercier.

*Nous souhaitons avant tout remercier notre encadrant, Monsieur **LATRECHE FETHI**, pour tous ses précieux conseils, pour son écoute active, sa disponibilité, et le temps qu'il a consacré à nous transmettre les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette recherche. Son exigence nous a grandement stimulés.*

*Nous adressons également nos sincères remerciements à Madame **NINI ANISSA**, qui a contribué au succès de notre stage, a accepté de nous rencontrer, de répondre à nos questions durant nos recherches, et nous a apporté son aide lors de la rédaction de ce mémoire.*

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à notre présidente de jury

*Madame **Gharzouli Razika** qui nous a fait l'honneur de présider ce jury et de participer à l'évaluation de ce travail*

*Un remerciement spécial à Monsieur **Bensaada Mustapha** d'avoir accepté d'examiner ce modeste document et de juger ce travail. Votre présence est un honneur.*

*Nous remercions également l'ensemble de l'équipe du Centre de Recherche en Biotechnologie (**CRBT**), qui nous a accueillis parmi ses membres durant la période de notre stage, et qui nous a offert un cadre favorable à l'apprentissage et à L'enrichissement de nos compétences.*

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

Et enfin, nos sincères remerciements vont à L'endroit de tous ceux qui de près ou de loin, nous ont soutenus et aidés dans L'élaboration de ce document et dont les noms n'ont pas été cités.

Dédicace

Je dédie ce mémoire avec tout mon amour et ma reconnaissance :

À mes chers parents Abdelhak et Hanan, piliers de ma vie, pour leur soutien indéfectible,

leurs

Sacrifices silencieux et leur foi en moi, même dans les moments les plus difficiles.

À mon grand frère Djihad qui m'a soutenue en toutes circonstances et mes petit frère Anes et

Nidhal, pour leur présence fraternelle et leurs encouragements constants.

À la mémoire de mon frère bien-aimé Salam Edinne qu'Allah lui fasse miséricorde et lui

Accorde une place dans son vaste paradis, parti trop tôt. Ton absence pèse chaque jour,

mais

Ton souvenir me donne la force d'avancer.

À mon mari Walid, pour sa patience, sa compréhension et son soutien inestimable tout au long

De ce parcours.

À mes binômes de travail Chams El Assil et Maroua, avec qui j'ai partagé des efforts, des

Doutes, mais aussi de belles réussites.

À l'ingénieur madame Nini Anissa et à mon encadreur, pour leur accompagnement, leurs

Conseils précieux et leur disponibilité tout au long de ce travail.

Merci à chacun d'avoir contribué, à sa manière, à l'aboutissement de ce mémoire.

Melghid Hadil



Dédicace

Après des efforts et de la persévérance, j'ai le plaisir de dédier ce travail modeste

À mes chers parents, Omar et Adjiba,

En signe de gratitude, aussi grande que l'amour que je vous porte, pour tous les sacrifices

*que vous avez consentis pour ma vie, et pour tout ce que vous ferez encore pour mon
éducation. En ce jour et pour le reste de mon existence, je vous souhaite une longue vie et une*

santé préservée.

A mes chers frères Houssein et Abd Raouf, qui ont partagé avec moi tous les moments

d'émotion et de défi lors de la réalisation de ce travail. Leur présence, leur soutien

*indéfectible et leurs encouragements chaleureux ont été pour moi une source précieuse de
force et de motivation tout au long de mon parcours.*

À mon petit frère Moundir, qui a illuminé ma vie par sa joie, sa gaieté et sa douceur. Sa

*présence a été une source de bonheur quotidien et un véritable réconfort tout au long de ce
parcours.*

À tous mes amis, et tout particulièrement à Hadil et Chams, chères amies avant d'être

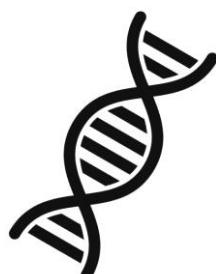
*binômes. Votre amitié sincère, votre complicité et votre soutien ont rendu cette aventure
inoubliable.*

À ma plus chère amie d'enfance, Manar, merci du fond du cœur pour ton soutien constant, ta

bienveillance et ta fidélité

À tous ceux qui m'ont soutenu, de près ou de loin, merci pour votre présence

Boukerrat Maroua



Dédicace

C'est avec une profonde gratitude et des mots sincères que je dédie ce modeste travail

À mes très chers et adorables parents Rabeh et Rabiaa

, qui n'a pu voir le jour que grâce à votre affection, votre persévérance et vos sacrifices colossaux.

Aucune langue et aucun terme ne pourront exprimer mon profond amour, ma plus grande reconnaissance ainsi que l'expression de mes chaleureux sentiments.

Que Dieu vous prodigue une bonne santé et une longue vie.

Que Dieu vous bénisse et m'aide à vous honorer et à vous servir.

À mon soutien indéfectible et compagnon de route, mon fiancé Achref : je te remercie du fond du cœur pour tout ce que tu m'as offert de plus beau au cours de mon parcours universitaire.

Ta présence, ton soutien et ton amour ont été pour moi une source de force inestimable.

À mon cher frère Yazid, ainsi qu'à mes chères sœurs Sabha, Dounia, Nihad et Rima aucune dédicace ne saurait exprimer pleinement ce que je ressens pour vous. Merci pour votre soutien constant et exemplaire.

À ma sœur ines, pour ton soutien, ton amour silencieux et ta présence rassurante. Merci d'avoir été là dans chaque étape, avec douceur et force. Cette réussite est aussi la tienne."

À mes adorables neveux et nièces sidra, lamar, nibrasse, abrar, ouatine, mounaime, tarak, abd salem, djoud, khaled, et surtout ouais qui remplissent mon cœur de joie et de tendresse.

À mes binômes Maroua et Hadil, avec qui j'ai partagé des moments de stress, de travail intense et de fous rires tout au long de cette année.

À mes meilleures amies Youssra, Salsabil pour leur présence fidèle, leur écoute et leur amitié précieuse.

Et à tous ceux qui m'aiment, et que j'aime en retour

Benfrih Chams elacil

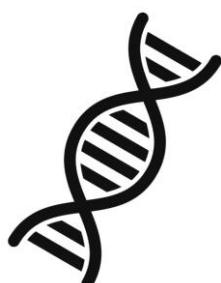


Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des Tableaux

Introduction..... 1

Première partie : Synthèse Bibliographique

Premier chapitre : Généralités

I.1	Historique	5
I.2	Présentation	5
I.3	Epidémiologie	6
I.4	Manifestations clinique	7
I.4.1	Caractères dysmorphiques.....	7
I.4.2	La surdité.....	8
I.4.3	Infantilisme sexuel	8
I.4.4	Malformations rénales.....	9
I.4.5	Malformations cardiaques	9
I.4.6	Pathologies associées	10
I.5	Diagnostic.....	10
I.5.1	Diagnostic prénatal.....	10
I.5.2	Diagnostic postnatal	11
I.6	Examen de confirmation.....	11

Deuxième Chapitre : Implication génétique et impact clinique

II.	Chromosome X.....	15
II.1	Définition.....	15
II.2	Les gènes de chromosome X dans le ST	15
II.2.1	Le gène candidat (SHOX)	15
II.2.2	D'autres gènes impliqués dans le syndrome.....	16
II.3	Les anomalies du chromosome X	18
II.3.1	Monosomie homogène (45, X)	18
II.3.2	Isochromosome	19
II.3.3	Mosaïcisme somatique dans le syndrome de Turner.....	20
II.4	Héritéité du ST	23
II.5	L'inactivation de X	24

Troisième Chapitre : Traitement

III.1	Traitement par hormone de croissance	26
III.2	Traitement par œstrogène	26

III.3 Traitement de l'infertilité.....	27
III.4 Chirurgie du gonadoblastome	28
III.5 Conseil génétique	28

Deuxième partie : Patients et méthodes

I Lieu et durée de l'étude.....	30
II Etude cytogénétique	30
III Méthodologie	30

Troisième partie : Résultats et discussion

I. Résultats	33
II. Discussion.....	36
II.1 Monosomie 45, X0.....	36
II.2 Isochromosome 46, X, i(Xq)	36
II.3 Mosaïcisme 45, X/46, XY	37
II.4 Caryotype 46, XX	39

Conclusions et perspectives.....	40
---	----

Références Bibliographiques.....	42
---	----

Annexes

Résumé

Liste des abréviations

ST : Syndrome de Turner

GH : Growth Hormone (hormone de croissance)

SHOX : Short Stature Homeobox-containing gene

FISH : Hybridation In Situ par Fluorescence

ADNc : Acide Désoxyribonucléique complémentaire

PAR1 : Région pseudoautosomique 1

IGF1 : Insulin-like Growth Factor 1 (Facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1)

KDM6A : Lysine (K)-specific Demethylase 6A

AMH : Anti-Müllerian Hormone (Hormone anti-müllérienne)

FSH : Follicule Stimulatin gHormone

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

PCR : Polymerase Chain Reaction (Réaction en Chaîne par Polymérase)

DIAPH2 : Diaphanous Related Formin 2

POF1 : Primary Ovarian Failure 1

POF2A : Primary Ovarian Failure 2A

POF2B : Primary Ovarian Failure 2B

POF4 : Primary Ovarian Failure 4

CRLF2 : Cytokine receptor-like factor 2

CSF2RA : Colony stimulating factor 2 receptor alpha subunit

IL3RA : Interleukin 3 receptor subunit alpha

SLC25A6 : Solute carrier family 25 member 6

ZFX : Zinc finger protein, X-linked

FMR1 : Fragile X Mental Retardation 1

BMP15 : Bone Morphogenetic Protein 15

RBM1 : RNA Binding Motif 1

SRY : Sex-determining Region Y

DAZ : Deleted in Azoospermia

GBY : Gène de la Bande Y

TSPY : testis-specific protein Y-encoded

IOP : Insuffisance Ovariennne Prématurée

IMC : Indice de Masse Corporelle

PA : Pression Artérielle

ORL : oto-rhino-laryngologie

HRT : Hormone Replacement Therapy

FIV : fécondation in vitro

DAPI : 4',6-diamidino-2-phénylindole

PB max : Phosphate Buffered maximum

ISCN : International System for Human Cytogenetic Nomenclature

SSC 2X : Saline Sodium Citrate buffer 2X concentration

DSD : Troubles du développement sexuel

Liste des figures

Figure I: Cas présentant le syndrome de Turner.....	6
Figure II: Algorithme diagnostique du syndrome de Turner, Villosités chroniques	11
Figure III: Localisation chromosomique, structure génomique et formes d'ADNc.....	14
Figure IV: Gènes du chromosome X potentiellement associés à la fonction ovarienne	16
Figure V: Caryotypes des chromosomes sexuels du syndrome de Turner commun avec perte complète ou partielle du matériel génétique sur le deuxième chromosome sexuel	17
Figure VI: Schéma des régions du chromosome Y	21
Figure VII: Caryotype avec banding RHG d'une patiente (45, X0) (CRBT)	33
Figure VIII: Caryotype avec banding RHG d'une patiente (46, Xq) (CRBT)	34
Figure IX: Caryotype avec banding RHG d'une patiente (45, X0/ 46, XY) (CRBT)	34
Figure X: Caryotype avec banding RHG d'une patiente (46, XX) (CRBT)	35
Figure XI: Une cellule inter-phasique en mosaïque obtenir par FISH (CRBT)	35
Figure XII: Des Cellules métaphasiques en mosaïque obtenir par FISH (CRBT)	36

Liste des Tableaux

Tableau 01 : Le résumé des résultats de noscaryotypes.....36

Introduction

Introduction

Introduction

Le syndrome de Turner (ST) constitue l'une des anomalies chromosomiques les plus fréquentes chez les filles, touchant environ une naissance féminine vivante sur 2500 (**Quilter et al., 1998**).

Il résulte de l'absence totale ou partielle du deuxième chromosome sexuel. Environ 50 % des patientes présentant un tableau clinique de ST ont un caryotype 45, X apparemment non mosaïque. Les autres cas présentent un mosaïcisme, souvent associant une lignée cellulaire 45, X à une autre contenant un chromosome X structurellement anormal ou, plus rarement, un chromosome Y. L'anomalie cytogénétique caractéristique du syndrome de Turner a été décrite pour la première fois en 1959 (**Jacobs et al., 1997**).

Contrairement à d'autres anomalies chromosomiques, le ST n'est généralement pas lié à l'âge avancé des parents (**Ćatović, 2005**).

Les signes les plus fréquents sont une petite taille et une insuffisance gonadique. D'autres signes dysmorphiques sont fréquemment observés et orientent le diagnostic, notamment un cou court avec pterygium colli, une implantation basse des cheveux, ainsi qu'un cubitus valgus. Des œdèmes des mains et des pieds peuvent être présents dès la naissance ou au cours de la petite enfance, contribuant au diagnostic précoce. Par ailleurs, les patientes atteintes peuvent présenter une perte auditive et diverses endocrinopathies auto-immunes, notamment le diabète de type 1 et les thyroïdites auto-immunes. Des malformations viscérales, principalement cardiaques et rénales, peuvent également accompagner le tableau clinique (**Kammoun et al., 2008**).

La petite taille est principalement attribuée à une haplo-insuffisance du gène SHOX, situé dans la région pseudo autosomique 1 (PAR1) du bras court du chromosome X. Toutefois, cette haplo-insuffisance ne permet pas à elle seule d'expliquer l'ensemble du déficit statural observé. Les gènes impliqués dans la physiopathologie du ST sont généralement homologues entre les chromosomes X et Y et échappent à l'inactivation du chromosome X (**Bondy et al., 2007**).

Le diagnostic précoce est essentiel pour une prise en charge optimale. Le caryotype standard constitue l'examen de base pour identifier l'anomalie chromosomique. Dans certains cas, des techniques cytogénétiques complémentaires, telles que l'hybridation in situ fluorescente (FISH), peuvent être indiquées (**Ibarra-Ramírez & Martínez-de-Villarreal, 2016**).

Il n'existe pas de traitement curatif du syndrome de Turner. Toutefois, des interventions thérapeutiques sont disponibles pour améliorer significativement la qualité de vie et corriger certaines manifestations cliniques (**Gravholt, 2005**).

Introduction

L'objectif principal de cette étude est à évaluer la diversité des anomalies chromosomiques observées dans le syndrome de Turner, à travers l'analyse par caryotype standard et par FISH, chez quatre patientes suivies au Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine (CHUC).

Les objectifs spécifiques de cette investigation sont :

1. Réaliser des caryotypes à partir d'échantillons de sang périphérique afin d'identifier les différentes anomalies chromosomiques associées au syndrome de Turner.
2. Décrire le profil clinique individuel de chaque patiente (phénotype, signes cliniques, antécédents, etc.) afin de mettre en évidence la variabilité des manifestations du syndrome.
3. Comparer les résultats caryotypiques aux données cliniques pour rechercher d'éventuelles corrélations génotype-phénotype.
4. Interpréter les résultats en les confrontant à la littérature scientifique dans le but d'évaluer leur concordance avec les données connues.
5. Contribuer à l'amélioration du diagnostic chez les patientes turnériennes en soulignant l'intérêt du caryotype et de la FISH.

Le présent mémoire est structuré comme suit :

- Une revue de la littérature.
- Une partie pratique comprenant résultats et discussion.
- Une conclusion vient clôturer ce présent mémoire.

Première partie : Synthèse Bibliographique

Premier chapitre : Généralités

I.1 Historique

Le syndrome de Turner a été mentionné pour la première fois en 1749 par Giovanni Batista Morgagni, qui a décrit des symptômes incluant une petite taille et un développement ovarien anormal (**Morgagni, 1749**).

En 1930, Otto Ullrich a observé un ensemble de symptômes, notamment un cou élargi et des œdèmes, et a rapproché ces malformations du travail de Bannevie, donnant naissance au terme "syndrome de Bannevie-Ullrich" (**Ullrich, 1930**).

En 1938, Henry Hubert Turner a décrit le syndrome chez sept patientes présentant une aménorrhée primaire, un impubérisme et un cubitus valgus (**Turner, 1938**).

En 1942, Varrey et al. Ont observé un retard de croissance systématique et des taux élevés de gonadotrophines hypophysaires, concluant que l'origine du syndrome résidait dans une atteinte ovarienne primaire (**Varrey et al., 1942**).

En 1954, Palani a découvert l'absence du corpuscule de Barr chez les patientes, ce qui a mené à la conclusion erronée qu'elles étaient génétiquement masculines. La découverte du caryotype humain à 46 chromosomes en 1956 a permis des avancées importantes (**Palani, 1954**), et en 1959, le Dr Ford a établi que le syndrome était lié à un caryotype 45, X. Des recherches ultérieures ont mis en évidence des formes mosaïques et des anomalies partielles du chromosome X (**Ford et al., 1959**).

En 1997, Rao et al. ont isolé un gène appelé SHOX (gène à homéoboîte de petite taille), situé en Xp22 et Yp11.3, dans la région pseudo-autosomique des chromosomes sexuels. L'haploinsuffisance de ce gène serait responsable de la petite taille et de plusieurs anomalies squelettiques chez les patients atteints du ST (**Rao et al., 1997**).

I.2 Présentation

Le syndrome de Turner (ST) est une anomalie chromosomique rare affectant exclusivement les individus de sexe féminin. Il résulte d'une perte totale ou partielle du chromosome X et se manifeste par un large spectre clinique et cytogénétique. Décrit pour la première fois en 1938 par Henry H (**Turner, 1938**), ce syndrome touche environ 1 naissance féminine vivante sur 2 500 (**Cui et al., 2018**).

Sur le plan clinique, les patientes présentent fréquemment une petite taille et un hypogonadisme hypergonadotrope responsable d'une infertilité liée à une insuffisance ovarienne prématuée (**Sybert & McCauley, 2004**).

D'autres anomalies fréquentes incluent des malformations cardiovasculaires (ex : coarctation de l'aorte), rénales, ainsi que divers signes dysmorphiques. La sévérité et la nature des manifestations cliniques varient considérablement d'une patiente à l'autre

(Sybert & McCauley, 2004).

D'un point de vue cytogénétique, environ 50 % des cas correspondent à une monosomie X homogène (45, X). Le reste des patientes présente un mosaïcisme, associant des lignées cellulaires différentes telles que 45,X/46,XX ou 45,X/46,XY. Des anomalies structurales du chromosome X peuvent également être impliquées : isochromosome du bras long (i(Xq)), chromosome en anneau, ou délétions partielles du bras court (Xp) ou du bras long (Xq). Ces réarrangements peuvent altérer l'expression génique, notamment celle du gène SHOX, localisé dans la région pseudoautosomale du chromosome X, dont la délétion est impliquée dans le retard statural caractéristique du syndrome (**Wolff et al., 2010**).

Par ailleurs, certaines patientes peuvent présenter un mosaïcisme avec du matériel du chromosome Y. Bien que celui-ci ne soit pas la cause directe du syndrome, il expose à un risque accru de gonadoblastome, justifiant une prise en charge préventive (**Wolff et al., 2010**).

Enfin, le syndrome de Turner est généralement sporadique et non héréditaire, résultant d'un événement accidentel de non-disjonction chromosomique survenant au cours de la gamétogenèse ou dans les premières divisions post-zygotiques (**Wolff et al, 2010**).

I.3 Epidémiologie

Le syndrome de Turner (ST) est l'une des anomalies chromosomiques les plus fréquentes chez les individus de sexe féminin, avec une prévalence estimée à environ 50 cas pour 100 000 naissances féminines vivantes, selon les données issues de grands recensements cytogénétiques (**Gravholt & Stochholm, 2006 ; Gravholt et al., 1996**). Bien que cette fréquence en fasse un syndrome relativement courant parmi les aneuploïdies, sa reconnaissance clinique reste souvent tardive, en particulier chez les patientes ne présentant pas le caryotype classique 45, X. Les formes mosaïques (45,X/46,XX), les iso-chromosomes du bras long Xq, ou encore les délétions partielles du chromosome X s'accompagnent généralement de phénotypes moins marqués, contribuant à un sous-diagnostic dans l'enfance, malgré une réduction staturale similaire à celle observée chez les patientes 45,X (**Ranke et al., 1983 ; Rochiccioli et al., 1994**). Historiquement, le taux de diagnostic était de l'ordre de 10 % dans les années 1970, pour atteindre environ 50 % en 2001 (**Savendahl & Davenport, 2000**).

Une étude danoise a révélé un âge moyen au diagnostic de 13 ans pour les filles porteuses d'un caryotype 45,X, de 14 ans pour celles présentant un iso Xq, et de 19 ans pour les patientes avec d'autres remaniements chromosomiques associés au ST. Ce retard diagnostique souligne l'importance de stratégies de dépistage plus efficaces, notamment

chez les patientes phénotypiquement discrètes. (**Gravholt & Stochholm, 2006**).

I.4 Manifestations clinique

La petite taille est la manifestation la plus constante du syndrome de Turner (ST), touchant plus de 90% des patientes. La taille adulte est en moyenne réduite de 20 à 22 cm par rapport à la norme, avec une variabilité géographique et ethnique (**Ibarra-Ramírez & Martinez, 2016**). Le profil statural est caractérisé par un retard de croissance intra-utérin modéré, une croissance postnatale ralentie dès la petite enfance, l'absence de pic pubertaire et une maturation osseuse retardée (**Clémente et al., 2022**).

Ce déficit est principalement attribué à une haplo-insuffisance du gène SHOX, situé dans la région pseudo-autosomale du chromosome X. Ce gène régule la prolifération et la différenciation des chondrocytes des cartilages de croissance, et son altération est également impliquée dans plusieurs anomalies squelettiques typiques du ST (palais ogival, oreilles proéminentes, apnée obstructive du sommeil, otites moyennes) (**Clémente et al., 2022**).

La sécrétion de GH étant généralement normale, un traitement par hormone de croissance exogène permet un gain statural moyen d'environ 7 cm, avec une efficacité dépendante de l'âge d'initiation, de la durée du traitement et du caryotype. Une étude française récente suggère que d'autres gènes du chromosome X pourraient moduler la croissance et influencer la réponse au traitement (**Clémente et al., 2022**).

I.4.1 Caractères dysmorphiques

Le syndrome de Turner se caractérise par un ensemble de dysmorphies crano-faciales et squelettiques typiques. Les anomalies les plus fréquentes incluent une micrognathie, un palais ogival, et des troubles oto-rhino-laryngologiques liés à une orientation anormale du conduit auditif externe, favorisant les otites moyennes récurrentes (**Rovet, 2004**). On retrouve également une palmure cervicale, conférant au cou un aspect court et large, ainsi que des anomalies oculaires telles que ptosis, strabisme et épicanthus (**Gravholt et al., 2024**).

Sur le plan squelettique, les patientes présentent fréquemment un cubitus valgus, un quatrième métacarpien court, et d'autres dysplasies osseuses mineures. Des naevi pigmentés multiples, une dysplasie unguéale, ainsi qu'un lymphœdème congénital des extrémités (mains et pieds) sont également des manifestations fréquentes, observables dès la période néonatale (**Rovet, 2004**).



Figure I : Cas présentant le syndrome de Turner. (Rovet, 2004)

I.4.2 La surdité

La perte auditive constitue une comorbidité fréquente et invalidante du syndrome de Turner, avec une surdité neurosensorielle affectant plus de 50 % des femmes adultes. Cette atteinte est particulièrement associée aux caryotypes impliquant une délétion du bras court du chromosome X (Xp). Un dépistage précoce, associé à une prise en charge adaptée (Prothèses auditives, suivi ORL), est crucial pour préserver la qualité de vie.

Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents demeurent mal élucidés, bien que plusieurs hypothèses aient été formulées : carence oestrogénique, déficit en IGF-1, altération du cycle cellulaire, et dysfonctionnement du gène **KDM6A**. Il est probable que cette surdité résulte d'une interaction complexe entre facteurs génétiques, hormonaux et épigénétiques (Bonnard et al., 2019).

Des recherches complémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser les bases moléculaires de cette atteinte et optimiser les stratégies thérapeutiques. (Bonnard et al., 2019).

I.4.3 Infantilisme sexuel

Chez les filles atteintes du syndrome de Turner (ST), l'insuffisance ovarienne prématuée est quasi constante, se traduisant par une aménorrhée primaire ou un retard pubertaire. Le bilan hormonal précoce, incluant les dosages sériques de FSH et de l'AMH (vers 10–11 ans), permet d'évaluer la réserve ovarienne. Des taux détectables d'AMH

peuvent prédire une puberté spontanée, bien que celle-ci soit souvent incomplète et suivie d'une défaillance ovarienne secondaire (**Shankar Kikkeri & Nagalli, 2023**).

En l'absence de développement mammaire à 11–12 ans, une induction hormonale de la puberté est indiquée par oestrogénothérapie substitutive, débutée à faible dose (1/10–1/8 de la dose adulte), puis progressivement augmentée afin de mimer la progression physiologique pubertaire. L'adjonction de progestatifs est recommandée ultérieurement pour induire des cycles utérins et prévenir l'hyperplasie endométriale (**Shankar Kikkeri & Nagalli, 2023**).

Pour les patientes présentant des signes résiduels de fonction ovarienne, une préservation de la fertilité peut être envisagée (cryoconservation d'ovocytes ou de tissu ovarien) dès l'âge de 12 ans. Toutefois, la déplétion folliculaire rapide rend la majorité des femmes atteintes de ST infertiles. La fécondation in vitro avec don d'ovocytes constitue actuellement la principale option reproductive (**Shankar Kikkeri & Nagalli, 2023**).

I.4.4 Malformations rénales

Les malformations rénales sont relativement fréquentes chez les personnes atteintes du syndrome de Turner, avec une prévalence estimée entre 30 et 38 %. L'anomalie la plus courante est le rein en fer à cheval, mais d'autres malformations, telles que l'ectopie rénale croisée et les systèmes collecteurs duplex, ont également été observées (**Khan et al., 2024**).

Ces anomalies peuvent entraîner des complications telles que les infections urinaires récurrentes, une hypertension artérielle, une Hématurie et un risque accru d'insuffisance rénale chronique (**Khan et al., 2024**).

I.4.5 Malformations cardiaques

Le syndrome de Turner (ST) est associé à une prévalence significativement accrue de malformations cardiovasculaires congénitales ainsi qu'à une morbidité et une mortalité cardiovasculaires élevées. Les malformations cardiaques congénitales concernent entre 23% et 50 % des patientes atteintes de ST, représentant l'une des principales causes de décès prématuré dans cette population. Le risque de mortalité est particulièrement élevé chez les individus présentant un caryotype 45, X, comparativement à ceux avec une mosaïque chromosomique ou d'autres anomalies structurales du chromosome X (**Khan et al., 2024**).

Parmi les complications cardiovasculaires les plus fréquentes figurent les malformations cardiaques congénitales, la dissection aortique, l'hypertension artérielle et la dilatation de l'aorte (**Khan et al., 2024**).

L'hypertension artérielle, présente chez environ 50 % des patientes, constitue un facteur de risque majeur de complications cardiovasculaires. Elle est souvent liée à des anomalies vasculaires, un dysfonctionnement rénal, l'obésité ou encore des désordres métaboliques (**Khan et al., 2024**).

I.4.6 Pathologies associées

Les patientes atteintes du syndrome de Turner présentent une susceptibilité accrue à diverses pathologies associées, touchant principalement les systèmes immunitaire, métabolique, neuropsychologique, hépatique et gastro-intestinal. Les maladies auto-immunes thyroïdiennes, telles que la thyroïdite de Hashimoto, sont particulièrement fréquentes, avec une prévalence atteignant 50 % selon les études, accompagnée d'une positivité des anticorps anti-thyroïdiens (anti-TPO) dans environ 41 à 45 % des cas. La maladie de Basedow, bien que plus rare, est également plus fréquente que dans la population générale. Ces altérations sont observées indépendamment du caryotype, mais prédominent chez les patientes présentant une délétion du bras court du chromosome X ou un isochromosome du bras long, en lien avec la perte de gènes immunorégulateurs situés dans la région Xp11.2. À cela s'ajoutent des facteurs hormonaux tels que l'hypoestrogénie, l'origine parentale du chromosome X restant, et un déséquilibre cytokinique pro-inflammatoire (Clemente et al., 2022).

Sur le plan métabolique, les patientes présentent également un risque accru de troubles du métabolisme glucidique, en particulier de diabète de type 2, en lien avec une réponse insulinaire altérée dès les stades précoce et une éventuelle résistance périphérique à l'insuline. Ce risque est particulièrement marqué chez les patientes avec un isochromosome Xq. L'œstrogénothérapie substitutive semble exercer un effet bénéfique sur l'homéostasie glucidique, alors que l'administration d'hormone de croissance ne semble ni l'aggraver ni l'améliorer de manière significative (Khan et al., 2024).

Enfin, la maladie cœliaque constitue une autre comorbidité fréquente, avec une prévalence estimée à environ 4,5 %, atteignant jusqu'à 7,5 % dans certains groupes caryotypiques (45,X, isochromosome Xq, chromosome en anneau). Bien que les manifestations cliniques soient parfois discrètes, le dépistage par les anticorps anti-transglutaminase reste essentiel pour le diagnostic, confirmé par une biopsie intestinale. Le typage HLA DQ2/DQ8, souvent positif, n'est pas requis systématiquement dans le dépistage des patientes atteintes du syndrome de Turner (Gravholt et al., 2023 ; Mazzanti & Naeraa, 2006).

I.5 Diagnostic

I.5.1 Diagnostic prénatal

Le syndrome de Turner peut être évoqué dès la période prénatale, en particulier à l'occasion d'anomalies échographiques caractéristiques, au premier rang desquelles figurent l'épaississement de la clarté nucale et, plus spécifiquement, la présence d'un hygroma

kystique. Cette dernière manifestation est fréquemment accompagnée d'un œdème généralisé ainsi que de malformations cardiaques ou rénales, renforçant ainsi la suspicion clinique (**Gravholt et al., 2024**).

Il est établi que la prévalence du syndrome est significativement plus élevée chez les fœtus diagnostiqués en période prénatale comparativement à ceux identifiés après la naissance (**Kammoun et al., 2008**).

La confirmation cytogénétique demeure indispensable, reposant sur l'analyse chromosomique d'un prélèvement foetal obtenu par biopsie de villosités choriales, amniocentèse ou cordocentèse (**Gravholt et al., 2017**).

I.5.2 Diagnostic postnatal

Après la naissance, le diagnostic peut être envisagé chez certains nouveau-nés présentant un lymphœdème congénital transitoire, souvent visible sous forme d'un œdème des extrémités durant les premiers jours de vie. La confirmation repose alors sur un caryotype effectué sur les cellules mononucléées du sang périphérique, principalement les lymphocytes et les monocytes (**Shankar & Backeljauw, 2018**).

Plus tard, à l'adolescence ou à l'âge adulte, le diagnostic peut être motivé par des troubles du développement pubertaire, notamment un retard pubertaire ou une aménorrhée primaire. Une élévation des taux de FSH est alors fréquemment observée, mais l'AMH (hormone antimüllérienne) se révèle être un biomarqueur plus précoce et sensible de la réserve ovarienne. En cas de caryotype sanguin normal (46,XX) chez une patiente présentant des signes cliniques évocateurs, une recherche de mosaïcisme doit être réalisée à partir d'autres tissus, comme la peau, la muqueuse buccale ou les cellules urinaires, par caryotype ou hybridation in situ en fluorescence (FISH). Dès la confirmation du diagnostic, une évaluation systématique des fonctions rénales et cardiovasculaires est recommandée. Celle-ci inclut une échographie rénale, une échocardiographie dans l'enfance, et une imagerie par résonance magnétique (IRM) à l'adolescence et à l'âge adulte (**Kikkeri & Nagalli, 2023**).

I.6 Examen de confirmation

Le diagnostic de syndrome de Turner (TS) est souvent suspecté en fonction des données cliniques et hormonales. Toutefois, une confirmation est nécessaire par un test cytogénétique, généralement un caryotype conventionnel ou une autre analyse cytogénétique (analyse FISH ou analyse chromosomique par microarray...). (**Ibarra-Ramírez et al., 2016**).

I.6.1 Cytogénétique classique

L'analyse cytogénétique conventionnelle constitue une méthode de référence pour

l'étude des anomalies chromosomiques, tant numériques que structurales. Elle repose sur l'arrêt du cycle cellulaire en métaphase, stade au cours duquel les chromosomes sont hautement condensés, facilitant ainsi leur visualisation. Après coloration, les chromosomes sont photographiés, individualisés et organisés selon leur morphologie pour l'établissement d'un caryotype (**Nina et al., 2023**).

Dans le contexte du syndrome de Turner, cette technique permet d'identifier les délétions majeures du chromosome X, qu'il s'agisse de monosomies totales ou partielles, notamment à partir de lymphocytes circulants du sang périphérique (**Oliveira & Alves, 2011**). L'analyse cytogénétique standard est généralement conduite sur une trentaine de métaphases, offrant une sensibilité de détection d'environ 10 % pour les mosaïcismes (**Oliveira et al., 2009**).

Cette approche demeure également un outil privilégié pour la mise en évidence d'un matériel chromosomique d'origine Y chez les patientes présentant un tableau clinique de syndrome de Turner. Toutefois, sa sensibilité peut s'avérer insuffisante en cas de mosaïcisme de faible niveau, ou lorsque les éléments du chromosome Y sont représentés par des fragments très réduits, voire sous forme de chromosomes marqueurs impliquant des régions spécifiques du chromosome Y (**Cortés-Gutiérrez et al., 2012**).

I.6.2 Cytogénétique moléculaire

La cytogénétique conventionnelle, bien qu'efficace pour l'identification des anomalies chromosomiques majeures, présente des limites dans la détection des mosaïcismes de faible amplitude. En effet, une telle détection requiert l'analyse d'un nombre conséquent de cellules en métaphase, ce qui n'est pas toujours réalisable en pratique. Pour pallier cette insuffisance, le recours à des approches complémentaires de biologie moléculaire, telles que la réaction en chaîne par polymérase (PCR) et l'hybridation in situ en fluorescence (FISH), s'est avéré déterminant (**Oliveira et al., 2009**).

La technique FISH permet la détection de séquences chromosomiques spécifiques au sein de noyaux interphasiques ou de chromosomes en métaphase, à l'aide de sondes fluorescentes ciblées. Elle constitue un outil diagnostique puissant, notamment pour l'analyse des chromosomes sexuels, en affinant et en validant les résultats obtenus par la méthode des bandes G. Elle se distingue par sa capacité à révéler des mosaïcismes de bas niveau (**Cortés-Gutiérrez et al., 2012**) à identifier l'origine chromosomique de structures dérivées ou de chromosomes marqueurs de nature indéterminée, ainsi qu'à détecter des anomalies submicroscopiques, telles que la délétion du locus Yp11.2 dans les mosaïques 45,X/46,XY (**Abulhasan et al., 1999**).

Chez les patientes porteuses d'un caryotype 45,X, en particulier en présence de signes

de virilisation, une analyse FISH ciblée sur plusieurs tissus (sang périphérique, cellules gonadiques, muqueuse buccale) est vivement recommandée afin de rechercher la présence de matériel dérivé du chromosome Y. Cette recherche est d'autant plus cruciale qu'elle conditionne la prise en charge prophylactique, en raison du risque significatif de tumeurs germinales, telles que le gonadoblastome (Ethel Gonzales et al., 2022). L'inclusion d'échantillons témoins reste indispensable pour valider la sensibilité et la spécificité de la détection (Zhong & Layman, 2012).

Les disparités observées entre les différentes études en matière de détection du chromosome Y peuvent s'expliquer par des divergences méthodologiques et dans le choix des échantillons analysés. Ainsi, López et al., en combinant la cytogénétique conventionnelle et les techniques moléculaires, ont mis en évidence la présence de matériel Y chez 12 % des patientes étudiées, contre seulement 2 % lorsque seules les techniques classiques étaient employées (Oliveira et al., 2009).

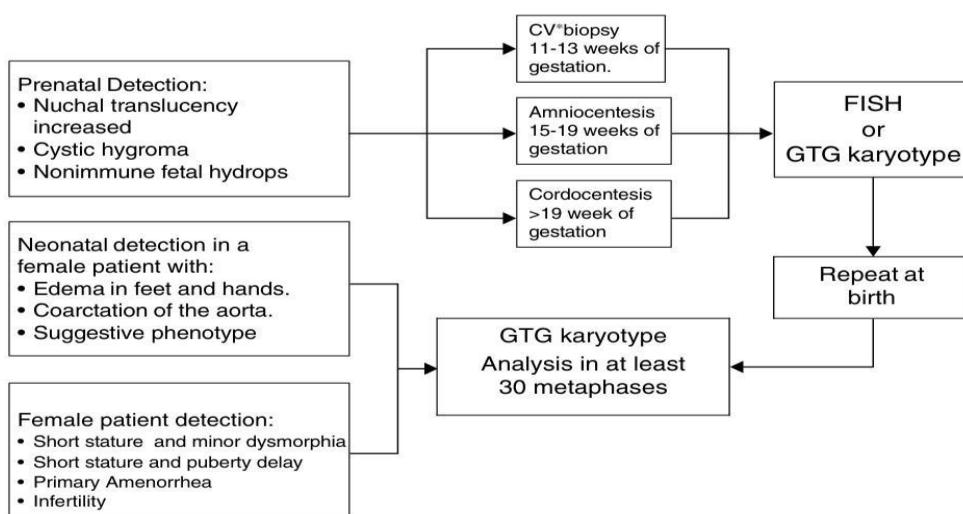


Figure II : Algorithme diagnostique du syndrome de Turner, Villosités chroniques. (Ibarra-Ramírez & Martínez-de-Villarreal, 2016).

Deuxième Chapitre : Implication génétique et impact clinique

II. Chromosome X

II.1 Définition

Le chromosome X fait partie des deux chromosomes sexuels présents chez l'humain. Il est similaire à celui que l'on retrouve chez d'autres mammifères, ce qui montre qu'il a été conservé au cours de l'évolution (Schwartz, 2013).

Le chromosome X a une taille de 153 Mb, et compte plus de 1200 gènes exprimés. Il constitue environ 5 % du génome total chez la femme, et seulement 2,5 % chez l'homme, qui ne possède qu'une seule copie (Butler, 2012).

Les gènes situés sur le chromosome X jouent un rôle clé dans le développement sexuel masculin et féminin, notamment au niveau des gonades, de la gamétogenèse et de la régulation hypothalamo-hypophysaire (Butler, 2012).

Le chromosome X possède des régions pseudo-autosomiques (PAR) à l'extrémité de chacun de ses bras. La majorité des gènes du chromosome X se trouvent en dehors de ces zones (Butler, 2012).

II.2 Les gènes de chromosome X dans le ST

II.2.1 Le gène candidat (SHOX)

1. Présentation

Le gène SHOX (Short stature homeobox- containing gène), situé sur le bras court du chromosome X (Xp22) ou du chromosome Y (Yp11.3) (Achermann & Hughes, 2016).

Cet homéobox est une courte séquence d'ADN de 180 bases qui code une région de 60 acides aminés, appelée homéodomaine, capable de se fixer à l'ADN (Oliveira & Alves, 2011).

Il produit deux transcrits issus d'un épissage alternatif, nommés SHOXa et SHOXb. Ces deux transcrits sont identiques à l'extrémité 5', mais diffèrent à l'extrémité 3', dans leur dernier exon. Ils sont traduits en deux isoformes protéiques : l'une de 292 acides aminés (SHOXa) et l'autre de 225 acides aminés (SHOXb) (Achermann & Hughes, 2016).

Le gène SHOX Joue un rôle essentiel dans la croissance. Lorsqu'il est absent ou altéré, il peut entraîner un retard de croissance ou une petite taille sans cause apparente. Chez les personnes atteintes du syndrome de Turner, les délétions de SHOX sont souvent associées à des malformations squelettiques, tandis que certains cas présentent au contraire une duplication, avec trois copies de ce gène (Rovet, 2004).

L'haploinsuffisance de ce gène est souvent liée à des caractéristiques telles que la scoliose, la micrognathie, un palais arqué, la déformation de Madelung et des jambes plus courtes, bien que la taille assise reste normale (Gravholt et al., 2019).

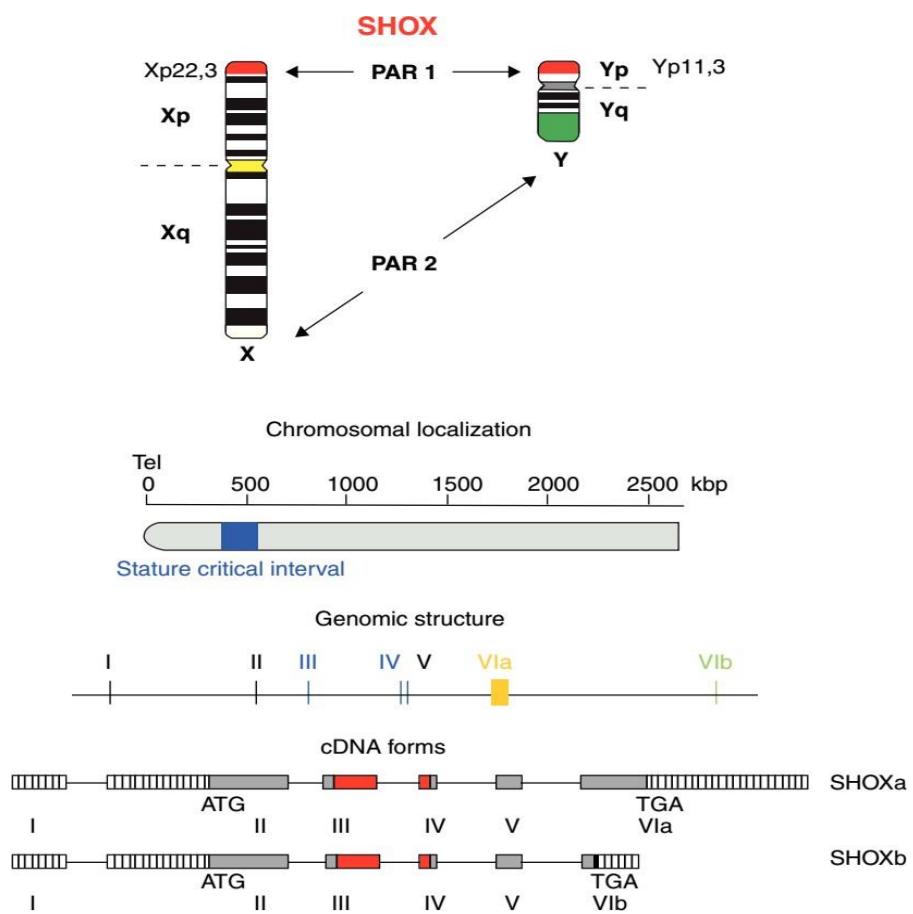


Figure III : Localisation chromosomique, structure génomique et formes d'ADNc (Oliveira & Alves, 2011)

2. Mutation du gène

Une mutation entraînant une perte de fonction d'un seul allèle (*haploinsuffisance*) provoque un déficit en protéine SHOX. Ainsi, la perte d'une seule copie du gène est à l'origine de deux tiers des cas de petite taille chez les patients atteints du syndrome de Turner (Oliveira & Alves, 2011).

Les mutations ponctuelles (faux-sens et non-sens), bien que moins fréquentes, affectent également la fonction du *SHOX*. Elles sont réparties sur tout le gène, avec une concentration notable dans les exons 3 et 4 qui codent pour l'homéodomaine, essentiel à l'activité de la protéine. Ces mutations peuvent entraîner une inactivation de la protéine, ou encore perturber sa translocation nucléaire ou sa capacité de dimérisation (Oliveira & Alves, 2011).

II.2.2 D'autres gènes impliqués dans le syndrome

Les gènes situés dans la région PAR1 et les paires de gènes X-Y jouent un rôle central dans la génétique du phénotype du syndrome de Turner. L'évolution suggère que deux

copies fonctionnelles de ces gènes sont nécessaires pour assurer la viabilité cellulaire ainsi qu'un développement et un fonctionnement normaux. Ces gènes pourraient être particulièrement vulnérables à l'haploinsuffisance (**Gravholt et al., 2023**).

KDM6A : ce gène pourrait être impliqué dans plusieurs traits phénotypiques du syndrome de Turner, en particulier dans le dysfonctionnement ovarien, en régulant des gènes liés au développement et à la reproduction des cellules germinales, ainsi que dans les maladies infectieuses et auto-immunes en influençant la différenciation des cellules T auxiliaires folliculaires (**Gravholt et al., 2023**).

IL3RA et CSF2RA : sont des gènes situés dans la région pseudo-autosomique 1 du chromosome X, présentent un profil de méthylation différent chez les femmes atteintes du syndrome de Turner par rapport à celles ayant un caryotype 46, XX (**Gravholt et al., 2019**).

IL3RA pourrait être associé à un risque accru de maladies auto-immunes, tandis que **CSF2RA**, déjà lié à la létalité intra-utérine, pourrait contribuer à un risque plus élevé de fausse couche chez les fœtus (**Gravholt et al., 2019**).

FMR1, DIAPH2, POF1B, BMP15 : sont des gènes impliqués dans le développement et le fonctionnement des ovaires. Parmi les loci associés à l'insuffisance ovarienne prématuée, on retrouve :

- POF1**, lié aux prémutations du gène **FMR1** (région Xq26–q28)
- POF2A**, correspondant au gène **DIAPH2** (Xq22)
- POF2B**, impliquant **POF1B**, une protéine liant l'actine (Xq21) Ainsi que **POF4**, associé au gène **BMP15** (Xp11.2) (**John et al 2016**).

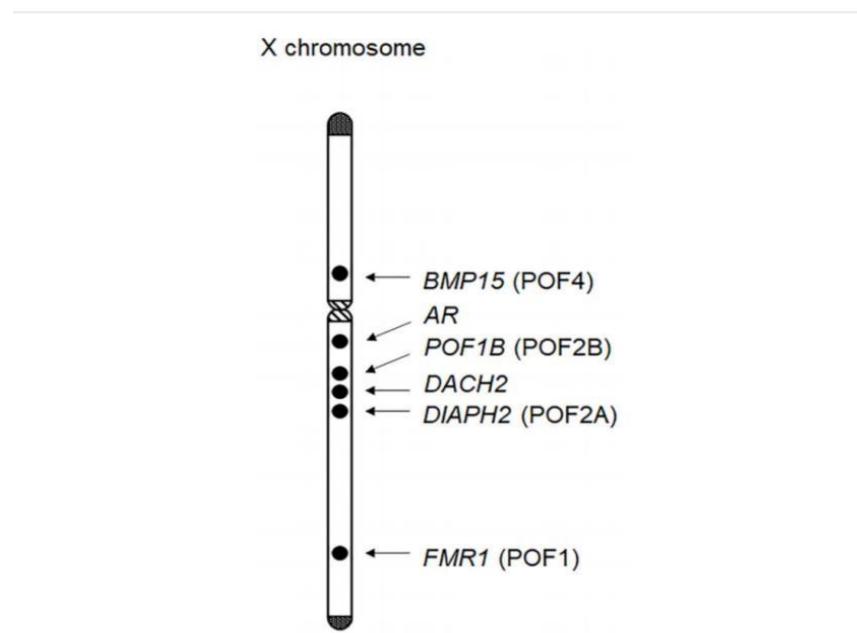


Figure IV : Gènes du chromosome X potentiellement associés à la fonction ovarienne (**Fukami, 2023**)

II.3 Les anomalies du chromosome X

Le syndrome de Turner (ST) est principalement causé par une monosomie X (45,X), mais des cas de mosaïcisme ont été décrits, où la lignée cellulaire 45,X est associée à d'autres lignées cellulaires présentant des anomalies chromosomiques sexuelles, telles que des chromosomes X ou Y complets ou partiellement anormaux. Les anomalies structurales du chromosome X incluent des délétions des bras court (Xp-) ou long (Xq-), la formation de chromosomes X en anneau (rX) ou des duplications entraînant des isochromosomes (isoXq). Certaines patientes avec ST présentent également des lignes cellulaires 45,X/46,XX ou 45,X/46,XY, ce qui peut compliquer le diagnostic. Ces variations chromosomiques peuvent entraîner une large gamme de symptômes cliniques (Khan et al., 2024).

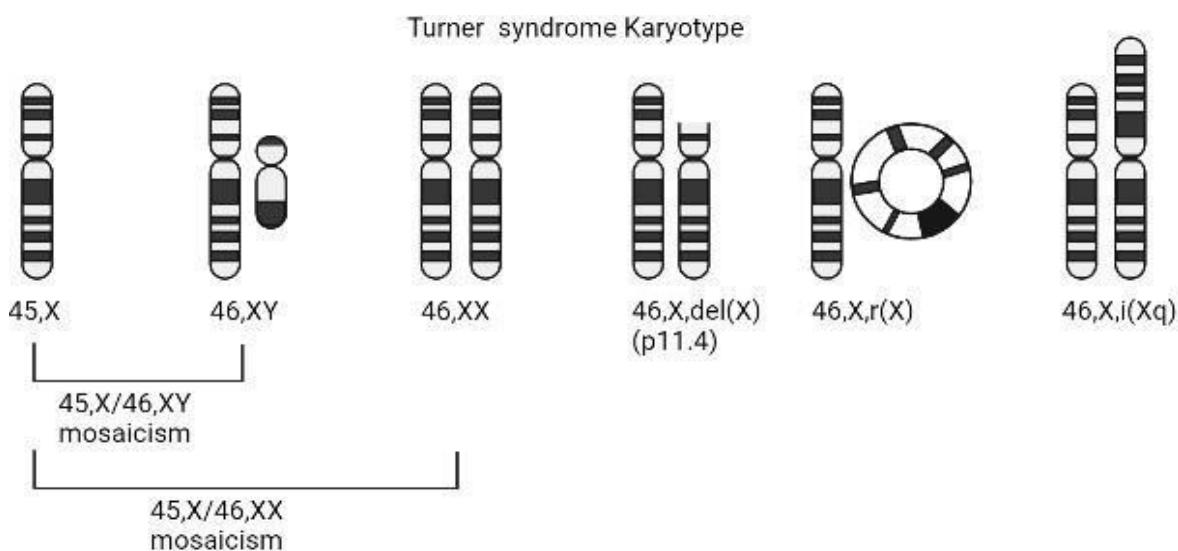


Figure V : Caryotypes des chromosomes sexuels du syndrome de Turner commun avec perte complète ou partielle du matériel génétique sur le deuxième chromosome sexuel (Khan et al., 2024).

II.3.1 Monosomie homogène (45, X)

La monosomie du chromosome X (45,X) représente le caryotype le plus fréquemment observé chez les patientes atteintes du syndrome de Turner (Amra, 2005), touchant 50% des cas. Cette anomalie se manifeste par l'absence totale d'un chromosome X (Huang et al., 2021). Elle résulterait d'une erreur survenue durant la méiose paternelle, suivie d'une non disjonction anaphasique en mitose, aboutissant à une lignée cellulaire monosomique (Quincy et al., 2012).

Le syndrome de Turner avec un caryotype 45,X pur pourrait être attribué à une haploinsuffisance de plusieurs gènes situés sur le chromosome X, entraînant des perturbations du développement embryonnaire, de la croissance staturale et de la fonction gonadique. La petite taille ainsi que certaines anomalies osseuses seraient notamment liées à

la perte d'un allèle du gène SHOX, fortement exprimé dans les cellules responsables de la formation osseuse (**Zhong & Layman, 2012**).

Les femmes présentant un caryotype 45, X présentent généralement un phénotype plus sévère, favorisant un diagnostic précoce. Comparées aux patientes 45,X/46,XX, elles sont plus souvent atteintes d'aménorrhée primaire, de malformations cardiaques, de troubles auditifs, d'hypertension artérielle et d'obésité (**Clemente et al., 2022**). Par ailleurs, près de 99 % des fœtus 45,X sont victimes d'une fausse couche spontanée durant le premier trimestre, soulignant la sévérité de cette anomalie chromosomique (**Huang et al., 2021**).

Certaines études suggèrent que les femmes présentant un caryotype 45,X non mosaïque pourraient être des mosaïques cryptiques, c'est-à-dire qu'elles porteraient discrètement une lignée cellulaire secondaire dotée d'un caryotype viable (**Miguel-Neto et al., 2016**).

II.3.2 Isochromosome

L'isochromosome représente une anomalie structurelle chromosomique résultant d'une division anormale du centromère, entraînant la duplication des bras courts ou des bras longs d'un chromosome avec perte de l'autre partie. Parmi les anomalies touchant le chromosome X, l'isochromosome du bras long [46, X,i(Xq)] est la plus fréquemment observée (**Gürsoy & Erçal, 2017**).

Sa distribution est relativement équilibrée entre une origine maternelle (46 %) et paternelle (54 %), suggérant que l'erreur génétique peut provenir indifféremment de l'un ou l'autre parent (**Quincy Zhong et al., 2012**).

L'isochromosome du bras long du chromosome X représente environ 16,7 % des cas de syndrome de Turner (TS). Il se caractérise par la présence d'un chromosome X normal et d'un chromosome X dont le bras long (q) est dupliqué tandis que le bras court (p) est absent. Les patientes porteuses d'un isochromosome Xq présentent généralement une petite taille et un infantilisme sexuel, mais sont moins susceptibles de manifester certaines anomalies classiques du syndrome de Turner telles qu'un cou palmé ou une coarctation de l'aorte (**Ćatović, 2005**).

De plus, ces patientes présentent un risque accru de perte auditive par rapport à celles ayant un mosaïcisme (**Gürsoy & Erçal, 2017**).

Sur le plan de la maturation osseuse, un retard estimé entre trois et six ans par rapport à l'âge chronologique est fréquemment observé. Ce phénomène est principalement attribué à une carence en œstrogènes, retardant ainsi la fermeture des plaques épiphysaires (**Tamrakar, 2023**).

Un cas plus rare est celui du caryotype 46,X,i(Xp), dans lequel l'isochromosome

concerne les bras courts (p). Ce variant est associé à un dysfonctionnement gonadique plus sévère (**Gürsoy & Erçal, 2017**).

II.3.3 Mosaïcisme somatique dans le syndrome de Turner

Le syndrome de Turner (ST) présente une importante variabilité phénotypique, allant de formes classiques à des cas sans signes cliniques apparents, ce qui rend son diagnostic parfois complexe (**Gravholt et al., 2024**).

Cette hétérogénéité pourrait s'expliquer en partie par le mosaïcisme somatique, une condition dans laquelle un individu possède deux populations cellulaires génétiquement distinctes en raison d'une erreur de division cellulaire après la fécondation (non disjonction mitotique). Ce mosaïcisme influence le phénotype en fonction du moment où l'erreur survient et de la distribution des cellules aneuploïdes dans les tissus. Il est souvent difficile à détecter par les analyses chromosomiques standard, car la proportion de cellules anormales peut varier selon les tissus et évoluer avec le temps. Il a été suggéré que toutes les personnes atteintes du ST avec un caryotype 45,X qui survivent jusqu'à la naissance présentent un certain degré de mosaïcisme cryptique avec une lignée cellulaire normale, bien que cette hypothèse ne soit pas encore confirmée par des preuves concluantes. Mieux comprendre la répartition tissulaire du mosaïcisme permettrait d'améliorer la prédition des risques cliniques et de mieux relier le caryotype au phénotype (**Gravholt et al., 2023**).

Toutefois, les études existantes sont encore limitées par la taille des cohortes, l'hétérogénéité des patientes et la variabilité des critères cliniques utilisés (**Gravholt et al., 2024**).

1. Mosaïcisme 45, X/46, XX

Le mosaïcisme 45, X/46, XX est l'une des formes les plus fréquentes de caryotypes en mosaïque observées dans le syndrome de Turner (ST), représentant environ 15 à 25 % des cas (**Gürsoy & Erçal, 2017** ; **Clemente et al., 2022**). Ce mosaïcisme résulte d'une perte post-zygotique aléatoire d'un chromosome X lors des premières divisions cellulaires après la fécondation, ce qui conduit à la coexistence de cellules avec un seul chromosome X (45, X) et de cellules avec un caryotype féminin normal (46, XX) (**Jacobs et al., 1997** ; **Rovet, 2004**). La répartition des types cellulaires n'est pas nécessairement équitable (**Clemente et al., 2022**). Cela peut expliquer pourquoi certaines patientes présentent un tableau clinique typique du syndrome de Turner, tandis que d'autres sont pratiquement asymptomatiques (**Ćatović, 2005**).

Ce mosaïcisme ne semble pas être lié à l'âge maternel (**Warburton et al., 1980**) et présente une mortalité prénatale moins élevée que le 45, X pur (**Hook & Warburton, 1983** ; **Koeberl, McGillivray, & Sybert, 1995**).

Bien que la fréquence du mosaïcisme 45, X/46, XX dans les amniocentèses soit estimée à environ 1 sur 3 000 (Wilson et al., 1989), les naissances vivantes avec ce caryotype restent relativement rares (Kulkarni et al., 1989 ; Koeberl, McGillivray, & Sybert, 1995). Contrairement au caryotype homogène 45, X, le mosaïcisme 45, X/46, XX est associé à un phénotype plus modéré, avec une meilleure croissance, une fréquence réduite des malformations cardiaques et lymphatiques, et une meilleure fonction ovarienne (Gravholt et al., 2017 ; Fukami, 2023 ; Thakur et al., 2024).

Le diagnostic prénatal du 45, X/46, XX est souvent associé à un meilleur pronostic que lorsqu'il est établi après la naissance. Les patientes identifiées *in utero* présentent en général un phénotype plus léger (Wheeler et al., 1988 ; Hsu, 1989 ; Chang et al., 1990).

La fertilité, bien que rare, reste possible, notamment chez les patientes avec une forte proportion de cellules 46, XX. Cependant, les grossesses spontanées sont fréquemment associées à des risques accrus de fausses couches, d'anomalies congénitales et d'aneuploïdies (Kammoun et al., 2008 ; Zhong & Layman, 2012). Toutefois, l'aménorrhée secondaire et la ménopause précoce sont courantes (Sybert, 2002), et la fonction ovarienne résiduelle ne garantit pas une fertilité prolongée (Zhong & Layman, 2012).

2. Mosaïcisme 45, X/47, XXX

Le caryotype 45, X/47, XXX est une forme rare de mosaïcisme du syndrome de Turner, retrouvée dans environ 1,7–5 % des cas selon les séries (Brambila-Tapia et al., 2009; Gürsoy & Erçal, 2007 ; Tang et al., 2019 ; Sybert, 2002 ; Sahinturk et al., 2015). Il résulte d'une non-disjonction post-zygotique survenue tôt au cours du développement embryonnaire, expliquant la variabilité des proportions cellulaires entre les différents tissus (sang, muqueuse buccale, etc.) et la diversité phénotypique observée (Brambila-Tapia et al., 2009).

Le phénotype est généralement moins sévère que celui des patientes avec une monosomie 45,X. Les patientes présentent souvent : Une puberté et une ménarche spontanée, une taille plus proche de la normale, voire supérieure, moins d'anomalies cardiovasculaires et rénales. Elles sont plus susceptibles de conserver une certaine fonction ovarienne (Tang et al., 2019). Ces patientes ont généralement une intelligence normale et des malformations müllériennes sont plus fréquentes (Brambila-Tapia et al., 2009).

Les filles avec une mosaïque 47,XXX sont généralement diagnostiquées plus tardivement (pour petite taille, aménorrhée ou fausses couches), car elles ne présentent souvent pas d'œdème périnatal (Sybert, 2002).

3. Mosaïcisme 45, X/46, XY

Le chromosome Y est l'un des deux chromosomes sexuels chez l'humain, présent uniquement chez les individus de sexe masculin, qui possèdent un chromosome X et un chromosome Y. Il est beaucoup plus petit et moins riche en gènes que le chromosome X, Il contient environ 421 gènes (Li, 2011).

La fonction principale du chromosome Y est liée au développement sexuel masculin. Le gène **SRY** (région déterminante du sexe Y), localisé en Yp11.3, joue un rôle clé dans la différenciation testiculaire et détermine le phénotype masculin. En l'absence du gène **SRY**, le développement sexuel suit généralement une voie féminine. En plus de **SRY**, plusieurs autres gènes spécifiques au chromosome Y participent à la spermatogenèse (Li, 2011), situé sur le bras long du chromosome Y, dont la famille du gène **DAZ**, située en AZFc. Ce gène est le plus fréquemment muté dans les infertilités masculines dues à une microdélétion du chromosome Y (Ibarrondo & Camus, 2006).

La famille du gène **RBM**, en AZFb, dont le gène **RBM1** présente une expression spécifique du testicule (Ibarrondo & Camus, 2006).

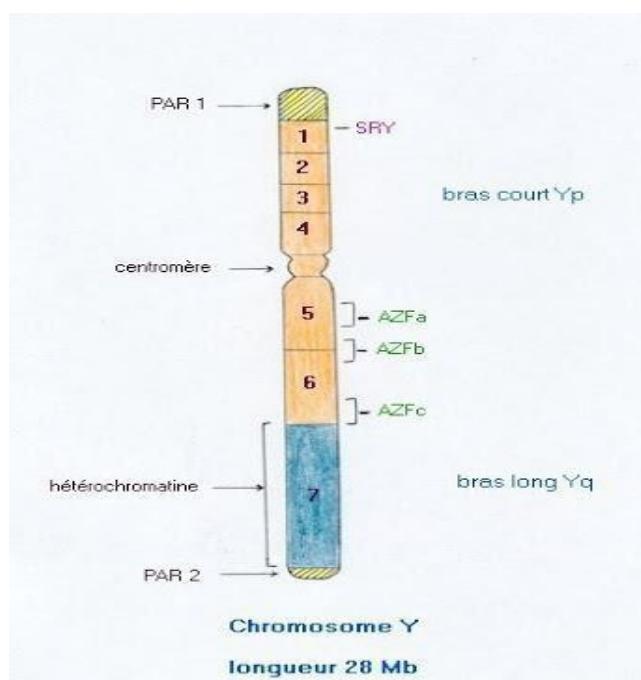


Figure VI : Schéma des régions du chromosome Y (Ibarrondo & Camus, 2006)

Le mosaïcisme 45,X/46,XY observé dans environ 5 à 10 % des cas de syndrome de Turner (TS) (Gürsoy, 2007), résulte d'une erreur mitotique postzygotique (Efthymiadou et al., 2012). Les patientes peuvent présenter un large spectre de phénotypes, allant d'un phénotype féminin typique du ST sans signes de masculinisation à des formes d'ambiguïté

sexuelle ou même un phénotype masculin (Gürsoy & Erçal, 2007 ; Zhong & Layman, 2012). Environ 60 % des cas sont associés à une ambiguïté génitale (Efthymiadou et al., 2012).

La détection de matériel du chromosome Y dans le ST est d'une importance clinique majeure, car elle expose à un risque accru de tumeurs germinales, notamment le gonadoblastome (GB), une tumeur bénigne des gonades pouvant évoluer vers des formes malignes, estimé entre 15 et 20 % de développement de gonadoblastome (Quilter et al., 1998).

Le gène **GBY**, situé sur le chromosome Y, serait impliqué dans la formation du gonadoblastome. Il jouerait un rôle normal dans la spermatogenèse, mais favoriserait les tumeurs dans les gonades dysgénétiques (Quilter et al., 1998 ; Brant, 2006).

Le gène **TSPY** (testis-specific protein Y-encoded) est particulièrement suspecté de contribuer au développement tumoral. Son expression anormale a été retrouvée dans les gonadoblastomes, ce qui en fait un candidat sérieux dans la pathogénie de ces lésions (Oliveira et al., 2009).

Le gène **SRY**, situé sur le bras court du chromosome Y (Yp11.3), impliqué dans la différenciation sexuelle mâle, il n'est pas situé dans la région directement associée au gonadoblastome. Néanmoins, son identification est souvent utilisée comme indicateur indirect de la présence de matériel du chromosome Y. Il est important de noter que plusieurs cas de gonadoblastome ont été rapportés chez des patientes ne présentant pas de séquence **SRY**, ce qui remet en question l'exclusivité de son utilisation comme seul marqueur de risque (Kurnaz et al., 2019 ; Cortés-Gutiérrez et al., 2012). Une gonadectomie bilatérale est prévue pour toutes les patientes présentant une lignée cellulaire avec chromosome Y (Suri et al., 1995).

II.4 Héritérité du ST

La plupart des cas de syndrome de Turner ne sont pas héréditaires. Lorsque la monosomie X en est la cause, l'anomalie chromosomique résulte d'un événement aléatoire survenant lors de la formation des cellules reproductrices chez l'un des parents. Une erreur de division cellulaire, appelée non-disjonction, peut entraîner la perte d'un chromosome sexuel dans un ovule ou un spermatozoïde. Si une telle cellule contribue à la conception, l'enfant hérite alors d'un seul chromosome X, l'autre chromosome sexuel étant absent (Kikkeri & Nagalli, 2023).

Le syndrome de Turner en mosaïque n'est pas non plus une affection héréditaire. Il résulte d'un événement aléatoire survenant au cours des premières divisions cellulaires

pendant le développement embryonnaire. Cela conduit à un mélange de cellules : certaines possèdent les deux chromosomes sexuels habituels, tandis que d'autres n'en ont qu'un seul, généralement un chromosome X. D'autres anomalies des chromosomes sexuels peuvent également être présentes chez les personnes présentant un mosaïcisme de l'X. Dans de rares cas, le syndrome de Turner peut être causé par une délétion partielle du chromosome X, qui peut alors se transmettre d'une génération à l'autre (**Kikkeri & Nagalli, 2023**).

II.5 L'inactivation de X

Le syndrome de Turner (45,X) est la seule monosomie complète viable chez l'humain, cela s'explique par le mécanisme d'inactivation du chromosome X. En effet, chez les femmes normales (XX), un des deux chromosomes X est inactivé précocement durant le développement embryonnaire afin d'assurer un équilibre du dosage des gènes liés à l'X entre hommes (XY) et femmes. Ainsi, chaque individu, quel que soit son sexe, ne possède généralement qu'un seul chromosome X actif. Toutefois, malgré cette inactivation physiologique, l'absence complète d'un deuxième chromosome X dans le syndrome de Turner entraîne un phénotype anormal. Cela suggère qu'un seul X actif n'est pas suffisant pour assurer certaines fonctions biologiques, en particulier celles qui dépendent des gènes échappant à l'inactivation (**Zinn et al, 1993**).

Ces gènes, souvent localisés dans les régions pseudoautosomales (PAR1 et PAR2), sont normalement exprimés à partir des deux chromosomes sexuels. Leur expression réduite chez les personnes 45,X entraîne une haploinsuffisance, responsable de plusieurs anomalies somatiques. Par exemple, le gène SHOX et CSF2RA situé dans la région PAR1 (**Gonzales Clemente et al., 2022**).

Ainsi, d'autres gènes échappant à l'inactivation, mais situés en dehors des régions pseudo-autosomales, comme TIMP1 (**Gonzales Clemente et al., 2022**).

Troisième Chapitre : Traitement

III.1 Traitement par hormone de croissance

La taille réduite des patientes atteintes du syndrome de Turner comparée à celle de leurs parents est une caractéristique systématique, Ainsi, il y a un plusieurs traitements disponibles pour ces patients (**Khan et al., 2024**).

Le traitement à l'hormone de croissance favorise la croissance et contribue à accroître la taille adulte (**Khan et al., 2024**).

Actuellement, un grand nombre de filles présentant le syndrome de Turner bénéficient d'un traitement par hormone de croissance recombinante (GH) dans le but d'optimiser leur croissance et d'augmenter leur taille adulte (**Bondy, 2008**).

Les recommandations actuelles suggèrent l'initiation précoce du traitement à l'hormone de croissance entre 4 et 6 ans, de préférence avant 12-13 ans, si la taille est inférieure ou égale à -2 écarts-types (DS) ou en cas de ralentissement significatif de la croissance, quel que soit l'âge (**Graham, 2007**)

Surveillance du traitement par GH :

Un suivi semestriel en consultation spécialisée est requis tout au long du traitement par hormone de croissance (**Graham, 2007**).

Sur le plan clinique : L'évaluation comprend le suivi de la taille, du poids, de l'indice de masse corporelle (IMC), de la pression artérielle (PA), du stade pubertaire, ainsi que la détection de scoliose, la mesure de la vitesse de croissance et l'observance du traitement. Une consultation spécialisée en ORL est également préconisée en raison du risque accru d'aggravation des otites lors du traitement à l'hormone de croissance (**Graham, 2007**).

Sur le plan paraclinique : Il est recommandé de réaliser des dosages d'IGF-I, de glycémie et de HbA1C au moins une fois par an, en même temps que les autres examens sanguins effectués dans le cadre du suivi de ces patientes (fonction thyroïdienne, anticorps antitransglutaminase, bilans lipidiques, transaminases). Le suivi de l'âge osseux doit être effectué tous les 2 à 3 ans durant la période prépubertaire, et tous les 1 à 2 ans pendant la puberté. En cas d'élévation persistante de l'IGF-I ($> + 2$ DS) pendant plus de 6 mois, il est recommandé de réduire la dose de GH (**Graham, 2007**).

III.2 Traitement par œstrogène

La majorité des patientes atteintes du syndrome de Turner présentent une insuffisance ovarienne prématuée, se traduisant par une carence en œstrogènes. L'initiation de l'hormonothérapie substitutive (HRT) au moment opportun permet d'induire le développement pubertaire de manière synchronisée avec celui des pairs, réduisant ainsi les risques de stigmatisation sociale et de difficultés d'adaptation scolaire liées à un retard de maturation physique et psychologique. Par ailleurs, une induction pubertaire bien conduite favorise une minéralisation optimale du squelette.

Chez les filles sans pathologie, la puberté débute généralement aux alentours de

12 ans (**Gravholt, 2005**). Bien que 30 % des patientes atteintes du syndrome de Turner présentent un développement pubertaire spontané, seules 2 à 5 % d'entre elles ont des menstruations spontanées et peuvent concevoir sans recours à des techniques de procréation assistée. Il demeure toutefois essentiel d'évaluer les signes de début de puberté avant toute initiation d'un traitement œstrogénique, afin d'adapter la prise en charge de manière individualisée (**Gravholt, 2005**).

III.3 Traitement de l'infertilité

Chez les patientes présentant un caryotype 45,X ou un mosaïcisme associé au syndrome de Turner, la fertilité est sévèrement compromise en raison d'une défaillance ovarienne prématuée, souvent responsable d'une aménorrhée primaire et d'une ménopause précoce. Cette insuffisance gonadique résulte de la dégénérescence accélérée du pool folliculaire dès la vie fœtale, ce qui limite considérablement les perspectives de reproduction spontanée (**Lutescu et al., 2005**).

Toutefois, les progrès récents en médecine reproductive, notamment dans le domaine de la fécondation in vitro (FIV), ont permis de proposer des alternatives thérapeutiques adaptées à ce contexte génétique. Le recours au don d'ovocytes représente actuellement l'option la plus efficace pour permettre une grossesse chez ces patientes, à condition que les contre-indications cardiovasculaires et métaboliques soient rigoureusement évaluées au préalable (**Lutescu et al., 2005**).

Chez les jeunes femmes atteintes d'un syndrome de Turner en mosaïque, chez qui une activité ovarienne résiduelle est encore détectable, il est recommandé d'envisager des stratégies de préservation de la fertilité. Une information précoce sur la possibilité de cryoconservation ovocytaire, réalisée après une hyperstimulation ovarienne contrôlée, doit être proposée, en tenant compte du déclin folliculaire rapide observé dans cette population. Cette approche permettrait, dans certaines situations, d'anticiper l'insuffisance ovarienne complète et d'augmenter les chances de maternité biologique ultérieure (**Gravholt et al., 2017**).

Chez les patientes atteintes du syndrome de Turner, la réserve ovarienne subit une involution accélérée, souvent dès l'enfance ou l'adolescence. Il est donc essentiel de les informer précocement que leurs chances de grossesse avec des ovocytes autologues déclinent rapidement, compromettant toute possibilité de conception spontanée à court terme. En conséquence, une prise en charge reproductive anticipée, incluant le recours à des techniques de procréation médicalement assistée telles que la fécondation in vitro (FIV), devrait être envisagée sans délai lorsque la fonction ovarienne est encore présente (**Gravholt et al., 2017**).

III.4 Chirurgie du gonadoblastome

La présence d'une deuxième lignée cellulaire contenant du matériel chromosomique Y chez les individus souffrant de Dysgenésie gonadique peut se traduire par un éventail de phénotypes gonadiques et génitaux. Les femmes ayant un phénotype féminin sont alors catégorisées comme souffrant du syndrome de Turner (ST) (**Dowlut-McElroy & Gomez-Lobo, 2022**).

L'idée selon laquelle les gonades dysgénétiques ont peu ou pas de potentiel pour contenir des gamètes fonctionnels ou des cellules du cordon sexuel produisant des hormones, ainsi que la recommandation de réaliser une gonadectomie prophylactique dès le diagnostic, est désormais remise en question. Cependant, la décision de renoncer à cette gonadectomie précoce pour préserver la fertilité chez les personnes atteintes de ST + Y doit être pesée par rapport au risque de développer des tumeurs malignes gonadiques. Bien que l'âge avancé et la localisation intra-abdominale soient des facteurs de risque bien établis pour la transformation maligne du gonadoblastome chez les personnes atteintes de dysgénésie gonadique (**Dowlut-McElroy & Gomez-Lobo, 2022**).

III.5 Conseil génétique

- Que la patiente conçoive grâce à ses propres ovocytes ou à ceux d'une donneuse, elle doit être informée de manière complète des risques augmentés de complications maternelles, y compris en termes de morbidité et de mortalité. Un bilan cardiaque approfondi est conseillé avant d'entamer une grossesse (**Gravholt et al., 2017**).
- Il est recommandé d'informer les femmes atteintes du syndrome de Turner que leurs chances de concevoir naturellement diminuent rapidement avec l'âge, voire deviennent nulles, et qu'un recours précoce à un traitement de fertilité devrait être envisagé (**Gravholt et al., 2017**).
- Les turneraines ayant des antécédents de dissection aortique devraient éviter une grossesse. Si elles sont déjà enceintes, elles doivent bénéficier d'un suivi médical rapproché dans un centre spécialisé, avec une césarienne prévue pour l'accouchement (**Gravholt et al., 2017**).
- Il est conseillé de surveiller rigoureusement la pression artérielle (135/85 mmHg) chez toutes les femmes enceintes présentant le syndrome de Turner (**Gravholt et al., 2017**).

Deuxième partie : Patients et méthodes

I Lieu et durée de l'étude

Le travail a été réalisé au laboratoire de cytogénétique au Centre de Recherche en Biotechnologie(CRBT) Constantine, pour une période de 2 mois (de mars 2025 à mai 2025)

II Etude cytogénétique

Ce travail consiste à une étude cytogénétique des 4 patientes à l'âge d'enfance diagnostiqués avec le Syndrome de Turner en raison de ses caractéristiques phénotypiques. Ces patientes qui sont prises en charge au service de pédiatrie B de CHU de Constantine, ont subi des prélèvements sanguins et ont été étudiées.

III Méthodologie**III.1 Caryotype standard**

Prélèvement de sang vineux périphérique est recueilli stérilement sur un tube hépariné (héparine de lithium) pour empêche la glutination

Mise en culture :

- Mettre 1ml de sang total dans le milieu de culture PBmax.
- Incuber pendant 72 heures dans une étuve à 37°C.

Arrêt de culture :

- Ajouter 100µl de Colcémide et laisser incuber pendant 2 heures, afin de bloquer les cellules en métaphase

Choc hypotonique :

- Compléter jusqu'à 8ml de KCl pour l'éclatement des membranes cellulaires

Fixation des préparations métaphasique :

- Préfixation : ajouter 2ml de Carnoy (**Annexe 3**), afin d'éliminer les globules rouges
- Fixation : après centrifugation et élimination du surnageant, ajouter du carnoy et laisser à température ambiante pendant 20 minutes.

Etaler le culot sur lame, et laisser vieillir à 37°C pendant 24 heures.

Banding avec dénaturation thermique aux sels de EARLE (solution à forte concentration saline) (**Annexe 6**).

Mettre en Coloration au GIEMSA à 10% (Annexe 4), et laisser sécher à l'air libre

Observation au microscope : Visualisation des lames au microscope optique à fond clair (grossissement de 10X puis 100X), une fois les images des métaphases acquises, des logiciels d'analyse d'image sont utilisées pour classer les chromosomes selon la classification international (ISCN).

III.2 FISH (Hybridation In Situ par Fluorescence)

Premier jour : Après étalement et vieillissement

Prétraitement des lames :

- Plonger les lames dans des bains successifs commencer par le SSC 2X puis Éthanol 70 %, 80%, 100%, pendant 2 minutes.
- Préchauffer la sonde dans l'étuve.

Le dépôt des lames :

- Mettre les lames dans l'hybridizer (la plaque doit être à 37°C).
- Déposer 5µl de sonde sur chaque lame.
- Recouvrir avec une lamelle ensuite sceller la lamelle avec la colle.

Dénaturation : incuber les lames dans l'hybridizer à 72°C pendant 5 minutes.

Renaturation : incuber à 37°C toute une nuit.

Deuxième jour :

- Préchauffer le SSC 0.4X, SSC 2X à 43°C.
- Plonger les lames afin de retirer les lamelles puis laisser dans les bains : SSC 0.4X suivi de SSC 2X + TWEEN 20 pendant 2 minutes.
- Replonger les lames dans les bains d'alcool : 70%, 80%, 100%, pendant 2 minutes.
- Laisser sécher.
- Mettre 8µl de DAPI (contre colorant).
- Laisser au congélateur pendant minimum 20 minutes.

Observation au microscope : L'échantillon est examiné au microscope à fluorescence. Les sondes liées à des séquences d'ADN spécifiques émettront une fluorescence et leur emplacement pourra être visualisé et analysé.

Troisième partie : Résultats et discussion

I.Résultats

I.2 Caryotype standard

Dans notre série, les caryotypes qu'on a observés sont :

- Monosomie (45, X0) 1 seul cas
- Iso chromosome (46, Xq) 1 seul cas
- Mosaïcisme (45, X/46, XY) 1 seul cas
- Caryotype normal (46, XX) typiquement turnérienne 1 seul cas

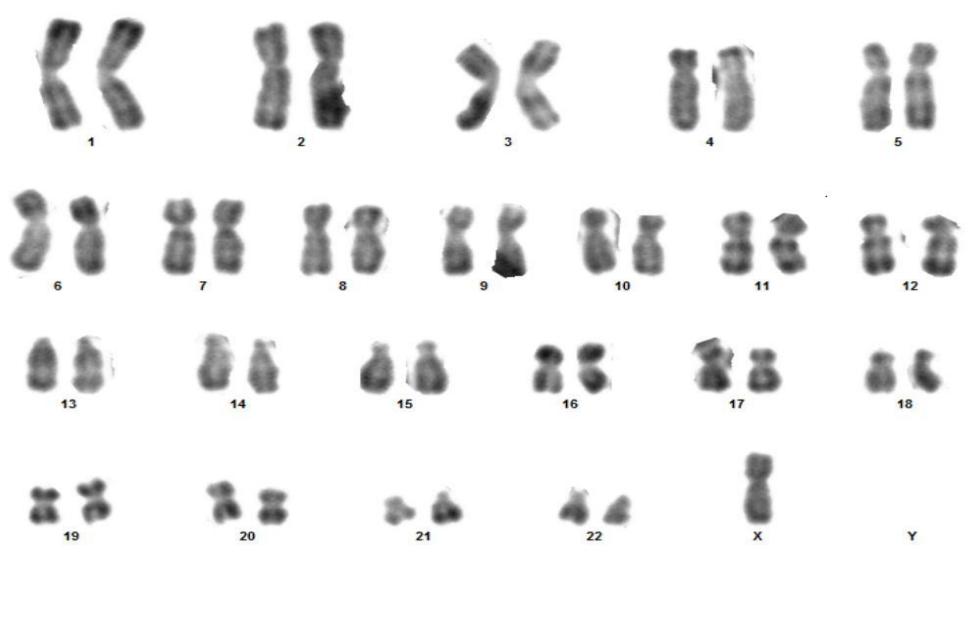


Figure VII : Caryotype avec banding RHG d'une patiente 45, X0 (CRBT)



Figure VIII : Caryotype avec banding RHG d'une patiente 46, X, i(X)(q10) (CRBT)

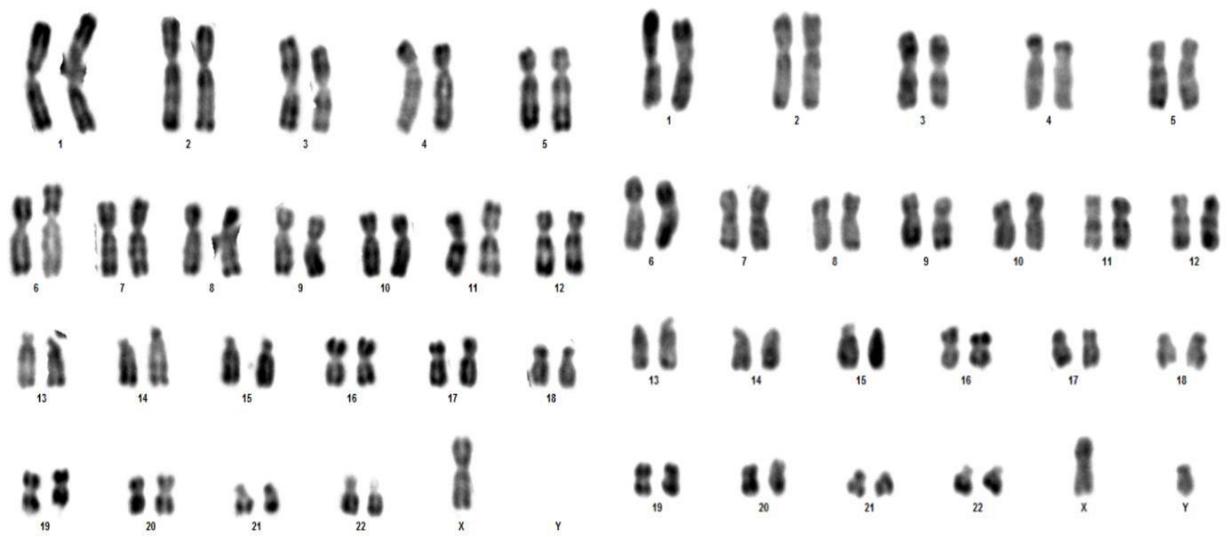


Figure IX : Caryotype avec banding RHG d'une patiente 45, X0/46, XY (CRBT)

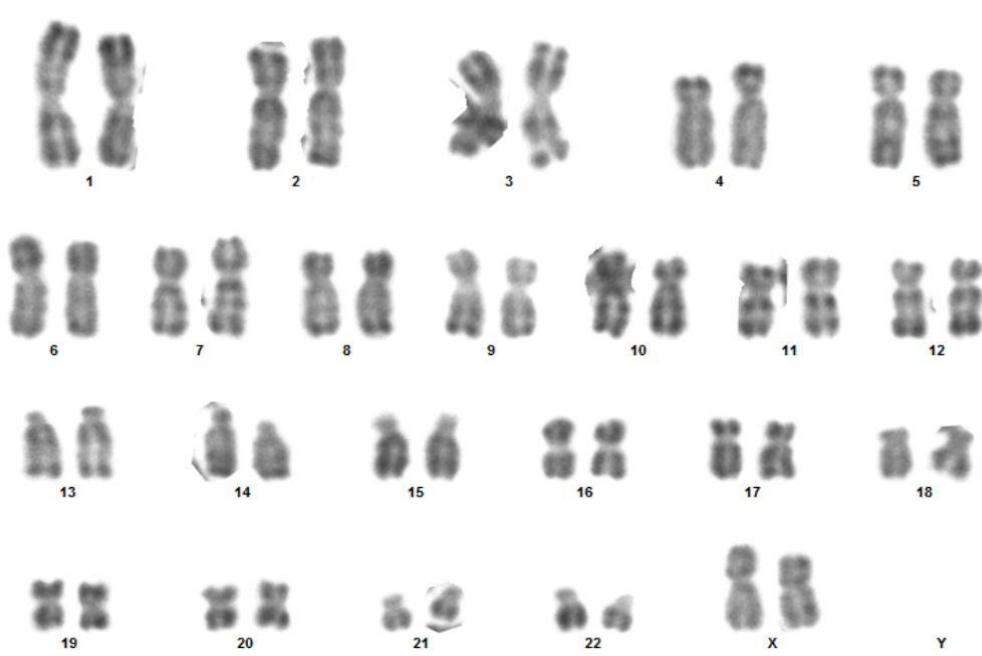


Figure X : Caryotype avec banding RHG d'une patiente 46, XX (CRBT)

II.2 Hybridation in situ fluorescence (FISH)

Dans notre série, nous avons fait une FISH pour confirmer le résultat de caryotype (45, X/46, XY) :

- Le spot en vert : représente le chromosome X
- Le spot en rouge : représente le chromosome Y

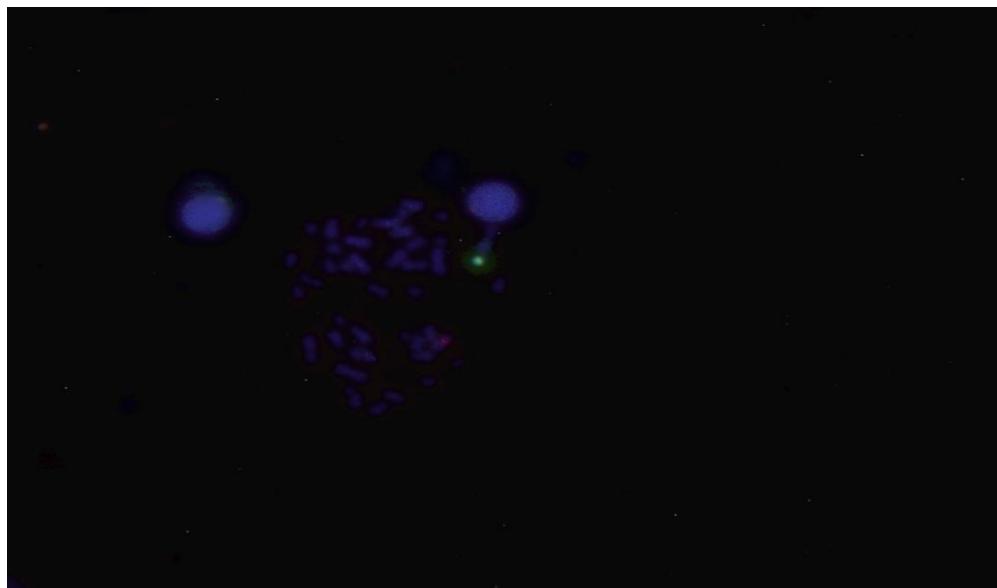


Figure XI : Une cellule inter-phasique en mosaïque obtenir par FISH (CRBT)

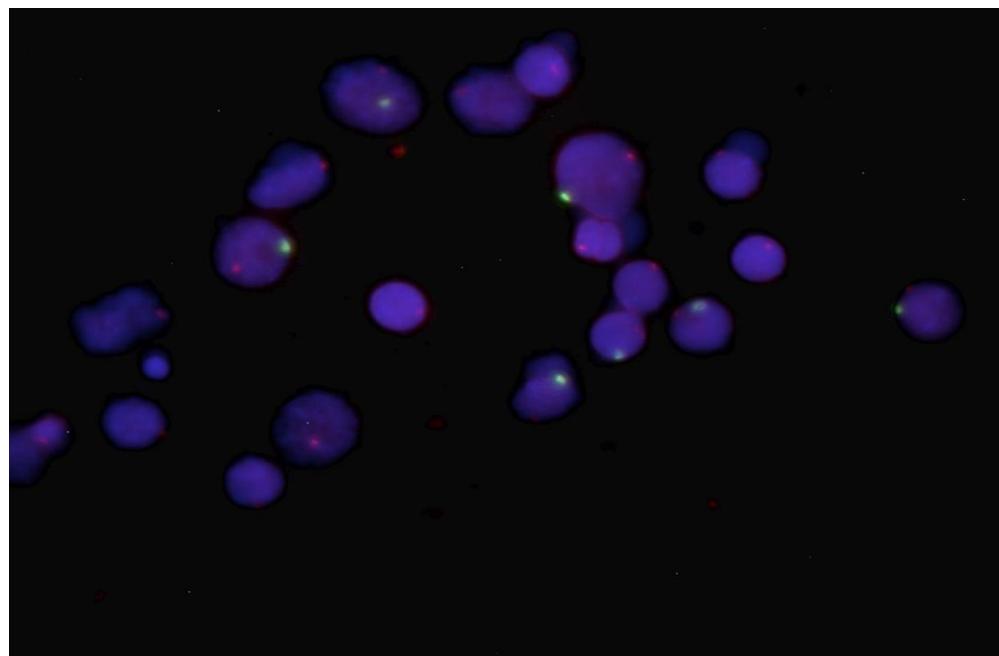


Figure XII : Des Cellules métaphasiques en mosaïque obtenir par FISH (CRBT)

Tableau 01 : Le résumé des résultats de nos caryotypes :

Les patientes	La forme	caryotype	La technique
1	Monosomie	45, X0	Caryotype standard
2	Iso chromosome	46, X, i(X)(q10)	Caryotype standard
3	Mosaïque	45, X/46, XY	Caryotype standard+ FISH
4	Normal	46, XX	Caryotype standard

II.Discussion

II.1 Monosomie 45, X0

La monosomie 45, X0 représente la forme la plus classique du syndrome de Turner, survenant dans environ 45-50% des cas diagnostiqués (Bondy, 2007).

Notre premier cas, la patiente est âgée de moins de 10 ans, présente un tableau clinique typique du syndrome de Turner, incluant un retard statural net, un visage triangulaire, un palais ogival, un cubitus valgus, un cou palmé, un thorax large et un œdème lymphatique des extrémités. Ces signes, bien que variables d'un individu à l'autre, reflètent la défaillance génétique globale induite par la monosomie X. À noter que l'échocardiographie n'a pas révélé d'anomalies cardiaques, ce qui n'exclut pas totalement leur survenue ultérieure mais témoigne d'une expression phénotypique partielle.

La concordance génotype-phénotype dans ce cas est particulièrement nette. Le caryotype homogène 45,X identifié chez la patiente s'associe étroitement aux manifestations cliniques caractéristiques du syndrome de Turner. Le retard statural ainsi que les dysmorphies faciales, telles qu'un visage triangulaire, sont classiquement décrits dans cette monosomie (Bondy, 2007). Par ailleurs, la présence d'un cou palmé, d'un thorax en bouclier (large avec des mamelons largement espacés) et d'un œdème lymphatique des extrémités constitue un ensemble de stigmates typiques du syndrome, généralement détectables dès la période néonatale. L'œdème est attribué à une dysplasie congénitale du système lymphatique, avec une atteinte prédominante au niveau des mains et des pieds (Sybert & McCauley, 2004).

Sur le plan cardiovasculaire, environ 30 à 50 % des patientes porteuses d'une monosomie X présentent des malformations, notamment une coarctation de l'aorte ou une bicuspidie valvulaire. Bien qu'aucune anomalie cardiaque n'ait été détectée chez cette patiente au moment de l'évaluation, un suivi cardiological rigoureux demeure essentiel dès l'établissement du diagnostic, indépendamment de la symptomatologie clinique (Bondy, 2007).

Ainsi, ce cas illustre de manière exemplaire la concordance entre l'anomalie chromosomique identifiée et les caractéristiques phénotypiques attendues, soulignant l'intérêt d'un dépistage cytogénétique précoce devant un tableau clinique évocateur.

II.2 Isochromosome 46, X, i(Xq)

La deuxième patiente présente une anomalie chromosomique structurale de type 46, X, i(Xq), correspondant à un isochromosome du bras long du chromosome X. Cette aberration résulte d'une division anormale du centromère, conduisant à la duplication du bras long (Xq)

et à la perte du bras court (Xp). Il s'agit de la forme structurale la plus fréquente du chromosome X dans le syndrome de Turner, rapportée dans 15 à 18 % des cas, avec ou sans mosaïcisme (**Oliveira et al., 2013**).

Âgée de 5 ans, la patiente présente un retard statural marqué, estimé à -3 déviations standards (DS), accompagné de dysmorphies faciales discrètes, telles qu'un palais ogival et une forme particulière des yeux. Ce tableau est conforme aux données de la littérature, qui indiquent que la petite taille est une caractéristique constante chez les patientes porteuses de l'isochromosome Xq. Cette particularité phénotypique s'explique par une haplo-insuffisance du gène *SHOX* (*Short Stature Homeobox*), situé en Xp22.33, dont la perte altère la croissance osseuse en perturbant la prolifération du cartilage de conjugaison (**Cuesta Hernández et al., 2015**).

À ce stade pré pubertaire, aucun signe de défaillance gonadique n'a été constaté, ce qui reste en adéquation avec l'âge de la patiente. Cependant, les données longitudinales rapportées dans la littérature indiquent que l'aménorrhée primaire et l'infertilité sont quasi constantes dans cette variante cytogénétique, en raison de la perte du bras court du chromosome X, qui contient plusieurs gènes essentiels à la maturation folliculaire ovarienne (**Zinn et al., 1998**). Il conviendra ainsi de mettre en place un suivi endocrinien rapproché dans les années à venir, afin d'anticiper une éventuelle insuffisance ovarienne et d'envisager une prise en charge hormonale appropriée (**Gravholt et al., 2017**).

En revanche, l'évaluation clinique n'a révélé aucune anomalie cardiaque ni rénale, ce qui souligne une expression phénotypique partielle de la pathologie, car les malformations cardiaques congénitales touchent environ 40 % des patientes atteintes du syndrome de Turner et constituent une cause majeure de mortalité précoce (**Ostberg et al., 2004**).

En résumé, le profil clinique et cytogénétique de cette patiente est globalement cohérent avec les formes classiques du syndrome de Turner associées à un isochromosome Xq, caractérisées par un déficit statural précoce, en l'absence initiale d'atteinte gonadique ou viscérale décelable à cet âge.

II.3 Mosaïcisme 45, X/46, XY

Le cas de mosaïcisme 45,X/46,XY représente une situation clinique particulièrement complexe. La littérature rapporte que les mosaïcismes 45,X/46,XY représentent environ 5 à 10 % des caryotypes associés au syndrome de Turner. Cette forme met en évidence la grande variabilité phénotypique associée à la présence de matériel chromosomique Y (**Gravholt et al., 2025**).

Dans notre troisième cas, la patiente présentant un mosaïcisme 45,X/46,XY, le pourcentage montre une répartition cellulaire équilibrée entre les deux lignées, avec 51 % de

cellules 46,XY et 49 % de cellules 45,X, sur les cellules analysées. Selon **Johansen et al. (2012)**, environ 70 % des individus porteurs de cette anomalie présentent un phénotype féminin, avec des degrés variables d'ambiguïté génitale, ce qui correspond au profil clinique observé chez notre patiente. L'exploration pelvienne a par ailleurs mis en évidence une agénésie utérovaginale et d'ovaires, évocatrice d'une dysgénésie gonadique sévère. Ce profil clinique s'inscrit dans le cadre des troubles du développement sexuel (DSD) associés à des caryotypes mosaïques contenant du matériel Y, et souligne l'importance d'une évaluation cytogénétique et clinique précoce pour adapter la prise en charge multidisciplinaire.

La présence de cellules 45,XO contribue à la formation de gonades fibreuses(streak gonads), en raison d'une apoptose précoce des cellules germinales, empêchant ainsi le développement normal des gonades ovariennes et expliquant l'absence d'ovaires fonctionnels (**Robboy et al., 1982**). Parallèlement, la lignée 46,XY, si elle exprime le gène **SRY**, peut initier une différenciation testiculaire partielle, accompagnée de la sécrétion de l'hormone anti- müllérienne (AMH). Cette dernière entraîne une régression des structures dérivées des canaux de Müller, ce qui explique l'absence d'utérus observée chez la patiente (**Berkovitz et al., 1991**).

L'ambiguïté génitale observée, ainsi que la présence d'un orifice urogénital unique, s'inscrivent dans le spectre des dysgénésies gonadiques mixtes, caractérisées par une différenciation sexuelle partielle ou asymétrique. Plusieurs études rapportent qu'environ 70 % des patientes porteuses d'un mosaïcisme 45,X/46,XY présentent un phénotype externe de type féminin, associé à des degrés variables d'ambiguïté génitale (**Johansen et al., 2012**).

En effet, des patientes ayant un phénotype féminin normal, sans signe de masculinisation, peuvent également être porteuses d'une lignée 46, XY. Par conséquent, un suivi étroit est indispensable en raison du risque accru de tumeur germinale, notamment de gonadoblastome. Selon les données récentes de la littérature, la fréquence de survenue de tumeurs germinales chez les patientes ayant un caryotype 45, X/46, XY est estimée à environ 15 % (**Cools et al., 2006**).

L'âge de de la gonadectomie varie considérablement d'une patiente atteinte du syndrome de Turner à une autre. Le risque de transformation maligne d'un gonadoblastome avant la puberté étant extrêmement faible, il n'existe donc pas d'urgence à pratiquer cette intervention chez les jeunes patientes (**Cardoso et al., 2004**).

Ainsi, les résultats de notre analyse, tant sur le plan cytogénétique que phénotypique, sont en accord avec les données de la littérature, soulignant l'importance d'une exploration approfondie et multidisciplinaire dans toute situation de dysgénésie gonadique associée à un mosaïcisme.

II.4 Caryotype 46, XX

Tandis que dans notre dernier cas, une autre patiente présente un caryotype 46, XX sans anomalies apparentes du nombre ou de structure des chromosomes sexuels. Toutefois, le tableau clinique est suggestif du syndrome de Turner, avec un retard statural à -2,9DS, un cou palmé, une implantation basse des cheveux et des oreilles, une scoliose et un cubitus valgus. Ce phénotype, bien qu'incomplet, regroupe plusieurs stigmates typiques de la pathologie, généralement associés à une monosomie ou une anomalie structurale du chromosome X (**Ibarra- Ramírez & Martínez-de-Villarreal, 2016**).

La présence d'un caryotype 46, XX chez une patiente présentant plusieurs traits dysmorphiques évocateurs du syndrome de Turner peut s'expliquer par des délétions ou mutations du gène *SHOX* (Xp22.33) ou des autres gènes clés impliqués dans le développement (**Rao et al., 1997**).

Dans ce cas de discordance, il est impératif d'envisager des techniques de très haute résolution telle que la CGH array.

Conclusions et perspectives

Conclusions et perspectives

L'analyse comparative des quatre cas étudiés dans ce travail met en évidence la grande hétérogénéité phénotypique du syndrome de Turner, en fonction des anomalies chromosomiques en cause : monosomie 45,X, isochromosome Xq, caryotype 46,XX avec suspicion clinique, et mosaïcisme 45,X/46,XY. Ces situations illustrent la complexité du diagnostic et de la prise en charge, qui repose sur une évaluation pluridisciplinaire rigoureuse, intégrant la génétique, la pédiatrie, l'endocrinologie, la cardiologie et parfois la chirurgie.

La corrélation entre génotype-phénotype, bien que clair dans les formes classiques comme la monosomie 45,X, devient plus nuancé dans les formes mosaïques ou les présentations atypiques. Le rôle central du gène *SHOX*, situé sur le bras court du chromosome X, est réaffirmé dans l'explication du déficit statural observé chez toutes les patientes, quelle que soit la forme cytogénétique. Par ailleurs, la présence de matériel Y dans le cas du mosaïcisme 45,X/46,XY souligne les enjeux pronostiques et oncologiques, notamment le risque de gonadoblastome, nécessitant une vigilance particulière.

Ce travail confirme que le diagnostic précoce, basé sur des critères cliniques orientateurs et confirmé par des analyses cytogénétiques de plus en plus sensibles (CGH-array, FISH), est essentiel pour adapter au mieux le suivi médical et psychologique de ces patientes. Chaque profil nécessite une prise en charge individualisée, tenant compte de l'évolution potentielle vers une insuffisance gonadique, de la croissance, du développement pubertaire et des risques viscéraux associés.

Le recours systématique à des techniques de cytogénétique moléculaire de haute résolution, telles que la CGH-array ou le séquençage ciblé du gène *SHOX*, devrait être généralisé pour explorer les cas présentant un phénotype de Turner avec caryotype 46,XX apparemment normal.

L'identification précoce de signes cliniques mineurs associés au syndrome de Turner pourrait permettre de proposer un dépistage plus systématique en période néonatale, notamment en cas d'œdème des extrémités, cou palmé ou retard de croissance intra-utérin. L'évolution des techniques de procréation médicalement assistée et de préservation de la fertilité ouvre de nouvelles pistes pour certaines patientes. Des recherches cliniques ciblées pourraient déterminer dans quelles situations ces approches sont envisageables et bénéfiques.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- Achermann, J. C., & Hughes, I. A. (2016). Chapter 23 - Pediatric disorders of sex development. In Williams textbook of endocrinology (13th ed., pp. 893–963). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-29738-7.00023-4>.
- Bondy, C. A. (2008). Congenital cardiovascular disease in Turner Syndrome. *Congenital Heart Disease*, 3, 2–15.
- Bondy, C. A., Matura, L. A., Wooten, N., Troendle, J., Zinn, A. R., & Bakalov, V. K. (2007). The physical phenotype of girls and women with Turner syndrome is not X-imprinted. *Human Genetics*, 121(4), 495–500. <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0324-4>.
- Bonnard, Å., Bark, R., & Hederstierna, C. (2019). Clinical update on sensorineural hearing loss in Turner syndrome and the X chromosome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 181(4), 556–566. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31673>.
- Brambila-Tapia, A. J. L., Rivera, H., García-Castillo, H., Domínguez-Quezada, M. G., & Dávalos-Rodríguez, I. P. (2009). 47,XXX/45,X/46,XX mosaicism in a patient with Turner phenotype and spontaneous puberal development. *Fertility and Sterility*, 92(5), 1747.e5–1747.e7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.1008>.
- Brant, W. O., Rajimwale, A., Lovell, M. A., Travers, S. H., Furness, P. D. III, Sorensen, M., Oottamasathien, S., & Koyle, M. A. (2006). Gonadoblastoma and Turner syndrome. *The Journal of Urology*, 175(5), 1858–1860. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00932-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00932-8).
- Butler, J. M. (2012). Chapter 15 - X-chromosome analysis. In *Advanced topics in forensic DNA typing: Methodology* (pp. 457–472). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374513-2.00015-4>.
- C.E. Schwartz. (2013). X Chromosome. Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition) ; 352-354. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0-01650-8>.
- Cardoso, G., Daly, R., Haq, N. A., Hanton, L., Rubinow, D. R., Bondy, C. A., et al. (2004). Current and lifetime psychiatric illness in women with Turner syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 19(6), 313–319. <https://doi.org/10.1080/09513590400018344>.
- Ćatović, A. (2005). Turner syndrome and their cytogenetics findings: Correlation with clinical findings. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 5(3), 54–58.
- Chang, H. J., Shaw, S. W., Wang, T. H., Chao, A. S., Cheng, P. J., Hsieh, P. C., & Soong, Y. K. (1990). Prenatal diagnosis of 45,X/46,XX mosaicism and postnatal outcome. *American Journal of Human Genetics*, 57, 661–666.

- Claus H. Gravholt, Mette H. Viuff and Niels H. Andersen, Sara Brun, Kirstine Stochholm. (2019). Turner syndrome: mechanisms and management. *NaTuRe Reviews|ENDoCRINoLoGy*. 15.601-614. Doi: 10.1038/s41574-019-0224-4.
- Clemente, E. G., Penukonda, S. K., Doan, T., Sullivan, B., & Kanungo, S. (2022). Turner syndrome. *Endocrines*, 3(2), 240–254. <https://doi.org/10.3390/endocrines3020022>.
- Cools, M., Drop, S. L., Wolffenduttel, K. P., Oosterhuis, J. W., & Looijenga, L. H. (2006). Germ cell tumors in the intersex gonad: Old paths, new directions, moving frontiers. *Endocrine Reviews*, 27(5), 468–484. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0002>.
- Cortés-Gutiérrez, E. I., Herrera-Bartolo, R., Dávila-Rodríguez, M. I., Palacios-Saucedo, G. C., Vargas-Villarreal, J., & Romero-Villarreal, J. B. (2012). Molecular detection of cryptic Y-chromosomal material in patients with Turner syndrome. *Oncology Reports*, 28, 1205–1210. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1916>.
- Cuesta Hernández, M., Rueda Valencia, M. E., Pérez Rodríguez, O., & López de Lara, D. (2015). X isochromosomes: Delayed diagnosis of Turner's syndrome [Isochromosoma X: diagnóstico tardío del síndrome de Turner]. *Annales de Pediatría (Barcelona)*, 82(2), 131–134.
- Cui, X., Cui, Y., Shi, L., Luan, J., Zhou, X., & Han, J. (2018). A basic understanding of Turner syndrome : Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable & Rare Diseases Research*, 7(4), 223–228. <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01062>.
- Dowlut-McElroy, T., & Gomez-Lobo, V. (2022). Gonadectomy in individuals with Turner syndrome and Y chromosome material : Fertility considerations. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 35(4), 415–416. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2022.03.003>.
- Efthymiadou, A., Stefanou, E. G., & Chrysis, D. (2012). 45,X/46,XY mosaicism: A cause of short stature in males. *Hormones*, 11(4), 501–504.
- Fukami, M. (2023). Ovarian dysfunction in women with Turner syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1160258. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1160258>.
- Graham, J. M., Jr. (2007). *Principles of human biomechanics*. In J. M. Graham Jr. (Ed.), *Smith's recognizable patterns of human deformation* (3rd ed., pp. 311–347). Elsevier.
- Gravholt, C. H. (2005). Clinical practice in Turner syndrome. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 1(1), 41–52. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0020>.
- Gravholt, C. H., & Stochholm, K. (2006). The epidemiology of Turner syndrome. *International Congress Series*, 1298, 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.ics.2005.10.040>.

- Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Christin-Maitre, S., Davis, S. M., Dujinhouwer, A., Gawlik, A., Maciel-Guerra, A., Gutmark-Little, I., Fleischer, K., Hong, D., Klein, K. O., Prakash, S. K., Shankar, R. K., Sandberg, D. E., Sas, T. C. J., Skakkebæk, A., Stochholm, K., van der Velden, J. A., & Backeljauw, P. F. (2024). Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2023 Aarhus International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology*, 190(3), G1–G51. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae050>.
- Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Conway, G. S., Dekkers, O. M., Geffner, M. E., Klein, K. O., Lin, A. E., Mauras, N., Quigley, C. A., Rubin, K., Sandberg, D. E., Sas, T. C. J., Silberbach, M., Söderström-Anttila, V., Stochholm, K., van Alfen-van der Velden, J. A., Woelfle, J., & Backeljauw, P. F. (2017). Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology*, 177(3), G1–G70. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0430>.
- Gravholt, C. H., Fedder, J., Naeraa, R. W., & Müller, J. (1996). Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: A registry study. *BMJ*, 312(7022), 16–21. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7022.16>.
- Gravholt, C. H., van der Velden, J., Viuff, M., Just, J., Andersen, N. H., Sandahl, K., Brun, S., & Skakkebaek, A. (2023). The changing face of Turner syndrome. *Endocrine Reviews*, 44(1), 33–69. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac016>.
- Gravholt, C. H., Viuff, M. H., Brun, S., Stochholm, K., & Andersen, N. H. (2019). Turner syndrome: Mechanisms and management. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(10), 601–614.
- Gravholt, C. H., Viuff, M. H., Brun, S., Stochholm, K., Andersen, N. H., & International Turner Syndrome Consensus Group. (2025). Turner syndrome mosaicism and the presence of Y chromosome material: Prevalence and phenotypic variation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 110(4), 1234–1242.
- Gürsoy, S., & Erçal, D. (2017). Turner syndrome and its variants. *Journal of Pediatric Research*, 4(4), 171–175. <https://doi.org/10.4274/jpr.35744>.
- Hook, E. B., & Warburton, D. (1983). The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: Livebirth prevalence and evidence for diminished fetal mortality and severity in mosaic cases. *Human Genetics*, 64(1), 24–27.
- Hsu, L. Y. F. (1989). Prenatal diagnosis of sex chromosome mosaicism and its clinical significance. *Prenatal Diagnosis*, 9(1), 27–42.
- Huang, A. C., Olson, S. B., & Maslen, C. L. (2021). A review of recent developments

in Turner syndrome research. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 8(11), 138. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110138>.

- Ibarra-Ramírez, M., & Martínez-de-Villarreal, L. E. (2016). Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. *Medicina Universitaria*, 18(70), 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.rmu.2016.03.003>.
- Ibarrondo, F., & Camus, G. (2006, June 9). Le chromosome Y humain, portraits croisés. *Planet-Vie*.
- Jacobs, P., Dalton, P., James, R., Mosse, K., Power, M., Robinson, D., & Skuse, D. (1997). Turner syndrome: A cytogenetic and molecular study. *Annals of Human Genetics*, 61, 471–483.
- Kammoun, I., Chaabouni, M., Trabelsi, M., Ouertani, I., Kraoua, L., Chelly, I., ... & Chaabouni, H. (2008). Analyse génétique du syndrome de Turner: Étude tunisienne de 89 cas. *Annales d'Endocrinologie*, 69(6), 440–445. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2008.01.007>.
- Khan, N., Farooqui, A., & Ishrat, R. (2024). Turner syndrome: Where are we? *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19, 314. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03337-0>.
- Kikkeri, N. S., & Nagalli, S. (2023). Turner Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Koeberl, D. D., McGillivray, B., & Sybert, V. P. (1995). Prenatal diagnosis of 45,X/46,XX mosaicism and 45,X: Implications for postnatal outcome. *American Journal of Human Genetics*, 57, 661–666.
- Kulkarni, S., et al. (1989). A prospective study of sex chromosome mosaicism detected by amniocentesis. *Prenatal Diagnosis*, 9(3), 175–184.
- Kurnaz, E., Çetinkaya, S., Savaş-Erdeve, Ş., & Aycan, Z. (2019). Detection of the SRY gene in patients with Turner syndrome. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 48, 265–267. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.01.012>.
- Li, X. (2011). Sex chromosomes and sex chromosome abnormalities. *Clinics in Laboratory Medicine*, 31(3), 463–479. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2011.08.013>.
- Lutescu, I., Gherasie, A., & Ron-El, R. (2005). Fertility beyond genetics in Turner syndrome. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 1(3), 351–358.
- Mazzanti, L., & Naeraa, R. W. (2006). Autoimmune diseases in Turner syndrome. *International Congress Series*, 1298, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.ics.2006.07.001>.
- Miguel-Neto, J., Carvalho, A. B., Marques-de-Faria, A. P., Guerino, G., & Maciel-Guerra, A. T. (2016). New approach to phenotypic variability and karyotype-phenotype correlation in Turner syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(3), 46

281–288. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0346>.

- Morgagni, G. B. (1749). *De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis*. Padoue, Italie.
- Ullrich, O. (1930). Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen [On typical combinations of multiple anomalies]. *Zeitschrift für Kinderheilkunde*, 49, 271–276.
- Turner, H. H. (1938). A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, 23(5), 566–574.
- Varrey, A., Smith, B., & Jones, C. (1942). Retard de croissance et gonadotrophines élevées dans le syndrome de Turner. *Journal of Clinical Endocrinology*, 2(3), 123–130.
- Palani, R. (1954). Absence of Barr bodies in Turner syndrome patients. *Journal of Medical Genetics*, 1(2), 45–50.
- Ford, C. E., Jones, K. W., Polani, P. E., De Almeida, J. C., & Briggs, J. H. (1959). A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*, 1, 711–712.
- Rao, E., Weiss, B., Fukami, M., Rump, A., Niesler, B., Mertz, A., ... & Rappold, G. A. (1997). Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nature Genetics*, 16(1), 54–63.
- Oliveira, C. S., & Alves, C. (2011). The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinología y Nutrición*, 58(8), 433–442. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.06.005>.
- Oliveira, C. S., Ribeiro, F. M., Lago, R., & Alves, C. (2013). Audiological abnormalities in patients with Turner syndrome. *American Journal of Audiology*, 22, 226–232.
- Oliveira, R. M., Verreschi, I. T., Lipay, M. V., Eça, L. P., Guedes, A. D., & Bianco, B. (2009). Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 127(6), 373–378. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802009000600010>.
- Ostberg, J. E., Brookes, J. A., McCarthy, C., Savage, M. O., & Conway, G. S. (2004). A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(12), 5966–5971. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0702>.
- Powell-Hamilton, N. N. (2023, October). *Overview of chromosomal abnormalities*. Thomas Jefferson University.
- Quilter, C. R., Taylor, K., Conway, G. S., Nathwani, N., & Delhanty, J. D. A. (1998). Cytogenetic and molecular investigations of Y chromosome sequences and their role in Turner syndrome. *Annals of Human Genetics*, 62, 99–106.

- Ranke, M. B., Pflüger, H., Rosendahl, W., Stubbe, P., & Enders, H. (1983). Turner syndrome: Spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *European Journal of Pediatrics*, 141(2), 81–88. <https://doi.org/10.1007/BF00441272>.
- Rochiccioli, P., Berger, C., Dumas, N., & Vial, M. (1994). Study of final height in Turner's syndrome : Ethnic and genetic influences. *Acta Paediatrica*, 83(3), 305–308. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13067.x>.
- Rovet, J. (2004). Turner syndrome: A review of genetic and hormonal influences on neuropsychological functioning. *Child Neuropsychology*, 10(4), 262–279. <https://doi.org/10.1080/09297040490909297>.
- S. J. ABULHASAN, S. M. TAYEL and S. A. AL-AWADI. (1999). Mosaic Turner Syndrome : cytogenetics versus FISH. *Ann. Hum. Genet*, 63, 199–206.
- Sahinturk, S., Özemri Sağ, S., Türe, M., Görükmez, O., Topak, A., Yakut, T., & Gültén, T. (2015). A fertile patient with 45,X/47,XXX mosaicism. *Genetic Counseling (Geneva, Switzerland)*, 26(1), 29–34.
- Sävendahl, L., & Davenport, M. L. (2000). Delayed diagnoses of Turner's syndrome: Proposed guidelines for change. *Journal of Pediatrics*, 137(4), 455–459. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.109144>.
- Shankar Kikkeri, N., & Nagalli, S. (2023). *Turner syndrome*. National Library of Medicine.
- Shankar, R. K., & Backeljauw, P. F. (2018). Current best practice in the management of Turner syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 9(1), 33–40. <https://doi.org/10.1177/2042018817746291>.
- Suri, M., Kabra, M., Jain, U., Sanders, V., Saxena, R., Shukla, A., Singh, G. V., & Verma, I. C. (1995). A clinical and cytogenetic study of Turner syndrome. *Indian Pediatrics*, 32, 434–442.
- Sybert, V. P. (2002). Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 39, 217–221.
- Sybert, V. P., & McCauley, E. (2004). Turner's syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 351(12), 1227–1238. <https://doi.org/10.1056/NEJMra030360>.
- Tamrakar, R., Rai, A., & Maskey, R. (2023). Isochromosome mosaic Turner syndrome with delayed growth and puberty: A case report. *Journal of Diabetes and Endocrinology Association of Nepal*, 7(1), 46–48.
- Tang, R., Lin, L., Guo, Z., Hou, H., & Yu, Q. (2019). Ovarian reserve evaluation in a woman with 45,X/47,XXX mosaicism: A case report and review of the literature. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7, e732. <https://doi.org/10.1002/mgg3.732>.

- Thakur, B., Singh, J., & Kapoor, K. (2024). Mosaic Turner Syndrome – A Case Report. *Journal of Anatomical Variation and Clinical Case Report*, 2, 114. <https://doi.org/10.61309/javccr.1000114>.
- Turner, H. H. (1938). A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, 23, 566–574. Reproduit dans *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 113(2), 279 (1972).
- Warburton, D., et al. (1980). Does the risk of chromosomal abnormality increase with maternal age ? *American Journal of Human Genetics*, 32, 89–97.
- Wheeler, P. G., et al. (1988). Clinical and cytogenetic findings in prenatally diagnosed sex chromosome mosaicism. *Journal of Pediatrics*, 113(1), 31–36.
- Wilson, M. G., et al. (1989). Sex chromosome mosaicism in amniocentesis : Frequency and outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 161(4), 1118–1123.
- Wolff, D. J., Van Dyke, D. L., & Powell, C. M. ; Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. (2010). Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genetics in Medicine*, 12(1), 52–55. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181c0cbd6>.
- Zhong, Q., & Layman, L. C. (2012). Genetic considerations in the patient with Turner syndrome—45,X with or without mosaicism. *Fertility and Sterility*, 98(4), 775–779. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.021>.
- Zinn, A. R., Page, D. C., & Fisher, E. M. C. (1993). Turner syndrome : The case of the missing sex chromosome. *Trends in Genetics*, 9(3), 90–93.

Annexes

Annexe 01 : Matériels utilisées

Matériel	Nom du matériel
	Centrifugeuse
	Agitateur
	Bain Marie
	Etuve



Hybridizer



Station
cytogénétique

Annexes 02 : Réactifs utilisées

Réactif	Nom du réactif
	Colorant de Giemsa
	COLCEMID
	PB-MAX
	KCL(5,6g/l)

Annexe 03 : préparation de CARNOY

- mesurer 3 volumes d'éthanol absolu
- ajouter lentement 1volume d'acide acétique glacial dans 3 éthanol (jamais l'inverse, pour éviter les projections)
- Bien mélanger
- Conserver la solution au froid



Acide acétique



éthanol absolu

Annexe 04 : solution Giemsa

La solution est préparée à 10% extemporanément en mélangeant :

-colorant de Giemsa rapide ou Giemsa R :10ml

-eau minéralisée :90ml

Annexe 05 : Bandes R

- La coloration doit être réalisée rapidement après l'étalement des lames.
- Réhydrater les lames dans l'eau distillée pendant 5minutes.
- Plonger ensuite dans une solution phosphate placée au bain-marie à 86°C pendant 50 à 60 minutes.
- Plonger les lames dans le colorant Giemsa pendant 5minutes.

Annexe 06 : liste des réactifs pour la préparation du tampon EARLE

-D+GLUCOSE.	SIGMA Aldrich
-Chlorure de calcium 2H ₂ O(CaCl ₂).	Biochem
-Magnésium sulfate heptahydrate.	VWR
-Chlorure de sodium NaCl.	Biochem
-Chlorure de potassium KCl	SIGMA Aldrich
-sodium dihydrogène phosphate monohydrate	Merck

Résumé

Résumé

Le syndrome de Turner est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes chez les filles, avec une prévalence estimée à une naissance sur 2 500. Nous avons étudié des cas cliniques de filles atteintes du syndrome de Turner, suivies au centre hospitalo-universitaire de Constantine (pédiatrie B). Leurs âges variaient entre 4 et 10 ans, et le motif principal de consultation était le retard statural.

L'exploration cytogénétique par caryotype standard, associée à la technique de FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), a permis d'identifier quatre types de configurations chromosomiques : un cas de monosomie 45,X0, un cas d'iso chromosome à 46,X,i(Xq), un cas de mosaïque 45,X/46,XY, ainsi qu'un caryotype 46,XX normal mais présentant des caractéristiques phénotypiques typiques du syndrome de Turner. Ces résultats soulignent l'hétérogénéité cytogénétique de cette pathologie et l'importance de techniques complémentaires pour un diagnostic précis.

La prise en charge du retard statural repose essentiellement sur l'administration d'hormone de croissance, délivrée par injections régulières conformément à des protocoles thérapeutiques bien définis, dans le but d'optimiser le développement staturo-pondéral.

Les mots clés : Syndrome de Turner, maladie génétique, retard statural, caryotype standard, technique de FISH, monosomie, iso chromosome, mosaïque, caryotype normale, hétérogénéité, diagnostic, hormone de croissance.

Summary

Turner syndrome is one of the most common genetic disorders in girls, with an estimated prevalence of one in 2,500 live births. We studied clinical cases of girls with Turner syndrome who were followed at the University Hospital Center of Constantine (Pediatrics B). Their ages ranged from 4 to 10 years, and the main reason for consultation was short stature.

Cytogenetic analysis using standard karyotyping, combined with the FISH technique (Fluorescence In Situ Hybridization), identified four types of chromosomal configurations : one case of monosomy 45,XO; one case of isochromosome 46,X,i(Xq); one mosaic case 45,X/46,XY; and one case with a normal 46,XX karyotype but presenting typical phenotypic features of Turner syndrome. These findings highlight the cytogenetic heterogeneity of this condition and the importance of complementary techniques for accurate diagnosis.

The management of short stature is mainly based on the administration of growth hormone through regular injections, in accordance with well-established therapeutic protocols, aiming to optimize height and weight development.

Keywords : Turner syndrome, genetic disorders, short stature, standard karyotyping, FISH technique, monosomy, isochromosome, mosaic normal, karyotype, heterogeneity, diagnosis, growth hormone.

ملخص

تعد متلازمة تيرنر من أكثر الاضطرابات الوراثية شيوعا لدى الفتيات، حيث يُقدر معدل انتشارها بواحدة لكل 2500 ولادة. درسنا الحالات السريرية لفتيات مصابات بمتلازمة تيرنر، خضمنا لاستشارات قسم الغدد الصماء لدى الأطفال في المستشفى الجامعي المركزي بقسنطينة (قسم طب الأطفال بـ). تراوحت أعمارهن بين 4 و10 سنوات، وكان السبب الرئيسي للاستشارة هو تأخير النمو.

حد الاستكشاف الخلوي الوراثي باستخدام النط النوروي القياسي مع تقنية التهجين الموضعي الفلوري أربعة أنواع من التركيبات الكروموسومية: حالة واحدة من الأحادي، حالة إيزوكروموسوم الذراع الطويل، حالة فسيفساء، وحالة واحدة لنمط نوروي طبيعي تظهر خصائص نمطية نموذجية لمتلازمة تيرنر.

تُبرز هذه النتائج التباين الخلوي الوراثي لهذه الحالة المرضية، وأهمية التقنيات التكميلية للتشخيص الدقيق. تعتمد معالجة تأخير النمو بشكل أساسى على إعطاء هرمون النمو عن طريق الحقن المنتظم وفقاً لبروتوكولات علاجية محددة جيداً، بهدف تحسين نمو الطول والوزن.

الكلمات المفتاحية: متلازمة تيرنر، الاضطرابات الوراثية، تأخير النمو، النط النوروي القياسي، تقنية التهجين الموضعي الفلوري، الأحادي، إيزوكروموسوم للذراع الطويل، فسيفساء، التباين الخلوي، التشخيص الدقيق، هرمون النمو.

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par : <i>Boukerrat Maroua</i> <i>Benfrih Chams Elacil</i> <i>Melghid Hadil</i>
Etude cytogénétique du syndrome de Turner	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique moléculaire	
Résumé	
<p>Le syndrome de Turner est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes chez les filles, avec une prévalence estimée à une naissance sur 2 500. Nous avons étudié des cas cliniques de filles atteintes du syndrome de Turner, suivies au centre hospitalo-universitaire de Constantine (pédiatrie B). Leurs âges variaient entre 4 et 10 ans, et le motif principal de consultation était le retard statural.</p>	
<p>L'exploration cytogénétique par caryotype standard, associée à la technique de FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), a permis d'identifier quatre types de configurations chromosomiques : un cas de monosomie 45,X0, un cas d'isochromosome à 46,X,i(Xq), un cas de mosaïque 45,X/46,XY, ainsi qu'un caryotype 46,XX normal mais présentant des caractéristiques phénotypiques typiques du syndrome de Turner. Ces résultats soulignent l'hétérogénéité cytogénétique de cette pathologie et l'importance de techniques complémentaires pour un diagnostic précis.</p>	
<p>La prise en charge du retard statural repose essentiellement sur l'administration d'hormone de croissance, délivrée par injections régulières conformément à des protocoles thérapeutiques bien définis, dans le but d'optimiser le développement staturo-pondéral.</p>	
Mots-clefs : Syndrome de Turner, maladie génétique, retard statural, caryotype standard, technique de FISH, monosomie, iso chromosome, mosaïque, caryotype normale, hétérogénéité, diagnostic, hormone de croissance.	
Laboratoires de recherche : laboratoire de centre de recherche et de biotechnologie (CRBT)	
Encadrant : Latreche Fethi (MAA-Université frères mentouri constantine 1)	
Co - encadrant : Nini Anissa (MR-centre de recherche en biotechnologie CRBT)	
Président du jury : Gharzouli Razika (MCA-Université frères mentouri constantine 1)	
Examinateur(s) : Bensaada Mustapha	
Soutenu le : Mercredi 25/06/2025	