

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE FERHAT ABBES SETIF 1
FACULTE DE MEDECINE



**THESE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES D.E.S.M**
Présentée et soutenue publiquement le :25/04/2023

**ANALYSE DU POLYMORPHISME
GENOTYPE- PHENOTYPE ET SON IMPACT
SUR LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE
DU SYNDROME DE TURNER DANS LA
WILAYA DE SETIF**

**Dr Laila ZAIME, Maitre assistante en Histologie Embryologie et Génétique
Clinique, CHU de Sétif**

Présidente du Jury :	Pr.Farida DJABI	Faculté de médecine de Sétif
Membres du Jury :	Pr .Nacim NOURI	Faculté de médecine de Constantine
	Pr.Ag Djamila ADJIRI	Faculté de médecine de Sétif
	Pr.Ag Sabah BENBOUDIAF	Faculté de médecine de Sétif
Directrice de la thèse :	Pr.Cherifa AOUATI-BITAT	Faculté de médecine de Sétif

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE FERHAT ABBES SETIF 1
FACULTE DE MEDECINE

THESE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES D.E.S.M
Présentée et soutenue publiquement le :25/04/2023

ANALYSE DU POLYMORPHISME GENOTYPE-
PHENOTYPE ET SON IMPACT SUR LA PRISE EN
CHARGE DIAGNOSTIQUE DU SYNDROME DE
TURNER DANS LA WILAYA DE SETIF

**Dr Laila ZAIME, Maitre assistante en Histologie Embryologie et
Génétique Clinique, CHU de Sétif**

Président du Jury :	Pr.Farida DJABI	Faculté de médecine de Sétif
Membres du Jury :	Pr .Nacim NOURI	Faculté de médecine de Constantine
	Pr.Ag Djamila ADJIRI	Faculté de médecine de Sétif
	Pr.Ag Sabah BENBOUDIAF	Faculté de médecine de Sétif
Directrice de la thèse :	Pr.Cherifa AOUATI-BITAT	Faculté de médecine de Sétif

Dédicace

Je dédie cette thèse particulièrement à :

A ceux qui m'accompagnent dans la vie.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je me dois de remercier le Seigneur Tout-Puissant qui m'a donné la vie, le temps et la santé pour terminer ce travail.

Ensuite ;

*A ma directrice de thèse, Madame la professeure Cherifa AOUATI-BITAT
Je vous suis profondément reconnaissante pour vos encouragements, votre soutien, vos conseils avisés, et la large amabilité et gentillesse dont vous avez faites preuve à mon égard depuis le début jusqu'à la fin.*

Veillez trouver dans ces mots, l'expression de mes sincères remerciements et gratitude et de ma profonde considération.

Je tiens à remercier chaleureusement tous les membres du jury pour m'avoir faite l'honneur d'examiner et critiquer ce travail de thèse.

*A ma présidente de Jury, Madame la professeure Farida DJABI
Par votre présence, vous me montrez la plus grande preuve de votre générosité et modestie. Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant d'être présidente de ce jury.*

Veillez croire, madame la présidente, à ma grande considération et admiration.

A Monsieur le professeur Nacim NOURI

Votre présence au sein de ce jury m'honore tout particulièrement.

Merci d'avoir accepté d'évaluer, d'améliorer et d'enrichir ce travail.

Soyez assuré de ma profonde gratitude et de ma sincère reconnaissance.

A Madame la professeure Djamila ADJIRI

Vos encouragements, votre soutien m'ont beaucoup touché.

Je vous remercie vivement d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma grande reconnaissance.

A Madame la professeure Sabah BENBOUDIAF

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de ce jury et d'améliorer les conditions de notre travail.

Je vous témoigne toute ma reconnaissance pour nous avoir fourni les conditions optimales à la réalisation de ce travail au sein de notre service.

A madame la professeure Souad BOUAOUD

*Merci pour votre disponibilité illimitée et vos conseils techniques en plus
de votre aide dans la partie d'épidémiologie-biostatistique.*

A ma chère consœur Meriem ZITI

pour sa disponibilité sans réserve, son

immense générosité sans faille et sans frontières

*Un grand merci pour tout le personnel du centre de recherche et de biotechnologie à
constantine*

, en l'occurrence Madame Anissa NINI, Dr

Feriel SELLAM, Dr Mohamed Lahmadi, Dr Mustapha Bensaada

Asma, Houda et Lina

Veuillez croire à ma profonde reconnaissance pour votre précieuse aide

*Un grand merci à tous ceux qui ont collaboré à l'élaboration de ce
travail. Qui n'aurait pu être effectué sans leur soutien et aide :*

A Ma consœur ; Docteur Souad DAKSI

*Votre gentillesse et générosité n'ont pas de limites. Merci pour votre
immense et fructueuse aide qui m'a donné le courage pour avancer.*

*A ma chère ami et consœur Dr Mounira Adjissi pour son amitié inconditionnée
et sa disponibilité sans réserve.*

*A ma chère amie et consœur Moufida Taleb pour sa disponibilité sans réserve, son
Immense générosité sans faille et sans frontières.*

*A mes chères résidentes en Génétique du CHU de Sétif : Dr A SAYAH et Dr B
BOUAGHARNOUT*

Vous êtes les piliers du service, Je vous remercie chaleureusement.

A la coordinatrice médicale du service de Génétique, Madame Khadidja Belounis

*A toute l'équipe des biologistes du service Hanene, Hakima et Sabrina sans oublier « Ami
Hamoudi »*

. Votre rôle était capital et important

Pour la réalisation de ce travail merci.

AUTRES :

*A toutes les patientes turnériennes qui ont accepté de collaborer malgré toutes leurs
Souffrances, merci pour votre patience.*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail
et que j'aurai malencontreusement oubliés.*

Table des matières

Table des matières	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des Abréviations	
INTRODUCTION	01
REVUE DE LA LITTERATURE.....	
1-HISTORIQUE	04
2-EPIDEMIOLOGIE	06
3-PHYSIOPATHOLOGIE:.....	08
3-1-Structure de chromosome X :	08
3-1-1- Le processus d'inactivation :	10
3-1-2- Le marquage :	11
3-1-3 : L'inactivation :vue expérimentale	12
3-2. Mécanisme physiopathologique	14
4-LA DESCRIPTION CLINIQUE :.....	16
4-1-Retard de croissance (retard statural):.....	17
4-2-Dysgénésie gonadique (l'insuffisance ovarienne).....	19
4-3-Syndrome dysmorphique.....	21
4-4-L'ostéoporose :	26
4-5-Les comorbidités associées	28
4-5-1-Les anomalies cardiovasculaires	28
4-5-1-1-Les cardiopathies congénitales.....	29
4-5-1-2-Les anomalies de l'électrocardiogramme.....	30
4-5-1-3-L'hypertension artérielle.....	30
4-5-2-Les anomalies hépatiques.....	31
4-5-2-1. La stéatose hépatique.....	31
4-5-2-1-Atteinte des voies biliaires.....	32
4-5-3-Les anomalies rénales.....	32
4-5-4-Les anomalies digestives.....	34

4-5-4-1 Les maladies intestinales.....	34
4-5-4-2- Les difficultés de l'alimentation du nourrisson.....	35
4-5-5-Les maladies endocriniennes.....	36
4-5-5-1 Les dysthyroïdies	36
4-5-5-2 Le diabète	36
4-6- Le profil neuropsychologique :	37
5-DIAGNOSTIC POSITIF :	38
5-1-Anamnèse :	38
5-2- Examen clinique	38
5-3- Examens para cliniques utilisés en diagnostic anténatal.....	38
5.3.1-L'échographie fœtale	38.
5.3.2-Amniocentèse.....	39
5.4-Diagnostic chez le nouveau-né et le nourrisson	42
5-5- Diagnostic chez la petite fille et à la période pubertaire	43
5-5-1.-Chez la petite fille :	43
5-5-2 La période pubertaire	43
5-6- Diagnostic chez la femme en âge de procréation (Adulte)	44
5-7- Examen clé de confirmation	45
5-7-1- Cytogénétique.....	45
5-7.1.1-Les anomalies de nombre :	46
5-7.1.2-Les anomalies de structure	47
5-7-2- Cytogénétique moléculaire Fish technique : (fluorescence in situ hybridization)	51
5-7-3- la biologie moléculaire.....	51
5-7-4- Exploration du gène SHOX (Short stature HomeoboX gene)	53
5-11-Conseil génétique.....	57
6-LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SYNDROME DE TURNER.....	58
6-1 Le traitement hormonal.....	58
6-1-1 Traitement par l'hormone de croissance.....	58
6-1-1-2- Protocole de traitement hormonal et suivi.....	58
6-1-1-2 Les effets secondaires de l'hormone de croissance.....	61

6-1-2-traitement hormonal substitutif	62
6-1-2-1-Le protocole de traitement	62
6-1-2-2- Les impacts du traitement hormonal substitutif.....	63
6-1-2-2-1-Effets sur la minéralisation osseuse.....	63
6-1-2-2-2 Les effets métaboliques.....	63
6-1-2-2-3 Les effets sur le foie.....	64
6-1-2-2-4-Le traitement hormonal et le risque de cancers	64
6-2-Traitement chirurgical.....	65
6-3 -La prise en charge de la fertilité.....	65
6-3-1- La cryoconservation.....	66
6-3-2-L'allogreffe.....	66
6-3-3 Le don d'ovocytes.....	66
6-3-4-La micro-injection spermatique ICSI.....	67
6-4-Dépistage et prise en charge des pathologies associées.....	68
6-4-1 Prise en charge des complications cardiovasculaires.....	68
6-4-2-Complications métaboliques.....	68
6-4-3-Complications auto-immunes.....	69
6-4-4-Complications ORL et ophtalmologiques.....	70
6-4-5-Complications néphrologiques.....	70.
6-4-6-Complications dermatologiques.....	71
6-4-7-Complications gastro-intestinales et hépatiques.....	71
6-4-8-Complications tumorales.....	72
6-5 Surveillance et prise en charge sur le plan neurocognitif et psychosocial.....	73
7-L'EPIGENETIQUE DANS LE SYNDROME DE TURNER.....	74
PARTIE PRATIQUE.....	77
PROTOCOLE D'ETUDE	78
1 HYPOTHESES DE L'ETUDE.....	79
2-LES OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	80
2-1 L'OBJECTIF PRINCIPAL.....	80
2-2 LES OBJECTIFS SECONDAIRES.....	80

3-PATIENTS ET METHODES.....	82
3.1 TYPE DE L'ETUDE.....	82
3.2 POPULATION.....	82
3.2.1 Recrutement.....	82
3.2.2 Critères d'inclusion.....	82
3.2.3 Critères de non inclusion.....	82
3.2.4 Critères d'exclusion.....	82
3.2.5 Consentement éclairé	83
3.3 Définitions des cas et variables de l'étude	83
3.3.1 Paramètres démographiques	83
3.3.2 Motif de consultation.....	83
3.3.3 Paramètres anamnestiques.....	83
3.3.4 paramètres du phénotype.....	83
3.3.4.1 Dysmorphie faciale.....	83
3.3.4.2 Anomalies du cou.....	84
3.3.4.3 Anomalies du thorax.....	84
3.3.4.4 Malformations du squelette.....	84
3.3.4.5 comorbidités associées.....	84
3.3.4.6 Paramètres du bilan biologique.....	84
3.3.4.7 Paramètre du bilan radiologique.....	85
3.3.4.8 Paramètres du génotype.....	85
3.4 Déroulement de l'étude.....	85
3.5 Matériels	86
3.5.1 Equipement d'analyse utilisé dans le laboratoire de cytogénétique.....	86
3-5-2 Les logiciels utilisés pour l'analyse statistique des données.....	86
RESULTATS.....	87
1. L'ETUDE DESCRIPTIVE.....	88
1.1 PARAMETRES GENERAUX DE LA POPULATION.....	88
1.1.1 Taille de l'échantillon.....	88
1.1.2 Répartition des patientes selon les tranches d'âge.....	88

1.1.3 Répartition des patientes selon la zone d'origine.....	89
1.2 PARAMETRES ANAMNESTIQUES DE LA POPULATION	89
1.2.1 Répartition des patientes selon le motif de consultation.....	89
1.2.2 Répartition des patientes selon la notion de consanguinité.....	90
1.2.3 Répartition des effectifs ayant la notion de lien de parenté selon le degré de consanguinité.....	90
1.2.4 Répartition des effectifs selon la notion de cas similaires dans la famille.....	91
1.2.5 Répartition des effectifs selon la notion de fausses couches.....	92
1.2.6 Répartition des effectifs selon la notion d'anomalies diagnostiquées à l'échographie durant la vie intra-utérine.....	92
1.2.7 Répartition des effectifs selon la notion de symptomatologie détectée à la naissance	93
1.3 Répartition des effectifs selon les signes de la dysmorphie faciale.....	93
1.3.1 Répartition des patientes selon la présence de l'hypertélorisme.....	93
1.3.2 Répartition des patientes selon la présence de épicanthus.....	94
1.3.3 Répartition des patientes selon la présence de fentes anti-mongoloïdes.....	94
1.3.4 Répartition des patientes selon la présence de strabisme.....	94
1.3.5 Répartition selon la présence de ptosis.....	95
1.3.6 Répartition selon la présence implantation basse des oreilles.....	95
1.3.7 Répartition des patientes selon la présence de malformations des oreilles.....	96
1.3.8 Répartition des patientes selon la présence de micrognathie.....	96
1.3.9 Répartition des patientes selon la présence de palais ogival.....	96
1.3.10 Répartition des patientes selon la présence d'anomalies dentaires.....	97
1.4 Répartition de l'effectif selon les anomalies du cou.....	97
1.4.1 Répartition des patientes selon la présence d'une implantation basse des cheveux..	97
1.4.2 Répartition des patientes selon la présence d'un cou court.....	98
1.4.3 Répartition des patientes selon la présence de pterygium colli.....	98
1.5 Répartition des patientes selon les anomalies du thorax.....	98
1.5.1 Répartition des patientes selon la présence d'un thorax en bouclier.....	98
1.5.2 Répartition des patientes selon la présence de mamelons écartés.....	99
1.5.3 Répartition des patientes selon la présence de mamelons ombiliqués.....	99
1.6 Répartition de l'effectif selon les anomalies du squelette.....	100

1.6.1 Répartition des patientes selon la présence du cubitus valgus.....	100
1.6.2 Répartition des patientes selon la présence de Brachymétopie du 4ème métacarpe.....	100
1.6.3 Répartition de l'effectif selon la présence de genu valgum.....	101
1.6.4 Répartition de l'effectif selon la présence de malformation de Madelung.....	101
1.6.5 Répartition des malades selon la présence de scoliose.....	101
1.6.6 Répartition des patientes selon la présence de cyphose.....	102
1.7 Répartition des patientes selon les anomalies associées.....	102
1.7.1 Répartition des patientes selon la présence de malformations cardiovasculaires.....	102
1.7.2 Répartition de l'effectif selon la présence d'anomalie hépatique.....	104
1.7.3 Répartition des patientes selon la présence d'anomalie rénale.....	104
1.7.4 Répartition des patientes selon la présence d'anomalie digestive.....	105
1.7.5 Répartition des patientes selon la présence du diabète.....	105
1.7.6 Répartition des patientes selon la présence d'anomalie de la thyroïde.....	106
1.7.7 Répartition selon la présence d'autres anomalies associées.....	106
1.8 Répartition des patientes selon les paramètres des capacités cognitives.....	107
1.8.1 Répartition des patientes selon la présence d'un retard mental.....	107
1.8.2 Répartition de l'effectif selon la présence d'un retard de langage.....	107
1.8.3 Répartition des patientes selon le rendement scolaire.....	108
1.9 Répartition des patientes selon les paramètres biologiques.....	108
1.9.1 Répartition des patientes selon le taux de FSH.....	108
1.9.2 Répartition des patientes selon le taux de LH.....	109
1.9.3 Répartition des patientes selon le taux de GH.....	109
1.9.4 Répartition des patientes selon le taux de TSH.....	110
1.10 Répartition des patientes selon le retard statural.....	110
1.11 Répartition selon les paramètres radiologiques.....	111
1.11.1 Répartition des patientes selon l'âge osseux (radiographie du poignet gauche).....	111
1.11.2 Répartition des patientes selon les résultats de l'échographie de l'utérus.....	112
1.11.3 Répartition des patientes selon les résultats de l'échographie des ovaires.....	112
1.12. Répartition des patientes selon les résultats du caryotype	113
2-L'ETUDE ANALYTIQUE.....	114

2.1 Relation entre le motif de consultation et l'âge.....	114
2.2 Paramètres anamnestiques interférant avec le génotype.....	115
2.2.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la consanguinité.....	115
2.2.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de cas similaires dans la famille.....	116
2.2.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de fausses couches chez la mère.....	116
2.2.4 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de malformations diagnostiquées à l'échographie.....	117
2.2.5 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de symptomatologie détectée à la naissance.....	118
2.3 Signes phénotypiques de la dysmorphie faciale interférant avec le génotype.....	119
2.3.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'hypertélorisme.....	119
2.3.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'épicanthus.....	120
2.3.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et fentes anti mongoloïdes..	121
2.3.4 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'insertion basse des oreilles.....	121
2.3.5 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la malformation des oreilles.....	122
2.3.6 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la micrognathie.....	122
2.3.7 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le palais ogival.....	123
2.3.8 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et anomalies dentaires.....	123
2-4 Signes phénotypiques des anomalies de cou interférant avec le génotype.....	124
2.4.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'insertion basse des cheveux.....	124
2.4.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le cou court.....	125
2.4.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le pterygium colli.....	126
2.5 Signes phénotypiques des anomalies de thorax interférant avec le génotype.....	152
2.5.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le thorax en bouclier.....	127
2.5.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les mamelons écartés.....	128
2.5.3. Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les mamelons ombiliqués.....	129
2.6 Signes phénotypiques d'anomalies de squelette interférant avec le génotype.....	130

2.6.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le cubitus valgus.....	130
2.6.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la brachymétabasie du 4ème métacarpe.....	131
2.6.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le genu valgum.....	132
2.6.4 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la déformation de Madelung.....	133
2.6.5 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la scoliose.....	134
2.7 Les signes phénotypiques des comorbidités associées interférant avec le génotype.....	135
2.7.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les malformations cardiovasculaires.....	135
2.7.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les anomalies rénales....	136
2.7.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les anomalies digestives (maladie coeliaque).....	137
2.7.4 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le diabète.....	138
2.7.5 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'hypothyroïdie.....	139
2.8 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le retard statural.....	140
2.8.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le retard mental.....	141
2.8.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le retard de langage.....	142
2.8.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le rendement scolaire.....	143
2.9 Répartition des patientes selon les résultats du bilan biologique interférant avec le caryotype.....	144
2.9.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de FSH.....	144
2.9.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de LH.....	145
2.9.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de GH.....	146
2.9.4. Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de TSH.....	147
2.10 Répartition des patientes selon les résultats du bilan radiologique interférant avec le caryotype.....	148
2.10.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la radiographie du poignet (âge osseux).....	148
2.10.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'image échographique de l'utérus.....	149
2.10.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'image échographique des ovaires.....	150

DISCUSSION.....	151
1. Conclusion de l'étude pratique.....	152
2. Les implications des résultats.....	154
3. La force de l'étude.....	155
3.1 Les limites de l'étude.....	155
3.2 Les points forts de l'étude.....	155
4-Interprétation des résultats.....	156
4.1 Aspect phénotypique du syndrome de Turner.....	156
4.1.1 Apport du caryotype dans le syndrome de Turner	156
4.1.2 Le motif de consultation.....	156
4.2 Les résultats génotypiques dans le syndrome de Turner.....	160
4.2.1 Le syndrome de Turner 45XO.....	160
4.2.2 Le syndrome de Turner en mosaïque 45XO/46XX.....	162
4.2.3 Le syndrome de Turner en mosaïque 45XO/46XY et Iso chromosome Xq.....	162
4.3 Relation entre le motif de consultation et l'âge.....	164
4.5 Paramètres anamnestiques interférant avec le génotype.....	165
4.6 Signes phénotypiques de dysmorphie faciale interférant avec le génotype.....	167
4.7 Signes phénotypiques des anomalies de cou interférant avec le génotype.....	169
4.8 Signes phénotypiques des anomalies de thorax interférant avec le génotype.....	170
4.9 Signes phénotypiques des anomalies de squelette interférant avec le génotype.....	171
4.10 Signes phénotypiques des comorbidités associés interférant avec le génotype.....	173
4.11 La liaison entre les résultats du caryotype et le retard statural.....	174
4.12 La relation entre les capacités cognitives et le génotype.....	174
4.12.1 Retard mental/génotype.....	174
4.12.2 Retard de langage/génotype.....	174
4.13 La liaison entre les résultats du caryotype et le bilan biologique.....	175
4.14 La relation entre le bilan radiologique et le génotype.....	176
CONCLUSION.....	177
RECOMMANDATIONS.....	181
PERSPECTIVES.....	181

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	182
----------------------------------	-----

ANNEXES

RESUME

N° de tableau	Liste des tableaux	N° de page
1	Répartition des différentes anomalies caryotypiques	54
2	Les posologies de l'hormone de croissance d'après Vidal Recos	58
3	Répartition des patientes selon les tranches d'âge	88
4	Répartition des patientes selon la zone d'origine	89
5	Répartition selon le motif de consultation	89
6	Répartition des patientes selon la notion de consanguinité	90
7	Répartition des effectifs selon la notion de cas similaires dans la famille	91
8	Répartition des effectifs selon la notion de fausses couches	92
9	Répartition des effectifs selon la notion d'anomalies détectées à l'échographie	92
10	Répartition des effectifs selon la notion de symptomatologie détectée à la naissance	93
11	Répartition des patientes selon la présence de l'hypertélorisme	93
12	Répartition des patientes selon la présence de l'épicanthus	94
13	Répartition des patientes selon la présence de fentes anti-mongoloïdes	94
14	Répartition des patientes selon la présence de strabisme	94
15	Répartition selon la présence de ptosis	95
16	Répartition selon la présence de l'implantation basse des oreilles	95
17	Répartition des patientes selon la présence de malformations des oreilles	96
18	Répartition des patientes selon la présence de micrognathie	96
19	Répartition des patientes selon la présence de palais ogival	96
20	Répartition des patientes selon la présence d'anomalies dentaires	97
21	Répartition selon la présence d'une implantation basse des cheveux	97
22	Répartition des patientes selon la présence d'un cou court	98
23	Répartition des patientes selon la présence de pterygium colli	98
24	Répartition des patientes selon la présence d'un thorax en bouclier	98
25	Répartition des patientes selon la présence de mamelons écartés	99
26	Répartition des patientes selon la présence de mamelons ombiliqués	99
27	Répartition des patientes selon la présence du cubitus valgus	100
28	Répartition des patientes selon la présence de Brachymétacarpie du 4ème métacarpe	100
29	Répartition des patientes selon la présence de genu valgum	101

30	Répartition des patientes selon la présence de malformation de Madelung	101
31	Répartition des patientes selon la présence de scoliose	101
32	Répartition des patientes selon la présence de cyphose	102
33	Répartition des patientes selon la présence de malformations cardiovasculaires	102
34	Répartition des patientes selon la présence d'anomalie hépatique	104
35	Répartition des patientes selon la présence d'anomalie rénale	104
36	Répartition des patientes selon la présence d'anomalie digestive	105
37	Répartition des patientes selon la présence du diabète	105
38	Répartition des patientes selon la présence d'anomalie de la thyroïde	106
39	Répartition des patientes selon la présence d'autres anomalies associées	106
40	Répartition des patientes selon la présence d'un retard mental	107
41	Répartition des patientes selon la présence d'un retard de langage	107
42	Répartition des malades selon le rendement scolaire	108
43	Répartition des patientes selon le taux de FSH	108
44	Répartition des patientes selon le taux de LH	109
45	Répartition des patientes selon le taux de GH	109
46	Répartition des patientes selon le taux de TSH	110
47	Répartition des patientes selon le retard statural	110
48	Répartition des patientes selon l'âge osseux (radiographie du poignet gauche)	111
49	Répartition des patientes selon les résultats de l'échographie de l'utérus	112
50	Répartition des patientes selon les résultats de l'échographie des ovaires	112
51	Résultats génotypiques chez nos effectifs	113
52	Relation entre le motif de consultation et l'âge	114
53	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la consanguinité	115
54	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de cas similaires dans la famille	116
55	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de fausses couches chez la mère	116
56	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de malformations diagnostiquées à l'échographie	117
57	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de symptomatologie détectée à la naissance	118

58	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'hypertélorisme	119
59	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'épicanthus	120
60	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et fentes anti mongoloïdes	121
61	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'insertion basse des oreilles	121
62	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la malformation des oreilles	122
63	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la micrognathie	122
64	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le palais ogival	123
65	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et anomalies dentaires	123
66	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'insertion basse des cheveux	124
67	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le cou court	125
68	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le pterygium colli	126
69	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le thorax en bouclier	127
70	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les mamelons écartés	128
71	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les mamelons ombiliqués	129
72	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le cubitus valgus	130
73	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la brachymétacarpie du 4ème métacarpe	131
74	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le genu valgum	132
75	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la déformation de Madelung	133
76	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la scoliose	134
77	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les malformations cardiovasculaires	135
78	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les anomalies rénales	136
79	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les anomalies digestives (maladie cœliaque)	137
80	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le diabète	138
81	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'hypothyroïdie	139
82	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le retard statural	140

83	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le retard mental	141
84	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le retard de langage	142
85	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le rendement scolaire	143
86	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de FSH	144
87	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de LH	145
88	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de GH	146
89	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de TSH	147
90	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et âge osseux	148
91	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'image échographique de l'utérus	149
92	Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'image échographique des ovaires	150
93	Récapitulatif des effectifs des populations étudiées avec le motif de consultation et la moyenne d'âge	158
94	La prévalence du syndrome de Turner dans sa forme libre 45XO	161
95	La prévalence du syndrome de Turner dans sa forme en mosaïque 45XO/46XX	162
96	La Prévalence de syndrome de Turner en mosaïque 45XO/46XY et Iso chromosome Xq	163
97	La liaison entre le motif de consultation et l'âge	164
98	La liaison entre les paramètres anamnestiques et les résultats du caryotype	166
99	La liaison entre les signes phénotypiques de dysmorphie faciale et le génotype	168
100	La corrélation entre signes phénotypiques des anomalies et le génotype	169
101	L'association entre les signes phénotypiques des anomalies de thorax et les résultats du caryotype	170
102	Les caractéristiques phénotypiques des anomalies squelettiques et génotype	172
103	La liaison entre les caractéristiques phénotypiques des comorbidités associés et le génotype	173
104	La liaison entre les paramètres du bilan biologique et le profil génotypique	175
105	La liaison entre le bilan radiologique et le profil génotypique	176

N° de figure	Liste des figures	N° de page
1	Henri Turner et Otto Ulrich.....	5
2	La structure du chromosome X.....	8
3	Schéma de la structure du chromosome X dans la région d'intérêt. (a) Séquence normale d'ADN du chromosome X. (b)	9
4	Le processus d'inactivation de X et les causes associées d'inactivation non aléatoire.....	10
5	Schéma des gènes XIST de la souris et de l'homme présentant des mutations dont il a été démontré qu'elles sont associées à une inactivation non aléatoire. Les mutations marquées en bleu entraînent une inactivation préférentielle de l'X avec la mutation	13
6	Chromosomes X et Y. PAR = régions pseudoautosomales. Le gène SHOX est commun à l'X et à l'Y. POF = primary ovarian failure. SRY = testis-determin.....	15
7	Filleturnérienne de petite taille avecdessignes dysmorphiques.....	16
8	La taille moyenne d'une femme atteinte du ST.....	17
9	La courbe de croissance de SEMPE ET PEDRON.....	18
10	Photos montrant quelques traits phénotypiques caractéristiques observés dans le syndrome de Turner.....	20
11	Une photo prise d'une patiente qui présente le pterygium colli.....	21
12	Implantation basse des cheveux.....	22
13	Anomalie des pavillons auriculaires (insertion basse des oreilles).....	23
14	Deux patientes qui présentent un épicanthus avec des fentes anti mongoloïdes et un hypertélorisme.....	23
15	Association d'un strabisme et un ptosis chez une patiente.....	23
16	Photo prise d'une patiente qui présente une micrognathie.....	23
17	Schéma montrant l'apnée du sommeil ou bien le(SAHOS).....	24
18	Syndrome d'apnées-hypopnée obstructive du sommeil.....	24
19	Composition d'un arc pharyngé.....	26
20	Déformation de Madelung.....	27
21	Schéma de l'hypoplasie du coeur gauche.....	28
22	Coarctation de l'aorte.....	29
23	Bicuspidie aortique.....	29
24	Stéatose hépatique.....	31
25	Cholangite sclérosante.....	32

26	Schéma montrant la différence entre des reins normaux et des reins de fer à cheval...	33
27	L'insuffisance vélopharyngée chez l'enfant.....	35
28	Une patiente qui présente des anomalies de la dentition.....	35
29	Image échographique montrant une grossesse de 17SA caractérisée par la présence d'un volumineux hygroma kystique cervical associé à la présence de multiples logettes liquidienne au niveau du tronc foetal ; un épanchement pleural.....	39
30	Hygroma à 12 SA (coupe sagittale et transversale) (107).....	40
31	Hygroma à 13 SA (évolution péjorative.....	40
32	Syndrome dysmorphique chez une jeune patiente.....	41
33	Syndrome de Bonnevieulrich.....	42
34	Une coupe histopathologique de la gonade ovarienne.....	44
36	Apparition des chromosomes Y à bande G (montrésagrandis) trouvés chez les patients Turner.....	48
37	Carte cytogénétique à bande RHG d'une patiente turnérienne selon la formule 46,X,i(Xq).....	48
38	Caryotype à bande RHG d'une patiente atteinte du syndrome de Turner selon la formule 45,XO.....	49
39	Un caryotype partiel de chromosomes à bande R chez la mère de la patiente : à gauche, un chromosome X intact et à droite, inv(X). B -Chromosomes GTG-bandés du patient C -Chromosomes X GTG-bandés du patient.....	49
40	Anomalies de structure des chromosomes X.....	50
41	Les techniques de biologie moléculaire (PCR).....	51
42	Le résultat de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) interphase du patient utilisant la sonde CEP X montre 2 cellules. La cellule avec 1 signal vert de CEP X indique une monosomie X.....	52
43	FISH du patient ST montrant des cellules en interphase et un étalement en métaphase avec le gène SRY (signaux rouges).....	52
44	FISH chez le patient ST montrant translocation du gène SRY sur l'un des l'un des autosomes (signal rouge).....	53
45	Le résultat de la FISH du patient ST montre deux cellules en interphase avec une cellule une cellule affichant 45, X seulement (un signal vert) et une autre cellule avec un et intense signal vert, cohérent avec avec une lignée cellulaire normale supplémentaire 45XX (signal vert,).....	53
46	Régions critiques du syndrome de Turner et ses gènes.....	55
48	Caryotype typique (monosomie X) d'une patiente turnérienne.....	56

49	Vue microscopique du gonadoblastome (à gauche), du tératome immature et du carcinome du sinus endodermique (à droite) dans la gonade gauche d'un enfant.tératome et du carcinome du sinus endodermique (à droite) dans la gonade gauche d'un patient atteint de ST (16 ans) avec mosaïcisme Y.....	57
50	Anomalie de rotation rénale entraînant une hydronéphrose géante prénatale.....	71
51	Les signatures épigénétiques altérées dans le syndrome de Turner peuvent modifier la susceptibilité aux maladies.....	76
52	Thérapeutique épigénétique dans le syndrome de Turner (45,XO). modulateurs épigénétiques tels que les inhibiteurs ou les activateurs de la méthylation de l'ADN, les modulateurs d'histones, etc. peuvent être utilisés pour faire reculer l'altération des signatures épigénétiques dans le syndrome de Turner.....	76
53	Répartition des effectifs ayant la notion de lien de parenté selon le degré de consanguinité.....	93
54	Répartition des patientes selon les malformations cardiovasculaires.....	103

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

- Ac anti-TPO : anticorps anti-thyroperoxydase
- acétyl-CoA : Acétyl coenzyme A
- ADN : Acide décarboxy nucléique
- ALAT : Alanine amino transférase
- anti-GAD : antiglutamate acide décarboxylase
- anti-IA2 : anti-islet antigen number 2
- ASAT : Aspartate amino transférase
- AVC : accident vasculaire cérébral
- CDES : la commission départementale d'éducation spéciale
- cf : Complications métaboliques
- CRP : protéine C réactive
- DMO : densité minérale osseuse
- DNS : différence non significative
- DS : Déficit statural
- DSD : Disorders of sex development
- FISH : Hybridation in situ par fluorescence (Fluorescence In Situ Hybridation)
- FIV : Fécondation in vitro
- FSH : le follicule stimulating hormone
- GAD : glutamate acide décarboxylase
- GAP : GTPase activating factor
- GBY: gonadoblastome locus in the Y chromosome
- GDP : guanine diphosphate
- GEF : guanine-nucleotide exchange factors
- GGT : Gamma glutamyl transpeptidase
- GH : Hormone de croissance (Growth Hormone)
- GH-BP : growth hormone – bindingprotein
- GHR : growth hormone receptor
- GHRH : growth hormone – releasing hormone

- GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone
- GTP : guanine triphosphate
- HbA1c: Hémoglobine glyquée
- HDLc : high-density-lipoprotein-cholesterol
- hGH : human growth hormone en anglais
- hGH-N : human growth hormon (N pour normal)
- hGH-V: human growth hormon (V pour variant)
- HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale
- HTA : hypertension artérielle
- ICSI : Injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes
- IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- IGF-1 : Insuline-like Growth factor 1
- IGF2 : insuline-like growth factor 2
- IGFBP : insuline-like growth facteur binding protein
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IRM : imagerie par Résonance magnétique
- Jak 2 : Janus kinase 2
- LDLc : low-density-lipoprotein-cholesterol
- LH : lutenizing hormone
- MAP-kinases : Mitogen-Activated Protein Kinases
- MDPH : maisons départementales pour les personnes handicapées
- MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- MII : maladies intestinales inflammatoire
- NASH : non alcoholic steato hepatitis (: la Stéatose Hépatique Non Alcoolique)
- ORL : oto-rhino-laryngologie
- PA : la pression artérielle
- PaCO₂ : la pression partielle en dioxyde de carbone
- PAL : Phosphatase alcaline
- PaO₂ : pression partielle en oxygène
- PAR : Pseudoautosomal regions

- PDK-1 : phosphoinositide-dependant kinase 1
- PI : phosphatidylinositol
- POF : primary ovarian failure
- RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
- SAHOS : syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil
- *SHOX* : *short-stature homeoboxcontaining* gène
- SOCS : Suppressor Of Cytokine Signalling
- SRY : testis-determining factor
- ST : syndrome de Turner
- STAT : Signal Transducer and Activator of Transduction
- THS : Traitement Hormonal Substitutif
- TK : tyrosines kinases
- TSH : thyroid stimulating hormone
- XIST : X inactive specific transcript

REVUE DE LA LITTERATURE

INTRODUCTION

Le syndrome de Turner (ST) est l'une des maladies génétiques les plus courantes caractérisée par l'absence partielle ou totale d'un chromosome. (169)

Il touche 1 fille sur 2500 responsable d'un tableau phénotypique féminin variable selon les individus et selon les formules chromosomiques en cause comprenant souvent une petite taille, une dysgénésie gonadique et un syndrome malformatif. (146)

L'âge du diagnostic du syndrome de Turner varie considérablement de la période prénatale jusqu'à l'âge adulte. Dans l'enfance, les signes cliniques courants comprennent le lymphœdème à la naissance, la petite taille, une otite moyenne récurrente ou des malformations cardiaques congénitales. Lors de l'adolescence, une aménorrhée primaire ou une puberté retardée constituent les motifs de consultation les plus fréquents. Dans les tranches d'âge supérieures, le diagnostic peut être fait après investigation pour aménorrhée secondaire ou infertilité. (150)

Les malformations les plus graves du ST comprennent les maladies cardiaques congénitales et acquises, telles que l'anévrisme et la dissection aortique, la maladie valvulaire, l'hypertension, la maladie thromboembolique et l'infarctus du myocarde (22). Sybert et McCauley (23) ont signalé une pathologie cardiaque chez 56 % des patients atteints de ST.

Des anomalies des voies urinaires, y compris des anomalies du système pyélocaliciel, un rein en fer à cheval et d'autres anomalies de localisation rénale sont observées chez 30 à 40 % des patients atteints de ST. (58) L'épicanthus, le ptosis palpébral et le strabisme sont les principaux stigmates de la désembryogenèse des yeux et des appendices oculaires rencontrés chez les patients atteints de ST (110). Les anomalies auditives chez les patients atteints de ST sont caractérisées par une fréquence élevée d'otites moyennes, supposées être causées par des anomalies de la trompe d'Eustache et de l'oreille moyenne (29). Les patients atteints de ST auraient une fréquence plus élevée de maladies auto-immunes, y compris les maladies thyroïdiennes auto-immunes et la maladie coeliaque (33). Plusieurs chercheurs en Europe ont signalé des niveaux accrus d'anticorps antithyroïdiens chez les patients atteints de

Le diagnostic est confirmé après la réalisation d'un caryotype (sang, tissu, liquide amniotique). (181) (103)

Le caryotype 45,XO a été signalé chez plus de 50% des cas des patients, tandis que les autres formes étant constituées essentiellement par des formes en mosaïque (45, X/46, XX, etc.) et plus rarement par des anomalies de structure du chromosome X. En cas de diagnostic anténatal, il

est souhaitable de réaliser un caryotype postnatal. (101)

Le retard de croissance qui caractérise le syndrome de Turner (ST) résulte principalement de l'haplo insuffisance du gène SHOX situé sur le bras court du X (et du Y) chromosome (6) (1).

Ainsi, la prévention du retard de croissance et de maintien de la taille dans la plage normale de la population tout au long de l'enfance et à l'âge adulte peuvent être considérés comme des objectifs par excellence de soins chez les filles atteintes de TS.

L'hormone de croissance (GH) a été approuvée aux États-Unis depuis 1996 pour le traitement de la petite taille associée au ST, sur la base d'études menées dans les années 1980 à 1990, dont le traitement a généralement été initié vers l'âge 9 à 10 ans (123) (59)

La taille DS diminue avec l'augmentation d'âge chez les filles non traitées, on employait la stratégie consistant à retarder le remplacement des œstrogènes, souvent jusqu'au milieu à la fin de l'adolescence, afin de maximiser le temps disponible pour Traitement GH (83).

Cependant, des données ultérieures ont révélé l'importance d'une supplémentation en œstrogène en temps opportun non seulement pour la féminisation mais pour d'autres aspects de santé et bien-être (18) (24).

Par conséquent, en plus de maximiser la taille adulte, les objectifs actuels du traitement GH inclure la normalisation de la stature pendant la période pré pubère pour atténuer les premiers obstacles physiques et psychosociaux et permettre à la puberté de commencer à un âge similaire à celui de ses pairs (107) (118).

Notre objectif dans cette étude a été d'analyser les résultats génétiques de chaque patiente et transcrire le profil phénotypique lui correspondant pour mieux orienter l'approche diagnostique et thérapeutique et donc une meilleure prise en charge des patientes.

Le syndrome de Turner est une affection génétique rare qui touche les filles, causée par une absence partielle ou totale du deuxième chromosome sexuel. (114)

Les filles atteintes de ce syndrome peuvent présenter une variété de symptômes, notamment une petite taille, un retard de croissance, une insuffisance ovarienne, une dysfonction cardiaque, une hyperlipidémie, une surdité, une vision altérée et des anomalies de la thyroïde. (7)

De grandes cohortes internationales larges ont préconisé l'étude de ce polymorphisme phénotypique et sa corrélation avec le génotype afin d'établir des protocoles standardisés des démarches diagnostiques et thérapeutiques adéquates. (16) (22) (113)

Le traitement hormonal (hormone de croissance) est couteux par rapport au large spectre prouvé de la corrélation phénotype/génotype ce qui impose une grande précision diagnostique. (5)

En Algérie, le diagnostic du syndrome de Turner reste également tardif. Le manque des centres de diagnostic cytogénétique ainsi que les centres de référence du syndrome de Turner constituent les facteurs principaux qui s'opposent au diagnostic précoce et par conséquent un traitement précis et ciblé. (28)

En plus de l'impact socio-économique qui en résulte, les conséquences cliniques sont désastreuses ; d'un côté par l'importance de la mortalité d'origine cardiovasculaire au sein de la population des turnériennes (jusqu'à 15% fois plus élevée que chez la population générale), de l'autre côté par la gravité des morbidités associées, sans oublier les problèmes de fertilités rencontrés à l'âge adulte. (74)

Les patientes atteintes du syndrome de Turner peuvent également rencontrer des défis sociaux et émotionnels en raison de leur petite taille et de leur apparence physique différente de la norme, ce qui peut affecter leur estime de soi et leur intégration sociale. (80) (91)

Une prise en charge psychologique est primordiale pour une meilleure intégration socio-professionnelle. (100)

1-HISTORIQUE

En 1749, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) (117) le célèbre anatomiste italien de Padoue, donne un exemple complet du syndrome et dans sa XVI^e lettre anatomo-médicale : il s'agit d'une femme de petite taille, ayant une anomalie du développement des ovaires, sans ovocytes, et un utérus de dimensions réduites. (75) (82)

En 1776, Sommering décrit l'hygroma kystique du cou chez le fœtus. La signification de cette anomalie ne sera retenue que récemment ; elle permet, par échographie, de soupçonner le diagnostic de syndrome de Turner avant la naissance. (111) (3)

En 1872, Virchow ajoute à la description des malformations la coarctation de l'aorte. (147)

En 1905, Frommel décrit l'œdème lymphangiectasique. (19)

En 1930, Otto Ullrich, pédiatre de Munich, décrit un ensemble caractérisé par un « ptérygium colli » (c'est-à-dire un cou élargi par des palmures) et par des œdèmes avec dilatation des vaisseaux lymphatiques des membres (154). Il rapproche ces malformations de celles que Bonnevie avait décrites (155), d'où la désignation de syndrome de Bonnevie-Ullrich (23).

En 1938, Henry Hubert Turner de l'Université d'Oklahoma (États-Unis) (153) rapporte une série de sept observations de sujets d'aspect féminin comportant une absence primitive des règles, un impubérisme, une petite taille associée à des malformations multiples dont les plus caractéristiques sont le cou palmé (ptérygium colli) et le cubitus valgus. Devant ces symptômes, Turner avait suspecté une insuffisance hypophysaire, ce qui était faux, mais l'originalité du syndrome était due, à cette époque, à l'ensemble malformatif et à l'aspect particulier de ces patientes. Les caractéristiques de cette description n'ont jamais été remises en cause, si bien qu'il est classique de parler du syndrome de Turner, encore que dans la littérature allemande, on parle aussi de syndrome d'Ullrich Turner. Il est aussi d'usage de désigner de « turnériennes » les filles atteintes de cette affection (102).

Quatre ans plus tard, en 1942, Varney et al. (132) et Albright, Smith et Fraser (8) insistent sur la constance du retard de taille dans ce syndrome et, grâce à la mise au point récente du dosage des gonadotrophines hypophysaires, ils mettent en évidence des taux élevés de ces gonadotrophines dans les urines des patientes affectées du syndrome. Cela leur permet d'affirmer que l'hypophyse n'est pas en cause dans l'origine du syndrome et qu'il s'agit d'un stigmate biologique d'atteinte

ovarienne primitive. En 1944, l'anomalie ovarienne est établie par Wilkins et Fleischmann (164). L'élucidation des mécanismes de la différenciation sexuelle, notamment par les travaux expérimentaux de Jost en 1947 (91), puis de Wilkins, en 1955 permet de progresser dans la connaissance de ce curieux syndrome. (45)

En 1954, Polani rapporte l'absence habituelle de la chromatine nucléaire (corpuscule de Barr) dans les cellules de la muqueuse jugale des patientes atteintes de syndrome de Turner. À l'époque, on conclut de façon un peu hâtive que les turnériennes sont génétiquement mâles (174).

En 1956, la découverte de Tjio et Levan (150) du caryotype humain à 46 chromosomes, permet à Ford, Jones, Polani, de Almeida et Briggs du Guy's Hospital de Londres de montrer, les premiers en 1959, que les sujets atteints d'un syndrome de Turner n'ont que 45 chromosomes. Il manque un X et la formule chromosomique sera appelée 45, X0 (62). Par la suite, l'analyse du caryotype permet de détecter la même anomalie chez l'une des patientes survivantes d'Ulrich, puis de découvrir la présence de mosaïques variées comportant parfois un chromosome Y, et enfin de montrer que l'absence d'une partie du chromosome X pouvait aussi être responsable du syndrome. (117)

Au cours de consensus de Chicago 2005, le syndrome de Turnerwaqws a été considéré comme un désordre de développement sexuel dont la nomenclature a été changé vers DSD (45,XO) DSD . (127)



Fig(1) : Henri Turner et Otto Ulrich (103)

2-ÉPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie peut offrir une vue plus large et plus impartiale en permettant de générer de nouvelles hypothèses, qui peuvent ensuite être pleinement évaluées dans des études cliniques. (149)

L'épidémiologie du syndrome de Turner est largement inconnue.

IL est considéré comme une affection génétique rare. (15)

A la naissance, la prévalence du ST est de 1/2500 nouveau-nés de sexe féminin. Durant la grossesse, la quasi-totalité des embryons atteints de ST est éliminée in utero et représente 10 à 20% des avortements spontanés précoces. (128)

La prévalence de cette anomalie caryotypique serait bien plus importante au stade embryonnaire puisque 99 % des fœtus 45, XO ne survivraient pas au-delà de 28 SA. (169)

Une étude de cohorte danoise reprenant tous les cas de Turner enregistrés entre 1970 et 2001, en utilisant le registre national danois de cytogénétique, a établi que la prévalence avait augmenté régulièrement, en raison, selon les auteurs, d'une meilleure vigilance diagnostique, de l'amélioration du registre et d'une légère diminution de la mortalité, sans qu'il n'y ait d'augmentation de l'incidence annuelle. Dans cette cohorte, 15 % des diagnostics ont été faits avant 1 an, 33 % durant l'adolescence et 38.5 % à l'âge adulte, avec un âge médian au diagnostic de 15,1 ans (144).

D'après l'étude de Stockholm et al portant sur 781 patientes, l'incidence moyenne serait de 8,5 par million, et l'incidence cumulée de 40 syndromes de Turner pour 100 000 femmes au maximum (11). On observe une diminution de la prévalence ces dernières années par rapport aux années 1970. Une des explications possibles serait l'amélioration du diagnostic anténatal et l'interruption d'un certain nombre de ces grossesses, estimé de 66% à 79% des cas détectés en anténatal selon certaines études (11,12). Ce chiffre a cependant tendance à diminuer avec l'apport d'informations et d'explications sur le syndrome.

Entre 1970 et 1993, Gravholt et al. ont retrouvé au Danemark une prévalence de 32/100 000 chez les nouveau-nés féminins. Chez les fœtus dépistés par amniocentèse, la prévalence était de 176/100 000 et lors du dépistage par ponction de villosités choriales, la prévalence retrouvée était de 392/100 000 (13). Avec l'amélioration des méthodes diagnostiques, la prévalence chez les

nouveau-nés féminins a augmenté, puisqu'elle atteint 40/100 000, dix ans plus tard. Toutefois, sur 13 enfants diagnostiqués en prénatal et ayant eu un caryotype à la naissance, 8 ne présentaient pas le syndrome et étaient parfaitement sains, donnant une valeur prédictive positive de l'amniocentèse très variable, allant de 21 à 67%. (128)

Le dernier rapport de l'Agence de la Biomédecine en France, datant de 2010, compte 55568 caryotypes prénataux réalisés, parmi lesquels 4584 anomalies revenant en faveur du syndrome de Turner (8.2%). (83)

La prévalence pré natal est plus importante que la prévalence post natale. (122)

La biopsie trophoblastique à la 10^{ème} semaine de grossesse découvre des chiffres très élevés, 392 pour 100000 comparativement à une prévalence de 176 pour 100000 découvertes lors d'amniocentèse 16^{ème} SA, sur ces chiffres il n'y a que 31% des grossesses qui arrivent à terme, d'où la grande mortalité de ce syndrome dont le pic se situe à la 13^{ème} SA. (175)

Le diagnostic prénatal n'est pas toujours fiable surtout pour les cas mosaïques ; et c'est encore plus compliqué dans le cas des jumeaux. (64)

Les études concernant l'âge maternel sont controversées, pour certains auteurs l'âge maternel avancé est un facteur de risque, par d'autre le plus jeune âge est plus incriminé dans la conception des turnérienne. (89)

Cependant, il n'y a aucune mention concernant l'influence de l'âge paternel, bien que certaines études aient montré que la qualité du sperme serait un facteur de risque pour les sujets âgés. (89) (105)

En Algérie, il est difficile d'estimer précisément le nombre de personnes atteintes du syndrome de Turner en raison du manque de données nationales sur cette affection. (28)

3-PHYSIOPATHOLOGIE

Les cellules du corps humain contiennent, dans leur noyau, 23 paires de chromosomes, portant les gènes. Ce bagage génétique provient de la mère (23 chromosomes) et du père (23 chromosomes). La 23^e paire est différente selon le sexe : les femmes héritent d'un chromosome X de chaque parent ; tandis que les hommes héritent d'un chromosome Y provenant de leur père et d'un chromosome X venant de leur mère. Les femmes sont donc XX et les hommes XY.⁽¹¹⁴⁾

3-1-Structure du chromosome X

Le chromosome contient plus de 153 millions de paires de bases, les syntones d'ADN. Chez les femmes, le chromosome X (**Fig (2)**) représente presque 5% de tout l'ADN et chez les hommes, qui ont seulement un chromosome X, il représente environ 2,5% de tout l'ADN. (100)

Les hommes héritent du chromosome X qu'ils ont de leur mère et du chromosome Y de leur père, alors que les femmes héritent d'un chromosome X de la mère et de l'autre du père. Il y a vers 2000 des gènes situés sur le chromosome X et la recherche génétique est concentrée sur recenser ces gènes. (124) Ceci rivalise avec 78 gènes sur le chromosome Y hors approximativement du présent 20.000 à 25.000 dans le génome humain. Quand les gènes chromosomiques de X sont mutés, ils peuvent provoquer des conditions génétiques et ceux-ci se nomment des troubles de X-linked. Des affections génétiques qui résultent des copies absentes, complémentaires ou mal formées du chromosome X se nomment des troubles numériques.

Les exemples comprennent le syndrome de Klinefelter où un mâle a un ou plusieurs copies supplémentaires, Syndrome triple de X, où une femelle a une copie supplémentaire et syndrome de Turner où une femelle a une normale chromosome X et un manquant ou anormal. **Fig(3)**

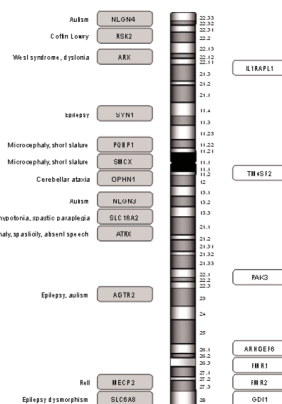
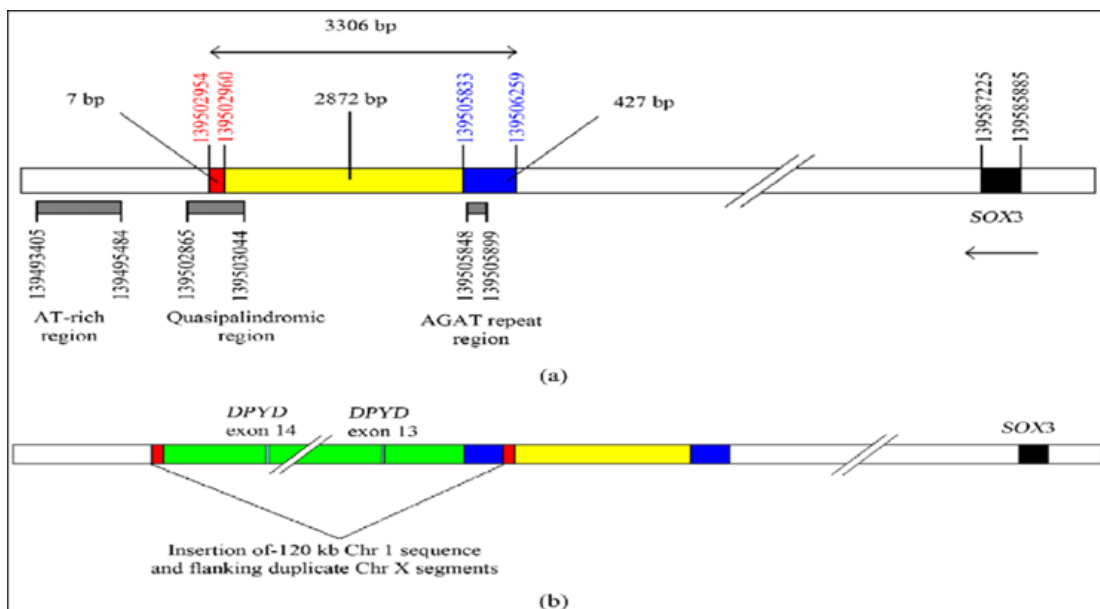


Fig (2) : La structure du chromosome X (27)

Séquence avec insertion du matériel du chromosome 1p21.3 et duplication des séquences du chromosome X. Un fragment de 427 paires de bases (X : 139, 505,833-139, 506,259) a été dupliqué, dont une copie est située immédiatement distalement par rapport au segment de chromosome 1 inséré. De même, une séquence de 7 paires de bases (X : 139, 502,954-139, 502,960) a été dupliquée, une copie étant située immédiatement à proximité du segment de chromosome 1 inséré. (107)

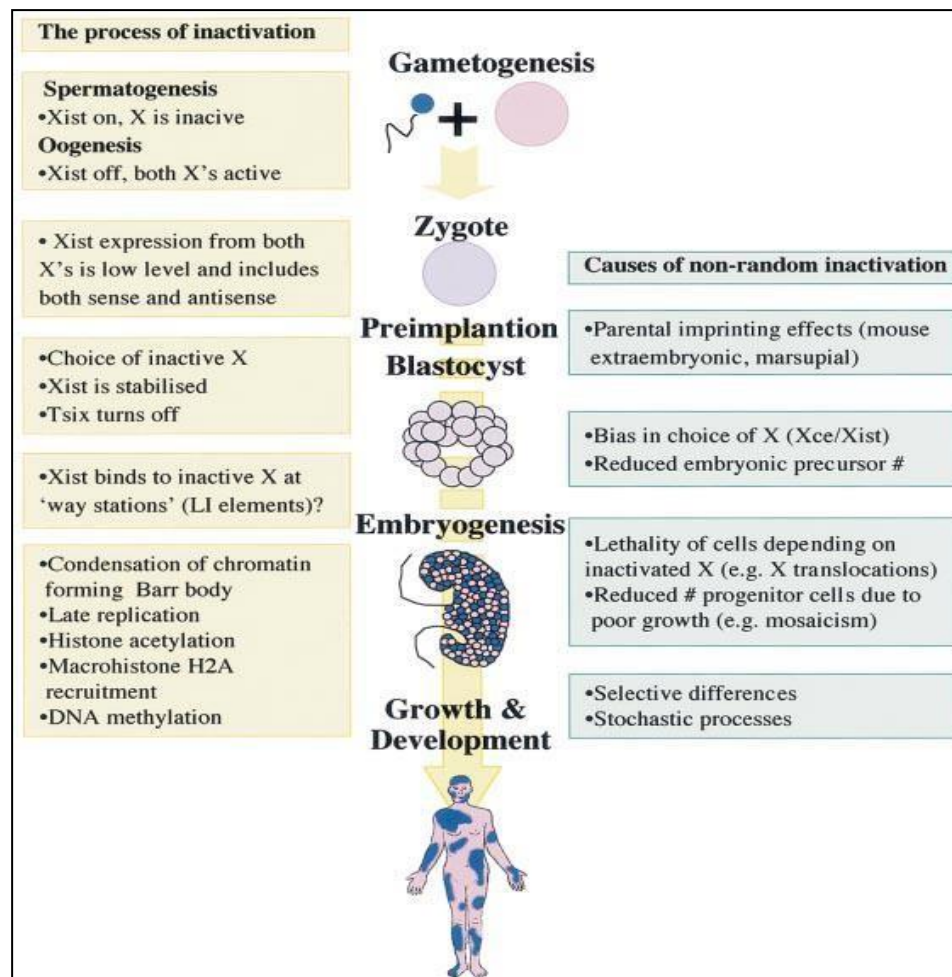


Fig(3) : Schéma de la structure du chromosome X dans la région d'intérêt. (a) Séquence normalisée d'ADN du chromosome X. (b) (107)

3-1-1-Le processus d'inactivation

Nous allons considérer le processus d'inactivation de X en termes de trois étapes potentiellement distinctes. La plupart désinformations sur la chronologie des premiers. (78)

Événements précoces de l'inactivation proviennent d'études sur des souris, et en particulier des cellules souches embryonnaires (ES) qui peuvent subir une inactivation lors de la différenciation. L'événement d'inactivation et les altérations associées qui entraînent une inactivation non aléatoire sont résumées dans **Fig(4)**. (61)



Fig(4) : Le processus d'inactivation de X et les causes associées d'inactivation non aléatoire (61)

3-1-2-Marquage

Un X reste actif par ensemble de chromosomes diploïdes, ce qui implique un ou des facteurs autosomiques limités dans une marque initiale d'activation. On pense que cela se produit au niveau du centre d'inactivation de l'X (XIC), qui comprend le gène XIST et qui est nécessaire en cis pour que l'inactivation se produise. Des délétions de 65 kbd'ADN à l'extrémité 3 du gène Xist (les lettres minuscules désignent l'homologue murin) a pour résultat que ce chromosome devient toujours inactivé (voir également **la Fig (5)**), ce qui suggère que cette région contient le site où se produit la marque d'activation (39). Cette région comprend l'origine de la transcription d'un ARN qui est " antisens " par rapport à Xist, et qui est donc appelé Tsix pour refléter l'expression " inverse " de Xist (96). L'expression de Xist est observée avant l'inactivation (92) (145) et des études récentes ont montré que cette expression précoce consiste en une expression instable et de faible niveau instable de tous les Xs. Tsix, qui est seulement exprimée uniquement avant l'inactivation, est apparemment un régulateur critique de cette expression précoce et du choix ultérieur du chromosome à inactiver (46) (97).

Le fait de ne pas maintenir un X actif serait vraisemblablement un événement létal, tout comme le fait de garder un X actif vraisemblablement un événement létal, tout comme le fait de garder les deux X actifs constitutionnellement. Cependant, deux X actifs peuvent être observés si la duplication de l'X actif se produit après le moment du marquage. Cela a été observé dans de nombreuses cellules néoplasiques (par exemple et très occasionnellement après des réarrangements dans des cellules somatiques. (113) (166)

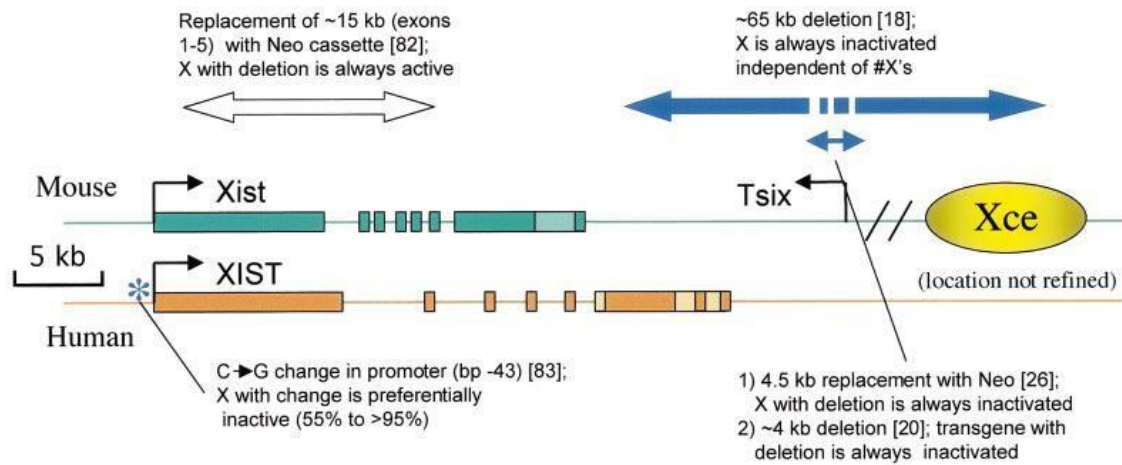
3-1-3-L'inactivation : vue expérimentale

Des expériences transgéniques chez la souris ont démontré que Xist est à la fois nécessaire et suffisant pour l'inactivation (165). Alors que l'expression de Xist peut induire une inactivation dans les cellules embryonnaires, l'expression dans les cellules somatiques n'est pas en mesure d'induire une inactivation (38), ce qui montre que le processus d'inactivation est limité par le développement restreint au niveau du développement. Les transgènes et les translocations X autosome ont montré que la propagation de l'ARN Xist et l'inactivation qui en découle n'est pas aussi efficace dans le matériel autosomal, ce qui a amené Lyon à proposer une "hypothèse de répétition" selon laquelle les éléments répétitifs L1 agissent comme des "stations de passage". (102)

L'analyse d'une séquence provenant de l'X humain cette proposition (12), bien que la localisation en bandes de la localisation de Xist de souris suggère une association préférentielle avec les régions G-light (49), qui sont généralement pauvres en L1. Des expériences transgéniques ont montré que XIST humain peut fonctionner dans cellules de souris (83) (112) ; cependant, le XIST humain n'est pas localisé sur le X inactif humain dans les hybrides, suggérant que l'ARN interagit avec des protéines spécifiques de l'espèce pour établir sa localisation spécifique de l'espèce pour établir la localisation. (77) (38)

L'identification des éléments d'ADN et des partenaires protéiques impliqués dans l'action cis de XIST permettra non seulement de répondre à de nombreuses questions sur le processus d'inactivation mais est susceptible de conduire à une meilleure compréhension de la structure et de la fonction de la chromatine en général. L'échec de la "propagation" du signal d'inactivation dans une région de gènes pourrait expliquer la présence de gènes dans la région de la chromatine de gènes pourrait expliquer les gènes qui "échappent" à l'inactivation.

Alors que certains gènes exprimés à partir du X inactif semblent être regroupés (par exemple, la région pseudoautosomale ou Xp proximal (114), il est également clair que ces gènes sont intercalés entre les gènes de l'X inactif également clair que de tels gènes sont intercalés avec des gènes soumis à l'inactivation à la fois sur le X inactif et sur le Xp proximal.(150)



Fig(5) : Schéma des gènes XIST de la souris et de l'homme présentant des mutations dont il a été démontré qu'elles sont associées à une inactivation non aléatoire. Les mutations marquées en bleu entraînent une inactivation préférentielle de l'X avec la mutation (150)

3-2- Mécanisme physiopathologique

Le ST est lié soit à une monosomie de l'X (45,XO), soit à une anomalie du chromosome X (isochromosome, chromosome dicentrique, délétion du bras court ou du bras long, chromosome en anneau), soit à une mosaïque comportant des cellules 45,X et d'autres cellules qui peuvent être 46,XX, 46,XY ou porteuses d'un chromosome sexuel anormal. Les nouvelles techniques de cytogénétique avec hybridation in situ (FISH) permettent d'analyser davantage de cellules (100 cellules) qu'en cytogénétique conventionnelle et sont indispensables pour détecter certaines formes en mosaïque. (149)

-Le phénotype des patientes présentant un ST résulterait de l'absence d'un chromosome sexuel ou d'une haplo insuffisance de gènes échappant au mécanisme de l'inactivation de l'X (**Fig(6)**).

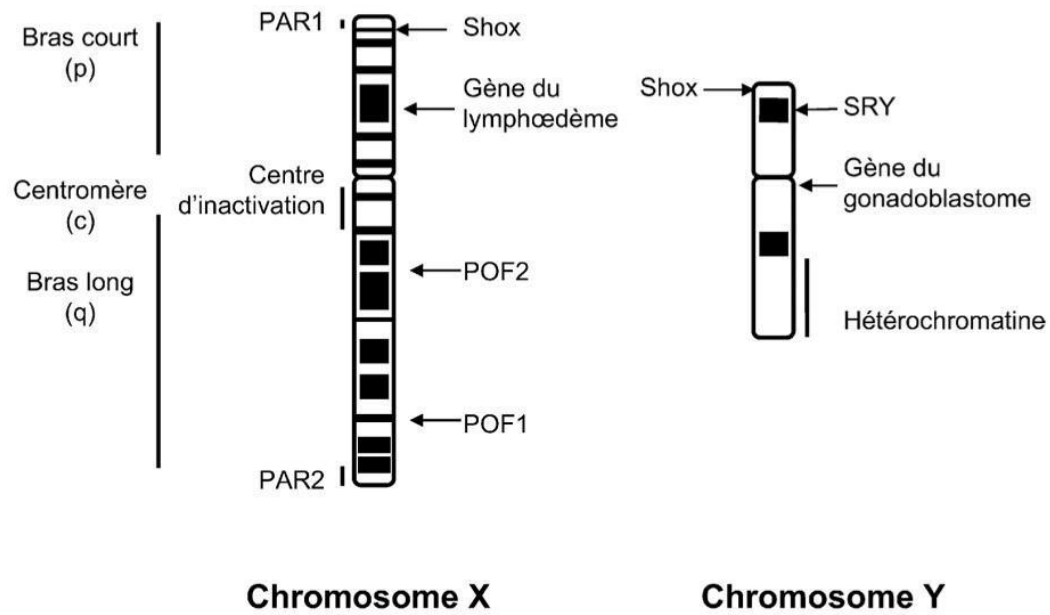
-L'analyse des différents phénotypes cliniques comparés aux variations observées en génétique et en biologie moléculaire (délétion, point de cassure) a permis de préciser des zones du chromosome X impliquées, notamment dans la taille et dans la fonction ovarienne. (153)

-La perte de la partie distale de l'X entraîne une petite taille ainsi que des anomalies squelettiques typiques du ST liées à l'haplo-insuffisance du gène SHOX situé dans la région pseudo autosomale de l'X (Xp11-22) et de l'Y (Yp11) (133). Le gène SHOX n'est probablement pas le seul gène dont l'haplo insuffisance entraîne une petite taille, l'aneuploïdie elle-même peut en être responsable. De plus, les patientes ayant une large délétion du bras long de l'X, présentent une taille réduite de 10 cm par rapport à la taille cible. (33)

-Le maintien de la fonction ovarienne est lié à l'existence de gènes situés sur le bras long du chromosome X, Xq26(POF1) et Xq13-21 (POF2). (45) D'autres gènes sont présents sur le bras court, et en cas de délétion proximale du bras court (Xp), on observe une puberté spontanée, avec possibilité de grossesse et une ménopause précoce. Seule une délétion distale du bras court est compatible avec une fonction ovarienne normale. (123)

-La délétion du gène SRY (testis-determining factor) sur le bras court du chromosome Y peut entraîner un phénotype typique de ST. Sept à 12 % des ST ont une mosaïque avec du matériel Y. Les patientes ayant une mosaïque comportant un chromosome Y sont à risque de gonadoblastome, estimé entre 7 et 30 %, et la recherche de matériel Y est conseillée dans tous les cas de monosomie de l'X (68) . La région critique pour le développement du gonadoblastome semble être localisée à proximité du centromère du chromosome Y.(61)

-Enfin, le centre de l'inactivation de l'X se situe en Xq11.2.(13)



Fig(6) : Chromosomes X et Y. PAR = régions pseudoautosomales. Le gène SHOX est commun à l’X et à l’Y. POF = primary ovarian failure. SRY = testis-determin (13)

4-DESCRIPTION CLINIQUE

Les manifestations cliniques du syndrome de Turner sont très variables d'une personne à l'autre et, Le plus souvent, celles listées ci-dessous ne se trouvent pas toutes chez une même personne. En effet, la liste des manifestations possibles ne doit pas faire oublier que, dans bon nombre de cas, une petite taille dans l'enfance et une infertilité à l'âge adulte vont être les seules marques du syndrome. (139) **Fig(7)**



Fig(7) : Fillette turnérienne de petite taille avec des signes dysmorphiques
(Z A I M E 2 0 2 3)

4-1-Le retard de croissance (retard statural)

La petite taille est présente dans 98% des cas. Elle est manifeste et, pourtant, le diagnostic reste tardif.(101)

Le retard de croissance est l'une des manifestations les plus fréquemment rencontrées dans ce syndrome. Il est présent dès la vie fœtale dans la moitié des cas avec un retard de croissance intra-utérin (RCIU).

Le retard statural s'installe tôt dans l'enfance (cassure de la courbe de croissance dès la 2^{ème} année), s'aggrave après l'âge de 9 ans du fait de l'absence de pic pubertaire et est responsable d'une taille adulte de l'ordre de 145 cm soit 20 cm de moins que la moyenne (en dehors de tout traitement par l'hormone de croissance)(Fig(8) (101).

Il faut suspecter un ST pendant l'enfance devant toute fille dont la taille ne correspond pas à la taille familiale et rechercher systématiquement des <<petits signes devant tout retard statural en utilisant la technique de Lyon ou taille projetée sur une courbe de référence. (Fig (9) (101)



Fig(8) :La taille moyenne d'une femme atteinte du ST (148)

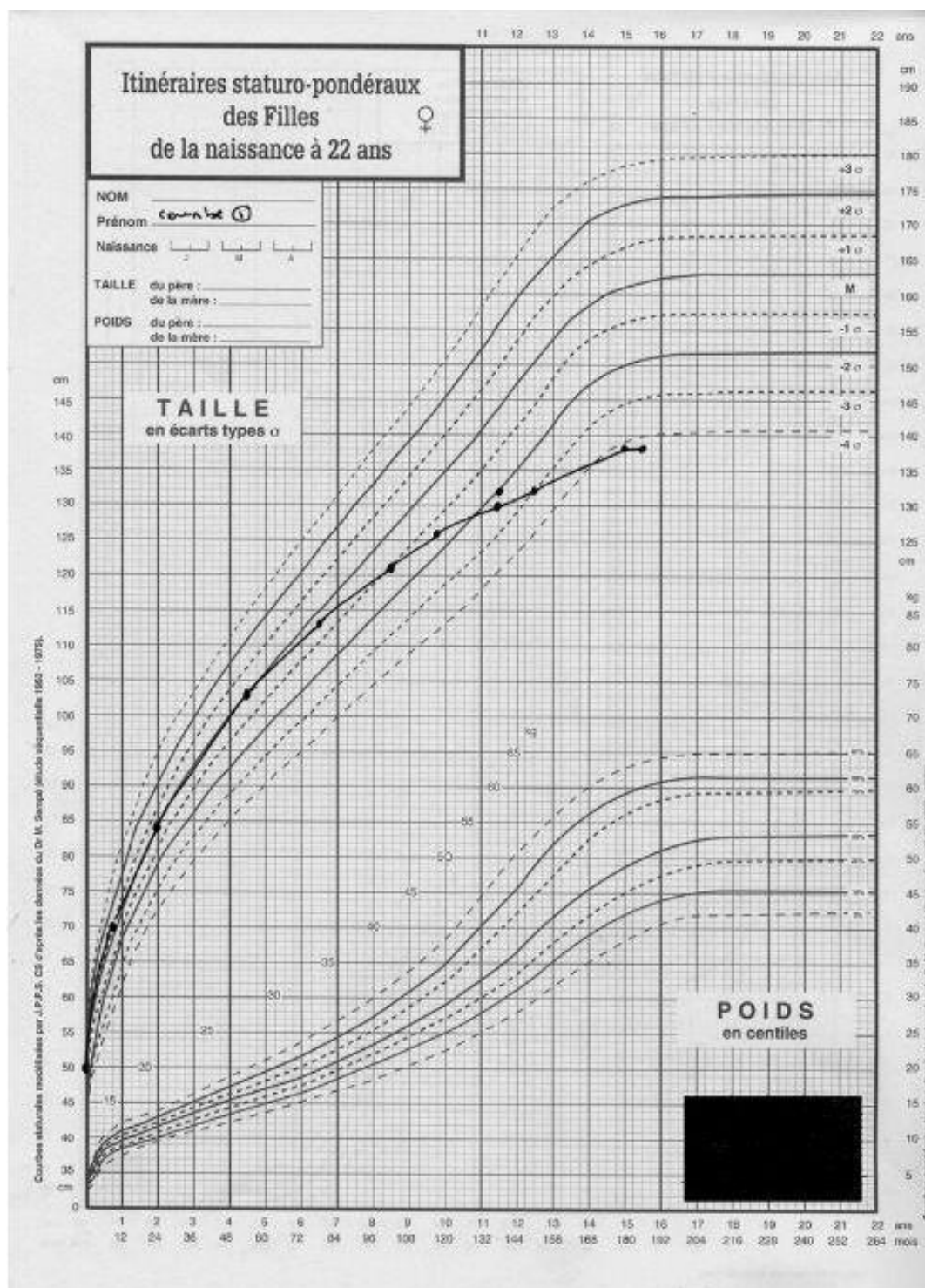


Fig (9) : La courbe de croissance de SEMPE ET PEDRON (43)

4-2-Dysgénésie gonadique (l'insuffisance ovarienne)

Chez un fœtus à caryotype normal, le nombre de cellules germinales est d'environ sept millions au cinquième mois de gestation, puis ce nombre diminue progressivement jusqu'à la ménopause, à la naissance, seulement 50% des cellules persistent. (89) Dans le ST, les ovaires se développent normalement jusqu'au troisième mois de gestation. Ensuite, probablement en l'absence de certains gènes de maintenance ovarienne, une apoptose prématurée débute, les ovaires ont un nombre réduit de follicules primordiaux et le stroma ovarien devient fibreux. Les organes génitaux internes et externes sont normaux de type féminin. En revanche, en cas de présence d'un chromosome Y, une malformation génitale peut être observée. (Fig(10))

L'insuffisance ovarienne s'installe durant les premiers mois de vie en cas de monosomie de l'X, plus tardivement en cas de mosaïque ou d'anomalie de l'X. Dans seulement 5% des monosomies de l'X et 10 à 50% en cas d'X anormal, les patientes manifestent les premiers signes d'une puberté spontanée. En revanche, 40 à 75% des patientes avec une mosaïque (45, X/46, XX) ont une puberté spontanée. (132)

Par la suite, peu de femmes avec ST maintiennent une fonction ovarienne suffisante pour être fertiles. Une grossesse spontanée survient essentiellement chez des femmes porteuses d'une mosaïque ou une délétion distale de l'X. (46)

L'avortement spontané est alors fréquent et il existe un risque d'environ 37% d'anomalie chromosomique (trisomie 21 et ST) et de malformations congénitales. (81)

Dans le cas de ST avec un caryotype 45, X / 46, XY, la proportion de cellules XY ne serait pas suffisante pour conférer les caractères masculins. En revanche, il est estimé que les filles possédant du matériel chromosomique Y ont, selon les études, entre 7 et 30% de risque de développer un gonadoblastome. C'est une tumeur bénigne de l'ovaire qui est due au gène GBY situé à proximité du centromère du chromosome Y. Cette tumeur aurait un risque d'apparition qui augmenterait avec l'âge et deviendrait maligne dans 60% des cas. Par conséquent, une ovariectomie est proposée à ces patientes. Si l'opération n'est pas acceptée, une surveillance échographique régulière doit être effectuée. (67)



SCOLIOSE



MICROGNATHIE



INSERTION BASSE DES CHEVEUX



HYPERTELORISME



INSERTION BASSE DES OREILLES



BRACHYMETACARPIE

Fig(10): Photos montrant quelques traits phénotypiques caractéristiques observés dans le syndrome de Turner (ZAIMÉ 2023)

4-3-Syndrome dysmorphique

Les manifestations somatiques sont présentes dès la naissance et s'accroissent avec l'âge. Très rarement elles sont réunies chez la même personne. (107)

4-3-1 Anomalies cervico-faciales

Elle est parfois absente, le syndrome de Turner se résumant ainsi à un simple retard statural ; l'obstruction des canaux lymphatiques fœtaux et la dysplasie osseuse probablement responsables de cette dysmorphie :

De multiples anomalies cervico-faciales ont été décrites dans le syndrome de Turner parmi lesquelles le cou court avec dans un quart des cas environ, un pterygium colli (**Fig (11)**) dû à une hyperlaxité cutanée des faces latérales du cou secondaire au lymphœdème néonatal. (53)

Un tiers des patientes ont une implantation basse des cheveux qui dessinent un trident au niveau de la nuque (**Fig(12)**)



Fig (11) : Une photo prise d'une patiente qui présente le pterygium colli (ZAIME 2023)



Fig(12) : Implantation basse des cheveux (ZAIME 2023)



Fig(13) : Anomalie des pavillons auriculaires (insertion basse des oreilles) (ZAIME 2023)

Les anomalies oculaires possibles comprennent une orientation en bas et en dehors des fentes palpébrales, un ptôsis, un épicanthus et un hypertélorisme. Le palais ogival, le microrétrognathisme, la lèvre bifide ou bien les fentes palatines, vélo-palatine et sous-muqueuse [131]. Les oreilles sont bas implantées (**Fig(13)**)



Fig (14) Deux patientes qui présentent un épicanthus avec des fentes anti mongoloïdes et un hypertélorisme (ZAIME 2023)



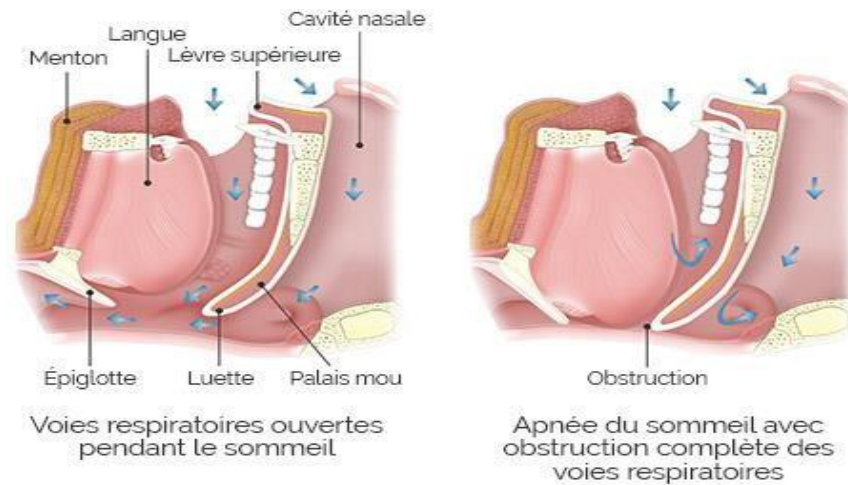
Fig (15) Association d'un strabisme et un ptosis chez une patiente (ZAIME 2023)



Fig (16) Photo prise d'une patiente qui présente une micrognathie (ZAIME 2023)

D'après BATTIN, elles se retrouvent dans environ 2/3 des cas du syndrome de Turner, mais ne lui sont pas spécifiques.

Ces anomalies maxillo-pharyngées peuvent être à l'origine d'un syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS). (**Fig (17), Fig (18)**)[130]



Fig(17) : Schéma montrant l'apnée du sommeil ou bien le(SAHOS) (14)

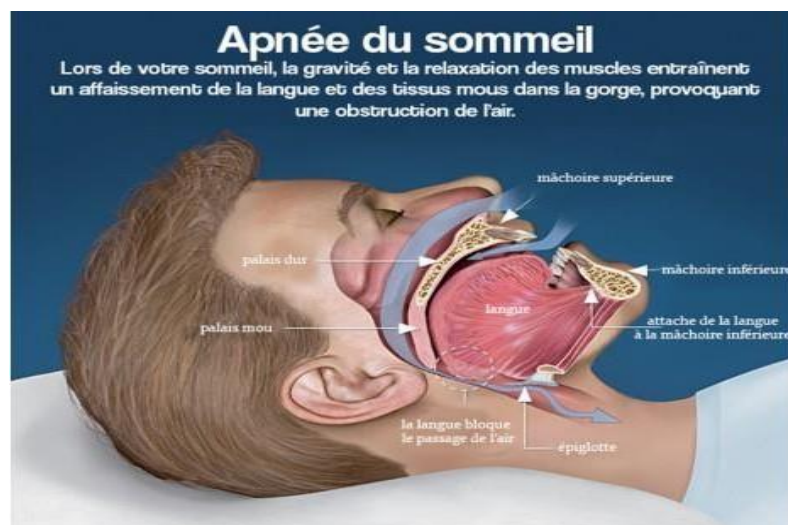


Fig (18): Syndrome d'apnées-hypopnée obstructive du sommeil (23)

Ce sont des arrêts respiratoires (apnées) ou des diminutions importantes de la ventilation (hypopnées) répétés au cours du sommeil (jusqu'à 100 fois par heure), malgré un effort musculaire. Ces phénomènes sont dus à une obstruction totale ou partielle des voies aériennes supérieures. En effet, le pharynx possède peu de structures osseuses. Ainsi l'ouverture des voies aériennes supérieures se fait grâce à la contraction des muscles dilatateurs du pharynx.

Cependant, ces muscles perdent leur tonus au cours du sommeil, et certaines configurations anatomiques vont favoriser l'obstruction au niveau pharyngé. Par conséquent, la pression partielle en oxygène (PaO_2) va diminuer contrairement à la pression partielle en dioxyde de carbone (PaCO_2) qui va augmenter. Ainsi, la patiente va se réveiller pendant un très court instant afin de contracter les muscles dilatateurs du pharynx et rétablir une bonne circulation de l'air.

Ces micro-réveils réguliers déstructurent le sommeil avec une très forte diminution voire une absence du sommeil profond. Cela va se traduire par des somnolences diurnes, une baisse de la concentration, une inattention, des troubles de la mémoire, ainsi qu'une augmentation du temps de réaction. Outre la fatigue, le SAHOS a également un effet délétère sur le système cardiovasculaire par l'intermédiaire des variations des PaO_2 , PaCO_2 et de l'activation du système sympathique mais aussi par voie mécanique. En effet, les efforts des muscles respiratoires vont conduire à une diminution de la pression au sein de la cage thoracique. Suite à cela, la précharge et la post charge du ventricule gauche augmentent. L'augmentation de la vasoconstriction par la stimulation sympathique et de la précharge cardiaque aboutissent à une élévation cyclique de la pression artérielle. On suppose que ces élévations régulières diminuent la sensibilité des capteurs de la pression artérielle (barorécepteurs) ce qui expliquerait le risque accru d'hypertension artérielle (HTA) permanente chez les patientes atteintes de SAHOS. D'autres hypothèses ont été émises, comme l'augmentation du tonus sympathique associée à une diminution du tonus parasympathique qui persisterait au cours de la journée ou bien la libération d'une hormone vasoconstrictrice, l'endorphine. Il a été également rapporté que le SAHOS augmente le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), de mortalité après un AVC, d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque. Enfin, il a été démontré que le SAHOS augmente le risque d'intolérance au glucose et de résistance à l'insuline (84).

Des signes buccaux ont également été signalés chez les patientes turnériennes avec notamment une fréquence faible des caries dentaires supposée être la conséquence de la carence en œstrogènes.(130)

De plus, une étude a montré que les patientes turnériennes présentent une voix plus aiguë que les femmes non atteintes par ce syndrome. Ce phénomène est observé chez les femmes présentant une monosomie 45, X0 et une isochromie 46, Xi(Xq) quel que soit l'âge. (119) En revanche, chez les femmes ayant une forme mosaïque ou une anomalie structurelle de l'X, ce phénomène est présent seulement chez les plus jeunes. Il a également été rapporté que les femmes ayant une

monosomie ou isochromosomie avaient une voix plus aiguë et auraient 3 à 4 fois plus de problèmes d'articulation et de voix que les femmes ayant une forme mosaïque ou une anomalie structurale de l'X. Ont notamment été signalés une fatigue vocale, un enrouement, une voix cassée, des difficultés à contrôler la voix.(122) Cela pourrait être dû à un larynx plus petit, des cordes vocales plus courtes et un mauvais développement des muscles oropharyngés en raison de l'implication du gène SHOX dans le développement des arcs pharyngés(**Fig(19)**). Un lien avec une perte d'audition et un micrognathisme ont été également évoqués, contrairement au palais ogival qui ne serait pas mis en cause.(64)



Fig(19) : Composition d'un arc pharyngé(64)

4-4-L'ostéoporose

Une prévalence accrue des fractures a été relevée dans un certain nombre d'études au cours du syndrome de Turner (ST).(44) (72)

Pathologie causée par une monosomie totale ou partielle du chromosome X. Cette prévalence peut être due à des facteurs indirects, tels que le défaut d'audition (76). Cependant, Le ST comporte aussi une ostéoporose qui a pu être rapportée chez deux tiers Des femmes atteintes. Aumoins deux caractéristiques liées au ST peuvent Contribuer directement au déficit de formation osseuse : la dysmorphogenèse Squelettique due à l'haplo-insuffisance du gène *SHOX* (*short- stature homeoboxcontaininggène*) et l'insuffisance ovarienne liée à la dysgénésie gonadique.

L'haplo-insuffisance de *SHOX* paraît responsable d'anomalies structurales du développement osseux, telles que l'anomalie de Madelung (**Fig(20)**) et la petite taille. La supplémentation en œstrogènes, de même que le traitement par hormone de Croissance (GH), devenu le standard,

sont susceptibles de modifier le statut Osseux au cours du ST. Les modifications importantes surviennent durant la Période pubertaire. Toutefois, l'intrication avec le phénotype de petite taille fait que l'interprétation des études rapportant des valeurs de densité minérale osseuse n'est pas toujours univoque. De plus, il n'existe pas de consensus définitif sur la manière de traiter les patientes en vue de l'acquisition d'une masse Osseuse optimale. [76]



Fig(20) : Déformation de Madelung (ZAIME 2023)

Une étude danoise, fondée sur un questionnaire, a été menée pour évaluer le risque de fracture dans le ST. Celle-ci a inclus 322 patientes turnériennes et 1888 témoins. Le groupe témoin a été sélectionné pour avoir un âge et une provenance géographique appariés au groupe des patientes atteintes du ST. Cette étude a conclu à une augmentation du risque de 25%, et à la survenue d'une première fracture plus précoce dans le groupe ayant un ST.(31)

Cette élévation semble être la conséquence d'une anomalie de la structure et de la minéralisation de l'os cortical (paroi externe compacte de l'os), alors que l'os trabéculaire (réseau osseux interne alvéolé contenant la moelle) paraît normal. Cette altération de la formation osseuse est expliquée par l'atteinte du gène SHOX vu précédemment, mais également par l'insuffisance en œstrogènes. (180)

4-5-Les comorbidités associées

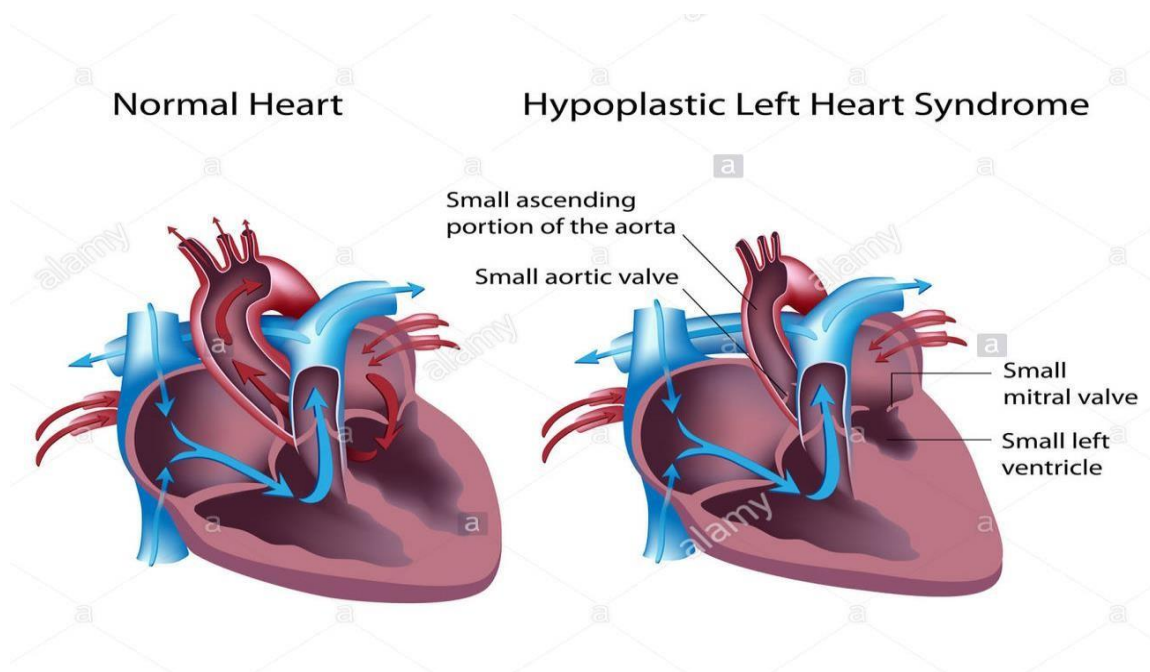
4-5-1-Les anomalies cardiovasculaires

4-5-1-1-Les cardiopathies congénitales

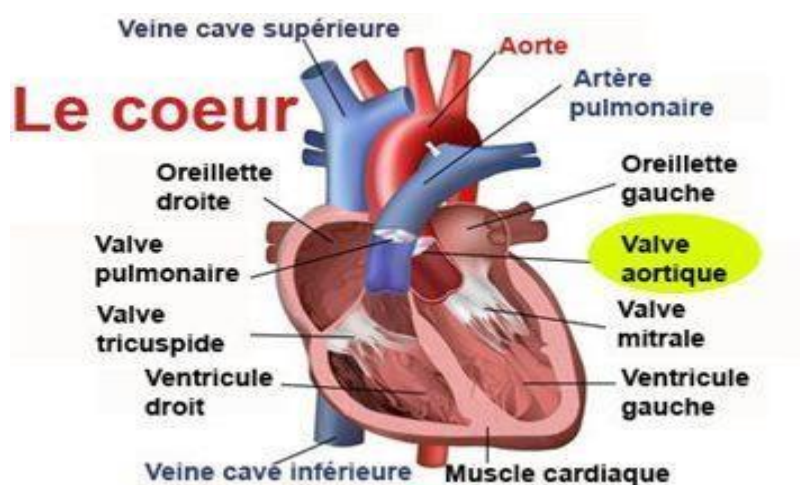
Des anomalies cardiaques congénitales sont décrites chez environ 30 % des Patientes avec syndrome de Turner (65) (85). Elles sont plus fréquentes dans les Séries où le bilan cardiologique associe à l'échocardiographie une imagerie par Résonance magnétique (IRM) .(85) (125)

L'incidence est plus élevée en cas de monosomies 45X, plus rare (20 %) en cas de mosaïque ou d'anomalie structurale du X. (114)

Certaines cardiopathies, en particulier les plus sévères (hypoplasie du Cœur gauche) (**Fig (21)**), peuvent être détectées en anténatal. Une asymétrie ventriculaire au 2^{ème} trimestre de grossesse peut précéder le développement postnatal d'un obstacle du cœur gauche, en particulier d'une coarctation aortique (**Fig (22)**). Une anomalie cardiaque fœtale peut donc conduire au diagnostic du syndrome.(142)



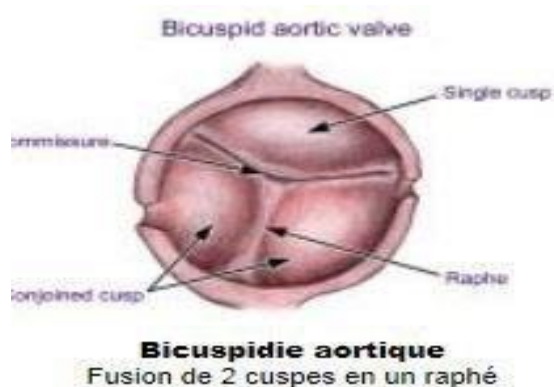
Fig(21) : Schéma de l'hypoplasie du cœur gauche (142)



Fig(22) : Coarctation de l'aorte(142)

Les cardiopathies sont essentiellement des obstacles du cœur gauche dont les Plus fréquents sont la bicuspidie aortique (16 %) (**Fig(23))** et la coarctation aortique (11 %).

Egalement retrouves : des dysplasies valvulaires aortiques sans bicuspidie, des anomalies des retours veineux pulmonaires partiels, des retours veineux systémiques (Persistance de la veine cave supérieure gauche), des anomalies mitrales (Ballonnisation, << parachute >>) (22)



Fig(23) : Bicuspidie aortique(22)

4-5-1-2-Les anomalies de l'électrocardiogramme :

Des anomalies électrocardiographiques de type troubles de conduction ou de la repolarisation ont été décrites et sont rapportées à une dysfonction neurovégétative. Un allongement de l'espace QT, en général modère, a été rapporté dès l'âge pédiatrique. L'attitude pratique en cas de QT long sera celle préconisée Dans la population générale. (19)

4-5-1-3-L'hypertension artérielle :

Le risque d'HTA est augmenté dans le ST, et cela dès l'adolescence. (79). En effet, sa fréquence est 3 fois plus importante que dans la population générale et touche environ 50% des patientes adultes. (149) (79)

L'HTA concerne 25 % des filles avec syndrome de Turner et un pourcentage plus élevée d'adultes : 40 à 60 %. Elle est le plus souvent essentielle, mais une anomalie rénale ou cardiologique présente dans 20 % des cas doit être éliminée. Elle affecte principalement la pression systolique qui ne chute pas durant la nuit. Son mécanisme n'est pas clairement élucidé :hyper-reninémie, vasculopathie, dysfonction neurovégétative. (121)

En cas d'HTA confirmée, Un traitement antihypertenseur aura pour objectif une normalisation stricte des Chiffres tensionnels. Les bêtabloquants et les IEC seront privilégiés.

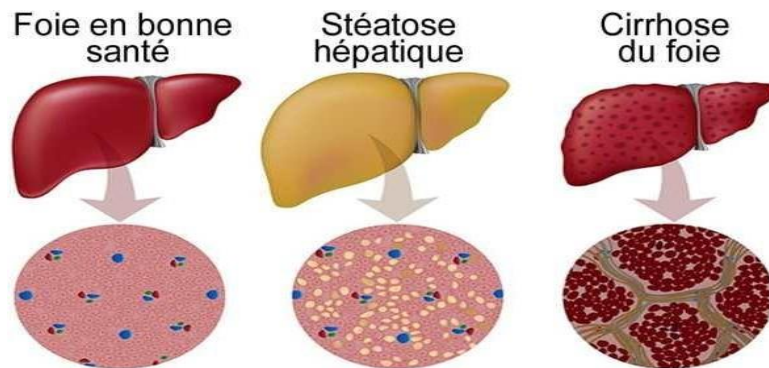
4-5-2-Les anomalies hépatiques

La prévalence des anomalies des tests hépatiques dans le syndrome de Turner, comme l'élévation des aminotransférases, du gamma glutamyl transférase ou des phosphatases alcalines.(138)

Il a été observé une concentration sanguine anormale en enzymes hépatiques tels que l'ASAT, l'ALAT, la GGT, et la PAL chez 20 à 80% des patientes en fonction de l'âge. La valeur étant d'autant plus élevée que l'âge est avancé. La perturbation du bilan hépatique a plusieurs causes possibles. (138)

4-5-2-1. La stéatose hépatique :

La plus fréquente est la Stéatose Hépatique Non alcoolique (NASH). C'est une accumulation de lipides dans le foie qui peut conduire à une inflammation (stéatohépatite) (**Fig(22)**). Si cet état inflammatoire existe, il peut aboutir à un épaissement du tissu hépatique qui devient fibreux. On parlera ainsi de stéatofibrose dont le stade suivant peut être la cirrhose.(10)



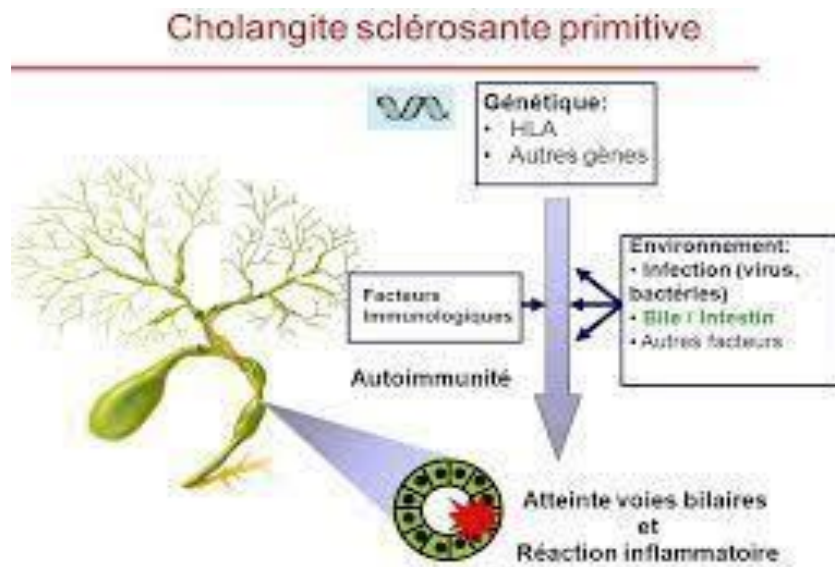
Fig(24) :Stéatose hépatique (10)

La stéatose hépatique serait corrélée à une quantité élevée de cholestérol total, de triglycérides et d'apolipoprotéines a et b, à un poids corporel et un IMC (Indice de Masse Corporelle) important. Ainsi, il semblerait que l'origine de ce symptôme soit un syndrome métabolique avec une perturbation de la sécrétion d'insuline, un diabète, ainsi qu'un IMC supérieur à 25 kg/m² fréquemment rencontrés dans le ST. (110)

4-5-2-2-Atteinte des voies biliaires :

Il a été recensé chez les patientes atteintes du ST des anomalies au niveau des voies biliaires, notamment des cholangites sclérosantes (**Fig(25)**) correspondant à une fibrose non-inflammatoire, concentrique, des canalicules biliaires intra hépatiques. Celle-ci serait due à un défaut de la perfusion sanguine. Une diminution voire une absence des canaux biliaires a aussi été observée. (138)

Ces deux pathologies peuvent aboutir à une cholestase. De plus, elles seraient liées à des phénomènes d'auto-immunité accrus au cours du ST. (182)

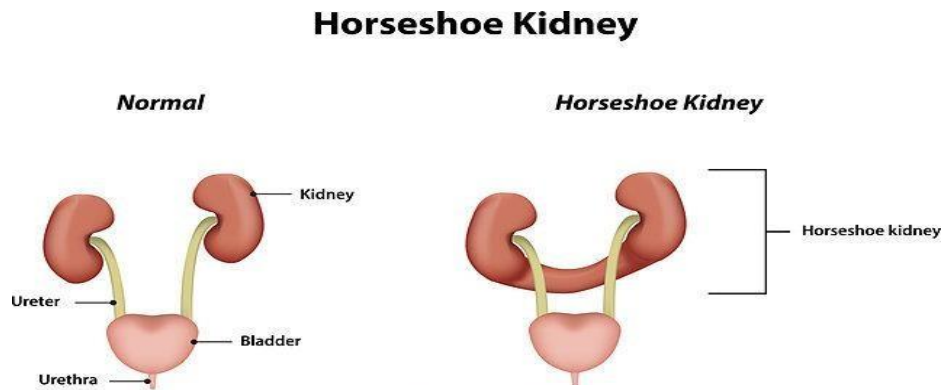


Fig(25) : Cholangite sclérosante(138)

4-5-3-Les anomalies rénales

Le ST augmente le risque de malformation rénale. En effet, environ 30% des patientes ont une anomalie rénale, soit 9 fois plus que dans la population générale. (102)

La plus fréquente est le rein en forme de fer à cheval (**Fig(26)**)(81)



Fig(26): Schéma montrant la différence entre des reins normaux et des reins de fer à cheval(81)

C'est une fusion des deux reins généralement dans leur partie inférieure. Cette malformation est asymptomatique dans 90% des cas, mais dans 10% des cas, il peut y avoir une infection du fait d'un reflux, une hématurie (sang dans les urines), des lithiases, ou des douleurs abdominales. (7)

Il peut également exister une duplication des voies excrétrices, une mauvaise rotation, ou bien une ectopie qui correspond au fait que le(s) rein(s) ne sont pas situé(s) dans les fausses lombaires. (6) Ont été aussi recensés des cas d'hydronéphrose autrement dit une dilatation des cavités pyélocalicielles dont l'origine est la présence d'un obstacle. (86)

Cependant, toutes ces anomalies n'altèrent pas la fonction rénale sauf en présence d'une uropathie grave. (21)

De plus, leur fréquence de survenue ne serait pas significativement différente selon le caryotype.(35)

4-5-4 Les anomalies digestives

4-5-4-1 Les maladies intestinales

Le ST est associé à une fréquence accrue des maladies digestives. En effet, les maladies intestinales inflammatoires (MII), comprenant la rectocolite ulcéro-hémorragique et la maladie de Crohn, se manifestent deux fois plus souvent chez les patientes turnériennes que dans la population générale. (58). Elles touchent d'avantage les patientes ayant une isochronie iXq qui représente 60% des cas de MII dans un contexte de ST. (70) Ces maladies digestives auraient une origine auto-immune. (58) En revanche, si certaines études retrouvent une augmentation de la fréquence du cancer colorectal, les MII n'en seraient pas la cause. (110) Ainsi, l'HAS recommande d'effectuer un dépistage par coloscopie à partir de l'âge de 45 ans, et de la refaire tous les 5 ans en l'absence d'anomalie. (145) Quant à la maladie cœliaque, elle est présente chez 6,4% des patientes. (150) C'est une pathologie intestinale inflammatoire chronique. Cette maladie est d'origine auto-immune et déclenchée par un antigène alimentaire, la gliadine du gluten. (145) Elle se manifeste par un retard de croissance encore accru par rapport aux courbes de références du ST ainsi qu'une anorexie chez 28% des patientes. Plus rarement survient une distension abdominale, des diarrhées chroniques et des vomissements. En revanche, elle est asymptomatique dans 28% des cas nécessitant ainsi un dépistage. (21)

En outre, des malformations vasculaires ont également été recensées telle que la télangiectasie intestinale qui peut être à l'origine d'hémorragies digestives.

4-5-4-2- Les difficultés de l'alimentation du nourrisson

Dans une étude comparant la fonction oro-motrice de 10 nourrissons ayant un ST avec celle de 10 nourrissons témoins, les mères des nourrissons atteints ont signalé des difficultés lors de l'alimentation. En effet, les nourrissons ont du mal à s'accrocher à la tétine ou au mamelon, avec également une faible étanchéité des lèvres entraînant un écoulement constant de lait en dehors de la bouche du bébé. Cela est dû à une hypotonie des lèvres et des joues entraînant une accumulation de nourriture entre la mâchoire et la joue. De plus, il a été constaté une succion lente et faible lors de l'alimentation. Toutes ces complications amènent les mères qui allaitent à passer à l'allaitement artificiel plus rapidement et bien que ce mode d'alimentation rassure les mamans, il n'évite pas ces problèmes. (9)

En outre, des retards de la diversification de l'alimentation ont été rapportés, notamment pour l'introduction d'aliments solides de l'ordre de 21 semaines chez les nourrissons atteints de ST contre 13 semaines pour les enfants témoins.

A cela s'ajoute des vomissements fréquents et persistants en lien avec la période du repas traduisant un dysfonctionnement gastro-œsophagien et des régurgitations nasales pouvant être la manifestation d'une anomalie vélopharyngée(Fig(27)).(9)



Fig(27) : L'insuffisance vélopharyngée chez l'enfant (ZAIME 2023)



Fig(28) Une patiente qui présente des anomalies de la dentition (ZAIME 2023)

4-5-5-Les maladies endocriniennes

4-5-5-1-Les dysthyroïdies

L'incidence des thyroïdites auto-immunes, avec ou sans hypothyroïdie, est augmentée. El Mansoury et son équipe retrouvent une hypothyroïdie chez 16 % des 91 patientes incluses (âge moyen 37 ans) et la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO) chez 43 % d'entre elles, alors que ces chiffres sont respectivement de 2 et 22 % dans la population générale.

La sensibilité et la spécificité des anticorps anti-TPO pour prédire la survenue de l'hypothyroïdie sont faibles. (12)

Il est important d'intégrer un suivi régulier de la fonction thyroïdienne au cours de la prise en charge du ST, d'autant plus que l'étude a permis de diagnostiquer une hypothyroïdie non connue chez 9% des patientes. (52) Il semblerait que le risque est d'autant plus élevé que le caryotype présente un isochromosome 46, Xi(Xq). (58) De plus, le diagnostic d'hypothyroïdie serait réalisé à un âge plus faible chez les patientes que dans la population générale. (52)

Quant à l'hyperthyroïdie, elle serait plus rare que l'hypothyroïdie puisqu'elle toucherait 3% des femmes atteintes d'un ST. (116)

4-5-5-2-Le diabète

Les études montrent une altération précoce du métabolisme glucidique associant une diminution de la sensibilité à l'insuline et un hyperinsulinisme, ceci indépendamment de l'indice de masse corporelle et des traitements par GH et œstrogènes. (14)

Le ST est associé à une augmentation du risque de diabète de type II. En effet, avec une prévalence de 25%, cette pathologie est 3 à 4 fois plus fréquente chez les femmes atteintes d'un syndrome par rapport à la population générale avec une apparition vers l'âge de 30-40 ans. (13) Cela serait dû à une diminution de la sécrétion d'insuline en réponse à une élévation de la glycémie. Deux hypothèses ont été émises pour en expliquer le mécanisme. La première est fondée sur le fait que le diabète est plus fréquent chez les femmes présentant une monosomie 45,X0 (18%) et une délétion 46, Xdel(Xp) (23%) que dans le groupe 46, Xdel(Xq) (9%). Ainsi, il a été supposé que l'haplo insuffisance des gènes de la région PAR 1 serait à l'origine de ce phénomène. (139)

La seconde est basée sur une prévalence élevée du diabète en présence d'un iso chromosome 46, Xi(Xq). La trisomie des gènes situés sur les bras q entraînerait une surexpression des facteurs de

transcription. Ce phénomène est associé à une augmentation de la concentration en IGF2 (insuline-like growth factor 2), en CRP (protéine C réactive) montrant ainsi la présence d'un état inflammatoire. De plus, il a été noté une fréquence plus élevée de la présence d'anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase) dirigés contre une enzyme présente dans l'ensemble de l'organisme mais notamment dans le pancréas qui contient les cellules β produisant l'insuline.

En revanche, concernant le diabète de type 1, si certaines études trouvent une fréquence 11 fois supérieure dans le cadre du ST par rapport à la population générale, d'autres trouvent une fréquence identique entre les deux groupes. (139)

4-6-Le profil neuropsychologique

Le ST est associé à des altérations du développement de plusieurs systèmes physiologiques incluant le cerveau. (87). Des études récentes basées sur la neuro imagerie rapportent des différences anatomiques et fonctionnelles de certaines régions du cerveau entre les turnériennes et les autres filles. ; Ces régions du cerveau jouent un rôle important dans plusieurs processus : cognitif, comportement social, état affectif de la personne. (166) Les turnériennes ont démontré avoir un profil neurocognitif différent ou l'habileté verbale serait normale en général alors qu'on note que les fonctions spatio-temporales, la fonction exécutive et la mémoire à long terme seraient altérées. (19)

Si l'intelligence est normale chez la majorité des patientes, environ 10% présentent un retard mental, dans la plupart des cas associé à un caryotype présentant un X en anneau. (53)

Dans 70% des cas, le ST se manifeste par des difficultés d'apprentissage telles que l'attention, la vision dans l'espace, la motricité fine, la coordination motrice, la perception. Ces complications sont généralement responsables d'un mauvais sens de l'orientation, de difficultés à l'apprentissage de la conduite et de l'arithmétique notamment en calcul et pour la résolution de problèmes. (51) Certaines patientes ont également rapporté des difficultés dans l'organisation, la planification et la hiérarchisation de tâches. (162) Malgré ces troubles, 33 à 35% d'entre-elles suivent des études supérieures et s'orientent le plus souvent vers le domaine médical ou l'enseignement. En revanche, une majorité aurait un poste pour lequel elle serait surqualifiée. (118)

De plus, une anxiété, un isolement, et une certaine immaturité sont fréquemment rencontrés à l'adolescence. L'infertilité ou certaines complications (notamment ORL ou cardiaques) de même que l'âge de début de la puberté sont les facteurs qui influencent le plus la qualité de vie des patientes. Une éventuelle baisse de l'estime de soi peut entraîner des difficultés relationnelles, ainsi qu'une anxiété pouvant aller jusqu'à la dépression. (81)

5-DIAGNOSTIC POSITIF

Le ST peut être suspecté à la période prénatale à partir de signes échographiques ou dès la naissance chez un nouveau-né qui présente de nombreux signes évocateurs. Cependant, c'est dans l'enfance ou l'adolescence que le diagnostic est le plus souvent posé. La petite taille de l'enfant ou l'absence de puberté ou de règles sont les principales circonstances de découverte. Cependant, il y a un risque que le ST soit méconnu chez une fille de petite taille qui ne présente aucune autre manifestation. (82)

5.1-L'anamnèse

Se pose à la mère de la patiente dont il doit se baser sur les questions suivantes :

- L'Age maternelle (de plus de 38ans)
- Notion de fausses couches
- La prise médicamenteuse
- Consanguinité
- Exposition aux irradiations
- Antécédents familiaux

5.2-Examen clinique (voir description clinique)

5-3- Examens para cliniques utilisés en diagnostic anténatal

Plusieurs investigations sont envisagées :

5.3.1.-L'échographie fœtale

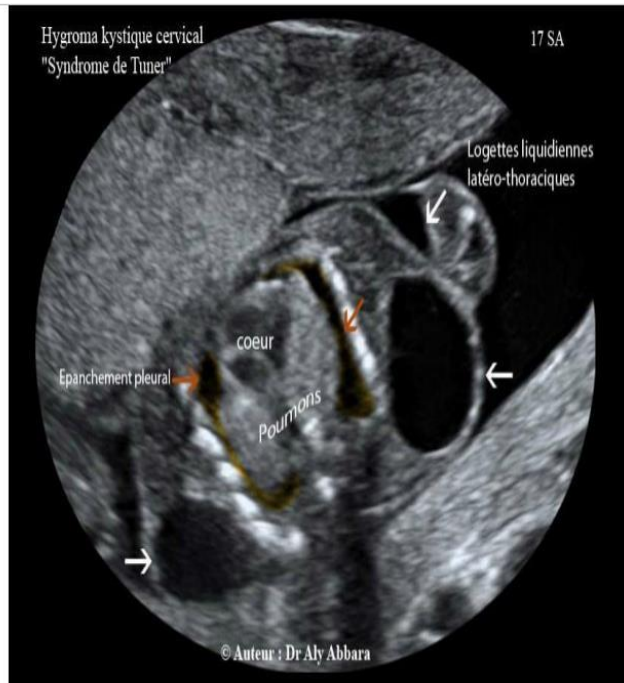
Le dépistage précoce du ST est maintenant plus facile grâce aux progrès de l'échographie fœtale qui peut être pratiquée aux 15ème -20ème semaines d'aménorrhée. De ce fait, l'association ST et hygroma colli « I » est bien décrite en littérature, il s'agit d'une structure liquidienne cloisonnée uni ou bilatérale de la région cervico-occipitale correspondant à des sacs jugulaires qui n'arrivent pas à se vider correctement dans la circulation. (15) (108)

Le pronostic vital est compromis lors de l'ouverture d'un hygroma colli. D'autres signes moins constants peuvent faire penser au diagnostic du ST, comme la diminution de la longueur des fémurs et les malformations cardiovasculaires comme l'hypoplasie de l'arc aortique.(103)

5.3.2-Amniocentèse :

Réalisée pour un âge maternel avancé ou en présence d'une anomalie des marqueurs sériques maternels (α -foeto-protéine, HCG) associés à des anomalies échographiques. (109)

L'amniocentèse permet le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par prélèvement trans-abdominal écho-guidé du liquide amniotique entre la 12^{ème} et la 17^{ème} semaine d'aménorrhée. Elle permet d'établir un caryotype sur les amniocytes. Cette méthode invasive est associée à une majoration du risque d'avortement de 0,5%. Quand elle est réalisée avant la 14^{ème} semaine elle augmente la survenue de pied bot varus équin (71). L'attitude à prendre devant une conception turnérienne concernant l'interruption de la grossesse dépend de plusieurs paramètres : psychiques, sociaux, et éthiques.



Fig(29) :Image échographique montrant une grossesse de 17SA caractérisée par la présence d'un volumineux hygroma kystique cervical associé à la présence de multiples logettes liquidiennes au niveau du tronc fœtal ; un épanchement pleural, puis d'autres signes d'anasarque foeto- placentaire (oedème sous cutané diffus, volumineux placenta) .Le caryotype fœtal indique qu'il s'agit d'une monosomie X(45,X0) ; c'est-à-dire le syndrome de Turner.(71)



Fig(30) : Hygroma à 12 SA (coupe sagittale et transversale) (107)



Fig(31) : Hygroma à 13 SA (évolution péjorative (107)



Fig(32) : Syndrome dysmorphique chez une jeune patiente (ZAIME 2023)

5.4--Diagnostic chez le nouveau-né et le nourrisson :

Le ST doit être suspecté chez le sexe féminin en présence d'un lymphœdème (œdème des mains et des pieds, il s'agit d'un œdème dur et non inflammatoire, disparaît au cours de la 2^{ème} année). On note aussi des nævi cutanés, une basse implantation des cheveux avec distension de la peau du cou siège de multiples replis horizontaux. L'excès de la peau de la nuque est souvent discret avec une simple laxité de la peau (cutis laxa), il se transforme en pterygium colli, ce dernier associé au lymphœdème définit le syndrome de BONNEVIEULRICH (**Fig(33)**) (19)



Fig(33) : Syndrome de Bonnevieulrich (19)

5.5-Diagnostic chez la petite fille et à la période pubertaire

5.5.1-Chez la petite fille

- Déficit statural (taille ≤ -2 DS ou taille ≤ -2 DS par rapport à la taille cible parentale), quelle que soit la vitesse de croissance. (172)
 - Ralentissement statural, avec ou sans phénotype clinique évocateur de ST
 - Otites à répétition
 - Antécédent de coarctation aortique .Tout retard de croissance ou petite taille sans cause évidente doit bénéficier d'un caryotype pour éliminer le ST.

5.5.2- La période pubertaire

Toute fille avec impubérisme ou aménorrhée primaire particulièrement associés à une petite taille doit être suspectée d'être turnérienne. L'impubérisme avec hypogonadisme hypergonadotrophiques, et l'aménorrhée primaire ou secondaire sont très en faveur d'un ST chez les patientes.(145)

Les premières séries d'étude rapportent 95 à 100% des cas présentant un impubérisme total. Les séries les plus récentes montrent qu'un développement pubertaire spontané se produisait dans 30% à 40% des cas. (127) (146)

Le développement pubertaire est complet dans 20-25% des cas et 16% des sujets atteindront la ménarchie. Parmi les filles Turnériennes ayant eu une puberté spontanée et une ménarchie, 50% avaient encore des cycles réguliers, en moyenne 9 ans plus tard, 20% avaient une irrégularité menstruelle. Une ménopause précoce est possible chez la majorité des adultes.

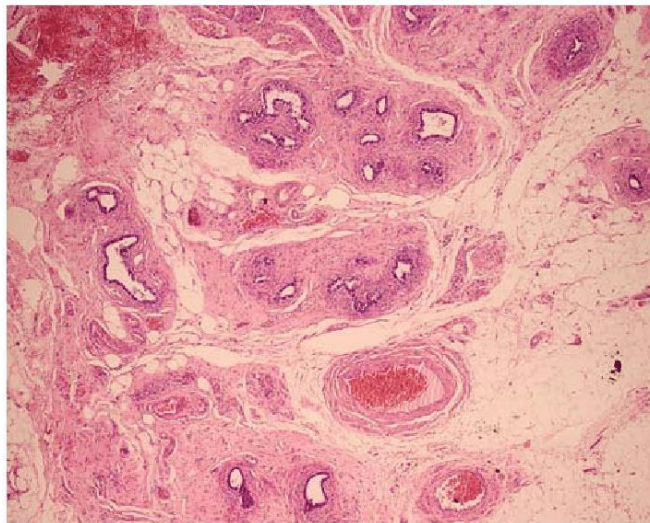
Le taux de FSH est inversement corrélé à la présence de follicules à l'adolescence, et les taux d'inhibine A et B pourraient être également des marqueurs de fonction ovarienne. Dans le cas de ST, la biologie met en évidence une insuffisance ovarienne primitive.(88)

hypergonadotrophique responsable de l'impubérisme et de l'infertilité. L'élévation des gonadotrophines et tout d'abord de la FSH est l'élément biologique le plus constant au cours de l'insuffisance ovarienne

5.6-Diagnostic chez la femme en âge de procréation (Adulte) :

Le ST est évoqué lors d'un bilan d'infertilité, ou lors de fausses couches spontanées, rarement pour aménorrhée secondaire ou ménopause précoce.

Il peut s'agir pour l'une d'un impubérisme complet avec les stigmates d'insuffisance ovarienne, la FSH est élevée, l'ovaire est une bandelette fibreuse qui ne contient plus aucun follicule (**Fig(34)**) ; pour l'autre une puberté qui se complète progressivement jusqu'à la survenue de règles, la sécrétion d'œstradiol est à des seuils normaux, l'ovaire est folliculaire et donc parfaitement fonctionnel.



Fig(34) : Une coupe histopathologique de la gonade ovarienne (66)

5.7-Examen clé de confirmation :

Repose sur « l'étude cytogénétique » ou caryotype qui sera établi : à partir d'un prélèvement de liquide amniotique (le liquide dans lequel baigne le fœtus) ou de villosités chorionales dans le cas d'un diagnostic prénatal ou de sang pour un diagnostic après la naissance. Le caryotype est une technique dans laquelle les chromosomes sont examinés après avoir été disposés par paires et classés par taille. Ceci permet de déterminer le nombre exact des chromosomes et leur structure. Dans 55 % des cas, le chromosome X manque en entier (le caryotype s'écrit 45, X). Dans 20 % des cas, il s'agit d'une mosaïque (il existe des cellules 45, X et des cellules normales 46, XX, ou encore des cellules présentant d'autres anomalies). Dans les 25 % des cas restants, les deux chromosomes X sont présents mais l'un des deux est altéré (présente une délétion ou une autre anomalie).(152) (77) (48)

5.7.1.-Cytogénétique

C'est l'étude des chromosomes et de leurs anomalies

Pour chaque patient, au moins deux hémocultures ont été réalisées, l'une selon les procédures standard et une autre à laquelle 30 µg de BrdU ont été ajoutés 6 heures avant la récolte afin d'étudier le schéma de réplication des chromosomes sexuels. Des lames de cellules des cultures standard ont été colorées par G banding, 50 cellules ont été comptées et un minimum d'une cellule pour chaque lignée cellulaire analysée par un observateur. Au moins une cellule pour chaque lignée cellulaire a été vérifiée par un deuxième observateur indépendant.

A 50 cellules supplémentaires ont été évaluées à partir des cultures BrdU, 25 par chacun des deux observateurs, dont l'un n'avait pas connaissance. (71)

Ces cellules ont été évaluées pour la présence ou l'absence d'un chromosome à réplication tardive et / ou la présence d'un chromosome structurellement anormal. Ainsi, 100 cellules, 50 avec bande G et 50 avec bande R par BrdU, ont été examinées pour chaque patient. (62)

La présence de deux ou plusieurs cellules de la même constitution dans les 100 cellules était considérée comme représentant une lignée cellulaire. Si une seule inhabituelle était observée, aucune tentative n'a été faite pour plus de 100 cellules et elle n'a pas été prise en considération dans la compilation du caryotype final. (54)

C-banding, utilisant des techniques standard, a été effectué sur la grande majorité des patients qui avaient un isochromosome afin de déterminer s'il était mono- ou dicentrique.

On distingue deux types d'anomalies chromosomiques dans le ST :

- Les anomalies de nombre

-Les anomalies de structure

Nous avons adopté la classification admise par la plupart des auteurs

5.7.1.1-Les anomalies de nombre

✓ La monosomie X homogène (caryotype 45, X ou haplo X)

Toutes les cellules examinées ne comportent que 45 chromosomes, dont 22 paires autosomiques et un seul chromosome X, c'est le caryotype classique du ST pur. Cette forme est plus fréquente : 50% à 60% des cas. La monosomie X décrite la première fois par FORD en 1959, résulte de la perte d'un chromosome X par la non disjonction des gonosomes à la méiose. Il s'agit le plus souvent de la perte du chromosome d'origine maternelle. C'est la seule monosomie viable, la monosomie Y étant létale. On estime que 1% des monosomies sont viables, le reste étant éliminé avant la 28ème semaine d'aménorrhée.

✓ Les formes en mosaïque :

Les mosaïques comportent 2 à 3 populations différentes, elles résultent de la non jonction post-zygotique, on trouve à côté des cellules normales 46, XX des cellules 45X ou 47XXX. La mosaïque la plus fréquente est 45X/46XX avec une fréquence de 36% ; les proportions respectives des deux clones détermineraient en principe un phénotype intermédiaire entre la turnérienne et la fille normale. (109)

5.7.1.2-Les anomalies de structure :

Peuvent porter sur les chromosomes sexuels X et Y

- Chromosomes X : on distingue :

- ✓ L'iso chromosome de l' X : Il s'agit d'un chromosome comprenant deux fois le même bras soit le bras court ou le bras long avec absence de l'autre bras.
- ✓ Délétion du chromosome X : Elle correspond à la perte plus ou moins importante du chromosome X qui peut intéresser aussi bien le bras court que le bras long, actuellement, la cytogénétique haute résolution permet de préciser les sites de cassure qui peut être complété par la biologie moléculaire. (101)
- ✓ Chromosome X en anneau (noté « r » ou ring=anneau) : C'est un chromosome qui a subi une amputation de ses deux parties distales et dont les deux néo-extrémités ont fusionné. Cependant, les échanges entre chromatides peuvent aboutir secondairement à la formation d'anneaux entrelacés, ou de grands anneaux dicentriques, formation instables et fragiles, il se produit alors des mélanges complexes de monosomie et de trisomie.
- ✓ Chromosome Y :

Le mosaïsme pour une lignée cellulaire avec un chromosome Y normal ou anormal est identifié chez 6 à 11% des patients atteints du syndrome de Turner avec les techniques cytogénétiques standard. L'identification du matériel du chromosome Y chez les femmes atteintes du syndrome de Turner est important en raison du risque de gonadoblastome.¹⁸ Un gonadoblastome est un néoplasme composé de cellules germinales et d'éléments du cordon sexuel dont le pronostic est excellent s'il est détecté tôt. Cependant, le gonadoblastome peut évoluer vers un dysgerminome avec un potentiel métastatique. Un locus de susceptibilité au gonadoblastome a été proposé pour la région péricentromérique du chromosome Y.¹⁹⁻²⁰ Le néoplasme ne semble pas corrélé à la présence de SR. (146)

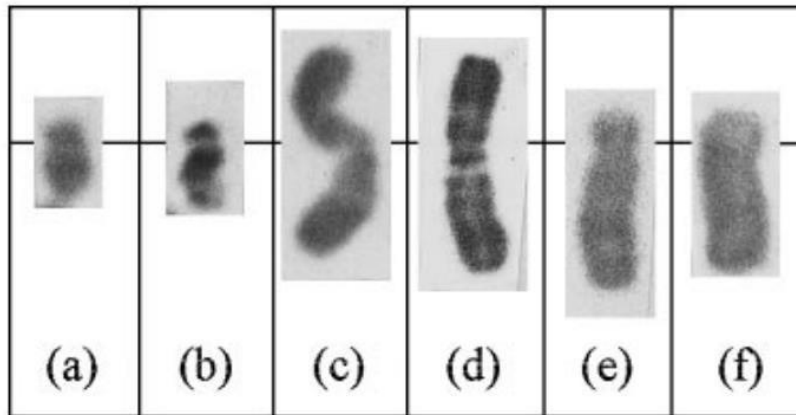


Fig (36) : Apparition des chromosomes Y à bande G (montrésagrandis) trouvés chez les patientsTurner(153)

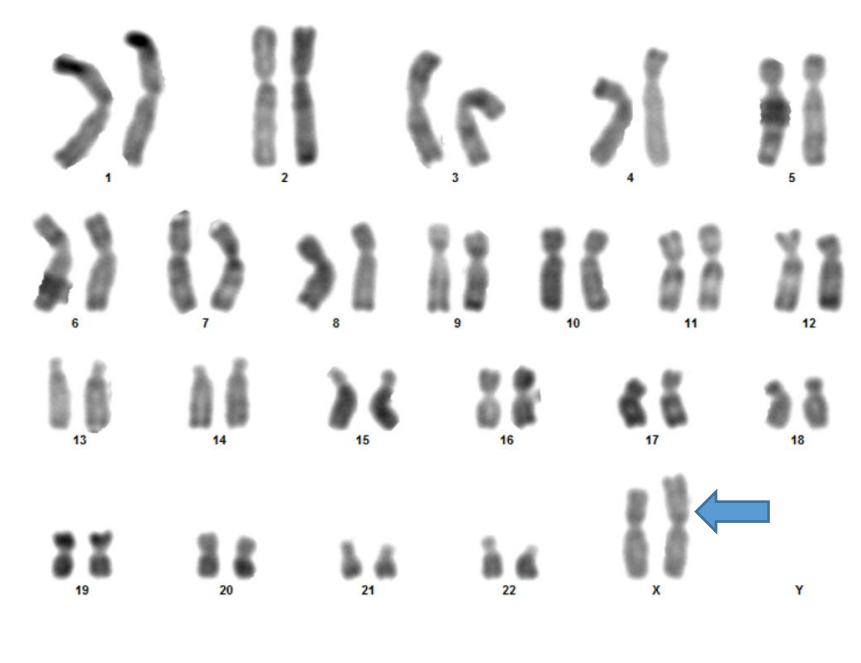


Fig (37) Carte cytogénétique à bande RHG d'une patiente turnérienne selon la formule
46,X,i(Xq) (ZAIMÉ 2023)

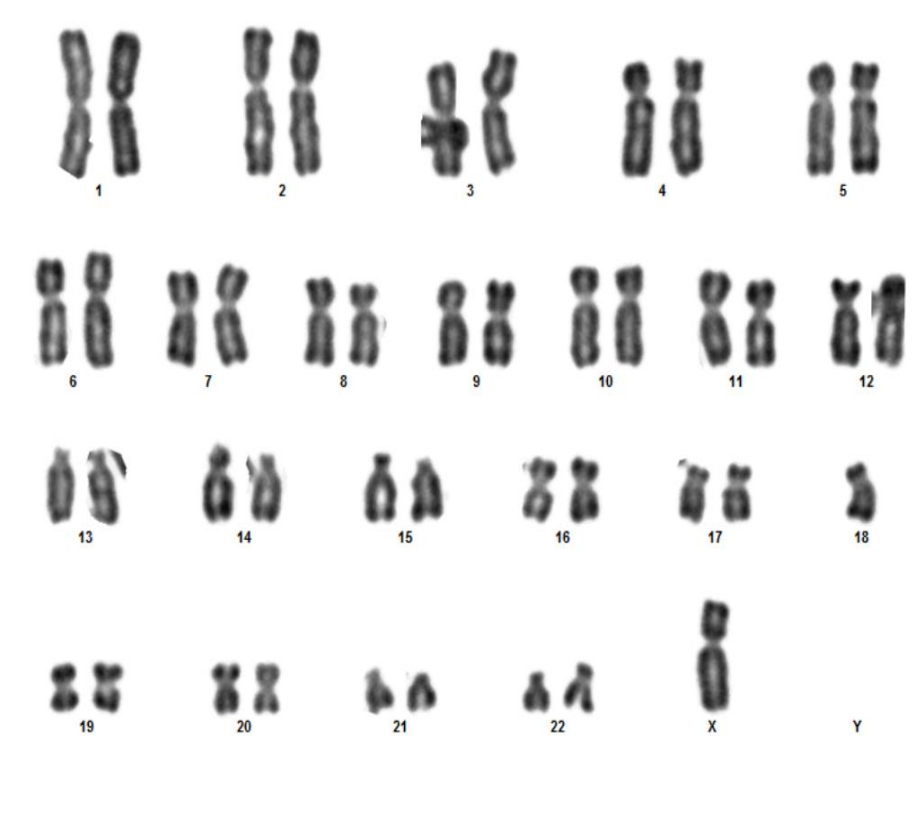


Fig (38) : Caryotype à bande RHG d'une patiente atteinte du syndrome de Turner selon la formule 45,XO (ZAIME 2023)

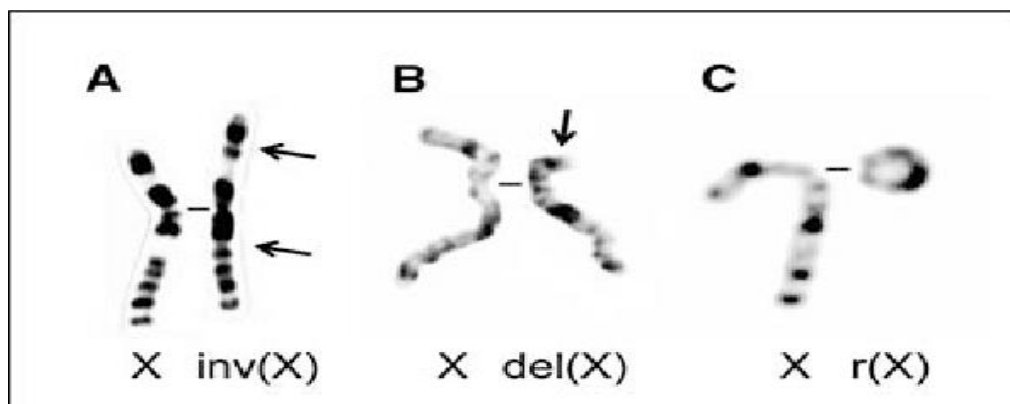
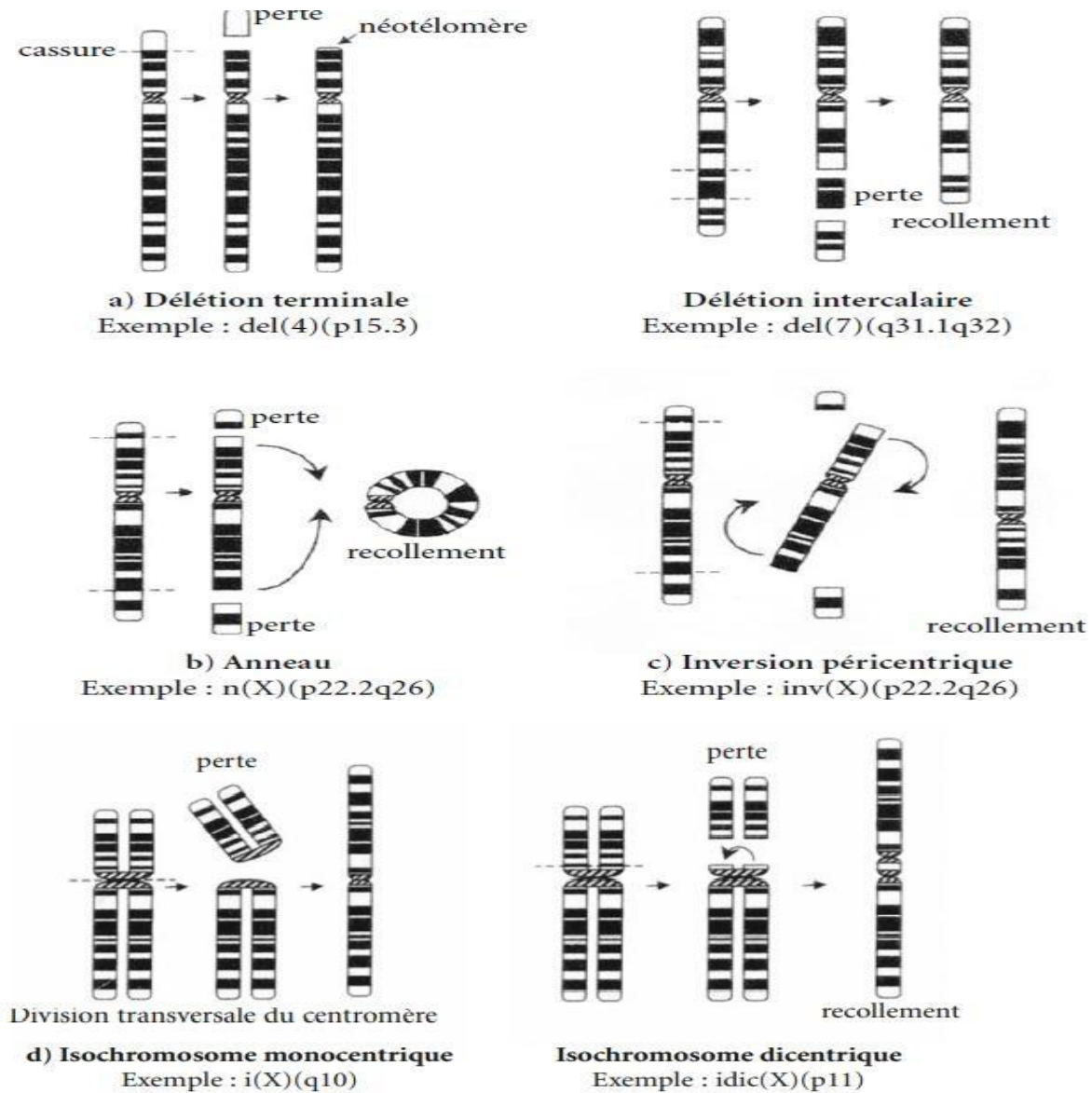


Fig (39) : A- un caryotype partiel de chromosomes à bande R chez la mère de la patiente : à gauche, un chromosome X intact et à droite, inv(X). B -Chromosomes GTG-bandés du patient C -Chromosomes X GTG-bandés du patient.(134)



Fig(40) : Anomalies de structure des chromosomes X (95)

5.7.2-Cytogénétique moléculaire Fish technique : (fluorescence in situ hybridation)

Disponible depuis les années 1990, est une technologie utile, simple et rapide qui permet de détecter de minuscules modifications chromosomiques, notamment des micro délétions, qui peuvent ne pas être visibles à l'aide d'une analyse chromosomique traditionnelle. Si le phénotype de l'enfant suggère un trouble génétique commun spécifique, le test FISH peut fournir une confirmation rapide du diagnostic.

7.7.3-Biologie moléculaire

Les techniques de la biologie moléculaire peuvent aider au diagnostic du ST et sont à la base de plusieurs recherches sur la physio pathogénie du ST. Les techniques telles que la PCR, SOUTHERN BLOT ou encore HIS « K » permettent d'analyser plusieurs milliers de cellules alors que la cytogénétique n'en analyse qu'une dizaine. Elle permet de mettre en évidence d'éventuelles mosaïques non détectées par le caryotype, et de préciser la nature exacte d'un fragment de chromosome sexuel anormal (X ou Y). En effet, les études en biologie moléculaire révèlent dans 5-20% des cas un clone XY indétectable par cytogénétique (114) imposant ainsi l'induction d'une gonadectomie prophylactique. En plus l'analyse moléculaire permet d'étudier l'origine parentale de l'X présent (117) ; Elle permet aussi de localiser avec précision les différents gènes en cause dans le ST.



Fig (41) Les techniques de biologie moléculaire (PCR) (ZAIME 2023)

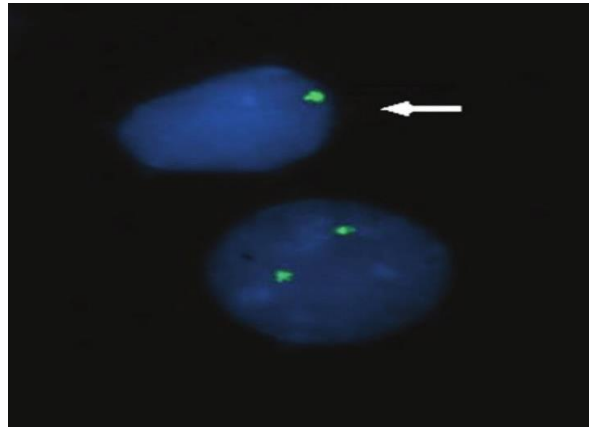


Fig (42) :Le résultat de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) interphase du patient utilisant la sonde CEP X montre 2 cellules. La cellule avec 1 signal vert de CEP X indique une monosomie X. (ZAIME 2023)

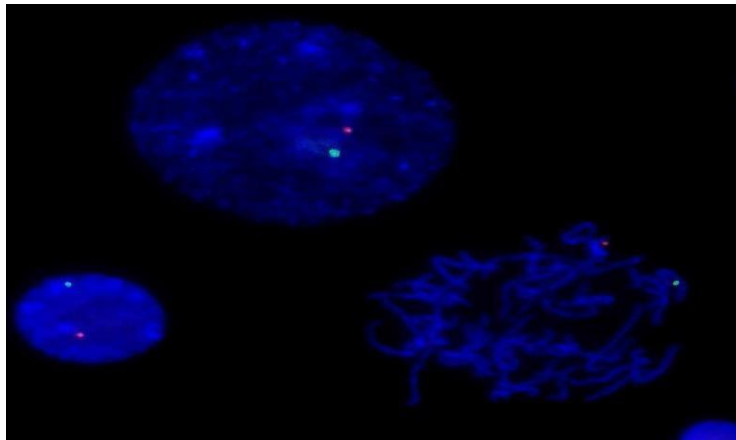


Fig (43) : FISH du patient ST montrant des cellules en interphase et un étalement en métaphase avec le gène SRY (signaux rouges) (ZAIME 2023)

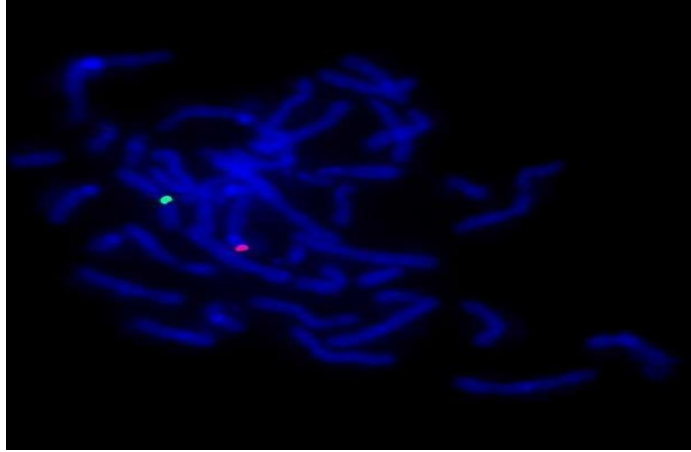


Fig (44) : FISH chez le patient ST montrant translocation du gène SRY sur l'un des l'un des autosomes (signal rouge) (ZAIME 2023)

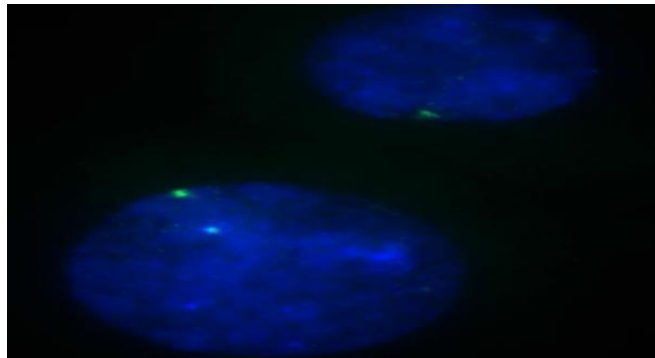


Fig (45) : Le résultat de la FISH du patient ST montre deux cellules en interphase avec une cellule une cellule affichant 45, X seulement (un signal vert) et une autre cellule avec un étintense signal vert, cohérent avec avec une lignée cellulaire normale supplémentaire 45XX(signal vert,) (ZAIME 2023)

5.7.4-Exploration du gène SHOX (Short stature HomeoboX gene)

La grande diversité des caractéristiques somatiques du syndrome de Turner indique qu'un certain nombre de gènes différents localisés sur l'X sont responsables de l'ensemble du phénotype. (82)

La petite taille dans le syndrome de Turner a été associée à une l'haplo-insuffisance d'une région chromosomique critique (distale de Xp22.2), qui échappe à l'inactivation (région pseudo-autosomique de X et Y), et dans laquelle réside le gène SHOX (short-stature-homeobox) (Xp22.33), il contient six exons. (73) L'exon 1 est non codant et il existe un épissage alternatif au niveau de l'exon 6 (exons 6a et 6b), conduisant à deux isoformes SHOXa et SHOXb, codant respectivement pour des protéines de 292 et 225 acides aminés

SHOX est un facteur de transcription dont la fonction exacte est inconnue. SHOX est le gène

responsable du retard statural observé dans le syndrome de Turner, mais il est aussi responsable de la dyschondrostéose (DCS), dysplasie mésomélisque transmise sur un mode autosomique dominant et décrite pour la première fois par Léri et Weill en 1929 (133) . Elle se caractérise par une insuffisance staturale marquée avec une taille finale aux alentours de 1 m 45 chez les femmes et 1 m 55 chez les hommes, associée à une déformation du poignet, dite déformation de Madelung.

De nombreuses équipes ont réalisé l'étude moléculaire du gène SHOX dans des cohortes de patients DCS ou retards staturaux dit idiopathiques et des mécanismes moléculaires variés impliquant la région PAR1 ont été identifiés : (157) (16)

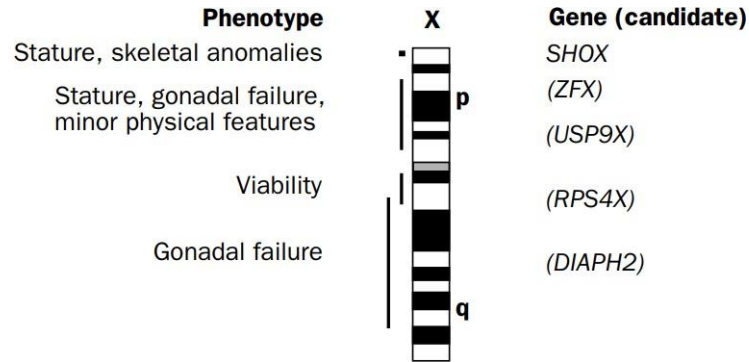
- délétion de la région PAR1 incluant le gène SHOX ;
- délétion de la région PAR1 située à distance du gène SHOX ;
- délétion partielle du gène SHOX ;
- mutation ponctuelle du gène SHOX.

La fréquence des anomalies de SHOX dans les cohortes de patients de retards staturaux dit idiopathiques est variable (entre 2 et 10 %) et dépend probablement des critères d'inclusion dans ces études (191) . Dans le syndrome de Turner, il existe par définition une haplo-insuffisance de SHOX en raison de la perte ou du réarrangement d'un des deux chromosomes X (45X). Dans le cadre de la DCS, des anomalies de SHOX sont retrouvées dans 70 % des cas. (31)

Il s'agit le plus souvent de grandes délétions de PAR1, mais des délétions partielles du gène SHOX ont également été identifiées, ainsi que des délétions situées en aval du gène (56) (63). Des mutations ponctuelles sont retrouvées dans 10-15 % des cas. (42)

À ce jour, plus de 50 mutations ponctuelles différentes ont été identifiées dont la plus commune est la R195X. Ces mutations sont, soit des mutations non-sens, soit des mutations faux sens, soit des délétions ou insertions réparties sur tout le gène. (17)

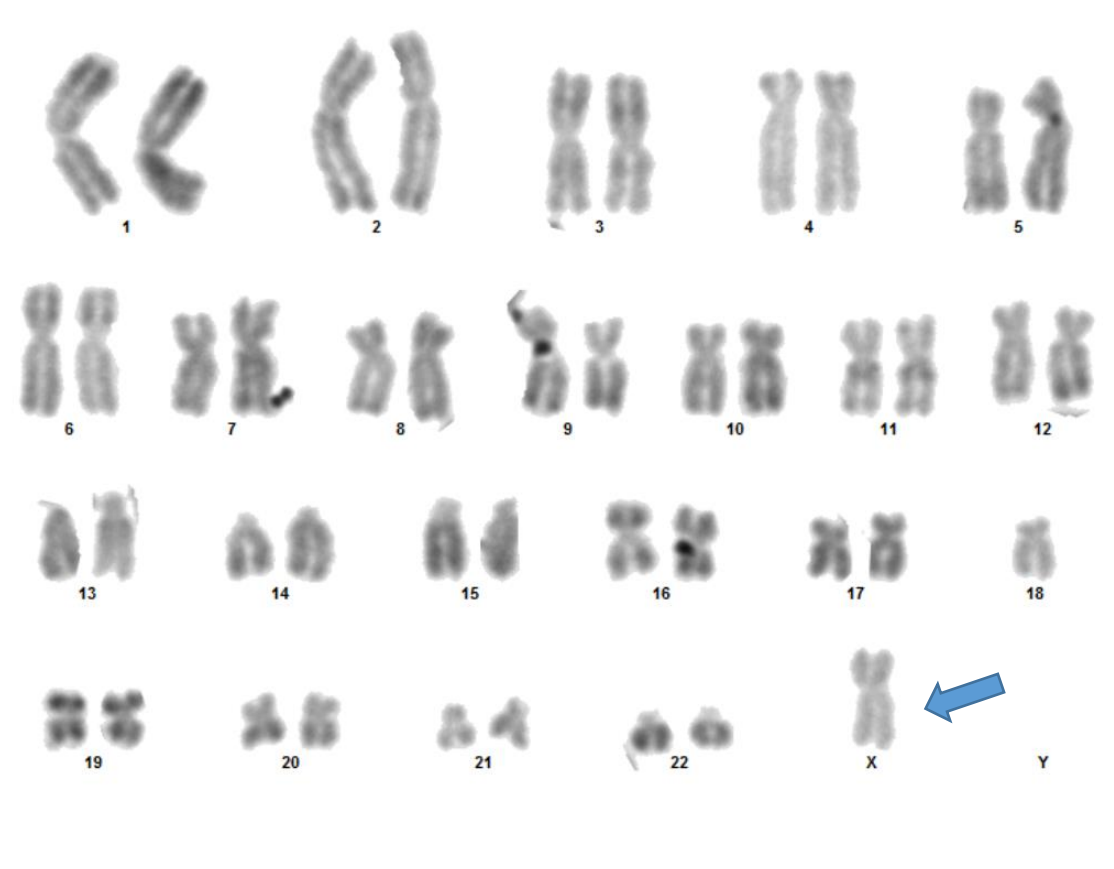
Enfin dans 30 % des cas, aucune anomalie du gène SHOX n'est identifiée. Ce pourcentage peut s'expliquer soit par une anomalie de SHOX non détectée par les techniques utilisées, soit par une hétérogénéité génétique. (96)



Fig(46) : Régions critiques du syndrome de Turner et ses gènes (93)

Tableau 1 : Répartition des différentes anomalies caryotypiques (91)

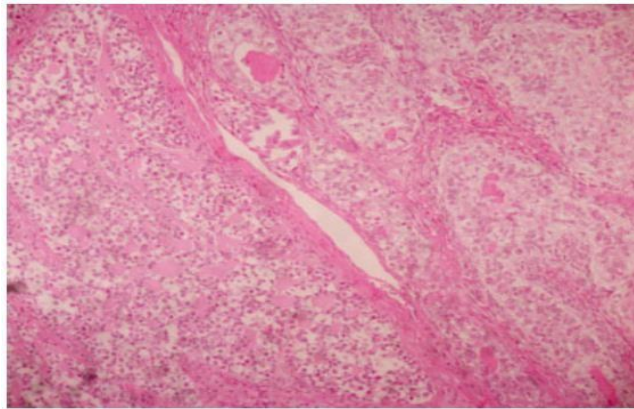
Caryotype		
Anomalie de nombre	-Monosomie 45,X : -Mosaïque : 46,XX/45,X 47 , XXX/45,X 47,XXXX/46 ,XX/45,X	
Anomalie de structure	Chromosome X	Isochromosome de X 46,X,i(Xq) 46,X,i(Xp)/45,X 47,i(Xq),i(Xq)/46,X,i(Xq)/45,X 46,X,i(Xp) 46,X,i(Xp)/45,X
		Délétion de X : 46,X,del(Xp) 46,X,del(Xq) 46,X,del(Xp)/45,X 46,X,del(Xq)/45,X
		Anneau de X: 46,X,r(X)/45,X
	Chromosome Y	6,XY 46,XY/45,X 47 ,XYY/45,X 46,X ,del(Yq) /45,X 46,X,i(Yq)



Fig(47) : Caryotype typique (monosomie X) d'une patiente turnérienne (ZAIME 2023)



Fig(48) : Le caryotype du patient est 46.X,i(X)(q10) (ZAIME 2023)



Fig(49) : Vue microscopique du gonadoblastome (à gauche), du tératome immature et du carcinome du sinus endodermique (à droite) dans la gonade gauche d'un enfant.tératome et ducarcinome du sinus endodermique (à droite) dans la gonade gauche d'une patiente atteinte de ST(16 ans) avec mosaïcisme Y (102)

5-8-Conseil génétique :

Sur le plan pratique, la réalisation d'un diagnostic anténatal soigneux est indispensable.

Le diagnostic anténatal du ST est possible durant la grossesse. Il est évoqué devant des anomalies échographiques, principalement une augmentation de l'épaisseur de la clarté nucale ou un aspect d'hygroma, un œdème plus au moins généralisé, voire une anasarque, et confirmé par caryotype. (77)

Ailleurs, il peut s'agir d'un RCIU, d'une anomalie cardiaque ou rénale. Enfin, le diagnostic peut être également fortuit, à l'occasion d'une amniocentèse pour âge maternel avancé, alors qu'il n'existe aucune anomalie échographique. (97)

La décision de poursuite ou d'interruption de la grossesse doit être laissée au couple après l'information complète sur le pronostic et les moyens thérapeutiques. (29)

6-LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SYNDROME DE TURNER

6-1 Le traitement hormonal

6-1-1 Traitement par l'hormone de croissance :

La GH est un médicament à prescription initiale hospitalière. Elle doit être réalisée par un spécialiste en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés correspondants. Cette modalité est exigée en raison de la nécessité de réaliser un diagnostic qui ne peut être effectué qu'en milieu hospitalier. (47) L'ordonnance, qui doit indiquer le nombre de renouvellements, est valable 1 an. Pendant cette période la prescription peut être renouvelée par un médecin de ville mais elle doit rester identique néanmoins, la posologie ou la durée de traitement peut être modifiée en cas de nécessité. (63)

De plus, la GH étant un traitement coûteux et ne pouvant être utilisée que dans certaines indications précises, il doit être prescrit sur une ordonnance de médicament d'exception pour être remboursé. (74)

6-1-1-2- Protocole de traitement hormonal et suivi :

En France, l'HAS préconise de débiter le traitement lorsque le retard statural atteint -2 DS. Il est administré à la dose de 0,045 à 0,067 mg/kg/jour en fonction des spécialités (**Tableau**). Il est ensuite arrêté lorsque la vitesse de croissance devient inférieure à 2 cm/an.

Avant l'instauration du traitement un bilan est réalisé comprenant :

- Un examen ORL
- Un dosage de l'IGF-1
- Une glycémie à jeun associée éventuellement à une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)
- Un âge osseux

LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SYNDROME DE TURNER

Tableau 2: Les posologies de l'hormone de croissance d'après Vidal Recos (3)

Molécule	Posologie
Genotonorm	0,045 à 0,050 mg/Kg/jour
Noditropine	0,045 à 0,067 mg/Kg/jour, ou 1,3 à 2,0 mg/m ² /jour
Nutropinaq	Jusqu'à 0,05 mg/kg
Omnitrope	0,045 à 0,050 mg/Kg/jour ou 1,4 mg/m ² /jour
Umatrope	0,045 à 0,050 mg/Kg/jour
Saizen	0,045 à 0,050 mg/Kg/jour ou 1,4 mg/m ² /jour
Zomacto	0,05 mg/Kg/jour

LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SYNDROME DE TURNER

Par la suite, afin de vérifier que la dose de GH est adaptée, le taux d'IGF-1 est mesuré tous les 6 à 12 mois. Si celui-ci reste élevé pendant plus de 6 mois, la dose de GH administrée devra être diminuée. De plus, un âge osseux sera réalisé tous les 2 à 3 ans avant la période pré pubertaire et tous les deux ans voire tous les ans au cours de la période pubertaire. De même, pour évaluer la tolérance au traitement, une glycémie à jeun pouvant être complétée par une HbA1c est effectuée tous les ans. En cas de réponse insatisfaisante au traitement, il est important de vérifier la bonne observance du traitement ainsi que la technique d'injection. Il est également nécessaire de dépister une hypothyroïdie, une éventuelle MII ou une maladie cœliaque qui entraîne un retard de croissance par rapport à la courbe de référence des patientes atteintes du ST. (48)

Pour évaluer les effets du traitement par la GH sur la taille finale, il est nécessaire d'avoir une référence. Pour cela, il est courant de calculer la taille cible selon la formule suivante :

$$\text{Taille cible (cm)} = [(Taille\ du\ père\ (cm) + Taille\ de\ la\ mère\ (cm)) / 2 - 6,5]$$

Elle correspond à la taille que la patiente devrait atteindre en tenant compte uniquement des facteurs génétiques. Cependant, cette valeur est approximative et elle ininterprétable si l'écart entre la taille des 2 parents est important. Elle est donc associée à la taille en DS qui est déterminée par le report de la taille en fonction de l'âge sur la courbe de croissance de référence des filles. 95% des filles sans problème de santé ont une taille comprise entre - 2 DS et + 2 DS respectivement proche du 3ème et 97ème percentile. Autrement dit, environ 3% des filles ont une taille inférieure à - 2 DS et 97 % ont une taille inférieure à + 2 DS. Cette courbe étant réalisée à partir de la taille moyenne au sein de la population générale, elle ne permet pas de prédire la taille finale dans le cadre du ST. [26]. Ainsi, A. J. Lyon et son équipe ont établi une courbe de référence pour les filles atteintes du ST à partir de 4 séries de patientes européennes. [101]. Une étude française a démontré que la taille finale des patientes n'ayant reçu aucun traitement par GH était plus proche de celle prédite par la technique de Lyon que de la taille cible. [31].

Les patientes françaises non traitées ont une taille finale moyenne de 142,5 cm. Une étude canadienne menée dans différents pays, publiée en 2005, a établi que l'administration d'une dose de 0,30 mg/kg/semaine pendant 5,7 ans permet de gagner environ 7,3 cm en moyenne. Ainsi, le traitement permet aux patientes françaises d'atteindre la taille de 150 cm.

LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SYNDROME DE TURNER

En Algérie, un protocole a été étudié. Celui-ci consistait à débiter le traitement par l'administration d'une dose de 0,7 UI/kg/semaine, et de l'augmenter par palier de 0,7 UI/kg/semaine jusqu'à la dose maximale de 2,1 UI/kg/semaine dès que la vitesse de croissance passait en dessous du seuil de 200% de la vitesse avant traitement. (28)

6-1-1-2 Les effets secondaires de l'hormone de croissance

La GH a un rôle anabolique en provoquant, comme son nom l'indique, la croissance des os et des tissus. Cependant, elle exerce également un rôle métabolique sur trois substrats. (25)

Premièrement, elle est impliquée dans le métabolisme des lipides en favorisant la lipolyse.

Par conséquent, la GH entraîne une diminution de la masse grasse. La GH agit indirectement en augmentant la sécrétion d'hormones telles que l'adrénaline, la noradrénaline et le glucagon qui influencent la vitesse de lipolyse. (115)

Ensuite, elle a un impact sur le métabolisme du glucose. En effet, elle augmente la glycémie en diminuant son utilisation à des fins énergétiques étant donné qu'elle privilégie celle des acides gras, et en augmentant sa synthèse et sa libération par le foie. (136)

Enfin, elle influence le métabolisme des protéines en augmentant le transport intracellulaire des acides aminés qui seront utilisés pour former les protéines. Elle stimule également la synthèse protéique en agissant sur les ribosomes, et limite le catabolisme protéique en favorisant l'utilisation des acides gras pour produire de l'énergie. Finalement, la GH augmente la masse maigre. (54)

Sur le même principe, une autre étude a évalué par IRM l'effet de la GH sur le diamètre de l'aorte ascendante et descendante des patientes. Celle-ci a permis de conclure que le diamètre aortique est également proportionnel à leur taille, et que le traitement n'entraîne aucune atteinte de la structure de l'aorte. (163)

Ainsi, la GH utilisée dans le cadre d'un ST ne présente pas d'effets indésirables sur le système cardiovasculaire, du moins sur le temps de l'étude. Un suivi des effets sur le long terme est donc nécessaire. (34)

La GH a aussi une action sur la fonction vocale. En effet, elle réduit les problèmes vocaux et l'articulation à l'âge adulte. Il a été supposé que le traitement permet une croissance du larynx qui atteint une taille normale conduisant à une normalisation de la fréquence vocale. (2)

6-1-2-traitement hormonal substitutif

6-1-2-1-Le protocole de traitement

Le THS a pour objectif d'obtenir la féminisation des jeunes filles turnériennes, mais aussi d'obtenir une densité minérale osseuse (DMO) normale et de réduire le risque cardiovasculaire. Il est débuté à l'âge pubertaire normal, c'est-à-dire vers l'âge de 12-13 ans et/ou si la patiente présente un âge osseux supérieur ou égal à 11 ans. (62)

Il consiste à administrer des œstrogènes sous forme de 17- β -œstradiol. En effet, l'éthinyl-œstradiol n'étant pas commercialisé aux doses prescrites, et présentant des effets métaboliques néfastes, il est moins fréquemment utilisé. Le cas échéant, il devra être remplacé par la 17- β -œstradiol à partir de 35-40 ans en raison du risque cardiovasculaire.

De plus, ce choix est également justifié par le fait qu'il est recommandé d'utiliser un œstrogène naturel à dose physiologique, associé à un progestatif au moins 10 jours par mois. En effet, cela permet de ne pas augmenter le risque d'apparition de cancers hormonaux dépendant, notamment celui du sein et de l'endomètre. (142)

Ainsi, la dose initiale habituelle est de 0,2 mg par jour pendant au moins 2 ans pour permettre le développement mammaire et utérin sans maturation osseuse excessive qui pourrait compromettre l'efficacité du traitement par GH. C'est pour cela qu'en cas de diagnostic tardif, certains spécialistes préfèrent prescrire l'œstrogène après un an de traitement par somatotropine recombinante. La dose de 17- β -œstradiol est ensuite augmentée progressivement tous les 6 mois jusqu'à la dose de 2 mg par jour quand la vitesse de croissance devient inférieure à 2 cm par an. Si au bout de 3 mois le développement mammaire est insuffisant, l'augmentation des doses pourra être plus rapide. De plus, si le diagnostic est effectué après l'âge pubertaire l'oestrogénothérapie peut être réduit à 6 mois. (67)

Après deux voire trois ans maximum d'oestrogénothérapie, un progestatif est introduit en plus du 17- β -œstradiol. Cela est possible dès que la dose d'œstrogène atteint 0,8 mg/jour ou dès l'apparition de métrorragie sous 17- β -œstradiol. Le progestatif permettra l'obtention des menstruations. Le traitement oestroprogestatif sera poursuivi au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (environs 50 ans).(108)

Pour les patientes présentant un développement pubertaire spontané, la phase d'induction par

l'oestrogénothérapie seule ne sera pas réalisée. Cependant, un THS peut être nécessaire s'il y a un arrêt de la progression pubertaire. Chez ces patientes, en raison d'une possibilité de grossesse spontanée, il peut être prescrit une contraception en l'absence des contre-indications habituelles des contraceptifs oraux. (92)

6-1-2-2- Les impacts du traitement hormonal substitutif

L'un des principaux objectifs du THS est la féminisation. Celle-ci est évaluée par la classification de Tanner qui consiste en une notation entre 1 et 5 des caractères sexuels secondaires, 1 correspondant à un aspect pré-pubère, et 5 à une puberté terminée. (69)

6-1-2-2-1-Effets sur la minéralisation osseuse

L'insuffisance ovarienne est responsable d'une ostéoporose dans le ST lié au déficit en œstrogène. Ainsi, l'effet du THS sur la DMO a été étudié. Celle-ci a montré une ostéoporose chez 90% dans le groupe des patientes non traitées, mais aussi dans celui des patientes traitées par de faibles doses d'œstrogène. En revanche, chez les femmes traitées par des doses adultes, la fréquence de l'ostéoporose diminue à 30%. Ainsi, la DMO est corrélée positivement à la dose d'œstrogène. Dans tous les cas, l'instauration ou la poursuite de l'oestrogénothérapie augmente la DMO. Cependant, son amélioration semble être d'autant plus importante que l'âge d'initiation du traitement est faible. De plus, la valeur maximale de la DMO est plus élevée quand l'instauration du traitement est précoce. Par conséquent, l'oestrogénothérapie devrait être débuté avant l'âge de 18 ans. (29)

6-1-2-2-2 Les effets métaboliques

Une étude a comparé les effets métaboliques de l'œstrogène par voie orale et transdermique chez des patientes turnériennes traitée par GH lors de la phase d'initiation de la féminisation. Aucun changement n'a été observé au niveau du métabolisme des protéines, des lipides et des glucides. Il en est de même pour le fibrinogène qui est un marqueur du risque d'accident cardiovasculaire du fait de son implication dans la thrombose et la formation des plaques d'athérome. De plus, les concentrations d'IGF-1 et d'IGFBP3 restent inchangées, montrant ainsi que l'œstrogène n'interfère pas avec le métabolisme de la GH lors de l'administration d'une dose faible d'œstrogène. Ainsi aucun effet néfaste du traitement n'a été rapporté et cela pour les deux voies d'administration malgré une concentration sanguine d'œstrogène 3 fois plus élevée avec la voie orale. (70)

6-1-2-2-3 Les effets sur le foie

L'impact de l'oestrogénothérapie sur le foie reste controversé. En effet, certaines études montrent une détérioration des fonctions hépatiques sous œstrogène combiné et éthinyl-œstradiol. En revanche, une amélioration est notée sous valérate d'œstradiol (ester du 17-β-œstradiol), que ce soit par voie orale ou transdermique. (56)

6-1-2-2-4-Le traitement hormonal et le risque de cancers hormono-dépendants

Le risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées sous THS depuis plus de 5 ans est reconnu. Ainsi, il est légitime de se poser la question chez les patientes turnériennes. En effet, le THS dure plusieurs décennies dans le cadre du ST. Ainsi, une équipe hongroise a mené une étude comprenant 62 patientes, toutes sous hormonothérapie substitutive depuis plus de 25 ans. Une mammographie est réalisée à l'âge de 35 ou 40 ans, puis tous les 1 à 2 ans. Aucune anomalie du sein n'a été retrouvée. L'équipe a conclu que le THS n'augmente pas le risque d'apparition d'un cancer du sein chez les patientes turnériennes. Ainsi, elle suppose que sont augmentation chez les femmes ménopausées sous THS impliquerait des facteurs ovariens. (139) Ainsi, le risque de cancer de l'ovaire, du sein et de l'endomètre n'étant pas augmenté par rapport à la population féminine générale, et le THS étant adapté le dépistage sera identique à celui de la population générale. (55)

Une mammographie sera par conséquent réalisée tous les deux ans entre 50 et 74 ans, et un frottis cervical tous les 3 ans de 25 à 65 ans après deux frottis normaux effectués à 1 an d'intervalle. (63)

6-2-Traitement chirurgical

La HAS recommande de dépister les troubles neurocognitifs par des tests psychométriques afin de mettre en place une prise en charge adaptée si nécessaire. Ces examens seront réalisés vers l'âge de 4 ou 5 ans ou avant en cas de signes d'appels, ou lors du diagnostic quel que soit l'âge de l'enfant. De même, il est préférable d'effectuer une évaluation psychologique régulière ainsi que des entretiens adaptés à l'âge de la patiente pour évaluer et compléter ses connaissances.

Certaines manifestations du ST telles que le ptérygium colli ou la dysplasie mammaire peuvent être corrigées au cours d'une opération. Ainsi, l'orientation vers un chirurgien plastique peut aider à améliorer la qualité de vie de la patiente.(176)

- Chirurgie cardiaque (coarctation, dilatation aortique à risque, stc)
- Chirurgie ORL (adénoïdectomie, cholestéatome, etc), stomatologique
- Chirurgie ophtalmologique (strabisme)
- Chirurgie urologique (en cas de reflux vésico-urétéral)
- Chirurgie ou appareillage orthopédique
- Chirurgie adaptée en cas de maladie tumorale (naevi)

6-3 -La prise en charge de la fertilité

La majorité des patientes atteintes du syndrome de Turner sont en aménorrhée primaire, 30% d'entre elles ont néanmoins un début de développement pubertaire attestant pour elles de la présence de follicules ovariens jusqu'à l'adolescence. Deux à 5% démarrent même des grossesses spontanées dont la majorité survient chez des patientes porteuses de mosaïques. Ces grossesses ont cependant un pronostic réservé lié à l'augmentation du risque de fausse couche, de malformations et d'anomalies chromosomiques dont les plus fréquentes sont la trisomie 21 et le syndrome de Turner. (178)

La préservation de la fertilité avec la vitrification des ovules, le raffinement des techniques de procréation assistée ainsi que la pratique du don d'ovocytes (DO) ont radicalement transformé le pronostic de fertilité de ces patientes. (61)

Ces grossesses sont maintenant connues pour être à haut risque et il est important que l'ensemble des acteurs amenés à prendre en charge les jeunes femmes turnériennes à l'âge adulte en tiennent compte pour autoriser ou non une grossesse sur ce terrain et mettre en place des soins pré-conceptionnels et obstétricaux optimaux afin de limiter les complications materno-foetales de ces

femmes. (146)

6-3-1- La cryoconservation :

La cryoconservation du cortex ovarien reste une solution expérimentale. Elle n'est pas systématiquement proposée aux patientes ayant des ovaires encore fonctionnels (123). Elle consiste à prélever une partie ou la totalité d'un ovaire. Le cortex ovarien, préalablement séparé de la médullaire, est imprégné d'une substance qualifiée de cryoprotecteur permettant au tissu de survivre à la congélation. Cette dernière se fera lentement contrairement à la décongélation qui se fera rapidement. Lors de la congélation, seuls les follicules primordiaux survivront. Ainsi, pour permettre la fécondation il sera nécessaire de poursuivre leur maturation. (44)

la réalisation d'une cryoconservation de cortex ovarien nécessite au préalable une consultation d'information et un avis favorable suite à une réunion de concertation pluridisciplinaire.(132)

6-3-2-L'allogreffe

Consistait au prélèvement et à la greffe simultanée de cortex ovarien. ;l'opération a été effectuée en Belgique.

Trois mois après la transplantation, la patiente est tombée naturellement enceinte et a donné naissance à une petite fille avec un caryotype (46,XX).(81)

6-3-3 Le don d'ovocytes

Celui-ci consiste à prélever un ovocyte chez une donneuse dont l'ovulation est stimulée par un traitement, et à procéder à la fécondation in vitro. Parallèlement, l'administration des œstrogènes est réalisée chez la receveuse pour obtenir une maturation de l'endomètre permettant une fixation de l'embryon. (106) (53)

Des études rétrospectives ont montré une corrélation entre la dose du traitement oestrogénique et l'épaisseur endométriale. En outre, le nombre de grossesses obtenues était plus élevé lorsque les oestrogènes étaient administrés à des doses fixes élevées plutôt que progressivement croissantes. On note que le don d'ovocyte est radicalement interdit en Islam pour le respect absolu de la filiation .(182)

6-3-4-La micro-injection spermatique ICSI

La micro-injection spermatique ou ICSI est un processus de fécondation in vitro (FIV) par lequel un spermatozoïde est introduit directement à l'intérieur de l'ovule dans le but d'obtenir des embryons de bonne qualité. Étant donné qu'il s'agit d'une forme de FIV, cette technique est aussi appelée FIV-ICSI.(137)

L'avantage principal de cette technique est qu'elle offre des taux de réussite élevés, car à de nombreuses occasions, elle permet de tomber enceinte à la première tentative, y compris dans les cas les plus graves de stérilité masculine. (69)

ICSI provient de l'anglais *Intracytoplasmic sperm injection* qui signifie *injection intracytoplasmique de spermatozoïdes*.

Cette technique consiste à choisir un spermatozoïde présentant une bonne mobilité et à l'aspirer à l'intérieur d'une aiguille de micro-injection pour ensuite l'introduire à l'intérieur de l'ovule. (82)

Ainsi, l'union des gamètes féminin et masculin, à savoir la fécondation assure un taux de réussite plus élevé. (109)

Par conséquent, pour réaliser la technique FIV-ICSI, seule la même quantité de spermatozoïdes est nécessaire que le nombre d'ovules à féconder. C'est donc la technique de choix lorsque les problèmes de fertilité sont dus à un facteur spermatique chez l'homme. (123)

L'incidence des anomalies chromosomiques augmente chez ces patientes enceintes. (65)

6-4-Dépistage et prise en charge des pathologies associées

6-4-1 Prise en charge des complications cardiovasculaires

La prise en charge cardiovasculaire repose sur le dépistage des malformations et de leurs complications par l'échographie cardiaque en première intention. De nouvelles recommandations précises ont été émises à ce sujet.(122)

En cas d'hypoéchogénicité ou de visualisation incomplète de l'aorte, une imagerie par résonance magnétique (IRM) aortique est indiquée. Chez ces patientes de petite taille, l'ajustement du diamètre mesuré à la taille est primordial. En pratique, un avis médicochirurgical est souhaitable en cas de calibre aortique supérieur à 35 mm et/ou supérieur à 25 mm/m² de surface corporelle et/ou en cas de progression du calibre aortique supérieur à 10 % par an. Le bilan est recommandé à la fin de l'adolescence, au moment de la transition pédiatrie-secteur adulte, puis tous les cinq ans en l'absence d'anomalie et surtout avant tout projet de grossesse dont le cas particulier sera discuté plus loin. En cas d'HTA, d'antécédent de coarctation, de bicuspidie, une surveillance annuelle est recommandée, celle-ci peut encore être rapprochée (tous les six mois) en cas de progression rapide d'une dilatation. Le reste du suivi repose sur une surveillance régulière de la pression artérielle (PA), et un contrôle optimal des facteurs de risque cardiovasculaire associés.

6-4-2-Complications métaboliques

Les patientes atteintes du syndrome de Turner développent souvent un surpoids, voire une obésité, dès l'âge de 5 ans dans certaines études. (130) Cette surcharge pondérale vient aggraver l'insulino-résistance inhérente au syndrome (38). Celle-ci serait compliquée d'une intolérance au glucose chez 10 à 34 % des patientes (142), voire d'un authentique diabète de type 2, dont la prévalence serait deux à quatre fois celle de la population générale.(21)

Les anomalies du bilan lipidique semblent également plus fréquentes : dès l'âge de 11 ans, les patientes présenteraient des taux de cholestérol total, high-density-lipoprotein-cholesterol (HDLc) et low-density-lipoprotein-cholesterol (LDLc), plus élevés que la population générale (80) , et la prévalence de l'hypertriglycémie serait également plus importante chez ces patientes.(107) Le traitement par GH améliore les paramètres du bilan lipidique (baisse du cholestérol total et du LDLc ; augmentation du HDLc)(56) , alors que le traitement hormonal substitutif semble neutre (86).

Une prise en charge diététique adaptée doit donc être envisagée précocement, et les paramètres glucidiques (glycémie à jeun $\pm$ charge orale en glucose et HbA1c) et lipidiques (exploration des anomalies lipidiques) doivent être surveillés au minimum tous les deux ans chez l'enfant et tous les ans chez l'adulte. La prévention du diabète de type 2 est un enjeu majeur et doit être un des objectifs principaux de la prise en charge.(27)

6-4-3-Complications auto-immunes

Les patientes Turner ont un risque accru de développer des pathologies auto-immunes, plus particulièrement celles qui présentent un isochromosome i(Xq) (55)

Il s'agit des thyroïdites auto-immunes à dépister régulièrement par un dosage de thyroid stimulating hormone (TSH) $\pm$ T4 libre et anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO) tous les deux ans à partir de l'âge de 4 ans. En cas de positivité des anticorps, le bilan thyroïdien sera contrôlé annuellement. La prévalence de la positivité des anticorps varie selon les études entre 22 et 50 % (6,8 % dans la population générale). Une hypothyroïdie lui est associée dans 16 à 27 % des cas (1,5 % dans la population générale) et une thyrotoxicose dans 3 % des cas.(13) La prévalence de la maladie de Basedow (1,7 %) n'est pas augmentée. (156)

Il existe également un risque accru de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI): rectocolite hémorragique et maladie de Crohn avec une prévalence de 2,6 à 3 %. Contrairement à la population générale, la maladie de Crohn est deux fois plus fréquente que la rectocolite hémorragique chez les patientes Turner. La prévalence de la maladie cœliaque est augmentée et pourrait atteindre jusqu'à 8 % .(20)

Le dosage des anticorps antitransglutaminases est recommandé tous les deux ans à partir de l'âge de 4 ans. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'une atrophie villositaire sur les biopsies intestinales. Des atteintes cutanées telles que le psoriasis, l'alopécie et le vitiligo, ont également été décrites comme plus fréquentes chez ces patientes. Enfin, le dosage des anticorps antiglutamate acide décarboxylase (anti-GAD) et anti- islet antigen number 2 (anti-IA2) peut être utile au diagnostic étiologique d'un éventuel diabète, surtout en cas d'isochromosome Xq puisqu'une étude avait retrouvé une prévalence du diabète de type 1 onze fois plus élevée chez les patientes Turner que dans la population générale (69) ; néanmoins ce résultat n'a pas été confirmé par d'autres études.

6-4-4-Complications ORL et ophtalmologiques :

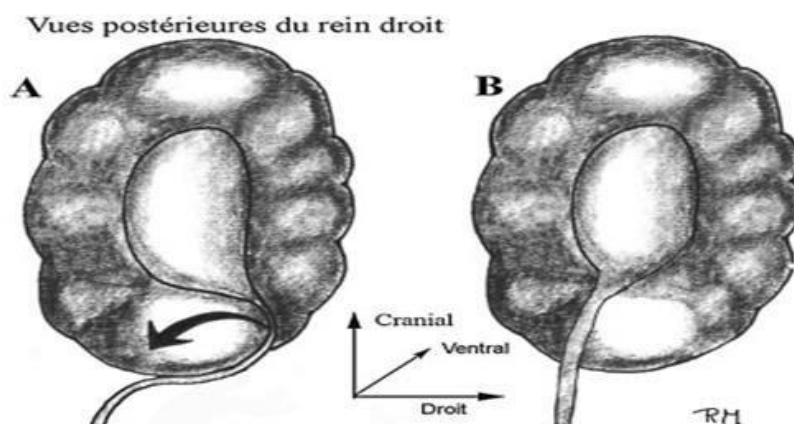
Les patientes Turner souffrent d'otites moyennes aiguës à répétition dans la petite enfance (entre 1 et 6 ans) avec un pic de fréquence à l'âge de 3 ans. La prévalence de ces otites à répétition est de 75 %. La mise en place d'aérateurs transtympaniques est la règle, parfois accompagnée d'une adénoïdectomie. Le risque est l'installation d'une surdité de transmission. Une surdité neurosensorielle d'aggravation progressive a également été retrouvée dans 58 % des cas (141). Autotal, 61 % des patientes âgées de plus de 35 ans présentent une hypoacousie. (120)

Un suivi ORL régulier avec dépistage des troubles de l'audition par un audiogramme est donc recommandé tous les un à trois ans dans l'enfance puis tous les deux à trois ans chez l'adulte.

Des anomalies ophtalmologiques sont présentes chez 63 % des patientes (18) : strabisme (un tiers des patientes), ptosis, troubles de la vision des couleurs, augmentation du risque de cataracte.(16)

6-4-5-Complications néphrologiques

Des malformations rénales congénitales sont retrouvées dans environ 30 % des cas (prévalence entre 25 et 43 % selon les études) (146) . Plusieurs types de malformations ont été décrits : rein en fer à cheval, mal rotation rénale, rein ectopique (le plus souvent pelvien) ,agénésie rénale, duplication ou duplicité des voies excrétrices. Ces anomalies peuvent se compliquer d'une HTA rénovasculaire, d'infections urinaires à répétition, voire d'hydronéphrose et donc d'insuffisance rénale obstructive. Une prise en charge chirurgicale estnécessaire dans 8,5 à 16 % des cas (163). Une échographie rénale doit toujours être réalisée au diagnostic de syndrome de Turner (et au début de la prise en charge ensecteur adulte quand le résultat de l'examen pédiatrique n'est pas disponible). Une surveillancerégulière de la fonction rénale est recommandée en cas d'uropathie obstructive, d'infections urinaires à répétition et d'HTA.



Fig(50) : Anomalie de rotation rénale entraînant une hydronéphrose géante prénatale (85)

6-4-6-Complications dermatologiques :

Le lymphœdème présent à la naissance prédomine au niveau des extrémités (dos des mains et des pieds) et régresse en général avant l'âge de 2 ans. Il peut toutefois récidiver à tout âge et, en particulier, lors de l'introduction d'un traitement par GH ou d'une oestrogénothérapie. On note également une prévalence plus élevée des nævi cutanés et des cicatrices chéloïdes en cas de chirurgie. L'ensemble de ces atteintes justifie un suivi dermatologique régulier annuel. Une étude récente a mis en évidence une prévalence augmentée de lichen scléreux vulvaire (17,3 %) par rapport à la population générale (1–10 % selon les études). (36)

6-4-7-Complications gastro-intestinales et hépatiques

Dans les premières années de vie, il peut exister des difficultés alimentaires liées à des troubles de succion-déglutition ou à un reflux gastro-œsophagien. (105)

Les atteintes dysimmunitaires digestives (MICI et maladie cœliaque) ont été décrites plus haut (Complications auto- immunes). Des malformations vasculaires ont également été observées.(123)

Les patientes Turner ont un risque accru de développer une hépatopathie chronique, avec un risque de cirrhose cinq fois plus élevé que celui de la population générale. (173)

L'étiologie de cette hépatopathie est loin d'être évidente : il n'existe pas de corrélation avec le caryotype ou l'indice de masse corporelle (IMC) des patientes, ce qui semble éliminer l'hypothèse d'une hépatite stéatosique de type NASH (non alcoolique stéatose hépatitis) ; un processus auto-immun pourrait être impliqué.

6-4-8-Complications tumorales

En cas de présence de matériel Y, il existe un risque de gonadoblastome, une tumeur composée de cellules stromales et de cellules germinales, développée aux dépens de la gonade dysgénétique. Ce risque augmente avec l'âge : 2 % à l'âge de 10 ans versus 27,5 % à l'âge de 30 ans. (13)

Une transformation maligne est observée dans 60 % des cas et une gonadectomie préventive est donc systématiquement recommandée en cas de détection de matériel Y. (145)

Les cancers du sein, de l'endomètre et de l'ovaire ne sont pas plus fréquents que dans la population générale [80]. Pour les cancers hormonodépendants (sein et endomètre), ceci implique toutefois la prescription d'un traitement hormonal substitutif adapté, à savoir l'utilisation d'estrogènes naturels, à doses physiologiques, et en association à un progestatif au moins dix jours par mois. Il n'est pas recommandé de réaliser un dépistage par mammographie avant l'âge de 50 ans, le risque de cancer du sein n'étant pas majoré chez les patientes traitées par les oestroprogestatifs. (127)

6-5 Surveillance et prise en charge sur le plan neurocognitif et psychosocial

La majorité des patientes ont une intelligence tout à fait normale, mais environ 10 % d'entre elles présentent un retard de développement. Le risque de retard mental (très rare en général dans le ST) semble plus élevé lorsqu'il existe un chromosome marqueur ou un chromosome X en anneau.(11) Un profil neuropsychologique particulier, avec des difficultés dans certains apprentissages spécifiques (calcul, résolution de problèmes mathématiques, orientation visu spatiale, attention, motricité fine) est retrouvé dans environ 70 % des cas.

La démarche de la prise en charge psychologique consiste à : (169)

- Informer les parents d'un possible profil neuropsychologique particulier,
Avec des difficultés dans certains apprentissages spécifiques mais une intelligence le plus souvent normale, afin de les sensibiliser.
- Informer du risque de troubles cognitifs en cas de chromosome X en Anneau ou chromosome marqueur (petit fragment d'origine indéterminée).
- Dépister les troubles neurocognitifs par des tests psychométriques (vers l'âge de 4 ou 5 ans ou avant en cas de signes d'appels, ou lors du diagnostic quel que soit l'âge de l'enfant) en fonction de la clinique, avec une réévaluation selon les symptômes.
- Instaurer une prise en charge adaptée en cas de troubles neurocognitifs.
- Faire une évaluation psychologique régulière, avec une prise en charge adaptée si nécessaire.
- Prévoir des entretiens réguliers adaptés à l'âge de la patiente pour évaluer et compléter les connaissances sur le ST.
- Orienter la patiente vers un chirurgien plastique si besoin.
- Rechercher des difficultés d'insertion socioprofessionnelle. Proposer l'aide d'un assistant de service social ou d'autres formes d'aide personnalisée.

7-L'épigénétique dans le syndrome de Turner

Les preuves d'altérations épigénétiques dans le syndrome de Turner ouvrent la voie à de nouvelles interventions pharmaceutiques :

La méthylation de l'ADN est un élément de régulation important qui influence les phénotypes en modulant l'expression des gènes. (137)

Les modifications de la méthylation de l'ADN peuvent entraîner une altération des phénotypes et de la capacité d'un organisme à répondre au stress, ce qui conduit à la manifestation ultérieure de maladies liées au mode de vie, de cancers, etc. Le chromosome X humain représente un modèle classique pour les processus épigénétiques régissant la régulation différentielle des chromosomes homologues. La monosomie X (45, XO) conduit au syndrome de Turner chez l'homme avec des phénotypes légers à sévères. En utilisant une nouvelle approche à haut débit basée sur l'ADNc pour évaluer la méthylation à l'échelle du génome. (67)

Il a été observé que la méthylation de plusieurs gènes autosomiques est également affectée dans cet état de monosomie du X. Les gènes impliqués dans le remodelage osseux, la sensibilité au glucose et la fonction ovarienne semblent être altérés en plus des gènes impliqués dans les processus de régulation épigénétique. Cela ouvre la possibilité intéressante d'une mauvaise régulation de la méthylation de l'ADN dans le cas de la monosomie X, ce qui entraîne une modification de l'expression des gènes et une altération de la fonction ovarienne.(111)

l'expression génétique et des phénotypes modifiés. Cela pourrait être l'une des raisons de la variance, de la gravité différentielle et de la pénétrance dans le cas du syndrome de Turner. cas du syndrome de Turner une analyse systématique des mécanismes génétiques moléculaires régissant cette régulation épigénétique ouvre la voie à de nouvelles interventions thérapeutiques qui contribueront certainement à réduire la gravité de la maladie et à améliorer la prise en charge de la monosomie X (syndrome de Turner).(180)

les altérations des signatures épigénétiques de gènes liés à la maladie ou de mutations/ altération épigénétique de la régulation et de la fonction de la machinerie épigénétique (DNMT, enzymes de modification de la chromatine, etc. enzymes modificatrices de la chromatine) peuvent entraîner une modification du processus épigénétique. Les thérapies épigénétiques prennent de l'importance et de nombreux produits chimiques naturels ou synthétiques sont utilisés dans les thérapies épigénétiques pour le contrôle des maladies. . Les inhibiteurs prototypes, la 5- azacytidine et 5-aza-2_-deoxycytidine, sont des inhibiteurs bien connus de la méthylation de l'ADN .

D'autres composés comme la zébularine et la procainamide ont également été identifiés comme des inhibiteurs de la méthylation de l'ADN.(135)

En plus des médicaments synthétiques, de nombreux produits naturels dérivés du thé, de nombreux agents alimentaires sont maintenant connus pour avoir des effets sur la méthylation de l'ADN et les modifications des histones.(51)

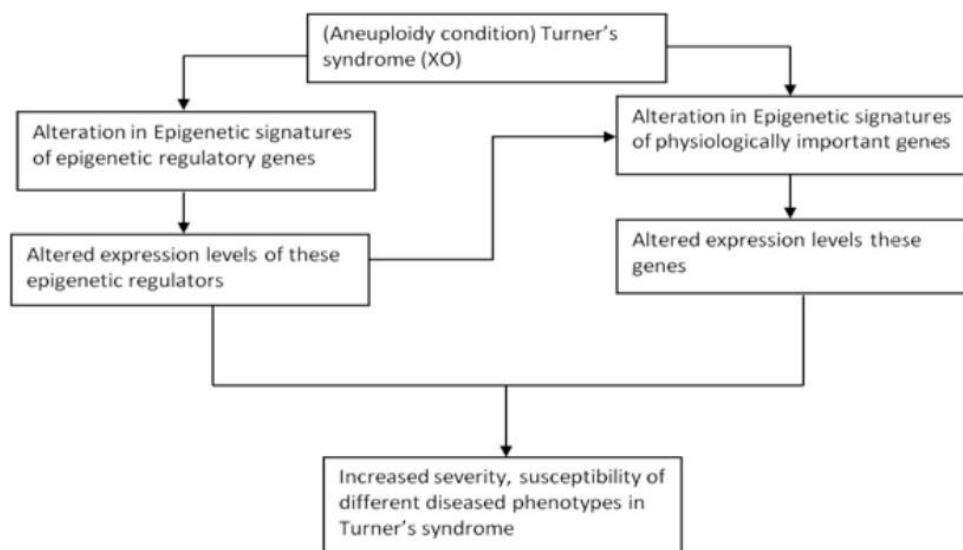
L'association d'inhibiteurs de la méthylation de l'ADN et d'inhibiteurs d'HDAC a été proposée comme stratégie de thérapie épigénétique. La preuve du concept selon lequel les modulateurs épigénétiques peuvent avoir un potentiel thérapeutique dans la lutte contre le cancer. (16)

Les modulateurs épigénétiques peuvent avoir un potentiel thérapeutique pour réduire le risque de complications supplémentaires chez les patientes turnériennes. (132)

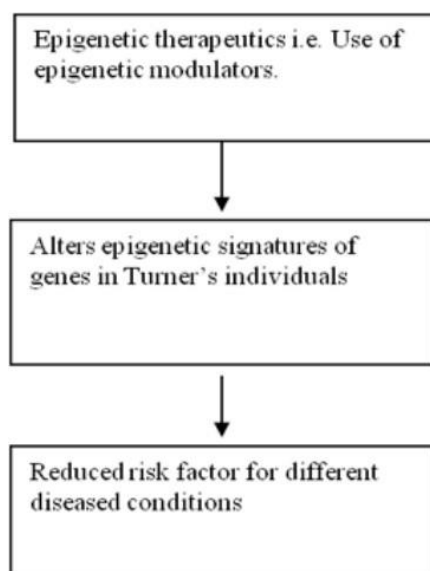
La présente étude apporte la preuve d'une mauvaise régulation de la méthylation de l'ADN dans la monosomie du chromosome X. Il serait important de caractériser les voies de régulation génétique moléculaire et les mécanismes qui régissent ces processus et aider à l'identification de biomarqueurs et de gènes candidats. Nous apportons la preuve d'une méthylation différentielle de l'ADN chez les personnes atteintes de la maladie de Turner et soulignons sa relation avec les phénotypes de la maladie chez les turnériennes.(118)

L'analyse actuelle montre qu'il existe un schéma de méthylation différentiel chez les personnes atteintes de la maladie de Turner (45, XO) par rapport aux femmes normales (46, XX). En plus des gènes liés à l'X, de nombreux gènes autosomiques présentent une méthylation différentielle. Les gènes impliqués dans différentes voies biologiques telles que la signalisation de l'insuline, le métabolisme du glucose, le développement ovarien, le développement du cœur et des reins, le métabolisme osseux, présentent une méthylation différentielle chez les individus XX par rapport aux individus XO. Nos données suggèrent fortement que la méthylation différentielle des gènes liés à l'X ainsi que des gènes autosomiques peut être liée à une susceptibilité accrue des individus 45, XO à différents phénotypes de maladies.(9)

Cela suggère que les thérapies épigénétiques pourraient contribuer à réduire les facteurs de risque de la maladie de Turner. Cela ouvre donc la voie à de nouvelles possibilités d'élucider les mécanismes génétiques moléculaires régissant la régulation de la méthylation et de concevoir et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.(17)



Fig(51) : Les signatures épigénétiques altérées dans le syndrome de Turner peuvent modifier la susceptibilité aux maladies.(88)



Fig(52) :Thérapeutique épigénétique dans le syndrome de Turner (45,XO). modulateurs épigénétiques tels que les inhibiteurs ou les activateurs de la méthylation de l'ADN, les modulateurs d'histones, etc. peuvent être utilisés pour faire reculer l'altération des signatures épigénétiques dans le syndrome de Turner(15)

PARTIE PRATIQUE

PROTOCOLE DE L'ETUDE

1 HYPOTHESES DE L'ETUDE :

- Le syndrome de Turner est une anomalie rare avec un diagnostic qui reste tardif.

- Les deux signes majeurs du syndrome de Turner sont représentés par :

Le retard statural et l'insuffisance ovarienne.

-L'étude cytogénétique représentée par le caryotype standard constitue l'examen de confirmation du syndrome de Turner.

-Le polymorphisme du phénotype présente une corrélation avec le génotype.

-Cette corrélation va permettre une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce.

- La dysmorphie faciale constitue un signe majeur pour l'orientation vers le diagnostic.

- le retard statural est le premier motif de consultation dans le syndrome de Turner chez l'enfant et le retard pubertaire chez l'adulte

-Les comorbidités associées. (Malformations cardiovasculaires, maladie cœliaque) peuvent également révéler un syndrome de Turner.

-Les bilans biologiques et radiologiques présentent un intérêt pratique dans la démarche diagnostic et thérapeutique.

- La prise en charge précoce permet une amélioration de :

- ✓ La qualité de vie,
- ✓ Le pronostic de fertilité
- ✓ L'état mental.
- ✓ L'insertion socio professionnelle.

2-LES OBJECTIFS DE L'ETUDE

2-1 L'OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de ce travail de thèse est d'analyser les résultats génétiques de chaque patiente et transcrire le profil phénotypique lui correspondant pour mieux orienter l'approche diagnostique et thérapeutique et donc une meilleure prise en charge des patientes.

Notre étude vise aussi à identifier le profil clinique des patientes adressées pour une analyse cytogénétique et estimer la valeur prédictive du caryotype par rapport au pronostic relatif au phénotype clinique.

2-2 LES OBJECTIFS SECONDAIRES

Les objectifs secondaires visent à déterminer la prévalence des patientes présentant le syndrome de Turner sur la région de Sétif ainsi que sur le plan national vu que nous ne disposons d'aucune étude à large échelle reflétant le profil épidémiologique de ce syndrome.

Nous préconisons également la réalisation d'une description phénotypique /génotypique de cette population afin évaluer l'évolution de la prévalence des différentes formules caryotypiques et de certains paramètres cliniques selon l'âge.

La grande variabilité phénotypique rend le syndrome de Turner très hétérogène, à l'instar de l'âge au diagnostic ce qui va conditionner la prise en charge spécifique.

Notre travail vise à :

- Créer une base de données spécifique pour le syndrome de Turner à Sétif.
- Déterminer les différentes formules caryotypiques du syndrome de Turner et établir une comparaison de ses résultats avec ceux de la littérature.
- Identifier des sous-groupes de patientes selon la sévérité et leurs particularités phénotypiques et/ou caryotypique et effectuer des études de corrélations phénotype/caryotype.
- Evaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du traitement par hormone de croissance.
- Déduire des facteurs pronostiques de la maladie afin de développer des stratégies de prise en charge appropriées pendant l'enfance, la période de transition et chez l'adulte.

Ainsi il devrait être possible de préciser la fréquence et la gravité des symptômes de la maladie tout au long de la vie (auto-immunes, hormonales, audiométriques, métaboliques, hépatiques, osseuses, cardiovasculaires, tumorales...).

-Améliorer l'adhésion des patientes à leur surveillance et aux traitements : développement de stratégies éducatives et outils informatiques permettant une meilleure prise en charge.

- Mieux connaître le devenir des patients en termes d'éducation, d'insertion sociale, professionnelle et d'impact psychologique de l'affection.

3-PATIENTS ET METHODES

3.1 TYPE DE L'ETUDE

Notre travail est une étude transversale prospective, à visée descriptive et analytique ,multicentrique visant des patientes suspectées d'être atteintes du syndrome de Turner ayant un retard statural et présentant des signes dysmorphiques et ou des malformations, adressées à notre niveau et orientées par des pédiatres des CHU de Sétif, EPH EL-Eulma, EPH Ain Oulmane et Ain El Kebira ainsi que des pédiatres du secteur privé et ce, pendant une durée de 03 ans (2018-2021)

3.2 POPULATION

3.2.1 Recrutement

Les effectifs de notre population ont été recrutés suivant une sélection de patientes ayant un retard statural avec des signes dysmorphiques et ou des malformations ; toutes adressées au laboratoire de Génétique clinique CHU SETIF pour une confirmation du syndrome de Turner par une analyse cytogénétique.

3.2.2 Critères d'inclusion

Pour cette étude, nous retenons les patients de sexe féminin avec âge inférieur à 30 ans résidant à Sétif wilaya limitrophes et orientées à notre laboratoire pour une suspicion de syndrome de Turner et recommandant étude cytogénétique constitutionnelle post-natale.

La formule chromosomique sera rédigée selon la nomenclature internationale ISCN 2015 (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature).

3.2.3 Critères de non inclusion

Patientes orientées pour une suspicion de syndrome de Turner, âgées plus de 30 ans.

3.2.4 Critères d'exclusion

Nous avons exclu tous les patients de sexe masculin et féminin référés pour autres anomalies chromosomiques.

Les patients ayant refusé le protocole : examens clinique, biologique et/ou radiologique.

3.2.5 Consentement éclairé :

Accord préalable des sujets inclus dans l'étude pour bénéficier du protocole de travail.

3.3 Définitions des cas et variables de l'étude:

3.3.1 Paramètres démographiques :

L'état démographique des patients :

- L'âge
- L'origine (la commune et la Wilaya)

3.3.2 Motif de consultation

- Retard statural
- Dysmorphie faciale
- Hypogonadisme (retard pubertaire, infertilité)
- Lymphœdème des mains et des pieds
- Nuque épaisse

3.3.3 Paramètres anamnestiques

- Notion de consanguinité
- Notion de cas similaires dans la famille : retard statural ; retard pubertaire ; infertilité.
- Notion de fausses couches chez la mère.
- Notion de malformations détectées à l'échographie lors de la vie embryonnaire.
- Détection de la symptomatologie à la naissance ou après.

3.3.4 paramètres du phénotype

3.3.4.1 Dysmorphie faciale

- Epicanthus strabisme
- fente anti mongoloïde
- strabisme
- ptosis
- L'implantation basse des oreilles

-Malformations des oreilles ; des otites à répétition ; surdité, macrognathie, palais ogival ; anomalies dentaires.

3.3.4.2 Anomalies du cou

-L'implantation basse des cheveux

-Cou court

-Pterygium colli

3.3.4.3 Anomalies du thorax

-Le Thorax bombé en bouclier

-Les Mamelons écartés

-Les Mamelons ombiliqués

3.3.4.4 Malformations du squelette

-Cubitus valgus

-Genu valgum

-Brachymétacarpie du 4^{ème} métacarpe

-Déformation de madelung

-Scoliose

-Cyphose

-Retard de maturation osseuse

-Déminéralisation osseuse

3.3.4.5 comorbidités associées

-Anomalies Cardio-vasculaires

-Anomalies hépatiques

-Anomalies rénales (malformations rénales)

-Anomalies digestives (maladie cœliaque)

-Anomalies de la thyroïde (hypothyroïdie)

-Anomalies endocrines (diabète)

3.3.4.6 Paramètres du bilan biologique

-Taux de FSH/LH

-Taux de GH

-Taux de TSH

3.3.4.7 Paramètre du bilan radiologique

- Radiologie du poignet gauche : âge osseux
- Echographie abdomino pelvienne mettant en évidence l'utérus et les ovaires

3.3.4.8 Paramètres du génotype

- Anomalies de nombre
 - ❖ La Monosomie X
- Anomalies de structure
 - ❖ Inversion insertion délétion translocation (Homogène ou en mosaïque)

3.4 Déroulement de l'étude

Notre étude a duré 03 ans, s'étalant entre 2018 -2021 suivant les étapes ci-dessous :

Collecte des données : les informations cliniques, biologiques et radiologiques ont été colligées dans un questionnaire pré établi au niveau du laboratoire de génétique clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Sétif.

Recrutement des effectifs : qui répondent aux critères d'inclusion suscités.

Examen clinique des patientes : Interrogatoire, examen clinique

Lors de la consultation médicale spécialisée de génétique clinique ; ces patientes seront référenciées par le laboratoire de génétique clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Sétif dans le but de la réalisation d'une étude cytogénétique constitutionnelle post-natale.

Exploration biologique (bilan hormonal (FSH,LH,GH,TSH))

Exploration radiologique (radiographie du poignet ; des échographies abdomino-pelviennes)

Lecture et Analyse des résultats du caryotype constitutionnel (caryotype standard G et/ou R).

Analyse statistique des résultats et leur discussion

3.5 Matériels :

3.5.1 Equipement d'analyse utilisé dans le laboratoire de cytogénétique

❖ Caryotype standard post-natal

✓ Matériels utilisés

- Des pipettes pasteur
- Des lames
- Tubes coniques, tubes à vis
- Etuve, centrifugeuse, microscope optique et photonique.

Le milieu de culture RPMI, sérum de veau, phytohématagglutinine, antibiotique (streptomycine, pénicilline), colchicine, alcools, MGG. Après un prélèvement sanguin hépariné, on ajoute le milieu de culture, un blocage par la colchicine permet la libération des chromosomes, après le choc hypotonique par le KCL, ces derniers seront fixés, étalés, colorés et classés.

❖ Caryotype par technique de marquage en bande G par dénaturation enzymatique et/ou R par dénaturation thermique

✓ Matériels utilisés

- Des pipettes pasteur, des lames, des tubes coniques, tubes à vis
- Etuve, centrifugeuse, microscope optique et photonique.

-Le milieu de culture RPMI et Earle /Sérum de veau/ Phytohématagglutinine/Antibiotiques (streptomycine, pénicilline)/Colchicine, alcools, MGG.

-Après un prélèvement sanguin hépariné, on ajoute le milieu de culture, un blocage par la colchicine permet la libération des chromosomes, après le choc hypotonique par le KCL, ces derniers seront fixés, étalés puis une étape de dénaturation enzymatique pour les bandes G par le biais de la trypsine est réalisée puis étape de l'observation microscopique et classement des chromosomes. Pour le banding R on utilise la dénaturation thermique avec un bain Marie.

❖ Observation et analyse des résultats par un système d'imagerie cellulaire Cytovision ®

3-5-2 Les logiciels utilisés pour l'analyse statistique des données

Les analyses statistiques ont été effectuées via le logiciel SPSS Statistics (v. 21) et Excel.

Les variables quantitatives ont été décrites (la moyenne et l'écart-type).

Les variables qualitatives ont été décrites comme des fréquences et des pourcentages.

Le pourcentage cumulé a permis de calculer la somme des fréquences cumulées dans un intervalle donné.

Les tests analytiques :

Le test de chi-deux (X^2) a été utilisé pour comparer les fréquences afin de vérifier la relation d'association (hypothèse vraie ou nulle) entre deux variables qualitatives, on a utilisé le test exact de Fisher.

Les valeurs de P inférieures à $< 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

RESULTATS

1. L'ETUDE DESCRIPTIVE

1.1 PARAMETRES GENERAUX DE LA POPULATION

1.1.1 Taille de l'échantillon

La population initiale était constituée de 61 patientes éligibles aux critères d'inclusion

Au cours de l'étude, 11 patientes ont été exclues (11 patientes échec du caryotype)

L'échantillon final n = 50 patientes.

1.1.2 Répartition des patientes selon les tranches d'âge

Tableau (3) Répartition des patientes selon les tranches d'âge

Age	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage Cumulé
[3 - 8 [	15	30	30
[8 - 13 [	20	40	36
[13 - 18 [	09	18	58
[18 - 23 [	03	6	80
[23 - 27 [	02	4	88
≥27 ans	01	2	100
TOTAL	50	100	

Dans notre population, nous avons constaté que :

- L'âge variait entre 03 et 29 ans.

Minimum 03 ans et maximum 29 ans

- La moyenne d'âge est 11.32 ± 5.98 ans

- La tranche d'âge la plus fréquente était celle entre 06 et 08 ans avec un pourcentage de 24%

- Pas de malades qui consultent avant l'âge de 03 ans

- Près de 68% de nos effectifs étaient âgés entre 06 ans et 15 ans

1.1.3 Répartition des patientes selon la zone d'origine

Tableau 4 Répartition des patientes selon la zone d'origine

	Effectifs	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Sétif	40	80	80
Hors Sétif	10	20	100
Total	50	100	

Nous avons constaté que

-80% des patientes étaient originaires et résidentes à Sétif.

-20% des patientes étaient originaires des wilayas limitrophes (BBA,Béjaia)

1.2 PARAMETRES ANAMNESTIQUES DE LA POPULATION :

1.2.1 Répartition des patientes selon le motif de consultation

Tableau 5 Répartition des patientes selon le motif de consultation

Motif de consultation	Effectif n	Pourcentage valide %	Pourcentage cumulé %
Retard statural	28	56	56.0
Retard statural+dysmorphie faciale	14	28	86.0
Retard pubertaire	06	12	98.0
Retard statural + hypothyroïdie	01	02	58.0
Déformation de Madelung	01	02	100.0
Total	50	100	

Au sein de notre population

-Le motif de consultation le plus fréquent était le retard statural avec 56%.

-Le retard statural associé à une dysmorphie faciale est le deuxième motif de consultation avec 28% suivi du retard pubertaire.

-La déformation de Madelung avec un seul cas.

-L'hypothyroïdie avec un seul cas.

1.2.2 Répartition des patientes selon la notion de consanguinité

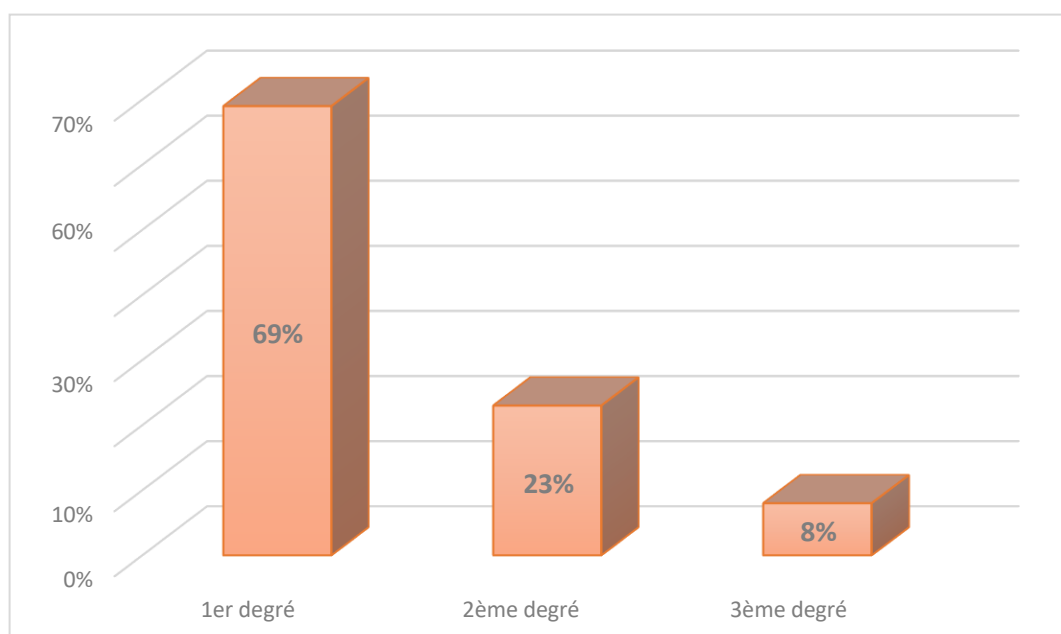
Tableau 6 Répartition des patientes selon la notion de consanguinité

Consanguinité	Effectif n	Pourcentage valide %	Pourcentage cumulé %
Présence	13	26	26
Absence	37	74	100
Total	50	100	

-Plus du ¼ de nos effectifs étaient issues de parents avec un lien de parenté de 1^{er} degré (cousins germains) ,2^{ème} degré ou 3^{ème} degré.

1.2.3 Répartition des effectifs ayant la notion de lien de parenté selon le degré de consanguinité

Près de 70% des cas qui ont rapporté la notion de lien de parenté entre les parents étaient des cousins germains de 1^{er} degré.



Fig(53) Répartition des effectifs ayant la notion de lien de parenté selon le degré de consanguinité

1.2.4 Répartition des effectifs selon la notion de cas similaires dans la famille

Tableau 7 Répartition des effectifs selon la notion de cas similaires dans la famille

Cas similaires dans la famille	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	06	12	12.0
Absence	44	88	100.0
Total	50	100	

Au sein de notre population, nous avons noté que :

Le pourcentage de la notion de cas similaires dans la famille ne représente que 12% uniquement.

1.2.5 Répartition des effectifs selon la notion de fausses couche

Tableau 8 Répartition des effectifs selon la notion de fausses couche

Fausses couches	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	13	26	26
Absence	37	74	100
Total	50	100	

-Nous avons constaté qu'un ¼ de nos effectifs ; leurs mamans ont rapporté la notion de fausses couches au moins une seule fois au cours de leur vie.

1.2.6 Répartition des effectifs selon la notion d'anomalies diagnostiquées à l'échographie durant la vie intra-utérine

Tableau 9 Répartition des effectifs selon la notion d'anomalies détectées à l'échographie

Malformations détectées à l'échographie	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	06	12	12
Absence	44	88	100
Total	50	100	

-Parmi nos effectifs, 12% rapportaient la notion de malformations détectées à l'échographie durant la grossesse représentée majoritairement par le retard de croissance intra-utérin.

1.2.7 Répartition des effectifs selon la notion de symptomatologie détectée à la naissance

Tableau 10 Répartition des effectifs selon la notion de symptomatologie détectée à la naissance.

Symptomatologie détectée à la naissance	Effectif n	Pourcentage valide %	Pourcentage cumulé %
Présence	14	28	28
Absence	36	72	100
Total	50	100	

Au sein de notre population :

-28% des patientes présentaient des signes détectés à la naissance selon les notions rapportées par leurs parents avec soit une dysmorphie faciale soit un RCIU.

1.3 Répartition des effectifs selon les signes de la dysmorphie faciale

1.3.1 Répartition des patientes selon la présence de l'hypertélorisme

Tableau 11 Répartition des patientes selon la présence de l'hypertélorisme

Hypertélorisme	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	11	22	22
Absence	39	78	100
Total	50	100	

Dans notre étude, nous avons constaté que :

22% des patientes qui ont consulté présentaient un hypertélorisme

1.3.2 Répartition des patientes selon la présence de épicanthus

Tableau 12 Répartition des patientes selon la présence de l'épicanthus

Epicanthus	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	08	16	16
Absence	42	84	100
Total	50	100	

Au cours de notre étude, on a constaté :

-Les patientes dont l'examen clinique revenait en faveur de présence d'un épicanthus représentait 16%.

1.3.3 Répartition des patientes selon la présence de fentes anti-mongoloïdes

Tableau 13 Répartition des patientes selon la présence de fentes anti-mongoloïdes

Fentes anti-mongoloïdes	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	03	6	6
Absence	47	94	100
Total	50	100	

L'examen clinique des yeux a objectivé :

Seulement 6% des patientes présentaient des fentes anti-mongoloïdes.

1.3.4 Répartition des patientes selon la présence de strabisme

Tableau 14 Répartition des patientes selon la présence de strabisme

Strabisme	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	04	08	08
Absence	46	92	100
Total	50	100	

Selon les résultats de l'examen clinique 8% des patientes présentaient un strabisme.

1.3.5 Répartition selon la présence de ptosis

Tableau 15 Répartition selon la présence de ptosis

Ptosis	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	01	02	02
Absence	49	98	100
Total	50	100	

Dans notre étude ; une seule patiente présentait un ptosis bilatéral.

1.3.6 Répartition selon la présence implantation basse des oreilles

Tableau 16 Répartition selon la présence de l'implantation basse des oreilles

Implantation basse des oreilles	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	17	34	34
Absence	33	66	100
Total	50	100	

Nous avons constaté que :

-L'implantation basse des oreilles était présente dans 32% des patientes.

1.3.7 Répartition des patientes selon la présence de malformations des oreilles

Tableau 17 Répartition des patientes selon la présence de malformations des oreilles

Malformations des oreilles	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	05	10	10
Absence	45	90	100
Total	50	100	

-On a trouvé 10% de patientes avec des oreilles malformées.

1.3.8 Répartition des patientes selon la présence de micrognatie

Tableau 18 Répartition des patientes selon la présence de micrognatie

Micrognatie	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	16	32	32
Absence	34	68	100
Total	50	100	

L'examen clinique du menton des patientes a objectivé :

-Près du 1/3 de l'effectif avaient un menton en micrognatie.

1.3.9 Répartition des patientes selon la présence de palais ogival

Tableau 19 Répartition des patientes selon la présence de palais ogival

Palais ogival	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	05	10	10
Absence	45	90	100
Total	50	100	

Notre étude a trouvé :

-10% de l'ensemble de malades avaient un palais ogival.

1.3.10 Répartition des patientes selon la présence de anomalies dentaires

Tableau 20 Répartition des patientes selon la présence de anomalies dentaires

Anomalies dentaires	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	18	36	36
Absence	32	64	100
Total	50	100	

Au sein de notre population

-Plus du 1/3 des patientes avaient des anomalies touchant la dentition à savoir une mauvaise implantation des dents, des caries dentaires etc...

1.4 Répartition de l'effectif selon les anomalies du cou

1.4.1 Répartition des patientes selon la présence d'une implantation basse des cheveux

Tableau 21 Répartition selon la présence d'une implantation basse des cheveux

Implantation basse des cheveux	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	07	14	14
Absence	43	86	100
Total	50	100	

-14% des patientes avaient une implantation basse des cheveux .

1.4.2 Répartition des patientes selon la présence d'un cou court

Tableau 22 Répartition des patientes selon la présence d'un cou court

Cou court	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	19	38	38
Absence	31	62	100
Total	50	100	

-38% des patientes avaient un cou court.

1.4.3 Répartition des patientes selon la présence de pterygium colli

Tableau 23 Répartition des patientes selon la présence de pterygium colli

pterygium colli	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	06	12	12
Absence	44	88	100
Total	50	100	

12% des patientes avaient le pterygium colli

1.5 Répartition des patientes selon les anomalies du thorax

1.5.1 Répartition des patientes selon la présence d'un thorax en bouclier

Tableau 24 Répartition des patientes selon la présence d'un thorax en bouclier

Thorax en bouclier	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	09	18	18
Absence	41	82	100
Total	50	100	

Dans notre population, on a constaté que :

18% des malades avaient un thorax en bouclier

1.5.2 Répartition des patientes selon la présence de mamelons écartés

Tableau 25 Répartition des patientes selon la présence de mamelons écartés

Mamelons écartés	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	16	32	32
Absence	34	68	100
Total	50	100	

32% des patientes présentaient des mamelons écartés lors de l'examen clinique du thorax.

1.5.3 Répartition des patientes selon la présence de mamelons ombiliqués

Tableau 26 Répartition des patientes selon la présence de mamelons ombiliqués

Mamelons ombiliqués	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	01	02	02
Absence	49	98	100
Total	50	100	

Durant notre étude nous avons trouvé uniquement une seule patiente qui avait des mamelons ombiliqués.

1.6 Répartition de l'effectif selon les anomalies du squelette

1.6.1 Répartition des patientes selon la présence du cubitus valgus

Tableau 27 Répartition des patientes selon la présence du cubitus valgus

Cubitus valgus	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	02	04	04
Absence	48	96	100
Total	50	100	

Dans notre population ; seulement 4% avaient un cubitus valgus.

1.6.2 Répartition des patientes selon la présence de Brachymétacarpie du 4^{ème} métacarpe

Tableau 28 Répartition des patientes selon la présence de Brachymétacarpie du 4^{ème} métacarpe

Brachymétacarpie du 4^{ème} métacarpe	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	06	12	12
Absence	44	88	100
Total	50	100	

Notre étude a objectivé que :

-12% de notre effectif présentaient une brachymétacarpie du 4^{ème} métacarpe lors de l'examen clinique des membres supérieurs.

1.6.3 Répartition de l'effectif selon la présence de genu valgum

Tableau 29 Répartition des patientes selon la présence de genu valgum

Genu valgum	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	01	02	02
Absence	49	98	100
Total	50	100	

-On a constaté que uniquement une seule patiente avait un genu valgum .

1.6.4 Répartition de l'effectif selon la présence de malformation de Madelung

Tableau 30 Répartition des patientes selon la présence de malformation de Madelung

Malformation de Madelung	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	01	02	02
Absence	49	98	100
Total	50	100	

-On a constaté qu'uniquement une seule patiente avait une malformation de Madelung.

1.6.5 Répartition des malades selon la présence de scoliose

Tableau 31 Répartition des patientes selon la présence de scoliose

Scoliose	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	05	10	10
Absence	45	90	100
Total	50	100	

Dans 10% de notre effectif ; on a pu détecter la présence de scoliose.

1.6.6 Répartition des patientes selon la présence de cyphose

Tableau 32 Répartition des patientes selon la présence de cyphose

Cyphose	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	00	00	00
Absence	50	100	100
Total	50	100	

-Aucune des malades ne présentait une cyphose.

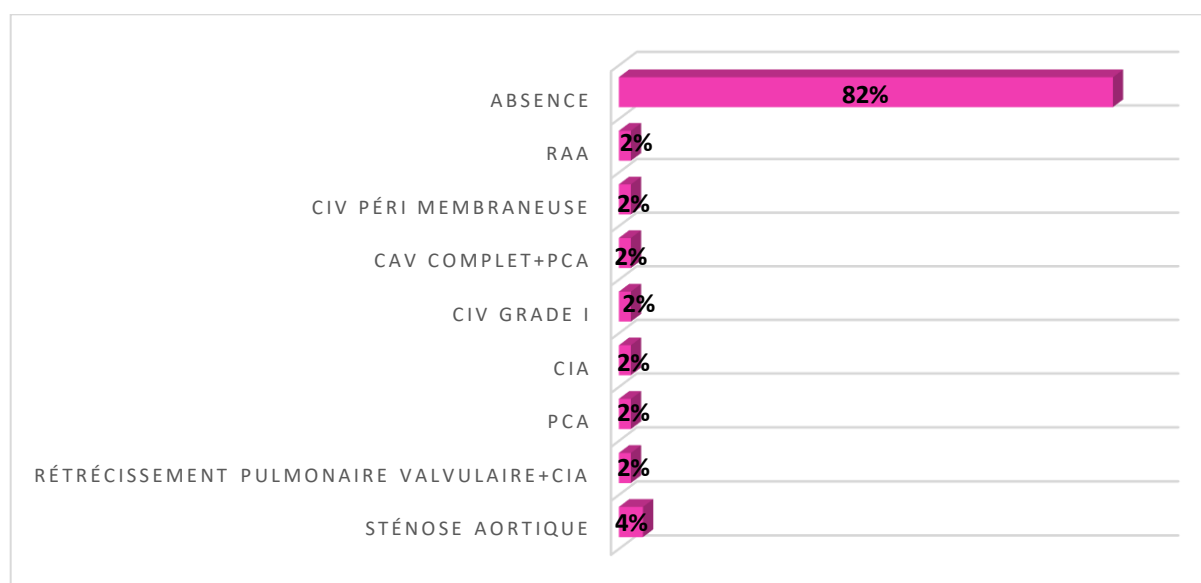
1.7 Répartition des patientes selon les anomalies associées

1.7.1 Répartition des patientes selon la présence de malformations cardiovasculaires

Tableau 33 Répartition des patientes selon la présence de malformations cardiovasculaires

Malformations cardiovasculaires	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	09	18	18
Absence	41	82	100
Total	50	100	

Dans notre étude on a trouvé 18% des patientes avaient des anomalies cardiovasculaires associées.



Fig(54) Répartition des patientes selon les malformations cardiovasculaires

-On a constaté que 4% patientes ayant des anomalies cardiovasculaires présentaient une sténose aortique.

-2% des patientes ayant des anomalies cardiovasculaires avaient une endocardite valvulaire suite à un épisode de RAA ; même résultat trouvé pour la CIV péri membraneuse ; CAV complet, CIA ; PCA et le rétrécissement pulmonaire valvulaire.

1.7.2 Répartition de l'effectif selon la présence d'anomalie hépatique

Tableau 34 Répartition des patientes selon la présence d'anomalie hépatique

Anomalie hépatique	Effectifs	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	00	00	00
Absence	50	100	100
Total	50	100	

-Dans notre étude aucune des patientes ne présentaient une anomalie hépatique.

1.7.3 Répartition des patientes selon la présence d'anomalie rénale

Tableau 35 Répartition des patientes selon la présence d'anomalie rénale

Anomalie rénale	Effectifs	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	02	04	00
Absence	48	96	100
Total	50	100	

-Dans notre série on a trouvé que 4% des malades soit deux patientes avaient une atteinte rénale représentée par une ectopie rénale pelvienne en L bilatérale et un rein en fer à cheval unilatéral.

1.7.4 Répartition des patientes selon la présence d'anomalie digestive

Tableau 36 Répartition des patientes selon la présence d'anomalie digestive

Anomalie digestive	Effectifs	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	09	18	18
Absence	41	82	100
Total	50	100	

-On a constaté que 18% des patientes avaient une anomalie digestive représentée par la maladie cœliaque

1.7.5 Répartition des patientes selon la présence du diabète

Tableau 37 Répartition des patientes selon la présence du diabète

Diabète	Effectifs	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	06	12	12
Absence	44	88	100
Total	50	100	

-Dans notre étude on a constaté que 12% des patientes qui consultaient avaient un DID

1.7.6 Répartition des patientes selon la présence d'anomalie de la thyroïde

Tableau 38 Répartition des patientes selon la présence d'anomalie de la thyroïde

Anomalie de la thyroïde	Effectifs	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	03	06	00
Absence	47	94	100
Total	50	100	

-Dans notre étude on a objectivé 6% des malades présentaient une anomalie de la thyroïde représentée dans l'ensemble par une hypothyroïdie.

1.7.7 Répartition selon la présence d'autres anomalies associées

Tableau 39 Répartition des patientes selon la présence d'autres anomalies associées

Autres anomalies associées	Effectifs	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
RAS	45	90	90
Epilepsie	03	06	96
Psoriasis	01	02	98
Hypoacousie	01	02	100
Total	50	100	

-Dans notre étude on a trouvé 10% des patientes avaient d'autres anomalies associées on cite l'épilepsie avec un pourcentage de 6% soit un effectif de 03 malades ; une malade présentait le psoriasis et une autre avait une hypoacousie.

1.8 Répartition des patientes selon les paramètres des capacités cognitives

1.8.1 Répartition des patientes selon la présence d'un retard mental

Tableau 40 Répartition des patientes selon la présence d'un retard mental

Retard mental	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	06	12	12
Absence	44	88	100
Total	50	100	

Dans notre étude on a trouvé 12% des patientes de notre population ont prouvé un retard mental lors de l'évaluation de leurs capacités cognitives.

1.8.2 Répartition de l'effectif selon la présence d'un retard de langage

Tableau 41 Répartition des patientes selon la présence d'un retard de langage

Retard de langage	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présence	02	04	04
Absence	48	96	100
Total	50	100	

-4% des patientes avaient un retard de langage.

1.8.3 Répartition des patientes selon le rendement scolaire

Tableau 42 Répartition des malades selon le rendement scolaire

Rendement scolaire	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Non scolarisé	07	14	14
Bon	23	46	60
Moyen	10	20	80
Faible	10	20	100
Total	50	100	

Au sein de notre population :

- 46% des patientes avaient un bon rendement scolaire avec de bons résultats.
- 20% des malades avaient un moyen niveau scolaire.
- 20% avaient un faible rendement scolaire avec un manque de concentration.
- 14% des patientes étaient nos scolarisés.

1.9 Répartition des patientes selon les paramètres biologiques

1.9.1 Répartition des patientes selon le taux de FSH

Tableau 43 Répartition des patientes selon le taux de FSH

Taux FSH	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Normal	39	78	78
Augmenté	09	18	96
Diminué	02	04	100
Total	50	100	

-Dans notre série ; on a noté :

78% des patientes avaient un taux normal de FSH

18% des patientes avaient un tax augmenté de FSH

04% des patientes avaient un taux de FSH diminué.

1.9.2 Répartition des patientes selon le taux de LH

Tableau 44 Répartition des patientes selon le taux de LH

Taux LH	Effectif	Pourcentage valide
Normal	40	80
Augmenté	08	16
Diminué	02	04
Total	50	100

Dans notre étude on a trouvé

80% des malades avaient un taux normal de LH

16% des malades avaient un taux augmenté de LH

4% des malades avaient un taux diminué de LH

1.9.3 Répartition des patientes selon le taux de GH

Tableau 45 Répartition des patientes selon le taux de GH

Taux GH	Effectif	Pourcentage
Normal	41	82
Augmenté	00	00
Diminué	09	18
Total	50	100

Dans notre effectif on a constaté :

82% des malades avaient un taux normal de GH.

18% des malades présentaient un taux de GH diminué.

1.9.4 Répartition des patientes selon le taux de TSH

Tableau 46 Répartition des patientes selon le taux de TSH

Taux TSH	Effectif	Pourcentage
Normal	46	92
Augmenté	04	08
Diminué	00	00
Total	50	100

On a objectivé

-92% des malades avaient un taux normal de TSH

-08% des malades avaient un taux diminué de TSH

1.10 Répartition des patientes selon le retard statural

Tableau 47 Répartition des patientes selon le retard statural

Retard statural	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
-2DS	29	58	58
-3DS	16	32	90
-5DS	1	02	92
-1DS ; -2DS	3	06	98
-2DS ; -3DS	1	02	100
Total	50	100	

-Dans notre étude on a constaté que presque 60% des patientes avaient un retard statural de -2DS et plus de 30% présentaient un retard statural par rapport à la taille cible de -3DS

-6% avaient un retard de -1DS ; -2DS

-2% avaient un retard de -2DS ; -3DS

-2% avaient un retard de -5DS

1.11 Répartition selon les paramètres radiologiques

1.11.1 Répartition des patientes selon l'âge osseux (radiographie du poignet gauche)

Tableau 48 Répartition des patientes selon l'âge osseux (radiographie du poignet gauche)

Patient	Age Réel ans	Age osseux (Radiographie du poignet gauche) ans
01	12	05
02	07	07
03	04	04
04	04	02
05	09	07
06	07	07
07	10	08
08	20	20
09	09	04
10	11	07
11	09	07
12	06	04
13	07	02
14	06	03
15	12	07
16	13	07
17	07	07
18	12	07
19	11	08
20	07	03
21	19	19
22	11	04
23	10	04
24	05	05
25	16	16
26	12	09
27-	03	01
28	17	17
29	16	16
30	08	05
31	12	04
32	16	16
33	11	07
34	13	08
35	27	27
36	29	29
37	09	05
38	07	05
39	15	12
40	07	03
41	12	07
42	22	22
43	04	02
44	04	01
45	13	07
46	09	09
47	08	05
48	27	27
49	08	05
50	13	08

1.11.2 Répartition des patientes selon les résultats de l'échographie de l'utérus

Tableau 49 Répartition des patientes selon les résultats de l'échographie de l'utérus

Echographie de l'utérus	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présent de taille normale	33	66	66
Présent hypoplasique	15	30	96
Présent en bicorné	01	02	98
Absent	01	02	100
Total	50	100	

Les résultats des échographies de l'utérus ont objectivé que 66% des patientes avaient un utérus de taille et de forme normale.

-30% des patientes présentaient un utérus hypoplasique

-02% des patientes soit une seule malade avait un utérus bicorné

-02% des patientes soit une seule malade avait un utérus absent.

1.11.3 Répartition des patientes selon les résultats de l'échographie des ovaires

Tableau 50 Répartition des patientes selon les résultats de l'échographie des ovaires

Echographie des ovaires	Effectif	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Présents de taille normale	36	72	72
Présents hypoplasiques	05	10	82
Absents	09	18	100
Total	50	100	

-Dans notre série on a constaté que 72% des malades avaient des ovaires de forme et de taille normale.

-18% des patientes qui consultaient à notre niveau avaient des ovaires hypoplasiques et 10% avaient des ovaires absents.

1.12 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype

Tableau 51 résultats génotypiques chez nos effectifs

Résultat génotypique	Fréquence
46XX	76%
45XO	10%
45XO/46XX	08%
45XO/46XY	02%
46,iso Xq	02%
Translocation t(13,18)	02%

Dans notre série, on a trouvé

76% des patientes avaient un caryotype normal avec 46XX

10% des patientes avaient un caryotype normal avec 45XO

08 % des patientes avaient un caryotype normal avec 45XO/46XX

02% des patientes avaient un caryotype normal avec 45XO/46XY

02% des patientes avaient un caryotype normal avec 4

02% des patientes avaient un caryotype normal avec une translocation t(13,18)

2-L'ETUDE ANALYTIQUE

2.1 Relation entre le motif de consultation et l'âge

Tableau 52 Relation entre le motif de consultation et l'âge

		Motif de consultation					
		Retard statural	Retard statural+ Hypothyroïdie	Retard statural+ Dysmorphie faciale	Retard pubertaire	Déformation de Madelung	Total
Age	3-7	10 (66.67)	00 (00%)	05 (33.33%)	00 (00%)	00 (00%)	15 30%
	8-12	13 (65%)	01 (05%)	06 (30%)	00 (00%)	00 (00%)	20 40%
	13-17	04 44.44%	00 (00%)	02 (22.22%)	02 (22.22)	01 (11.11%)	09 18%
	18-22	01 33.33%	00 (00%)	01 (33.33%)	01 (33.33%)	00 (00%)	03 06%
	23-27	00 00%	00 (00%)	00 (00%)	02 (100%)	00 (00%)	02 04%
	>27	00 00%	00 (00%)	00 (00%)	01 (100%)	00 (00%)	01 02%
Total		28	01	14	06	01	50 100%

F=34.258

P=0.010

L'étude de la relation entre le motif de consultation et les tranches d'âge a démontré que :

Le motif de consultation le plus fréquent chez la tranche d'âge la plus fréquente entre 8 et 12 ans était le retard statural.

-Cette relation était significative (P = 0,010).

2.2 Paramètres anamnestiques interférant avec le génotype

2.2.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la consanguinité

Tableau 53 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la consanguinité

		Consanguinité		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	9 (23.68%)	29	38
	45 XO	1()	4	5
	45XO/46XX	2	2	4
	45XO/46XY	0	1	1
	Iso Xq	1	0	1
	T(13,18)	0	1	1
<i>Total</i>		13	37	50
		F=4.899	P=0.469	DNS >0.05

La liaison entre la notion de consanguinité et les résultats du caryotype n'était pas statistiquement significative ($P = 0,469$) malgré que plus de $\frac{1}{4}$ des parents l'effectif avait un lien de parenté.

2.2.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de cas similaires dans la famille

Tableau 54 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de cas similaires dans la famille

		Cas similaires dans la famille		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	5	33	38
	45 XO	1	4	5
	45XO/46XX	0	4	4
	45XO/46XY	0	1	1
	Iso Xq	0	1	1
	T(13,18)	0	1	1
<i>Total</i>		6	44	50

F=3.021 P=0.856 DNS

La liaison entre la notion de cas similaires dans la famille et les résultats du caryotype n'était pas significative (P = 0,856). Les fréquences des différentes classes étaient assez proches.

2.2.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de fausses couches chez la mère

Tableau 55 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de fausses couches chez la mère

		Fausses couches		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	12	26	38
	45 XO	1	4	5
	45XO/46XX	0	4	4
	45XO/46XY	0	1	1
	Iso Xq	0	1	1
	T(13,18)	0	1	1
<i>Total</i>		13	37	50

F=2.863 P= 0.839 DNS

La liaison entre la notion de fausses couches chez la mère n'était pas significative (P = 0,839), de plus nous avons constaté des fréquences proches dans les différents cas.

2.2.4 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de malformations diagnostiquées à l'échographie

Tableau 56 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de malformations diagnostiquées à l'échographie

		Malformations diagnostiquées à l'échographie		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	5	33	38
	45 XO	1	4	5
	45XO/46XX	0	4	4
	45XO/46XY	0	1	1
	Iso Xq	0	1	1
	T(13,18)	0	1	
<i>Total</i>		6	44	50

F=3.021

P=0.826 DNS

La relation entre la notion de malformations diagnostiquées à l'échographie durant la vie intra-utérine et les résultats du caryotype n'était pas significative (P = 0,826).

2.2.5 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de symptomatologie détectée à la naissance

Tableau 57 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la notion de symptomatologie détectée à la naissance

		Symptomatologie détectée à la naissance		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	11	27	38
	45 XO	2	3	5
	45XO/46XX	1	3	4
	45XO/46XY	0	1	1
	Iso Xq	0	1	1
	T(13,18)	0	1	1
<i>Total</i>		14	36	50
		F=2.036		P=0.942 DNS

L'étude de la relation entre la notion de symptomatologie détectée à la naissance et les résultats du caryotype nous a démontré que la prévalence des patientes qui avaient un signe phénotypique apparent dès la naissance dépassait le ¼ de l'ensemble des cas

Cependant cette relation n'était pas significative (P = 0,942).

2.3 Signes phénotypiques de la dysmorphie faciale interférant avec le génotype

2.3.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'hypertélorisme

Tableau 58 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'hypertélorisme

		Hypertélorisme		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	7	31	38
	45 XO	3	2	5
	45XO/46XX	1	3	4
	45XO/46XY	0	1	1
	Iso Xq	0	1	1
	T(13,18)	0	1	1
<i>Total</i>		11	39	50
			F= 5.510	P=0.388 DNS

L'étude de la liaison entre l'hypertélorisme et le caryotype nous a laissé constater que :

- L'hypertélorisme était plus fréquent chez les patientes ayant un caryotype 46XX

(14 %) et absent chez les patientes ayant un caryotype 45XO/46XX en mosaïque ainsi que chez les patientes ayant un résultat en faveur d'un iso chromosome Xq et la translocation t(13,18).

- Cette relation n'était, cependant, pas significative (P = 0,388).

2.3.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'épicanthus

Tableau 59 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'épicanthus

		Epicanthus		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	03 (7.89%)	35 (92,10%)	38 (76%)
	45 XO	02 (40%)	03 (60%)	05 (10%)
	45XO/46XX	01 (25%)	3 (75%)	04 (08%)
	45XO/46XY	0 (00%)	1 (100%)	01 (02%)
	Iso Xq	1 (100%)	0 (00%)	01 (02%)
	T(13,18)	1 (100%)	0 (00%)	01 (02%)
<i>Total</i>		8	42	50 (100%)

F= 12.868

P=0.012

L'évaluation de la liaison entre l'épicanthus et le caryotype des effectifs nous a montré que :

L'épicanthus était présent dans 16% de l'ensemble des patientes.

Cette relation était significative (P=0.012).

2.3.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et fentes anti mongoloïdes

Tableau 60 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et fentes anti mongoloïdes

		Fentes anti mongoloïdes		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	0	38	38
	45 XO	2	3	5
	45XO/46XX	0	4	4
	45XO/46XY	0	1	1
	Iso Xq	0	1	1
	T(13,18)	1	0	1
<i>Total</i>		3	47	50

F=17.627 P=0.005

L'étude de la relation entre les fentes anti mongoloïdes et le caryotype a objectivé :

Les fentes anti mongoloïdes étaient absentes chez 94% des patientes.

- La liaison entre ces 02 variables était très significative (P = 0,005).

2.3.4 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'insertion basse des oreilles

Tableau 61 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'insertion basse des oreilles

		Insertion basse des oreilles		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	9	29	38
	45 XO	3	2	5
	45XO/46XX	2	2	4
	45XO/46XY	1	0	1
	Iso Xq	1	0	1
	T(13,18)	1	0	1
<i>Total</i>		17	33	50

F=9.390 P=0.026

La relation entre l'insertion basse des oreilles et le caryotype était significative (P = 0,026) :

Ce signe phénotypique était présent chez plus de 1/3 des patientes soit 34% et il est retrouvé dans 66.67% des caryotypes pathologiques.

2.3.5 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la malformation des oreilles

Tableau 62 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la malformation des oreilles

		La malformation des oreilles		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	3	35	38
	45 XO	2	3	5
	45XO/46XX	0	4	4
	45XO/46XY	0	1	1
	Iso Xq	0	1	1
	T(13,18)	0	1	1
<i>Total</i>		5	45	50

F=6.576

P=0.370 DNS

La liaison entre la présence de malformations des oreilles n'était pas statistiquement significative (P = 0,370).

Ce signe phénotypique était absent chez 90% des patientes.

2.3.6 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la micrognatie

Tableau 63 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la micrognatie

		La micrognatie		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	8	30	38
	45 XO	3	2	5
	45XO/46XX	3	1	4
	45XO/46XY	0	1	1
	Iso Xq	1	0	1
	T(13,18)	1	0	1
<i>Total</i>		16	34	50

F= 11.376

P=0.010

La relation entre la micrognatie et les résultats du caryotype était significative (P = 0,010) avec :

- 32% de l'ensemble de notre série avait ce signe phénotypique dont 66.67% était chez les patientes avec un caryotype pathologique.

2.3.7 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le palais ogival

Tableau 64 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le palais ogival

		Le palais ogival		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	2	36	38
	45 XO	1	4	5
	45XO/46XX	1	3	4
	45XO/46XY	0	1	1
	Iso Xq	0	1	1
	T(13,18)	1	0	1
<i>Total</i>		5	45	50

F= 10.160 P=0.071 DNS

La liaison entre la présence du palais ogival et les résultats du caryotype n'était pas statistiquement significative (P = 0,071) avec absence de ce signe phénotypique dans 90% des cas.

2.3.8 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et anomalies dentaires

Tableau 65 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et anomalies dentaires

		Anomalies dentaires		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	11	27	38
	45 XO	3	2	5
	45XO/46XX	3	1	4
	45XO/46XY	0	1	1
	Iso Xq	0	1	1
	T(13,18)	1	0	1
<i>Total</i>		18	32	50

F=7.283 P=0.094 DNS

L'étude de la liaison entre les anomalies dentaires et le caryotype nous a laissé constater que :

- Les anomalies dentaires étaient présentes dans plus du 1/3 de notre effectif (36%)
- Cette relation n'était, cependant, pas significative (P = 0,094).

2-4 Signes phénotypiques des anomalies de cou interférant avec le génotype

2.4.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'insertion basse des cheveux

Tableau 66 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'insertion basse des cheveux

		Insertion basse des cheveux		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	02 (05,26%)	36 (94.73%)	38 (76%)
	45 XO	02 (40%)	03 (60%)	05 (10%)
	45XO/46XX	02 (50%)	02 (50%)	04 (08%)
	45XO/46XY	00 (00%)	01 (100%)	01 (02%)
	Iso Xq	00 (00%)	01 (100%)	01 (02%)
	T(13,18)	01 (100%)	00 (00%)	01 (02%)
<i>Total</i>		07	43	50 (100%)

F= 14.214 **P=0.008**

L'étude de la relation entre l'insertion basse des cheveux et le caryotype a objectivé :

- Une fréquence de 14% de présence de ce signe phénotypique dans notre population
- La liaison entre ces 02 variables était très significative (P = 0,008).

2.4.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le cou court

Tableau 67 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le cou court

		Le cou court		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	10 (26.31%)	28 (73.68%)	38 (76%)
	45 XO	04 (80%)	01 (20%)	05 (10%)
	45XO/46XX	02 (50%)	02 (50%)	04 (08%)
	45XO/46XY	01 (100%)	00 (00%)	01 (02%)
	Iso Xq	01 (100%)	00 (00%)	01 (02%)
	T(13,18)	01 (100%)	00 (00%)	01 (02%)
<i>Total</i>		19	31	50 (100%)

F=10.658 **P= 0.013**

La liaison entre le caryotype et le signe phénotypique du cou court était significative (P= 0,013), sachant que :

- La présence du cou court dans cette série était mise en évidence dans 38% des patientes ainsi il était retrouvé dans les $\frac{3}{4}$ des patientes ayant un caryotype pathologique.

2.4.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le pterygium colli

Tableau 68 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le pterygium colli

		Le pterygium colli		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	03 (07,89%)	35 (92.11%)	38 (76%)
	45 XO	02 (40%)	03 (60%)	05 (10%)
	45XO/46XX	00 (00%)	04 (100%)	04 (08%)
	45XO/46XY	00 (00%)	01 (100%)	01 (02%)
	Iso Xq	00 (00%)	01 (100%)	01 (02%)
	T(13,18)	01 (100%)	00 (00%)	01 (02%)
<i>Total</i>		6	44	50 (100%)
		F=9.390		P=0.086 DNS

L'étude de la relation entre le pterygium colli et le caryotype a objectivé une

Une absence de ce signe phénotypique chez 88% de l'effectif.

Cette relation n'était, cependant, pas significative (P = 0,086).

2.5 Signes phénotypiques des anomalies de thorax interférant avec le génotype

2.5.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le thorax en bouclier

Tableau 69 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le thorax en bouclier

		Le thorax en bouclier		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	04 (10.53)	34 (89.47%)	38 (76%)
	45 XO	01 (20%)	04 (80%)	05 (10%)
	45XO/46XX	02 (50%)	02 (50%)	04 (08%)
	45XO/46XY	01 (100%)	00 (00%)	01 (02%)
	Iso Xq	00 (00%)	01 (100%)	01 (02%)
	T(13,18)	01 (100%)	00 (00%)	01 (02%)
<i>Total</i>		9	41	50 (100%)
		F= 11.718		P=0.015

La liaison entre le signe phénotypique thorax en bouclier et le génotype est significative (P=0.015) :

- ce signe était présent dans presque la moitié de l'effectif ayant un caryotype pathologique.

2.5.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les mamelons écartés

Tableau 70 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les mamelons écartés

		Les mamelons écartés		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	08 21.05%	30 78.94%	38 76%
	45 XO	04 80%	01 20%	05 10%
	45XO/46XX	03 75%	01 25%	04 08%
	45XO/46XY	01 100%	00 00%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	01 100%	01 02%
	T(13,18)	00 00%	01 100%	01 02%
<i>Total</i>		16	34	50 100%

F=12.763 P=0.004

L'étude de la relation entre les mamelons écartés et le génotype a objectivé :

- le signe phénotypique des mamelons écartés est plus fréquent chez les patientes ayant un caryotype pathologique.
- La liaison entre ces 02 variables était très significative (P = 0,004).

2.5.3. Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les mamelons ombiliqués

Tableau 71 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les mamelons ombiliqués

		Les mamelons ombiliqués		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	01 2.63%	37 97.36%	38 76%
	45 XO	00 00%	05 100%	05 10%
	45XO/46XX	00 00%	04 100%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	01 100	01 02%
	T(13,18)	00 100%	01 100%	01 02%
<i>Total</i>		1	49	50 100%

F=8.299 P=1.000 DNS

La liaison entre les mamelons ombiliqués et le génotype n'était pas significative (P = 1.00).

Une seule patiente ayant un caryotype 46XX présentait des mamelons ombiliqués lors de l'examen clinique.

2.6 Signes phénotypiques de anomalies de squelette interférant avec le génotype

2.6.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le cubitus valgus

Tableau 72 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le cubitus valgus

		Le cubitus valgus		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	01 2.63%	37 97.36%	38 76%
	45 XO	00 00%	05 100%	05 10%
	45XO/46XX	00 00%	04 100%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	01 02%
	Iso Xq	01 100%	00 00%	01 02%
	T(13,18)	00 00%	01 00%	01 02%
<i>Total</i>		2	48	50 100%
		F=11.334		P=0.147 DNS

L'étude de la relation entre le cubitus valgus et l'analyse cytogénétique a objectivé une relation non significative (P = 0,147).

2.6.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la brachymétacarpie du 4^{ème} métacarpe

Tableau 73 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la brachymétacarpie du 4^{ème} métacarpe

		La brachymétacarpie du 4 ^{ème} métacarpe		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	02 5.26%	36 94.73%	38 76%
	45 XO	03 60%	02 40%	05 10%
	45XO/46XX	00 00%	04 100%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	01 02%
	Iso Xq	01 100%	00 00%	01 02%
	T(13,18)	00 00%	01 100%	01 02%
<i>Total</i>		6	44	50 100%

F=14.776 **P=0.007**

La liaison entre le signe phénotypique la brachymétacarpie du 4^{ème} métacarpe était très significative (P = 0,007).

2.6.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le genu valgum

Tableau 74 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le genu valgum

		Le genu valgum		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	00 00%	38 100%	38 76%
	45 XO	01 25%	04 75%	05 10%
	45XO/46XX	00 00%	04 100%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	01 100%	01 02%
	T(13,18)	00 00%	01 100%	01 02%
<i>Total</i>		1	49	50 100%

F=12.356 P=0.240 DNS

La relation entre le genu valgum et les résultats du caryotype était non significative. (P=0.240), de plus nous avons constaté qu'une seule patiente ayant un caryotype 45XO présentant le signe phénotypique de genu valgum.

2.6.4 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la déformation de Madelung

Tableau 75 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la déformation de Madelung

		La déformation de Madelung		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	00 00%	38 100%	38 76%
	45 XO	00 00%	05 100%	05 10%
	45XO/46XX	01 25%	03 75%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	01 100%	01 02%
	T(13,18)	00 00%	01 100%	01 02%
<i>Total</i>		1	49	50 100%
		F=12.802		P=0.140 DNS

La liaison entre la déformation de Madelung n'était pas significative ($P = 0,140$). On a trouvé une seule patiente qui présentait ce signe phénotypique.

2.6.5 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la scoliose

Tableau 76 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la scoliose

		La scoliose		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	04 10.52%	34 89.47%	38 76%
	45 XO	00 00%	05 100%	05 10%
	45XO/46XX	00 00%	04 100%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	01 100%	01 02%
	T(13,18)	01 100%	00 00%	01 02%
<i>Total</i>		5	45	50 100%

F=6.843

P=0.330 DNS

L'étude de la liaison la scoliose et les résultats du caryotype nous a laissé constater que :

- La scoliose était moins fréquente chez les patientes qui avaient un caryotype pathologique (08,33%)
- Cette relation n'était, cependant, pas significative (P = 0,330).

2.7 Les signes phénotypiques des comorbidités associées interférant avec le génotype

2.7.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les malformations cardiovasculaires

Tableau 77 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les malformations cardiovasculaires

		Les malformations cardiovasculaires		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	07 18.42%	31 81.57%	38 76%
	45 XO	02 40%	03 60%	05 10%
	45XO/46XX	00 00%	04 100%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	01 100%	01 02%
	T(13,18)	00 00%	01 100%	01 02%
<i>Total</i>		9	41	50 100%

F=3.632

P=0.659 DNS

L'évaluation de la liaison entre les malformations cardiovasculaires et le génotype des effectifs nous a montré que :

- La prévalence des malformations cardiovasculaires était de 18%
- Cette liaison n'était pas significative (P = 0,659)

2.7.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les anomalies rénales

Tableau 78 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les anomalies rénales

		Les anomalies rénales		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	00 00%	38 100%	38 76%
	45 XO	02 40%	03 60%	05 10%
	45XO/46XX	00 00%	04 100%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	01 02%
	Iso Xq	00	1	01 02%
	T(13,18)	0	1	01 02%
<i>Total</i>		2	48	50 100%

F=14.004 **P=0.038**

L'étude de la relation entre les anomalies rénales et l'analyse cytogénétique a démontré une relation significative entre ces deux variables (P = 0,038).

2.7.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les anomalies digestives (maladie cœliaque)

Tableau 79 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les anomalies digestives (maladie cœliaque)

		Les anomalies digestives (maladie cœliaque)		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	06 15.78%	32	38 84.21%
	45 XO	00 00%	05 100%	05 10%
	45XO/46XX	02 50%	02 50%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	01 02%
	Iso Xq	01 100%	00 00%	01 02%
	T(13,18)	00 00%	01 100%	01 02%
<i>Total</i>		9	41	50 100%

F=7.694

P=0.152 DNS

Nous avons constaté que l'anomalie digestive représentée dans notre étude par la maladie cœliaque était moins fréquente chez les effectifs ayant un caryotype pathologique, cette liaison n'était pas significative (P = 0,152).

2.7.4 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le diabète

Tableau 80 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le diabète

		DID		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	04 10.52%	34 89.47%	38 76%
	45 XO	00 00%	05 100%	05 10%
	45XO/46XX	01 25%	03 75%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	01 02%
	Iso Xq	01 100%	00 00%	01 02%
	T(13,18)	00 00%	01 100%	01 02%
<i>Total</i>		6	44	50 100%
		F=7.301		P=0.189 DNS

L'étude de la liaison entre le diabète insulino dépendant DID et les résultats du caryotype nous a laissé objectifé que :

- Le DID était plus fréquent chez les sujets qui avaient un caryotype 46XX (10.52%) et rare voire absent chez les effectifs ayant un caryotype pathologique. (4%)
- Cette relation n'était, cependant, pas significative (P = 0,189).

2.7.5 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'hypothyroïdie

Tableau 81 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'hypothyroïdie

		Hypothyroïdie		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	01 2.63%	37 97.36%	38 76%
	45 XO	01 20%	04 80%	05 10%
	45XO/46XX	00 00%	04 100%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	01 02%
	Iso Xq	01 100%	00 00%	01 02%
	T(13,18)	00 00%	01 100%	01 02%
<i>Total</i>		03	47	50 100%
		F=11,738		P=0,069 DNS

La liaison entre la présence de l'hypothyroïdie et le caryotype était non significative ($P = 0.069$). La fréquence de l'hypothyroïdie au sein de notre population était faible.

2.8 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le retard statural

Tableau 82 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le retard statural

		CARYOTYPE						Total
		46XX	45XO	45XO/46XX	45XO/46XY	ISOXq	translocation 13 18	
RETARD STATURAL	-2DS	22	4	1	1	1	0	29
	-3DS	11	1	3	0	0	1	16
	-5DS	1	0	0	0	0	0	1
	(-1DS.2DS)	3	0	0	0	0	0	3
	(-2DS.3DS)	1	0	0	0	0	0	1
Total		38	5	4	1	1	1	50

F=14.082 P=0.013 DNS

La relation entre le retard statural et les résultats du caryotype était significative (P = 0,013) :

Toutes les patientes de notre série avaient un retard statural avec une taille inférieure au moins à -2DS de la taille cible. (Selon les courbes françaises de Sempé et Pédrón). ⁽⁷⁶⁾

2.8 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et les capacités cognitives

2.8.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le retard mental

Tableau 83 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le retard mental

		Le retard mental		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	05 13.15%	33 86.84%	38 76%
	45 XO	01 20%	04 80%	05 10%
	45XO/46XX	00 00%	04 100%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	01 100%	01 02%
	T(13,18)	00 00%	01 100%	01 02%
<i>Total</i>		6	44	50 100%

F=3.021

P=0.826 DNS

L'étude de l'association entre le retard mental et les résultats du caryotype était non significative (P=0.826)

Une seule patiente ayant un caryotype pathologique présentait un retard mentale (2%)

2.8.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le retard de langage

Tableau 84 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le retard de langage

		Le retard de langage		Total
		Oui	Non	
<i>Caryotype</i>	46XX	02 5.26%	33 86.84%	38 76%
	45 XO	00 00%	05 100%	05 10%
	45XO/46XX	00 00%	04 100%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	01 100%	01 02%
	T(13,18)	01 100%	00 00%	01 02%
<i>Total</i>		3	47	50 100%

F=9.122

P=0.208 DNS

Dans notre étude, l'évaluation de la liaison entre le retard de langage et l'analyse cytogénétique a illustré une différence de relation non significative (P=0.208) entre les deux variables.

2.8.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le rendement scolaire

Tableau 85 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le rendement scolaire

		Rendement scolaire			Total	
		Non scolarisée	Bon	Moyen	Faible	
<i>Caryotype</i>	46XX	04 10.52%	17 44.73%	10 26.31	07 18.42%	38 76%
	45 XO	02 40%	02 40%	00 00%	01 02%	05 10%
	45XO/46XX	00 00%	03 75%	00 00%	01 25%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	00 00%	00 00%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	00 00%	00 00%	01 100%	01 02%
	T(13,18)	01 100%	00 00%	00 00%	00 00%	01 02%
<i>Total</i>		7	23	10	10	50 100%

F=15.464

P=0.319 DNS

L'analyse statistique de la liaison entre le rendement scolaire et les résultats du caryotype a démontré :

-Une relation statistiquement non significative (P=0.319) entre les deux variables au seins de notre population.

2.9 Répartition des patientes selon les résultats du bilan biologique interférant avec le caryotype

2.9.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de FSH

Tableau 86 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de FSH

		FSH			Total
		Normal	Augmenté	Diminué	
<i>Caryotype</i>	46XX	34 89.47%	03 7.89%	01 2.63%	38 76%
	45 XO	03 60%	02 40%	00 00%	05 10%
	45XO/46XX	01 25%	02 50%	01 25%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	00 00%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	01 100%	00 00%	01 02%
	T(13,18)	01 100%	00 00%	00 00%	01 02%
<i>Total</i>		39	9	2	50 100%

F=24,025

P=0,003

L'évaluation statistique de la relation entre les taux de FSH et le profil génotypique au seins de notre série était très significative (P=0.003).

Près du ¼ des patientes avait un bilan de FSH perturbé dont 14% ayant un caryotype pathologique.

2.9.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de LH

Tableau 87 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de LH

		LH			Total
		Normal	Augmenté	Diminué	
<i>Caryotype</i>	46XX	35 92.10%	02 5.26	01 2.63%	38 76%
	45 XO	03 60%	02 40%	00 00%	05 10%
	45XO/46XX	01 25%	02 50%	01 25%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	00 00%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	01 100%	00 00%	01 02%
	T(13,18)	01 100%	00 00%	00 00%	01 02%
<i>Total</i>		40	8	2	50 100%
F=26,418					P=0,001

-La prévalence des patientes ayant un bilan perturbé était 20% parmi dont 70% avaient un caryotype pathologique.

L'étude de la liaison entre les taux de LH et le caryotype a pu objectivé une relation très significative (P=0.001) entre les deux variables chez nos patientes.

2.9.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de GH

Tableau 88 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de GH

		GH		Total
		Normal	Diminué	
<i>Caryotype</i>	46XX	30 78.95%	08 21.05%	38 76%
	45 XO	05 100%	00 00%	05 10%
	45XO/46XX	04 100%	00 00%	04 08%
	45XO/46XY	01 100%	00 00%	01 02%
	Iso Xq	01 100%	00 00%	01 02%
	T(13,18)	00 00%	01 100%	01 02%
<i>Total</i>		41	9	50 100%

F=5,528 P=0,299 DNS

Le taux de l'hormone de croissance GH était diminué dans 18% des patientes dont 2% avait un caryotype pathologique (translocation t(13,18)) .

L'analyse statistique de la liaison entre les taux de GH et les résultats du caryotype a pu objectivé une différence non significative entre les deux variables (P=0.299).

2.9.4. Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de TSH

Tableau 89 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et le taux de TSH

		TSH		Total
		Normal	Augmenté	
<i>Caryotype</i>	46XX	36 94.74%	02 5.26%	38 76%
	45 XO	04 80%	01 20%	05 10%
	45XO/46XX	04 100%	00 00%	04 08%
	45XO/46XY	01 100%	00 00%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	01 100%	01 02%
	T(13,18)	01 100%	00 00%	01 02%
	<i>Total</i>	46	4	50 100%
		F=9,500		P=0,130

La relation entre les taux de TSH et les résultats du caryotype était statistiquement non significative (P=0.130).

2.10 Répartition des patientes selon les résultats du bilan radiologique interférant avec le caryotype

2.10.1 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et la radiographie du poignet (âge osseux)

Tableau 90 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et âge osseux

	CARYOTYPE						Total
	46XX	45XO	45XO/46X X	45XO/46X Y	ISOX q	translocation 13 18	
1	1	1	0	0	0	0	2
2	1	1	0	0	0	1	3
3	3	0	0	0	0	0	3
4	6	0	0	0	0	0	6
5	4	1	1	0	1	0	7
7	11	0	1	0	0	0	12
8	4	0	0	0	0	0	4
9	2	0	0	0	0	0	2
12	1	0	0	0	0	0	1
16	2	0	1	0	0	0	3
17	1	0	0	0	0	0	1
19	1	0	0	0	0	0	1
20	1	0	0	0	0	0	1
22	0	0	0	1	0	0	1
27	0	2	0	0	0	0	2
29	0	0	1	0	0	0	1
Total	38	5	4	1	1	1	50

F=121,638

P=0.031

La fréquence des patientes ayant un âge osseux inférieure à leurs âges réels était (68%).

Les patientes ayant un caryotype pathologique et qui présentaient un âge osseux correspondant à leurs âges réels avaient toutes un âge supérieur à 16 ans (10%).

L'évaluation statistique de l'association entre les résultats de la radiographie du poignet et ceux du caryotype a démontré une liaison significative ($P=0.031$) entre les deux variables au seins de notre série.

2.10.2 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'image échographique de l'utérus

Tableau 91 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'image échographique de l'utérus

		L'image échographique de l'utérus			Total	
		Présent de taille normale	Présent hypoplasique	Présent bicorne	Absent	
<i>Caryotype</i>	46XX	30 78.95%	07 18.42%	00 00%	01 2.63%	38 76%
	45 XO	01 20%	04 80%	00 00%	00 00%	05 10%
	45XO/46XX	00 00%	03 75%	01 25%	00 00%	04 08%
	45XO/46XY	01 100%	00 00%	00 00%	00 00%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	01 100%	00 00%	00 00%	01 02%
	T(13,18)	01 100%	00 00%	00 00%	00 00%	01 02%
<i>Total</i>		33	15	1	1	50 100%

F= 36,973

P=0,001

La fréquence des patientes ayant une imagerie pathologique de l'utérus était 34%.

La fréquence des patientes ayant un caryotype pathologique et avaient une imagerie anormale de l'utérus était 18%.

Notre analyse statistique a objectivé une différence très significative entre les deux variables étudiées.

2.10.3 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'image échographique des ovaires

Tableau 92 Répartition des patientes selon les résultats du caryotype et l'image échographique des ovaires

		L'image échographique des ovaires			Total
		Présent de taille normale	Présent hypoplasique	Absent	
<i>Caryotype</i>	46XX	33 86.84%	02 5.26%	03 7.89	38 76%
	45 XO	01 20%	01 20%	03 60%	05 10%
	45XO/46XX	01 25%	00 00%	03 75%	04 08%
	45XO/46XY	00 00%	01 100%	00 00%	01 02%
	Iso Xq	00 00%	01 100%	00 00%	01 02%
	T(13,18)	01 100%	00 00%	00 00%	01 02%
<i>Total</i>		36	5	9	50 100%

F=28.624

P <0.001

La relation entre l'image échographique des ovaires et les résultats du génotype était très hautement significative (P <0.001).

La fréquence de l'effectif ayant une imagerie pathologique des ovaires était 28%.

La fréquence des patientes qui avaient un résultat pathologique du caryotype et qui prouvaient une imagerie anormale des ovaires était 18%.

DISCUSSION

1.Conclusion de l'étude pratique

-Dans la présente étude, on a constaté que :

-La tranche d'âge la plus fréquente était entre 6 et 8 ans et la moyenne d'âge était 11 ans.

-Pas de malades qui consultent avant l'âge de 03 ans.

-80% de l'effectif de notre étude étaient originaire de Sétif

-Le motif de consultation le plus fréquent était le retard statural dans plus de la moitié de notre série (56%).

-Plus du ¼ de nos effectifs étaient issues de parents avec un lien de parenté de 1^{er} degré (cousins germains) ,2^{ème} degré ou 3^{ème} degré.

-Les signes phénotypiques de dysmorphie faciale les plus fréquents étaient les anomalies dentaires (36%) ; l'implantation basse des oreilles (34%) et la micrognathie (32%).

-Le signe phénotypique des anomalies du cou le plus fréquent était le cou court (38%).

-Le signe phénotypique des anomalies du thorax le plus fréquent était les mamelons écartés (32%).

-Le signe phénotypique des anomalies du squelette le plus fréquent était la brachymétacarpie du 4^{ème} métacarpe (12%).

-Les anomalies associées les plus retrouvées étaient les anomalies cardiovasculaires (18%) et la maladie cœliaque (18%).

-Au sein de notre population nous avons trouvé 12 caryotypes pathologiques dont 11 étaient confirmés avoir le syndrome de Turner et un résultat de caryotype en faveur d'une translocation t(13,18) qui n'a jamais été décrit dans la littérature.

-Notre travail a été focalisé sur l'analyse des résultats du caryotype par rapport aux différents signes phénotypiques soulevés et décrits dans la littérature.

-Nous avons démontré une relation significative entre les résultats du caryotype et le motif de consultation (P=0,010).

Notre étude a révélé une liaison significative entre le caryotype et les signes phénotypiques de la dysmorphie faciale ; l'épicanthus (P=0,012), les fentes anti mongoloïdes (P=0,005), l'insertion basse des oreilles (P=0,026), la micrognathie (P=0,010).

-Une relation significative a été prouvée entre les résultats du caryotype et les signes phénotypiques des anomalies du cou, l'implantation basse des cheveux ($P=0,005$), le cou court ($P=0,013$).

-Le caryotype avait une association significative avec les signes phénotypiques des anomalies du thorax, le thorax en bouclier ($P=0,015$) et les mamelons écartés ($P=0,004$).

-Nous avons démontré une liaison statistiquement significative entre les résultats du caryotype et la brachymétopie du 4^{ème} métacarpe ($P=0,007$).

-Notre travail a révélé une relation significative entre le caryotype et les anomalies rénales ($P=0,038$), le taux de FSH ($P=0,003$), le taux de LH ($P=0,001$).

L'étude du bilan radiologique a démontré une liaison statistiquement significative avec les résultats du caryotype, l'âge osseux ($P=0,031$), l'image échographique de l'utérus ($P=0,001$) et l'image échographique des ovaires ($P < 0,001$).

2.Les implications des résultats

-Notre présent travail consiste à analyser les résultats génétiques de chaque patiente par rapport au profil phénotypique lui correspondant ; ce qui a permis de démontrer :

- La prévalence diminuée du syndrome de Turner avec un diagnostic tardif, correspond aux données démontrées par les différentes études mondiales.

-Le principal motif de consultation est le retard statural, impliquant formellement l'analyse cytogénétique et sa standardisation chez cette population dès les premières années de la vie ;

-L'étude des signes phénotypiques à savoir les signes de la dysmorphie faciale démontre l'importance de l'examen clinique minutieux pour une meilleure orientation diagnostique.

- La haute fréquence des anomalies radiologiques chez nos patientes imposant l'indication de la radiographie du poignet pour indiquer l'âge osseux et l'échographie abdomino pelvienne pour révéler d'éventuelles anomalies utérines et ovariennes chez cette population.

- L'étude des anomalies associées (anomalies cardiovasculaires, diabète.....) au syndrome de Turner démontre l'importance d'une prise en charge globale et précoce pour agir sur les facteurs modifiables (lutte contre les facteurs de risque).

- L'évaluation de la qualité de vie (physique et mentale) devrait être systématique et répétée (surveillance) chez ces patientes.

3. La force de l'étude :

3.1 Les limites de l'étude :

Certains facteurs semblent affecter les résultats constatés dans notre étude :

- Le faible échantillon étudié (n) réduit la possibilité de démontrer certaines relations.
- Le caractère subjectif de certains paramètres utilisés pour étudier les liaisons entre deux variables qualitatives.
- Par ailleurs, malgré les atouts évidents du caryotype standard, ce dernier permet d'obtenir seulement des résultats en terme de nombre et de structure pour l'X. En effet il n'est pas possible de connaître s'il existe des mutations du gène SHOX en absence de l'étude moléculaire.
- La qualité de certains bilans radiologiques en particulier la radiographie du poignet.

3.2 Les points forts de l'étude :

Notre travail revête sa force de plusieurs éléments :

- C'est la première étude nationale qui a analysé en détail, les signes phénotypiques en fonction des résultats du caryotype des patientes chez qui, on a évoqué un syndrome de Turner.
- L'aspect homogène des bilans cytogénétiques réalisés par un seul laboratoire.
- La réalisation des bilans biologiques par un seul laboratoire de référence (laboratoire centrale CHU Sétif).
- Les fréquences élevées du retard statural comme aspect phénotypique majeur au sein de notre échantillon ont influencé positivement l'étude d'autres signes phénotypiques associés.
- L'utilisation d'une fiche d'exploitation minutieuse et détaillée, éditée pour collecter les informations jugées essentielles pour répondre aux objectifs fixés par l'étude.

4-Interprétation des résultats :

4.1 Aspect phénotypique du syndrome de Turner

Initialement négligées, l'analyse du polymorphisme phénotype et génotype chez les patientes chez qui on a évoqué un syndrome de Turner ont été largement étudiées en 1956 par Ford et al. ⁽³⁹⁾

Par la suite de nombreuses études sont venues détailler les particularités de l'aspect phénotypique chez les patientes turnériennes.

Globalement ces travaux sont arrivés à définir plusieurs entités cytogénétiques au sein de la population des turnériennes les classant en fonction du résultat du caryotype. ^{(15) (157) (18)}

4.1.1 Apport du caryotype dans le syndrome de Turner

Dans le syndrome de Turner, la fiabilité de l'étude cytogénétique a été prouvée.

Le caryotype a permis de perfectionner les résultats, il est devenu l'examen de référence et de confirmation chez les turnériennes. ^{(75) (164)}

L'étude de l'aspect phénotypique reste le paramètre d'orientation le plus fiable pour établir une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce. ⁽¹¹⁰⁾

L'étude des paramètres biologiques et radiologiques apporte plus de précision pour établir le diagnostic. ^{(118) (93)}

4.1.2 Le motif de consultation

L'étude américaine publiée par Silberbach et al en 2017 a travaillé sur 456 patientes orientées pour un syndrome de Turner dont 213 diagnostiquées cytogénétiquement turnériennes. ⁽⁵¹⁾

En Amérique latine (Brésil publié par Miguel-Neto et al en 2016) a inclus 171 patientes dont 80 étaient turnériennes. ⁽⁹³⁾

En Asie, dans la grande cohorte turque publiées en 2015 Yeşilkaya E et al ont entamé une étude nationale élargie touchant 842 patientes suspectées phénotypiquement turnériennes avec un effectif de 531 patientes confirmées cytogénétiquement. ⁽⁵⁴⁾

L'étude chinoise (publiée par Q Zhang et al en 2017), a inclus 41 patients dont 36 étaient confirmées turnériennes. ⁽¹⁵¹⁾

En Europe ; Dans la grande Cohorte anglaise de 2017 ; (8025 patientes étaient orientées pour une suspicion de syndrome de Turner) Cameron-Pimblett et al ont retrouvé 782 diagnostiquées turnériennes dont 611 répondaient aux critères d'inclusion. ⁽¹⁹⁾

Au Danemark, Gravholt et al (2004) ont comparé les anomalies associées de 565 patientes parmi lesquelles 346 étaient confirmées turnériennes. ⁽⁶⁷⁾

En Ukraine Zelinska N et al 2018 ont étudié les caractéristiques phénotypiques de 809 patientes suspectées avoir le syndrome de Turner, cependant 538 étaient confirmées par le caryotype. ⁽¹⁴⁰⁾

En Afrique, dans une étude au Bénin 2016 Azonbakin et al ont comparé les dysgonosomies au laboratoire de cytogénétique et de biologie moléculaire de la faculté des sciences de la santé de Cotonou de 1999 à 2016 20 patients dont 07 patientes étaient confirmées turnériennes. ⁽²³⁾

Dans les pays arabes, en Egypte une étude publiée en 2013, Zaki and Afifi a inclus 70 patientes suspectées phénotypiquement turnériennes dont 32 étaient confirmées génotypiquement. ⁽¹²⁸⁾

Une autre étude égyptienne publiée en 2013 Hamza et al a ciblé 80 patientes chez qui on a évoqué le syndrome de Turner ; bien entendu que 41 étaient confirmées par le caryotype. ⁽¹⁵⁵⁾

Au Maroc, en 2021 une étude a inclus 26 patientes orientées pour une suspicion de syndrome de Turner parmi lesquelles 08 étaient confirmées par le caryotype. ⁽⁵¹⁾

En Tunisie, en 2010 une étude descriptive a ciblé 49 malades dont 31 étaient confirmées turnériennes. ⁽¹¹²⁾

En Algérie, en 2014 une étude descriptive rétrospective au service de pédiatrie de CHU Oran (Bessahraoui et al 2014) a visé une population de 29 patientes durant les années 2007–2013. ⁽²⁸⁾

Tableau 93 Récapitulatif des effectifs des populations étudiées avec le motif de consultation et la moyenne d'âge

Auteurs/Pays Année/Biblio	N effectif		Motif de consultation le plus fréquent	Moyenne d'âge du diagnostic (ans)
	Effectif de patientes suspectées	Effectif de patientes confirmées		
Silberbach et al/USA 2017 ⁽¹²¹⁾	456	213	Retard statural	1.8 ± 1.5
Miguel-Neto et al/Brésil 2016 ⁽⁹³⁾	171	80	Retard statural	4.9 ± 3.1
Yeşilkaya E et al/Turquie 2015 ⁽⁵⁴⁾	842	531	Retard statural	6.8±3.7
Q Zhang et al/Chine 2017 ⁽¹⁵¹⁾	41	36	Retard statural	4.2 ± 2.2
Cameron-Pimblett et al/Angleterre 2017 ⁽¹⁹⁾	8025	782	Retard statural+Dysmorphie faciale	2.9 ± 1.9
Gravholt et al/Danemark 2004 ⁽⁶⁷⁾	565	346	Retard statural+Dysmorphie faciale	2.6 ± 1.2
Zelinska N et al/Ukraine 2018 ⁽¹⁴⁰⁾	809	538	Retard statural	5.4 ± 2.8
Azonbakin et al /Bénin 2016 ⁽²³⁾	20	07	Retard pubertaire	13.1 ± 6.2
Zaki and Afifi/Egypte 2013 ⁽¹²⁸⁾	70	32	Retard statural	10.3 ± 6.2
Hamza et al/Egypte 2013 ⁽¹⁵⁵⁾	80	41	Retard statural	9.8 ± 6.5
Dr F.Z. Melki et al/Maroc 2021 ⁽⁵¹⁾	26	08	Retard statural	12.7 ± 6.9
M. Elleuch et al/ Tunisie 2010 ⁽¹¹²⁾	49	31	Retard statural	10.2 ± 5.3
Bessahraoui et al / Algérie 2014 ⁽²⁸⁾	29	06	Retard statural	9±4
Notre série Algérie Sétif 2023	50	11	Retard statural	11.3 ± 5.9

Nous remarquons que notre effectif était faible par rapport aux études menées dans les pays développés ; cependant il reste comparable aux pays du voisinage et les pays africains.

Ceci peut être expliqué par la rareté du syndrome (8), ainsi que l'absence de centres de référence et des bases de données(5). On cite aussi le manque de centres de diagnostic en cytogénétique très répandus dans les pays européens et asiatiques. (5)

Dans notre série ; la moyenne d'âge est égale à 11.3 ± 5.9 et le motif de consultation le plus fréquent était bien le retard statural.

Nous remarquons que nos résultats de motif de consultation le plus fréquent étaient comparables à ceux des études sus-citées.

Cependant, la moyenne d'âge est plus proche de ceux des pays de voisinage (pays arabes Et/ou africains).

Ceci peut être expliqué par les facteurs ethniques ⁽⁵¹⁾ , sociaux ⁽¹⁵⁵⁾ , ainsi que les moyens d'investigations et de diagnostics disponibles. ⁽¹²⁸⁾

4.2 Les résultats génotypiques dans le syndrome de Turner

Pour mieux spécifier les signes phénotypiques chez nos patientes ; plusieurs variantes caryotypiques inéchantes aux résultats retrouvés ont été relevées.

Nos résultats sont résumés dans le tableau 51 (voir chapitre Résultats)

4.2.1 Le syndrome de Turner 45XO

Selon les travaux de Swauger et al, la prévalence du syndrome de turner dans sa formule cytogénétique 45XO est la plus répandue. ⁽¹⁷¹⁾

Son diagnostic est essentiellement cytogénétique ; la délétion totale du second chromosome X.25

La prévalence du syndrome de Turner dans sa forme libre 45XO demeure, le plus souvent, élevée, malgré les limites de certaines études qui n'ont concerné que des petites cohortes.

Aux états unis d'Amérique, cette prévalence a été estimée à 52.70 % et à 41.60 % dans deux grandes cohortes multicentriques. ^{(121) (171)}

En Amérique latine, la prévalence de la forme libre du syndrome de Turner est à 25% au Brésil. ⁽⁹³⁾

En Europe, la prévalence du syndrome de Turner dans sa forme libre 45XO était plus élevée ; en Angleterre à 41.6% ⁽¹⁹⁾, et au Danemark, la prévalence est de 46,8%. ⁽³⁹⁾

Parallèlement dans deux études apparues récemment (Pollonaise Jakub Kasprzyk et al 2021)

Allemande Masood Abu-Halima et al en 2022), les auteurs ont trouvé une prévalence de 61.40% et de 57.8% respectivement. ^{(92) (115)}

En France (N. Gruchy et al.2014) la prévalence du syndrome de Turner dans sa forme libre 45XO est à 79.6%. ⁽¹³⁰⁾

En Turquie, (Yeşilkaya et al 2016), les auteurs ont trouvé une prévalence de 50.7% de la monosomie libre 45XO. ⁽⁵⁴⁾

En Afrique, l'étude faite chez les turnériennes au Bénin a donné une prévalence de 47%. ⁽²³⁾

Concernant les pays arabes, une étude récente, réalisée en Arabie Saoudite, a retrouvé une

Prévalence de la forme libre du syndrome de Turner à 30.8%.⁽⁹⁾

Au Maroc, une étude a démontré une prévalence de 50% du syndrome de Turner dans sa forme libre 45XO.⁽⁵¹⁾

Une étude tunisienne (I. Kammoun et al.2008) a donné une prévalence de 32% de la monosomie 45XO.⁽⁷⁶⁾

Ces résultats sont récapitulés dans le tableau

Tableau 94 la prévalence du syndrome de Turner dans sa forme libre 45XO

Auteurs / Pays - Année/ Biblio	Population n	Monosomie 45XO libre
Swauger et al- USA/2021⁽¹⁷¹⁾	241	52.69%
Jamil Miguel-Neto et al-Brésil 2016⁽⁹³⁾	171	25%
Cameron-Pimblett et al/Angleterre 2017⁽¹⁹⁾	8025	41.6%
N. Gruchy et al. France /2014⁽¹³⁰⁾	975	79.6%
Yeşilkaya et al 2016/2016⁽⁵⁴⁾	842	50.7%
Azonbakin et al /Bénin 2016⁽²³⁾	20	08%
Al Alwan et al –Arabie saoudite 2014⁽⁹⁾	52	30.8%
Dr F.Z. Melki et al-Maroc 2021⁽⁵¹⁾	26	6.33%
I. Kammoun et al. Tunisie/2008⁽⁷⁶⁾	89	32%
Bessahraoui et al / Algérie 2014⁽²⁸⁾	29	22%
Notre série Sétif 2023	50	10%

Dans notre série :

La monosomie 45XO libre était rencontrée chez 10 % de nos effectifs.

Nos résultats étaient proches des résultats retrouvés dans les deux études africaine et marocaine ceci est peut-être dû à l'effectif faible⁽²³⁾, aux ressemblances ethniques et sociales.^{(26) (20)}

4.2.2 Le syndrome de Turner en mosaïque 45XO/46XX

Tableau 95 la prévalence du syndrome de Turner dans sa forme en mosaïque 45XO/46XX

Auteurs / Pays - Année/ Biblio	Population n	Syndrome de Turner en mosaïque 45XO/46XX
Swauger et al- USA/2021 ⁽¹⁷¹⁾	241	09.54 %
Jamil Miguel-Neto et al-Brésil 2016 ⁽⁹³⁾	171	25%
Kasprzyk et al –Pologne 2021 ⁽⁹²⁾	57	10.52%
Zelinska N et al/Ukraine 2018 ⁽¹⁴⁰⁾	809	24.27%
N. Gruchy et al. France /2014 ⁽¹³⁰⁾	975	09.9%
Yeşilkaya et al 2016/2016 ⁽⁵⁴⁾	842	10.8%
Azonbakin et al /Bénin 2016 ⁽²³⁾	20	03%
Al Alwan et al –Arabie saoudite 2014⁽³⁰⁾	52	13%
Dr F.Z. Melki et al-Maroc 2021 ⁽⁵¹⁾	26	6.33%
I. Kammoun et al. Tunisie/2008 ⁽⁷⁶⁾	89	47%
Bessahraoui et al / Algérie 2014 ⁽²⁸⁾	29	88%
Notre série Sétif 2023	50	08%

Dans notre travail :

Le syndrome de Turner en mosaïque 45XO/46XX était présent chez 08% de nos effectifs.

Ces résultats sont proches de ceux rencontrés dans plusieurs études publiées

4.2.3 Le syndrome de Turner en mosaïque 45XO/46XY et Iso chromosome Xq

Depuis quelques années, un maximum d'intérêt a été focalisé vers le syndrome de Turner en mosaïque 45XO/46XY et le Iso chromosome Xq ; qui se caractérisent par des signes phénotypiques particuliers avec un risque accru de développer un gonadoblastome vu la présence de séquence de chromosome Y. ^{(5) (103)}

Tableau 96 Prévalence de syndrome de Turner en mosaïque 45XO/46XY et Iso chromosome Xq

Auteurs / Pays - Année/ Biblio	Population n	Turner mosaïque 45XO/46XY	en syndrome de Turner en Iso chromosome Xq
Ko JM et al –Corée du sud 2010 ⁽⁹⁸⁾	147	06.80%	05.44%
Wegiel et al- Pologne 2019 ⁽¹¹⁴⁾	134	/	39.1%
Carvalho et al- Brésil 2018 ⁽¹⁸⁾	516	3%	16%
Ghada S. M. Al- Bluwi et al-UAE 2021 ⁽⁶²⁾	741	13%	10%
Notre série Sétif 2023	50	02%	02%

Dans notre étude la prévalence de syndrome de Turner dans sa forme en mosaïque 45XO/46XY et dans sa forme en Isochromosome Xq était basse chez, seulement, 2% des effectifs

Ce taux très bas par rapport aux autres études peut être expliqué l’effectif faible de la série ainsi que la durée courte de l’étude

4.3 Relation entre le motif de consultation et l'âge

Le motif de consultation le plus fréquent chez les patientes orientées pour une suspicion de Turner est le retard statural. En revanche, l'âge est considéré comme un facteur classique modifiable, qui influence directement le motif de consultation pour lequel on a évoqué le syndrome de Turner. ⁽¹⁵⁹⁾

Tableau 97 La liaison entre le motif de consultation et l'âge

Auteurs / Pays - Année/ Biblio	Effectif n	P value
Noordman et al. Pays Bas (2019) ⁽¹⁴⁴⁾	346	0.026
Frelich et al. – Pologne (2019) ⁽⁶⁰⁾	157	0.003
Swauger et al- USA/2021 (171)	241	0.012
Zelinska N et al/Ukraine 2018 ⁽¹⁴⁰⁾	809	0.030
Kasprzyk et al –Pologne 2021 ⁽⁹²⁾	57	0.08
Apperley et al. UK (2018) ⁽²⁰⁾	67	0.041
Krantz et al.Suède (2019) ⁽⁹⁹⁾	200	0.59
Notre série Sétif 2023	50	0.010

Dans notre étude, la liaison entre le motif de consultation et l'âge était significative (P = 0,010).

Nos résultats sont comparables à ceux de la plupart des grandes études publiées.

Cette différence constatée semble être liée à :

- La fréquence du retard statural comme premier motif de consultation chez les jeunes enfants.

4.5 Paramètres anamnestiques interférant avec le génotype

Plusieurs travaux ont rapporté la relation de quelques paramètres anamnestiques et les résultats du caryotype.

Tableau 98 liaison entre les paramètres anamnestiques et les résultats du caryotype

Auteurs / Pays - Année/ Biblio	Effectif n	P value				
		Consanguinité	Cas similaires dans la famille	Fausse couches	malformations diagnostiquées à l'échographie	Symptomatologie détectée à la naissance
Saikia et al. (Inde 2017) ⁽¹⁵⁹⁾	17	0.095	0.620	0.896	0.084	0.059
Silberbach et al/USA 2017 ⁽¹⁶⁵⁾	456	//	/	0.009	0.031	0.001
Apperley et al. UK (2018) ⁽²⁰⁾	67	/	0.312	0.861	0.005	0.001
Zelinska N et al/Ukraine 2018 ⁽¹⁴⁰⁾	809	/	0.030	0.008	0.490	0.023
Noordman et al. Pays Bas (2019) ⁽¹⁴⁴⁾	346	/	0.012	0.716	0.032	0.041
Carvalho et al- Brésil 2018 ⁽¹⁸⁾	516	/	0.070	0.029	0.347	0.351
I. Kammoun et al. Tunisie/2008 ⁽⁷⁶⁾	89	0.231	0.341	0.802	0.369	0.706
Notre série Sétif 2023	50	0,469	0,856	0,839	0,826	0,942

Dans notre série nous avons constaté une liaison statistiquement non significative entre

Le génotype et les paramètres anamnestiques avec une valeur de ($P=0.469$) pour la notion de consanguinité ($P=0.856$) pour la notion de cas similaires dans la famille, ($P=0.839$) pour la notion de fausses couches chez la mère de la patiente, ($P=0.826$) pour les malformations diagnostiquées à l'échographie en intra utérin et dernièrement un ($P=0.942$) pour la notion de symptomatologie détectée à la naissance.

Notre résultat est non significatif par rapport à celui de la majorité des études publiées.

Cependant notre travail rejoint ceux publiés dans l'étude tunisienne. ⁽⁷⁶⁾

Cette non signification peut être expliquée par deux facteurs qui semblent interférer avec cette liaison :

- La subjectivité des paramètres qui influence négativement les résultats.
- La taille et la composition de notre population

4.6 Signes phénotypiques de dysmorphie faciale interférant avec le génotype

La prévalence élevée de des signes de dysmorphie faciale dans le syndrome de Turner a donné naissance à l'hypothèse d'amélioration de cette pathologie dans la situation d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce.

En conséquence plusieurs études ont analysé la corrélation entre les signes phénotypiques de dysmorphie faciale et les résultats du caryotype.

Tableau 99 liaison entre les signes phénotypiques de dysmorphie faciale et le génotype

Auteurs / Pays Année/ Biblio	Effectif n			P value					
		Hypertélorisme	Epicanthus	Fentes anti mongoloïdes	Insertion basse des oreilles	Oreilles malformées	micrognathie	Palais ogival	Anomalies dentaires
Carvalho et al- Brésil 2018 ⁽¹⁸⁾	516	/	0.009	/	0.540	0.268	0.950	0.097	0.081
Cameron-Pimblett et al/Angleterre 2017 ⁽¹⁹⁾	8025	0.356	0.004	0.041	0.001	0.023	0.002	0.289	0.017
Zelinska N et al/Ukraine 2018 ⁽¹⁴⁰⁾	809	0.452	0.036	0.001	0.021	0.215	0.006	0.078	0.085
Jamil Miguel-Neto et al-Brésil 2016 ⁽⁹³⁾	171	0.652	0.111	0.003	0.029	0.951	0.036	0.423	0.678
Notre série Sétif 2023	50	0.588	0.012	0.005	0.026	0.370	0.010	0.071	0.094

Notre étude a retrouvé une relation significative entre le génotype et les signes phénotypiques suivants :

L'épicanthus ($P = 0,012$), les fentes mongoloïdes avec une liaison très significative ($P=0.005$), l'insertion basse des oreilles ($P=0.026$) et la micrognathie ($P=0.010$)

Ceci a été rencontré dans beaucoup d'études récentes.

Cependant, le reste des signes phénotypiques étudiés avaient une différence statistiquement non significative :

L'hypertélorisme ($P=0.588$), les oreilles malformées ($P=0.370$), le palais ogival ($P=0.071$) et les anomalies dentaires ($P=0.094$). Ces résultats concordent avec ceux suscités.

4.7 Signes phénotypiques des anomalies de cou interférant avec le génotype

Pour bien compléter l'étude du concept de la corrélation phénotype/génotype, certains auteurs ont pu démontrer la relation entre les anomalies du cou et les résultats de l'étude cytogénétique.

Tableau 100 La corrélation entre signes phénotypiques des anomalies et le génotype

Auteurs / Pays - Année/ Biblio	Effectif n	P value		
		Insertion basse des cheveux	Cou court	Pterygium colli
Stochholm, K et al – Danemark 2006 ⁽¹⁶⁷⁾	781	0.001	0.037	0.023
Al Alwan et al – Arabie saoudite 2014 (9)	52	0.019	0.007	0.052
Jamil Miguel- Neto et al- Brésil 2016 ⁽⁹³⁾	171	0.006	0.015	0.069
Notre série Sétif 2023	50	0.008	0.013	0.086

Dans notre travail la relation entre l'insertion basse des cheveux et les résultats de l'étude cytogénétique est très significative (P=0.008) ainsi que la liaison entre le cou court et le génotype est revenue significative (P=0.013).

Notre résultat est comparable à celui des grandes cohortes internationales.

Ceci semble être dû à la prévalence élevée de ces deux signes phénotypiques .

Dans notre série, nous n'avons pas démontré une relation significative entre le pterygium colli et les résultats du caryotype ($P=0.086$).

En fait, seules les grandes cohortes ; comme l'étude de Stockholm, K et al –Danemark 2006 ⁽¹⁶⁷⁾ ont publié des résultats significatifs.

4.8 Signes phénotypiques des anomalies de thorax interférant avec le génotype

Les caractéristiques phénotypiques des anomalies de thorax semblent être fréquentes chez les turnériennes ⁽¹²⁹⁾ , raison pour laquelle, plusieurs cohortes internationales ont rapporté l'association significative avec les résultats du caryotype.

Tableau 101 association entre les signes phénotypiques des anomalies de thorax et les résultats du caryotype

Auteurs / Pays - Année/ Biblio	Effectif n	P value		
		Thorax en bouclier	Mamelons écartés	Mamelons ombiliqués
Hamza et al/Egypte 2013 (155)	80	0.018	0.045	/
Apperley et al. UK (2018) ⁽²⁰⁾	67	0.042	0.271	0.236
Silberbach et al/USA 2017 (165)	456	0.031	0.012	0.360
Zelinska N et al/Ukraine 2018 ⁽¹⁴⁰⁾	809	0.003	<0.001	/
Q Zhang et al/Chine 2017 (151)	41	0.027	0.015	/
Notre série Sétif 2023	50	0.015	0.004	1.000

Dans notre travail :

- La liaison entre le thorax en bouclier et le génotype était significative ($P=0.015$).
- La relation entre les mamelons et les résultats du caryotype était très significative ($P=0.004$).

Ce qui rejoint la conclusion des études suscitées.

-La liaison entre les mamelons ombiliqués et les résultats de l'analyse cytogénétique était non significative ($P=1.000$).

Ceci est expliqué par le fait que 98% de l'effectif de notre série ne présentaient pas ce signe phénotypique.

4.9 Signes phénotypiques des anomalies de squelette interférant avec le génotype

En 2017, les auteurs de la grande cohorte d'Angleterre (8025 patientes) ont remarqué des fréquences élevées des anomalies squelettiques chez les patientes turnériennes. Des mutations du gène SHOX ont été fortement évoquées.^{(19) (129)}

Plusieurs études sont arrivées à reproduire les mêmes résultats, au moment où d'autres n'ont pas eu la même conclusion.

Tableau 102 Les caractéristiques phénotypiques des anomalies squelettiques et génotype

Auteurs / Pays Année/ Biblio	Effectif n	P value				
		Cubitus valgus	brachymétacarpie du 4 ^{ème} métacarpe	Genu valgum	Déformation de Madelung	Scoliose
Cameron- Pimblett et al/Angleterre 2017 ⁽¹⁹⁾	8025	0.005	0.012	0.701	0.069	0.007
Massa et al.Belgique (2005) ⁽¹¹⁶⁾	242	0.030	0.001	0.261	0.257	0.047
Alexandrou et al USA 2020 ⁽¹²⁾	472	0.023	0.003	0.965	0.741	0.015
Notre série Sétif 2023	50	0.147	0.007	0.240	0.140	0.330

Dans notre série, la brachymétacarpie du 4^{ème} métacarpe avait une relation très significative ($P = 0,007$) avec les résultats de l'analyse cytogénétique.

Notre résultat est comparable à celui des grandes cohortes internationales.

Ceci semble être du à la prévalence relativement élevée de ce signe phénotypique au sein de notre population.

Notre étude a démontré une liaison statistiquement non significative entre le cubitus valgus ($P=0.147$), le genu valgum ($P=0.240$), la déformation de Madelung ($P=0.140$), la scoliose ($P=0.330$) avec les résultats du caryotype.

Ce résultat n'est pas compatible avec ce qui a été publié par la majorité des études.

Ceci s'explique par :

- La taille de notre population.

-La faible prévalence de ces signes phénotypiques au seins de notre série (une seule patiente avait la déformation de Madelung).

4.10 Signes phénotypiques des comorbidités associés interférant avec le génotype

Le retentissement psychomoteur de comorbidités associés a un impact négatif sur l'état de santé et la qualité de vie des patientes. Ce qui a amené les auteurs de grandes cohortes a donné une importance à l'étude des anomalies associées au syndrome de Turner. ⁽¹⁴⁷⁾

Tableau 103 La liaison entre les caractéristiques phénotypiques des comorbidités associés et le génotype

Auteurs / Pays Année/ Biblio	Effectif n	P value				
		Les malformations cardiovasculaires	Les anomalies rénales	maladie cœliaque	Diabète	Hypothyroïdie
Bugajska et al – Pologne 2020 ⁽⁹⁴⁾	46	0.210	0.182	0.783	0.175	0.987
Shanlee et al-USA 2019 ⁽¹⁶³⁾	127	0.015	0.029	0.036	0.495	0.369
Wegiel et al Pologne 2019 ⁽¹⁸⁰⁾	134	0.030	0.027	0.017	0.046	0.006
E.Bois et al-France 2018 ⁽⁵³⁾	90	0.010	0.006	0.962	0.179	0.002
Notre série Sétif 2023	50	0.659	0.038	0.152	0.189	0,069

Dans notre série,

Nous avons objectivé une liaison significative ($P = 0,038$) entre la comorbidité rénale et le génotype.

Ceci est compatible avec le résultat de la majorité des études publiées.

En revanche, la relation entre les malformations cardiovasculaires ($P=0.659$), la maladie cœliaque ($P=0.152$), le diabète ($P=0.189$), l'hypothyroïdie ($P=0.069$) avec le profil génotypique n'étaient pas significatives.

Ceci peut être expliqué par :

-La taille et la nature de notre population.

-La faible prévalence de ces signes phénotypiques chez nos patientes.

4.11 La liaison entre les résultats du caryotype et le retard statural

Plusieurs travaux ont analysé la relation entre le retard statural et le profil génotypique vu qu'il représente le signe majeur dans la symptomatologie du syndrome de Turner. ^{(103) (147) (67)}

Dans notre travail la relation entre le retard statural et les résultats du caryotype était significative ($P=0.013$).

Ce résultat concorde avec l'ensemble de grandes cohortes internationales.

4.12 La relation entre les capacités cognitives et le génotype

4.12.1 Retard mental/génotype

Dans notre série, on a démontré que :

La liaison entre le retard mental et le génotype des patientes était non significative ($P=0.826$)

Ce résultat rejoint l'ensemble des études publiées.

4.12.2 Retard de langage/génotype

Dans notre travail, on a révélé que :

La liaison entre le retard mental et l'étude cytogénétique n'était pas significative ($P=0.208$).

Ceci concorde avec les grandes cohortes internationales.

4.13 La liaison entre les résultats du caryotype et le bilan biologique

L'apport du bilan biologique dans le syndrome de Turner a fait preuve dans plusieurs travaux scientifiques dans le monde. Les auteurs ont démontré l'influence des paramètres biologique dans la démarche diagnostique et thérapeutique. ^{(112) (23) (164) (128)}

Tableau 104 La liaison entre les paramètres du bilan biologique et le profil génotypique

Auteurs / Pays - Année/ Biblio	Effectif n	P value			
		FSH	LH	GH	TSH
Zelinska N et al/Ukraine 2018 (140)	809	0.001	0.003	/	0.023
Q Zhang et al/Chine 2017(151)	41	0.004	0.001	/	0.671
Carvalho et al- Brésil 2018 (18)	516	0.002	<0.001	0.236	0.013
Yeşilkaya et al 2016/2016 (54)	842	< 0.001	<0.001	0.089	0.002
Notre série Sétif 2023	50	0.003	0.001	0.299	0.130

Dans notre étude, la liaison entre les taux de FSH (P= 0,003), les taux de LH (P=0.001) et le profil génotypique étaient très significative ce qui rejoint la conclusion des études suscitées.

Cependant, la relation entre les taux de GH et les résultats du caryotype était non significative (P=0.299). Ce résultat rejoint les études internationales publiées.

Dans notre population, l'association entre les taux de TSH et l'analyse cytogénétique n'était pas significative (P=0.130) contrairement au résultats publiées. Ceci semble être du à la taille et la nature de la population ainsi que la faible prévalence de l'hypothyroïdie chez nos patientes.

4.14 La relation entre le bilan radiologique et le génotype

Dans le monde, plusieurs auteurs ont focalisé leurs études à démontrer l'intérêt du bilan radiologique dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique. ^{(99) (60) (39) (115)}

Tableau 105 La liaison entre le bilan radiologique et le profil génotypique

Auteurs / Pays - Année/ Biblio	Effectif n	P value		
		Radiographie du poignet (âge osseux)	Image échographique de l'utérus	Image échographique des ovaires
Noordman et al. Pays Bas (2019) ⁽¹⁴⁴⁾	346	<0.001	0.003	<0.001
Frelich et al. – Pologne (2019) ⁽⁶⁰⁾	157	<0.001	0.006	0.001
Swauger et al- USA/2021 ⁽¹⁷¹⁾	241	<0.001	0.001	0.003
Notre série Sétif 2023	50	0.031	0.001	<0.001

Dans notre étude on a pu démontré :

-La liaison entre la radiographie du poignet et le génotype est significative.

-La liaison entre les résultats de l'image échographique de l'utérus et l'analyse cytogénétique est très significative.

-La relation entre les résultats de l'image échographique des ovaires et le profil génotypique est très hautement significative.

Ces résultats rejoignent les conclusions des grandes cohortes internationales.

CONCLUSION

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

Nous avons démontré dans notre travail la variabilité de ce syndrome et l'évolution de sa symptomatologie.

Très peu d'études ont cherché à évaluer cette évolution et aucune d'elle n'était algérienne.

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

Afin d'établir des démarches diagnostiques et thérapeutiques à la fois précoces, ciblées et adéquates, les pédiatres et les généticiens doivent opter pour la standardisation de la prise en charge, notamment en cas de retard statural et de retard pubertaire ou caryotype sanguin doit systématique.

En Europe ; L'exploration moléculaire est devenue primordiale afin de détecter des éventuelles mutations impliquées dans le syndrome de Turner tel que le gène SHOX.

La prise en charge multidisciplinaire de ces patientes est essentielle de la période pédiatrique jusqu'à l'âge adulte. Une étude récente a montré que ces jeunes femmes étaient suivies bien moins régulièrement à l'âge adulte (81).

La présence d'une féminisation tardive, d'une petite taille, d'une atteinte ORL (surdité) ou même cardiaque peut considérablement altérer l'estime de soi et la qualité de vie de ces patientes. La période de transition entre suivi pédiatrique et adulte est donc un véritable enjeu.

Dans notre étude :

- La tranche d'âge la plus fréquente était entre 6 et 8 ans et la moyenne d'âge était 11 ans.
- 80% de l'effectif de notre étude étaient originaire de Sétif
- Le motif de consultation le plus fréquent était le retard statural dans plus de la moitié de notre série (56%).
- Plus du ¼ de nos effectifs étaient issues de parents avec un lien de parenté de 1er degré (cousins germains) ,2ème degré ou 3ème degré.
- Les signes phénotypiques de dysmorphie faciale les plus fréquents étaient les anomalies dentaires (36%) ; l'implantation basse des oreilles (34%) et la micrognathie (32%).
- Le signe phénotypique des anomalies du cou le plus fréquent était le cou court (38%).
- Le signe phénotypique des anomalies du thorax le plus fréquent était les mamelons écartés (32%).
- Le signe phénotypique des anomalies du squelette le plus fréquent était la brachymétopie du 4^{ème} métacarpe (12%).
- Les anomalies associées les plus retrouvées étaient les anomalies cardiovasculaires (18%) et la maladie cœliaque (18%).
- Au sein de notre population nous avons trouvé 12 caryotypes pathologiques dont 11 étaient confirmés avoir le syndrome de Turner et un résultat de caryotype en faveur d'une translocation t(13,18) qui n'a jamais été décrit dans la littérature et qui nécessite une exploration moléculaire précise.
- Notre travail a été focalisé sur l'analyse des résultats du caryotype par rapport aux différents signes phénotypiques soulevés et décrits dans la littérature.
- Nous avons démontré une relation significative entre les résultats du caryotype et le motif de consultation.

Notre étude a révélé une liaison significative entre le caryotype et les signes phénotypiques de la dysmorphie faciale ; l'épicanthus, les fentes anti mongoloïdes, l'insertion basse des oreilles, et la micrognathie.

-Une relation significative a été prouvée entre les résultats du caryotype et les signes phénotypiques des anomalies du cou, l'implantation basse des cheveux et le cou court.

-Le caryotype avait une association significative avec les signes phénotypiques des anomalies du thorax, le thorax en bouclier et les mamelons écartés.

-Nous avons démontré une liaison statistiquement significative entre les résultats du caryotype et la brachymétabasipie du 4^{ème} métacarpe.

-Notre travail a révélé une relation significative entre le caryotype et les anomalies rénales, le taux de FSH et le taux de LH.

L'étude du bilan radiologique a démontré une liaison statistiquement significative avec les résultats du caryotype, l'âge osseux, l'image échographique de l'utérus et l'image échographique des ovaires.

RECOMMANDATIONS

Tenu compte de diagnostic tardif du syndrome de Turner qui a des conséquences désastreuses sur la qualité et l'avenir des patientes, il est impératif d'instaurer des recommandations précises et uniformes.

- La standardisation de l'analyse cytogénétique devant toute patiente qui présente un retard statural.
- Instaurer une démarche diagnostique et thérapeutique précoce afin d'entamer une thérapie hormonal adéquate.
- Des bilans biologiques hormonaux et radiologiques (radiographie du poignet, radiographie du thorax et échographie abdominopelvienne) doivent être systématiquement demandés.
- Préconiser une exploration moléculaire pour les patientes qui prouvent un profil phénotypique typique et un génotype normal.
- Dépister les comorbidités associées (cardiopathies congénitales, diabète, hypothyroïdie, maladie cœliaque...etc.) doivent être dépistées) afin de limiter les complications et améliorer la qualité de vie des patientes.
- Une coopération intime entre les généticiens, les pédiatres, les endocrinologues et les gynécologues afin d'établir des diagnostics plus précis et d'éviter toute thérapeutique abusive ou inutile.
- Etablir des protocoles de traitement hormonal adaptés aux turnériennes : doses, indications, surveillance...etc.
- Créer des centres de référence du syndrome de Turner avec l'installation d'une base de données.
- Une prise en charge psychologique est primordiale pour une meilleure intégration socio-professionnelle.

PERSPECTIVES

Notre étude mérite d'être compléter par :

- La réalisation d'une analyse cytogénétique moléculaire (FISH) afin de calculer le risque de développer un gonadoblastome (présence du matériel du chromosome Y).
- La réalisation d'une analyse moléculaire pour les patientes chez qui le caryotype était normal pour pouvoir chercher d'éventuelles mutations de gène SHOX décrites déjà dans la littérature.
- Un suivi régulier pour objectiver la survenue des différentes complications cardiovasculaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

1. A Bondy, C. Aortic dissection in Turner syndrome. *Curr. Opin. Cardiol.* 2008, 23, 519–526
2. A Herrera, L.; Prada, D.; A Andonegui, M.; Dueñas-González, A. The Epigenetic Origin of Aneuploidy. *Curr. Genom.* 2008, 9, 43–50
3. A.M.; et al. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet. Med.* 2019, 21, 877–886.
4. Abd-Elmoniem, K.Z.; Bakalov, V.K.; Matta, J.R.; Muldoon, N.; Hanover, J.A.; Bondy, C.A.; Gharib, A.M. X chromosome parental origin and aortic stiffness in turner syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2014, 81, 467–470.
5. Abdullah Baris Akcan ,Osman K. Boduroğlu. Y Chromosome Material in Turner Syndrome.2021. *Cureus* 13(11): e19977.
6. Abu-Halima, M.; Oberhoffer, F.S.; El Rahman, M.A.; Jung, A.M.; Zemlin, M.; Rohrer, T.R.; Kahraman, M.; Keller, A.; Meese, E.;Abdul-Khaliq, H. Insights from circulating microRNAs in cardiovascular entities in turner syndrome patients. *PLoS ONE* 2020,15, e0231402.
7. Acosta, A.M.; Steinman, S.E.; White, K.K. Orthopaedic Manifestations in Turner Syndrome. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2019, 27, e1021–e1028.
8. Adrianna K. San Roman¹ and David C. Page. A strategic research alliance: Turner syndrome and sex differences. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019 March ; 181(1): 59–67.
9. Al Alwan,Khadora M, Amir, Nasrat G,Omais A,Brown L, et al Turner Syndrome Genotype and phenotype and their effect on presenting features and timing of Diagnosis. *Int J Health Sci (Qassim).* 2014 Apr; 8(2): 195–202.
10. Al Shaikh, A.; Daftardar, H.; Alghamdi, A.A.; Jamjoom, M.; Awidah, S.; Ahmed, M.E.; Soliman, A.T. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Bio-Med. Atenei Parm.* 2020, 91, 29–40.
11. Alexandrou, E., Cabrera-Salcedo, C., Labilloy, G., Tyzinski, L., Smolarek, T. A., Andrew, M., Huang, Y., Backeljauw, P., & Dauber, A. (2020). Algorithm driven electronic health record notification enhances the detection of Turner syndrome. *Journal of Pediatrics*, 216, 227–231

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

12. Alexandrou, E., Cabrera-Salcedo, C., Labilloy, G., Tyzinski, L., Smolarek, T. A., Andrew, M., Huang, Y., Backeljauw, P., & Dauber, A. Algorithm-driven electronic health record notification enhances the detection of Turner syndrome. *Journal of Pediatrics* 2020 216, 227–231.
13. Allybocus, Z.A.; Wang, C.; Shi, H.; Wu, Q. Endocrinopathies and cardiopathies in patients with Turner syndrome. *Climacteric* 2018, 21, 536–541.
14. AlSiraj, Y.; Thatcher, S.E.; Blalock, E.; Saintilnord, W.N.; Daugherty, A.; Lu, H.S.; Luo, W.; Shen, Y.H.; LeMaire, S.A.; Arnold, A.P.; et al. Monosomy X in Female Mice Influences the Regional Formation and Augments the Severity of Angioten-sin II-Induced Aortopathies. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2021, 41, 269–283.
15. AlSiraj, Y.; Thatcher, S.E.; Blalock, E.; Saintilnord, W.N.; Daugherty, A.; Lu, H.S.; Luo, W.; Shen, Y.H.; LeMaire, S.A.; Arnold, A.P.; et al. Monosomy X in Female Mice Influences the Regional Formation and Augments the Severity of Angioten-sin II-Induced Aortopathies. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2021, 41, 269–283.
16. Álvarez-Nava, F.; Lanes, R. Epigenetics in Turner syndrome. *Clin. Epigenetics* 2018, 10.
17. Álvarez-Nava, F.; Salinas, M.; Bastidas, D.; Vicuña, Y.; Racines-Orbe, M. PPARGC1A promoter DNA-methylation level and glucose metabolism in Ecuadorian women with Turner syndrome. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2020, 42, 159–165.
18. Annelise B. Carvalho, Sofia H.V. Lemos-Marini, Gil Guerra-Junior and Andréa T. Maciel-Guerra. Clinical and cytogenetic features of 516 patients with suspected Turner syndrome – a single-center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; aop 365
19. Antoinette Cameron- Pimblett ,Clementina La Rosa, Thomas F. J. King ,Melanie C. Davies, Gerard S. Conway. The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clinical Endocrinology.* 2017;87:532–538.
20. Apperley, L., Das, U., Ramakrishnan, R., Dharmaraj, P., Blair, J., Didi, M., & Senniappan, S. Mode of clinical presentation and delayed diagnosis of Turner syndrome: A single centre UK study. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2018, 4.
21. Arnold, A.P. The mouse as a model of fundamental concepts related to Turner syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 2019, 181, 133–142.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

22. Arnold, A.P. The mouse as a model of fundamental concepts related to Turner syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 2019, 181, 133–142.
23. Azonbakin, S; N'bouke, N; Adjagba, M; Agbalinsou, A; Darboux, R. Les dysgonosomies au laboratoire de cytogénétique et de biologie moléculaire de la faculté des sciences de la santé de Cotonou de 1999 à 2016. *Journal Africain de Pédiatrie et de Génétique Médicale.* 2018; 4: 43-47.
24. Bakalov VK, Cheng C, Zhou J, Bondy CA. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;2009(94):3289-3296.
25. Bakalov, V.K.; Cheng, C.; Zhou, J.; Bondy, C.A. X-Chromosome Gene Dosage and the Risk of Diabetes in Turner Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94, 3289–3296.
26. Berglund, A., Viuff, M. H., Skakkebaek, A., Chang, S., Stochholm, K., & Gravholt, C. H. Changes in the cohort composition of Turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: A nationwide cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2019. 14(1), 16.
27. Berglund, A.; Cleemann, L.; Oftedal, B.E.; Holm, K.; Husebye, E.S.; Gravholt, C.H. 21-hydroxylase autoantibodies are more prevalent in Turner syndrome but without an association to the autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Clin. Exp. Immunol.* 2019, 195, 364–368.
28. Bessahraoui M, Naceur M, Niar S, Zennaki A, Arbi F, Ousaleh M, et al. Descriptive analyses of Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr.* (2014) 82:3–872.
29. Bianchi, D.W. Turner syndrome: New insights from prenatal genomics and transcriptomics. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 2019, 181, 29–33.
30. Bondy, C.A. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 10–25.
31. Bondy, C.A.; Cenicerros, I.; Van, P.L.; Bakalov, V.K.; Rosing, D.R. Prolonged Rate-Corrected QT Interval and Other Electrocardiogram Abnormalities in Girls with Turner Syndrome. *Pediatrics* 2006, 118, e1220–e1225.
32. Bondy, C.A.; Cheng, C. Monosomy for the X chromosome. *Chromosome Res.* 2009, 17, 649.
33. Bonnard, Å.; Bark, R.; Hederstierna, C. Clinical update on sensorineural hearing loss in Turner syndrome and the X-chromosome. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 2019, 181, 67–73.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

34. Braz, A.F.; Costalonga, E.F.; Trarbach, E.B.; Scalco, R.C.; Malaquias, A.C.; Guerra-Junior, G.; Antonini, S.R.R.; Mendonca, B.B.; Arnhold, I.J.P.; Jorge, A.A.L. Genetic predictors of long-term response to growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency and Turner syndrome: The influence of a SOCS2 polymorphism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, 99, E1808–E1813.
35. Cameron-Pimblett, A.; Davies, M.C.; Burt, E.T.; Talaulikar, V.S.; La Rosa, C.; King, T.F.J.; Conway, G.S. Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019, 104, 2820–2826.
36. Cameron-Pimblett, A.; La Rosa, C.; King, T.F.J.; Davies, M.C.; Conway, G.S. The Turner syndrome life course project: Karyotypephenotype analyses across the lifespan. *Clin. Endocrinol.* 2017, 87, 532–538.
37. Carlson, M.; Airhart, N.; Lopez, L.; Silberbach, M. Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome: Report of the international turner syndrome aortic dissection registry. *Circulation* 2012, 126, 2220–2226.
38. Castronovo C, Rossetti R, Rusconi D, Recalcatti MP, Cacciatore C, Beccaria E, et al. Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Hum Reprod* 2014;29:368.
39. Claus H Gravholt, and Philippe Backeljauw New International Turner syndrome guideline: a multi-society feat .*European Society of Endocrinology* 2017. 177:3 E1–E2.
40. Clement-Jones, M.; Schiller, S.; Rao, E.; Blaschke, R.J.; Zuniga, A.; Zeller, R.; Robson, S.C.; Binder, G.; Glass, I.; Strachan, T. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2000, 9, 695–702.
41. Cockwell, A.; MacKenzie, M.; Youings, S.; Jacobs, P. A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. *J. Med. Genet.* 1991, 28, 151–155.
42. Cook, K.D.; Shpargel, K.B.; Starmer, J.; Whitfield-Larry, F.; Conley, B.; Allard, D.E.; Rager, J.E.; Fry, R.C.; Davvenport, M.; Magnuson, T.; et al. T Follicular Helper Cell-Dependent Clearance of a Persistent Virus Infection Requires T Cell Expression of the Histone Demethylase UTX. *Immunity* 2015, 43, 703–714.
43. Corbitt, H.; Gutierrez, J.; Silberbach, M.; Maslen, C.L. The genetic basis of Turner syndrome aortopathy. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 2019, 181, 101–109.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

44. Corbitt, H.; Morris, S.A.; Gravholt, C.H.; Mortensen, K.H.; Tippner-Hedges, R.; Silberbach, M.; Maslen, C.L. GenTAC Registry Investigators TIMP3 and TIMP1 are risk genes for bicuspid aortic valve and aortopathy in Turner syndrome. *PLoS Genet.* 2018, 14, e1007692.
45. Davis, S.M.; Geffner, M.E. Cardiometabolic health in Turner syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 2019, 181,60–66.
46. Davis, S.M.; Geffner, M.E. Cardiometabolic health in Turner syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2019, 181, 52–58.
47. De Sanctis, V.; Khater, D. Autoimmune diseases in Turner syndrome: An overview. *Acta Biomed.* 2019, 90, 341–344.
48. Devernay, M.; Bolca, D.; Kerdjana, L.; Aboura, A.; Gérard, B.; Tabet, A.-C.; Benzacken, B.; Ecosse, E.; Coste, J.; Carel, J.-C. Parental Origin of the X-Chromosome Does Not Influence Growth Hormone Treatment Effect in Turner Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, E1241–E1248.
49. Disteche, C.; Berletch, J. X-chromosome inactivation and escape. *J. Genet.* 2015, 94, 591.
50. Donato, B.; Ferreira, M.J. Cardiovascular risk in Turner syndrome. *Rev. Port. Cardiol.* 2018, 37, 607–621.
51. Dr F.Z. Melki, Dr Z. Elazim, Pr H. Salhi, Pr H. El Ouahabi. Profil cytogénétique et audiométrique du syndrome de Turner. *Annales d'Endocrinologie* Volume 82, Issue 5, October 2021, Page 456.
52. Dyrka, K.; Rozkiewicz, N.; Obara-Moszyńska, M.; Niedziela, M. The influence of growth hormone therapy on the cardiovascular system in Turner syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020, 33, 1363–1372.
53. E. Bois, M. Nassara, D. Zenaty, J. Légerb, T. Van Den Abbeelea, N. Teissier . Otologic disorders in Turner syndrome. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* 135 (2018) 21–24.
54. Ediz Yeşilkaya, Abdullah Bereket, Feyza Darendeliler, Firdevs Baş, Şükran Poyrazoğlu, Banu Küçükemre Aydın, Şükran Darcan et al. Turner Syndrome and Associated Problems in Turkish Children: A Multicenter Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(1):27-36.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

55. El-Mansoury, M.; Barrenäs, M.L.; Bryman, I.; Hanson, C.; Larsson, C.; Wilhelmsen, L.; Landin-Wilhelmsen, K. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2007, 66, 744–751.
56. Fiot E, Zenaty D, Boizeau P, Haigneré J, Dos Santos S, Léger J, et al. X-chromosome gene dosage as a determinant of impaired pre and postnatal growth and adult height in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2016;174:281-8.
57. Fiot, E.; Zénaty, D.; Boizeau, P.; Haignere, J.; Dos Santos, S.; Leger, J.; Carel, J.C.; Cabrol, S.; Chanson, P.; Christin-Maitre, S.; et al. X chromosome gene dosage as a determinant of congenital malformations and of age-related comorbidity risk in patients with Turner syndrome, from childhood to early adulthood. *Eur. J. Endocrinol.* 2019, 180, 397–406.
58. Fiot, E.; Zénaty, D.; Boizeau, P.; Haignere, J.; Dos Santos, S.; Leger, J.; French Turner Syndrome Study Group. X chromosome gene dosage as a determinant of congenital malformations and of age-related comorbidity risk in patients with Turner syndrome, from childhood to early adulthood. *Eur. J. Endocrinol.* 2019, 180, 397–406.
59. Folsom LJ & Fuqua JS. Reproductive issues in women with turner syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2015 44 723–737.
60. Frelich, J., Irzyniec, T., Lepska, K., & Jeż, W. New insights into clinical features, karyotypes, and age at diagnosis in women with Turner syndrome. *Endokrynologia Polska*.2019 70(4), 342–349.
61. Fukami, M.; Seki, A.; Ogata, T. SHOX Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Nonsyndromic Short Stature. *Mol. Syndromol.* 2016, 7, 3–11.
62. Ghada S. M. Al-Bluwi , Asma H. AlNababteh, Linda Östlundh, Saif Al-Shamsi andRami H. Al-Rifai . Prevalence of Celiac Disease in Patients With Turner Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine.* June 2021 Volume 8 Article 674896.
63. Gibson, C.E.; Boodhansingh, K.E.; Li, C.; Conlin, L.; Chen, P.; Becker, S.A.; Bhatti, T.; Bamba, V.; Adzick, N.S.; de Leon, D.; et al. Congenital Hyperinsulinism in Infants with Turner Syndrome: Possible Association with Monosomy X and KDM6A Haploinsufficiency. *Horm. Res. Paediatr.* 2018, 89, 413–422.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

64. Godoy-Molina, E.; López-Castillo, M.; Galán-Bueno, L.; Morejón-García, E.; López-Siguero, J.P. Current situation of adult women with Turner syndrome in Spain. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 2020, 67, 149–151.
65. Gould HN, Bakalov VK, Tankersley C & Bondy CA. High levels of education and employment among women with turner syndrome. *Journal of Women's Health* 2013 22 230–235.
66. Grande, M.; Stergiotou, I.; Pauta, M.; Marquès, B.; Badenas, C.; Soler, A.; Yaron, Y.; Borrell, A. Parental Origin of the Retained X Chromosome in Monosomy X Miscarriages and Ongoing Pregnancies. *Fetal Diagn. Ther.* 2017, 45, 118–124.
67. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 12 janv 2004;151(6):657-87.
68. 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.; Rugin, K.; et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur. J. Endocrinol.* 2017, 177, G1–G70.
69. Gravholt, C.H.; Fedder, J.; Naeraa, R.W.; Müller, J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: A population study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 3199–3202.
70. Gravholt, C.H.; Juul, S.; Naeraa, R.W.; Hansen, J. Morbidity in Turner syndrome. *J. Clin. Epidemiol.* 1998, 51, 147–158.
71. Gravholt, C.H.; Viuff, M.H.; Brun, S.; Stochholm, K.; Andersen, N.H. Turner syndrome: Mechanisms and management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019, 15, 601–614.
72. Grossi A, Crino A, Luciano R, Lombardo A, Cappa M, Fierabracci A. Endocrine autoimmunity in Turner syndrome. *Ital J Pediatr.* 2013;39:79.
73. Hinton, R.B.; Opoka, A.M.; Ojarikre, O.A.; Wilkinson, L.S.; Davies, W. Preliminary Evidence for Aortopathy and an X-Linked Parent-of-Origin Effect on Aortic Valve Malformation in a Mouse Model of Turner Syndrome. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2015, 2, 190–199.
74. Hjerrild, B.E.; Holst, J.J.; Juhl, C.B.; Christiansen, J.S.; Schmitz, O.; Gravholt, C.H. Delayed -cell response and glucose intolerance in young women with Turner syndrome. *BMC Endocr. Disord.* 2011, 11, 6.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

75. Holly Corbitt, Jacob Gutierrez, Michael Silberbach, Cheryl L. Maslen. The genetic basis of Turner syndrome aortopathy. *Am J Med Genet.* 2019;1–9.
76. I. Kammoun, M. Chaabouni, M. Trabelsi, I. Ouertani, L. Kraoua, I. Chelly, R. M'rad, L. Ben Jemaa, F. Maâzoul, H. Chaabouni. Analyse génétique du syndrome de Turner : étude tunisienne de 89 cas. *Annales d'Endocrinologie* 69 (2008) 440–445.
90. Irzyniec, T.; Jez , W.; Lepska, K.; Maciejewska-Paszek, I.; Frelich, J. Childhood growth hormone treatment in women with Turner syndrome—Benefits and adverse effects. *Sci. Rep.* 2019, 9, 15951.
91. Jackson-Cook, C. A hypothesis: Could telomere length and/or epigenetic alterations contribute to infertility in females with Turner syndrome *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2019, 181, 108–116.
92. Jakub Kasprzyk, Marcin Włodarczyk, Aleksandra Sobolewska-Włodarczyk Katarzyna Wieczorek-Szukała et al. Karyotype Abnormalities in the X Chromosome Predict Response to the Growth Hormone Therapy in Turner Syndrome. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 5076.
93. Jamil Miguel-Neto, Annelise B. Carvalho, Antonia Paula Marques-de-Faria, Gil Guerra-Júnior and Andréa T. Maciel-Guerra. New approach to phenotypic variability and karyotype-phenotype correlation in Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(4): 475–479.
94. Jolanta Bugajska , Joanna Berska , Małgorzata Wójcik , Jerzy B. Starzyk and Krystyna Sztefko. Metabolic Fingerprint of Turner Syndrome. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 664.
95. Juloski, J.; Dumančić, J.; Šćepan, I.; Lauc, T.; Milašin, J.; Kaic, Z.; Dumić, M.; Babić, M. Growth hormone positive effects on craniofacial complex in Turner syndrome. *Arch. Oral Biol.* 2016, 71, 10–15.
96. Kansra, A.; Donohue, P. Hypofunction of the Ovaries. In *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21st ed.; Kliegman, R.M., St. Geme, J., Eds.; Elsevier Inc.: Philadelphia, PA, USA, 2020; pp. 3001–3007.
97. Klein, K.O.; Rosenfield, R.L.; Santen, R.J.; Gawlik, A.M.; Backeljauw, P.F.; Gravholt, C.H.; Sas, T.C.J.; Mauras, N. Estrogen
98. Ko JM, Kim JM, Cheon CK, Kim DH, Lee DY, Cheong WY, et al. The common exon 3 polymorphism of the growth hormone receptor gene and the effect of growth hormone therapy on growth in Korean patients with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:196---202.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

99. Krantz, E., Landin-Wilhelmsen, K., Trimpou, P., Bryman, I., & Wide, U. Health-related quality of life in Turner syndrome and the influence of growth hormone therapy: A 20-year follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019 104(11), 5073–5083.
100. Kruszka, P.; Silberbach, M. The state of Turner syndrome science: Are we on the threshold of discovery? *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 2019, 181, 4–6.
101. Lebenthal, Y.; Levy, S.; Sofrin-Drucker, E.; Nagelberg, N.; Weintrob, N.; Shalitin, S.; de Vries, L.; Tenenbaum, A.; Phillip, M.; Lazar, L. The Natural History of Metabolic Comorbidities in Turner Syndrome from Childhood to Early Adulthood: Comparison between 45,X Monosomy and Other Karyotypes. *Front. Endocrinol.* 2018, 9, 27.
102. Lee, S.; Lee, J.W.; Lee, S.K. UTX, a histone H3-lysine 27 demethylase, acts as a critical switch to activate the cardiac de-velopmental program. *Dev. Cell* 2012, 22, 25–37.
103. Lene Garcia Barbosa¹, Maria Anunciação Souza, Adriana Aparecida Siviero-Miachon, Magnus Régis Dias-da-Silva and Angela Maria Spinola-Castro. Y Chromosome Sequences in Turner Syndrome: Multiplex PCR, a New Method for Diagnosis. *J Genet Genome Res* 2020, 7:052
104. Li, P.; Cheng, F.; Xiu, L. Height outcome of the recombinant human growth hormone treatment in Turner syndrome: A metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, 99, E1808–E1813.
105. Liang D, Lv W, Wang H, Xu L, Liu J, Li H, et al. Non-invasive prenatal testing of fetal whole chromosome aneuploidy by massively parallel sequencing. *Prenat Diagn* 2013;33:409.
106. Lin, A.E.; Prakash, S.K.; Andersen, N.H.; Viuff, M.H.; Levitsky, L.L.; Rivera-Davila, M.; Crenshaw, M.L.; Hansen, L.; Colvin, M.K.; Hayes, F.J.; et al. Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2019, 179, 1987–2033.
107. Lopes, A.M.; Burgoyne, P.S.; Ojarikre, A.; Bauer, J.; Sargent, C.A.; Amorim, A.; Affara, N.A. Transcriptional changes in response to X chromosome dosage in the mouse: Implications for X inactivation and the molecular basis of Turner Syndrome. *BMC Genom.* 2010, 11, 82.
108. Los, E.; Quezada, E.; Chen, Z.; Lapidus, J.; Silberbach, M. Pilot Study of Blood Pressure in Girls With Turner Syndrome: An Awareness Gap, Clinical Associations, and New Hypotheses. *Hypertension* 2016, 68, 133–136.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

109. Los, E.; Rosenfeld, R.G. Growth and growth hormone in Turner syndrome: Looking back, looking ahead. *Am. J. Med. Genet. Part. C Semin. Med. Genet.* 2019, 181, 86–90.
110. Louise Apperley, Urmi Das, Renuka Ramakrishnan, Poonam Dharmaraj, Jo Blair, Mohammed Didi and Senthil Senniappan. Mode of clinical presentation and delayed diagnosis of Turner syndrome: a single Centre UK study. *International Journal of Pediatric Endocrinology* (2018) 2018:4
111. Lunding, S.A.; Aksglaede, L.; Anderson, R.A.; Main, K.M.; Juul, A.; Hagen, C.P.; Pedersen, A.T. AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015, 100, E1030–E1038.
112. M. Elleuch , M. Mnif Feki, M. Kammouna, N. Charfi , N. Rekik , A. Bouraoui et al. Descriptive analyses of Turner syndrome : 49 cases in Tunisia Le syndrome de Turner : étude descriptive de 49 cas en Tunisie. *Annales d'Endocrinologie* 71 (2010) 111–116.
113. Malaquias AC, Scalco RC, Fontenele EG, Costalonga EF, Baldin AD, Braz AF, et al. The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis. *Horm Res Paediatr* 2013;80:449-56.
114. Malgorzata Wegiel, Aleksandra Antosz , Joanna Gieburowska, Kamila Szeliga¹ et al. Autoimmunity Predisposition in Girls with Turner Syndrome. *Frontiers in Endocrinology* 2 July 2019 .Volume 10 Article 511
115. Manotas, M.C.; Calderón, J.C.; López-Kleine, L.; Suárez-Obando, F.; Moreno, O.M.; Rojas, A. Identification of common differentially expressed genes in Turner (45,X) and Klinefelter (47,XXY) syndromes using bioinformatics analysis. *Mol. Genet. Genom. Med.* 2020, 8, 109
116. Manotas, M.C.; Calderón, J.C.; López-Kleine, L.; Suárez-Obando, F.; Moreno, O.M.; Rojas, A. Identification of common differentially expressed genes in Turner (45,X) and Klinefelter (47,XXY) syndromes using bioinformatics analysis. *Mol. Genet. Genom. Med.* 2020, 8, e1503.
117. Maslen, C.L. Conference summary: What we have learned and where we are headed. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 2019, 181, 143–145.
115. Masood Abu-Halima ,Felix Sebastian Oberhoffer, Viktoria Wagner , Mohamed Abd El Rahman et al MicroRNA-126-3p/5p and Aortic Stiffness in Patients with Turner Syndrome Children 2022, 9, 1109.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

116. Massa, G., Verlinde, F., De Schepper, J., Thomas, M., Bourguignon, J. P., Craen, M., de Zegher, F., François, I., Du Caju, M., Maes, M., Heinrichs, C., & Endocrinology, B. S. G. f. P. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 2005 90(3), 267–268.
117. Mazloom AR, Džakula Ž, Oeth P, Wang H, Jensen T, Tynan J, et al. Noninvasive prenatal detection of sex chromosomal aneuploidies by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn* 2013;33:591-7.
118. Meck, J. M., Kramer Dugan, E., Matyakhina, L., Aviram, A., Trunca, C., Pineda-Alvarez, D., Aradhya, S., Klein, R. T., & Cherry, A. M. (2015). Noninvasive prenatal screening for aneuploidy: Positive predictive values based on cytogenetic findings. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(2), 214.e1-5.
119. Mercer CL, Lachlan K, Karcianas A, Affara N, Huang S, Jacobs PA, et al. Detailed clinical and molecular study of 20 females with Xq deletions with special reference to menstruation and fertility. *Eur J Med Genet* 2013;56:1-6.
120. Mette Viuff¹, Anne Skakkebak, Morten M. Nielsen, Simon Chang, Claus H. Gravholt. Epigenetics and genomics in Turner syndrome. *Am J Med Genet*. 2019;1–8.
121. Michael Silberbach, Jolien W. Roos-Hesselink, Niels H. Andersen, Alan C. Braverman, Nicole Brown, R. Thomas Collins, Julie De Backer et al. Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018;11:e000048.
122. Mohamed S, Roche EF, Hoey HM. Mode of initial presentation and chromosomal abnormalities in Irish patients with Turner syndrome: a single-centre experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:1215-8.
123. Mohamed, S.O.O.; Elkhidir, I.H.E.; Abuzied, A.I.H.; Nouredin, A.A.M.H.; Ibrahim, G.A.A.; Mohmoud, A.A.A. Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner Syndrome patients: Meta-analysis of cross-sectional studies. *BMC Res. Notes* 2018, 11, 842.
124. Mondal, S.; Bhattacharjee, R.; Chowdhury, S.; Mukhopadhyah, S. Karyotype-Phenotype Correlation in Turner Syndrome at a Single Center in Eastern India. *Indian Pediatr*. 2021, 58, 34–37.
125. Monroy, N.; López, M.; Cervantes, A.; Garcia-Cruz, D.; Zafra, G.; Canun, S.; Zenteno, J.C.; Kofman-Alfaro, S. Microsatellite analysis in Turner syndrome: Parental origin of X chromosomes and

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- possible mechanism of formation of abnormal chromosomes. *Am. J. Med. Genet.* 2002, 107, 181–189.
126. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome—integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev.* 2012;33:677-714.
127. Mortensen, K.H.; Young, L.; De Backer, J.; Silberbach, M.; Collins, R.T.; Duijnhouwer, A.L.; Pandya, B.; Gravholt, C.H.; Lopez, L.; Roos-Hesselink, J.W. Cardiovascular imaging in Turner syndrome: State-of-the-art practice across the lifespan. *Heart* 2018, 104, 1823–1831.
128. Moushira Erfan Zaki, Hanan H. Afifi. Body composition in Egyptian Turner syndrome girls. *Indian Journal of Human Genetics* April-June 2013 Volume 19 Issue 2.
129. Murdock, D. R., Donovan, F. X., Chandrasekharappa, S. C., Banks, N., Bondy, C., Muenke, M., & Kruszka, P. Whole-exome sequencing for diagnosis of Turner syndrome: Toward next-generation sequencing and newborn screening. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2017 102(5), 1529–1537.
130. N. Gruchy, F.Vialard, E. Blondeel, N. Le Meur, G. Joly-Hélas et al. Pregnancy outcomes of prenatally diagnosed Turner syndrome: a French multicenter retrospective study including a series of 975 cases. *Prenatal Diagnosis* 2014, 34, 1133–1138.
140. Nataliya Zelinska, Iryna Shevchenko, Evgenia Globa. Nationwide Study of Turner Syndrome in Ukrainian Children: Prevalence, Genetic Variants and Phenotypic Features .*J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018;10(3):256-263.
141. Nawroth, F.; Schüring, A.N.; vonWolff, M. The indication for fertility preservation in women with Turner syndrome should not only be based on the ovarian reserve but also on the genotype and expected future health status. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020, 99, 1579–1583.
142. Nielsen, M.M.; Trolle, C.; Vang, S.; Hornshøj, H.; Skakkebak, A.; Hedegaard, J.; Nordentoft, I.; Pederson, J.S.; Gravholt, C.H. Epigenetic and transcriptomic consequences of excess X-chromosome material in 47,XXX syndrome-A comparison with Turner syndrome and 46,XX females. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2020, 184, 279.
143. Nishi, M.Y.; Domenice, S.; Medeiros, M.A.; Mendonca, B.B.; Billerbeck, A.E.C. Detection of Y-specific sequences in 122 patients with Turner syndrome: Nested PCR is not a reliable method. *Am. J. Med. Genet.* 2002, 107, 299–305.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

144. Noordman, I. D., van der Velden, J. A., Timmers, H. J., Pienkowski, C., Köhler, B., Kempers, M., Reisch, N., Richter-Unruh, A., Arlt, W., Nordenström, A., Webb, E. A., Roeleveld, N., & Claahsen-van derGrinten, H. L. Karyotype–phenotype associations in patients with Turner syndrome. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2019 16(4), 431–440.
145. Oktay K, Bedoschi G, Berkowitz K, Bronson R, Kashani B, McGovern P, Pal L, Quinn G & Rubin K. Fertility preservation in women with turner syndrome: a comprehensive review and practical guidelines. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2016 29 409–416.
146. Peeters, S.B.; Korecki, A.J.; Baldry, S.E.L.; Yang, C.; Tosefsky, K.; Balaton, B.P.; Simpson, E.M.; Brown, C.J. How do genes that escape from X-chromosome inactivation contribute to Turner syndrome? *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 2019, 181, 28–35.
147. Prakash SK, Bondy CA, Maslen CL, et al. Autosomal and X chromosome structural variants are associated with congenital heart defects in Turner syndrome: the NHLBI GenTAC registry. *Am J Med Genet A.* 2016;170:3157-3164.
148. Prakash, S.; Guo, D.; Maslen, C.L.; Silberbach, M.; Milewicz, D.; Bondy, C.A. Single-nucleotide polymorphism array genotyping is equivalent to metaphase cytogenetics for diagnosis of Turner syndrome. *Genet. Med.* 2014, 16, 53–59.
149. Prakash, S.K. The impact of somatic mosaicism on bicuspid aortic valve and aortic dissection in Turner Syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 2019, 181, 110–115.
150. Prakash, S.K.; Bondy, C.A.; Maslen, C.L.; Silberbach, M.; Lin, A.E.; Perrone, L.; Limongelli, G.; Michelena, H.I.; Bossone, E.; Citro, R.; et al. Autosomal and X chromosome structural variants are associated with congenital heart defects in Turner syndrome: The NHLBI GenTAC registry. *Am. J. Med. Genet. Part A* 2016, 170, 3157–3164.
151. Qiang Zhang, Xiaohong Guoa, Tian Tiana, TengWanga, Qiaoli Li et al. Detection of Turner syndrome using X-chromosome inactivation specific differentially methylated CpG sites: A pilot study. *Clinica Chimica Acta* 468 (2017) 174–179.
152. Quezada, E.; Lapidus, J.; Shaughnessy, R.; Chen, Z.; Silberbach, M. Aortic dimensions in Turner syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A* 2015, 167, 2527–2532.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

153. Quigley, C.A.; Child, C.J.; Zimmermann, A.G.; Rosenfeld, R.G.; Robison, L.L.; Blum, W.F. Mortality in children receiving growth hormone treatment of growth disorders: Data from the genetics and neuroendocrinology of short stature international study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017, 102, 3195–3205.
154. Quigley, C.A.; Fechner, P.Y.; Geffner, M.E.; Eugster, E.A.; Ross, J.L.; Habiby, R.L.; Ugrasbul, F.; Rubin, K.; Travers, S.; Antalis, C.J.; et al. Prevention of Growth Failure in Turner Syndrome: Long-Term Results of Early Growth Hormone Treatment in the “Toddler Turner” Cohort. *Horm. Res. Paediatr.* 2021, 94, 18–35.
155. Rasha T. Hamza , Nader A. Raof and Khaled O. Abdallah. Prevalence of multiple forms of autoimmunity in Egyptian patients with Turner syndrome: relation to karyotype. *J Pediatr Endocr Met* 2013; 26(5-6): 545–550.
156. Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018, 103, 1790–1803.
157. Roopa Kanakatti Shankar and Philippe F. Backeljauw Current best practice in the management of Turner syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*.2018, Vol. 9(1) 33–40.
158. Saari A, Sankilampi U, Hannila ML, Saha MT, Mäkitie O, Dunkel L. Screening of turner syndrome with novel auxological criteria facilitates early diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E2125-32.
159. Saikia, U. K., Sarma, D., & Yadav, Y. Delayed presentation of Turner syndrome: Challenge to optimal management. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2017 10(4), 297–301.
160. Sari E, Bereket A, Yeşilkaya E, Baş F, Bundak R, Aydın BK, et al. Anthropometric findings from birth to adulthood and their relation with karyotype distribution in Turkish girls with Turner syndrome. *Am J Med Genet A* 2016;170A:942.
161. Scott, S.A.; Cohen, N.; Brandt, T.; Warburton, P.E.; Edelman, L. Large inverted repeats within Xp11.2 are present at the breakpoints of isodicentric X chromosomes in Turner syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2010, 19, 3383–3393.
162. Shah, S.Y.; Higgins, A.; Desai, M.Y. Bicuspid aortic valve: Basics and beyond. *Cleveland Clin. J. Med.* 2018, 85, 779–784.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

163. Shanlee M. Davis, Mitchell E. Geffner. Cardiometabolic health in Turner syndrome. *Am J Med Genet.* 2019;1–7.
164. Siddharth Prakash, Dongchuan Guo, Cheryl L. Maslen, Michael Silberbach, et al. Single-nucleotide polymorphism array genotyping is equivalent to metaphase cytogenetics for diagnosis of Turner syndrome. *Genetics in medicine* January 2014. Volume 16 .Number 1.
165. Silberbach, M.; Roos-Hesselink, J.W.; Andersen, N.H.; Braverman, A.C.; Brown, N.; Collins, T.; De Backer, J.; Eagle, K.A.; Hiratzka, L.F.; Johnson, W.H.; et al. Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2018, 11, e000048.
166. Stevens, A.; Murray, P.; Wojcik, J.; Raelson, J.; Koledova, E.; Chatelain, P.; Clayton, P.; PREDICT Investigator Group. Validating genetic markers of response to recombinant human growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome: The PREDICT validation study. *Eur. J. Endocrinol.* 2016, 175, 633–643.
167. Stochholm, K., Juul, S., Juel, K., Naeraa, R. W., & Gravholt, C. H. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* (2006). 91(10), 3897–390
168. Stoklasova, J.; Zapletalova, J.; Frysak, Z.; Hana, V.; Cap, J.; Pavlikova, M.; Soucek, O.; Lebl, J. An isolated Xp deletion is linked to autoimmune diseases in Turner syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2019, 32, 479–488.
169. Straetmans, S.; Rooman, R.; De Schepper, J. Is a Two-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment a Better Predictor of Poor Adult Height Outcome Than a First-Year Growth Response in Prepubertal Children with Growth Hormone Deficiency? *Front. Endocrinol.* 2021, 12, 678094.
170. Sun, Y.X.; Zhang, Y.X.; Zhang, D.; Xu, C.M.; Chen, S.C.; Zhang, J.Y.; Ruan, Y.C.; Chen, F.; Zhang, R.J.; Qian, Y.Q.; et al. XCI-escaping gene KDM5C contributes to ovarian development via downregulating miR-320a. *Hum. Genet.* 2017, 136, 227–239.
171. Swauger .S, Philippe Backeljauw, Lindsey Hornung, Jessica Shafer, Lori Casnellie, Iris Gutmark-Little. Age at and indication for diagnosis of Turner syndrome in the pediatric population. *Am J Med Genet.* 2021;1–7.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

172. Tai S, Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, et al. An observational study of the effectiveness and safety of growth hormone (Humatrope®) treatment in Japanese children with growth hormone deficiency or Turner syndrome. *Endocr J* 2013;60:57-64.
173. Thrasher, B.J.; Hong, L.K.; Whitmire, J.K.; Su, M.A. Epigenetic Dysfunction in Turner Syndrome Immune Cells. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2016, 16, 36.
174. Trolle, C.; Nielsen, M.; Skakkebaek, A.; Lamy, P.; Vang, S.; Hedegaard, J.; Nordentoft, I.K.; Ørntoft, T.F.; Pedersen, J.S.; Gravholt, C. Widespread DNA hypomethylation and differential gene expression in Turner syndrome. *Sci. Rep.* 2016, 6, 34220.
175. Tuke, M.A.; Ruth, K.S.; Wood, A.R.; Beaumont, R.N.; Tyrrell, J.; Jones, S.E.; Yaghootkar, H.; Turner, C.L.S.; Donohoe, M.E.; Brooke, A.M.; et al. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet. Med.* 2019, 21, 877–886.
176. Uematsu, A.; Yorifuji, T.; Muroi, J.; Kawai, M.; Mamada, M.; Kaji, M.; Yamanaka, C.; Momoi, T.; Nakahata, T. Parental origin of normal X chromosomes in Turner syndrome patients with various karyotypes: Implications for the mechanism leading to generation of a 45,X karyotype. *Am. J. Med. Genet.* 2002, 111, 134–139.
177. Viuff, M.; Skakkebaek, A.; Nielsen, M.M.; Chang, S.; Gravholt, C.H.; Skakkebaek, A. Epigenetics and genomics in Turner syndrome *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 2019, 181, 125–132.
178. Viuff, M.H.; Berglund, A.; Juul, S.; Andersen, N.H.; Stochholm, K.; Gravholt, C.H. Sex Hormone Replacement Therapy in Turner Syndrome: Impact on Morbidity and Mortality. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020, 105, 468–478.
179. Wang, H.; Zhu, H.; Zhu, W.; Xu, Y.; Wang, N.; Han, B.; Song, H.; Qiao, J. Bioinformatic Analysis Identifies Potential Key Genes in the Pathogenesis of Turner Syndrome. *Front. Endocrinol.* 2020, 11, 104.
180. Wegiel M, Antosz A, Gieburowska J, Szeliga K, Hankus M, Grzybowska-Chlebowczyk U, et al. Autoimmunity Predisposition in Girls With Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:511.
181. Winer, A.; Adams, S.; Mignatti, P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes. *Mol. Cancer Ther.* 2018, 17, 1147–1155.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- 182 Z.A. Gaci, "Que dit l'islam sur la PMA, la GPA, le don de spermes et la congélation des Ovocytes.Saphirnews.2017p3
183. Zvetkova, I.; Apedaile, A.; Ramsahoye, B.; E Mermoud, J.; Crompton, L.; John, R.; Feil, R.; Brockdorff, N. Global hypomethylation of the genome in XX embryonic stem cells. *Nat. Genet.* 2005, 37, 1274–1279.

ANNEXES

FICHE DE MALADE

1. Paramètres généraux de la population

Nom.....

Age.....

Prénom.....

Origine sétif

hors sétif

2. Les paramètres anamnestiques

Motif de consultation

Retard statural

Retard statural+Hypothyroïdie

Retard statural+Dysmorphie faciale

Retard pubertaire

Déformation de madelung

Notion de consanguinité

OUI

NON

Notion de cas similaires dans la famille

OUI

NON

Notion de fausses couches

OUI

NON

Notion de malformations dc à l'échographie

OUI

NON

Syndrome détecté à la naissance

OUI

NON

3. Signes de dysmorphie faciale

Hypertélorisme OUI NON

Epicanthus OUI NON

Fentes antimangoloides OUI NON

Strabisme OUI NON

Ptosis OUI NON

Implantation basse des oreilles OUI NON

Malformations des oreilles OUI NON

Micrognathie OUI NON

Palais ogival OUI NON

Anomalies dentaires OUI NON

4. Anomalies du cou

Implantation basse des cheveux OUI NON

Cou court OUI NON

Pterygium colli OUI NON

5. Anomalies du thorax

Thorax en bouclier OUI NON

Mamelons écartés OUI NON

Mamelons ombiliqués OUI NON

6. Les malformations du squelette

Cubitus valgus OUI NON

Brachymétabasie du 4 ^{ème} métacarpe	OUI	☐	NON	☐
Genu valgum	OUI	☐	NON	☐
Déformation de Madelung	OUI	☐	NON	☐
Scoliose	OUI	☐	NON	☐
Cyphose	OUI	☐	NON	☐

7.Les anomalies associées

Malformations cardiovasculaires

RAA	Rétrécissement pulmonaire valvulaire
OUI ☐ Sténose aortique	CIA
PCA	CIV
CAV complet	

NON ☐

Atteinte hépatique OUI ☐ NON ☐

Atteinte rénale

OUI ☐ En fer à cheval

Ectopie rénale pelvienne en L bilatérale

NON ☐

Atteinte digestive (maladie cœliaque) OUI ☐ NON ☐

Diabète (DID) OUI ☐ NON ☐

Atteinte de la Thyroïde (hypothyroïdie) OUI ☐ NON ☐

Autres OUI ☐ NON ☐

8.L'âge osseux

Age osseux (Rx poignet gauche)

Retard statural/taille cible normal

-1DS -2DS -3DS -4DS -5DS

9. Les capacités cognitives

Retard mental	OUI	☐	NON	☐
Retard de langage	OUI	☐	NON	☐
Rendement scolaire				
Non scolarisée	bon	moyen	faible	

10.Les paramètres biologiques

FSH	Normal	augmenté	diminué
LH	normal	augmenté	diminué
GH	normal	augmenté	diminué
TSH	normal	augmenté	diminué

11. Les paramètres radiologiques

Utérus		
Présent de taille normale	Présent hypoplasique	Absent
Ovaires		
Présents de taille normale	Présents hypotrophique	Absents

12.Les résultats du caryotype

46XX

45XO

45XO/46XX

45XO/46XY

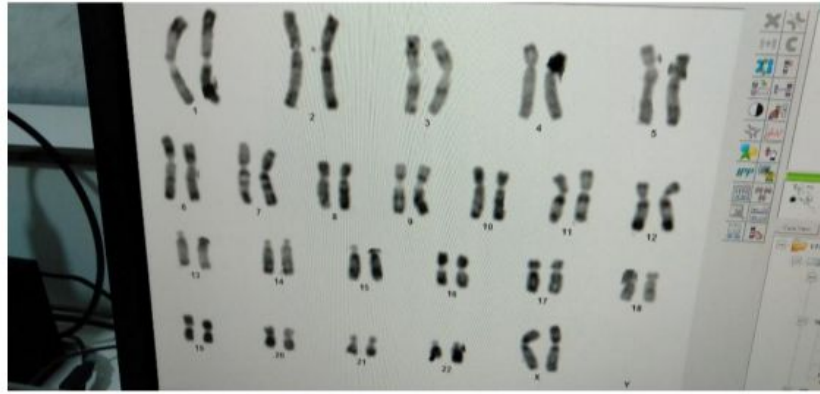
ISO Xq

Ch X en anneau

Autres

PHOTOS PRISES DURANT LA PERIODE D'ETUDE







Résumé :

Le syndrome de Turner (ST) est lié à l'absence complète ou partielle d'un chromosome X. Sa prévalence est estimée à 1/1500 (soit 1/2500 naissance chez la fille). La monosomie du chromosome X (45, X) ne résume pas la totalité des cas de syndrome de Turner. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'une mosaïque (45, X/46, XX) et/ou d'une anomalie de l'X, voire de l'Y (délétion, isochromosome X, chromosome dicentrique). Le tableau clinique est très hétérogène et la dysmorphie souvent modérée, voire absente. Dans tous les cas, il existe un retard statural dont le pronostic final a été amélioré par le traitement par hormone de croissance, et souvent une insuffisance ovarienne à début variable en fonction de l'anomalie chromosomique. Les autres pathologies (lymphœdèmes, surdité, anomalies cardiovasculaires, thyroïdienne et digestive) sont moins fréquentes, elles nécessitent un dépistage lors du diagnostic, puis une surveillance à l'âge adulte, en anténatal les formes avec malformations associées sont diagnostiquées par échographie, alors que les formes sans malformations associées sont de découverte fortuite lors d'une amniocentèse, souvent pour âge maternel tardif, le conseil prénatal est difficile à gérer dans ces formes mineurs, la qualité de vie et l'insertion sociale sont meilleurs lorsque la puberté n'a pas été induite très tardivement et lorsque il n'existe ni surdité, ni effet négatif sur la qualité de vie. Le pronostic à long terme dépend de la présence d'une cardiopathie, d'une obésité, d'une hypertension artérielle, d'où la nécessité d'une surveillance stricte à long terme.

Mots clés : le syndrome de turner, anomalie de l'X, retard statural, hormone de croissance, insuffisance ovarienne, caryotype.

Abstract:

Turner syndrome (TS) is related to the complete or partial absence of an X chromosome. Its prevalence is estimated at 1/1500 (or 1/2500 birth in girls). The monosomy of the X chromosome (45, X) does not summarize the totality of the cases of syndrome of turner. In more than half of the cases, it is a mosaic (45, X/46, XX) and/or an anomaly of the X, or even the Y (deletion, isochromosome X, dicentric chromosome). The clinical picture is very heterogeneous and the dysmorphism is often moderate or even absent. In all cases, there is a statural delay, the final prognosis of which has been improved by treatment with growth hormone, and often an ovarian insufficiency with a variable onset depending on the chromosomal anomaly. The other pathologies (lymphoedemas, deafness, cardiovascular, thyroid and digestive anomalies) are less frequent, they require a screening at the time of the diagnosis, then a monitoring at the adult age, in antenatal the forms with associated malformations are diagnosed by ultrasound, while the forms without associated malformations are discovered by chance during an amniocentesis, often for late maternal age, the prenatal advice is difficult to manage in these minor forms, the quality of life and the social insertion are better when puberty was not induced very late and when there is neither deafness, nor negative effect on the quality of life. The long-term prognosis depends on the presence of heart disease, obesity, high blood pressure, hence the need for strict long-term monitoring.

Key words: turner syndrome, growth retardation, growth hormone, ovarian insufficiency, karyotype

Résumé :

Le syndrome de Turner (ST) est lié à l'absence complète ou partielle d'un chromosome X. Sa prévalence est estimée à 1/1500 (soit 1/2500 naissance chez la fille). La monosomie du chromosome X (45, X) ne résume pas la totalité des cas de syndrome de Turner. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'une mosaïque (45, X/46, XX) et/ou d'une anomalie de l'X, voire de l'Y (délétion, isochromosome X, chromosome dicentrique). Le tableau clinique est très hétérogène et la dysmorphie souvent modérée, voire absente. Dans tous les cas, il existe un retard statural dont le pronostic final a été amélioré par le traitement par hormone de croissance, et souvent une insuffisance ovarienne à début variable en fonction de l'anomalie chromosomique. Les autres pathologies (lymphœdèmes, surdité, anomalies cardiovasculaires, thyroïdienne et digestive) sont moins fréquentes, elles nécessitent un dépistage lors du diagnostic, puis une surveillance à l'âge adulte, en anténatal les formes avec malformations associées sont diagnostiquées par échographie, alors que les formes sans malformations associées sont de découverte fortuite lors d'une amniocentèse, souvent pour âge maternel tardif, le conseil prénatal est difficile à gérer dans ces formes mineurs, la qualité de vie et l'insertion sociale sont meilleurs lorsque la puberté n'a pas été induite très tardivement et lorsque il n'existe ni surdité, ni effet négatif sur la qualité de vie. Le pronostic à long terme dépend de la présence d'une cardiopathie, d'une obésité, d'une hypertension artérielle, d'où la nécessité d'une surveillance stricte à long terme.

Mots clés : le syndrome de turner, anomalie de l'X, retard statural, hormone de croissance, insuffisance ovarienne, caryotype.