



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 207

Aspects cliniques et cytogénétiques du syndrome de Turner : expérience du service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/07/2022

PAR

Mme. KHAOULA HAKIMI

Née Le 20/05/1997 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Syndrome de Turner – Aspects cytogénétiques –
Corrélation clinico-cytogénétique – CHU Mohammed VI de Marrakech

JURY

Mme. I. AIT SAB Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
Mme. N. ABOUSSAIR Professeur de Génétique	RAPPORTEUR
Mme. B. FAKHIR Professeur de Gynécologie- obstétrique	} JUGES
Mme. G. DRAISS Professeur de Pédiatrie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدِّقَ وَاللَّهُ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)

Serment d'hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.
Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades
sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



**UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRARATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAIA BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie- réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anésthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anésthésie- réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anésthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anésthésie- réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio- vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie- cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anésthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie

ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio- organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie

			environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	MAOUJOUND Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie-orthopédie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022



DÉDICACES



Bien que cette thèse porte mon nom, ce travail n'est pas le mien. Il est le fruit de maintes idées plantées au fil des années par les nombreuses personnes que j'ai eu la chance de côtoyer. L'inspiration scientifique et humaine, que j'ai trouvé parmi mes proches, est ce qui m'a poussé et permis de persévérer jusqu'à ce doctorat.

Papa, Maman, Nidal, Maha, famille et amis, je ne suis rien sans vous.

Ce travail est le vôtre, vous en êtes les principaux auteurs.

À mon héros, mon premier sourire et premier mot.

Tu as forgé et façonné la femme forte que je suis aujourd'hui, en faisant de notre maison un lieu rempli de musique, de livre, de sagesse et de connaissance. Dans chacun de mes pas, dans chaque mot et chaque idée je sens ton influence et l'impact de ton éducation. Si aujourd'hui je suis dotée d'une confiance infaillible en ce que je peux être ou devenir, c'est principalement grâce à toi. J'espère qu'un jour tu seras fière de moi, autant que je le suis de t'avoir comme père. Nous nous sommes quittés parents, on se retrouve aujourd'hui amis. Je t'aime, papa.

À toute ma vie.

J'ai beau expliquer cette chose qui nous lie, personne n'arrive à me comprendre. Ce n'est pas uniquement la fameuse relation mère et enfant, c'est bien plus que cela. Un attachement qui va plus loin que cette vie ou même la raison ; il transcende vers des horizons que même moi je n'arrive pas à cerner. Je t'ai toujours connu, dans cette vie et une autre, dans ce corps ou un autre et je sais pertinemment que nos âmes sont à jamais liées. Tu ne m'as jamais laissé douter de ce que je pouvais faire ou de la personne que je pouvais devenir. Pourtant, je ne crois pas que tu aies réalisé en ces 25 ans de vie que la personne à laquelle je voulais le plus ressembler, c'est toi. Je t'aime, ma maman.

À Xena la guerrière.

Petite j'ai toujours admiré la personne que tu étais, tu n'avais peur de rien, tu persévérais jusqu'à la réussite et tu étais capable de relever n'importe quel défi et cela même avec un orteil ou une cote fissuré). Tu m'as appris dès mon plus jeune âge, qu'être une femme ne se résumait pas uniquement à une case prédéfini par la société. Aussi forte qu'un « homme » et aussi douce qu'une « femme », tu brisais les codes en combinant masculinité et féminité. Tu m'as inculqué, bien malgré toi, la rébellion. Rien n'était impossible pour toi et rien ne le saura jamais. Merci, je t'aime.

À mon papillon d'amour.

Malgré que ça m'ennuie fortement de te l'avouer, cette fois ci je ne te le cacherai pas, mon enfance fut meilleure principalement grâce à toi. J'en garde des souvenirs rythmés par tes rires, tes jeux et tes farces souvent sournoises. Pour répondre à ta question, mon souvenir le plus lointain c'est bien toi, une adolescente en train d'amuser une gamine de 8 ans sa cadette. Je ne comprendrai peut-être jamais pourquoi tu me donnais autant d'attention et de ton temps, mais j'en suis reconnaissante. Au fil des années, l'écart d'âge s'est rétréci et je me plais à dire qu'aujourd'hui tu es mon « amie » (Mais je ne l'avouerai jamais à haute voix). Merci, je t'aime.

Aux personnes qui nous ont quitté trop tôt, hbihi et tata.

Je vous imagine au fond de la salle de thèse, avec un sourire aux lèvres et un regard bienveillant. Je sais au plus profond de moi que vous êtes là, malgré tout, vous me manquez.

À cette force de la nature, ma mima.

Bien plus forte que n'importe quelle personne que je connais. Une femme de caractère, infaillible et inébranlable, un exemple pour nous tous. Si aujourd'hui j'ai la chance d'avoir cette vie, c'est principalement grâce à toi.

À la mémoire de mes grands-parents.

Je n'ai pas la chance de partager cette réussite avec vous, mais vous demeurez à jamais dans mon cœur.

À la mémoire de mon arrière-grand-père Alhaj Alarabi oueld IHkim.

Un grand homme...

À mes quatre autres mamans, mes khalati préférés.

La vie m'a gâté, j'ai eu la chance de grandir dans vos bras. Certes, la distance et la COVID nous ont séparé dans un temps, mais c'est uniquement pour mieux nous retrouver. Merci de m'avoir toujours traité comme votre fille. Vous me manquez.

À mes oncles : Youness Naji, Abdlouhab Naciri et Mohammed Lkhnifri.

En témoignage de mon respect et ma gratitude.

À mes tantes et mes oncles paternelles : Hassanine Hakimi, Khadija Hakimi, Malak Hakimi, Rkia Hakimi, Redouane Hakimi, Jamal Hakimi, Amina Hakimi, Elarabi Hakimi, Fatmaazahra Hakimi.

Malgré la distance vous restez toujours présents dans mes pensées et mon cœur.

À mes cousins maternels Siham, Mohammed, Hajar, Saad et Aya.

Vous êtes pour moi des frères et des sœurs, sans qui mon enfance aurait été fade et dénué de folie. Je vous aime de tous mon cœur.

À mes neveux, ma princesse et mon prince, lilou et adam.

J'attends impatiemment de vous voir grandir, peut être serez-vous dans 10 ans également médecin (c'est la seule chose qu'on sache faire dans cette famille).

À mes cousins paternels.

Avec toute mon affection et mon amour.

À Julien Levron.

En témoignage de mon respect et de mon affection.

À mes deux mousquetaires.

Plus d'une décennie d'amitié qui a survécu aux aléas de la vie, à une ville maudite, à la distance, au travail, aux chagrins et aux peines. Et pourtant, nous sommes les dernières survivantes « the last ones standing ». Je ne me définirais pas comme étant une personne chanceuse, mais vous avoir connu et garder tout au long de ma vie est l'un des rares coup de pouce divin que j'ai pu avoir. Merci de me supporter, merci de toujours être là, merci de me comprendre. J'ai hâte de vieillir à vos côtés, rencontrer vos enfants et vos petits-enfants. Nous y voilà, le fameux jour, nous y sommes arrivées ensemble et pour toujours je vous aime.

Au seul XY que j'arrive à supporter.

Tu as rejoint notre petite bande plus tard, néanmoins tu es rapidement devenu indispensable. Ça fait quand même 10 ans que je te connais et pourtant ton Y me passe toujours à travers la gorge, j'espère m'y faire un jour. Merci d'être la personne que tu es, joyeuse et positive même dans la peine et la douleur. Merci d'avoir partagé ces années avec moi loin des yeux, mais près du cœur.

À Souhaila.

Je pourrais tout abandonner, études et responsabilités pour tes longs monologues qui durent des heures. Tu as cette capacité incroyable d'illuminer toutes les pièces dans lesquelles tu entres et pourtant tu ne t'en rends même pas compte. Tu te dois de croire en toi, tu le mérites amplement.

À mon bras droit.

Si cette thèse a bien vu le jour, c'est principalement grâce à toi. Tu étais là quand personne ne l'était pour me soutenir et m'obliger à persévérer. Tu t'es efforcé à me montrer ce que je ne comprenais pas et ne pouvait pas assimiler. Tu m'as fait découvrir avec des yeux différents aux miens ce que le monde pouvait cacher et ce dont j'étais capable. Pour cela, je te serai à vie reconnaissante. Par nos similitudes et nos différences, nous sommes plus fort.

À mon « medical crush ».

Tu es passionnée, mais toute passionnée est incomprise. Pourtant, je te comprends, nos âmes vibrent à la même fréquence. Merci de m'avoir toujours aidé. Merci d'être le Ying à mon Yong.

À notre écrivaine en herbe.

À mon habitude et cela même pour une simple dédicace, je compte bien t'afficher. Malgré que tu étais une des personnes les plus exécrationnelles avec moi au début (je m'en rappelle, oui oui !), une amitié forte s'est formée entre nous du jour au lendemain. Ah la fameuse garde de traumatologie où tout a commencé ! C'est ça l'effet papillon, si je ne t'avais jamais rencontré, ma vie serait extrêmement différente. Prise de nostalgie, je me plais souvent à me remémorer cette garde d'il y'a maintenant 6 ans. Tout a changé, toi, moi et les gens qui nous entourent. Pourtant, ce fut un samedi d'apparence banale où nos chemins, notre destin (ou peu importe ce que tu appelles ça) se sont croisés, pour je l'espère ne plus jamais se quitter.

À boucle d'ébène.

Une petite boule d'énergie, tu m'impressionnes toujours par ta positivité et ta joie de vivre. Tes remarques cocasses et ton talent à souvent mettre les pieds dans le plat me feront toujours hurler de rire. Sache qu'ici ou ailleurs, dans ce continent ou un autre tu demeures toujours dans mes pensées.

À ma maréchal et mimi.

J'ai l'impression de vous avoir toujours connu, vous étiez là dans l'une des périodes les plus importantes et les plus rocambolesques de ma vie. Vous êtes ma petite dose de folie. Merci.

À la seule personne qui a bien voulu me donné une chance.

Je crois que tu ne comprendras jamais à quel point ce moment m'a marqué. Assise toute seul à la salle de TP, tu as été l'unique personne à bien vouloir être « humain » avec moi. Je t'en saurai à jamais redevable. Malheureusement, je vais devoir supporter tes blagues bien lourdes en contrepartie, je ne vais pas mentir je pense que c'est une grosse arnaque.

À mon binôme de folie.

Les gardes n'auraient pas été les même sans toi. Le temps passait plus vite à tes côtés, tes rires et ta folie ne cessait de me réchauffer le cœur. Merci pour tout.

À tous mes ami(e)s et collègues de la FMPM : Sara, Houssam, Salma, Chaimae, Khaoula, Hasna, Asmaa, Ismail, Ayoub, Yassine et tous les autres...

A tous les moments que nous avons partagés ensemble, y compris nos fou rires et disputes. Sachez que malgré tout, vous avez laissé en moi une marque indélébile. Je vous souhaite une heureuse et longue vie. Parce que vous êtes, en effet, la crème de la crème !

Aux patients et patientes que j'ai rencontré durant mon parcours.

Bien malgré vous, vous étiez mon monteur pendant toutes ces années, la raison pour laquelle je me levais chaque matin avec la soif d'apprendre. Vous m'avez changé et fait découvrir l'humanité, l'amertume de la vie mais également sa beauté. Chacun de vous a laissé en moi une trace ancrée dans mon cœur à jamais. Ce travail est pour vous, mais surtout grâce à vous.

Aux femmes.

Je dédie cette thèse, tout particulièrement, aux femmes d'ici ou d'ailleurs, de ce temps et d'un autre. Merci infiniment aux pionnières, aux révoltées, aux rebelles, aux activistes, aux résistantes qui sont venues avant moi et qui grâce à ELLES et à ELLES seules, j'ai cette chance et ce droit de lire, d'écrire et de devenir médecin. Et si aujourd'hui, nos droits en tant que femmes semblent acquis et désormais immuables, il faut à tout prix demeurer vigilant. N'oubliez jamais qu'il suffira d'une crise politique, économique ou religieuse pour que les droits des femmes soient remis en question. N'oubliez jamais qu'aucune femme ne sera vraiment libre, tant que TOUTES les femmes ne le sont pas. Aujourd'hui mon regard se tourne à ces femmes qui ont perdu leurs voix, à ces femmes enchaînées par le poids du patriarcat, à ces femmes qui n'ont pas eu ma chance et je leurs promets que je prendrai toute la place possible, que je parlerai haut et fort et ne me soumettrai jamais. Je ne serai libre que quand nous serons toutes libres.

**À tous mes amis, mes connaissances et toutes les personnes qui
m'ont aidé de près ou de loin à devenir la personne que je suis
aujourd'hui.**

Merci !



REMERCIEMENTS



A notre Maître et présidente de thèse
Professeur Imane AIT SAB
Professeur de Pédiatrie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger notre travail. Professeur, chef de service de Pédiatrie et femme de grandes valeurs, vos qualités humaines et professionnelles vous précèdent. Merci pour le temps que vous passez au service des étudiants, pour nous apporter une formation de qualité, et transmettre combien la médecine est une discipline noble et passionnante.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre haute gratitude et considération ainsi que notre plus grand respect.

A notre Maître et rapporteur de thèse
Professeur Nisrine Aboussair
Professeur de Génétique
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Vous avez aimablement accepté de m'encadrer et de m'accompagner tout au long de ce travail. Mille mots et remerciements ne saurait exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Travailler sous votre direction m'a appris ce que rigueur et précision voulaient dire. Vous m'avez donné énormément de votre temps en acceptant de partager vos connaissances et en répondant avec calme et patience à mes innombrables questions, pour cela je vous en saurais à jamais redevable.

Veillez croire, cher Maître, à l'expression de ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude.

A notre Maître et juge de thèse
Professeur Bouchra Fakhir
Professeur de Gynécologie- Obstétrique
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury. Que votre sérieux, votre compétence et votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre.

Nous vous prions de bien vouloir, cher Maître, accepter le témoignage de notre profonde reconnaissance et respect pour le grand honneur que vous nous faites.

A Notre Maître et juge de thèse

Professeur Ghizlane Draiss

Professeur de Pédiatrie

Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de siéger au sein de notre respectable jury. Nous sommes très reconnaissants de la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Que ce travail soit pour nous l'occasion, cher Maître, de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

A tous mes maîtres et enseignants qui m'ont transmis leur savoir.

A tout le personnel de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

A tout le personnel médical et paramédical du CHU Mohammed VI de Marrakech.

À tous les médecins de part delà le monde qui veillent au bien-être de l'humanité

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur...



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations :

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMH	: Hormone antimüllérienne
Ao	: Aorte
ARN	: Acide ribonucléique
c	: Centromère
CGH	: Hybridation génomique comparative
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIA	: Communication inter auriculaire
CIV	: Communication inter ventriculaire
cm	: Centimètre
GH	: Hormone de croissance
del	: Délétion
Dr	: Docteur
DS	: Dérivation Standard
ECG	: Electrocardiogramme
ETT	: Echocardiographie cardiaque transthoracique
FISH	: Hybridation in situ en fluorescence
FSH	: Follicle-stimulating hormone
GH	: Hormone de croissance
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HGPO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale

HTA	: Hypertension artérielle
HVG	: Hypertrophie ventriculaire gauche
i	: Isochromosome
IC	: Indice centromérique
IgA	: Immunoglobuline A
IGF	: Insulin-like growth factor
IMC	: Indice de masse corporelle
IMG	: Interruption médicale de grossesse
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
ISCN	: International system for human cytogenetic nomenclature
Kb	: Kilobase
Kg	: Kilogram
LDL-c:	: Lipoprotéine de basse densité
LH	: Luteinizing hormone
mar	: Marqueur chromosomique
mos	: Mosaïque
Mb	: Mégabase
OG	: Oreillette Gauche
OMA	: Otite moyenne aigue
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
P	: Bras court
PAR	: Région pseudo autosomique

PCR	: Réaction en chaîne par polymérase
q	: Bras long
r	: Chromosome en anneau
RAA	: Rhumatisme articulaire aigu
RAMED	: Régime d'assistance médicale
SA	: Semaine d'aménorrhée
SHOX	: Short stature homeobox gene
SRY	: Sex-determining region Y
ST	: Syndrome de Turner
T4	: Tétraiodothyronine
THS	: Traitement hormonal substitutif
TPO	: Thyroperoxydase
TSH	: Thyroid stimulating hormone
VG	: Ventricule gauche
X	: Chromosome X
Xa	: Chromosome X actif
Xi	: Chromosome X inactif
XIC	: Centre d'inactivation du chromosome X
XIST	: X-inactive specific transcript
Xp	: Bras court du chromosome X
Xq	: Bras long du chromosome X
Y	: Chromosome Y



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
RESULTATS	7
I. <u>Les données épidémiologiques</u>	8
1. La fréquence du syndrome de Turner dans notre étude	8
2. La fréquence selon le motif de consultation	8
3. La fréquence selon l'âge au diagnostic	9
4. La fréquence selon le médecin référent	10
5. La fréquence selon le lieu de résidence	10
6. La fréquence selon la civilité	11
7. La fréquence selon le niveau socio-économique	11
II. <u>Les données cliniques</u>	11
1. Le retard statural	11
2. Le syndrome dysmorphique	12
3. Les anomalies des membres	15
4. La puberté	17
5. Les malformations congénitales et les pathologies acquises	18
6. Le développement psychomoteur	21
III. <u>Les données cytogénétiques</u>	21
1. La cytogénétique conventionnelle	21
2. La cytogénétique moléculaire :	25
3. La corrélation entre le phénotype et la formule chromosomique	25
DISCUSSION	
DISCUSSION BIBLIOGRAPHIQUE	30
I. <u>Rappel sur le chromosome X humain :</u>	31
1. La structure et les caractéristiques du chromosome X	31
2. Le processus d'inactivation	35
3. Le chromosome X et le syndrome de Turner	38
II. <u>Le syndrome de Turner</u>	40
1. Historique	40
2. Epidémiologie	42
3. Les aspects cliniques du syndrome de Turner	43
4. Les aspects cytogénétiques du syndrome de Turner	72
5. Le conseil génétique	88
6. Le diagnostic prénatal	90
7. Prise en charge thérapeutique	92
DISCUSSION DES RESULTATS	98

I. <u>Les données épidémiologiques</u>	99
1. La fréquence du syndrome de Turner	99
2. La fréquence selon le motif de consultation	100
3. La fréquence selon l'âge	100
II. <u>Les données cliniques</u>	101
1. La fréquence du retard statural	101
2. La fréquence du syndrome dysmorphique	102
3. La fréquence selon les anomalies des membres	103
4. La fréquence des anomalies de la puberté	104
5. La fréquence des malformations congénitales et des pathologies acquises	105
6. La fréquence du retard mental sévère	107
III. <u>Les données cytogénétiques</u>	108
1. La cytogénétique conventionnelle	108
2. La cytogénétique moléculaire	111
3. La corrélation entre le phénotype et la formule chromosomique	111
RECOMMANDATIONS	114
CONCLUSION	118
RESUMES	123
ANNEXES	132
BIBLIOGRAPHIE	144



INTRODUCTION



Le syndrome de Turner (ST) est défini par la monosomie totale ou partielle du chromosome X chez un sujet de phénotype féminin, conduisant ainsi à une pléthore de signes dysmorphiques, malformatifs et de pathologies associées [1]. C'est une maladie chromosomique présente chez près de 50 femmes sur 100 000, atteignant environ 1/2000 naissances féminines [2]. Par ailleurs, elle est responsable d'environ 10% de l'ensemble des fausses couches spontanées précoces [3].

C'est en 1938, qu'un médecin américain Dr. Henry Hubert Turner a donné son nom à cette affection génétique, en décrivant un ensemble de malformations chez des femmes de petite taille qui ne présentent aucun caractère sexuel secondaire [4]. Au fil des années, les descriptions cliniques se sont affinées. Actuellement, ce syndrome est caractérisé par une grande diversité clinique incluant un retard statural, une insuffisance ovarienne et un syndrome poly-malformatif (pterygium colli, implantation basse des cheveux, nævi cutanés, lymphœdème, coarctation de l'aorte, surdité, malformations rénales...etc.) [5]. Cette variabilité clinique peut être expliquée par la grande hétérogénéité des formules chromosomiques retrouvées dans ce syndrome [6].

En effet, la monosomie homogène 45,X est retrouvée dans environ 50% des cas du syndrome de Turner [1]. Par ailleurs, d'autres anomalies de nombre, outre la monosomie homogène ont été décrites, telle que la monosomie X en mosaïque. Par ailleurs, plusieurs anomalies de structure du chromosome X ont été rapportées, principalement l'isochromosome du bras long (Xq) ou court (Xp) du chromosome X ; ainsi que d'autres anomalies plus rares telles que les délétions et les anneaux du chromosome X et enfin des anomalies plus complexes combinant délétions, duplications, inversions, anneaux et translocations [1].

Le diagnostic de certitude de tout syndrome de Turner est basé sur l'étude cytogénétique que ce soit en anténatal ou en postnatal [7]. L'établissement du diagnostic précoce chez ces patientes est primordial pour une prise en charge optimale améliorant non seulement le

pronostic mais aussi la qualité de vie. En effet, la diversité des organes potentiellement atteints dans ce syndrome implique une prise en charge multidisciplinaire [7].

Le but de cette présente étude est de rapporter les aspects cytogénétiques et les principaux aspects cliniques et épidémiologiques du syndrome de Turner à propos d'une série de 63 cas colligée au service de génétique du centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI de Marrakech.



MATERIEL ET METHODE



I. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est de rapporter l'expérience du service de génétique en matière du diagnostic cytogénétique du syndrome de Turner.

Les objectifs spécifiques sont :

- Déterminer le type et la prévalence des anomalies chromosomiques retrouvées chez les turnériennes.
- Comparer les résultats cytogénétiques de notre étude avec ceux de la littérature.
- Déterminer les principaux aspects épidémiologiques et cliniques dans notre étude.
- Etablir une corrélation entre les données cliniques et cytogénétiques.

II. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, étalée sur une période de 7 ans (de Janvier 2013 à Décembre 2020), réalisée sur une population de 63 patientes porteuses d'un ST. Les patientes ont été référées au service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech par des pédiatres, des endocrinologues, des gynéco-obstétriciens, des chirurgiens pédiatres et autres spécialistes du secteur public ou privé essentiellement au sein de la région du Sud Marocain.

III. Critères d'inclusion

Pour cette étude, nous avons retenu les dossiers des patientes dont le syndrome de Turner a été confirmé par une étude cytogénétique constitutionnelle post-natale.

Il est à stipuler que dans cette étude nous avons repris les formules chromosomiques de toutes les patientes selon la récente nomenclature internationale ISCN 2020 (An International System for Human Cytogenomic Nomenclature 2020).

IV. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de cette étude toutes les suspicions du syndrome de Turner non confirmées par un caryotype constitutionnel postnatal. De même, nous avons exclu de notre

étude deux dossiers de patientes chez qui nous avons mis en évidence une mosaïque 45,X/46,XY puisque cette dernière ne fait plus partie du syndrome de Turner et elle est classée comme dysgénésie gonadique mixte.

V. Recueil des données

L'exploitation des dossiers des patientes a permis de recueillir les données de l'anamnèse, de l'examen clinique, du bilan génétique, biologique et radiologique.

La fiche d'exploitation éditée comprend les informations jugées essentielles pour répondre aux objectifs préalablement discutés (**voir Annexes**)

La totalité des patientes ont bénéficié :

- ❖ D'une anamnèse convenablement détaillée.
- ❖ De l'établissement d'un arbre généalogique.
- ❖ D'un examen dysmorphologique.
- ❖ D'une étude cytogénétique à partir d'un échantillon de sang veineux périphérique (**voir Annexes**).
- ❖ D'un bilan malformatif dépendamment du tableau clinique.
- ❖ D'un conseil génétique adapté.

L'analyse statistique a consisté en calcul des fréquences absolues et relatives pour les variables qualitatives, et des paramètres de positionnement et de dispersion pour les variables quantitatives (moyenne, écart-type). L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Excel et les résultats sont présentés sous forme de chiffres et de pourcentages.

VI. Considérations éthiques

L'anonymat et la confidentialité des informations des patientes ont été respectés lors du recueil des données.



RESULTATS



I. Les données épidémiologiques :

1. La fréquence du syndrome de Turner dans notre étude :

319 suspicions du syndrome de Turner ont été référées au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech. Le caryotype constitutionnel postnatal réalisé a confirmé le diagnostic chez 63 patientes (19,749%). En revanche, il a mis en évidence d'une part un mosaïcisme 45,X/46,XY chez deux patientes (0,627%) et il est revenu normal chez 254 patientes (79,624%).

2. La fréquence selon le motif de consultation :

Le retard statural était le motif de consultation le plus fréquent, retrouvé chez 24 patientes, soit 44,444% (**Tableau I**), suivi par le syndrome dysmorphique dans 25,396% des cas, l'aménorrhée primaire dans 14,285% des cas, l'impubérisme dans 9,523% des cas et l'aménorrhée secondaire dans 6,349% des cas.

Tableau I : La fréquence selon le motif de consultation.

Motif de consultation	Nombre de cas	Pourcentage
Retard statural	28	44,444%
Syndrome dysmorphique	16	25,396%
Aménorrhée primaire	9	14,285%
Impubérisme	6	9,523%
Aménorrhée secondaire	4	6,349%
Total	63	100%

3. La fréquence selon l'âge au diagnostic :

L'âge moyen de diagnostic de notre série était de 16,78 ans variant entre un minima de 1 ans et un maxima de 58 ans. Les résultats obtenus ont démontré la prédominance des femmes turnériennes âgées de plus de 21 ans à 31,745% (**Tableau II**), suivie pas les patientes de 6 à 10

ans à 23,809%, puis les turnériennes péri pubertaire de 11 ans à 15 ans à 20,634%, suivie par les patientes âgées de 16 ans à 20 ans à 17,460% et seules 6,349% des patientes de notre série avaient un âge inférieur à 5 ans.

Tableau II : La fréquence selon l'âge au diagnostic.

Tranche d'âge	Inf. ou égale à 5 ans	6 ans – 10ans	11 ans – 15 ans	16 ans– 20 ans	21 ans – 30 ans	Sup. ou égale 31 ans	Total
Nombre de cas	4	15	13	11	15	5	63
Pourcentage	6,349%	23,809%	20,634%	17,460%	23,809%	7,936%	100%

4. La fréquence selon le médecin référent :

Parmi les 63 patientes turnériennes référées au service de génétique du Mohamed VI, 50,793% ont été adressées par des pédiatres, 38,095% par des endocrinologues, 9,524% par des gynéco-obstétriciens et enfin 1,587% par un anatomo-pathologiste (Tableau III).

Tableau III : La répartition des patientes selon le médecin référent.

Médecin référent	Pédiatrie	Endocrinologie	Gynéco-obstétrique	Anatomo-pathologie	Total
Nombre de cas	32	24	6	1	63
Pourcentage	50,793%	38,095%	9,524%	1.587%	100%

5. La fréquence selon le lieu de résidence :

La majorité des patientes de notre cohorte résidaient dans la région Marrakech-Safi (53,96%), suivie par la région Souss-Massa (30,16%) (Figure 1).

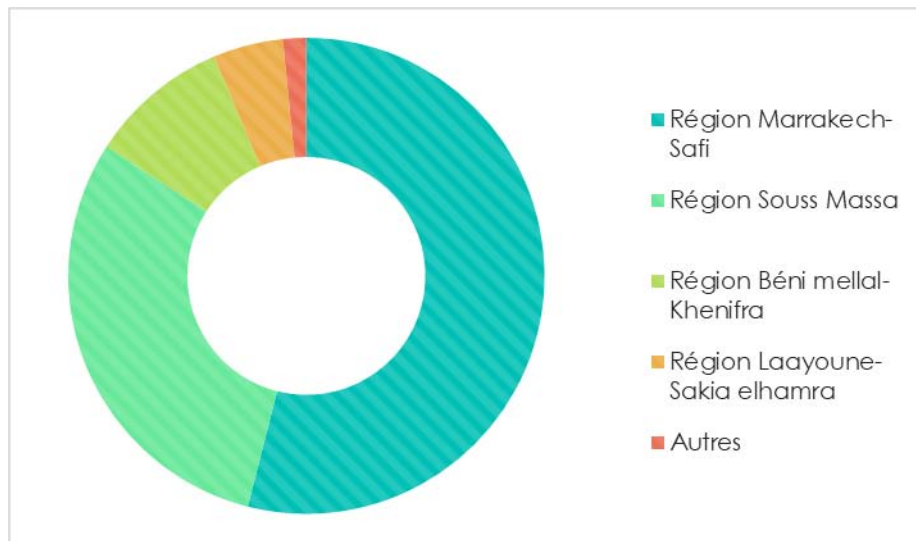


Figure 1 : La répartition des patientes selon leurs régions de résidence.

6. La fréquence selon la civilité :

Parmi nos 63 patientes turnériennes, nous avons inclus la civilité des 19 femmes avec un âge supérieur à 20 ans. Sept femmes parmi elles étaient mariées (36,842%), deux étaient divorcées (3,174%), une veuve (1,587%), mais la majorité de ces femmes étaient célibataire (47,368%). A noter que l'âge moyen de ces femmes célibataire était de 26,56 ans avec un minimum de 21 ans et un maximum de 58 ans.

7. La fréquence selon le niveau socio-économique :

En ce qui concerne le niveau socio-économique de nos patientes, 50,793% d'entre elles étaient de niveau socio-économique moyen contre 44,444% qui étaient de bas niveau socio-économique. A noter que l'âge moyen de consultation des patientes de bas niveau socio-économique était de 18,34 ans et celui de moyen niveau socio-économique était de 15,22 ans.

II. Les données cliniques :

1. Le retard statural :

62 des patientes présentaient un retard statural soit 98,412% de notre cohorte, seule une de nos patientes avaient une taille normale en regard de son âge. La sévérité du retard statural (**Tableau IV**) variait entre ces 62 patientes, plus de la moitié d'entre elles avaient un retard statural sévère (-4 Dérivation Standard (DS)) (57,142%). A noter que le retard statural a été confirmé chez 55 patientes par un âge osseux, ce dernier a révélé un âge osseux inférieur à l'âge chronologique chez toutes ces patientes.

Tableau IV : La répartition des patientes selon la sévérité du retard statural.

Déviations standard	Nombre de cas	Pourcentage
Sévère -4DS	36	57,142 %
Modéré -3DS	13	20,634 %
Minime -2DS	12	19,047 %
Minime -1DS	1	1,538 %
Pas de retard statural	1	1,538 %
Total	63	100 %

2. Le syndrome dysmorphique :

2.1. Les signes dysmorphiques faciaux :

Les signes dysmorphiques faciaux étaient multiples, 54 de nos patientes présentaient au moins une dysmorphie faciale (85,714%). Le signe le plus fréquents étaient le visage triangulaire (39,682%), suivie par les oreilles bas implantées (15,873%) (**Figure 2**), le retrognathisme (11,111%), les oreilles mal ourlées (9,523%), l'épicanthus (7,936%), les fentes palpébrales obliques (7,936%), la micrognathie (7,936%) et enfin le ptosis (3,174%). (**Tableau V**).

Tableau V : La fréquence des signes dysmorphiques faciaux.

Signe dysmorphique faciale	Nombre de cas	Pourcentage
Visage triangulaire	25	39,682%
Oreilles bas implantées	10	15,873%
Rétrognathie	7	11,111%
Oreilles mal ourlées	6	9,523%
Epicanthus	5	7,936%
Fente palpébral oblique	5	7,936%
Micrognathie	5	7,936%
Ptosis	2	3,174%



Figure 2 : Oreille mal ourlée chez une patiente.

2.2. Les signes dysmorphiques cervicaux :

51 patientes présentaient au moins un signe de dysmorphie cervicale soit 80,952%. En effet l'implantation basse des cheveux a été retrouvée chez 37 patientes (58,730%), suivie par le cou court retrouvé chez 23 patientes (36,507%) et enfin le pterygium colli noté chez 22 patientes (34,920%) (Tableau VI) (Figure 3 et figure 4).

Tableau VI : La fréquence des signes dysmorphiques cervicaux.

Signe dysmorphique cervicale	Nombre de cas	Pourcentage
Implantation basse des cheveux	37	58,730%
Cou court	23	36,507%
Pterygium colli	22	34,920%

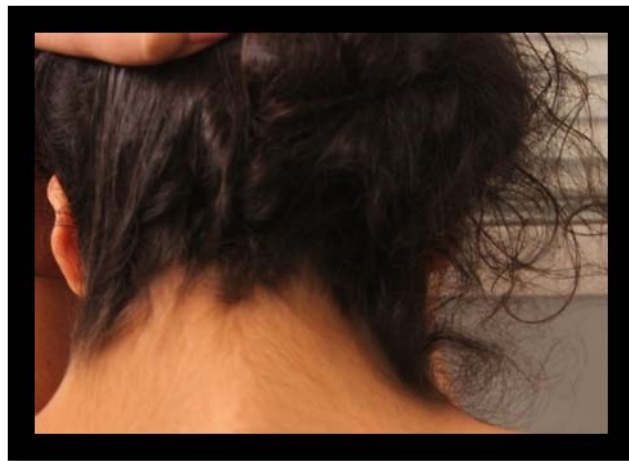


Figure 3 : Cou court, pterygium colli et basse implantation des cheveux chez une patiente.



Figure 4 : Pterygium colli chez une patiente.

2.3. L'écartement mamelonnaire :

L'écartement des mamelons a été retrouvé chez 24 patientes de notre série (38,095%) (Figure 5).



Figure 5 : Ecartement mamelonnaire et mamelons ombiliqués chez une patiente.

2.4. La sévérité du syndrome dysmorphique :

Afin d'évaluer la sévérité du syndrome dysmorphique de nos patientes, nous ne sommes basés sur le nombre de signe dysmorphique pour les répartir en trois catégories : Syndrome dysmorphique léger (≤ 1 signe dysmorphique), syndrome dysmorphique modéré ($2 \leq$ signes dysmorphiques ≤ 4) et syndrome dysmorphique net (≥ 5 signes dysmorphiques). La majorité de nos patientes soit 31 femmes avaient un syndrome dysmorphique net (49,206%), 30 patientes avaient un syndrome dysmorphique modéré (47,619%) et 3 de nos patientes avaient un syndrome dysmorphique léger (4,761%).

3. Les anomalies des membres :

44 patientes avaient au moins une anomalie des membres soit 69,841%, parmi ces signes nous avons retrouvé en premier lieu les brachymétacarpies chez 17 patientes (26,984%) (Figure 6), 8 avaient un cubitus valgus (12,698%), 6 une malformation des orteils (9,523%) (Figure 7), 4

présentaient un œdème des mains et des pieds (6,349%) (**Figure 8**) et enfin une patiente avait un genu valgum (1,587%) (**Tableau VII**).

Tableau VII : La fréquence des signes dysmorphiques au niveau des membres.

Signe dysmorphique au niveau des membres	Nombre de cas	Pourcentage
Brachymétacarpie	17	26,984%
Cubitus valgus	8	12,698%
Malformation des orteils	6	9,523%
Œdème des mains et des pieds	4	6,349%
Genu valgum	1	1,587%



Figure 6 : Brachymétacarpie chez deux patientes.



Figure 7 : Malformations des orteils chez une patiente.



Figure 8 : Œdème des pieds chez une patiente (Syndrome de Bonnevie-Ullrich).

4. La puberté :

4.1. Les caractères sexuels secondaires :

Pour évaluer l'apparition des caractères sexuels secondaires dans notre série, nous avons inclus seulement les patientes ayant un âge égal ou supérieur à 13 ans (38 patientes au total). 27 patientes avaient un développement mammaire absent ou incomplet soit 71,052%. De même 22 patientes parmi elles avaient une pilosité axillaire et pubienne absente ou incomplète soit 57,894% (Figure 9).

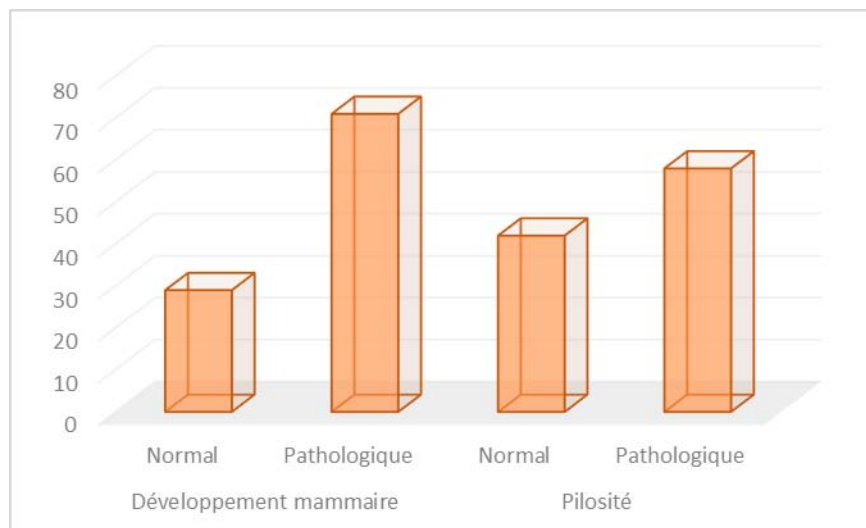


Figure 9 : La répartition des patientes selon les signes pubertaires (n=38).

4.2. Le cycle menstruel :

Pour évaluer l'apparition spontanée de la ménarche dans notre série, nous avons inclus seulement les patientes ayant un âge égal ou supérieur à 16 ans (31 patientes au total). Uniquement 6 patientes avaient une ménarche spontanée soit 19,854% et 25 présentaient une aménorrhée soit 80,645% dont 20 avaient une aménorrhée primaire et cinq patientes avaient une aménorrhée secondaire (**Tableau VIII**).

Tableau VIII : La fréquence de l'aménorrhée (n=31).

	Nombre de cas	Pourcentage
Aménorrhée primaire	20	64,516%
Aménorrhée secondaire	5	16,129%
Ménarche spontanée	6	19,854%

5. Les malformations congénitales et les pathologies acquises :

Dans notre série, les malformations congénitales et les pathologies acquises au ST étaient variées et multiples touchant 39 patientes différentes soit 61,904% (**Figure 10**). Nous avons aussi noté une grande fréquence des associations entre ces anomalies, en effet 16 patientes parmi ces 39 patientes avaient au moins deux de ces pathologies soit 41,025%.

Les anomalies dermatologiques (49,21%) et pathologies auto-immunes (19,05%) prédominaient. En effet, nous avons retrouvé 29 patientes présentant des nævi cutanés (46,031%), un cas de vitiligo et un cas de psoriasis (**Tableau IX**). Pour les pathologies auto-immunes retrouvées chez 12 patientes différentes, nous avons noté cinq cas d'hypothyroïdie (7,936%), quatre cas de maladie cœliaque (6,349%), suivie par trois cas de diabète de type 1 (4,761%) (**Tableau IX**).

11 patientes différentes avaient une pathologie cardio-vasculaire (Malformation cardiaque congénitale et/ou pathologie cardio-vasculaire acquise) soit 17,46% des patientes de notre cohorte. Les pathologies cardio-vasculaires retrouvées sont détaillées dans le **Tableau IX**.

Concernant les pathologies rénales (Malformation rénale congénitale et/ou pathologie rénale acquise), 11 patientes en présentaient soit 17,46%. Nous notons que seule 38 patientes ont bénéficié d'une échographie rénale. Les pathologies rénales dépistées sont multiples et sont détaillées dans le **Tableau IX**.

Par ailleurs les anomalies oto-rhino-laryngologiques (ORL) (Otite à répétition, surdité, angine à répétition, perforation tympanique, otospongiose) étaient présente chez 11 patientes soit 17,46%. Tandis que les anomalies ophtalmologiques (Strabisme, ptosis, sclérotique bleue, enophtalmie, rétinopathie diabétique, glaucome) étaient retrouvées chez 11 patientes. (**Tableau IX**). En ce qui concerne les anomalies gynécologiques, l'échographie pelvienne réalisée chez 26 patientes a mis en évidence 18 cas d'hypotrophie utérine (69,230%) et 16 ovaires non visualisés (61,538%) (**Tableau IX**).

En outre, d'autres pathologies ne rentrant pas dans les catégories sus mentionnées ont été mises en évidence dans notre série à savoir : deux cas de diabète de type 2, un situs inversus complet, une sclérose de la vulve, un rachischisis, une splénomégalie, hypertension portale et une scoliose (**Tableau IX**).

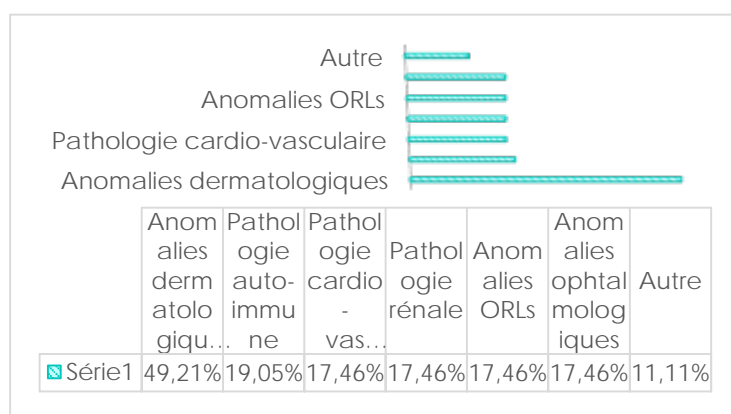


Figure 10 : La fréquence selon le type de malformation congénitale et de pathologie acquise.

Tableau IX : La fréquence des malformations congénitales et des pathologies acquises.

Les malformations congénitales et les pathologies associées		Type de pathologie	Nombre de cas	Pourcentage
Les pathologies cardio-vasculaires	<i>Les cardiopathies congénitales</i>	Communication inter ventriculaire	2	3,174%
		Communication inter auriculaire	1	1,587%
		Dextrocardie	2	3,174%
		Sténose pulmonaire	1	1,587%
		Insuffisance mitrale	1	1,587%
		Anévrysme du septum inter ventriculaire	1	1,587%
	<i>Les pathologies cardio-vasculaires acquises</i>	Hypertension artériel (HTA)	3	4,761%
		Insuffisance cardiaque	1	1,587%
		Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)	1	1,587%
		Rhumatisme articulaire aigu (RAA)	1	1,587%
		Coronaropathie ischémique	1	1,587%
Claudication intermittente des deux membres inférieurs	1	1,587%		
Les pathologies rénales	<i>Les néphropathies congénitales</i>	Rein en fer à cheval	2	3,174%
		Rein multi kystique	2	3,174%
		Agénésie rénale	2	3,174%
		Ectopie rénale	1	1,587%
		Double pyélon	1	1,587%
	<i>Les pathologies rénales acquises</i>	Insuffisance rénale	5	7,936%
		Hydronéphrose	3	4,761%
		Néphropathie diabétique	1	1,587%
Les pathologies auto-immunes	Hypothyroïdie	5	7,936%	
	Maladie cœliaque	4	6,349%	
	Diabète de type 1	3	4,761%	
Les anomalies ORL	Otite à répétition	5	7,936%	
	Surdité de transmission	3	4,761%	
	Angine à répétition	1	1,587%	
	Perforation tympanique	1	1,587%	
	Otospongiose	1	1,587%	
Les anomalies ophtalmologiques	Strabisme	5	7,936%	
	Ptosis	2	3,174%	
	Sclérotique bleue	2	3,174%	
	Enophtalmie	1	1,587%	
	Rétinopathie diabétique	1	1,587%	
Glaucome	1	1,587%		

Les anomalies dermatologiques	Nævi cutanés	29	46,031%
	Psoriasis	1	1,587%
	Vitiligo	1	1,587%
Les anomalies des organes génitaux internes (n=26)	Hypotrophie utérine	18	69,230%
	Ovaires non visualisés	16	61,538%
Autres	Diabète de type 2	2	3,174%
	Situs inversus complet	1	1,587%
	Rachischisis	1	1,587%
	Scoliose	1	1,587%
	Sclérose de la vulve	1	1,587%
	Splénomégalie	1	1,587%
	Hypertension portale	1	1,587%

6. Le développement psychomoteur :

62 turnériennes de notre série avaient un développement psychomoteur normal (98,412%) et seule une patiente avait un retard mental sévère.

III. Les données cytogénétiques :

1. La cytogénétique conventionnelle :

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un caryotype constitutionnel post-natal. Les anomalies de nombre retrouvées chez 39 patientes étaient prépondérantes dans notre série (61,904% des cas). En revanche les anomalies de structure ont été mises en évidence chez 24 patientes (38,095% des cas) (**Tableau X**).

Les formules chromosomiques étaient multiples avec une majorité de monosomie X homogène chez 27 patientes soit 42,857% (**Figure 11**), suivie par l'isochromosome du bras long de l'X (Isochromosome Xq) chez 18 patientes soit 28,571%, (**Figure 12**) la monosomie X en mosaïque chez 12 patientes soit 19,047% (**Figure 13**), le marqueur chromosomique chez 4 patientes soit 6,349% (**Figure 14**), un cas de chromosome X en anneau (**Figure 15**) et un cas de délétion du bras court de l'X (Délétion de l'Xp) (**Figure 16**) (**Tableau X**).

Tableau X : Les différentes formules chromosomiques retrouvées dans notre série.

	Formule chromosomique	Nombre de cas	Pourcentage	Total
Anomalie de nombre	Monosomie X homogène : 45,X	27	42,857%	61,904%
	Monosomie X en mosaïque : mos45,X/46,XX	10	19,047%	
	mos45,X/47,XXX/46,XX	2		
Anomalie de structure	Isochromosome Xq : 46,X,i(Xq)	8	28,571%	38,095%
	mos45,X/46,X,i(Xq)	7		
	mos46,X,i(Xq)/45,X	2		
	mos45,X/46,X,i(Xq)/46,XX	1		
	Délétion de l'Xp : mos45,X/46,X,del(Xp)	1	1,587%	
	Chromosome X en anneau : mos45,X/46,X,r(X)	1	1,587%	
	Marqueur chromosomique : mos45,X/46,X,mar	4	6,349%	

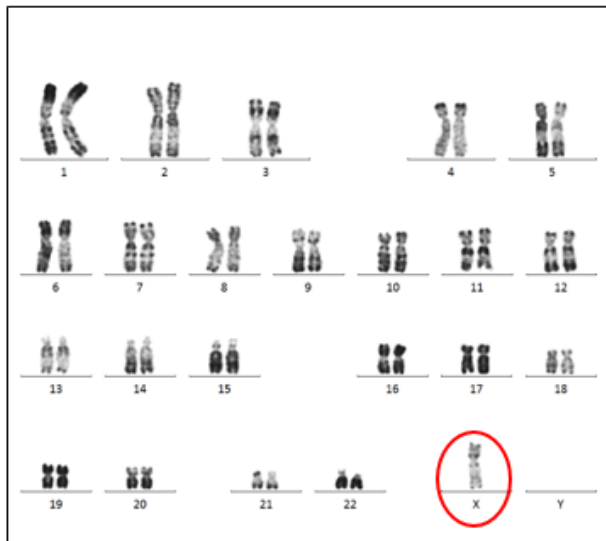


Figure 11 : Monosomie X homogène chez une patiente. (45,X[50])

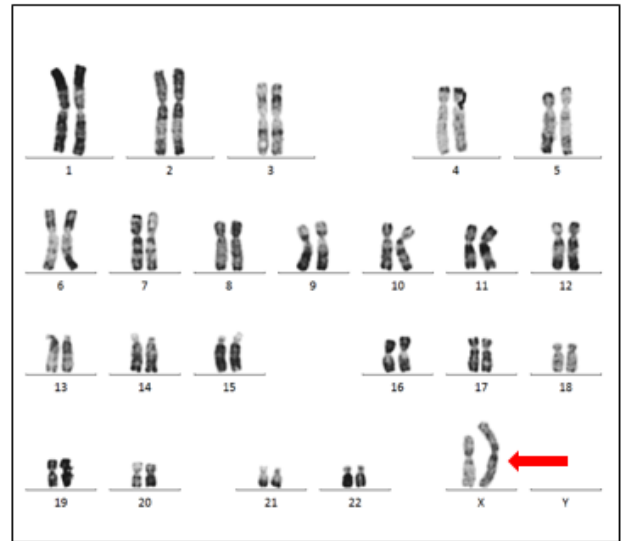


Figure 12 : Isochromosome du bras long du chromosome X à l'état homogène chez une patiente. (46,X,i(Xq)[50])



Figure 13 : Monosomie X en mosaïque chez une patiente. (mos45,X[29]/47,XXX[18]/46,XX[03])

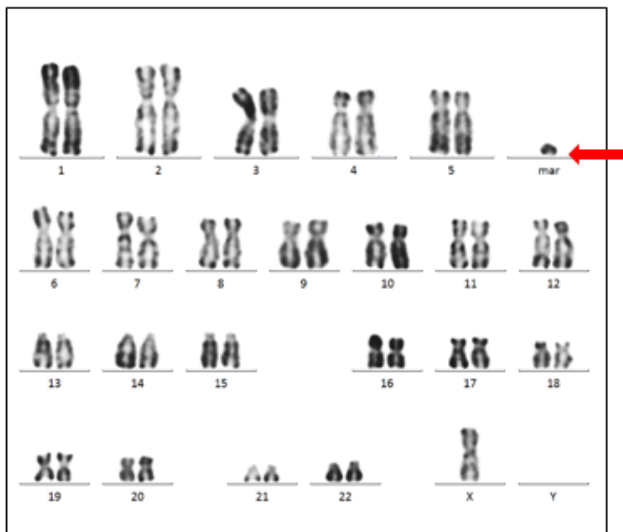


Figure 14 : Marqueur chromosomique en mosaïque chez une patiente.
(mos45,X[36]/46,X,mar[14])

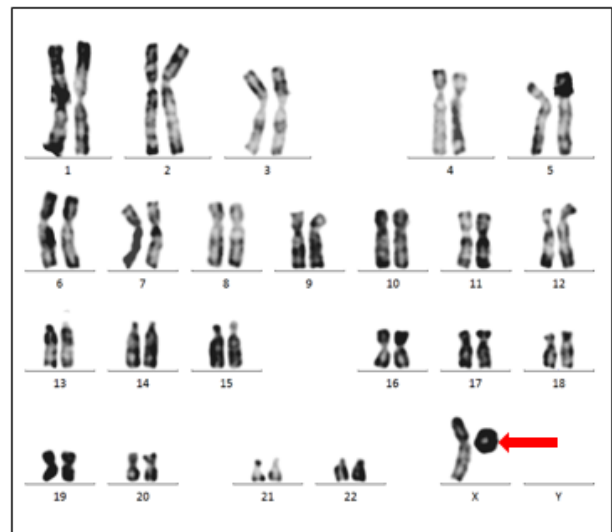


Figure 15 : Chromosome X en anneau en mosaïque chez une patiente.
(mos45,X[47]/46,X,r(X)[3])

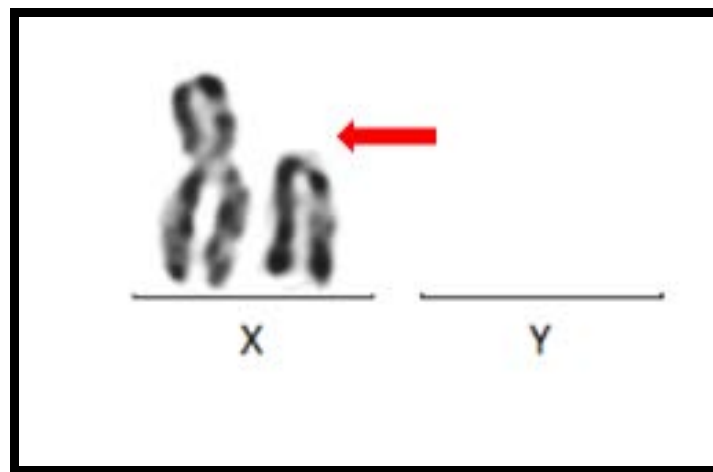


Figure 16 : Délétion du bras court du chromosome X en mosaïque chez une patiente.
(mos45,X[27]/46,X,del(Xp)[2])

2. La cytogénétique moléculaire :

8 patientes ayant une monosomie X à l'état homogène et une patiente avec un marqueur chromosomique ont bénéficié d'une recherche du gène « Sex-determining Region Y » (*SRY*) par « Réaction en chaîne par polymérase » (PCR), ce qui nous a permis de révéler une absence de gène *SRY* chez toutes ces patientes.

3. La corrélation entre le phénotype et la formule chromosomique :

3.1. Corrélation entre le syndrome dysmorphique et la formule chromosomique :

Les caractéristiques du syndrome dysmorphique ont été analysées par rapport à la formule chromosomique retrouvée chez nos 63 patientes. Pour les patientes ayant une monosomie X homogène, la majorité avait un syndrome dysmorphique net (66,67% des cas) et aucune patiente n'avait un syndrome dysmorphique léger. Quant à l'isochromosome Xq, on note une fréquence moindre du syndrome dysmorphique net (44,444% des cas). Le phénotype était globalement moins sévère pour la monosomie X en mosaïque avec 58,33% de syndrome dysmorphique modéré et 16,67% de syndrome dysmorphique léger (**Figure 17**).

L'âge au diagnostic variait en fonction de la formule chromosomique retrouvée. En effet les patientes ayant bénéficiées d'un diagnostic précoce (avant l'âge de 10 ans) avaient principalement une monosomie X homogène (57,89% des cas), mais nous recensons des cas de monosomie X en mosaïque (21,05% des cas) et d'isochromosome Xq (5,26% des cas). De plus les patientes porteuses d'une monosomie X en mosaïque étaient majoritaire dans la catégorie des turnériennes ayant été diagnostiquées à un âge supérieur à 31 ans (60% des cas) (**Figure 18**).

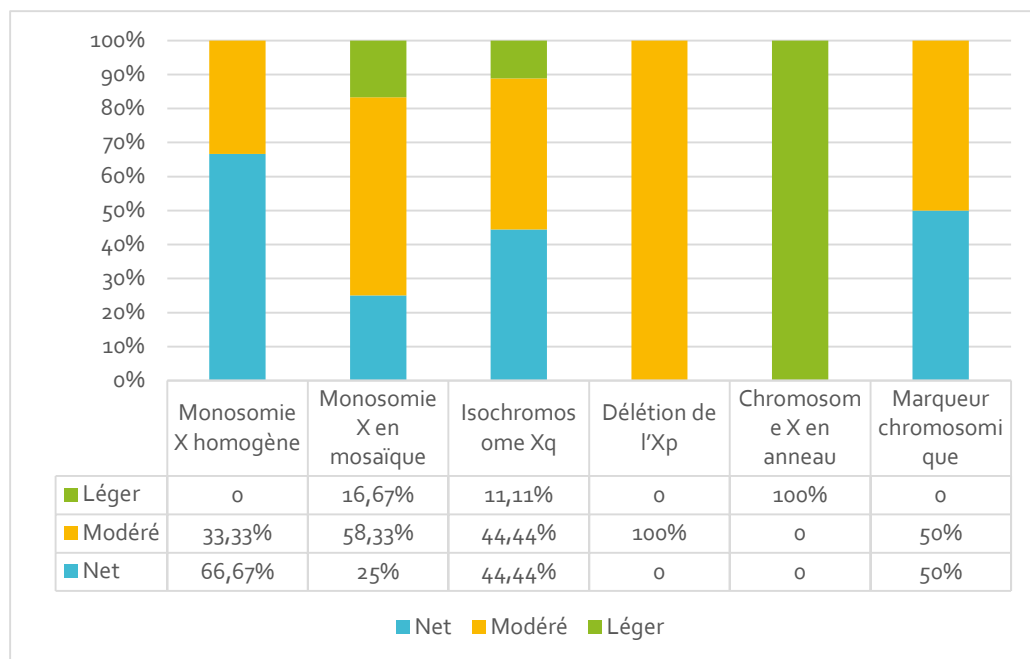


Figure 17 : La sévérité du syndrome dysmorphique en fonction de la formule chromosomique.

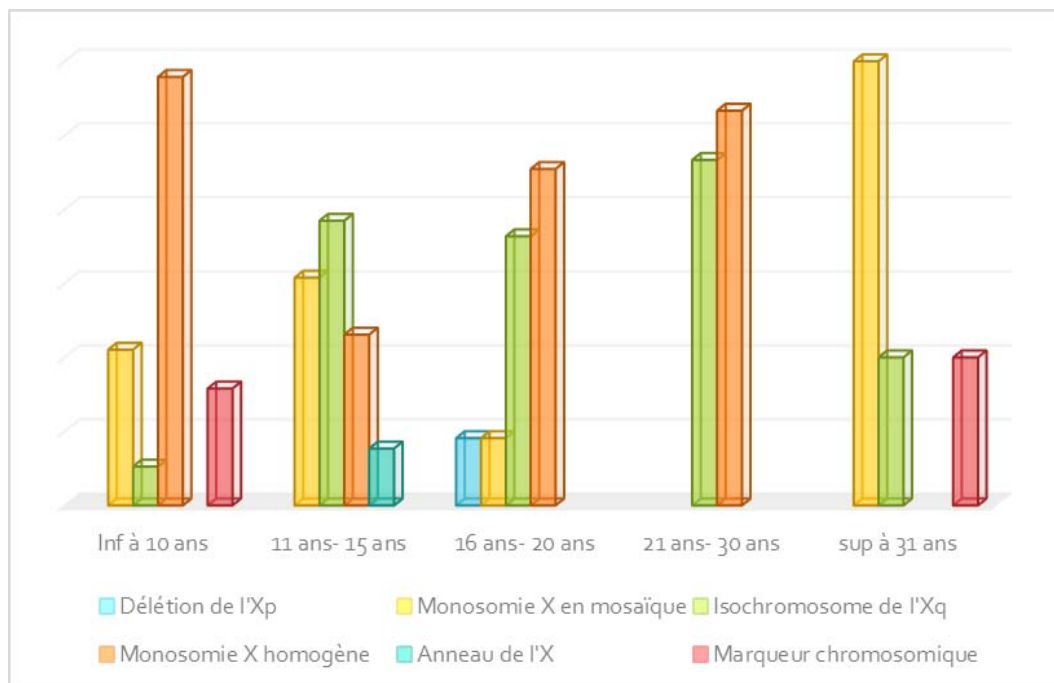


Figure 18 : L'âge au diagnostic en fonction de la formule chromosomique.

3.2. Corrélation du retard statural et la formule chromosomique :

Les patientes avec une monosomie 45,X à l'état homogène, avaient majoritairement un retard statural sévère -4DS (74,07% des cas). En revanche, le retard statural minime (-2DS) était fréquent chez les cas avec une monosomie X en mosaïque (41,67%) (Figure 19).

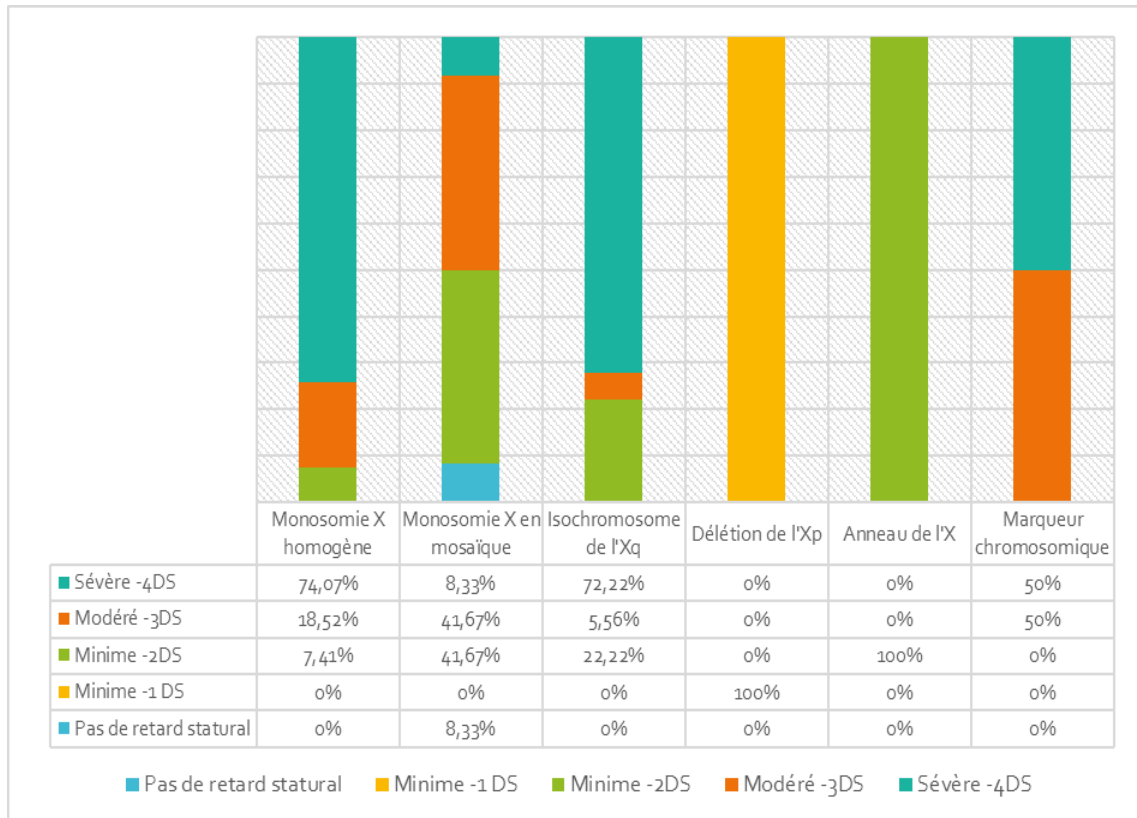


Figure 19 : La sévérité du retard statural en fonction de la formule chromosomique.

3.3. Corrélation de la puberté et la formule chromosomique :

Seulement 6 patientes de notre série ont développé une puberté spontanée (19,854%) dont 3 avaient une monosomie X en mosaïque, 2 cas avaient un isochromosome Xq en mosaïque et une avait une monosomie X homogène. Néanmoins, une aménorrhée secondaire s'est installée après 1 cycle chez cette dernière. (Tableau XI)

Tableau XI : La fréquence de la puberté spontanée en fonction de la formule chromosomique.

	Monosomie X en mosaïque	Isochromosome Xq en mosaïque	Monosomie X homogène	Total
Puberté spontanée	3	2	1	6

3.4. Corrélation entre le retard mental et la formule chromosomique :

Le retard mental sévère a été retrouvé chez une seule patiente de notre série, celle-ci avait un petit anneau de l'X.

3.5. Corrélation entre les comorbidités et la formule chromosomique :

Dans notre série, les pathologies cardio-vasculaires ont été retrouvées uniquement chez les patientes avec une monosomie X, quel soit à l'état homogène ou en mosaïque, et les patientes avec un marqueur chromosomique. Toutefois, elles sont prédominantes chez les patientes 45,X à l'état homogène (72,727% des cas).

Par ailleurs les pathologies rénales étaient associées à toutes les formules chromosomiques exceptées l'anneau de l'X. Nous avons retrouvé l'isochromosome Xq (36,364% des cas) plus fréquemment dans les pathologies rénales, suivie par la monosomie X homogène (27,272% des cas), le marqueur chromosomique (18,181% des cas) et enfin la monosomie X en mosaïque (9,09% des cas) ainsi que la délétion de l'X (9,09% des cas).

Concernant les pathologies auto-immunes retrouvées dans toutes les formules chromosomiques à l'exception de l'anneau de l'X, l'isochromosome Xq prédominait à 42,857%.

Pour les anomalies ORL, la monosomie X homogène était la formule chromosomique la plus fréquente (45,455% des cas), suivie par l'isochromosome Xq (36,364% des cas) et enfin la monosomie X en mosaïque (18,182% des cas).

En ce qui concerne les anomalies ophtalmologiques, elles étaient réparties entre la monosomie X homogène (45,455% des cas), la monosomie X en mosaïque (36,364% des cas) et enfin l'isochromosome Xq (9,09% des cas) ainsi que le marqueur chromosomique (9,09% des cas) (Tableau XII).

Tableau XII : La fréquence des comorbidités selon la formule chromosomique.

Comorbidité	Monosomie X homogène	Monosomie X en mosaïque	Isochromosome Xq	Délétion de l'Xp	Anneau de l'X	Marqueur chromosomique	Total
Pathologie cardio-vasculaire	72,727%	9,09%	0	0	0	18,181%	100%
Pathologie rénale	27,272%	9,09%	36,363%	9,09%	0	18,181%	100%
Pathologie auto immune	14,285%	28,571%	42,857%	7,142%	0	7,142%	100%
Anomalies ORL	45,455%	18,182%	36,364%	0	0	0	100%
Anomalies ophtalmologiques	45,454%	36,363%	9,09%	0	0	9,09%	100%



*DISCUSSION
BIBLIOGRAPHIQUE*



I. Rappel sur le chromosome X humain :

Le caryotype humain comporte 46 chromosomes, soit 22 paires d'autosomes (ou chromosomes non sexuels impliquant les chromosomes de 1 à 22) et une paire de gonosomes (ou chromosomes sexuels impliquant les chromosomes X et Y). Tandis que les sujets de sexe féminin portent deux chromosomes X, les sujets de sexe masculin n'en ont qu'un seul associé à un chromosome Y ; ainsi on parle d'hémizygotie du chromosome X chez les individus de sexe masculin.

Le chromosome Y est beaucoup plus petit et pauvre en gènes, en comparaison avec le chromosome X [9]. Les individus de sexe féminin portent deux chromosomes X, soit 100 Mégabase (Mb) de plus d'Acide Désoxyribonucléique (ADN) que les individus de sexe masculin (X : 155 Mb, Y : 55 Mb) [10]. Cela engendre un déséquilibre entre les deux sexes quant à la quantité de produits géniques que leurs cellules contiennent.

En raison de l'hémizygotie du chromosome X chez l'homme (46,XY), et pour maintenir constant le dosage des produits des gènes portés par ce chromosome, un des deux X est inactivé aléatoirement chez la femme dès l'embryogenèse. C'est-à-dire que la quasi-totalité des gènes d'un des deux chromosomes X inactivé ne s'exprime plus [9].

Cet état silencieux est ensuite maintenu, de manière stable mais pourtant réversible, dans toutes les cellules de l'organisme à l'exception des cellules sexuelles. Ce processus d'inactivation est l'une des propriétés uniques et fascinantes que possède le chromosome X [10].

1. La structure et les caractéristiques du chromosome X :

Le chromosome sexuel X fait partie du système XY de détermination sexuelle. Comme tous les autres chromosomes, le chromosome X possède deux chromatides sœurs ; on retrouve dans chaque chromatide deux bras : le bras long de l'X (Xq) et le bras court de l'X (Xp). Ces deux bras sont réparties d'une part et d'autre d'une région appelée centromère. Dans le chromosome X, le centromère n'est pas en position centrale et le bras Xp est nettement plus court que le bras Xq

ryavec un indice centromérique ($IC = p/p+q$) de 0,37. Par conséquent, le chromosome X est défini comme étant un chromosome submétacentrique [11].

Le chromosome X représente le huitième chromosome de par sa taille, il compte 155 millions paires de bases et son ADN contient 5% du génome total de l'Homme ainsi qu'environ 850 gènes codant pour des protéines [12]. Plusieurs gènes du chromosome X jouent un rôle important dans le développement sexuel des sujets de sexe féminin et de sexe masculin, ainsi que dans la gamétogenèse et la fonction hypothalamo-hypophysaire. Cependant, la plupart des gènes situés sur le chromosome X ne sont pas impliqués dans la fonction reproductive et ils ont une multitude d'autres fonctions [12].

Au niveau des extrémités distales de chaque bras (Xp et Xq) du chromosome X, on note la présence des régions pseudo autosomiques PAR à savoir : PAR1 (2.6 Mb au niveau de la région distale du bras court de l'X) et PAR2 (320 kb au niveau de la région distale du bras long de l'X). Par ailleurs, les gènes retrouvés dans ces régions ont une origine ancestrale autosomale et ils sont équivalents entre le chromosome X et le chromosome Y (**Figure 20**) [13].

Toutefois, un grand nombre de gènes du chromosome X ne sont pas localisés sur les régions PAR1 ou PAR2 et n'ont pas d'homologues sur le chromosome Y. Ce dernier est beaucoup plus petit et pauvre en produit génique en comparaison avec le chromosome X (X : 155 Mb, Y : 55 Mb) (**Figure 20**). Par conséquent, il existe un processus permettant de maintenir l'équilibre du dosage génique entre les individus de sexe masculin (46,XY) et de sexe féminin (46,XX). Ce processus est appelé inactivation du chromosome X ou lyonisation qui est une des caractéristiques fascinantes et uniques du chromosome X [10,11].

En outre, le chromosome X porte un grand nombre de gènes impliqués dans des maladies génétiques fréquentes et graves, telles que la myopathie de Duchenne, le syndrome de l'X Fragile et l'hémophilie (A et B) (**Figure 21**). Ces pathologies liées posent de véritables problèmes de santé publique. Le grand nombre de sujets masculins affectés par ce type de pathologie

s'explique par l'expression clinique, chez les hommes, de maladies récessives. Quant aux femmes, elles sont le plus souvent cliniquement normales car hétérozygotes et donc uniquement conductrices de la pathologie [14].

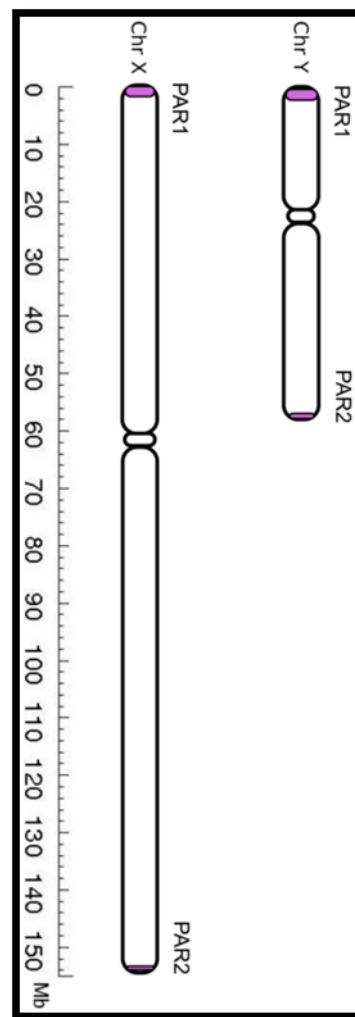


Figure 20 : Comparaison entre les deux gonosomes (X et Y) et représentation de leurs régions pseudo-autosomiques (PAR1 et PAR2) [13].

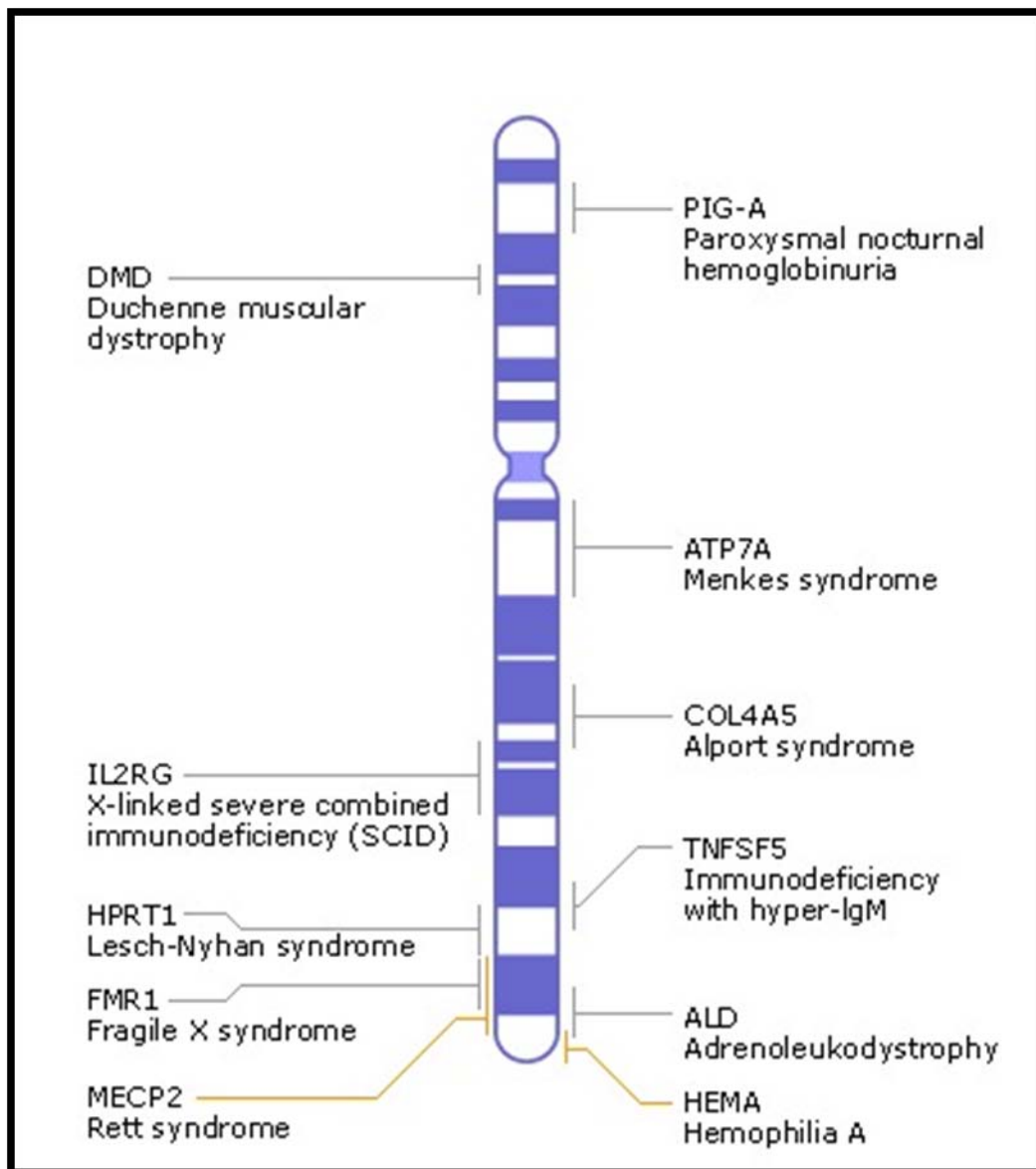


Figure 21 : Représentation des loci de certains gènes sur le chromosome X impliqués dans des maladies génétiques [14].

2. Le processus d'inactivation :

Les expériences de Murray L. Barr et Ewart G. Betram sur des chats femelles, suivie par les études de Kieth Morre et Barr sur l'être humain, ont démontré l'existence d'un mécanisme qui compense chez les mammifères la différence de dosage du chromosome X [8]. Ce phénomène permet de compenser la double dose de produits des gènes liés à l'X chez les femmes (caryotype : 46,XX) par rapport aux hommes (caryotype : 46,XY).

Chez l'être humain, une structure très condensée d'environ 1 μm de diamètre est accolée à la membrane nucléaire des noyaux des cellules en interphase [8]. Cette structure appelée corpuscule chromatinien ou simplement corpuscule de Barr n'est retrouvée que dans les cellules femelles, mais pas dans les cellules males équivalentes. Ce fut Susumo Ohno qui suggéra en premier que ce corpuscule de Barr correspondait à l'un des deux chromosome X dans sa forme inactivée [8].

C'est l'étude des syndromes liés aux chromosomes sexuels qui a fourni une preuve convaincante de la validité de cette hypothèse. En effet, aucun corpuscule de Barr n'est retrouvé chez les patientes turnériennes (caryotype : 45,X), par ailleurs on observe un corpuscule de Barr chez les hommes atteints du syndrome de Klinefelter (caryotype : 47,XXY), ainsi que deux corpuscules pour un caryotype 47,XXX et trois corpuscules pour un caryotype 48,XXXX, etc [8]. Subséquemment, le nombre de corpuscules de Barr correspond au nombre total de chromosomes X présents en soustrayant un chromosome X [8].

Par ailleurs, l'hypothèse de Lyon propose que l'inactivation de l'un des deux X de la femme se met en place dès le stade embryologique et cela de manière aléatoire et permanente dans des cellules autres que les ovules [15,16]. Elle engendre la non transcription de la quasi-totalité des gènes portés par ce chromosome X, ainsi dit « éteints ». On parle d'inactivation ou « Lyonisation » permanente, pouvant toucher aléatoirement le chromosome X maternel ou paternel [17].

Ce phénomène débute à un stade précoce de l'embryogenèse féminine, se transmet de façon stable à chaque mitose et se réactivera uniquement dans les ovogonies avant leur entrée en méiose [15]. Elle conduit à la formation d'un individu féminin mosaïque dans toutes les cellules qui n'expriment pas le même chromosome X. Pourtant certains gènes sur le chromosome X, principalement au niveau des régions pseudo-autosomiques, échappent à cette inactivation X [16].

Ce processus actif qu'est l'inactivation du chromosome de l'X se déroule en trois étapes. Premièrement une étape d'initiation à partir d'un centre unique, puis une propagation le long du chromosome et enfin son maintien stable au cours de la réplication cellulaire [16].

L'inactivation du chromosome X est contrôlée par le centre d'inactivation (X inactivation center, XIC) situé dans une région de 680–1200 kb sur la bande Xq13.2 (bande proche du centromère du côté du bras long Xq) [18]. Ce centre d'inactivation possède plusieurs fonctions dont [19] :

- L'**évaluation** autorisant une cellule à initier l'inactivation du chromosome X seulement si au moins 2 XIC sont présents dans le même noyau cellulaire diploïde.
- Le **comptage** qui permet de maintenir un seul X actif dans une cellule diploïde.
- Le **choix** du chromosome X à inactiver.

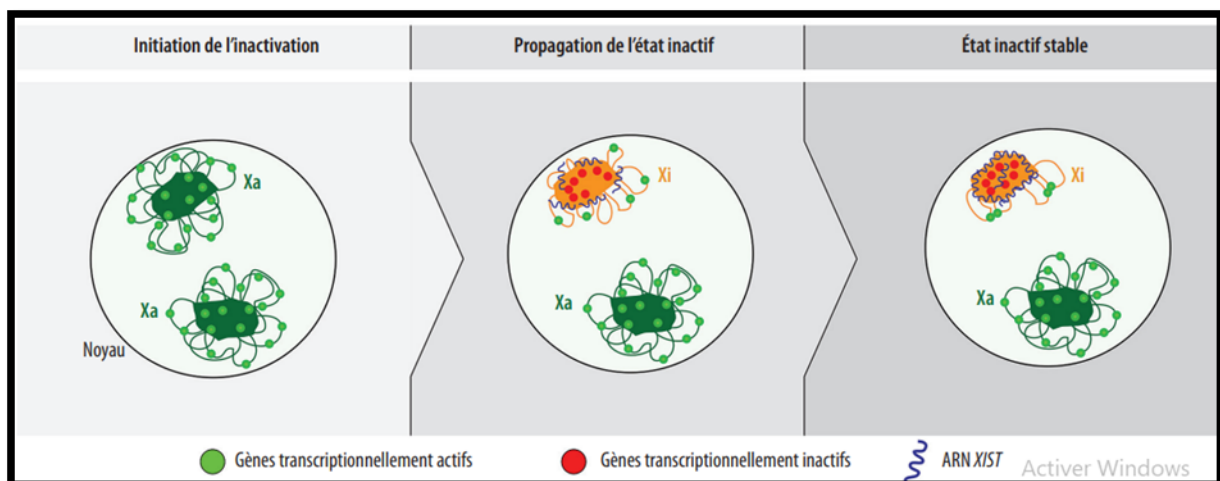
Un chromosome X dépourvu de cette région ne peut donc pas initier le processus d'inactivation. Sa particularité est d'inclure de nombreux gènes ne codant pas des protéines, tel que *XIST* (*X-inactive specific transcript*) acteur principal du processus d'inactivation et d'expression monoallélique [15]. De ce fait, le gène *XIST* s'exprime de façon aléatoire soit sur l'X paternel soit sur l'X maternel lors des premiers moments de la vie embryonnaire féminine [19]. Il produit l'Acide Ribonucléique (ARN) essentiel à l'initiation et la propagation de l'état inactif d'un des chromosomes X. L'ARN *XIST* est un ARN épissé, poly-adénylé, de 19 kilobases, il est non codant et ne traduit aucune protéine [4]. Toutefois, il est produit en grande quantité et finit par

se propager en cis sur l'ensemble du chromosome X le rendant ainsi, presque, entièrement inactif. Cet ARN agit en empêchant la transcription du chromosome X qu'il recouvre (**Figure 22**) [15,19].

En outre, afin de conserver un seul chromosome X actif par cellule, les études évoquent l'existence d'un signal de nature inconnue capable de bloquer l'inactivation d'un des deux chromosomes X dans une cellule diploïde [19].

L'état inactif du chromosome X ne se limite pas à la vie embryonnaire mais se stabilise et persiste tout au long de la vie. Cet état stable est théoriquement maintenu indépendamment de la présence de l'ARN *XIST* [20]. Cependant, des données récentes conduisent à remettre en question ce principe et à s'interroger sur le rôle du gène *XIST* dans le maintien de l'inactivation, notamment dans le système hématopoïétique et dans certains cancers [21].

Par ailleurs, près de 20% des gènes du chromosome X échappent à cette inactivation de façon constitutive dans l'ensemble des tissus ou de façon spécifique dans certaines cellules [19].



(Xi) : Chromosome X inactif, (Xa) : Chromosome X actif.

Figure 22 : Représentation schématisée du processus de l'inactivation d'un chromosome X [19].

3. Le chromosome X et le syndrome de Turner :

Le syndrome de Turner est par définition une perte complète ou partielle d'un chromosome X chez un sujet de phénotype féminin [1]. Chez les patientes turnériennes, les gènes du chromosome X sont donc présents en une seule copie au lieu des deux exemplaires nécessaires. Il en résulte une haplo-insuffisance de gènes du chromosome X, responsable en grande partie du phénotype turnérien [1].

Pourtant, le syndrome de Turner serait légèrement moins délétère que la majorité des autres anomalies chromosomiques touchant les autosomes. En effet, chez les femmes dites « normales » l'inactivation physiologie d'un des deux chromosomes X démontre que la plupart des gènes liés à l'X fonctionnent de façon haploïde chez les femmes 46,XX ainsi que les femmes 45,X (**Figure 23**) [22]. Ces gènes dont l'expression est suffisante à partir d'un seul allèle, ne sont probablement pas impliqués dans le phénotype du ST. Cependant, quelques gènes échappent à l'inactivation de l'X et nécessitent une expression biallélique. Ils sont principalement localisés dans les régions pseudo-autosomales (PARs) (**Figure 24**) [23].

Nous retrouvons dans ces régions notamment le gène *SHOX* (Short Stature Homeobox Gene) dont l'altération ou la délétion d'un allèle est souvent responsable d'une petite taille (**Figure 24**) [24]. En outre, les délétions des régions Xp11, des régions POF1 en Xq26-28 (**Figure 24**), des régions POF2 en Xq13.3-q21.1 (**Figure 24**) et de BMP15 en région Xp11.22 entraînent souvent des insuffisances ovariennes prématurées [25,26]. En revanche, les délétions très distales de Xp sont compatibles avec une fonction ovarienne normale. Par ailleurs, la région Xp11.4 jouerait un rôle dans la dilatation des canaux lymphatiques responsable du lymphœdème retrouvé dans le ST (**Figure 24**) [27]. En outre, le phénotype neurocognitif dans le ST serait peut-être causé par le gène *NLGNA* en Xp22.3. Par ailleurs, Il semblerait que la délétion de la région Xp11.2-p22.1 soit corrélée à une prévalence plus élevée de l'hypothyroïdie dans le syndrome de Turner [28].

D'autres mécanismes peuvent être suspectés, comme l'implication de l'origine parentale du chromosome X ou le type d'anomalie chromosomique responsable du syndrome de Turner. Le phénotype du ST est également lié à un déséquilibre génomique perturbant profondément l'homéostasie génomique. Par ailleurs, des facteurs épigénétiques seraient responsables d'une altération de la régulation de l'expression des gènes [29].

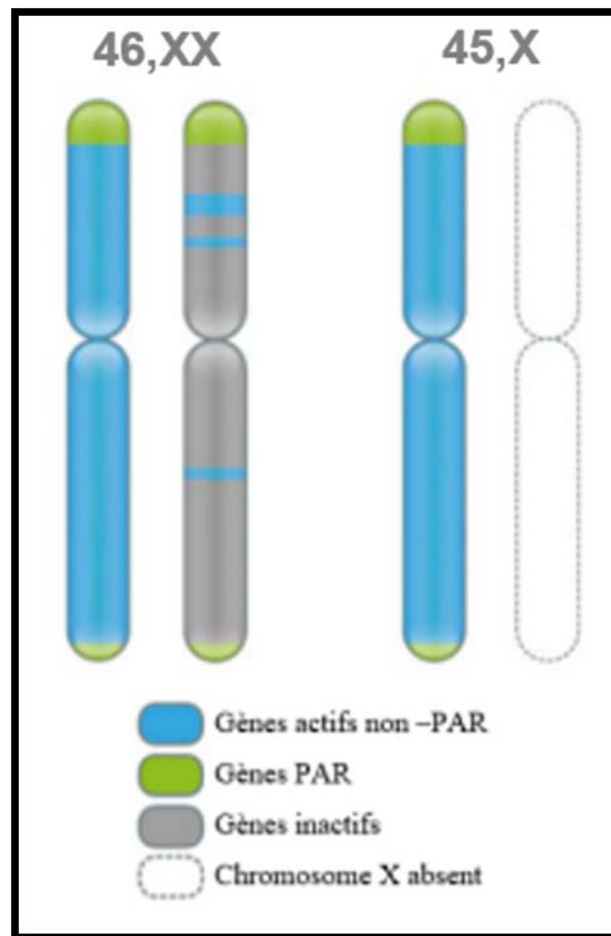


Figure 23 : La structure du chromosome X chez une femme saine et une turnérienne, d'après Zhao et al. (2017) [22].

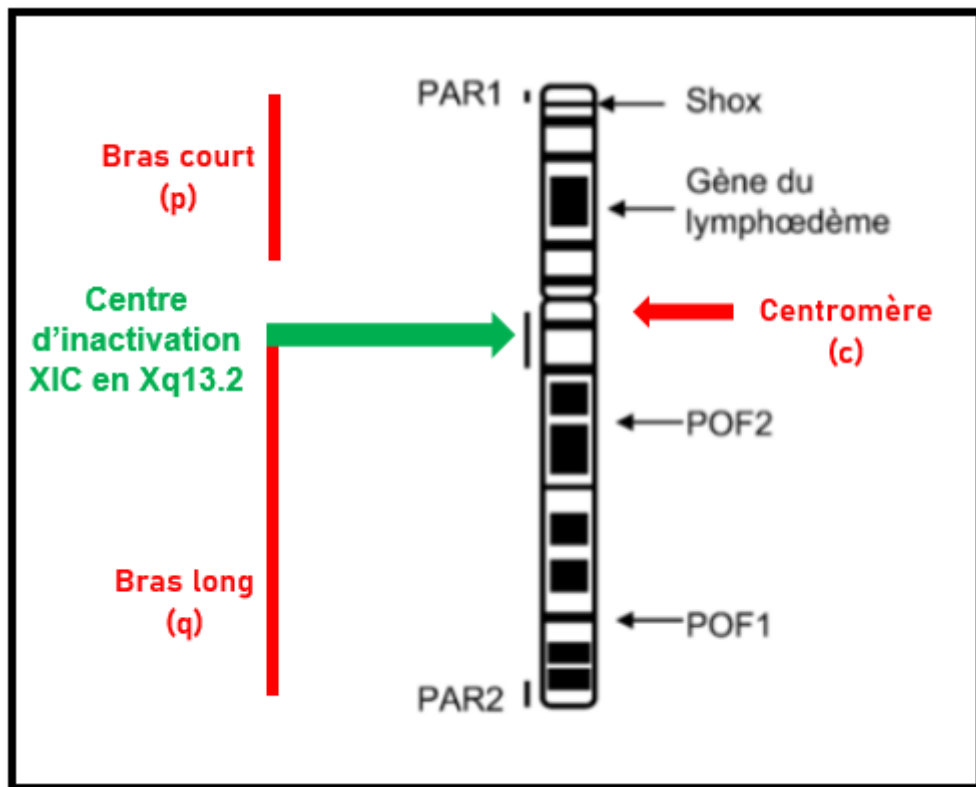


Figure 24 : La structure du chromosome X, d'après *Cabrol S (2007)* [30].

II. Le syndrome de Turner :

1. Historique :

En 1768, un célèbre anatomo-pathologiste italien de Padoue, Docteur (Dr) Giovanni Battista Morgagni a observé, lors d'une dissection, un développement incomplet des ovaires retrouvés sans ovocytes chez une patiente de petite taille présentant une dysmorphie faciale [31].

En 1930, un pédiatre allemand Dr Otto Ullrich décrit un syndrome caractérisé principalement par un pterygium colli ainsi que des œdèmes avec une dilatation des vaisseaux lymphatiques des extrémités [32]. Ses observations se rapprochent de celles qu'avaient

précédemment décrites Dr Bonnevie et par conséquent ce syndrome fut désigné comme le syndrome de Bonnevie-Ullrich [33,34].

Pourtant, le syndrome de Turner doit sa paternité et son nom à Dr. Henry Hubert Turner [4]. Ce dernier a rapporté en 1938 une série de sept observations concernant des sujets de phénotype féminin présentant une aménorrhée primaire, un impubérisme, une petite taille ainsi que de multiples malformations. Dr Turner expliqua ce syndrome par une insuffisance hypophysaire. Cette théorie fut réfutée, quatre ans plus tard, grâce à la mise au point récente du dosage des gonadotrophines hypophysaires [35]. Varney et al. [5] ont mis en évidence des taux élevés des gonadotrophines hypophysaires dans les urines des turnériennes. Ainsi, ils ont confirmé que l'hypophyse n'est pas l'origine du syndrome de Turner mais qu'il s'agit d'une atteinte ovarienne primitive [5]. Cette anomalie ovarienne a été établie par Wilkins et Fleischmann en 1944 [36].

Ce n'est qu'en 1956 que la découverte par Tijo et Levan du caryotype humain à 46 chromosomes [37], a permis à Dr Ford de remarquer, pour la première fois en 1959, que les patientes atteintes du syndrome de Turner ne possèdent que 45 chromosomes et que ces patientes ont un chromosome X absent avec une formule chromosome 45,X [38]. Par la suite, l'analyse poussée des caryotypes des turnériennes a permis de détecter l'existence de mosaïques variées et de démontrer que l'absence partielle du chromosome X était elle aussi responsable d'un syndrome de Turner [1].

Des décennies plus tard, le diagnostic du syndrome de Turner est réalisé grâce à une étude cytogénétique du caryotype de ces patientes. Néanmoins, plus de la moitié des turnériennes sont diagnostiquées à un âge tardif, généralement à la puberté, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce de cette pathologie [7].

2. Epidémiologie :

D'après un certain nombre d'études cytogénétiques, l'incidence du syndrome de Turner est estimée entre 25 à 210 pour 100 000 femmes [40]. Selon une étude réalisée de 1999 à 2004 sur 119 158 naissances, l'incidence du ST serait de 1/1180 soit 0,85% [41]. Cette incidence ne diffère pas de façon significative dépendamment du groupe d'appartenance ethnique [42]. Pourtant, en Chine ce taux est de 1/1111 (soit 0,90‰), il est plus élevé que celui du Malais avec un taux de 1/1389 (soit 0,72‰) et encore plus élevé que celui de l'Inde avec un taux de 1/2632 (soit 0,38‰) [43]. En outre, au Danemark 17 à 18 nouveau-nés atteints du ST naissent chaque année pour approximativement 30 000 nouveau-nés de sexe féminin [42]. Ainsi, le syndrome de Turner est une des anomalies chromosomiques les plus courantes [44].

D'après l'étude de Gravholt et al., la prévalence du syndrome de Turner en prénatal est plus élevée qu'en postnatal [42]. Ainsi, on rapporte un taux élevé de conception de fœtus porteurs de ce syndrome. En effet, la prévalence du ST chez les fœtus après un prélèvement de villosités chorales (à la 11^{ème} semaine d'aménorrhée (SA)) est de 392 pour 100 000 fœtus de sexe féminin, en comparaison avec une prévalence de 176 pour 100 000 fœtus de sexe féminin après une amniocentèse (à la 16^{ème} SA) [42]. Cela est expliqué par une hausse de la mortalité intra utérine dans le ST, en particulier au cours du premier trimestre avec un pic à la 13^{ème} SA [42]. Par conséquent, la prévalence réelle du syndrome de Turner à la naissance est sous-estimée, principalement à cause d'une part non négligeable de fausses couches spontanées. En effet, le syndrome de Turner représente 10% des fausses couches spontanées précoces [44]. On suppose que le syndrome de Turner concerne 1/200 conceptions et seule 2% de ces fœtus arrivent à terme [46]. Cela démontre, d'autant plus que le syndrome de Turner n'est pas aussi rare qu'il en est présumé.

Par ailleurs, une étude réalisée entre 1970 à 1993 retrouve une prévalence du ST en postnatal de 32 pour 100 000 nouveau nés de sexe féminin [45]. Néanmoins, 10 ans après cette prévalence a augmenté pour arriver à 40 pour 100 000 nouveau nés de sexe féminin [45]. Cela

n'indique pas obligatoirement une véritable augmentation de la prévalence du syndrome de Turner, mais cette hausse serait peut-être due à l'amélioration des techniques de diagnostic.

En ce qui concerne la morbidité dans le ST, de multiples études épidémiologiques démontrent qu'elle est augmentée, principalement à cause du large éventail de pathologies associées à ce syndrome. Une perte de 13 à 15 ans d'espérance de vie est observée chez les turnériennes en comparaison avec la population générale [47]. Cette morbidité prononcée chez les turnériennes est notamment due aux pathologies cardio-vasculaires, aux maladies endocriniennes particulièrement les maladies auto-immunes (telles que le diabète et les thyroïdites), à l'ostéoporose engendrant des fractures sur os fragiles, aux maladies digestives et à l'anémie [47].

3. Les aspects cliniques du syndrome de Turner :

Le syndrome de Turner est une entité clinique suspectée devant la présence d'un retard statural, d'un syndrome dysmorphique, de multiples malformations et pathologies, ainsi que d'un impubérisme chez une patiente de phénotype féminin (**Figure 25**). Pourtant ces signes cliniques demeurent très complexes et leur expression varie d'une patiente à une autre. En effet, il est rare de retrouver un phénotype turnérien complet chez toutes ces patientes. Cette différence d'expression clinique est principalement expliquée par la grande hétérogénéité des formules chromosomiques retrouvées dans le syndrome de Turner. Néanmoins, l'âge des patientes en est également responsable [1].

La grande variabilité du phénotype turnérien entraîne un retard de diagnostic, notamment chez les patientes avec un faible taux de mosaïque monosomique (45,X). L'expression clinique chez ces patientes est souvent légère et peut passer inaperçue. Un dépistage prénatal, un examen clinique minutieux et un suivi pédiatrique régulier (principalement la taille) chez toute fille en âge pédiatrique est essentiel pour diagnostiquer le syndrome de Turner à un âge précoce [47].

L'impact d'un diagnostic clinique précoce du syndrome de Turner permet d'une part de démarrer le traitement par hormone de croissance et le traitement hormonal substitutif à l'origine du gain statural, du développement des caractères sexuels secondaires et de l'induction d'un cycle menstruel. D'une autre part, il permet le suivi précoce des malformations et des pathologies associées. Tout cela participe à l'amélioration non seulement des résultats du traitement, mais aussi du pronostic vital, de la qualité de vie et de l'insertion sociale des patientes turnériennes [47].

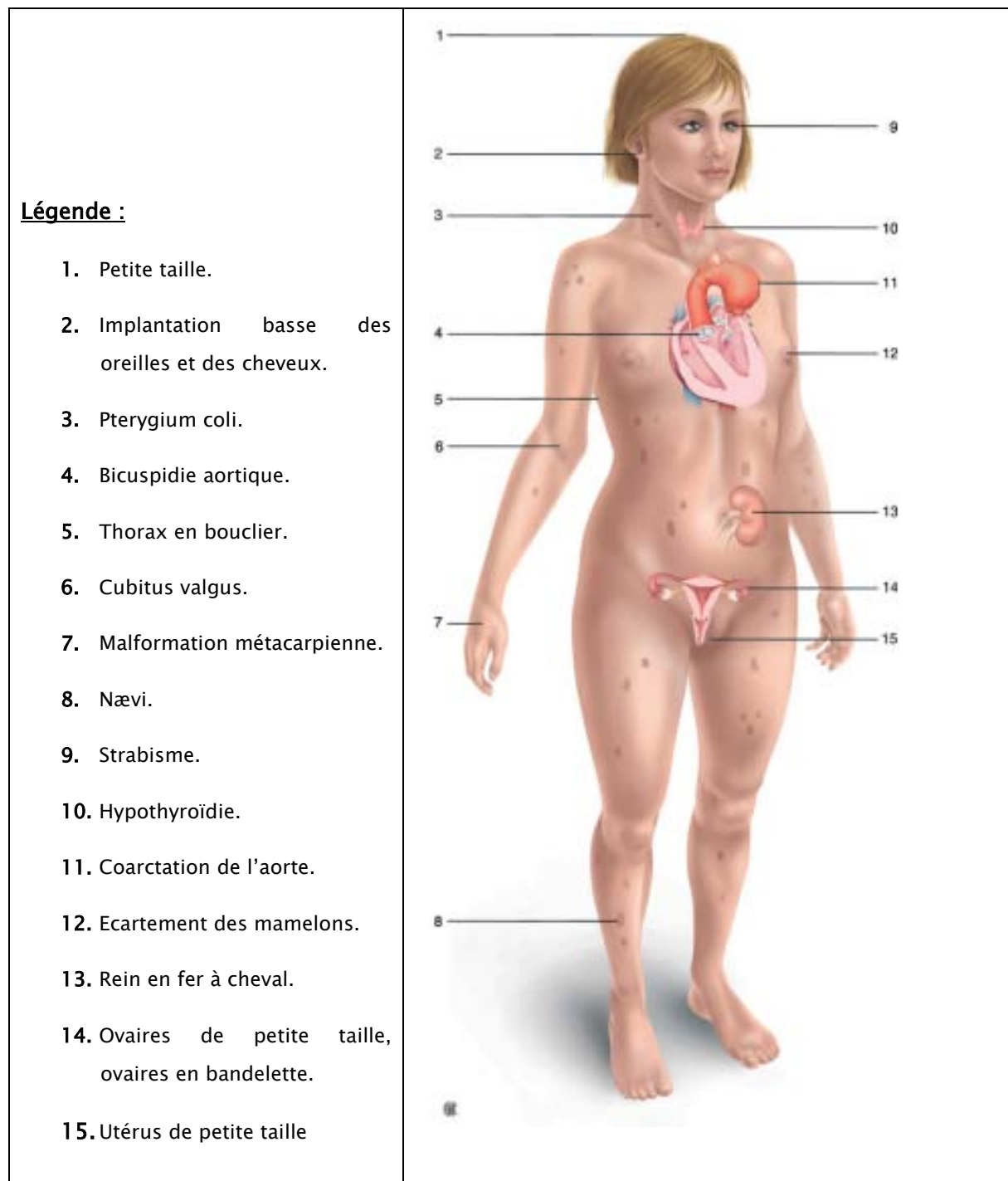


Figure 25 : Les principales manifestations cliniques du syndrome de Turner, *d'après Graff et al. 2018* [6].

3.1 Les signes cliniques selon l'âge :

Les principaux signes cliniques du syndrome de Turner diffèrent selon l'âge des patientes (**Tableau XIII**). À la naissance, un tiers des nouveau-nées de sexe féminin atteintes du syndrome de Turner sont diagnostiquées devant un lymphœdème des mains et des pieds (27,3%), ou un syndrome dysmorphique (27,3%) avec comme principale signe dysmorphique le pterygium colli [48]. À cet âge, les malformations cardiaques sont également les signes phares du ST, on cite : l'hypoplasie ventriculaire gauche, la coarctation de l'aorte, la sténose congénitale de la valve aortique et les anomalies du septum atrioventriculaire [49]. D'après Sari et al., un faible poids de naissance est également un signe évocateur du syndrome de Turner [50].

Durant l'enfance, un retard statural ou une cassure de la courbe de croissance révèlent un tiers des cas du syndrome de Turner, à l'exception des petites tailles familiales ou des retards constitutionnels [48].

Par ailleurs, chez l'adolescente on retrouve notamment une petite taille secondaire à un retard de croissance, profondément installé depuis l'enfance mais malheureusement passé inaperçu. Pour cette tranche d'âge, les principaux signes cliniques sont un retard pubertaire, un impubérisme et une aménorrhée primaire [48].

A l'âge adulte, le diagnostic est en général posé suite à un bilan de fausses couches spontanées à répétition, ou dans le cadre d'une infertilité primaire ou secondaire, ou encore celui d'une aménorrhée (primaire ou secondaire). Chez ces turnériennes adultes, une petite taille est également souvent observée, démontrant ainsi un retard diagnostic chez ces patientes qui auraient normalement pu bénéficier d'un diagnostic précoce [48].

En outre, les signes d'appel en anténatal seront discutés dans le chapitre 6 sur le diagnostic prénatal.

Tableau XIII : Les principaux signes cliniques du ST en fonction de l'âge, d'après L. Apperley et al. 2018 [48].

Stade de vie	Signes cliniques
Nourrisson	<ul style="list-style-type: none">• Un retard de croissance intra utérin.• Le syndrome de Bonnevie Ullrich.• Une cardiopathie. (Principalement une hypoplasie ventriculaire gauche, une coarctation de l'aorte, une sténose congénitale de la valve aortique ou des anomalies du septum atrioventriculaire).• Un faible poids de naissance.
Enfant	<ul style="list-style-type: none">• Un retard statural.• Une cassure de la courbe de croissance.
Adolescente	<ul style="list-style-type: none">• Un impubérisme.• Une petite taille.• Une aménorrhée primaire.
Adulte	<ul style="list-style-type: none">• Une aménorrhée primaire ou secondaire.• Une infertilité.• Des fausses couches spontanées.• Une petite taille.

3.2 Le retard statural :

Le signe clinique le plus constant dans le syndrome de Turner est la petite taille, ce symptôme est présent chez les turnériennes dans 98% des cas [47,48,51]. La taille finale des turnériennes adultes, non traitées par hormone de croissance, est fortement corrélée à la taille parentale et varie en fonction de l'ethnie des patientes. En général, elle demeure inférieure à celles des femmes « normales » de la même origine d'environ 20 cm [51].

L'étiologie de cette petite taille, presque, typique chez les turnériennes est multifactorielle. Elle provient d'un retard de croissance, plus prononcé pour la taille que pour le poids, ainsi que de légères dysplasies squelettiques [52].

Le retard de croissance chez les turnériennes débute dès la vie intra-utérine chez près de la moitié des turnériennes (45% des cas), il persiste pendant l'enfance et s'aggrave à la puberté

par défaut du pic de croissance pubertaire. Ensuite, la courbe de croissance des turnériennes s'écarte de la normale, le plus souvent, dès l'âge de 4 ans [47,48]. Pourtant, le syndrome de Turner est rarement diagnostiqué à cet âge, soulignant ainsi la nécessité d'améliorer l'information sur le ST [53]. En effet, le syndrome de Turner est la première étiologie de retard statural chez les petites filles en bonne santé. De plus, ce retard statural peut être léger (-1 DS ou -2DS), modéré (-3DS) ou sévère (-4DS) [47].

Plusieurs facteurs peuvent être incriminés dans ce retard de croissance, principalement l'haplo-insuffisance du gène *SHOX*. Tandis que ce gène nécessite une expression biallélique, les turnériennes, quant à elles, n'ont en qu'une seule copie active entraînant ainsi un retard statural chez ces patientes [48,52]. De plus, une perturbation de l'axe de l'hormone de croissance/insulin-like growth factor (IGF) a été rapporté comme jouant un rôle dans le retard de croissance, et cela malgré que les turnériennes ne présentent pas de déficit en hormone de croissance (GH). On cite aussi d'autres facteurs comme le manque d'œstrogènes des turnériennes, la perte d'autres gènes sur le chromosome X, mais encore l'effet général de l'aneuploïdie et des autres pathologies osseuses associées à ce syndrome [52].

En outre, Le traitement par hormone de croissance est la référence dans les retards staturaux chez les patientes souffrant d'un ST [53]. Il doit être débuté le plus tôt possible afin d'être des plus efficace [7]. Étant donné que le gain statural sous hormone de croissance est influencé par l'âge du début de traitement, il est donc corrélé à l'âge du diagnostic [53]. Une administration précoce de l'hormone de croissance, permet d'améliorer non seulement la taille adulte finale mais aussi la minéralisation osseuse et la qualité de vie des patientes turnériennes. Pourtant, un diagnostic tardif chez des femmes de plus de 50 ans, jamais diagnostiquées comme ST mais souvent prises en charge pour des complications liées au syndrome, n'est pas exceptionnel [52]. Par conséquent, afin d'améliorer l'âge du diagnostic chez les turnériennes, il est nécessaire d'explorer tout retard statural même léger chez une fille. Il est à signaler qu'un

caryotype constitutionnel doit être réaliser devant tout retard statural idiopathique afin d'éliminer un syndrome de Turner.

Une surveillance stricte de la croissance durant l'enfance et une meilleure sensibilisation des médecins (pédiatres, médecins généralistes, médecins scolaires) à évoquer ce diagnostic devant toute fille ayant un déficit statural, même si la croissance reste régulière et sans autres signes d'appel du ST, est un élément fondamental afin de permettre un diagnostic plus précoce du syndrome de Turner et subséquemment une prise en charge adaptée. Par ailleurs, le suivi de la croissance après confirmation cytogénétique, se fera par une courbe standard ou par une courbe destinée aux turnériennes (**Figure 26**) [54].

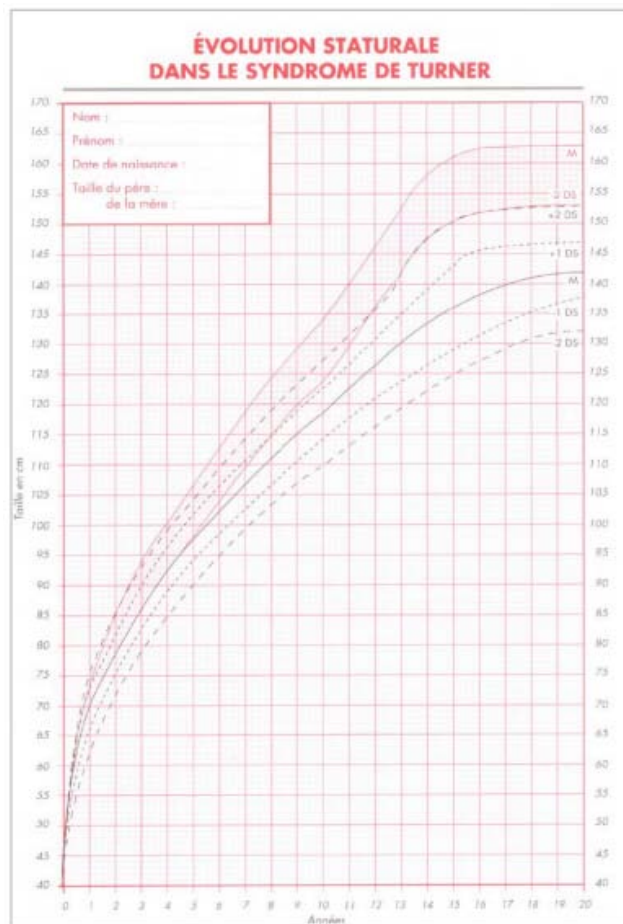


Figure 26 : Courbe de croissance du syndrome de Turner, d'après Cabrol 1996 [30].

3.3 Le syndrome dysmorphique :

Les signes dysmorphiques dans le syndrome de Turner sont multiples (**Tableau XIV**), diverses et ne sont pas tous présents chez la même patiente. Ce n'est que leur association qui concoure à la constitution d'un phénotype turnérien caractéristique [5].

Par ailleurs, le syndrome dysmorphique peut intéresser la face ainsi que la région cervicale, le thorax et les membres. Les signes dysmorphiques cervicaux sont les signes dysmorphiques les plus évocateurs du ST et les plus fréquents, à savoir le cou court dans environ un quart des cas, le pterygium colli dans 20% des cas (il est provoqué par une hyperlaxité cutanée des faces latérales du cou secondaire au lymphœdème néonatal) et enfin l'implantation basse des cheveux dessinant un trident au niveau de la nuque chez un tiers des patientes [2,47,55].

Les autres signes dysmorphiques par ordre de fréquence sont : une micrognathie (60%), un cubitus valgus (50%), une implantation basse des oreilles (40%), une brachymétacarpie (35%), un palais ogival (35%), un genu valgum (35%), un thorax en bouclier avec un écartement mamelonnaire (30%), un lymphœdème des mains ou des pieds (25%), un épicanthus (20%), un strabisme (15%), un ptosis (10%), une scoliose (10%), un développement dentaire anormal (10%) et des ongles convexes (10%) [56]. Nous constatons également dans le ST la présence d'une orientation en bas et en dehors des fentes palpébrales (antimongoloïde), une luvette bifide ou bien des fentes palatine, vélo-palatine ou sous-muqueuse ainsi qu'un microrétrognathisme [2,47,55].

Malgré la diversité des signes dysmorphiques dans le syndrome de Turner, certaines patientes avec un ST présentent peu, voir même aucun signe dysmorphique. C'est le cas principalement pour les turnériennes avec une monosomie X en faible mosaïque [55]. Il est donc nécessaire de ne pas éliminer le syndrome de Turner chez des patientes avec un syndrome dysmorphique léger ou absent et éviter ainsi un retard diagnostique et thérapeutique. Le syndrome dysmorphique est certes un symptôme majeur du syndrome de Turner mais il n'en est pas une condition.

Tableau XIV : Les principaux signes dysmorphiques dans le ST [2, 47,55].

Les principaux signes dysmorphiques faciaux.	<ul style="list-style-type: none">•Visage triangulaire•Hypertélorisme•Epicanthus•Fentes palpébrales obliques•Ptosis•Strabisme•Micrognathie•Rétrognatisme•Dents mal implantées•Oreilles bas implantées•Oreilles décollés•Oreilles mal ourlées
Les principaux signes dysmorphiques cervicaux.	<ul style="list-style-type: none">•Implantation basse des cheveux•Cou court•Pterygium colli
Les principaux signes dysmorphiques thoraciques.	<ul style="list-style-type: none">•Ecartement des mamelons•Déformation thoracique•Thorax en bouclier•Entonnoir xiphoidien
Les principales anomalies des membres.	<ul style="list-style-type: none">•Malformation métacarpienne•Cubitus valgus•Malformation métatarsienne•Œdème des mains et des pieds•Genu valgum

3.4 La dysgénésie gonadique :

Chez les femmes dites « normales », les ovocytes se multiplient physiologiquement dans l'ovaire jusqu'à la 20^{ème} semaine d'aménorrhée pour atteindre près de 6 millions. Dès la naissance, ce chiffre baisse et arrive à un ou deux millions, ensuite il diminue progressivement et de plus en plus au cours de la vie d'une femme jusqu'à la ménopause. Finalement, Il atteint environ 1000 ovocytes à l'âge de 50 ans [57].

Quant aux turnériennes, une anomalie du développement des ovaires s'installe dès la vie intra-utérine [58]. Leurs ovaires se développent normalement jusqu'à la 12^{ème} semaine

d'aménorrhée, puis il s'en suit une accélération du processus physiologique de perte d'ovocytes ainsi qu'une accélération concomitante de la fibrose du stroma et une perte ovocytaire majorée au cours des dix premières années de vie des turnériennes. Ce phénomène conduit à la formation de gonades en bandelettes fibreuses ou « Streak gonads » et dénuées d'ovocytes [58]. Selon les études de Modi et son équipe, le fœtus porteur d'un ST souffrant de cette apoptose ovocytaire accélérée et prématurée, perd à la 20^{ème} semaine d'aménorrhée 70% du capital ovocytaire contre 3 à 5% chez les fœtus sains (**Figure 27**) [59].

En outre, l'apoptose ovocytaire prématurée dans le ST est causée par l'haplo-insuffisance de plusieurs gènes présents sur le chromosome X. En effet, les ovocytes nécessitent deux chromosomes X actifs contrairement à la majorité des cellules somatiques [47].

Par ailleurs, ces phénomènes entraînent une insuffisance ovarienne chez la plupart des femmes atteintes du syndrome de Turner. Ainsi, on retrouve chez la majorité des turnériennes un hypogonadisme hypergonadotrope. Néanmoins, les concentrations de Luteinizing Hormone (LH) et de Follicle-stimulating Hormone (FSH) évoluent dans un schéma biphasique, avec des taux élevés au cours de la première année de vie et un deuxième pic de taux à l'âge prévu de la puberté. De ce fait, les concentrations de gonadotrophine observées chez les turnériennes de 5 à 9 ans ne peuvent pas être utilisées pour évaluer la fonction ovarienne [47,60]. A l'inverse, des valeurs inférieures à 8 pmol/L de l'hormone antimüllérienne (AMH) qui ont une haute sensibilité pour prédire l'insuffisance ovarienne. L'AMH peut s'avérer d'une aide précieuse chez les filles, les adolescentes et les femmes adultes atteintes d'un syndrome de Turner [61]. De plus, des concentrations d'inhibine B retrouvées systématiquement indétectables peuvent, également, être une indication de l'insuffisance ovarienne [47,61].

Cliniquement, l'insuffisance ovarienne se manifeste dans le ST par un développement mammaire absent ou incomplet, un développement de la pilosité axillaire et pubienne absente ou incomplète, une aménorrhée primaire ou secondaire et une infertilité (**Tableau XV**) [60]. Quant

à l'échographie pelvienne, elle objective en cas d'insuffisance ovarienne un utérus immature ou hypotrophe et des ovaires non visualisés (**Figure 28**) [62].

Toutefois, une ménarche spontanée survient, seulement, chez 15% à 30% des turnériennes [47]. Par conséquent, la présence du développement des caractères sexuels secondaires et l'apparition de la ménarche ne doit pas faire éliminer un ST et impose la réalisation d'une étude cytogénétique chez toutes patientes présentant un retard statural ou d'autres signes évocateurs du syndrome de Turner. Il est à noter que le développement pubertaire est étroitement lié à la formule chromosomique des turnériennes, à titre d'exemple seuls 2 à 3% des turnériennes avec une monosomie X homogène (45,X) peuvent avoir une ménarche spontanée et régulière avant la survenue rapide d'une aménorrhée secondaire [47].

En outre, une grossesse spontanée chez 5 à 7% des femmes turnériennes est possible et cela sans l'aide d'un spécialiste de la fertilité [7]. La formule chromosomique joue, encore une fois, un rôle important dans la possibilité d'avoir une grossesse. En effet, les turnériennes avec un caryotype de type mosaïque présentent davantage de grossesses spontanées. Pourtant, ces grossesses représentent un risque vital pour la patiente et elles sont à haut risque de fausses couches spontanées précoces, de malformations et d'anomalies chromosomiques chez le fœtus d'où la nécessité d'une surveillance stricte [63].

Par ailleurs, on estime que 90% des patientes turnériennes nécessiteront un traitement hormonal substitutif pour initier, poursuivre ou maintenir les signes pubertaires. Il est plus efficace s'il est instauré entre l'âge de 11 à 12 ans. Ce traitement a un effet à long terme sur la puberté, la fertilité, le capital osseux et la croissance. De même, il entraîne une amélioration de l'état neuropsychologique, ainsi que du bien-être des patientes [56].

Subséquentement, devant la possibilité qu'ont les turnériennes de développer une puberté quasi normale sous traitement, il est nécessaire d'initier le traitement hormonal substitutif le plus précocement possible. Cela ne peut être atteint que par un diagnostic précoce à l'âge pédiatrique du syndrome de Turner ou idéalement en prénatal.

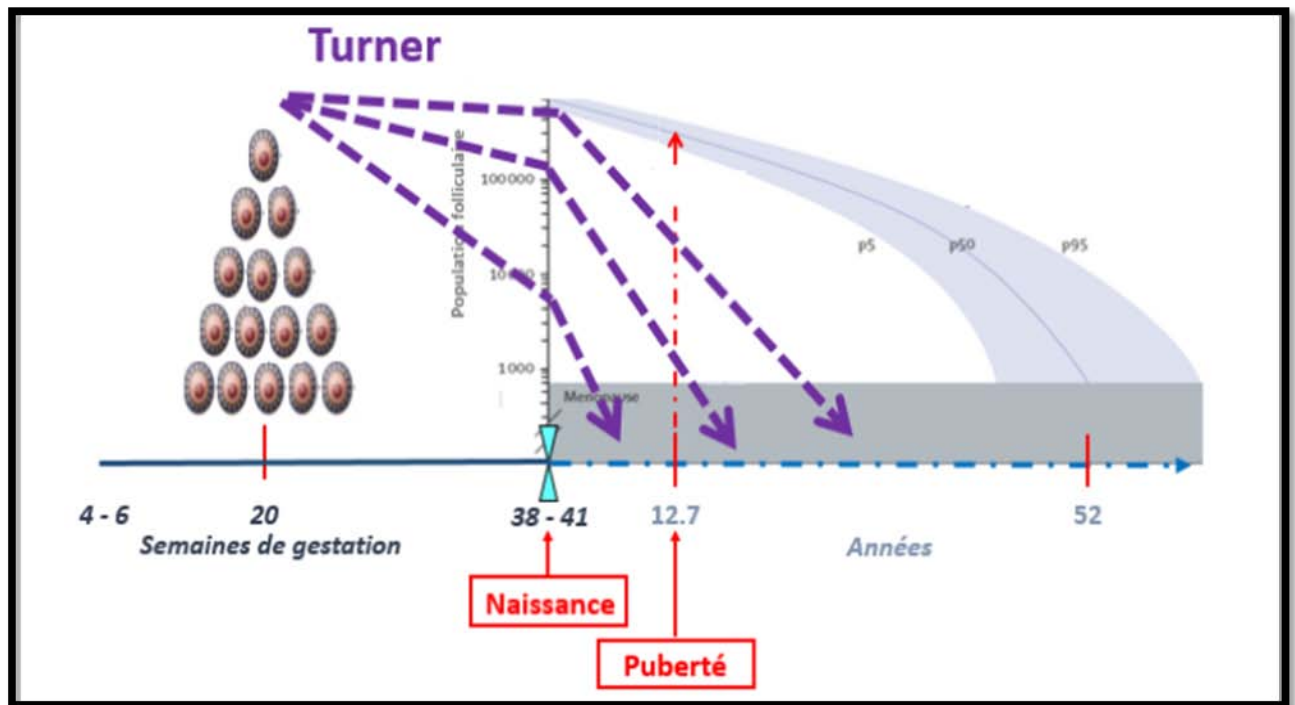
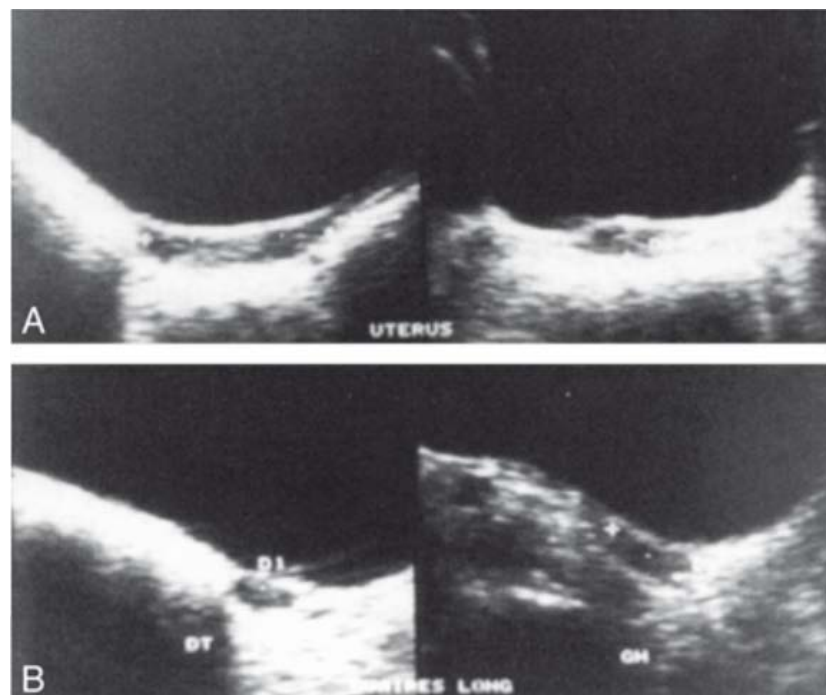


Figure 27 : La folliculogénèse dans le ST, d'après *De Vos et al.* (2010) [58].

Tableau XV : Les principaux éléments évocateurs d'une insuffisance ovarienne dans le ST.
[47,54,61,62].

La clinique	<ul style="list-style-type: none">• Développement mammaire absent ou incomplet.• Développement de la pilosité axillaire absent ou incomplet.• Développement de la pilosité pubienne absent ou incomplet.• Retard pubertaire.• Aménorrhée primaire.• Aménorrhée secondaire.• Infertilité.
Le bilan hormonal	<ul style="list-style-type: none">• FSH supérieure à 20 mUI/ml.• LH supérieure à 20 mUI/ml.• AMH inférieure à 8 pmol/l.
L'échographie pelvienne	<ul style="list-style-type: none">• Immaturité utérine.• Ovaires non visualisés.• Hypotrophie utérine.



(A) : *Petit utérus impubère.*

(B) : *Présence de deux ovaires de 16 à 18 mm de hauteur.*

Figure 28 : Echographie pelvienne d'une fille de 15 ans atteintes d'un ST [64].

3.5 Les malformations congénitales et les pathologies acquises :

Dans le syndrome de Turner les malformations congénitales et les pathologies acquises sont multiples, variées et peuvent toucher tous les organes. On note principalement les pathologies cardio-vasculaires, les pathologies rénales, les pathologies auto-immunes, les anomalies métaboliques, les anomalies oto-rhino-laryngologiques (ORL) mais aussi les anomalies ophtalmologiques, les atteintes hépatiques, les atteintes dermatologiques et une plus grande incidence de l'ostéoporose et de certains cancers, etc. [48]

Un dépistage, une prise en charge multidisciplinaire et un suivi régulier sont essentiels dans le syndrome de Turner. En effet, ces anomalies sont responsables de la hausse de la mortalité des patientes turnériennes en comparaison avec la population générale et elles influent non seulement sur la réduction de l'espérance de vie mais également sur sa qualité [47]. De plus, une prise en charge efficiente doit être précocement entamée dans la vie des turnériennes et cela ne peut être accompli que par un diagnostic précoce.

La physiopathologie de ces multiples atteintes est complexe. L'impact des anomalies chromosomiques, de l'haplo-insuffisance des gènes situés sur le chromosome X et de gènes spécifiques est indéniable mais d'autres mécanismes rentrent en cause. Cela rend l'élucidation de la pathogénie du phénotype clinique du ST d'autant plus difficile [29].

Cependant, les corrélations entre les malformations congénitales, les pathologies associées et les formules cytogénétiques permettrait une hiérarchisation des examens cliniques spécialisés et des examens paracliniques. En effet, ces corrélations permettraient de proposer à chaque turnérienne une prise en charge codifiée selon son risque de développer certaines pathologies d'après sa formule chromosomique, sans pour autant négliger les prises en charges déjà existantes [55].

a) Les pathologies cardio-vasculaires :

Les pathologies cardio-vasculaires (Malformations cardiaques congénitales et pathologies cardio-vasculaires acquises) touchent environ 22 à 70% des turnériennes [65]. Elles sont multiples (**Figure 29**) et seraient responsables de 50% de la surmortalité dans le syndrome de Turner [47].

En ce qui concerne les malformations cardiaques congénitales, elles surviennent chez 23% à 50% des turnériennes et elles constituent la principale cause de mortalité précoce [66]. Les deux malformations les plus fréquentes sont la bicuspidie aortique et la coarctation aortique et elles sont toutes les deux des malformations prédisposant à la dissection aortique. En outre, les moyens d'exploration utilisés sont l'échocardiographie cardiaque transthoracique (ETT), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque et/ou le scanner aortique et cardiaque [67].

Pour la bicuspidie aortique, elle est retrouvée chez près de 25% des turnériennes [47]. Cette malformation est présente 30 à 60 fois plus fréquemment chez les patientes atteintes d'un syndrome de Turner que chez les femmes « normales » (46, XX) [67]. Ainsi, la bicuspidie aortique est considérée comme étant une malformation cardiaque faisant évoquer le syndrome de Turner [68]. Par ailleurs, on note une nette prédominance de cette pathologie chez les turnériennes porteuses d'une monosomie X homogène en comparaison avec celles ayant d'autres anomalies chromosomiques [66]. La bicuspidie aortique augmente le risque de survenue d'endocardite infectieuse, de sténose, d'insuffisance valvulaire et d'anévrisme aortique pouvant aller jusqu'à une dissection aortique [68]. Elle est rarement cliniquement apparente et elle est le plus souvent asymptomatique. Pour toutes ces raisons, la bicuspidie aortique doit être dépistée systématiquement chez toutes les turnériennes. Lorsqu'elle est retrouvée, un suivi médical régulier doit être entrepris et dans certains cas une chirurgie doit être réalisée afin de prévenir le risque de dissection aortique [7,56].

Quant à la coarctation de l'aorte, cette dernière affecte près de 12% des patientes turnériennes [69]. Contrairement à la bicuspidie aortique, le diagnostic de la coarctation de l'aorte est basé sur des symptômes cliniques, principalement une abolition des pouls fémoraux et une hypertension artérielle (HTA) associée à un souffle systolique irradiant vers le dos. Néanmoins, elle passe souvent inaperçue et elle n'est diagnostiquée que plus tardivement chez le grand enfant ou à l'âge adulte. Pourtant, la coarctation de l'aorte est une des pathologies les plus redoutables dans le ST et elle peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque gauche mais encore d'une dissection aortique, engageant ainsi le pronostic vital [65,69]. Dans ce soucis, l'IRM cardiaque prend toute son importance. En effet, cette technique a permis le diagnostic de 5 à 8% de coarctations non diagnostiquées au préalable par l'ETT [65]. Le traitement de la coarctation de l'aorte est chirurgical et permet d'améliorer la survie des patientes souffrant de cette pathologie, sans pour autant atteindre celle des femmes saines [69].

D'autres malformations cardio-vasculaires sont retrouvées dans le ST, elles peuvent être présentes de manière isolées ou associées à plusieurs autres malformations cardiaques congénitales telles que la sténose des valves pulmonaires, les communications inter auriculaires, les communications inter ventriculaires, la persistance du canal artériel, une veine cave supérieure gauche persistante, l'agénésie de la veine cave inférieure...etc. [70] Malheureusement, la prévalence réelle des cardiopathies congénitales dans le ST est difficile à établir, étant donné que certaines anomalies peuvent être asymptomatique à l'âge adulte et elles peuvent passer inaperçues. Ainsi, il est essentiel pour tout médecin traitant d'effectuer un examen clinique approfondi lors du diagnostic initial du ST, ou plus tard au cours de la vie adulte et il est nécessaire d'utiliser des techniques d'imageries appropriées pour détecter une quelconque anomalie [47,54,71].

En ce qui concerne les pathologies cardio-vasculaires acquises, les turnériennes présentent un risque accru de développer une hypertension artérielle, une coronaropathie, une insuffisance cardiaque, un accident vasculaire cérébrale, ou encore une dissection aortique. Cette dernière

avec la dilatation aortique représentent les deux principales pathologies acquises à haut risque de mortalité [65,70]. En effet, dans le syndrome de Turner le risque de dissection aortique est multiplié par 100 par rapport à la population générale [67]. Il est à noter que ce risque est tout autant présent chez les turnériennes avec un diamètre aortique normal et celle d'âge jeune. Cette observation est d'autant plus importante étant donné la réticence des médecins pour proposer une chirurgie aortique chez les turnériennes d'âge jeune [47]. Par ailleurs, les facteurs de risque de dissection aortique dans le ST sont la monosomie X homogène, l'hypertension artérielle, la coarctation aortique, la dilatation aortique, les pathologies obstructives du cœur gauche tel que la bicuspidie aortique et les anomalies obstructives de l'arc aortique [67]. L'IRM, encore une fois, est un outil indispensable pour évaluer le risque de dissection aortique et cela en mesurant la dilatation aortique [71]. Cette mesure se fait principalement au niveau du sinus de Valsalva ou de la jonction sino-tubaire, rapportée à la mesure de la surface corporelle en tenant en compte de la petite taille des patientes (**Figure 30**) [54].

Toutefois la prévalence de la dilatation aortique dans le ST est de 30% et le diagnostic de cette pathologie est retenu quand le diamètre aortique est supérieur à 2DS de la moyenne [56]. Son dépistage est essentiel car elle expose les patientes à un risque important de dissection aortique. La haute prévalence de cette pathologie est expliquée par plusieurs facteurs de risques présent fréquemment chez les turnériennes tels que l'hypertension artérielle, la monosomie X homogène, la coarctation aortique, l'allongement de l'aorte transverse et la bicuspidie aortique [67].

Par ailleurs, l'hypertension artérielle est très fréquente chez les turnériennes et peut être présente à tout âge. En effet, chez les enfants et les adolescentes sa fréquence est de 21 à 40%, et de 50 à 58% chez les turnériennes adultes [70]. De plus, les patientes atteintes d'un ST ont davantage de risque de développer des accidents vasculaires cérébraux, des cardiopathies ischémiques et des arythmies [70]. L'importance d'un bilan cardiologique et d'un suivi cardiologique régulier, nécessitant le concours d'un cardiologue compétent, est indéniable. Il

comprendra un examen clinique appuyé, avec prise systématique des pouls périphériques, mesure des pressions artérielles aux quatre membres, électrocardiogramme (ECG) et échocardiographie (Tableau XVI) [7,54]. L'IRM, quoiqu'onéreuse surtout pour le système de santé public d'un pays comme le Maroc, doit faire partie de l'arsenal thérapeutique du praticien prenant en charge une patiente turnérienne.

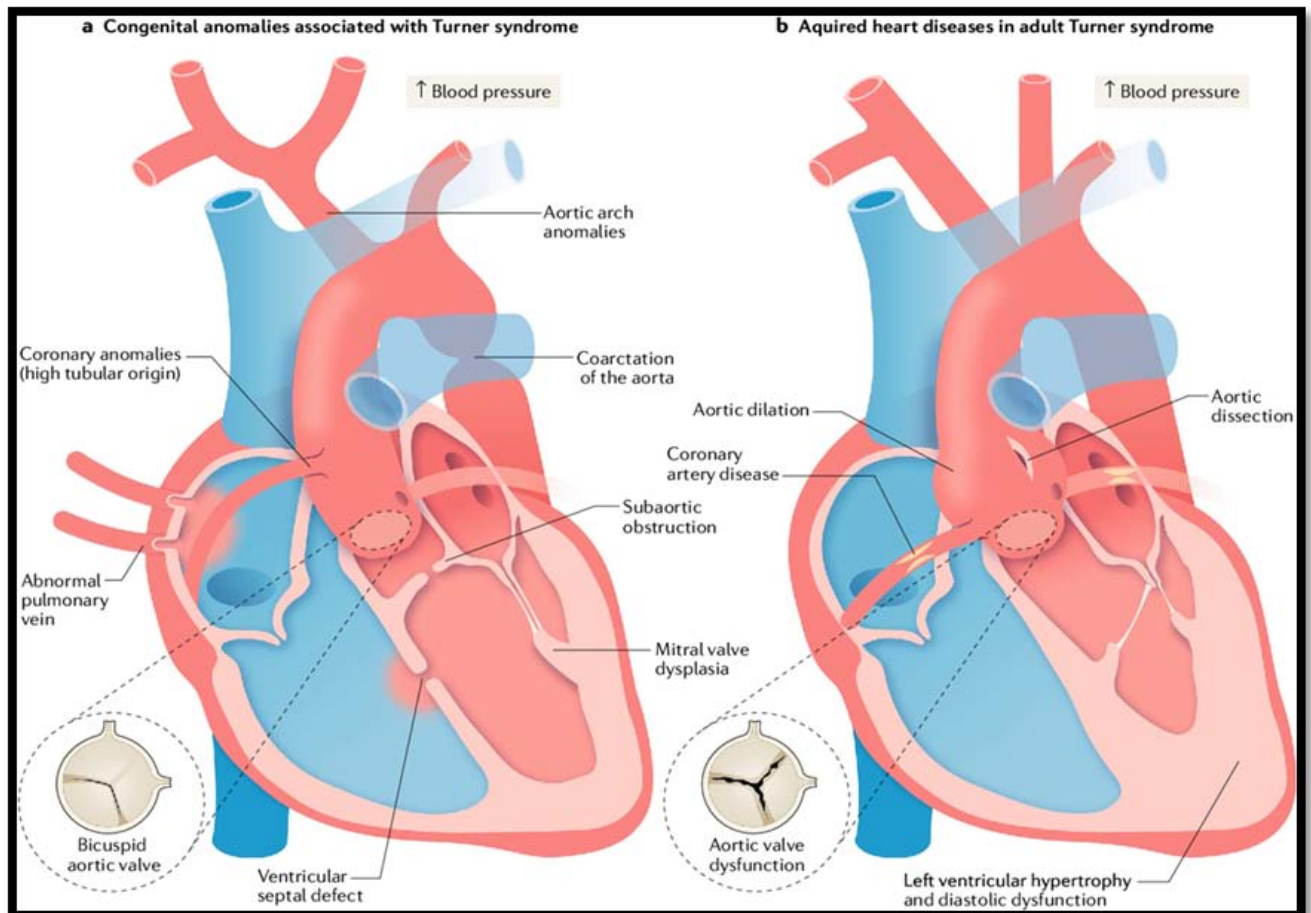
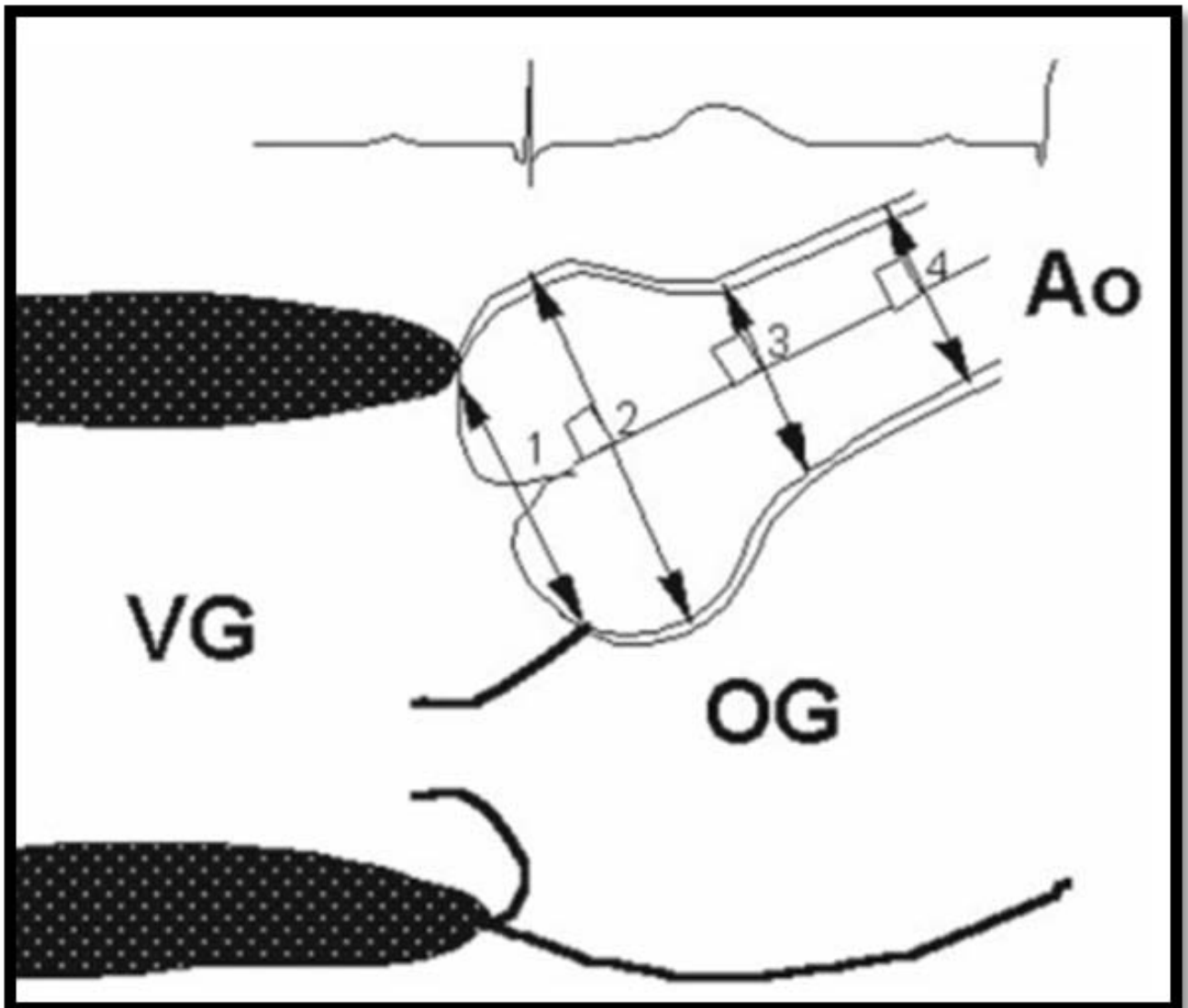


Figure 29 : Malformation congénitales et pathologies cardio-vasculaires associées au ST, d'après Gravholt et al. 2019 [47].



(1) : anneau aortique, (2) : sinus de Valsalva, (3) : jonction sino-tubaire, (4) : aorte ascendante 10 mm au-dessus du sinus de Valsalva.

Figure 30 : Mesures échographiques du diamètre de l'aorte ascendante en coupe parasternale grand axe [54].

Tableau XVI : Recommandations pour la surveillance cardio-vasculaire des patientes avec un syndrome de Turner [7,56].

<p>Lors du diagnostic</p>	<p><u>Évaluation par un cardiologue spécialisé dans les cardiopathies congénitales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Examen clinique avec PA aux 4 membres et pouls périphériques. • ECG (mesure du QT). • Échocardiographie : recherche de malformations cardiaques, de bicuspidie, de dilatation aortique, de coarctation... • IRM pour les adolescentes et les adultes si l'échocardiographie est insuffisante.
<p>Surveillance</p>	<p><u>Pour les patientes sans cardiopathie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prise de PA annuelle complétée par une MAPA (Mesure ambulatoire de la pression artérielle) en cas de chiffres limites ou élevés répétés. • Contrôle des facteurs de risque (surpoids, diabète, dyslipidémie, tabac, etc.). • Échocardiographie ± IRM : tous les 5 ans, lors de la transition adulte, avant tout projet de grossesse et 1 fois par an si HTA. <p><u>Pour les patientes avec cardiopathie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance clinique et échocardiographique annuelle. IRM selon l'avis cardiologique. • Prévention du risque oslérien : ordonnance et carte à remettre à la patiente.
<p>Dans le cas d'une grossesse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan échocardiographique et IRM préalable. • Échocardiographie à la fin du 1er et 2e trimestre puis mensuelle et dans le 1er mois du postpartum.

b) Les pathologies rénales :

Dans le syndrome de Turner, les malformations du système urinaire sont retrouvées chez 30% à 40% des turnériennes [47], ceci comprend entre autre les anomalies du système collecteur (20% des cas), le rein en fer à cheval (29% des cas) et les anomalies de rotation ou autres anomalies positionnelles (5% des cas) [2,72]. Pourtant la fonction rénale est habituellement

normale et la complication la plus commune de ces malformations est l'infection urinaire. [73,74].

L'échographie rénale et celle des voies urinaires reste le meilleur moyen pour détecter ces malformations morphologiques, parfois silencieuses. En ce qui concerne les anomalies rénales fonctionnelles, il est préférable d'utiliser la scintigraphie rénale [73].

Par conséquent, toutes les patientes avec un ST doivent bénéficier d'une étude de la fonction rénale, d'une échographie rénale et des voies urinaires, ainsi que d'une scintigraphie rénale en cas de présence d'une insuffisance rénale [56] (**Tableau XVII**).

Tableau XVII : Propositions pratiques pour la recherche des pathologies rénales [56].

Les pathologies rénales	<ul style="list-style-type: none">• Recherche échographique de malformations rénales ou des voies excrétrices lors de la première consultation et à l'âge adulte en l'absence d'information préalable.• Évaluation de la fonction rénale (créatininémie) en cas de malformation rénale ou d'hypertension artérielle, avec surveillance ultérieure fixée par le spécialiste.• Prise en charge et suivi adaptés en cas d'anomalie et prévention du risque d'infections urinaires dans certains cas.• En l'absence d'anomalies préalables, un suivi échographique est inutile sauf en cas d'hypertension ou d'infections urinaires à répétition.
--------------------------------	--

c) Les pathologies endocriniennes :

c.1. Complications métaboliques :

Le syndrome de Turner est associé à une pléthore de pathologies et complications métaboliques, on note principalement le syndrome métabolique, l'intolérance au glucose, le diabète de type 2, la dyslipidémie, l'obésité, la cytolyse hépatique...etc. Certaines de ces pathologies sont des facteurs de risque cardio-vasculaires et elles exposent les turnériennes à une augmentation du risque de mortalité [75].

Le syndrome métabolique est fréquemment retrouvé chez les turnériennes, il serait induit par la composition corporelle altérée que présente ces patientes. En effet, leur taille finale est en moyenne inférieure de 20 cm en comparaison avec les femmes 46,XX et leurs mesures anthropométriques sont très particulières [47,75]. Cela est provoqué par un retard de croissance impactant principalement l'axe longitudinal contrairement aux mesures horizontales, ces dernières sont proches de celles des femmes « normales ». Autrement dit, la taille (debout et en position assise) et la longueur brachiale des patientes sont réduites de -3DS à -4DS par rapport à la population de référence ; tandis que la taille des mains, des pieds, le périmètre crânien et le périmètre biacromial ainsi que le diamètre bicrétal sont beaucoup plus proches de la moyenne [47]. En outre, ce syndrome métabolique peut être détecté dès l'enfance chez les turnériennes et il est lié à l'hypogonadisme. De plus, il prédispose à l'athérosclérose et il augmente le risque de développer des pathologies cardio-vasculaires, principalement les cardiopathies ischémiques avec un risque 7 fois plus important que celui de la population générale [47]. Dans le cadre de la prévention de la maladie athéromateuse et de ses complications, il faut prévenir et traiter les facteurs de risque de l'athérosclérose retrouvés fréquemment dans le ST tels que le syndrome métabolique, la déficience en œstrogènes, l'état d'hypercoagulabilité, l'insulinorésistance accrue et l'hypertension artérielle [56].

En ce qui concerne l'intolérance au glucose chez les turnériennes d'âge adulte, sa fréquence est de 25 à 78% et elle s'installe dès l'enfance [47]. Cette anomalie est plus fréquente chez les femmes souffrant d'un ST en comparaison avec celle de la population générale. L'origine de l'intolérance au glucose des turnériennes est encore sujet à débat. Malgré que certaines études ont détecté une insulinorésistance chez les enfants turnériennes, d'autres études portant sur les turnériennes adultes suspectent que la cause primaire est une dysfonction des cellules β pancréatiques [76]. En outre, le diabète de type 2 est deux à quatre fois plus fréquent dans le syndrome de Turner en comparaison avec la population générale et il se développe chez les turnériennes dès un âge précoce [76]. Pour ces raisons, il est nécessaire de

surveiller la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée (HbA1c) à partir de l'âge de 10 ans. De plus, la réalisation d'un test sanguin d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est souhaitable s'il existe une élévation modérée de la glycémie à jeun ou de l'HbA1c, ou si présence de facteurs de risque du diabète comme l'obésité ou les antécédents familiaux de diabète [7,54].

Par ailleurs, les dyslipidémies sont prépondérantes chez les turnériennes. En effet, les lipoprotéines de basse densité (ou LDL pour low density lipoprotein en anglais) et les triglycérides sont augmentés dans le ST par rapport aux patientes du même âge, avec le même poids et présentant une insuffisance ovarienne précoce sans anomalies chromosomiques constitutionnelles [75].

Quant à l'obésité, elle est tout autant fréquente dans le ST et son risque de survenue augmente avec l'âge des patientes [75]. On note que la présence d'une surcharge pondérale pendant l'enfance ou l'adolescence prédit l'apparition d'autres pathologies telles que l'HTA, l'intolérance au glucose et l'hypertriglycéridémie [76]. La surcharge pondérale doit être prévenue par des mesures hygiéno-diététiques précoces car le risque est augmenté, avec une répartition plus souvent abdominale [7,54].

c.2. Les pathologies auto-immunes :

Le risque d'auto-immunité est multiplié par deux dans le syndrome de Turner par rapport à la population générale féminine et par quatre par rapport à celle masculine. Sa prévalence dans le ST est de 57% et elle augmente avec l'âge [77]. On retrouve principalement dans le ST, les thyroïdites, le diabète de type 1, la maladie cœliaque, le vitiligo, l'alopecie areata, la maladie de Crohn, le psoriasis, la colite ulcéreuse, le purpura thrombopénique idiopathique, l'arthrite rhumatoïde juvénile et l'hépatite auto-immune [77,78]. La physiopathologie de ces nombreuses maladies est complexe et elle dépend de plusieurs facteurs [78].

La prévalence des thyroïdites auto-immunes est de 30 à 40 % chez les turnériennes et elle augmente avec l'âge [79]. Par ailleurs, l'hypothyroïdie est la pathologie auto-immune la plus

fréquente dans le ST. Elle est souvent minime, infra clinique et elle touche 25 à 30% des femmes adultes porteuses du syndrome de Turner [79]. Elle est rare avant l'âge de 4 ans mais son incidence augmente à partir de l'âge de 10 ans et atteint un pic durant la 3^{ème} décennie [79]. Il est à noter que l'isochromosome du bras long de l'X (Xq) est associé à un plus grand nombre de thyroïdite auto-immune et tout particulièrement d'hypothyroïdie dont le risque est multiplié par dix pour cette anomalie chromosomique [47,80]. Par conséquent, les patientes porteuses d'un isochromosome Xq devraient bénéficier d'un suivi poussé concernant toutes les pathologies auto-immunes et principalement l'hypothyroïdie. Toutefois, l'hypothyroïdie est souvent asymptomatique chez les turnériennes, par conséquent le dosage des anticorps thyroïdiens et celui des hormones thyroïdiennes nécessite une certaine régularité. Ainsi, la fonction thyroïdienne de toutes les turnériennes sera régulièrement surveillée par un dosage de TSH plasmatique et \pm T4 ainsi qu'une recherche d'anticorps anti-TPO dès l'âge de 4 ans, associé à une surveillance tous les ans en cas d'anticorps retrouvé négatif (**Tableau XVIII**) [56]. En outre, l'hyperthyroïdie est plus rare dans le syndrome de Turner [80,81].

Quant au diabète de type 1, sa fréquence est également augmentée dans le ST et son risque de survenue chez les turnériennes est multiplié par 11 [82,83]. De même, il est dû à une sécrétion d'insuline inadaptée chez les turnériennes. Par ailleurs, une altération de la tolérance au glucose est retrouvée chez un tiers des patientes turnériennes [82,83].

En ce qui concerne la maladie cœliaque, son risque est multiplié par 2 chez les turnériennes dès la naissance jusqu'à l'âge de 5 ans, puis il évolue pour arriver à 5 après l'âge de 10 ans [84]. L'existence, dans près d'un quart des cas de formes asymptomatiques de la maladie cœliaque, impose de pratiquer un dépistage systématique chez les turnériennes et cela par le dosage des anticorps antitransglutaminase (IgA) dès l'âge de 2 ans, avec un contrôle tous les 2 ans en l'absence de signes évocateurs. Si le dosage des IgA est positif, une fibroscopie avec une biopsie duodénale sera réalisée pour confirmer le diagnostic (**Tableau XVIII**) [56].

Par ailleurs, les maladies inflammatoires digestives, telles que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont également plus fréquentes dans le syndrome de Turner avec un risque multiplié par deux [47].

Tableau XVIII : Propositions pratiques pour la recherche et le suivi des pathologies auto-immunes [56].

Pathologie auto-immune	
Thyroïdite	<ul style="list-style-type: none">• Après 4 ans : dosage une fois par an des anticorps anti-TPO et T4, TSH.• Si traitement d'une hypo ou hyperthyroïdie : TSH, T4 une fois chaque 3 à 12 mois
Intolérance au glucose et diabète	<ul style="list-style-type: none">• Après 10 ans : glycémie à jeun et HbA1c une fois par an.• HGPO si glycémie et/ou HbA1c augmentées, ou si traitement par GH.• Si diabète : HbA1c chaque 3 mois
Maladie cœliaque	<ul style="list-style-type: none">• Après 2 ans : anticorps antitransglutaminase et antiendomysium chaque 2 ans même en absence de signes cliniques.• Fibroscopie avec biopsie en cas d'Ac positifs

d) Les anomalies oto-rhino-laryngologiques (ORL) :

Chez les patientes turnériennes, les atteintes otologiques sont beaucoup plus fréquentes que chez la population générale [85]. En effet, le syndrome de Turner favorise la survenue de troubles auditifs, ce qui affecte grandement la qualité de vie des turnériennes. Par ailleurs, la perte auditive peut être uni ou bilatérale et elle est dans la majorité des cas légère. Néanmoins, environ 20% des patientes ont une perte auditive modérée ou sévère [85]. Il est à noter que la prévalence de cette pathologie augmente avec l'âge, elle est estimée à 10% à l'âge de 10 ans, de 30% à 20 ans et de 50% à 40 ans [86].

En outre, les turnériennes souffrent souvent d'otites moyennes aiguës (OMA) à répétition principalement entre l'âge de 1 à 6 ans, avec un pic à 3 ans [85]. Elles sont exacerbées par les

malformations de la région cervicale ainsi que celles de l'oreille externe et moyenne retrouvées dans le ST comme par exemple l'hypoplasie du palais mou et des trompes d'Eustache et leurs dysfonctions, ainsi que le cou court [87]. On note également dans le syndrome de Turner une survenue plus fréquente de cholestéatome que dans la population générale [85].

Devant cette fréquence importante des atteintes ORL, une consultation spécialisée en ORL est nécessaire. Sa régularité dépendra de l'avis du spécialiste, mais en cas d'absence de facteurs de risque, une consultation est préconisée tous les 5 ans [54].

Par conséquent, il est recommandé d'évoquer le syndrome de Turner chez toute patiente de petite taille présentant des OMA à répétition, des oreilles décollées associées à des malformations du pavillon de l'oreille ou une surdité (de transmission ou mixte) [85].

e) **Cancer** :

Dans le syndrome de Turner, le risque global de survenue d'un cancer n'est pas augmenté. En effet, le cancer du sein est moins observé chez les turnériennes que chez les patientes avec un caryotype normal (46,XX). Néanmoins, certains cancers sont plus fréquents chez les patientes atteintes d'un syndrome de Turner, comme par exemple le mélanome, les tumeurs du système nerveux central et les tumeurs germinales [47].

Le gonadoblastome est la tumeur germinale la fréquente dans le ST. C'est une tumeur bénigne à haut potentiel malin et il peut se différencier en un dysgerminome invasif dans 60% des cas ou en autres tumeurs germinales malignes dans d'autres cas telles que le carcinome embryonnaire, le tératome immature, la tumeur du sac vitellin et le choriocarcinome [80]. Dans le syndrome de Turner, le risque de développer un gonadoblastome est de 10% à 30% chez les turnériennes porteuses de matériel du chromosome Y [47]. En effet, les turnériennes avec un caryotype en monosomie X homogène ou un marqueur chromosomique peuvent avoir une mosaïque incluant du matériel Y non détecté par étude cytogénétique de routine. Par conséquent, il est nécessaire de réaliser chez ces patientes une étude supplémentaire par des

techniques moléculaires (Hybridation in situ en fluorescence (FISH), réaction en chaîne par polymérase (PCR)). Toutefois, selon les données récentes, la technique préconisée pour détecter un possible mosaïcisme porteur de matériel Y demeure la PCR à la recherche du gène *SRY* (**Voir chapitre 4.3.c.**).

Il est à noter que les turnériennes porteuses de matériel Y peuvent développer un gonadoblastome un âge précoce et cela même entre l'âge de 2 ans à 16 ans [89]. Néanmoins, la présence d'une mosaïque cachée porteuse de matériel Y ne signifie pas toujours que ces patientes peuvent développer dans le futur un gonadoblastome [88,89]. Cependant, l'approche la plus prudente pour prévenir ce risque tumoral implique la réalisation d'une gonadectomie prophylactique [56]. Dans le cas où la patiente ou/et les parents refusent la gonadectomie, une surveillance morphologique régulière par imagerie (échographie, IRM) est nécessaire [56].

3.6 Le développement psychomoteur :

Dans le syndrome de Turner le développement psychomoteur est globalement normal. Cependant on retrouve des capacités de perceptions visuelles et spatiales altérées dès l'enfance qui persiste à l'âge adulte et ce quel que soit le niveau socio-économique [90]. Les patientes turnériennes développent souvent des troubles de l'attention, de planification, d'organisation et de mémorisation, ainsi qu'une lenteur d'exécution et de traitement de l'information. Ces particularités s'intègrent dans un tableau de trouble de l'attention et d'hyperactivité décrit chez près de 25% des turnériennes [91]. Néanmoins, les patientes porteuses d'un ST n'ont pas de trouble du langage et leur quotient intellectuel verbal se rapproche de celui de la population générale [90].

En général, toutes les patientes turnériennes ont un bon développement psychomoteur sauf dans le cas des patientes porteuses d'un chromosome X en anneau [92]. En effet, cette anomalie confère un risque de retard mental vrai dans environ un tiers des cas [92]. La perte du centre d'inactivation de l'X est responsable de ce retard. Par conséquent, l'intelligence est normale en cas de chromosome X en anneau non dépourvu du centre d'inactivation de l'X [93].

Par ailleurs, les patientes turnériennes développent plus de troubles anxieux et dépressifs que la population générale. Pourtant, il demeure difficile de faire la part entre les troubles psychiatriques réels et l'impact des difficultés sociales auxquelles font face les turnériennes. La faible estime de soi que ces patientes présentent fréquemment, est la conséquence de leurs atteintes auditives, leur état de santé globale et la survenue tardive de la puberté [94]. Cela démontre l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire incluant un suivi psychologique, voir psychiatrique ainsi que d'autres formes d'aide personnalisée [7].

3.7 Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel du syndrome de Turner est discuté selon la présence ou l'absence d'un syndrome dysmorphique. Dans le cas où le syndrome dysmorphique est absent, les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont les autres étiologies du retard de croissance et du retard pubertaire hypergonadotrophique [95,96]. Toutefois si le syndrome dysmorphique est présent, les diagnostics différentiels sont principalement :

• Le syndrome de Noonan :

Le syndrome de Noonan est une pathologie génétique transmissible en mode autosomique dominant. Ce syndrome est similaire au syndrome de Turner et il devient dans certain cas difficile de les distinguer. En effet, le syndrome de Noonan et celui de Turner ont plusieurs signes cliniques en commun, principalement le pterygium colli (**Figure 31**), la petite taille, les malformations cardiaques et rénales. Toutefois, on ne retrouve aucune anomalie chromosomique dans le syndrome de Noonan contrairement au syndrome de Turner. Par conséquent, le caryotype est retrouvé normal (46,XX ou 46,XY) dans le syndrome de Noonan, ainsi cette pathologie peut atteindre les patients de sexe féminin et ceux de sexe masculin. En outre, la confirmation du diagnostic du syndrome de Noonan peut être réalisée par la mise en évidence de la mutation du gène *PTPN11* (responsable dans 50% des cas du syndrome de Noonan) ou d'autres gènes tels que *BRAF, KRAS, MAP2K1, MRAS, NRAS, RAF1, RASA2, RIT1, RRAS2, SOS1, SOS2* [97].



Figure 31 : Pterygium colli chez un patient atteint par le syndrome de Noonan [97].

• **Le syndrome de Kabuki :**

Le syndrome est généralement sporadique, mais il peut aussi être transmis sur le mode autosomique dominant. On retrouve dans le syndrome de Kabuki plusieurs symptômes similaires à ceux du ST comme le retard de croissance qui démarre dès la vie intra utérine, la dysmorphie faciale, et certaines malformations cardiaques, rénales, oculaires et squelettiques. Contrairement au syndrome de Turner, le caryotype est retrouvé normal chez les patients souffrant d'un syndrome de Kabuki et il peut atteindre les individus de sexe féminin et masculin. Par ailleurs, le diagnostic de ce syndrome repose principalement sur une étude clinique approfondie à la recherche de cinq critères essentiels : une dysmorphie crânio-faciale, un retard de croissance post-natal, des anomalies squelettiques, une persistance des coussins palmaires de type fœtal et un déficit intellectuel. Une analyse génétique moléculaire vient finalement confirmer le diagnostic. En outre, la mutation du gène *KMT2D* localisé sur le chromosome 12 est principalement responsable du syndrome de Kabuki. Toutefois, des mutations du gène *KDM6A* localisé sur le chromosome X sont également décrites [98].

4. Les aspects cytogénétiques du syndrome de Turner :

Le syndrome de Turner regroupe un ensemble très polymorphe de formules chromosomiques secondaires à des anomalies de nombre ou de structure du chromosome X.

En ce qui concerne les anomalies de nombre, elles sont beaucoup plus retrouvées que celles de structure avec comme chef de file la monosomie X homogène, suivie par la monosomie X en mosaïque [47].

Quant aux anomalies de structure, elles incluent l'isochromosome du bras court (Xp) ou du bras long (Xq) du chromosome X, les délétions partielles du bras court ou du bras long du chromosome X, les marqueurs chromosomiques et les chromosomes X en anneau. Par ailleurs, il existe beaucoup plus rarement d'autres formules liées à des réarrangements plus complexes du chromosomes X combinant délétions, duplications, inversions, anneaux et translocations [47,99].

4.1 Les anomalies chromosomiques dans le syndrome de Turner :

a) Les anomalies de nombre :

Par définition, les anomalies de nombre affectent le nombre de chromosomes et non leur structure, cette dernière demeure normale. Elles sont liées à des anomalies de la ségrégation des chromosomes lors de la mitose ou de la méiose [100].

Dans le syndrome de Turner, les anomalies de nombre sont de loin les anomalies chromosomiques les plus fréquemment retrouvées. On note deux types d'anomalie de nombre : la monosomie X homogène (45,X) et la monosomie X en mosaïque (mos45,X/46,XX ou mos45,X/47,XXX/46,XX ou mos45,X/47,XXX) [101].

a.1. Monosomie X homogène :

La monosomie X homogène, nommée également haplo X ou caryotype 45,X homogène, est une anomalie de nombre où toutes les cellules examinées ne comportent que 45 chromosomes, dont 22 paires autosomiques et un seul chromosome X. C'est la seule monosomie viable, étant donné que les monosomies autosomiques et les monosomies Y sont létales. Néanmoins, il est estimé que 99 % des fœtus 45,X à l'état homogène ne survivent pas à terme et ils décèdent avant le palier des 28 semaines de grossesse [102].

Le caryotype 45,X à l'état homogène représente la formule cytogénétique classique du syndrome de Turner pur. Elle résulte de la perte accidentelle d'un chromosome X ou d'un chromosome Y, par la non disjonction des gonosomes à la méiose (**Figure 32**) [100]. Il convient de noter que le chromosome sexuel manquant est dans 75 % des cas d'origine paternelle. Ceci suggère que l'anomalie est généralement une erreur paternelle méiotique ou mitotique post-fécondation. C'est pour cette raison que l'on ne semble pas trouver de corrélation entre l'âge maternel avancé et l'incidence du ST [102].

Par ailleurs, cette anomalie chromosomique est à l'origine de la forme clinique la plus complète et la plus sévère du syndrome de Turner. Elle inclut un large éventail de phénotypes allant d'une petite taille isolée, aux multiples caractéristiques dysmorphiques ainsi qu'aux malformations congénitales et une prédisposition à développer certaines pathologies [47,48,65,103]. Par conséquent, les patientes porteuses de cette anomalie chromosomique développent généralement le phénotype turnérien le plus sévère. Plus encore, la monosomie X homogène est plus fréquemment détectée en anténatal par une échographie (révélant de multiples malformations), en comparaison avec les autres formules chromosomiques dans le ST [1,7,103].

La monosomie X homogène est retrouvée chez près de 40 à 50% des turnériennes [47]. Elle est ainsi l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans le ST. Cependant, au fil des années sa fréquence aurait tendance à diminuer légèrement au profit des caryotypes présentant un

mosaïcisme. Ce phénomène serait expliqué par le perfectionnement des méthodes de cytogénétique, et cela principalement grâce à l'analyse de 50 mitoses au minimum ce qui permet d'éliminer à 99% une mosaïque de 10%, ainsi que l'emploi de technique de cytogénétique moléculaire [104,105]. Ce progrès pourrait être à l'origine de la découverte d'un nombre plus important de mosaïques dites « cachées ». Quoiqu'il en soit, le caryotype 45,X à l'état homogène demeure l'anomalie chromosomique la plus prépondérante dans le ST [104].

En outre, il sera proposé aux patientes ayant une monosomie X homogène de faire une recherche du gène *SRY* par PCR, afin de détecter un éventuel mosaïcisme caché porteur d'un chromosome Y. Dans le cas où la PCR détecte la présence du gène *SRY*, une gonadectomie préventive est préconisée en vue du risque de ces patientes de développer un gonadoblastome [106,107].

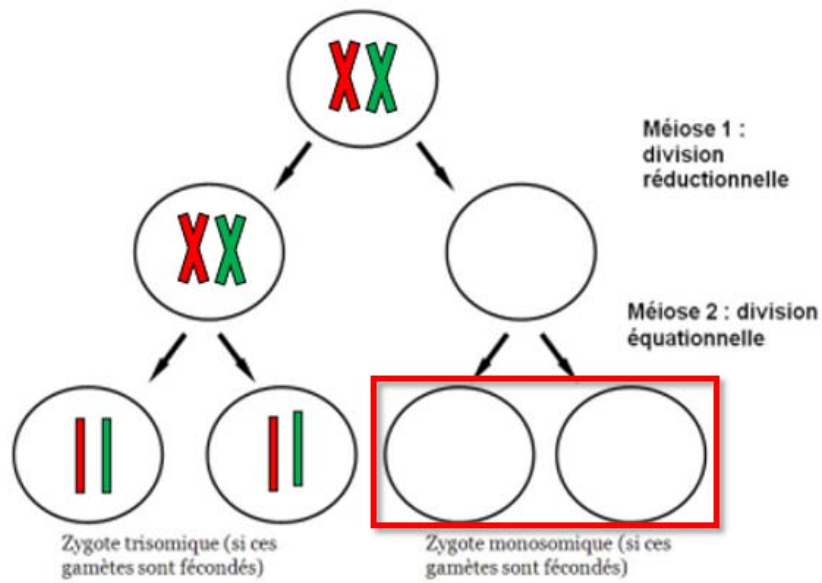


Figure (a) : Non disjonction en méiose 1.

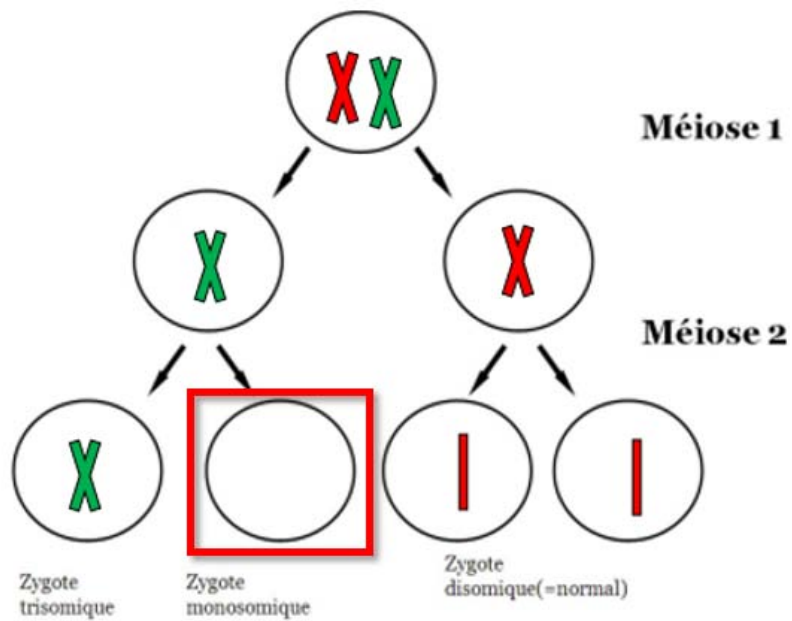


Figure (b) : Non disjonction en méiose 2.

Figure 32 : Schéma illustrant une non disjonction méiotique [100].

a.2. Monosomie X en mosaïque :

La coexistence de populations cellulaires clonales contenant au minimum deux génotypes distincts définit le mosaïcisme génétique. Les anomalies de nombre en mosaïque sont particulièrement fréquentes pour les chromosomes sexuels. Elles résultent d'une non-disjonction postzygotique accidentelle (**Figure 33**) [100].

Dans le syndrome de Turner, les monosomies X en mosaïque représentent l'une des anomalies chromosomiques les plus retrouvées après la monosomie X à l'état homogène. Sa fréquence dans le ST est de 15% à 20% [47]. Elles sont le résultat d'une perte d'un gonosome lors des premières mitoses post-zygotiques [101].

Dans le cas d'une monosomie X en mosaïque, les formules chromosomiques retrouvées comportent une population 45,X associée à une ou deux autres populations différentes : 46,XX ou 47,XXX. Plusieurs combinaisons sont possibles (mos45,X/46,XX ou mos45,X/47,XXX/46,XX ou mos45,X/47,XXX) mais la formule mos45,X/46,XX est de loin la plus fréquente (**Figure 34**) [56]. Il est essentiel de préciser que le phénotype clinique des patientes porteuses de la formule mos45,X/46,XX dépend principalement des proportions respectives des deux clones [108].

Toutefois, la fréquence réelle du mosaïcisme est encore controversée, puisqu'elle est dépendante de plusieurs facteurs. En effet, le mosaïcisme est difficile à détecter et tout particulièrement en cas de faible taux de clone monosomique X [7]. L'augmentation de la fréquence des formules avec une mosaïque au fil des années démontre l'impact du progrès que le monde de la cytogénétique a connu, principalement en ce qui concerne le nombre recommandé de métaphases analysées. En effet, ce nombre est passé actuellement à un minimum de 50 métaphases [105].

Par ailleurs, une constitution chromosomique distincte a été observée dans différents tissus d'un même individu, mettant ainsi en évidence la possibilité que des anomalies chromosomiques ou la présence d'un second chromosome sexuel puissent être absentes dans le sang mais présentes dans d'autres tissus [7, 107]. Par conséquent, une mosaïque peut ne pas être découverte dans le sang périphérique, mais elle peut être significative dans des échantillons de tissus d'origine embryonnaire différente, par exemple la muqueuse buccale [7].

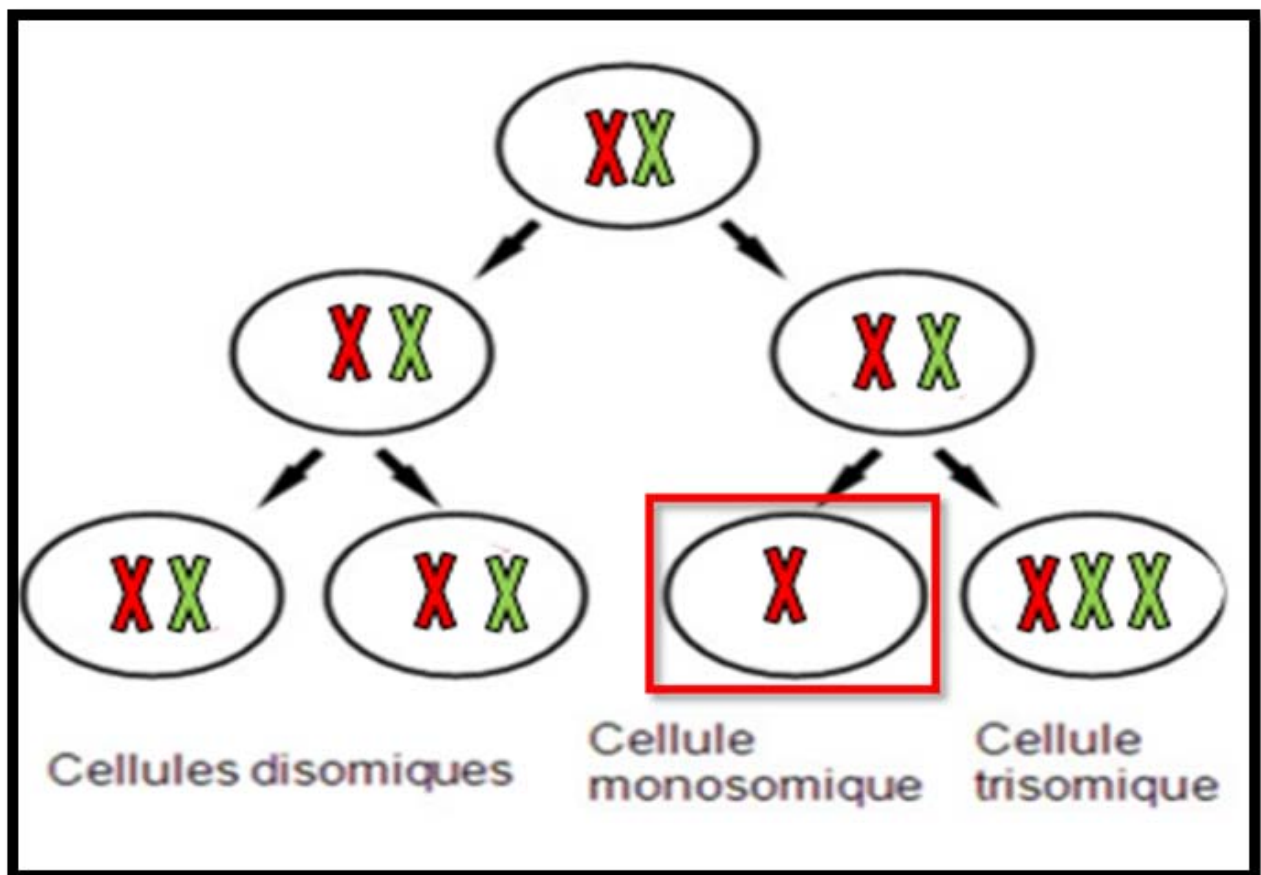


Figure 33 : Schéma illustrant une non disjonction postzygotique [100].

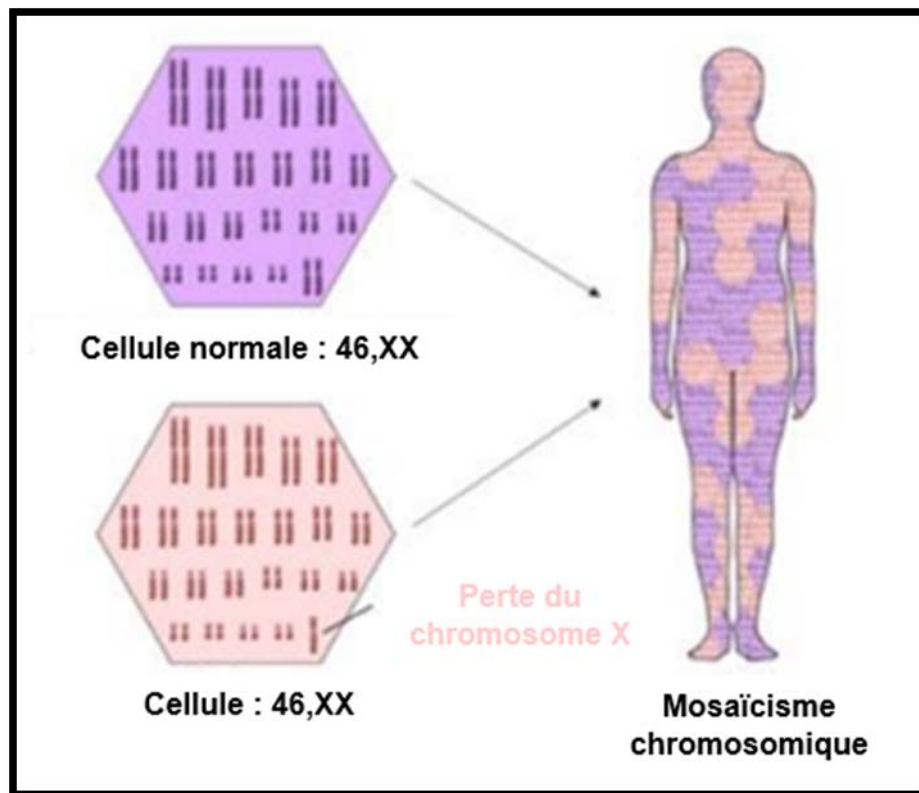


Figure 34 : Représentation du mosaïcisme tissulaire dans le syndrome de Turner, *d'après US National Library of Médecine.*

b) Les anomalies de structure :

Le syndrome de Turner peut être secondaire à des anomalies structurales du chromosome X. Néanmoins, ces anomalies sont moins fréquentes que les anomalies de nombre dans le syndrome de Turner [7,47]. En outre, elles sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux. Certaines de ces anomalies surviennent de novo et d'autres sont la conséquence d'un remaniement parental équilibré et dans ce cas elles confèrent un risque d'être transmissible dans la même famille [100].

L'anomalie de structure la plus fréquente dans le syndrome de Turner est l'isochromosome du bras long de l'X [109]. D'autres anomalies de structure sont aussi retrouvées dans le ST telles que les délétions du bras court ou du bras long du chromosome X, les isochromosomes du bras

court du chromosome X, les chromosomes X en anneau, les marqueurs chromosomiques ainsi que les réarrangements ou les translocations plus complexes impliquant le chromosome X [109].

b.1. L'isochromosome du chromosome X :

L'isochromosome de l'X est un chromosome anomal métacentrique formé de deux bras longs ou deux bras courts du chromosome X avec perte de l'autre bras. Il peut être soit monocentrique ou dicentrique selon le mécanisme de formation (**Figure 35**) [101].

L'isochromosome du bras long du chromosome X est l'anomalie de structure la plus fréquente dans le syndrome de Turner. En effet, 5 à 10 % des turnériennes sont porteuses d'un isochromosome du bras long du chromosome X [47]. Quant à l'isochromosome du bras court du chromosome X, il est beaucoup plus rare dans le ST [99,110].

Cette anomalie de structure peut être retrouvée à l'état homogène (46,X,i(Xq) pour le bras long de l'X ou 46,X,i(Xp) pour le bras court de l'X) ou en mosaïque (le plus souvent mos45,X/46,X,i(Xq)) [56].

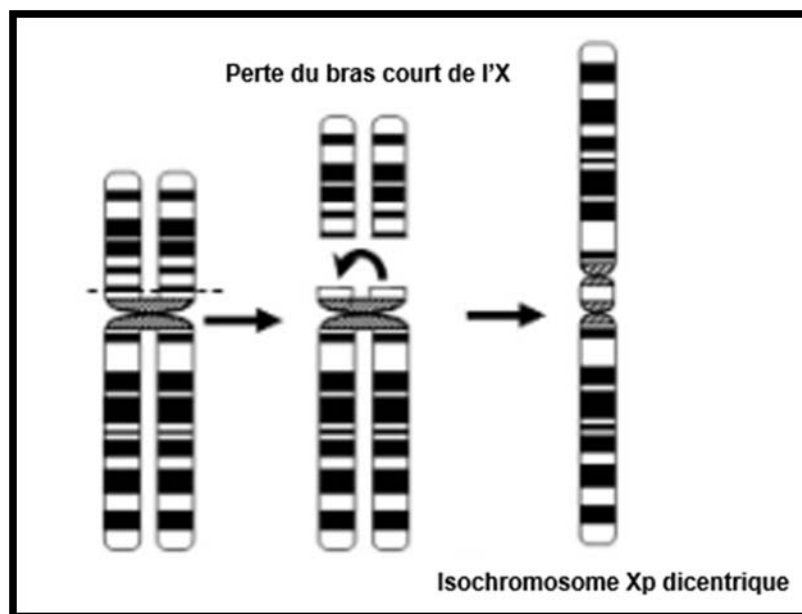


Figure 35 : Mécanisme de survenue d'un isochromosome Xp [101].

b.2. La délétion du chromosome X :

Les délétions résultent d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (délétion terminale) (**Figure 36**) ou de deux cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment intercalaire (délétion intercalaire) [101]. Ces anomalies surviennent le plus souvent de novo. Par ailleurs, une minorité résulte de la malségrégation d'un remaniement parental équilibré [101].

Dans le syndrome de Turner, la délétion d'un bras du chromosome X est une anomalie chromosomique rare [47,56]. Elle correspond à la perte d'une partie plus ou moins importante du chromosome X et elle peut intéresser aussi bien le bras court que le bras long du chromosome X, notée respectivement del(Xp) et del(Xq). Elle peut être retrouvée à l'état homogène (46,X,del(Xp) ou 46,X,del(Xq)) ou en mosaïque (mos45,X/46,X,del(Xp) ou mos45,X/46,X,del(Xq)).

Par ailleurs, Les délétions partielles du bras court du chromosome X dans le syndrome de Turner surviennent essentiellement au niveau de deux points de cassure : Xp11 et Xp21, bien que certaines sont plus distales. En revanche, pour les délétions du bras long de nombreux points de cassure sont connus [99,107].

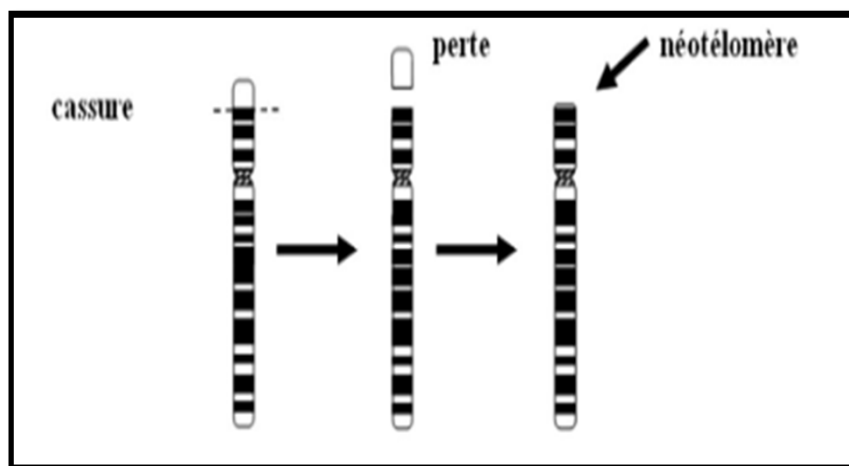


Figure 36 : Mécanisme de survenue d'une délétion terminale [101].

b.3. Le chromosome X en anneau :

L'anneau est une anomalie de structure noté « r » ou « ring » (ring = anneau). Cette anomalie résulte d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie d'un recollement avec perte des segments distaux (**Figure 37**) [101].

Un chromosome X en anneau est un chromosome X ayant subi une amputation de ses deux parties distales suivie d'une fusion de l'extrémité cassée du bras court avec l'extrémité cassée du bras long formant un anneau. Cette anomalie chromosomique est d'une longueur (contenu génomique) variable et elle peut contenir, ou pas, le gène *XIST* [111]. Par ailleurs, l'anneau de l'X est considéré comme étant une anomalie chromosomique rare dans le ST [47].

On parle de chromosome X en anneau chez les patientes ayant la formule chromosomique suivante : $mos45,X/46,X,r(X)$ ou $46,X,r(X)$. Néanmoins, l'anneau de l'X dans sa forme homogène est exceptionnel dans le syndrome de Turner. En effet, dans la littérature toutes les turnériennes avec un anneau de l'X ont une formule chromosomique en mosaïque [99].

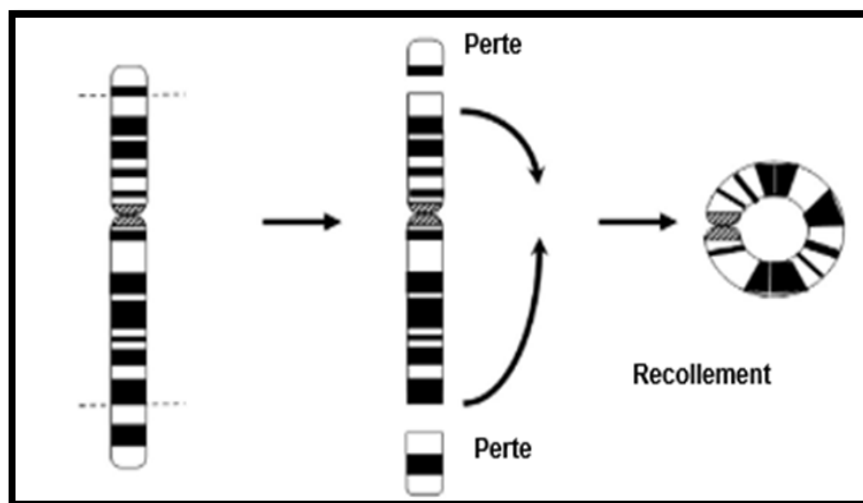


Figure 37 : Mécanisme de survenue d'un chromosome X en anneau [101].

b.4. Le marqueur chromosomique :

Les marqueurs chromosomiques (mar) sont des petits chromosomes non identifiés. La découverte de ce type d'anomalie de structure pose le problème d'identification de leur

contenu génétique et de leur pronostic. En effet, si ce petit chromosome est constitué d'euchromatine, il peut avoir de graves conséquences phénotypiques [112]

Les marqueurs chromosomiques dans le ST sont une entité connue depuis longtemps et ils sont relativement rares avec une centaine de cas rapportés dans la littérature. Par ailleurs, dans le syndrome de Turner, les marqueurs chromosomiques sont généralement de petite taille et ils ne peuvent pas être identifiés uniquement par la cytogénétique conventionnelle sans ambiguïté [113]. Ainsi, chez les turnériennes porteuses de marqueurs chromosomiques, une étude supplémentaire doit être réalisée et cela par une caractérisation utilisant une technique de cytogénétique moléculaire ou/et de biologie moléculaire [113]. Toutefois, la technique recommandée est la recherche du gène *SRY* par PCR ; afin de s'assurer si ce marqueur est un dérivé du chromosome Y. Si, la PCR révèle la présence du gène *SRY*, une gonadectomie préventive est préconisée étant donné le risque de développer un gonadoblastome en cas de présence de matériel chromosomique dérivant du chromosome Y [7,105,113]. Malheureusement, la caractérisation par cytogénétique moléculaire ou/et par biologie moléculaire n'est réalisée que chez certaines patientes [113].

4.2 Corrélation entre le phénotype et la formule chromosomique :

La pathogénie du syndrome de Turner est complexe et difficile à élucider [114]. Par ailleurs, la grande variabilité des caractéristiques phénotypiques indique non seulement que plusieurs gènes localisés sur le chromosome X sont responsables du phénotype turnérien, mais aussi que l'hétérogénéité des formules chromosomiques dans le ST influence l'expression clinique du phénotype [47,48]. Ainsi, l'étude des corrélations entre le phénotype et l'anomalie chromosomique dans le syndrome de Turner permettrait de faciliter la prise en charge des turnériennes et cela par un suivi personnalisé selon les anomalies chromosomiques retrouvées chez chaque patiente (**Tableau XIX**). Cela serait d'une grande aide, principalement pour les patientes avec des difficultés d'accès au soin et dans les pays en voie de développement où un suivi complet de l'âge pédiatrique à l'âge adulte est difficile.

Le phénotype est globalement plus sévère en présence d'une **monosomie X homogène**. Ces patientes ont généralement une taille inférieure à 155 cm et un impubérisme. Elles présentent beaucoup plus de malformations congénitales et elles développent plus de pathologies en comparaison avec les patientes porteuses d'autres caryotypes (principalement la monosomie X en mosaïque). Ces patientes ont besoin d'un suivi plus régulier et approfondi en raison de leur risque plus important de développer des pathologies, particulièrement cardiaques [1,47,103,115,117,118,120].

En ce qui concerne les patientes ayant une **monosomie X en mosaïque**, elles ont le plus souvent un phénotype léger. On retrouve chez ces patientes un retard statural moins marqué, une possibilité de puberté spontanée, ainsi qu'un moindre risque de présenter certaines pathologies (les pathologies auto-immunes, les pathologies rénales, les pathologies cardio-vasculaires, etc.) [1,47,103,115,117,118,120] Néanmoins, ces patientes sont celles qui souffrent le plus d'un retard diagnostique dans le ST. En effet, le phénotype clinique léger chez ces patientes les impactent négativement. Subséquemment, ces patientes sont la preuve même qu'une turnérienne n'est pas nécessairement impubère, de petite taille ou présentant une dysmorphie nette, bien au contraire. Devant l'effet négatif que le retard diagnostique a sur les turnériennes, il est nécessaire de déstigmatiser le syndrome de Turner, de briser les idées reçues et de demander un examen cytogénétique devant tout signe d'appel clinique.

L'isochromosome Xq est fréquemment associé aux pathologies auto-immunes et ORL, principalement l'hypothyroïdie et l'hypoacousie [47,117]. Les patientes porteuses de cette variante cytogénétique doivent bénéficier d'une exploration biologique plus régulière, principalement celle des hormones thyroïdiennes : TSH et T4 mais aussi des anticorps anti TPO.

Par ailleurs, le retard mental quoique rare dans le ST, est retrouvé principalement chez les patientes avec un **anneau de l'X** [99]. En effet, un **petit chromosome X en anneau** dépourvu du centre d'inactivation de l'X, entraîne un retard mental important.

Sur le plan gynécologique, l'insuffisance ovarienne prématurée est retrouvée à 90% en cas de **monosomie X homogène** contre 60% en cas de **monosomie X en mosaïque** [1]. De plus 40,6% des patientes avec une **monosomie X en mosaïque** développent une puberté spontanée contre 9% pour les **monosomies X homogène** [1]. En outre, les aménorrhées secondaires sont beaucoup plus tardives en cas de **monosomie X en mosaïque** en comparaison avec la **monosomie X homogène**. De plus, des cas de grossesses spontanées chez les turnériennes porteuses d'une **monosomie X en mosaïque** sont également retrouvés dans la littérature [120].

En ce qui concerne les pathologies cardio-vasculaires, la bicuspidie aortique est retrouvée en moyenne chez 9,5 à 22,2% **des monosomies X homogènes**, contre 6,9% à 9,7% des **monosomies X en mosaïque** [122]. Il a été également observé une dilatation aortique modérée ($\geq 20\text{mm/m}^2$) dans 43.5% des cas et une dilatation sévère ($\geq 25\text{mm/m}^2$) chez 8.7% des patientes avec une **monosomie X homogène** [122]. Le pronostic cardio-vasculaire est donc plus sombre dans les **monosomies X homogènes** en comparaison avec les **monosomies X en mosaïque**.

À propos des pathologies auto-immunes, la présence d'un **isochromosome Xq** multiplie le risque de survenue de pathologies auto-immunes par 10 et tout particulièrement l'hypothyroïdie. [6,8,1,121]. Quant aux anomalies ORL, elles sont beaucoup plus fréquentes chez les patientes porteuses d'une **monosomie X homogène** et d'un **isochromosome Xq** [117].

Les études réalisées s'accordent pour affirmer que les turnériennes avec une **monosomie X homogène** présentent des phénotypes globalement plus sévères que les turnériennes avec une **monosomie X en mosaïque** [1,47,115,117,118,120]. Ces résultats permettent de supposer une implication du pourcentage de cellules avec une monosomie (45,X) dans la sévérité et la fréquence des pathologies présentées. Si l'on analyse les résultats du caryotype sanguin dans la littérature, il existe une corrélation entre l'aménorrhée primaire, l'insuffisance ovarienne prématurée, la valeur de l'index aortique, l'hypoacousie ou la surdité et le nombre de cellules à 45,X. En effet, cette dernière accroît le risque des pathologies susmentionnées [103].

L'élucidation de corrélations entre le phénotype et la formule chromosomique, quoique laborieuse, pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patientes en prédisant l'évolution de la maladie et ses complications (être à risque ou pas de surdité sévère, de difficultés cognitives, de cardiopathie...).

Tableau XIX : Corrélation entre le phénotype et la formule chromosomique dans le syndrome de Turner.

Formule chromosomique	Phénotype	Référence
Monosomie X homogène	<ul style="list-style-type: none"> • Phénotype le plus sévère • Malformations rénales et cardiaques très fréquentes. • Taille moyenne plus faible. • Puberté spontanée moins fréquente. • Syndrome de Bonnevie-Ullrich plus fréquent. 	<p><i>Gravholt et al. 2019 [47].</i></p> <p><i>Fiot E et al. 2019 [103].</i></p> <p><i>Bernard et al. 2019 [115].</i></p>
Monosomie X en mosaïque	<ul style="list-style-type: none"> • Phénotype le moins sévère. • Moins de retard de croissance intra-utérin. • Taille moyenne plus élevée. • Puberté et ménarche spontanée plus fréquente. • Plus de grossesses spontanées. • Moins de syndrome métabolique. • Moins d'hypothyroïdie. • Moins d'hypoacousie. 	<p><i>Bernard et al. 2016 [116].</i></p> <p><i>Yesikaya et al. 2015 [117].</i></p> <p><i>Cameron-Pimblett A et al. 2014 [118].</i></p>
Isochromosome Xq	<ul style="list-style-type: none"> • Risque augmenté d'auto-immunité : en particulier de thyroïdite. • Maladie inflammatoire chronique de l'intestin plus fréquente. • Hypoacousie fréquentes. • Diabètes plus fréquents. 	<p><i>Schoemaker MJ et al. 2008 [119]</i></p> <p><i>Sybert et al. 2004 [1]</i></p> <p><i>Elsheikh et al. 2002 [120]</i></p>
Anneau de l'X	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies cognitives en cas de petit anneau de l'X dépourvu du centre d'inactivation de l'X. 	<p><i>Elsheikh et al. 2001 [121]</i></p>

4.3 Les moyens diagnostiques :

a) La cytogénétique conventionnelle post natale :

Le caryotype constitutionnel post natal est une méthode de cytogénétique conventionnelle, qui permet l'observation et la classification de l'ensemble des chromosomes d'une cellule au stade de la métaphase et de la prométaphase. Sa résolution est celle de la microscopie photonique et elle ne dépasse pas 5 Mb [101,123]. Il permet de mettre en évidence les anomalies de nombre ou de structure. Il est considéré à ce jour comme étant le gold standard pour confirmer le diagnostic du ST. Sa réalisation nécessite la signature d'un consentement éclairé par la patiente ou le tuteur légale [101,105,107].

Dans le syndrome de Turner, au moins 50 cellules doivent être étudiées en cytogénétique conventionnelle. En effet, le comptage de 50 cellules permet d'éliminer à 99% une mosaïque de 10% et donc de détecter des mosaïques à très faible taux [105].

b) La cytogénétique moléculaire :

La cytogénétique moléculaire est une discipline à la frontière de la cytogénétique et la génétique moléculaire. D'apparition relativement récente, elle a révolutionné l'approche traditionnelle de la cytogénétique. Deux des outils principaux de cytogénétique moléculaire sont l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) sur préparation chromosomique et l'hybridation génomique comparative sur micropuce (CGH-array). Ces techniques ont un pouvoir de résolution supérieur à celui du caryotype classique, de quelques milliers de paires de bases. Elles permettent une analyse fine de la structure des chromosomes [101,123].

La FISH est une des techniques de cytogénétique moléculaire les plus utilisées en pratique courante de la génétique médicale. Son utilisation est relativement facile et rapide, entre 2 à 3 jours [101]. Par ailleurs, elle peut être effectuée sur des chromosomes en métaphase ou sur des noyaux en interphase. Néanmoins, l'analyse FISH en interphase ne peut détecter qu'un sous-ensemble d'anomalies chromosomiques et sur un nombre limité de noyaux. Elle ne fournit pas un résultat complet et elle doit être complétée par une analyse cytogénétique en bandes

conventionnelles. De plus, la FISH révèle des remaniements chromosomiques uniquement en lien avec les sondes utilisées. Il s'agit d'une analyse partielle des chromosomes qui ne remplace pas le caryotype [105].

Dans le syndrome de Turner, la FISH est considérée comme étant un examen qui complète l'analyse du caryotype, principalement dans le cas de divergence entre les résultats du caryotype et l'indication clinique (par exemple : un caryotype de 46,XX chez une patiente avec un phénotype turnérien net). Elle peut également être utilisée à la recherche d'un second clone en cas de monosomie X homogène retrouvée sur le caryotype. Ainsi, la FISH avec les sondes des centromères de l'X et de l'Y doit être réalisée sur un minimum de 200 cellules en interphase, afin de détecter une possible mosaïque [105].

c) **La biologie moléculaire :**

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) représente la réaction la plus couramment utilisée dans les analyses moléculaires. Elle repose sur la synthèse répétée et exponentielle d'ADN à partir d'amorces artificielles. La réaction proprement dite consiste en 25 à 35 cycles qui se composent chacun de trois périodes : dénaturation, hybridation et extension [125].

Il est nécessaire chez certaines turnériennes d'utiliser la PCR, principalement pour la recherche de matériel Y. En effet, l'analyse cytogénétique de routine ne révèle pas toujours les lignées cellulaires incluant le matériel du chromosome Y. Par conséquent, dans le cadre du processus de diagnostic chez les turnériennes, une analyse supplémentaire peut être nécessaire pour détecter un mosaïcisme caché portant un dérivé du chromosome Y [85].

Chez les turnériennes, la présence de matériel du chromosome Y est associée à un risque de survenue de tumeurs gonadiques, principalement le gonadoblastome avec un risque d'environ 10 % [124]. Cela semble être la conséquence de la présence d'une région critique pour le développement du gonadoblastome à proximité du centromère du chromosome Y. En effet, le

gène *GBY* est associé au développement du gonadoblastome et il est situé dans la région péricentrométrique du chromosome Y [127].

Devant ce risque tumoral, il est indispensable chez les turnériennes à risque de faire une recherche du matériel Y. D'ailleurs, la fréquence de dérivé du chromosome Y au cours du syndrome de Turner est très variable d'une étude à l'autre, variant entre 0 à 61 % en fonction de la méthode utilisée [126]. Cependant, la PCR à la recherche du gène *SRY* est la technique recommandée, en raison de son faible coût, de sa haute sensibilité et de sa rapidité [126]. Elle permet un repérage simultané des diverses séquences du chromosome Y [127]. Par ailleurs, le gène *SRY* est situé au niveau de la région distale du bras court du chromosome Y et il est le gène clé impliqué dans la détermination testiculaire, d'où l'intérêt de le rechercher [125]. En outre d'autres gènes peuvent aussi être recherchés par la PCR comme le gène *TSPY*, *SF1*, *WT1*, *DAX1*, *OCT4*, *GATA4*, *FOG2*, *STRAB* [124].

Selon les données récentes, une investigation moléculaire en complément du diagnostic cytogénétique est indiquée en cas de monosomie X homogène ou en cas de présence de marqueur chromosomique [88,105].

5. Le conseil génétique :

Le conseil génétique est une consultation spécialisée assurée par des médecins généticiens et il représente un acte de médecine préventive par excellence [128,129]. Il a pour but d'évaluer le risque de survenue ou de récurrence d'une maladie ou d'une malformation dans la descendance d'un couple, chez les apparentés d'un sujet atteint ou dans une population à risque [101]. Il représente un processus médical de communication entre le médecin généticien et un consultant, afin de proposer à ce dernier les différentes solutions qui s'offrent à lui pour avoir des enfants normaux et de l'aider dans sa décision [101]. Cet acte médical consiste à expliquer avec des termes adaptés à l'interlocuteur le diagnostic, le mode de transmission, le type d'analyse effectuée, ses résultats ainsi que leurs conséquences. De plus, il permet d'informer la

personne qui le sollicite sur son propre statut et le couple sur la possibilité et les modalités du diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes [128].

Il existe deux principales situations pour une demande de conseil génétique en cas de syndrome de Turner : soit la découverte en anténatal de signes échographiques ou biologiques évocateurs du syndrome de Turner (**voir chapitre 6**), soit suite au diagnostic postnatal du syndrome de Turner dans la descendance d'un couple. Concernant la 2^{ème} situation, le risque de récurrence chez le même couple lors d'une grossesse ultérieure du ST est variable selon l'anomalie chromosomique en cause. En effet, les anomalies de nombre des chromosomes dans le ST (monosomie X en mosaïque ou homogène) sont accidentelles et par conséquent le risque de récurrence est inférieur à 1 % et le conseil génétique est dit « rassurant » [130]. Cela est également le cas pour les anomalies de structure que ce soit l'isochromosome de l'X (du bras court et du bras long du chromosome X) ou l'anneau de l'X [130]. En revanche, les délétions de l'un des deux bras du chromosome X peuvent survenir de novo ou être la conséquence d'un remaniement parental équilibré, d'où l'intérêt d'effectuer le caryotype des parents en cas de délétion de l'X. Si le caryotype des parents est normal, il s'agit d'une délétion de novo et dans ce cas-là le conseil génétique est rassurant. En revanche, s'il y'a un remaniement parental équilibré, il y'a un risque de récurrence au sein de la fratrie [130,131].

En ce qui concerne le conseil génétique durant un diagnostic anténatal du syndrome de Turner, il consiste à bien informer les parents sur le syndrome de Turner et de son impact sur la croissance, la taille adulte, l'insuffisance ovarienne prématurée, l'infertilité, les possibles malformations et comorbidités, ainsi que la prise en charge et les avancés du traitement. Il faut également préciser au parents que la grande majorité des turnériennes développent une intelligence normale avec quelques difficultés d'apprentissages. De plus, les incertitudes qu'implique la variabilité des phénotypes cliniques observées chez les turnériennes doivent être aussi discuté avec les parents. À ces fins, la discussion avec les parents doit se faire avec une

équipe multidisciplinaire incluant obstétriciens, généticiens, pédiatres, endocrinologues et psychologues [56].

6. Le diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal est un acte de médecine prédictive. Il s'agit de l'ensemble des techniques permettant de dépister un utéro la présence d'anomalies fœtales ou de maladies géniques ou chromosomiques. Il doit être toujours précédé d'une consultation de conseil génétique et nécessite l'accord des deux parents [133,134].

Dans le syndrome de Turner, l'apport du diagnostic biologique anténatal corrélé aux progrès de l'échographie, a grandement participé à l'amélioration de la prise en charge des turnériennes en permettant un suivi rapproché avant même la naissance [47].

En pratique clinique, un diagnostic anténatal du syndrome de Turner est proposé dans 70% des cas lors de la découverte de signes échographiques évocateurs de ce syndrome tels qu'un hygroma kystique cervical (**Figure 38**), un hydrops fœtal, une hyperclarté nucale avec des images de logettes, un fémur court, un polyhydramnios, un oligoamnios, un retard de croissance intra-utérin, mais encore la découverte d'une malformation cardiaque (principalement la coarctation de l'aorte) ou une malformation rénale [1,56,135]. La réalisation du caryotype constitutionnel anténatal (sur liquide amniotique ou biopsie des trophoblastes) à la recherche d'un syndrome de Turner est recommandée lors de la découverte de ces signes échographiques. Il est à noter que la découverte échographique d'un hygroma kystique cervical est en faveur d'une monosomie X homogène [56,135].

Par ailleurs, dans 10% des cas, le diagnostic prénatal chromosomique du ST se fait suite à la mise en évidence d'un retard de croissance intra-utérin au 2ème trimestre, qu'il soit isolé ou associé à une ou plusieurs malformations organiques. Dans ce cas, les formules chromosomiques peuvent être des anomalies de structure et des mosaïques avec des taux élevés de cellules monosomiques (45,X) [56]. Toutefois, dans 20% des cas, le diagnostic est de

découverte fortuite lors du diagnostic anténatal chromosomique devant un âge maternel de plus de 38 ans et des taux anormaux de marqueurs sériques maternels. Selon les connaissances actuelles, il n'y'a pas de lien direct avec ces deux situations. Il s'agit souvent pour ces patientes d'anomalie de structure ou de mosaïque [56,137].

En outre, un diagnostic anténatal révélant un ST doit conduire à une intensification de la recherche de malformations associées au ST principalement cardiaque et rénale, ainsi qu'un suivi rapproché pendant le 2ème et 3ème trimestre, du fait que ces grossesses sont à haut risque pour le fœtus [56,134].

Il est a noté que les résultats du caryotype anténatal doivent être confirmer par un caryotype constitutionnelle postnatal pour confirmer le diagnostic du syndrome de Turner. En effet, d'après l'étude de Gravholt, 8 patientes sur les 13 cas diagnostiqués en prénatal avaient un caryotype normal à la naissance, ce qui exclut le syndrome de Turner chez elles [41]. Par conséquent, la valeur prédictive positive de l'amniocentèse est très variable, allant de 21 à 67% [41]. Par ailleurs, l'utilisation de la FISH (sondes centromériques de l'X et de l'Y) pour le diagnostic prénatal du syndrome de Turner permet une détection rapide des anomalies de nombre uniquement. En revanche, les anomalies de structure impliquées dans le syndrome de Turner ne sont pas détectables par cette technique. Subséquemment, une FISH normal en anténatal n'exclut pas le syndrome de Turner [134].

En outre, le ST n'est pas une indication à l'interruption médicale de grossesse, sauf si présence de signes échographiques fœtaux (en particulier les malformations cardiaques et/ou rénales) impactant la santé de l'enfant à naitre. Toutefois, la décision finale demeure celle des parents et cela malgré la présence d'une indication d'interruption médicale de grossesse [56]. Dans le syndrome de Turner, l'interruption médicale de grossesse est controversée. En effet, elle encourage les faux stéréotypes sur les turnériennes et leur rejet par la société [135]. Il est à noter qu'il n'existe pas au Maroc de loi autorisant l'interruption médicale de grossesse en cas de

malformation fœtale [138]. En effet, l'article 449 à l'article 458 du code pénal Marocain n'autorise l'interruption médicale de grossesse qu'en cas de danger vital pour la mère. [138].



Figure 38 : Hygroma kystique sur une coupe sagittale et transversale d'une échographie de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée.

7. Prise en charge thérapeutique :

Selon les données récentes, il n'existe pas de traitement spécifique du syndrome de Turner. Néanmoins, la majorité des pathologies et anomalies associées à ce syndrome peuvent être traitées et/ou corrigées par un traitement symptomatique. En effet, ces traitements sont proposés dans le but de corriger les insuffisances hormonales, de surveiller les multiples

comorbidités et les différents troubles métaboliques. De même, un traitement chirurgical est proposé s'il existe une indication [48].

En ce qui concerne les traitements médicamenteux, le traitement du retard de croissance par l'hormone de croissance et le traitement de la dysgénésie gonadique par un traitement hormonal substitutif viennent en premier plan et permettent d'améliorer certains symptômes du syndrome de Turner [48]. En outre, d'autres thérapeutiques doivent être envisagées étant donné que chacune des anomalies et pathologies associées au syndrome de Turner nécessitent un dépistage, une prise en charge et un suivi approprié.

La prise en charge du ST doit donc être adaptée individuellement à chaque patiente en fonction des différents risques liés à l'anomalie chromosomique et à l'âge auquel le diagnostic fut confirmé. Le suivi doit reposer sur une prise en charge multidisciplinaire des malformations et des pathologies associées et cela de l'âge pédiatrique à l'âge adulte (**Annexe**).

7.1 Traitement par hormone de croissance (GH) :

Un ensemble d'essais thérapeutiques et d'études observationnelles réalisées depuis plus de vingt ans ont démontré une amélioration notable de la vitesse de croissance ainsi que de la taille adulte sous traitement par hormone de croissance. En effet, la taille finale après l'administration de l'hormone de croissance se situe autour de 150 cm avec des réponses variables selon certains facteurs [139].

L'efficacité du traitement dépend particulièrement de son initiation précoce et de sa durée, mais aussi de la posologie utilisée, du retard de maturation osseuse au début du traitement, du nombre d'injections hebdomadaires, de la taille des parents, de la taille de naissance, de l'âge lors de l'initiation du traitement et des modalités du traitement œstrogénique [47,140].

L'âge de début du traitement par hormone de croissance est bien évidemment lié à l'âge du diagnostic du ST. Ce facteur est le pilier de toutes les prises en charge du ST. L'efficacité du traitement par hormone de croissance est étroitement liée à sa précocité. En effet, la taille adulte

est meilleure lorsque le traitement est débuté avant l'âge de 8 à 9 ans et lorsque le traitement dure plus de 4 ans. Par ailleurs, l'introduction de ce traitement peut être discutée dès l'âge de 2 à 4 ans si la taille de la patiente est inférieure ou égale à -2DS, ou en cas de ralentissement statural important quel que soit l'âge (**Tableau XX**) [56,141].

Tableau XX : Recommandations pour la prise en charge du retard statural dans le ST [56].

Consultation en milieu spécialisé :
Surveillance de la croissance : <ul style="list-style-type: none"> • Annuelle en l'absence de traitement par hormone de croissance. • Tous les 6 mois sous hormone de croissance.
Proposition de traitement par hormone de croissance : <ul style="list-style-type: none"> • Taille \leq - 2 DS par rapport à la population générale. • Ralentissement statural important.
Donner une information sur le bénéfice attendu et les risques du traitement par hormone de croissance : <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs aux sites d'injection. • Céphalées avec hypertension intracrânienne bénigne transitoire. • Œdèmes périphériques, arthralgies. • Intolérance glucidique, voire diabète. • Manifestations orthopédiques : épiphysiolyse de la hanche, aggravation d'une scoliose.
Bilan avant traitement par hormone de croissance : <ul style="list-style-type: none"> • Glycémie à jeun (\pm HbA1c, \pm HGPO). • IGF-1 • Âge osseux.
Posologie recommandée du traitement par hormone de croissance : <ul style="list-style-type: none"> • 0,045-0,050 mg/kg par jour en 1 injection sous-cutanée quotidienne, le soir.
Suivi sous traitement par hormone de croissance : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Clinique</u> : taille, poids, IMC, pression artérielle, stade pubertaire, vitesse de croissance, examen du rachis, adhésion au traitement. • <u>Paraclinique</u> : IGF-1 (chaque 6 à 12 mois), glycémie à jeun (\pm HbA1c) annuelle. Âge osseux tous les 2 à 3 ans en période prépubertaire et tous les 1 à 2 ans en période pubertaire. • Adaptation de la dose de GH à la réponse staturale, à la prise pondérale et au taux d'IGF-1 qui ne doit pas excéder + 2 DS. • Diminution des doses de GH souhaitable en cas d'IGF-1 $>$ + 2 DS persistant plus de 6 mois. • En cas de réponse insuffisante, rechercher une erreur dans la technique d'injection, une mauvaise compliance, une hypothyroïdie, une maladie cœliaque ou une pathologie inflammatoire digestive.
Arrêt du traitement par hormone de croissance : <ul style="list-style-type: none"> • Vitesse de croissance $<$ 2 cm/an. • Âge osseux est supérieur ou égal à 14 ans

7.2 Traitement hormonal substitutif :

La dysgénésie gonadique est une caractéristique du syndrome de Turner. Chez les patientes avec une insuffisance ovarienne le traitement hormonal substitutif est essentiel pour induire la puberté. Dans les cas où les patientes ont une activité ovarienne, ce traitement permet de maintenir une imprégnation œstrogénique satisfaisante [142,143,144].

Globalement, l'intérêt du traitement est d'induire le développement pubertaire de la manière la plus physiologique possible, sans pour autant diminuer le potentiel de croissance en accélérant le processus de soudure des cartilages de croissance. Les objectifs principaux de cette induction pubertaire sont le développement harmonieux et le maintien des caractères sexuels secondaires, la croissance utérine satisfaisante jusqu'à l'âge adulte, la prévention des facteurs de risque cardiovasculaire (tels que la baisse de la pression artérielle) et l'amélioration de la qualité de vie des patientes d'un point de vue psychologique et social [143].

Différentes molécules et formes galéniques sont utilisées, avec des posologies variables en fonction de chaque protocole, mais l'efficacité en générale demeure la même. À l'âge pédiatrique, les doses d'œstrogène doivent être faible mais suffisante afin d'induire un développement pubertaire sans pour autant accélérer la maturation osseuse. Pour cette tranche d'âge, le principe du traitement est d'imiter la puberté physiologique et il ne doit pas être retardé. Néanmoins, avant l'administration du traitement un dosage des gonadotrophines est réalisé, afin de confirmer l'insuffisance ovarienne [141]. Quant aux patientes adultes, le traitement substitutif sera discuté au cas par cas et cela malgré que les contres indications de ce traitement soient rares. Le traitement hormonal substitutif devra être maintenu au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause et il sera réévalué ensuite avec le médecin traitant. Le but étant de maintenir une imprégnation œstrogénique satisfaisante afin de prévenir les risques cardio-vasculaires et osseux [143,145].

Le traitement hormonal substitutif est initié par des doses faibles, et est le plus souvent débuté entre l'âge de 11 ans à 12 ans. Dans ce cas, l'âge osseux doit être dans les alentours de

11 ans (**Tableau XXI**) [56]. Par ailleurs, les patientes non traitées par hormone de croissance sont induites tardivement entre l'âge de 15 à 18 ans, contrairement aux turnériennes ayant bénéficié du traitement par hormone de croissance [146,147]. Ces dernières grandissent plus vite et peuvent donc être traitées par œstrogènes plus tôt. De plus, l'âge du début du traitement substitutif dépend de la vitesse de croissance et de l'âge osseux. Dans les formes diagnostiquées tardivement, il serait préférable d'attendre 1 an de traitement par GH et ensuite débiter le traitement œstrogénique, afin d'optimiser la croissance prépubertaire sous GH [56]. Nous notons que les œstrogènes naturels sont préférables à ceux de synthèse [3].

Afin de permettre un développement mammaire et utérin optimaux corrélé avec une progression normale de la maturation osseuse, le traitement à faible dose par œstrogènes doit être poursuivi pendant au moins 2 ans [56]. À la fin de la période de croissance (c'est-à-dire quand la vitesse de croissance est inférieure à 2 cm par an) le dosage sera augmenté progressivement pour atteindre la dose de substitution adulte et elle sera associée à l'introduction des progestatifs [56]. En effet, l'adjonction de la progestérone ou d'un progestatif est préconisé à partir de 2 ans de traitement par œstrogène pour démarrer la progestérone ou les progestatifs [56]. En outre, les progestatifs naturels sont recommandés, en raison du risque de méningiome des progestatifs de synthèse [145,146].

À la fin de la croissance, il faudra expliquer aux patientes les résultats du traitement. Les problèmes d'infertilité doivent être discutés très tôt, notamment dès l'adolescence [143]. En effet, le bien-être de ces patientes dépend non seulement d'un développement pubertaire satisfaisant et cela par une induction pubertaire précoce, mais elle repose également sur la bonne compréhension de leur pathologie et de ses différents impacts [148,149]

Tableau XXI : Recommandations pour l'induction pubertaire dans le ST [56].

Étape 1 : 11–12 ans, si présence d'un impubérisme
<ul style="list-style-type: none">• Expliquer l'insuffisance ovarienne liée au Turner et le traitement futur.• Prise en charge psychologique si nécessaire.• Bilan hormonal LH, FSH, estradiol + échographie pelvienne.
Étape 2 : 12–13 ans, le début du traitement d'induction Pubertaire
<ul style="list-style-type: none">• Début de l'œstrogène selon la croissance (idéal 1m42–1m45) et l'âge osseux entre 11 et 12 ans.• Traitement substitutif à faibles doses d'œstrogènes, continu et quotidien.• Œstrogène naturel : 17 b estradiol en patchs, gel ou comprimés.• Dose initiale : 1/10^{ème} de la dose adulte.• Augmentation de la dose en doublant la dose tous les 6 à 12 mois selon le développement mammaire et utérin sur l'échographie.• Surveillance 1 fois/an : glycémie, cholestérol, triglycéride, thyroïde stimulating hormone (TSH) T4L, échographie pelvienne, transaminase glutamique oxaloacétique (TGO), transaminase glutamique pyruvique (TGP)
Étape 3 : 14–15 ans, les premiers cycles : traitement discontinu
<ul style="list-style-type: none">• Les progestatifs sont introduits après la 2^{ème} année de traitement.• Schéma proposé :<ul style="list-style-type: none">– Œstrogène à 2 mg/j du 1^{er} au 21^{ème} ou 25^{ème} jour du mois ;– Progestatif 1 dose/j du 12^{ème} ou 15^{ème} au 25^{ème} jour du mois.• Les progestatifs sont administrés 10 à 14 jours par mois et les 1^{res} règles apparaissent lors de la période d'arrêt.• Le traitement par hormone de croissance doit être maintenu jusqu'à l'obtention du dernier centimètre.• Surveillance 1 fois/an : glycémie, cholestérol, triglycéride, TSH T4L, échographie pelvienne, TGO, TGP.• Bilan complet : ostéodensitométrie, échocardiographie.
Étape 4 : 16–18 ans, le bilan et la consultation de transition.
<ul style="list-style-type: none">• Expliquer les résultats du bilan fait en fin de croissance.• Orienter vers un suivi adulte.• Guider cette transition par des consultations pluridisciplinaires.



*DISCUSSION
DES RESULTATS*



Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une durée de sept ans et ayant concerné 63 patientes turnériennes dont le diagnostic a été confirmé par une étude cytogénétique constitutionnelle post-natale réalisée au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech. Au cours de notre étude, les aspects cytogénétiques ainsi que les principaux aspects épidémiologiques et cliniques ont été étudiés.

I. Les données épidémiologiques :

1. La fréquence du syndrome de Turner :

La fréquence du syndrome de Turner dans notre étude est de l'ordre de 19,749%. Cette valeur est légèrement inférieure à celle retrouvée par une étude jordanienne [151] et très inférieure aux autres études y compris l'étude marocaine de N. Aboussair 2006 [150,152] (**Figure 39**).

Cette différence peut être expliquée par plusieurs facteurs dont le biais de recrutement et l'accessibilité à l'étude cytogénétique. En effet dans notre étude, l'étude cytogénétique pour suspicion du syndrome de Turner a été réalisée devant tout retard statural même isolé chez une fille et devant toute aménorrhée primaire même isolée. Cette accessibilité au caryotype post natal est favorisée par la gratuité de ce test via un régime de couverture médicale de base au profit des démunis (le Régime d'Assistance Médicale RAMED), ainsi que par la proximité du service de génétique du CHU Mohammed VI pour la population du sud Marocain et ce depuis l'année 2012. En revanche, dans l'étude de N. Aboussair 2006 [152] seules les patientes ayant une forte suspicion du syndrome de Turner et ayant les moyens financiers pour payer le caryotype pouvaient se déplacer à Rabat. Un 3ème facteur pouvant expliquer la fréquence inférieure dans notre série est l'exclusion des mosaïques (45,X/46,XY) de notre étude, étant donné qu'elles ne font plus partie du syndrome de Turner selon la dernière conférence de consensus Chicago 2006 [153], tandis qu'elles étaient incluses dans les autres études sur le

syndrome de Turner. En outre, la différence de taille des cohortes suspectées d'avoir un ST entres les études peut expliquer cette différence de fréquence.

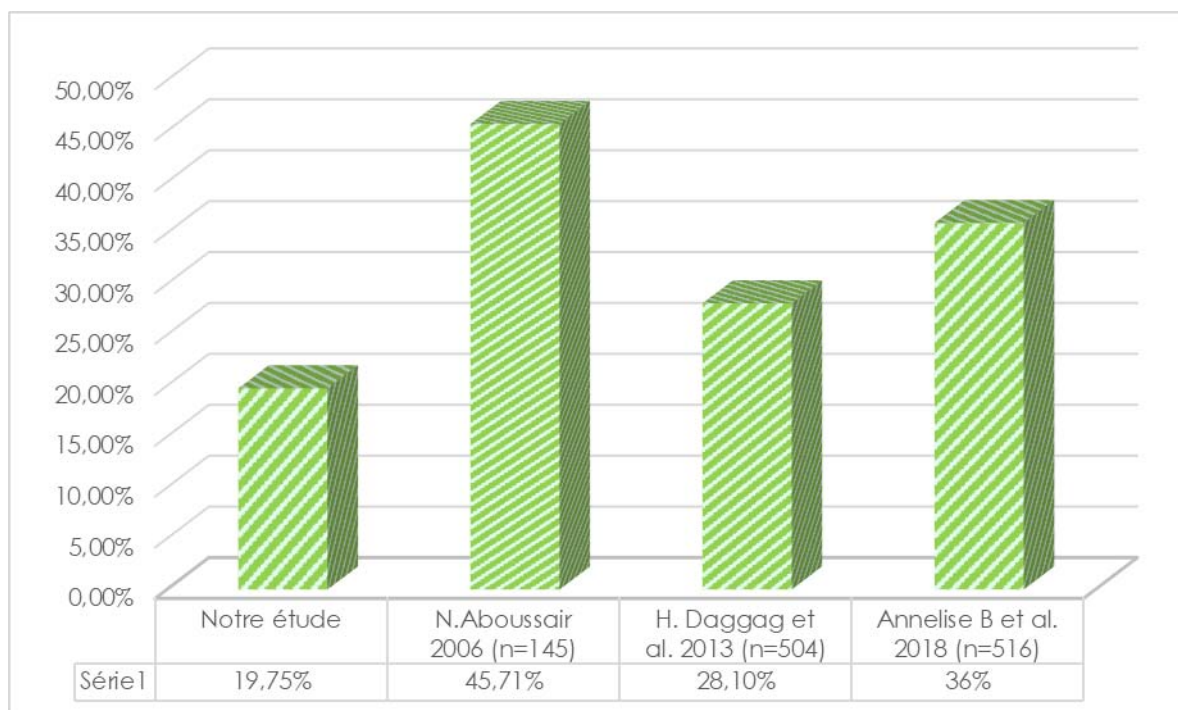


Figure 39 : Comparaison de la fréquence du syndrome de Turner.

2. La fréquence selon le motif de consultation :

Dans notre étude le motif de référence le plus fréquent était le retard statural (44,444%) ce qui est en accord avec les données de la littérature [2,150,152].

3. La fréquence selon l'âge :

Nous avons retrouvé un âge moyen de diagnostic retardé de 16,78 ans avec une prédominance des turnériennes âgées de plus de 21 ans (31,745%) suivies par celles âgées de 6 ans à 10 ans (23,809%). Ces résultats sont quasi similaires à l'étude de Stockholm [154] (**Tableau XXII**). En revanche, on constate un retard du diagnostic par rapport à d'autres études européennes récentes dont l'âge moyen du diagnostic est plus précoce (**Tableau XXII**) [48,103,155].

Dans notre contexte, ce retard diagnostique peut être expliqué par la négligence des symptômes durant la petite enfance et principalement le retard statural. En effet, parmi les patientes âgées de 16 à 20 ans le motif de consultation prédominant était l'aménorrhée primaire, pourtant nous avons noté un retard statural profondément installé depuis l'enfance chez ces patientes. En outre, ce retard diagnostique peut être secondaire à la difficulté d'accès aux soins et au bas niveau socio-économique des patientes. En effet, 40% des patientes de notre série habitaient en dehors de la région de Marrakech-Safi. De même, le bas niveau socio-économique (noté chez 44,444% des patientes) était associé à un âge moyen du diagnostic de 18,34 ans, tandis qu'un moyen niveau socio-économique (retrouvé chez 50,793% des patientes) était associé à un âge moyen du diagnostic plus précoce de 15,22 ans.

Tableau XXII : Comparaison de la moyenne d'âge lors du diagnostic du ST.

	Notre étude	Massa G. (1988) [155]	Massa G. (2002) [155]	Stochholm K et al. (2006) [154]	Appreley L et al. (2018) [48]	Fiot E et al. (2019) [103]
Nombre total	63	100	242	781	67	1501
Moyenne d'âge (ans)	16,78	11,2	6,6	15,1	5,89	9,4

II. Les données cliniques :

1. La fréquence du retard statural :

Dans notre étude le retard statural était quasi constant (98,421%). Quant à sa sévérité, elle variait d'une patiente à une autre avec la prédominance du retard statural sévère (-4DS) à 57,142%. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature (**Tableau XXIII**) [2,47,152,156,157,158]. Il est à noter que le retard statural a été confirmé chez 55 de nos

patientes, par un âge osseux qui s'est révélé inférieur à l'âge chronologique chez toutes ces patientes. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature [47].

Tableau XXIII : Comparaison de la fréquence du retard statural.

	Notre série	H. Gravholt (2019) [47]
Retard statural	(n=63) 98,421%	95-100%
Âge osseux inférieur à l'âge chronologique	(n=55)100%	85%

2. La fréquence du syndrome dysmorphique :

Dans notre série, le syndrome dysmorphique représentait 25,396% des motifs de consultation. Néanmoins, un examen clinique soigneux a révélé la présence d'un syndrome dysmorphique net chez 49,206% des patientes, contre 4,761% des patientes qui présentaient un syndrome dysmorphique léger. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature [150].

Par ailleurs, les signes dysmorphiques faciaux retrouvés dans notre étude étaient : le visage triangulaire (39,682%), suivie par les oreilles bas implantées (15,873%), le rétrognatisme (11,111%), les oreilles mal ourlées (9,523%), l'épicanthus (7,936%), les fentes palpébrales obliques en bas et en dehors (7,936%), la micrognathie (7,936%) et enfin le ptosis (3,174%). Globalement les signes dysmorphiques faciaux de nos turnériennes sont similaires à ceux cités dans la littérature [47]. Pourtant, nous notons une variabilité de fréquence de ces signes entre les différentes études (**Tableau XXIV**) [47,160,161,162,163,164]. Cette variabilité peut être expliquée par la grande hétérogénéité des formules chromosomiques dans le syndrome de Turner impactant l'expression phénotypique chez chaque patiente. Quant aux signes dysmorphiques cervicaux, ils comprenaient dans notre série : l'implantation basse des cheveux (58,70%), le cou court (36,507%) et le pterygium colli (34,920%). Ces résultats sont cohérents à ceux de la littérature (**Tableau XXIV**) [47]. En ce qui concerne l'écartement mamelonnaire, nous

l'avons retrouvé chez 38,095% de nos turnériennes. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature (Tableau XXIV).

Tableau XXIV : Comparaison de la fréquence des principaux signes dysmorphiques.

Signes dysmorphiques		Notre série	H. Gravholt et al. (2019) [47]
Signes dysmorphiques Faciaux	Epicanthus	7,936%	20%
	Ptosis	3,174%	10%
	Micrognathie	3,174%	60%
	Déformation de l'oreille externe	25,396%	15%
Signes dysmorphiques cervicaux	Implantation basse des cheveux	58,730%	40%
	Cou court	36,507%	40%
	Pterygium colli	34,920%	40%
Ecartement mamelonnaire		38,095%	30%

3. La fréquence selon les anomalies des membres :

Nous dénombrons dans notre étude 44 patientes présentant au moins une anomalie des membres (69,841%). Nous avons retrouvé en premier lieu la brachymétopie (26,984% des cas), le cubitus valgus (12,698% des cas), les malformations des orteils (9,523% des cas), le lymphœdème périphérique (6,349% des cas) et le genu valgum (1,587% des cas). Toutes ces anomalies font partie du tableau clinique du ST [47]. Toutefois, nous notons une variabilité de fréquence dans la littérature en ce qui concerne ces anomalies (Tableau XXV) [47]. Cette différence peut être expliquée par le retard diagnostique rapporté dans notre série. En effet, le lymphœdème périphérique disparaît en général après l'âge de 2 ans. Tandis que notre cohorte inclut des tranches d'âges différentes, l'équipe de H. Gravholt et al., s'est basée sur des études qui se sont focalisées sur une majorité de turnériennes d'âge pédiatrique. Par ailleurs, concernant la différence de fréquence des autres anomalies des membres, elle peut être expliquée par la grande variabilité des formules chromosomiques responsables du ST.

Tableau XXV : Comparaison de la fréquence des anomalies des membres.

Anomalies des membres	Notre série	H. Gravholt et al. (2019) [47]
Brachymétabarpie	26,984%	35%
Cubitus valgus	12,698%	50%
Lymphœdème périphérique	6,349%	25%
Genu valgum	1,587%	35%

4. La fréquence des anomalies de la puberté :

Dans notre étude, 71,052% des patientes âgées de plus de 13 ans (n= 38) avaient un développement mammaire absent ou incomplet. De même, 57,894% avaient une pilosité axillaire et pubienne absente ou incomplète. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature [140,165,166,167].

De plus, l'aménorrhée a été retrouvée chez 80,645% des patientes âgées de plus de 16 ans (n=31), elles étaient réparties en deux catégories : Aménorrhée primaire (64,516% des cas) et aménorrhée secondaire (16,129% des cas). Au total, 19,854% de nos patientes présentaient un développement pubertaire spontané (cycle menstruel spontané). Ces données sont en accord avec celles rapportées dans la littérature (Tableau XXVI) [140,165,166,167].

Tableau XXVI : Comparaison de la fréquence de la puberté spontanée complète.

	Notre série	Italie : Pasquino A.M. et al. (1997) [165]	Belgique : Massa G. et al. (2003) [166]	France : Soriano- Guillen L. et al. (2005) [140]	Personnelle : Pienkowski C. et al. (2007) [167]
Nombre total	31	522	182	704	82
Puberté spontanée complète	19,854%	16,1%	20,5%	10,2%	22,2%

5. La fréquence des malformations congénitales et des pathologies acquises :

Dans notre étude, les malformations congénitales et les pathologies associées au ST étaient présentes chez 39 patientes différentes soit 61,904% des cas. Les atteintes cutanées étaient prédominantes et incluaient des nævi cutanés (46,031% des cas) ainsi que le vitiligo (1 patiente) et le psoriasis (1 patiente). Nos résultats sont en accord avec la littérature [168,169,170,171,172]

En ce qui concerne les pathologies auto-immunes, elles étaient retrouvées chez 19,05% de nos patientes et incluaient l'hypothyroïdie (7,936% des cas), la maladie cœliaque (6,349% des cas) et le diabète de type 1 (4,761% des cas). D'une part, nos résultats concernant la maladie cœliaque et le diabète de type 1 sont en accord avec ceux de la littérature (**Tableau XXVII**) [173]. D'autre part, l'hypothyroïdie malgré qu'elle soit la pathologie auto-immune la plus fréquente dans notre série ainsi que dans la littérature, on note pourtant une différence de fréquence (**Tableau XXVII**) [47,173,174,175]. En effet, dans notre série la fréquence de l'hypothyroïdie est inférieure à celles notées dans d'autres séries (**Tableau XXVIII**) [121,174,175]. Cela peut être expliqué par le nombre de patientes perdues de vue juste après avoir confirmé le diagnostic de ST par le caryotype constitutionnel postnatal.

Tableau XXVII : Comparaison de la fréquence de certaines pathologies auto-immunes.

Pathologies auto-immunes	Notre série	D. Samara-Boustani et al. (2009) [173]
Hypothyroïdie	7,936%	15 à 25 %
Maladie cœliaque	6,349%	2 à 8 %
Diabète de type 1	4,761%	très rare

Tableau XXVIII : Comparaison de la fréquence de l'hypothyroïdie.

	Notre série	Elsheikh et al. (2001) [121]	Livadas et al. (2005)[174]	El Mansoury et al. (2005) [175]
Nombre total	63	145	84	91
Hypothyroïdie	7,936%	15%	24%	16%

Dans notre série, les pathologies cardio-vasculaires étaient très fréquentes avec un pourcentage de 17,46%, ce qui est en accord avec les données de la littérature [176] (**Tableau XXIX**). Par ailleurs, les atteintes cardio-vasculaires sont multiples dans notre série. Néanmoins, nous n'avons noté aucun cas de bicuspidie aortique. Pourtant, cette malformation cardiaque est la cardiopathie la plus fréquente dans le ST [47]. Cela peut être expliqué par son évolution asymptomatique dans le syndrome de Turner, ainsi elle nécessite un dépistage par ETT ou idéalement par IRM cardiaque pour être diagnostiquée. Malheureusement, le niveau socio-économique et le manque de moyen au Maroc rendent l'IRM cardiaque un examen difficile d'accès pour la grande majorité de la population marocaine.

Tableau XXIX : Comparaison de la fréquence des pathologies cardio-vasculaires.

	Notre étude	Gøtzsche CO et al. (1994) [176]
Pathologie cardio-vasculaire	17,46%	17 à 42%

Toutefois, les pathologies rénales ont été mises en évidence chez 17,46% des cas de notre série. En effet, ces anomalies incluaient l'insuffisance rénale (7,936% des cas), l'hydronéphrose (4,761% des cas), le rein en fer à cheval (3,174% des cas), le rein multi kystique (3,174% des cas), l'agénésie rénale (3,174% des cas), l'ectopie rénale (1,587% des cas), le double pyélon (1,587% des cas) et la néphropathie diabétique (1,587% des cas). Selon la littérature, les

principales pathologies rénales sont : Le rein en fer à cheval (20%), l'ectopie rénale ou le double pyélon (15%) et enfin l'agénésie rénale (3%) [47]. Cette différence de fréquence peut être expliquée par un nombre réduit de patiente ayant bénéficiée d'une échographie rénale. En effet, ce chiffre n'excédait pas 38 patientes.

En outre, les anomalies ORL étaient tout autant fréquentes dans notre étude (17,460% des cas). Nous avons retrouvé principalement des surdités, des otites et des angines à répétition. Cela est en accord avec la littérature [177,178].

Pour les anomalies ophtalmologiques (17,460% des cas), le strabisme était présent chez 7,936% des patientes de notre série. Cette fréquence est relativement basse en comparaison avec la littérature (15%) [47].

Par ailleurs, l'échographie pelvienne a été réalisée chez 26 de nos patientes celle-ci a mise en évidence une hypotrophie utérine chez 69,230% de ces patientes et des ovaires non visualisés chez 61,538% de ces patientes. L'hypotrophie utérine et les ovaires non visualisés sont décrits chez les femmes turnériennes [179]. Néanmoins nous n'avons pas trouvé d'étude similaire rapportant le pourcentage de ces anomalies dans le syndrome de Turner.

6. La fréquence du retard mental sévère :

Toutes nos patientes avaient un développement psychomoteur normal, excepté une patiente présentant un retard mental sévère. Cette dernière avait une formule cytogénétique avec un chromosome X en anneau. Nos données sont en accord avec la littérature [180,181].

III. Les données cytogénétiques :

1. La cytogénétique conventionnelle :

Dans notre étude nous avons noté une grande fréquence d'anomalies de nombre par rapport aux anomalies de structure, ce qui est en accord avec les données de la littérature [1,117,150,152,182].

La monosomie 45,X à l'état homogène est l'anomalie chromosomique prédominante dans notre série. Ceci est en accord avec la plupart des séries rapportées dans la littérature (**Tableau XXX**) [1,117,150,152,182]. Néanmoins, cette fréquence est élevée par rapport à une étude brésilienne récente [150]. Ceci peut être expliqué par la pratique de l'interruption thérapeutique de grossesse dans ce pays en cas de mise en évidence d'une monosomie X à l'état homogène en anténatal, qui engendre par conséquent une diminution de la fréquence de la monosomie X homogène en postnatal.

En ce qui concerne la monosomie X en mosaïque, sa fréquence était de 19,047% dans notre étude. Ce résultat est similaire à celui de la plupart des études (**Tableau XXX**) [150,182]. Toutefois, cette fréquence est largement supérieure à celles retrouvées dans d'autres études [1,117,152], et tout particulièrement une étude marocaine datant de 2006 [152]. Ceci peut être expliqué par le nombre de métaphases analysées qui est en général inférieure à 50 dans les anciennes études. En effet, dans cette étude marocaine de 2006, seulement 11 métaphases ont été étudiées. En revanche, dans notre étude 50 métaphases au minimum ont été analysées chez chaque patiente.

Par ailleurs, l'isochromosome du bras long de l'X que ce soit à l'état homogène ou en mosaïque représente l'anomalie de structure la plus fréquente dans notre série. Ceci est en accord avec les données de la littérature (**Tableau XXX**) [1,117,150,152,182]. En outre, il représente 28,571% de l'ensemble de toutes les anomalies chromosomiques retrouvées dans notre série. Cette fréquence est quasi similaire à celle retrouvée dans les études de N. Aboussair

(2006) [152], N. Aboussair (2012) [182] et de B. Annelise (2018) [150]. En revanche, cette fréquence est plus élevée par rapport à celles rapportées dans les études anglaise et turque [1,117]. Ceci peut être expliqué d'une part par la différence de taille des cohortes et d'autre part par la différence de nombre de métaphases analysées. En effet, l'isochromosome de l'X en mosaïque risque de ne pas être mis en évidence si le nombre de métaphases analysées est inférieur à 50, cela est le cas pour l'étude turque n'ayant analysé que 30 métaphases ainsi que l'étude anglaise n'ayant analysé que 20 métaphases par patiente.

Quant aux autres anomalies de structure à savoir les délétions du bras court ou du bras long de l'X ou l'anneau de l'X, ces anomalies sont des anomalies chromosomiques rares dans notre série ce qui est en accord avec les données de la littérature (**Tableau XXX**) [1,117,150,152,182]. Par ailleurs, les fréquences de ces anomalies de structure dans notre série sont inférieures à celles rapportées dans la littérature. Ceci peut être expliqué par la petite taille de notre cohorte par rapport aux autres études et tout particulièrement les études internationales.

Concernant les marqueurs chromosomiques, ils étaient retrouvés en mosaïque chez 4 patientes avec une fréquence de cette anomalie de structure de 6,349%. Cette fréquence est supérieure à celles rapportées par deux études marocaines, une étude turque et une étude anglaise (**Tableau XXX**) [1,117,152,182]. Ceci peut être expliqué par le nombre réduit de métaphases étudiées dans ces séries par rapport à notre étude et par conséquent la non mise en évidence de marqueur en faible mosaïque. Toutefois, l'étude brésilienne rapporte une fréquence plus élevée de marqueur chromosomique en comparaison avec notre étude [150].

Tableau XXX : Comparaison des fréquences des anomalies chromosomiques retrouvées dans les différentes séries du ST.

Formule chromosomique		Notre série	Angleterre V.Sybert (2004) [1]	Maroc N. Aboussair (2006) [152]	Maroc N. Aboussair (2012) [182]	Turquie Yeşilkaya (2015) [117]	Brésil B. Annelise (2018) [150]
Nombre total		63	532	66	122	842	186
Anomalie de nombre	Monosomie X homogène : 45,X	42,857%	45,3%	45,45%	43,442%	50,7%	38%
	Monosomie X en mosaïque : mos45,X/46,XX mos45,X/47,XXX/46,XX	19,047%	16,35%	12,8%	22,951%	13,1%	18,279%
Anomalie de structure	Isochromosome Xq : 46,X,i(Xq) mos45,X/46,X,i(Xq) mos46,X,i(Xq)/45,X mos45,X/46,X,i(Xq)/46,XX	28,571%	14,09%	30,02%	28,688%	19,8%	22,043%
	Délétion de l'X : mos45,X/46,X,del(Xp)	1,587%	3,75%	3,02%	2,459%	3,3%	2,688%
	Chromosome X en anneau : mos45,X/46,X,r(X)	1,587%	6,1%	3,03%	2,459%	4%	4,83%
	Marqueur chromosomique : mos45,X/46,X,mar	6,349%	1%	0%	0%	1,2%	10,752%

2. La cytogénétique moléculaire :

Dans notre étude seulement 9 patientes (dont 8 patientes ayant une monosomie X à l'état homogène et une ayant un marqueur chromosomique) ont bénéficié d'une recherche du gène *SRY* par PCR, Cette dernière a révélé une absence du gène *SRY* chez toutes ces patientes. Dans une étude hollandaise, la fréquence du gène *SRY* détectée grâce à cette méthode est de 3% (5 patientes sur 162) [183]. La différence du nombre de patientes ayant bénéficié de cette étude moléculaire entre notre série et la série hollandaise peut expliquer cette discordance de fréquence.

3. La corrélation entre le phénotype et la formule chromosomique :

3.1. Le phénotype clinique et la formule chromosomique :

Dans notre étude, nous avons réparti nos patientes en trois catégories : Syndrome dysmorphique net, modéré et léger. Il existait une différence statistique dans la répartition de ces trois groupes entre les formules du caryotype. Pour les patientes avec une monosomie X homogène, le syndrome dysmorphique était majoritairement net (66,67% des cas de monosomie X homogène) et aucune patiente n'avait un syndrome dysmorphique léger. De plus le retard statural était beaucoup plus marqué chez les patientes avec une monosomie X homogène. En effet, 74,07% d'entre elles avaient un retard statural sévère -4DS. Le phénotype clinique chez ces patientes est donc généralement évocateur. Nos résultats sont en accord avec la littérature [1,103,117,118,119,120,154,184].

Quant à la monosomie X en mosaïque, le syndrome dysmorphique était globalement moins sévère que celui de la monosomie 45,X à l'état homogène : 58,33% de ces patientes avaient un syndrome dysmorphique modéré et 16,67% d'entre elles avaient un syndrome dysmorphique léger. De même pour le retard statural, seulement 8,33% d'entre elles avaient un retard statural sévère à -4DS. Pourtant, ce retard statural était présent chez toutes les patientes avec une monosomie X en mosaïque sauf pour le cas d'une patiente avec un faible taux de mosaïcisme (mos45,X[3]/46,XX[50]).

Notre étude et les données de la littérature s'accordent sur le phénotype majoritairement plus sévère pour les monosomies 45,X à l'état homogène en comparaison avec les monosomies X en mosaïque [1,103,117,118,119,120,154,184]. En outre, on note un retard du diagnostic chez les patientes avec une monosomie X en mosaïque. En effet, 60% des cas diagnostiqué au-delà de l'âge de 31 ans avaient une monosomie X en mosaïque. En revanche, 57,89% des patientes ayant bénéficié d'un diagnostic précoce avant l'âge de 10 ans avaient une monosomie X à l'état homogène. Ces résultats sont cohérents avec la littérature [48,103,154,155].

3.2. La puberté et la formule chromosomique :

Dans notre série, seulement 6 patientes avaient une puberté spontanée : trois patientes parmi elles avaient une monosomie X en mosaïque, deux avaient un isochromosome du bras long de l'X en mosaïque et une avait une monosomie X homogène. Cette dernière a développé une aménorrhée secondaire au bout d'un cycle menstruel. Selon la littérature, le développement pubertaire spontané est moins fréquent dans les formules 45,X homogènes [116,165,166]. Néanmoins le faible effectif des patientes avec une puberté spontanée dans notre série, ne nous permet pas d'établir avec certitude une corrélation entre la puberté spontanée et la formule chromosomique.

3.3. Le retard mental et la formule chromosomique :

Une seule patiente présentant un anneau de l'X avait un retard mental sévère. Ceci est en accord avec les données de la littérature [180].

3.4. Les comorbidités et la formule chromosomique :

En ce qui concerne les pathologies cardio-vasculaires, dans notre série elles étaient présentes principalement chez les patientes avec une monosomie X homogène (72,727% des cas de pathologie cardio-vasculaire). Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature [49,67,103,117].

Pour les pathologies rénales, elles étaient réparties entre toutes les formules chromosomiques, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre pathologies rénales et formule chromosomique. Ceci est concordant avec les données de la littérature [118].

Quant aux pathologies auto-immunes retrouvées dans notre étude, l'isochromosome du bras long du chromosome X prédominait à 42,857%. Ceci est cohérent avec les résultats de la littérature [47,115,117,121].

Par ailleurs, les anomalies ORL dans notre série étaient prédominantes dans la monosomie X homogène (45,45%) suivie par l'isochromosome Xq (36,364%). Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature [188].



RECOMMANDATIONS :



Au terme de ce travail, un certain nombre de recommandations pratiques paraissent nécessaires afin de perfectionner la prise en charge des patientes turnériennes.

Le diagnostic précoce du syndrome de Turner est la clef de voute pour l'amélioration non seulement du pronostic vital des turnériennes, mais aussi de leur insertion sociale et de leur qualité de vie. Subséquemment, il est essentiel d'être minutieux lors de toute évaluation clinique. En effet, un tableau clinique turnérien complet n'est retrouvé que très rarement chez ces patientes et tout particulièrement celles avec un faible taux de mosaïcisme. Ainsi, les principales recommandations cliniques à retenir sont :

- Il faut évoquer un syndrome de Turner devant tout retard statural idiopathique même léger chez une fillette.
- Le syndrome dysmorphique turnérien comporte de multiples signes dysmorphiques, pourtant leur présence et association chez une seule et même patiente demeure rare. Ainsi, Il ne faut pas écarter le diagnostic du syndrome de Turner chez une patiente qui présente peu ou aucun signe dysmorphique. Le syndrome dysmorphique est certes un symptôme majeur du syndrome de Turner mais il n'en est pas une condition.
- Une puberté spontanée est possible chez quelques patientes turnériennes. Par conséquent, un développement pubertaire normal ne doit pas exclure le diagnostic du syndrome de Turner et tout particulièrement si la patiente présente des signes évocateurs du syndrome de Turner.
- Le développement psychomoteur est globalement normal dans le syndrome de Turner. En effet, le retard mental sévère est uniquement retrouvé chez les turnériennes porteuses d'un petit chromosome X en anneau dépourvu du centre d'inactivation du chromosome X.

Par ailleurs, le diagnostic définitif du syndrome de Turner ne peut être confirmé que par le caryotype. Toutefois, l'importance de cet examen ne s'arrête pas seulement à la confirmation du

diagnostic. En effet, il existe une corrélation entre l'anomalie chromosomique retrouvée et l'expression clinique du phénotype. Cette corrélation représente une réelle avancée dans la prise en charge du syndrome de Turner et tout particulièrement pour les pays en voie de développement comme le Maroc, où un suivi régulier de toutes les comorbidités du ST est ardu. Cette corrélation permet de hiérarchiser les examens complémentaires les plus essentiels pour chaque anomalie chromosomique et cela sans pour autant négliger les prises en charge déjà existantes. Ainsi, les principales propositions pratiques à retenir selon l'anomalie chromosomique sont :

- **Monosomie X homogène** : La suspicion du syndrome de Turner chez ces patientes est facile. En effet, elles présentent majoritairement un retard statural marqué, un syndrome dysmorphique net et elles développent rarement une puberté spontanée. Ces patientes ont la fréquence la plus élevée de malformations cardiaques et d'anomalies ORL. De plus, elles ont un pronostic cardio-vasculaire plus sombre en comparaison avec les turnériennes porteuses d'autres anomalies chromosomiques. Le suivi et le dépistage des pathologies associées au ST (principalement cardio-vasculaire) doit être des plus réguliers chez ces patientes.
- **Monosomie X en mosaïque** : Les turnériennes porteuses de cette formule chromosomique souffrent le plus d'un retard diagnostic. Leur phénotype clinique est le moins sévère dans le syndrome de Turner. Le retard statural chez ces patientes est souvent léger, le syndrome dysmorphique est léger ou absent et la puberté spontanée est plus fréquente. La particularité de ces patientes démontre l'importance d'un examen clinique minutieux et d'une prise en charge précoce. En effet, l'initiation à un âge pédiatrique du traitement par hormone de croissance et du traitement hormonal substitutif permet à ces patientes de jouir d'une qualité de vie et d'une insertion sociale proche de celles des femmes dites « normales ».

- **L'isochromosome de l'X**: Ces patientes présentent un risque d'auto-immunité marqué, en particulier d'hypothyroïdie. Ce risque justifie une surveillance très régulière du bilan thyroïdien chez ces patientes. Par ailleurs, les anomalies ORL sont aussi très fréquentes.
- **L'Anneau de l'X**: Les patientes porteuses d'un petit anneau de l'X dépourvu du centre d'inactivation de l'X, présentent un retard mental sévère. Pour une prise en charge optimale, ces patientes nécessitent un suivi psychologique voir psychiatrique adapté.
- En outre, il est indispensable de faire une investigation moléculaire à la recherche de matériel du chromosome Y chez certaines turnériennes à risque, notamment celles porteuses d'une monosomie X homogène ou d'un marqueur chromosomique. Par ailleurs, la technique recommandée dans ce cas est la recherche du gène *SRY* par PCR.



CONCLUSION



Le syndrome de Turner représente la pathologie chromosomique la plus fréquente chez la femme. Bien que la découverte de ce syndrome a été faite dès la fin des années trente, nous sommes malheureusement encore loin d'un diagnostic précoce et d'une prise charge optimale chez les turnériennes.

Le caryotype constitue le gold standard pour le diagnostic du syndrome de Turner. Il permet non seulement de déterminer la formule chromosomique de ces patientes, mais également de prédire le phénotype clinique de certaines turnériennes selon l'anomalie chromosomique retrouvée (être à risque de développer une pathologie cardio-vasculaire, ORL, auto-immune...etc.). En outre, la recherche du gène *SRY* par PCR est recommandée en complément des méthodes de cytogénétique conventionnelle dans le syndrome de Turner. Cette technique de biologie moléculaire doit être utilisée chez les turnériennes porteuses d'une monosomie X homogène ou d'un marqueur chromosomique. Le but est de dépister une possible mosaïque porteuses de matériel du chromosome Y. En effet, ces patientes ont un risque accru de développer un gonadoblastome. Par ailleurs, la diversité des organes potentiellement atteints par les multiples malformations et pathologies associées à ce syndrome implique une prise en charge multidisciplinaire

Notre travail avait pour but de rapporter l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech en matière du diagnostic cytogénétique du syndrome de Turner, d'identifier les principaux aspects épidémiologiques et cliniques des turnériennes, de déterminer le type et la prévalence des anomalies chromosomiques retrouvées et d'établir une corrélation entre les données cliniques et cytogénétiques. À ces fins, nous avons mené une étude rétrospective étalée sur une période de 7 ans allant du mois de Janvier 2013 au mois de Décembre 2020, réalisée sur une population de 63 patientes porteuses d'un syndrome de Turner.

Cette étude a permis de mettre en évidence :

- Un retard diagnostique avec un âge moyen de 16,78 ans.
- L'impact du niveau socio-économique sur le retard diagnostique, avec un âge moyen pour les patientes de bas niveau socio-économique de 18,34 ans en comparaison à un âge moyen de 15,22 ans pour les patientes de moyen niveau socio-économique.
- La difficulté d'accès aux soins puisque 40% des patientes de notre cohorte résident en dehors de la région Marrakech-Safi.
- En ce qui concerne les manifestations cliniques du syndrome de Turner, le retard statural est un des signes cliniques phare du syndrome de Turner et il est présent chez 98,421% des patientes. Quant au syndrome dysmorphique, nous avons démontré sa grande variabilité, allant d'un syndrome dysmorphique net dans 49,206% des cas à un syndrome dysmorphique modéré dans 47,619% des cas, ou encore un syndrome dysmorphique léger dans 4,761% des cas. En outre, une puberté spontanée peut être possible chez les turnériennes et elle a été notée chez 19,854% des patientes de plus de 16 ans.
- Les malformations et les pathologies associées au syndrome de Turner sont multiples et peuvent toucher divers organes. Ainsi, un suivi régulier allant de l'âge pédiatrique à l'âge adulte est nécessaire.
- La prédominance des anomalies chromosomiques de type monosomie X homogène à 42,857%, suivie par l'isochromosome Xq à 28,571% et la monosomie X en mosaïque à 19,047%. Les anomalies de structure comme la délétion de l'Xp, le chromosome X en anneau et le marqueur chromosomique sont beaucoup plus rares.
- L'importance d'analyser 50 métaphases lors de l'étude du caryotype afin de détecter un faible mosaïcisme.
- Un phénotype clinique beaucoup plus sévère chez les patientes porteuses d'une monosomie X homogène.
- Un phénotype clinique moins sévère pour les patientes présentant une monosomie X en mosaïque. Cela les impactent négativement puisqu'on retrouve souvent chez ces

patientes un retard diagnostique et elles représentaient 60% des patientes ayant un âge supérieur à 31 ans lors du diagnostic.

- Une fréquence plus élevée de pathologie auto-immune chez les patientes porteuses d'un isochromosome Xq dans 42,857% des cas.
- Une fréquence plus élevée d'anomalies ORL chez les patientes avec une monosomie X homogène dans 45,45% des cas, ainsi que celles avec un isochromosome Xq dans 36,364% des cas.
- Un retard mental sévère chez une patiente avec un petit anneau de l'X.

Notre étude révèle la réelle problématique du retard diagnostique dans le syndrome de Turner. Pourtant, l'amélioration du délai du diagnostic chez les patientes turnériennes doit être un souci constant. En effet, un diagnostic précoce permet non seulement de prévenir les comorbidités par un suivi dès l'âge pédiatrique, mais également d'améliorer leur qualité de vie et cela en initiant précocement le traitement par l'hormone de croissance et le traitement hormonal substitutif. Il est donc nécessaire dans notre contexte d'encourager le diagnostic prénatal, d'éduquer la population quant à la nécessité d'un suivi médical pédiatrique, d'étendre le système sanitaire à l'ensemble du territoire et de créer de nouveaux centres de génétique afin de drainer le surplus de malades.

A travers cette étude, nous illustrons le rôle essentiel de l'étude cytogénétique dans le diagnostic du syndrome de Turner. En outre, elle permet une prise en charge adaptée selon l'anomalie chromosomique retrouvée chez chaque turnérienne. L'élucidation des corrélations entre les aspects cliniques et cytogénétiques représente une réelle révolution dans la prise en charge du syndrome de Turner, principalement dans les pays en voie de développement comme le Maroc. Cela permet une hiérarchisation des examens complémentaires, sans pour autant négliger les prises en charge actuelles. Dans ce souci, Il serait judicieux de poursuivre cette étude avec une cohorte marocaine de turnériennes adultes de plus grande taille.



RESUME



RESUME

Le syndrome de Turner est une monosomie partielle ou complète du chromosome X chez un sujet de phénotype féminin. Cette aneuploïdie conduit à une multitude de signes dysmorphiques, malformatifs et de pathologies associées. Ainsi, la diversité des organes potentiellement atteints dans ce syndrome implique une prise en charge multidisciplinaire. Par ailleurs, le diagnostic de certitude du syndrome de Turner repose sur l'étude cytogénétique. La grande hétérogénéité des formules chromosomiques responsables de ce syndrome (Monosomie X homogène, monosomie X en mosaïque, isochromosome du bras court ou long du chromosome X, chromosome X en anneau, délétion du bras court ou long du chromosome X...) explique la variabilité clinique retrouvée chez les turnériennes.

Les objectifs de notre travail sont de rapporter l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech en matière du diagnostic cytogénétique du syndrome de Turner, d'identifier les principaux aspects épidémiologiques et cliniques des turnériennes, de déterminer le type et la prévalence des anomalies chromosomiques retrouvées et d'établir une corrélation entre les données cliniques et cytogénétiques.

Nous avons mené une étude rétrospective étalée sur une période de 7 ans allant du mois de Janvier 2013 au mois de Décembre 2020, réalisée sur une population de 63 patientes porteuses d'un syndrome de Turner. Les patientes ont été référées au service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI par des pédiatres, des endocrinologues, des gynéco-obstétriciens, des chirurgiens pédiatres et autres spécialistes du secteur public ou privé, essentiellement au sein de la région du Sud Marocain.

L'analyse des données a objectivé un âge moyen de 16,78 ans, avec une prédominance de la tranche d'âge de plus de 21 ans. Le motif de consultation le plus fréquent était le retard statural. Par ailleurs, le profil clinique des turnériennes de notre série était principalement fait d'un retard statural dans 98,412% des cas, d'un syndrome dysmorphique net dans 49,206% des

cas, d'un impubérisme chez 80,146% des patientes de plus de 16 ans, et enfin de malformations congénitales et de pathologies acquises touchant 61,904% de nos turnériennes.

En outre, toutes les patientes de notre série ont bénéficié d'un caryotype constitutionnel post-natal objectivant la prédominance de la monosomie X homogène à 42,857%, suivie par l'isochromosome du bras long de l'X chez 28,571% des patientes, la monosomie X en mosaïque dans 19,047% des cas, le marqueur chromosomique dans 6,349% des cas, un cas de délétion du bras court de l'X et enfin un cas de chromosome X en anneau.

Une corrélation entre le phénotype clinique et la formule chromosomique a été retrouvée. En effet, le syndrome dysmorphique était net chez 66,37% des turnériennes porteuses d'une monosomie X homogène, contrairement à la monosomie X en mosaïque où le syndrome dysmorphique était globalement moins sévère. De même, l'âge du diagnostic variait également en fonction de la formule chromosomique. Ainsi, on note une prédominance de la monosomie X homogène chez les patientes ayant bénéficié d'un diagnostic précoce, contrairement aux patientes porteuses d'une monosomie X en mosaïque qui sont quant à elles diagnostiquées à un âge tardif. Par ailleurs, le retard statural sévère ($-4DS$) était prédominant chez les patientes avec une monosomie X homogène. En outre, nous notons une haute fréquence des pathologies cardio-vasculaires dans la monosomie X homogène dans 72,727% des cas. Quant aux pathologies ORL, on retrouve une prédominance de la monosomie X homogène dans 45,455% des cas et de l'isochromosome du bras long du chromosome X dans 36,364% des cas. De plus, l'isochromosome du bras long du chromosome X prédominait à 42,857% dans les pathologies auto-immunes.

Notre étude a révélé un retard de diagnostic net. Cela serait la conséquence de la difficulté d'accès aux soins et du bas niveau socio-économique de nos patientes. Par ailleurs, nos données cliniques confirment le caractère polymorphe des manifestations cliniques du syndrome de Turner. En outre, les données cytogénétiques de notre étude révèlent une fréquence supérieure de la monosomie X homogène en comparaison avec d'autres études. Cela peut être

expliqué par la pratique d'interruption médicale de grossesse dans certains pays lors de la mise en évidence en anténatal de cette anomalie chromosomique. De plus, nos résultats retrouvent des fréquences plus élevées des mosaïques (Monosomie X en mosaïque, isochromosome du bras long de l'X en mosaïque) par rapport à la littérature. Cela serait dû au nombre de métaphases analysées qui est au minimum de 50 métaphases dans notre étude. En revanche, d'autres séries n'ont étudié que 30 métaphases, voire même 20 ou 11 métaphases.

Abstract

Turner's syndrome is a partial or complete monosomy of the X chromosome in a subject with a female phenotype. This aneuploidy leads to a multitude of dysmorphic features, congenital malformations and acquired pathologies. Consequently, this syndrome requires a multidisciplinary management. Furthermore, the gold standard for diagnosis is karyotype analysis. The great heterogeneity of chromosomal formulas responsible for this syndrome (Homogeneous X monosomy, mosaic X monosomy, isochromosome of the short or the long arm of the X chromosome, ring X chromosome, deletion of the short or the long arm of the X chromosome...etc) goes hand in hand with its clinical variability.

This work's main objectives were to report the extensive experience of the genetics department of the University hospital of Mohammed VI in Marrakech concerning the cytogenetic diagnosis of Turner's syndrome, additionally to identify the main epidemiological and clinical aspects of patients with Turner's syndrome, and at last to determine the different types of chromosomal abnormalities found in Turner's syndrome as well as their prevalence, and ascertain a correlation between clinical and cytogenetic data.

We conducted a retrospective descriptive study spread over a period of 7 years from January 2013 to December 2020, carried out on a population of 63 patients with Turner's syndrome. The patients were referred to the genetics department of the University hospital Mohammed VI by paediatricians, endocrinologists, obstetrician-gynaecologists, paediatric surgeons and other specialists from the public as well as the private sector, mainly within the region of southern Morocco.

The data analysis objectified an average age of 16,78 years with a predominance of the age group over 21 years. The primary motive for consultation was growth retardation. Furthermore, the patient's main clinical profile was made up of a growth retardation in 98,412% of cases, as well as a distinct dysmorphic disorder in 49,206% of cases, impuberism in 80,146% of patients

over the age of 16, and lastly congenital malformations and acquired pathologies affecting 61,904% of our patients.

In addition, all the patients in our series benefited from a post-natal constitutional karyotype showing the predominance of homogeneous X monosomy at 42.857% followed by isochromosome of the long arm of the X chromosome in 28.571% of cases, followed by mosaic X monosomy in 19.047% of cases, marker chromosome in 6.349% of cases, one case of deletion of the short arm of the X chromosome and to conclude one case of small ring X chromosome.

The correlation between the clinical phenotype and the chromosomal formula in our patients was undeniable. Indeed, the dysmorphic disorder was obvious in 66.37% of patients carrying a homogeneous X monosomy; even more it was commonly less severe in patients carrying mosaic X monosomy. The same applies to the age of diagnosis, with a predominance of homogeneous X monosomy in patients who benefited from an early diagnosis, unlike patients with mosaic X monosomy who represented most of the patients diagnosed at a later age. In addition, severe growth retardation (-4DS) was predominant at 74.07% in patients with homogeneous X monosomy. Furthermore, we note a high frequency of cardiovascular pathologies in homogeneous X monosomy (72.727% of cases), as well as a predominance of ENT pathologies in the same population (45.455% of cases), this predominance falls to 36.364 % in the isochromosome of the long arm of the X chromosome population. Likewise, autoimmune pathologies predominated at 42.857% for patients with isochromosome of the long arm of the X chromosome.

Our results reveal a delay in diagnosis, this is probably due to the difficulty in accessing medical care and the low socio-economic status of our patients. Nevertheless, our clinical data confirm the polymorphic nature of the clinical manifestations of Turner's syndrome. Though our study's cytogenetic data reveal a higher frequency of homogeneous X monosomy, this can be explained by the practice of medical abortion in certain countries when this chromosomal formula is found in antenatal. Our results also find higher frequencies of mosaic type karyotype

compared to the literature (Mosaic X monosomy, isochromosome mosaic of the long arm of the X chromosome); this would be due to the number of metaphases analyzed in our study which is at a minimum of 50, contrasting with other studies that only use 30 metaphases or even 20 or 11.

ملخص

يمكن تعريف متلازمة الترنر بالنقص الجزئي او الكلي للكروموزوم X لدى الانثى، هذا الاختلال للصبغة الصبغية يؤدي الى عدة من تشوهات و امراض، بالإضافة الى تنوع الاعضاء المتأثرة بهذا المرض تستلزم تدخل مجموعة من المتخصصين في الميدان الطبي . كما ان تشخيص متلازمة الترنر يتحقق بدراسة خلوية للنمط النووي للمريض . ان عدم التجانس الكروموسومات المسؤولة عن الاحادي X المتجانس وكذا الاحادي X فسيفساء وكذا متساوي الكروموزوم X و كذا الكروموسوم X في الجرس يفسر العوامل الموجودة في الاشخاص المصابين بمرض متلازمة الترنر.

اهداف هذه الدراسة تتجلى في تقديم تقرير حول تجربة مجال التخصص الجيني بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش حول تشخيص متلازمة الترنر، وكذا لتحديد الجوانب الوبائية والسرييرية الرئيسية، لتحديد نوع وانتشار تشوهات الكروموسومات الموجودة في نساء ترنر، وكذلك لتأسيس علاقة بين البيانات السرييرية والخلوية الوراثية.

أجرينا دراسة بأثر رجعي امتدت على فترة 7 سنوات من يناير 2013 إلى ديسمبر 2020، أجريت على 63 مريضاً مصاباً بمتلازمة ترنر. تمت إحالة المرضى إلى قسم الوراثة في مركز المستشفى الجامعي محمد السادس من قبل أطباء الأطفال وأطباء الغدد الصماء وأطباء أمراض النساء وجراحي الأطفال وغيرهم من المتخصصين من القطاعين العام والخاص، ولا سيما في منطقة جنوب المغرب.

حدد تحليل البيانات متوسط عمر 16.78 عاماً، مع غلبة الفئة العمرية فوق 21 عاماً. كان السبب الأكثر شيوعاً للاستشارة هو تأخير القامة. بالإضافة إلى ذلك، كان الملف الشخصي السرييري للمرضى في سلسلتنا مكوناً بشكل أساسي من تأخر النمو في 98.412% من المرضى، ومتلازمة تشوه التشوه الواضح في 49.206% من الحالات، ونزول البلوغ في 80.146% من المرضى فوق سن 16 عاماً، وأخيراً التشوهات الخلقية واكتسبت أمراضاً تؤثر على 61.904% من المتعاطين لدينا.

بالإضافة إلى ذلك، استفاد جميع المرضى في سلسلتنا من النمط النووي الدستوري بعد الولادة الذي يُظهر غلبة الصبغة الأحادية المتجانسة X بنسبة 42.857%، يليها تماثل الكروموسوم للذراع الطويلة لـ X في 28.571% من المرضى، وصغر الفسيفساء الأحادي X في 19.047% من الحالات، علامة الكروموسومات في 6.349% من الحالات، حالة حذف الذراع القصيرة لـ X وأخيراً حالة كروموسوم الحلقة X.

تم العثور على علاقة بين النمط الظاهري السريرية والصبغة الكروموسومية. في الواقع، كانت متلازمة تشوه الشكل واضحة في 66.37% من تورنريين الذين يعانون من أحادية الصبغي X المتجانس، على عكس الفسيفساء الأحادية X حيث كانت متلازمة التشوه بشكل عام أقل حدة. الأمر نفسه ينطبق على سن التشخيص، والذي يختلف أيضاً وفقاً للصبغة الكروموسومية، وبالتالي نلاحظ غلبة أحادية الصبغي X المتجانس في المرضى الذين استفادوا من التشخيص المبكر، على عكس المرضى الذين يعانون من فسيفساء أحادية X تم تشخيصها في سن متأخرة. بالإضافة إلى ذلك، كان تأخر النمو الشديد (-4DS) سائداً في المرضى الذين يعانون من أحادية الصبغي X في الحالة المتجانسة. بالإضافة إلى ذلك، نلاحظ ارتفاع معدل الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية في أحادي الصبغي X المتجانس في 72.727% من الحالات، فضلاً عن غلبة أمراض الأنف والأذن والحنجرة في الصبغ الأحادي المتجانس X في 45.455% من الحالات وتماتل الكروموسوم للذراع الطويل للكروموسوم X في 36.364% من الحالات. بالإضافة إلى ذلك، ساد إيزوكروموسوم الذراع الطويلة للكروموسوم X بنسبة 42.857% لأمراض المناعة الذاتية.

كشفت دراستنا عن تأخير واضح في التشخيص، سيكون هذا ثانوياً لصعوبة الوصول إلى الرعاية وانخفاض المستوى الاجتماعي والاقتصادي لمرضاها. ومع ذلك، بياناتنا تؤكد الطبيعة متعددة الأشكال للمظاهر السريرية لمتلازمة تيرنر. علاوة على ذلك، تكشف البيانات الوراثية الخلوية لدراستنا عن تكرار أعلى للنسخة الأحادية المتجانسة X من تلك الدراسات الأخرى، ويمكن تفسير ذلك من خلال ممارسة الإنهاء الطبي للحمل في بعض البلدان أثناء عرض ما قبل الولادة لهذه الحالة صبغة الكروموسومات. بالإضافة إلى ذلك، وجدت نتائجنا ترددات أعلى من النمط النووي من نوع الفسيفساء مقارنة بالأدبيات، وهذا يرجع إلى عدد ميتافاز التي تم تحليلها على الأقل من 50 ميتافاز في دراستنا، على عكس السلاسل الأخرى التي تدرس فقط 30 ميتافاز، أو حتى 20 أو 11 ميتافاز.



ANNEXES



Annexes 1 : Fiche d'exploitation.

Fiche d'exploitation

CHU Mohammed VI de Marrakech

Service de Génétique

Intitulé de la thèse : Aspects cliniques et cytogénétiques du syndrome de Turner : expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech sur 63 cas.

I. Identité :

- N° du dossier :
- Nom et prénom :
- Âge :
- Origine :
- Résidence :
- Civilité : mariée divorcée célibataire veuve
- Enfants : oui non
- Profession :
- Niveau socio-économique : Haut Moyen Bas
- Mutuelle : oui non
- Médecin ou service référant :
Pédiatre Chirurgien pédiatre Gynéco-Obstétricien Endocrinologue
Autre :
- Date de la 1ère consultation :
- Date du diagnostic :
- Âge au diagnostic :

II. Motif de consultation :

- Retard staturo-pondéral : oui non
- Impubérisme : oui non
- Aménorrhée primaire : oui non
- Aménorrhée secondaire : oui non
- Syndrome dysmorphique : oui non
- Autre.....

III- Les Antécédents :

1. ATCDS familiaux :

- Cas similaire dans la famille :
Si oui : relation familiale :

2. ATCDS personnels :

- Cardiopathie : : oui non
Si oui :
- Néphropathie : : oui non
Si oui :

- Hépatopathie : oui non
Si oui :
- Diabète : oui non
Si oui : DT1 DT2
- Pathologie thyroïdienne : oui non
Si oui.....

3. ATCDS médicamenteux :

4. ATCDS chirurgicaux :

5. ATCDS toxique :

IV. Clinique:

1. Mensuration :

- Taille paternelle (cm) :
- Taille maternelle (cm) :
- Taille cible(cm) :
- Taille initiale(cm) :
- Le retard statural : oui non
- La sévérité du retard statural : Sévère(-4DS) : Modéré(-3DS) : Minime : (-2DS) : ou (-1DS) :
- Poids (g) :
- IMC (kg/m²) :

2. Puberté :

- Puberté Spontanée : oui non
Si oui : Âge : ans
Cycle régulier : oui non
- Impubérisme : oui non
Si oui : Signe d'impubérisme : -Développement des seins : Normal Pathologique
-Pilosité : Normal Pathologique
- Fertile : oui non
Si oui : Gestité : Parité :

3. Signes dysmorphiques :

3.1. Facial :

- Visage triangulaire : oui non
- Fente palpébrales obliques : oui non
- Ptosis : oui non
- Epicanthus : oui non
- Hypertélorisme : oui non
- Strabisme : oui non
- Micrognathie : oui non
- Hypoplasie du maxillaire inférieure : oui non
- Retrognathisme : oui non
- Commissures labiales abaissées : oui non
- Dents mal implantées : oui non

- Voute palatine ogivale : oui non
- Oreilles décollés : oui non
- Oreilles bas implantées : oui non
- Oreilles mal ourlées : oui non
- Autre :

3.2. Cervical :

- Cou court : oui non
- Implantation basse des cheveux : oui non
- Pterygium colli : oui non

3.3. Thoracique :

- Déformation thoracique : oui non
- Thorax en bouclier : oui non
- Entonnoir xiphoidien : oui non
- Ecartement des mamelons : oui non

3.4. Membres :

- Œdème des mains et des pieds : oui non
 - Genu valgum : oui non
 - Cubitus valgus : oui non
 - Métacarpiens courts : oui non
 - Nævi cutanés : oui non
 - Autre :
- ❖ Nombre de signe dysmorphique retrouvé :
- ❖ La sévérité du syndrome dysmorphique :
Net Modéré Absent

3.4. Développement psychomoteur :

- Normal Pathologique
- Retard mental : oui non

3.6. Malformation congénitale et pathologie associée :

a. Cardiovasculaire : oui non

Si oui :

.....
.....
.....

b. Rénales et surrénales : oui non

Si oui :

.....
.....
.....

c. Anomalie ophtalmologique : oui non

Si oui :

.....
.....

d. Anomalie ORL : oui non

Si oui :

.....
.....
.....

e. Anomalie dermatologique : oui non

Si oui :

.....
.....
.....

f. Pathologie auto-immune : oui non

Si oui :

.....
.....
.....

g. Diabète : oui non

Si oui :

.....
.....
.....

h. Autre : oui non

Si oui :

.....
.....
.....

V. Examen complémentaire

1. Etude cytogénétique :

- Caryotype : oui non
- Résultat :

2. Bilan biologique :

- Les examens réalisés :
- Résultats :

3. Bilan radiologique :

- Âge osseux :
- Les examens réalisés :
- Les résultats :

Annexes 2 : Techniques d'exploration génétique : La cytogénétique conventionnelle.

<p>La cytogénétique conventionnelle du caryotype constitutionnel postnatal</p>	<p>Etape 1 : <i>Obtention des cellules en division</i></p>	<p>Les lymphocytes sanguins sont le plus utilisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le sang total est recueilli stérilement sur héparine. • Il est incubé 48 à 72 heures dans un milieu de culture contenant une lectine à fort pouvoir mitogène (phytohémagglutinine A ou PHA).
	<p>Etape 2 : <i>Obtenir des métaphases nombreuses et de bonne qualité</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Accumulation des cellules en métaphases ou en prométaphase par synchronisation des cultures et/ou blocage de l'appareil fusorial par un poison antimitotique comme la colchicine. • Dispersion chromosomique dans le cytoplasme par l'action d'une solution hypotonique puis une fixation.
	<p>Etape 3 : <i>Identification des chromosomes</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les techniques classiques : une coloration au Giemsa permet de compter et de classer les chromosomes en fonction de la taille et de l'indice centromérique. Elle révèle le long des chromosomes une alternance de bande transversale de faible ou forte coloration dont la séquence est spécifique à chaque paire chromosomique. En outre les bandes G (GTG) sont obtenues par dénaturation enzymatique tandis que les bandes R (RHG) sont obtenues par dénaturation thermique. • Les techniques spécifiques : ces techniques sont réalisées par certaines colorations spécifiques de segments chromosomiques précis : les bandes Q et les bandes C. • Les techniques dynamiques : ces techniques de haute résolution assurent l'étude des cellules en prométaphase par synchronisation des cultures et par l'incorporation d'analogues de bases. En modifiant les propriétés tinctoriales des bandes chromosomiques étudier cette technique permet d'améliorer la résolution du caryotype. <p>En général, quel que soit la technique de marquage utilisée, le généticien identifie chaque paire chromosomique par le motif des bandes claires et des bandes sombres retrouvé. Ensuite, ces bandes seront répertoriées par une nomenclature internationale. Chaque bras chromosomique sera divisé selon sa taille, en une à quatre régions ; et chaque région en bandes et sous bandes numérotées du centromère au télomère.</p>

	<p><u>Indication du caryotype</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Le nouveau-né, enfant et adolescent en pathologie constitutionnelle :</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Le retard psychomoteur. ➤ Le syndrome dysmorphique. ➤ Le syndrome poly malformatif. ➤ L'anomalie de la différenciation sexuelle. ➤ Le retard de croissance chez la fille. ➤ L'impubérisme. ➤ Les maladies cassantes. ➤ L'expression inhabituelle d'une maladie liée à l'X chez la fille. • <u>L'adulte en pathologie constitutionnelle :</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Les parents et familles d'enfants porteurs d'anomalie chromosomique ➤ L'aménorrhée/la ménopause précoce. ➤ Les antécédents personnels et familiaux de morts fœtales ou de malformations récurrentes. ➤ L'anomalie du spermogramme (azoospermie ou oligospermie sévère). ➤ L'hypogonadisme d'origine basse. ➤ La maladie abortive. ➤ Le bilan d'une procréation médicalement assistée. ➤ L'expression inhabituelle d'une maladie liée à l'X chez une fille • <u>En pathologie adulte :</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Les leucémies. ➤ Les tumeurs solides.
	<p><u>Les limites du caryotype humain</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Demande beaucoup de temps. • Peu automatisable. • Si l'anomalie chromosomique est inférieure à 5 Mb, elle peut passer inaperçue.

Annexes 3 : Bilan initial au diagnostic du syndrome de Turner, *d'après le protocole national de diagnostic et de soins du syndrome de Turner de l'HAS 2021.*

	Néonatal	< 6 ans	6–12 ans	12–18 ans	Adulte
Examen clinique détaillé, PA, recherche strabisme, cyphose, scoliose	X	X	X	X	X
Courbe croissance N ± Turner	X	X	X	X	
FSH ± LH ± œstradiol ± AMH	X FSH, LH	X FSH, LH	X E2, FSH, LH, AMH	X E2, FSH, LH, AMH	X E2, FSH, LH, AMH
TSH, ± T4L		Sup à 4ans	X	X	X
Anticorps anti TPO		Sup à 4 ans	X	X	X
Glycémie à jeun			Sup à 10 ans	X	X
HbA1c ± Glycémie à jeun			Sup à 10 ans	X	X
± HGPO		Avant GH si gly et/ou HbA1c élevée	Avant GH si gly et/ou HbA1c élevée	Avant GH si gly et/ou HbA1c élevée	
ASAT, ALAT, γGT, PAL			X	X	X
IgA antitransglutaminase et IgA totales		Sup à 2 ans	X	X	X Selon les symptômes
Créatininémie Microalbuminurie créatininurie	Si malformation rénale	Si malformation rénale ou HTA	Si malformation rénale ou HTA	Si malformation rénale ou HTA	Si malformation rénale ou HTA
Cholestérol Total/HDLc/LDLc Triglycérides				X	X
NFS			X	X	X
25 OH vitamine D		X	X	X	X
Bilan de thrombophilie				Avant œstrogènes/OP si facteur de risque thromboembolique (chez apparenté du premier degré)	Avant œstrogènes/OP si facteur de risque thromboembolique (chez apparenté du premier degré)

	Néonatal	< 6 ans	6-12 ans	12-18 ans	Adulte
Consultation cardiologue	X	X	X	X	X
Échographie cardiaque	X	X	X	X	X
Électrocardiogramme	X	X	X	X	X
IRM aortique et cardiaque		Selon avis cardio	Selon avis cardio	Selon avis cardio	Selon avis cardio
Échographie rénale	X	X	X	X	X
Échographie thyroïdienne		Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule	Si dysthyroïdie ou nodule
Âge osseux		X	X	X	
Échographie pelvienne				Après puberté	X
Ostéodensitométrie				Après puberté	X
Consultation ORL et étude audition (adaptée âge)		X	X	X	X
Consultation Ophtalmologie	Si signe d'appel	12-15 mois et 3-4 ans	Si anomalie sensorielle ou motrice	Si anomalie sensorielle ou motrice	Si anomalie sensorielle ou motrice
Consultation stomatologie ± Panoramique dentaire		Si anomalie clinique	X	X	X
Consultation diététique		Si surpoids, intolérance glucidique, diabète, dyslipidémie			
Consultation psychologue ± Tests psychométriques	Parents, si nécessaire	X	X	X	X
Éducation thérapeutique	Parents, si nécessaire	X	X	X	X

N.B : Le caryotype sera refait si fait en anténatal, de même que la recherche de matériel Y.

Annexes 4 : Suivi pédiatrique dans le syndrome de Turner, *d'après le protocole national de diagnostic et de soins du syndrome de Turner de l'HAS 2021.*

	< 6 ans	6 à 12 ans	12 à 18 ans
Consultation endocrinologue pédiatre	/1-3 ans sans GH /6 mois sous GH	/1 ans sans GH /6 mois sous GH	/6 mois
Examen clinique détaillé	1 fois/an	/6 mois sous GH (1 fois/ an sans GH)	/ 6 mois sous GH (1 fois / an sans GH)
Mesure PA	1 fois/an	1 fois/an	1 fois/an
Recherche de cyphose, scoliose (à partir de 8-10 ans ++)	1 fois/an Tous les 6 mois sous GH	1 fois/an Tous les 6 mois sous GH	1 fois/an Tous les 6 mois sous GH
Courbe croissance N ± Turner	1 fois/an	A chaque consultation	A chaque consultation
IGF-1	Début traitement GH /12 mois si Traitement GH	Début traitement GH /12 mois si Traitement GH	
Œstradiol ,FSH, LH, AMH			Contrôle avant induction pubertaire ou 1 fois/ an en cas de puberté spontanée
Ac anti-TPO TSH ± T4L	À partir de l'âge de 4 ans	1 fois / an Si traitement d'une hypo ou hyper thyroïdie : TSH, T4L / 3-12 mois	
HbA1C ± Glycémie à jeun ± Insulinémie à jeun		> 10 ans : 1 fois par an HbA1C /3 mois si diabète	
± HGPO	Avant traitement par GH si glycémie et/ou HbA1c élevés	HGPO avant traitement par GH si facteurs de risque et si élévation modérée de glycémie ou de HbA1c	
ASAT, ALAT, gamma-GT		> 6 ans : 6 à 10 ans : 1 fois / 2 ans > 10 ans : 1 fois / an	
IgA antitransglutaminase, IgA totales	> 2 ans : 1 fois /2 ans	1 fois /2 ans	1 fois /2 ans
Cholesterol Total/HDLc/LDLc Triglycerides		> 10 ans : 1 fois /3-4ans	1 fois /3-4 ans
Créatininémie, microalbuminurie /créatininurie	Si malformation rénale ou HTA		
25 OH vitamine D	/2-3 ans	/2-3 ans	/2-3 ans

Aspects cliniques et cytogénétiques du syndrome de Turner : expérience du service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

Consultation cardiologique pédiatrique avec échographie cardiaque	Selon maladie cardiaque	1 fois/an si cardiopathie ou HTA 1 fois /5 ans : systématique en l'absence de facteurs de risque Systématique avant passage en secteur adulte
IRM aortique et cardiaque	Selon avis cardiologue	Selon avis cardiologue
Échographie thyroïdienne	En cas de dysthyroïdie, palpation nodule et/ou goitre	
Consultation ORL et étude audition	1 fois/an si otites à répétition	Selon avis ORL avec consultation au minimum tous les 5 ans en l'absence de facteurs de risque
Consultation ophtalmologie	Dépistage systématique entre 12 et 15 mois et entre 3 et 4 ans (Comme dans la population générale)	Consultation uniquement si besoin : signe d'appel, anomalie sensorielle ou motrice, suivi strabisme, suivi anomalies réfractive, suivi anomalie organique
Consultation dermatologique	Selon symptômes	
Âge osseux	1 fois /2 à 3 ans sous GH	
Ostéodensitométrie		Contrôle en fin de croissance ou puberté
Échographie pelvienne		Contrôle en fin de croissance ou puberté
Consultation dentaire	Annuelle à moduler selon clinique	
Consultation diététique	Si surpoids, intolérance au glucose, diabète, dyslipidémie Supplémentation calcique et vitamine D si nécessaire	
Dépistage des troubles du comportement	Tous les ans lors de l'évaluation clinique	
Consultation psychologue ± tests psychométriques	Vers l'âge de 4 ou 5 ans (avant si signes d'appel)	Tous les 5 ans et réévaluation selon les symptômes
Education thérapeutique	Tous les 1-2 ans	
Consultation gynécologique		Au cours de l'induction pubertaire puis /2-3 ans

Annexes 5 : Suivi adulte dans le syndrome de Turner, *d'après le protocole national de diagnostic et de soins du syndrome de Turner de l'HAS 2021.*

	Âge adulte
Consultation endocrinologue ± gynécologue	1 à 2 fois /an
Examen clinique détaillé	1 fois /an
Mesure PA	1 fois /an et plus rapproché si traitement antihypertenseur
Contrôle du caryotype (± FISH)	Si le premier date de plus de 20 ans
Ac anti TPO	Ac /1 à 2 ans si Ac anti TPO négatifs
TSH +/- T4I	TSH / an si Ac anti TPO positifs ou si traitement par Lévothyroxine
HbA1c ± Glycémie à jeun ± insulinémie à jeun	1 fois / an HbA1c 1fois / 3 mois si diabète
Œstradiol, FSH, LH, AMH	1 fois / an en cas de cycles spontanés, après arrêt d'au moins 2 mois si pilule oestroprogestative
ASAT, ALAT, γGT, PAL	1 fois / an
Créatininémie, microalbuminurie/créatininurie	Fréquence selon avis néphrologique (selon malformation) Si hypertension artérielle
IgA antitransglutaminase, IgA totales	1 fois / 2-3 ans ou en cas de symptomatologie évocatrice
Cholesterol (Total/HDL/ LDL) Triglycerides	1 fois / an
Consultation cardiologique + Échographie cardiaque	1 fois / 5 ans si absence de cardiopathie et PA annuelle normale 1 fois / 6 mois - 1 an si pathologie cardiaque connue et/ou HTA
IRM aortique et cardiaque	Selon avis cardiologique
Échographie thyroïdienne	Si dysthyroïdie / nodule palpé / goitre
Échographie pelvienne	Préconceptionnelle Utile aussi en cas de saignements anormaux



BIBLIOGRAPHIE



1. **Sybert VP, McCauley E.**
Turner's Syndrome. N Engl J Med. 16 sept 2004 ;351(12) :1227-38.
2. **CH. Gravholt.**
Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. Eur J Endocrinol 2004; 151: 657-687.
3. **Hook EB, Chambers GM.**
Estimated rates of Down syndrome in live births by one-year maternal age intervals for mothers aged 20-49 in a New York State study: implications of the risk figures for genetic counseling and cost-benefit analysis of prenatal diagnosis programs. Birth Defects Orig Artic Ser 1977; 13: 123-41
4. **Turner HH.**
A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. Endocrinology 1938; 23: 566-74
5. **Varney RF, Kenyon, Koch.**
An association of short stature, retarded sexual development and high gonadotrophin titers in woman. Clin Endocrinol 1943; 2: 357-74
6. **Graff. A.**
Insuffisance ovarienne prématurée. Elsevier Masson 2018 ; 147-A-40.
7. **Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS 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. sept 2017 ;177(3): G1-70
8. **William Klug, Michael Cummings, Charlotte Spencer.**
Génétique. 8^{ème} édition. Paris : Pearson Education France 2006, p704. ISBN : 2-7440-7152-8.
9. **MT. Ross, DV. Grafham, AJ. Coffey et al.**
La séquence d'ADN du chromosome X humain. Nature 2005 ; 434 : 325 - 337.
10. **Bradley P. Balaton, Thomas Dixon-McDougall, Samantha B. Peeters, Carolyn J. Brown.**
The exceptional nature of the X chromosome. Human Molecular Genetics, 2018, Vol. 27, No. R2
11. **Guilherme pereira, Sofia Doria.**
X-chromosome inactivation: implications in human disease. Journal of Genetics, 2021;100:63
12. **Shlomo Melmed MB ChB.**
Disorders of Sex Development. Williams Textbook of Endocrinology, 2020
13. **Helena Mangs, Brian J. Morris.**
The Human Pseudoautosomal Region (PAR): Origin, Function and Future. Current Genomics, 2007, 8, 129-136.
14. **Barbara R. Migeon.**
X-linked diseases: susceptible females. Genet Med, 2020; 22(7): 1156-1174.

15. **Neil Brockdorff, Joseph S. Bowness, and Guifeng Wei.**
Progress toward understanding chromosome silencing by Xist RNA. *Gene & Dev* 2020 ; 34:733–744.
16. **Madeleine Moscatelli et al.**
Latest insights on X–chromosome inactivation: When general principles should be revisited. *Med Sci (Paris)* Février 2021. Volume 37, Number 2.
17. **Carrel L, Brown CJ.**
When the Lyon(ized chromosome) roars: ongoing expression from an inactive X chromosome. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017; 372
18. **C. Philippe.**
Cartographie physique du chromosome X 2018.
19. **Ronan Chaligné, Edith Heard.**
The inactive X chromosome: a model for the study of epigenetic mechanisms. *Onco–Théragnostique*, 2015 ; Vol. IV,n° 1.
20. **Csankovszki G, Panning B, Bates B et al.**
Conditional deletion of Xist disrupts histone macroH2A localization but not maintenance of X inactivation. *Nat Genet* 1999; 22: 323–324.
21. **Chaligné R, Popova T, Mendoza–Parra M–A et al.**
The inactive X chromosome is epigenetically unstable and transcriptionally labile in breast cancer. *Genome Res* 2015; 25: 488–503.
22. **Chenxi Zhao, Gaolang Gong et al.**
Mapping the effect of the X chromosome on the human brain: Neuroimaging evidence from Turner syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2017 Sep; 80:263–275.
23. **Helena Mangs A, Morris BJ.**
The Human Pseudoautosomal Region (PAR): Origin, Function and Future. *Curr Genomics*. avr 2007;8(2):129–36.
24. **Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A et al.**
Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet*. mai 1997;16(1):54–63.
25. **Layman LC.**
Human gene mutations causing infertility. *J Med Genet*. mars 2002;39(3):153–61.
26. **Zhong Q, Layman LC.**
Genetic Considerations in the Patient with Turner Syndrome—45,X with or without Mosaicism. *Fertil Steril*. oct 2012;98(4):775–9.
27. **Ogata T, Matsuo N.**
Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet*. juin 1995;95(6):607–29.

28. **Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, et al.**
Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2–p22.1. *Am J Hum Genet* 1998;63: 1757–66.
29. **Francisco Álvarez–Nava, Roberto Lanes.**
Epigenetics in Turner syndrome. *Clin Epigenetics*. 2018; 10: 45.
30. **Cabrol S, Saab C, Gourmelen M et al.**
Syndrome de Turner : croissance staturo–pondérale et maturation osseuse. *Arch Pédiatr* 1996 ; 3 : 313–8
31. **Morgagni GB.**
De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. Neap ex Typogr. Raymundiana 1762 Liber III (De Morbis Ventris), Epist Anat Medica XLVI, observation 1768 ;20: 418
32. **Ullrich O.**
Über typische kombinations–bilder multipler Abartung. *Z Kinderheilk* 1930; 49: 271–6
33. **Bonnevie–Ullrich O.**
Über Typische kombinations–bilder multipler sbartungen, *Zschrkinderh* 1930; 49: 271–6
34. **Ullrich O.**
Turner’s syndrome and status Bonnevie–Ullrich. *Am J Hum Genet* 1949; 1: 179–202
35. **Albright F, Smith PH, Fraser R.**
A syndrome characterized by primary ovarian Insufficiency and decreased stature, report of 11 cases with digression on hormonal control of axillary and pubic hair. *Am J Med Sci* 1942; 204: 625–48
36. **Wilkins L, Fleischmann W.**
Ovarian agenesis pathology associated clinical symptoms and the bearing on the theories of sex differentiation. *J Clin Endocrinol* 1944; 4: 357–75.
37. **Tjio JH, Levan A.**
« The chromosome number of man » *Hereditas (Lond.)* 1956;42: 1–6
38. **Ford CE, Jones KW, Polani PE et al.**
A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner’s syndrome). *Lancet* 1959; i: 711–3
39. **Ranke MB, Saenger P.**
Turner’s syndrome. *The Lancet*. 28 juill 2001;358(9278):309–14.
40. **Nielsen J, Wohlert M.**
Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13–year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet*. mai 1991;87(1):81–3.
41. **Tan KB, Yeo GS.**
Pattern of Turner syndrome in Singapore (1999–2004). *Singapore Med J*. 2009; 50:587– 590.
42. **Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J.**
Prenatal and postnatal prevalence of Turner’s syndrome: a registry study. *BMJ*. 6 janv 1996;312(7022):16–21.

43. **Xiaoxiao Cui^{1,2}, Yazhou Cui², Liang Shi² et al.**
A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2018; 7(4):223–228.
44. **Kajii T, Ferrier A, Niikawa N et al.**
Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet*. 1980;55(1):87–98.
45. **Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J.**
Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51:147–158.
46. **Power T, Langlois NEI, Byard RW.**
The Forensic Implications of Turner's Syndrome. *J Forensic Sci*. 1 mai 2014;59(3):671–5.
47. **Claus H. Gravholt, Mette H. Viuff et al.**
Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol* 2019 Oct;15(10):601–614.
48. **Apperley L, Das U, Ramakrishnan R et al.**
Mode of clinical presentation and delayed diagnosis of Turner syndrome: a single Centre UK study. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2018;2018:4.
49. **Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH.**
Cardiovascular Phenotype in Turner Syndrome—Integrating Cardiology, Genetics, and Endocrinology. *Endocr Rev*. 1 oct 2012;33(5):677–714.
50. **Sari E, Bereket A, Yeşilkaya E, Baş F 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*. 170(4):942–8.
51. **S. Cabrol.**
Le syndrome de Turner *Annales d'Endocrinologie* 2007 ;68 : 2–9.
52. **Elizabeth M. Chacko and Robert Rapaport.**
Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012 Feb;19(1):40–6.
53. **Linglart A, Cabrol S, Berlier P et al.**
Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. juin 2011;164(6):891–7.
54. **Haute autorité de santé**
PNDS syndrome de Turner. HAS, 2021.
55. **Noordman I, Duijnhouwer A, Kapusta L et al.**
Phenotype in girls and women with Turner syndrome: Association between dysmorphic features, karyotype and cardio-aortic malformations. *Eur J Med Genet*. juin 2018;61(6):301–6.
56. **Maladies Endocriniennes de la Croissance et du Développement.**
PNDS Syndrome de Turner Argumentaire, 2021.
57. **Baker TG.**
A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 22 oct 1963;158:417–33.

58. **De Vos M, Devroey P, Fauser BC.**
Primary ovarian insufficiency. *The Lancet*. 17 sept 2010;376(9744):911–21.
59. **Modi DN, Sane S, Bhartiya D.**
Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *MHR Basic Sci Reprod Med*. 1 avr 2003;9(4):219–25.
60. **Luisa Gonzalez, Selma Feldman Witchel.**
The Patient with Turner Syndrome: Puberty and Medical Management Concerns. *Fertil Steril*. 2012 October ; 98(4): 780–786.
61. **Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K et al.**
Serum Levels of AntiMullerian Hormone as a Marker of Ovarian Function in 926 Healthy Females from Birth to Adulthood and in 172 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 18 août 2010;95(11):5003–5010.
62. **P. Sampaolo, V. Calcaterra, C et al.**
Pelvic ultrasound evaluation in patients with Turner syndrome during treatment with growth hormone. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2003; Vol 22, Issue 2, 172–177
63. **Matilde Calanchini, Christina Y L Aye, Elizabeth Orchard et al.**
Fertility issues and pregnancy outcomes in Turner syndrome. *Fertil Steril* 2020 Jul;114(1):144–154.
64. **S. Chapeloère, A. Mathiot, S. Franchi Abella, C. Adamsbaum.**
Échographie pelvienne de l'enfant et de l'adolescente. 2017, Elsevier Masson SAS.
65. **Ho VB, Bakalov VK, Cooley M et al.**
Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation*. 21 sept 2004;110(12):1694–700.
66. **Michael Silberbach, Jolien W. Roos-Hesselink, Niels H. Andersen.**
Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Genomic and Precision Medicine*. 2018;11:e000048.
67. **Beatriz Donato, Maria João Ferreira.**
Cardiovascular risk in Turner syndrome. *Rev Port Cardiol* ; 2018.
68. **Siu SC, Silversides CK.**
Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 22 juin 2010;55(25):2789–800.
69. **Vriend JWJ, Mulder BJM.**
Late complications in patients after repair of aortic coarctation: implications for management. *Int J Cardiol*. 8 juin 2005;101(3):399–406.
70. **Eirini Kostopoulou, Julia K Bosdou, Panagiotis Anagnostis et al.**
Cardiovascular Complications in Patients with Turner's Syndrome. *Curr Pharm Des* 2020;26(43):5650–5659.
71. **Christopher J G Sigakis , Lorna P Browne, Tami Bang et al.**
Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Cardiovascular Anomalies Associated With Turner Syndrome. *J Thorac Imaging*. 2019 May;34(3):W23–W35.

72. **Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A et al.**
Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* oct 2000;14(12):1111-4.
73. **Hamza RT, Shalaby MH, Hamed LS et al.**
Renal anomalies in patients with turner syndrome: Is scintigraphy superior to ultrasound? *Am J Med Genet A.* févr 2016;170A(2):355-62.
74. **Flynn MT, Ekstrom L, De Arce M et al.**
Prevalence of renal malformation in Turner syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* août 1996;10(4):498-50
75. **Jolanta Bugajska, Joanna Berska, Małgorzata Wójcik et al.**
Metabolic Fingerprint of Turner Syndrome. *J Clin Med.* 2020 Mar; 9(3): 664.
76. **CH Gravholt, BE Hjerrild, L Mosekilde et al.**
Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules. *Eur J Endocrinol.* 2006 Oct;155(4):583-92.
77. **Wegiel M, Antosz A, Gieburowska J et al.**
Autoimmunity Predisposition in Girls With Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:511.
78. **Grossi A, Crino A, Luciano R et al.**
Endocrine autoimmunity in Turner syndrome. *Ital J Pediatr.* 2013;39:79.
79. **Gawlik AM, Berdej-Szczot E, Blat D et al.**
Immunological Profile and Predisposition to Autoimmunity in Girls With Turner Syndrome. *Front Endocrinol,* 4 Juin 2018
80. **Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E et al.**
Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age. *Clin Exp Immunol.* mai 2009;156(2):205-210.
81. **Wasniewska M, Salerno M, Corrias A et al.**
The Evolution of Thyroid Function after Presenting with Hashimoto Thyroiditis Is Different between Initially Euthyroid Girls with and Those without Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):403-9
82. **Ibarra-Gasparini D, Altieri P, Scarano E et al.**
New insights on diabetes in Turner syndrome: results from an observational study in adulthood. *Endocrine.* 2018;59(3):651-60.
83. **Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B et al.**
Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care.* juill 1998;21(7):1062-70.
84. **Mårild K, Størdal K, Hagman A, Ludvigsson JF.**
Turner Syndrome and Celiac Disease: A Case-Control Study. *Pediatrics.* févr 2016;137(2):e20152232.

- 85. Hamberis AO, Mehta CH, Dornhoffer JR, Meyer TA.**
Characteristics and progression of hearing loss in children with turner's syndrome. *Laryngoscope*. 2020;130(6):1540–6. 105.
- 86. Hederstierna C, Hultcrantz M, Rosenhall U.**
A longitudinal study of hearing decline in women with Turner syndrome. *Acta Otolaryngol*. 2009;129(12):1434–41.
- 87. Güngör N, Böke B, Belgin E, Tunçbilek E.**
High frequency hearing loss in Ullrich–Turner syndrome. *Eur J Pediatr*. oct 2000;159(10):740–4.
- 88. Nagai T, Hasegawa K, Motegi E, et al.**
Usefulness of imprint cytology of gonadoblastoma with dysgerminoma in a patient with Turner syndrome and a Y chromosome: A case report and literature review. *Diagnostic Cytopathology*. 2019;1–5
- 89. Brant WO, Rajimwale A, Lovell MA, et al.**
Gonadoblastoma and Turner syndrome. *J Urol*. 2006;175:1858–1860.
- 90. Anaki D, Zadikov–Mor T, Gepstein V, Hochberg Z.**
Normal Performance in Non–Visual Social Cognition Tasks in Women with Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:171.
- 91. Russell HF, Wallis D, Mazzocco MM et al.**
Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(9):945– 55.
- 92. Skuse DH, JamesRS, Bishop DV et al.**
Evidence from Turner’s syndrome of an imprinted X–linked locus affecting cognitive function. *Nature* 1997; 387: 705–8
- 93. Migeon BR, Luo S, Jani M, Jeppesen P.**
The severe phenotype of females with tiny ring X chromosomes is associated with inability of these chromosomes to undergo X inactivation *AM J Hum Genet* 1994 ; 55 : 497–504.
- 94. Lesniak–Karpiak K, Mazzocco MM, Ross JL.**
Behavioral assessment of social anxiety in females with Turner or fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(1):55–67.
- 95. Nelson LM.**
Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(6):606–614.
- 96. Rebar RW, Connolly HV.**
Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril*. 1990;53(5):804–810.
- 97. MC Digilio and B Marino.**
Clinical manifestations of Noonan syndrome *Images Paediatr Cardiol*. 2001 Apr–Jun; 3(2): 19–30.
- 98. Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, Bodamer O, Chudley AE, Harris J et al.**
Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet*. 2019;56:89–95.

99. **Leppig KA, Disteché CM.**
Ring X and Other Structural X Chromosome Abnormalities: X Inactivation and Phenotype. *Semin Reprod Med.* 2001;19(02):147-158.
100. **Damien Sanlaville, Catherine Turleau.**
Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies Chromosomiques. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale 2010–2011.
101. **M. Jeanpierre et al.**
Génétique médicale formelle, chromosomique, moléculaire, clinique. Masson, Paris, 2004. ISBN : 2-294-00812-X.
102. **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; 28:151–5
103. **Fiot E, Zenaty D, Boizeau P, Haignere J 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(6):397–406.
104. **Graff A, Donadille B, Morel H et al.**
Added value of buccal cell FISH analysis in the diagnosis and management of Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2020;35(10):2391–8.
105. **Association des cytogénéticiens de langue française.**
Guide de bonnes pratiques en cytogénétique. Version 4, 2020.
106. **Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L et al.**
Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. *Am J Med Genet A.* 1 juin 2005;135(2):150–4
107. **Wolff DJ, Dyke DLV, Powell CM.**
Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* janv 2010;12(1):52–5.
108. **Fiot E, Zenaty D, Boizeau P 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;175(3):X1.
109. **Patricia Y.**
Fechner Turner Syndrome Pathophysiology, Diagnosis and Treatment 2020.
110. **Cours d'embryologie en ligne à l'usage des étudiants et étudiantes en médecine.**
Développé par les Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse) sous l'égide du Campus Virtuel Suisse.
111. **Matsuo M, Muroya K, Adachi M et al.**
Clinical and molecular studies in 15 females with ring X chromosomes: implications for r(X) formation and mental development. *Hum Genet.* 2000;107(5):433–9.
112. **Briard ML, Morichon-delvallez N.**
Anomalies chromosomiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie 2006; 4-002-T-30.

113. **T. Liehr a K, Mrasek a S, Hinreiner a D et al.**
Small Supernumerary Marker Chromosomes (sSMC) in Patients with a 45,X/46,X,+mar Karyotype – 17 New Cases and a Review of the Literature. *Sex Dev* 2007;1:353–362
114. **Viuff M, Skakkebaek A, Nielsen MM et al.**
Epigenetics and genomics in Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(1):68–75.
115. **Bernard V, Donadille B, Le Poulennec T, Nedelcu M, Martinerie L, Christin–Maitre S.**
MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Transition of care for young adult patients with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(1):R1–R7.
116. **Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtilot C, Salenave S, Brac de la Perriere A, et al.**
Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31(4):782–8
117. **Yeşilkaya E, Bereket A, Darendeliler F et al.**
Turner syndrome and associated problems in Turkish children: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* mars 2015;7(1):27–36.
118. **Cameron–Pimblett A, La Rosa C, King TF et al.**
The Turner syndrome life course project: karyotype–phenotype analyses across the lifespan. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:532–8.
119. **Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD et al.**
Mortality in Women with Turner Syndrome in Great Britain: A National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2008;93(12):4735–42.
120. **Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA .**
Turner’s syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23: 120–40
121. **Elsheikh M, Wass JA, Conway GS.**
Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner’s syndrome--the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(2): 223–6.
122. **Gravholt CH, Landin–Wilhelmsen K, Stochholm K et al.**
Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner’s syndrome. *Cardiol Young.* oct 2006;16(5):430–6.
123. **Thompson MW, Mc Innés R, Willard HF.**
Génétique médicale. Thompson and Thomson. 5^e édition : Flammarion. Médecine sciences.
124. **Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J.**
Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3199–202.
125. **Jean–Louis Duffer, Joseline Kaplan.**
Œil et génétique. Masson S.A.S. 21. Société française d’Ophtalmologie, Paris,2005. ISBN: 2–294–01968–7.

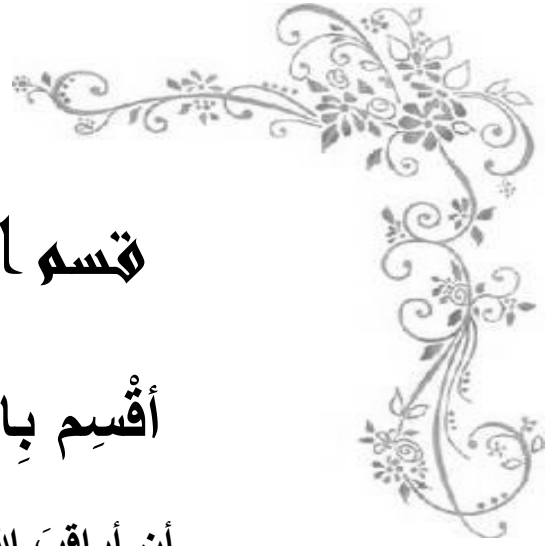
126. **Bianco B, Lipay M, Guedes A, Oliveira K, Verreschi IT.**
SRY gene increases the risk of developing gonadoblastoma and/or nontumoral gonadal lesions in turner syndrome. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28:197-202.
127. **Binder G, Koch A, Wajs E, Ranke MB.**
Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner's syndrome: is cytogenetically undetected Y mosaicism common? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3532-6.
128. **M. Kassis, F. Galacteros, C. Ferec, M. Delpéch.**
Place du conseil génétique en médecine fœtale. *EMC-Pédiatrie* 2005; 2:116-150
129. **Briard ML.**
Conseil Génétique. *EMC, Gynécologie /Obstétrique* 2007 ; 5 : 019-A-10.
130. **Hagman A, Wennerholm UB, Kallen K et al.**
Women who gave birth to girls with Turner syndrome: maternal
131. **T Ogata, K Muroya, N Matsuo et al.**
Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients.
132. **Cools M, Rooman RP, Wauters J et al.**
A nonmosaic 45,X karyotype in a mother with Turner ' s syndrome and in her daughter. *Fertil Steril* 2004;82:923 - 25.
133. **Lupski JR.**
Genomic disorders: structural features of the genome canlead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends Genet*1998;14:417-22.
134. **Briard ML.**
Un test génétique prédictif, pour quel objectif ? *La Lettre de l'Espace-Éthique* 2000 ; 8 :02-06
135. **Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C et al.**
Turner syndrome: Evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A.* 15 août 2004;129A(1):16 20.
136. **Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, et al.**
Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics* 2004 114: 640-4
137. **Ruiz C, Lamm F, Hart PS.**
Turner syndrome and multiple-marker screening. *Clin Chem.* déc 1999;45(12):2259-61
138. **MOROCCO. Code Pénal.**
Chapitre VIII. Des crimes et délits contre l'ordre des familles et la moralité publique
Section I. De l'avortement (Articles 449 à 504).
139. **Carel JC, Mathivon L, Gendrel C**
Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1462-6.

140. **Soriano–Guillen L, Coste J, Ecosse E, et al.**
Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 5197–204
141. **Van Pareren YK, De Muinck Keizer–Schrama SM, Stijnen T et al.**
Effect of discontinuation of long–term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5442–8
142. **Lanes R, Lindberg A, Carlsson M et al.**
Height in Girls with Turner Syndrome Treated with Growth Hormone Following Either Induced or Spontaneous Puberty. *J Pediatr.* 2019;212:172–9 e1.
143. **Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ et al.**
Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1790–803
144. **Zaiem F, Alahdab F, Al Nofal A et al.**
Oral Versus Transdermal Estrogen in Turner Syndrome: A Systematic Review and Meta–Analysis. *Endocr Pract.* 2017;23(4):408–21.
145. **Cameron–Pimblett A, Davies MC, Burt E et al.**
Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2820–6.
146. **Gonzalez, L., & Witchel, S. F.**
The patient with Turner syndrome: Puberty and medical management concerns. *Fertility and Sterility* 2012; 98(4), 780–786.
147. **Lee, M. C., & Conway, G. S.**
Turner's syndrome: Challenges of late diagnosis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014, 2(4), 333–338.
148. **Christopoulos, P. Deligeoroglou, E. Laggari et al.**
Psychological and behavioural aspects of patients with Turner syndrome from childhood to adulthood: A review of the clinical literature. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 2008; 29(1), 45–51.
149. **Reimann, G. E., Bernad Perman et al.**
Psychosocial characteristics of women with a delayed diagnosis of Turner syndrome. *The Journal of Pediatrics* 2018; 199, 206–211.
150. **Annelise B. Carvalho, Sofia H.V.**
Clinical and cytogenetic features of 516 patients with suspected Turner syndrome – a single–center experience, *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; aop.
151. **H Daggag, Srour W, El–Khateeb M, Ajlouni K.**
Analysis of Turner syndrome patients within the Jordanian population, with a focus on four patients with Y chromosome abnormalities. *Sex Dev* 2013;7:295–302.

152. **N. Aboussair, S. Cherkaoui, A. Natiq et al.**
Aspect cytogénétiques du syndrome de Turner, à propos de 66 cas. Médecine du Maghreb édition électronique, octobre 2007 ; n°150.
153. **Lee PA, Houk CP, Ahmed SF et al.**
Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics*, 2006;118:e488–e500.
154. **Stochholm K, Juul S, Juel K et al.**
Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 25 juill 2006;91(10):3897–3902.
155. **Massa G.**
Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child.* 1 mars 2005;90(3):267–268.
156. **Naeraa RW, Nielsen J.**
Standards for growth and final height in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1990;79: 182–90
157. **Suwa S.**
Standards for growth and growth velocity in Turner syndrome. In: Hibi I, Takano K (eds). *Basic and clinical approach to Turner syndrome.* Excerpta Medica, Amsterdam 1993; p 69–76
158. **Rochiccioli P, David M, Malpuecch G, et al.**
Study of final height in Turner's syndrome (n=216) : ethnic and genetic influences. *Acta paediatr* 1994 ; 83 :305–8.
159. **N. Essabouni.**
Cytogénétique du syndrome de Turner : A propos de 20 cas. 2015.
160. **Battin M J., Sreville F.**
Etude d'une série de 139 cas de dysgénésie gonadique de phénotype féminin recueillis en milieu pédiatrique. *Bordeaux Médical* 14, 2045–2060, 1973.
161. **C. Monney, G. Pescia, M.–C.**
Addor Division autonome de génétique médicale, CHUV, Lausanne
162. **Robinson A, de la Chapelle A.**
Sex chromosome abnormalities. In : Emery AEH, Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, eds. *Principles and practice of medical genetics.* 3rd ed. New York: Churchill livingstone; 1997. P. 973–97.
163. **N. Sebaitre.**
L'approche diagnostique et thérapeutique dans la prise en charge du syndrome de Turner (à propos de 40 cas et revue de la littérature), 2008.
164. **Paul Kruszka, Yonit A. Addissie , Cedrik Tekendo–Ngongang.**
Turner syndrome in diverse populations, *American journal of medical genetics WILEY* 2019.
165. **Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, et al.**
Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (6) : 1810–3

166. **Massa G, Heinrichs C, Verlinde S, et al.**
Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 : 4168–74
167. **Pienkowski C, Lamiche–Lorenzini F, Cartault A, et al.**
Les troubles de la fertilité dans les affections endocriniennes. *Arch Pediatr* 2007 ; 14 : 715–7.
168. **Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA.**
Turner’s syndrome in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 767–76.
169. **Becker B, Jospe N, Goldschmith L.**
Melanocytic nevi in Turner’s syndrome. *Pediatr Dermatol* 1994;11:120–4.
170. **Boroni G, Larizza D, Vignatti G.**
The dermatologic spectrum of Turner syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994;3:334– 40.
171. **Lemli L, Smith D.**
The XO syndrome: a study of the differentiated phenotype in 25 patients. *J Pediatr* 1963;63:577–88.
172. **Bataille V, Snieder H, MacGregor A, Sasieni P, Spector T.**
Genetics of risk factors for melanoma: an adult twin study of nevi and freckles. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:457–63.
173. **D. Samara–Boustani, D. Zenaty, E. Thibaud et al.**
Syndrome de Turner et pathologies auto–immunes. *Le syndrome de Turner ; Book © 2009*
174. **Livadas S, Xekouki P, Fouka F et al.**
Prevalence of thyroid dysfunction in Turner’s syndrome: a long–term follow–up study and brief literature review. *Thyroid* 2005;15: 1061–6.
175. **El–Mansoury M, Bryman I, Berntorp K et al.**
Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of a five–year follow–up. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 90: 2131–5
176. **Gøtzsche CO, Krag–Olsen B, Nielsen J et al.**
Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner’s syndrome. *Arch Dis Child. nov* 1994;71(5):433.
177. **Bois, Nassar M, Zenaty D, Léger J et al.**
Otologic disorders in Turner syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 1 févr 2018;135(1):21–4.
178. **Stenberg AE, Nylén O, Windh M, Hultcrantz M.**
Otological problems in children with Turner’s syndrome. *Hear Res.* oct 1998;124(1–2):85–90.
179. **Bakalov VK, Shawker T, Cenicerros I, Bondy CA.**
Uterine development in Turner syndrome. *J Pediatr.* nov 2007;151(5):528–31, 531.e1.
180. **Ross JL Roeltgen D, Kushner H, et al.**
The Turner syndrome–associated neurocognitive phenotype maps to distal Xp. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 672–81

- 181. Ross JL, Fanatos G, Roeltgen D, et al.**
Ullrich–Turner syndrome: neurodevelopmental changes from childhood through adolescence Am J Med Genet 1995; 58: 74–82
- 182. Nisrine Aboussair, Imane Cherkaoui J, Souad Cherkaoui D et al.**
Cytogenetic Analysis of 5572 Patients Referred for Suspected Chromosomal Abnormalities in Morocco. GENETIC TESTING AND MOLECULAR BIOMARKERS Volume 16, Number 6, 2012; Mary Ann Liebert, Inc. Pp. 569–573
- 183. Nazarenko SA, Timoshevsky VA, Sukhanova NN.**
High frequency of tissue–specific mosaicism in Turner syndrome patients. Clin Genet. 1999;56(1):59–65.
- 184. Haverkamp F.**
Growth Retardation in Turner Syndrome: Aneuploidy, Rather Than Specific Gene Loss, May Explain Growth Failure. J Clin Endocrinol Metab. 1 déc 1999;84(12):4578–4582.
- 185. Bondy CA.**
Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 10–25
- 186. Carvalho AB, Guerra Júnior G, Baptista MTM et al.**
Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. Rev Assoc Médica Bras.2010;56(6):655–659.
- 187. Loscalzo ML.**
Turner Syndrome. Pediatr Rev. 7 janv 2008;29(7):219–227.
- 188. Dhooge IJ, De Vel E, Verhoye C et al.**
Otologic disease in Turner syndrome. Otol neurotol 2005; 26 (2): 145–50.



قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

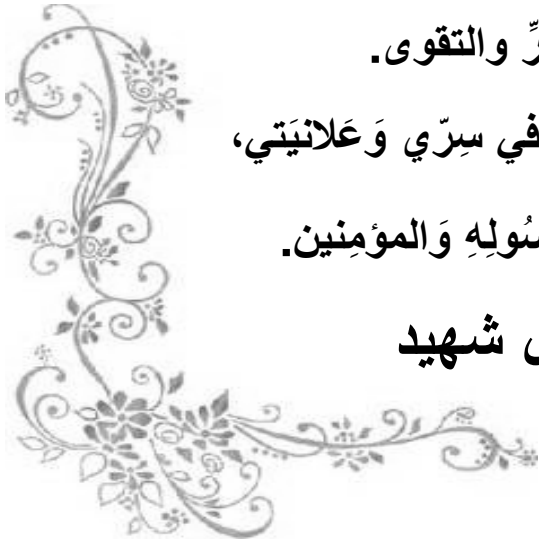
وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



أطروحة رقم 207

سنة 2022

**الجوانب السريرية والجينية الخلوية لمتلازمة تيرنر:
تجربة قسم الوراثة في مستشفى محمد السادس الجامعي
بمراكش.**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/07/01
من طرف

الآنسة خولة حاكمي

المزداة في 20/05/1997 ب آسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

متلازمة تيرنر - الجوانب الجينية الخلوية -
العلاقة السريرية الخلوية الجينية - مستشفى محمد السادس الجامعي بمراكش

اللجنة

الرئيس

إ. أيت الصاب

السيدة

المشرف

أستاذة في طب الأطفال

السيدة

ن. ابوساير

أستاذة في طب الوراثة

السيدة

ب. فاخر

الحكام

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

السيدة

غ. الدرايس

أستاذة في طب الأطفال

