



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère De L'enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique  
Université Abbès Laghrour -Khenchela  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de la Biologie Moléculaire et Cellulaire



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

Filière :Sciences Biologiques

Option : Génétique

**Thème**

**Syndrome de Turner intérêt du  
diagnostic en cytogénétique  
moléculaire**

*Présenté par :* GHOUGALI Soumia

**Devant le jury :**

Président : Dr BOUAZZA Lyas      MCB      Université Abbes Laghrour- Khenchela

Promoteur : Dr.BENSAADA Mostefa      MCB      Université Abbes Laghrour- Khenchela

Examineur: Dr HAMADA Youcef      MAA      Université Abbes Laghrour- Khenchela

**Année Universitaire 2017-2018**

# Remerciements

En préambule à ce mémoire, je remercie « ALLAH » qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces années d'étude.

Je souhaiterais remercier le plus sincèrement, Docteur « **BENSAADA Mustapha** » pour vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur.

Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération.

Votre dynamisme, votre dévouement pour le travail, votre compétence et surtout votre amabilité ont suscité mon admiration.

Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué. J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans l'élaboration et la mise au point de ce travail.

Veillez trouver dans ce travail ; très cher professeur ; le témoignage de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faite en acceptant de présider le jury de ce travail monsieur « BOUAZZA Lyes ».

J'ai pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence ; votre sérieux et votre richesse d'enseignement.

Veillez trouver ; cher professeur ; dans ce modeste travail ; l'expression de ma très haute considération et ma profonde gratitude.

Que vous accepter de juger mon travail monsieur « HAMADA Youcef » ne peut que le rendre plus intéressant, votre présence parmi les membres de ce jury constitue pour moi un grand honneur.

Veillez trouver dans ce travail ; l'expression de mes vifs remerciements.

Je tiens de remercier le responsable de laboratoire de l'université de Khenchela Madame « CHORFI Rafika » pour son aide et sa gentillesse.

Je remercie tout les enseignants de la faculté SNV en particulier : Mme. BENDJEMANA, Mme. FEROUdje, Mme. KRIME, Mr. MAAMAR, Ms. BOUFENNARA, Mr. MAZOUZE, qui ont su nous donner une formation didactique et appréciable durant tout notre cursus

Enfin, je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

# Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail :*

*A mon très cher père*

*Aucune expression ne saurait traduire les sentiments que j'ai pour toi. Ta force ; ton courage ; ton sens du devoir et du sacrifice sont autant de qualités humaines et professionnelles qui font de toi un père dont je suis fière toute ma vie. Je te remercie pour toute les valeurs morales que tu m'as inculquées et pour l'éducation que tu m'as donnée.*

*A ma très chère mère*

*La aucune dédicace ; ni aucune travail ; ne saurait exprimer reconnaissance ; le respect et l'amour que je te porte. Ta bonté ; ta générosité ta patience sont sans limite. Tu as su être pour moi la mère ; la sœur et l'amie. Sans tes prière ; tes précieux conseils ; ton dévouement sans bornes ; je n'en serais pas là aujourd'hui. Que dieu tout puissant te protège et te prête une longue vie.*

*A mes très chers frères et sœurs*

*Je voudrais à travers ce travail ; vous exprimer l'amour que je vous porte. Je vous souhaite un très bel avenir ; aussi grand que votre gentillesse ; aussi beau que votre pureté d'âme.*

*A tous mes amis proches*

*Chères sœurs ; Souadé, Sakina, Selma, Rayan, Rayan, Fairouze, je remercie Allah de nous avoir unies dans une si belle amitié. Vous êtes la lumière de mes jours ; et une source de joie permanente dans ma vie.*

*Je vous souhaite tous un avenir plein de succès et de bonheur.*

*A toute la promotion de Master 2 Biologie Moléculaire et Génétique 2018.*

*A tous ceux que l'ai omis de citer, je vous dédie ce travail en guise d'estime*

## Liste des abréviations

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique  
**AMH** : Hormone Anti Mullerienne  
**BAC** : Bacterial Artificial Chromosome  
**BMP1** : Bone Morphogenetic Protein 1  
**DACH2** :DachshundFamily Transcription Factor 2  
**DAPI** : Di Aminido Phenyl Indol  
**Del (X)** : Délétion de l'X  
**FISH** : Hybridation in situ Fluorescente  
**FITC** : Isothiocyanate de Fluorescéine  
**FMR1** : Fragile X Mental Retardation 1  
**FSH** : Follicle-Stimulating Hormone  
**GH** : Growth Hormone  
**GM-CSF** : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor  
**HCG** : Alpha Foetoprotéine  
**IL-3** : Interleukin 3  
**IL9R** : Interleukin 9 Receptor  
**I (X)** : Isochromosome X  
**LH** : Luteinizing Hormone  
**MIC-2** : Microneme Protein MIC2  
**PAR1 et 2** : Pseudo-Autosomal Regions 1 et 2  
**PCR** : Polymerase Chain Reaction  
**Pmol** : Picomole.  
**Pof2 et 1** : F-box protein Pof2 et 1  
**PRIS** : Primed in situ Labelling  
**RCIU** : Le retard de Croissance Intra-Utérin  
**R (X)** : Chromosome X en anneau  
**RPS4X/RPS4Y** : Ribosomal Protein S4 X/Y-Linked  
**SHOX** : Short Homeobox-Containing gene  
**SOX3** : SRY-related HMG-box gene  
**SRY** : Sex-determining Region of Y chromosome  
**SSC** : Saline-Sodium Citrate  
**ST** : Syndrome de Turner

**STH** : Thyréotropes

**WASH6P** : WAS protein family Homolog 6, Pseudogene

**XIST** : Inactive X (Xi)-Specific Transcript

**Xq** : Bras long du chromosome X

**Xp** : Bras court du chromosome X

**ZFX/ZFY** : Zinc Finger protein X/Y-Linked

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> :Variabilité d'expression du retard de croissance dans le ST.....	3
<b>Figure 2</b> :Manifestations cliniques du syndrome de Turner.....	5
<b>Figure3</b> : Structure de chromosome X et Y.....	14
<b>Figure 4</b> : Chromosome X et Y .PAR-régions pseudoautosomales.....	14
<b>Figure 5</b> : Mécanisme du non disjonction en méiose 1.....	18
<b>Figure 6</b> : Mécanisme du non disjonction en méiose 2.....	18
<b>Figure 7</b> : Mécanisme du non disjonction mitotique post-zygotique.....	19
<b>Figure 8</b> : Mécanisme de formation d'un isochromosome.....	20
<b>Figure 9</b> : Mécanisme de formation d'une délétion.....	20
<b>Figure 10</b> :Mécanisme de formation d'une translocation.....	21
<b>Figure11</b> : Mécanisme de formation d'un chromosome en anneau.....	22
<b>Figure 12</b> : Mécanisme de formation d'un chromosomedicentrique.....	23
<b>Figure 13</b> : Principe de la technique FISH.....	27
<b>Figure 14</b> : Présentation des résultats obtenus par la FISH sur un chromosome métaphasique.....	29
<b>Figure15</b> : Principe de la technique PRINS.....	30
<b>Figure 16</b> : A gauche un caryotype turnérien (le Y est perdu), à droite un caryotype normal.....	31
<b>Figure 17</b> : La région centromérique du chromosome X.....	34
<b>Figure 18</b> : Observation microscopique des frottis buccaux après marquage auGiemsa.....	37
<b>Figure 19</b> : Résultats obtenus par microscopie enépifluorescence.....	38

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1</b> : Pathologies associées au ST.....	6
<b>Tableau 2</b> :Facteurs de la réponse staturale chez les turnériennes traitées par l'hormone croissance...	9
<b>Tableau 3</b> :Tailles finales chez les Turnériennes.....	10
<b>Tableau 4</b> : Les régions chromosomiques responsables du phénotype Turnérien.....	25
<b>Tableau 5</b> : Présentation de la population cible.....	32
<b>Tableau 6</b> : conditions de réactions.....	35
<b>Tableau 7</b> : Pourcentage des spots uniques.....	38
<b>Tableau 8</b> : Comparaison entre les techniques ; Caryotype constitutionnel, FISH et le PRINS.....	39

# Résumé

---

## Résumé

Le syndrome de Turner est caractérisé par la présence d'un chromosome X et l'absence partielle ou complète du deuxième gonosome (X ou Y) et responsable d'un tableau phénotypique féminin variable selon les individus et selon les formules chromosomiques en cause. En dehors des signes dysmorphiques, les principales manifestations cliniques sont un retard statural et une insuffisance ovarienne responsable d'infertilité, touchant 1/2500 naissances féminines.

L'objectif de notre étude est de confirmer l'intérêt du diagnostic en cytogénétique moléculaire en cas de ce syndrome en utilisant la technique PRINS, où nous avons utilisé des courtes amorces oligonucléotidiques de type satellite spécifique à l'X.

7 filles atteintes du syndrome de Turner ont été recrutées dans cette étude. Selon les résultats obtenus par la technique PRINS, 5 patientes portent une monosomie sur 100% des cellules (45, XO), alors que 2 présentent une forme en mosaïque (45XO ; 46XX) en confirmant les résultats du caryotype conventionnel.

Les résultats de notre travail montrent que cette méthode offre de multiples avantages, notamment sa fiabilité, la simplicité de son protocole, sa rapidité d'exécution, la spécificité du marquage obtenu et son faible coût, font de la technique PRINS un outil cytogénétique de choix, pour le diagnostic des syndromes chromosomiques de nombre (aneuploïdie).

---

**Mots-clés :** Syndrome de Turner, le retard statural, insuffisance ovarienne, monosomie de l'X, cytogénétique moléculaire, PRINS.



# Abstract

---

## Turner syndrome, interest in molecular cytogenetic diagnosis

### Abstract

Turner syndrome is characterized by the presence of an X chromosome and the partial or complete absence of the second gonosome (X or Y), responsible for a variable female phenotypic table according to the individuals and the chromosome formulas involved. Apart from the dysmorphic signs, the main clinical manifestations are a stunted delay and ovarian failure responsible for infertility, affecting 1/2500 females births.

The objective of our study is to confirm the interest of the molecular cytogenetic diagnosis in case of this syndrome using the PRINS technic, where we used short oligonucleotide primers of type satellite specific to the X.

Seven girls with Turner syndrome were recruited in this study. According to the results obtained by the PRINS technique, 5 patients had a monosomy on 100% of the cells (45, XO), while 2 had a mosaic shape (45XO, 46XX) confirming the results of the conventional karyotype.

The results of our work show that this method offers multiple advantages, especially its reliability, the simplicity of its protocol, its speed of execution the specificity of the obtained marking and its low cost, make the PRINS technic a cytogenetic tool of choice, for the diagnosis of chromosomic syndromes (aneuploidy).

---

**Keywords:** Turner syndrome, stunted delay, ovarian failure, X monosomy, molecular cytogenetic, PRINS.

---

## الهدف من استخدام علم الوراثة الخلوية الجزيئية في تشخيص متلازمة

تتميز متلازمة Turner بتواجد صبغي واحد، و غياب كامل أو جزئي للمشيح الثاني (X أو Y)، مسؤولة عن جدول ظاهري أنثوي متنوع، وفقا للأشخاص و الصيغ الصبغية المسببة، بعيدا عن التشوهات الناتجة، يعتبر تأخر النمو و فشل المبيض المسؤول عن العقم أهم المظاهر السريرية ، هذه المتلازمة تصيب 1/2500 من ولادات الاناث. تهدف دراستنا لتأكيد الدافع من استخدام علم الوراثة الخلوية الجزيئية في تشخيص هذه المتلازمة، مستخدمين تقنية PRINS، بحيث استعملنا des amorces oligonucléotidiques قصيرة من النوع satellite خاصة بالصبغي X .

7فتيات مصابات بمتلازمة Turner جمعن في هذه الدراسة ،حسب النتائج المتحصل عليها بواسطة التقنية PRINS ،نجد 5مرضى يحملن أحادية صبغية (X0, 45) في 100% من الخلايا في حين مريضتان 2 لديهن صيغ مختلفة (XX, 46; X0, 45) ما يؤكد نتائج النمط النووي . نتائج عملنا تؤكد أن لهذه التقنية محاسن كثيرة ، كموثوقيتها ، بساطة برتوكولها ، سرعة تنفيذها وانخفاض تكلفتها، ما يجعلها الوسيلة المختارة من أجل تشخيص مختلف المتلازمات.

## Table de matière

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction.....	1
Synthèse bibliographique	
Partie I : le syndrome de Turner	
01) qu'est-ce qu'un syndrome de Turner ?.....	2
02) Histoire.....	2
03) Epidémiologie.....	3
Partie II : étude clinique du syndrome de Turner	
01) Phénotype syndromique.....	4
01.1 La petite taille.....	4
01.2 Anomalies cervico-faciales.....	5
a. Anomalies faciales.....	5
b. Anomalies du cou.....	5
01.3 Autres anomalies.....	5
01.4 Insuffisance ovarienne.....	5
02) Pathologies associées.....	6
03) Diagnostic du syndrome de Turner.....	8
03.1 Chez le nouveau-né et le nourrisson.....	8
03.2 Chez la petite fille.....	8
03.3 Chez l'adolescente.....	8
03.4 Diagnostic anténatal.....	8
a) Echographie.....	8
b) Amniocentèse.....	8
04) Examens complémentaires.....	9
04.1 Examen d'orientation.....	9
04.1.1 La biologie.....	9
04.1.2 L'échographie.....	9
04.1.3 La cœlioscopie.....	9
04.2 Examen de certitude.....	9
04.2.1 Cytogénétique.....	9
05) Prise en charge.....	10
05.1 Hormone de croissance.....	10
05.2 Substitution hormonale.....	11
05.3 Dépistage et prise en charge des maladies associées.....	11
06) Le ST et grossesse.....	12
07) Pronostic.....	13
Partie III : étude génétique du syndrome	
Généralité	
01) Chromosomes sexuels ou gonosomes.....	14
01.1 Origine et évolution des chromosomes sexuels.....	14
01.2 Structure des chromosomes X et Y.....	14
01.3 Inactivation du chromosome X chez la femme.....	16
La génétique du syndrome	
02) Aspect génétique du syndrome.....	17
02.1 Anomalie de nombre.....	17
02.1.1 Monosomie 45, X0.....	17

02.1.1.1	Forme libre et homogène.....	17
02.1.1.2	Forme en mosaïque.....	17
02.1.2	Mode de formation.....	18
02.1.2.1	Cas homogène.....	18
02.1.2.2	Cas de mosaïcisme.....	19
02.2	Anomalie de structure.....	20
02.2.1	Isochromosome (i).....	20
02.2.2	Délétion partielle (del).....	21
02.2.3	Translocation X-autosome.....	22
02.2.4	Chromosome X en anneau (r).....	23
02.2.5	Chromosome dicentrique.....	23
03)	haplo-insuffisance et le syndrome de Turner.....	24
04)	Régions chromosomiques d'intérêt.....	24
05)	Transmission génétique.....	27
Partie IV : La cytogénétique moléculaire		
01)	La cytogénétique moléculaire.....	28
01.1	Introduction.....	28
01.2	L'Hybridation in situ Fluorescente « FISH ».....	28
01.2.1	sondes utilisées.....	29
01.2.1.1	Sondes de chromosomes spécifiques.....	29
01.2.1.2	Sondes subtélomériques.....	29
01.2.1.3	Sondes pantélomériques.....	29
01.2.1.4	Multi-FISH.....	30
01.3	La PCR in situ (PRINS).....	30
Partie pratique		
01).	Présentation de la population cible.....	32
02)	Matériels.....	33
03).	Méthode.....	33
03.1	Etape de vérification.....	33
➤	Echantillon.....	33
➤	Déshydratation.....	33
➤	Observation microscopique.....	33
03.2	Réalisation de la technique PRINS.....	34
03.2.1	Echantillon.....	34
03.2.2	Déshydratation et dénaturation.....	34
03.2.3	Hybridation et élongation.....	35
➤	Préparation du mixe de réaction.....	35
➤	Mode d'emploi.....	35
➤	Réaction d'élongation.....	36
03.2.4	Lavages des lames.....	36
03.2.5	Observation.....	36
Résultats et discussion		
01).	Résultats et discussion.....	38
01.1	La vérification.....	38
➤	Avantages.....	39
Conclusion et perspectives.....		41

## INTRODUCTION

Jusqu'à présent, près de 1000 syndromes chromosomiques contribuant à la morbidité et la mortalité humaine ont été signalés. Au moins 7,5% des conceptions sont atteintes d'anomalies chromosomiques. La plupart des anomalies chromosomiques causent des avortements spontanés comme dans le cas de notre étude, le syndrome de Turner, représente 10 à 20% des avortements spontanés.

Le syndrome de Turner est décrit en 1938 par Henry Hubert Turner pour la première fois comme un syndrome polymalformatif touchant 1/2500 naissances féminines, lié à une petite taille et une insuffisance ovarienne comme signes clés de cette maladie, est repris par la suite en 1959 par Charles Ford, qui montre la présence d'un chromosome X, et l'absence totale ou partielle du second gonosome (X ou Y)

En vue que la prise des investigations de routines ; à savoir la biologie, l'échographie et la œlioscopie, restent insuffisantes pour rendre compte les troubles de ce syndrome, le nombre de demandes d'études cytogénétiques a augmenté comme un examen de certitude.

L'objectif de notre travail est de confirmer l'intérêt du diagnostic en cytogénétique moléculaire des syndromes chromosomiques comme les syndromes de Turner par une technique simple rapide et surtout à faible coût : la technique PCR in situ (PRINS ; primed in situ labelling ou synthèse in situ amorcée).

### 01) qu'est-ce qu'un syndrome de Turner ?

Le syndrome de Turner (ST) est une anomalie chromosomique de nombre, il se caractérise par une dysgénésie ovarienne associée à un nombre variable d'anomalies extra-gonadiques. Il est lié à la présence d'un chromosome X et l'absence partielle ou complète du deuxième gonosome (X ou Y) il est responsable d'un tableau phénotypique féminin variable selon les individus et selon les formules chromosomiques en cause(1).

- Synonyme : syndrome de Bonnevie-Ullrich, monosomie de l'X.

### 02) Histoire

En 1938, Henry Hubert Turner de l'Université d'Oklahoma(2), rapporte une série de sept sujets féminins avec impubérisme, aménorrhée primaire, et petite taille associée à des malformations multiples dont certaines sont spécifiques (ptérygium colli et cubitus valgus). Cette description du cou palmé était proche de celle de Otto Ullrich, (pédiatre de Munich), qu'avait déjà décrit 8 ans plus tôt, le ptérygium colli associé à la naissance à des œdèmes lymphatiques des membres. Il le rapprochait des malformations observées par Bonnevie, d'où la désignation initiale de syndrome de Bonnevie-Ullrich (1,3).

En 1942 Varney et al, insistent sur la constance du retard statural dans ce syndrome(4), et mettent en évidence des taux élevés de gonadotrophines hypophysaires dans les urines, écartant l'hypothèse initialement suspectée par Turner d'une insuffisance hypophysaire, il s'agit d'une insuffisance ovarienne primitive.

La découverte du caryotype humain (1956) permet de montrer en 1959 par C.E. Ford, que la plupart des sujets atteints, n'ont que 45 chromosomes(3,4). Par la suite, l'analyse systématique du caryotype mettra en évidence chez une des patientes suivies par Ullrich la même monosomie X mais également des mosaïques variées comportant même parfois un chromosome Y(2).

### 03) Epidémiologie

La prévalence de ST à la naissance est de 1/2500 nouveaux nés de sexe féminin, elle serait bien plus importante au stade embryonnaire puisque 99 % des fœtus atteints de ST ne survivraient pas au-delà de 28 semaines d'aménorrhées (4), et représente 10 à 20% des avortements spontanés précoces(5).

Le diagnostic prénatal n'est pas toujours fiable surtout les cas mosaïques (6) et c'est encore plus compliqué dans le cas des jumeaux(7).

Le dernier rapport de l'agence de la biomédecine en France, datant de 2010, compte 55568 caryotypes prénataux réalisés, parmi lesquels 4584 anomalies détectées, soit 8,2% des caryotypes.

Sur ces 4584 anomalies, 358 étaient des formules turnériennes soit 7,8%. Sur ces 358 fœtus, 27 sont morts in utero (7,5%), 225 ont fait l'objet d'une interruption médicale de grossesse (62.8%) et 64 sont nés vivants (17.8%). L'issue des grossesses restantes n'est pas connue(8).

- **En Algérie, nous ne disposons d'aucune étude à large échelle reflétant le profil épidémiologique de ce syndrome.**

01) Phénotype syndromique

01.1 La petite taille

Le retard statural s’installe chez une patiente avec ST tôt dans l’enfance (cassure de la courbe de croissance dès la 2<sup>ème</sup> année), s’aggrave après l’âge de 9ans du fait de l’absence de pic pubertaire(9).La taille des femmes adultes non traitées par hormone de croissance est environ 20 cm inférieure à celle des femmes de la même origine géographique (142cm en France, 139,5cm en japon, 146,8cm en Allemagne et Scandinavie) (population générale est de taille moyenne égale à 166cm). (10).Il faut en outre prendre en considération la taille des parents : s’ils sont grands ou non, (qu’est un facteur héréditaire non négligeable) (figure 1)(9).

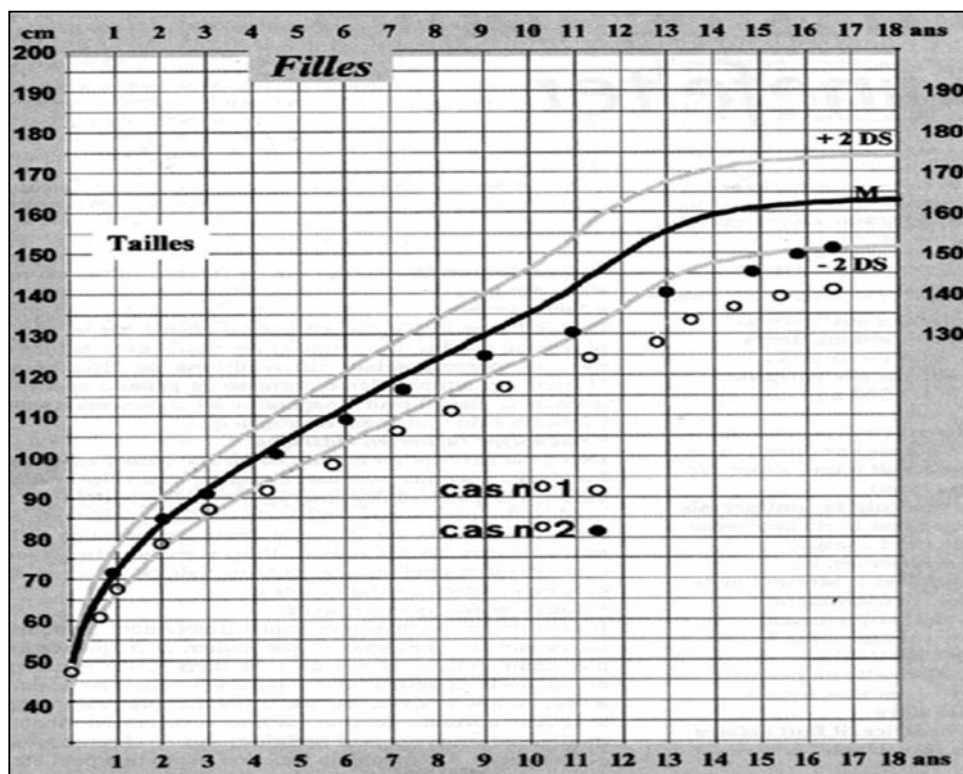


Figure 1 : Variabilité d’expression du retard de croissance dans le ST.

Sur ces courbes, on remarque toujours trois lignes (+ 2 écarts-types, détermine la limite de taille supérieure (grande taille), M (moyenne), -2 écarts-types, définit la limite de taille inférieure (petite taille)) et parfois deux lignes supplémentaires (+ 1 écart-type, -1 écart-type) qui délimitent plusieurs zones ou « couloirs ». L'ensemble des couloirs situés autour de la moyenne entre les lignes + 2 écarts-types, -2 écarts-types correspondent à environ 95 % de la population normale (10).



## 01.2 Anomalies cervico-faciales

De multiples anomalies cervico-faciales ont été décrites dans le syndrome de Turner parmi lesquelles :

### a. Anomalies faciales

- Visage triangulaire.
- Fentes palpébrales obliques anti mongoloïdes ; ptôsis, épicanthus ; hypertélorisme voire strabisme.
- Commissure labiale abaissées, dents mal implantées, voûte palatine très ogivale.
- Hypoplasie du maxillaire inférieur, rétrognatisme.
- Oreilles bas implantées, décollées mal ourlées.

### b. Anomalies du cou

- Ptérygium colli ou cou palmé dans 50% des cas, il s'agit de replis cutanés triangulaires dépourvus de muscles et s'étendant de la pointe de la mastoïde jusqu'à l'acromion.
- Basse implantation des cheveux sur la nuque avec des prolongements latéraux en forme de M donnant un aspect de trident sur la nuque.
- Brièveté du cou(11).

## 01.3 Autres anomalies

- Thorax bombé en bouclier élargi avec des mamelons hypoplasiques distancés l'un de l'autre de l'autre.
- Les angles sont hypoplasiques et exagérément convexes avec tendance aux cicatrices chéloïdes.
- Les naevis pigmentaires 60-70% des cas, ils sont importants au diagnostic et se localisent au niveau du visage, de l'avant-bras et du thorax... (12).

## 01.4 Insuffisance ovarienne

Dans le ST, le développement des ovaires est normal jusqu'au troisième mois de gestation. Ensuite, commence une apoptose des ovocytes et une fibrose du stroma aboutissant de façon plus ou moins rapide à des ovaires dysplasiques ou en bandelettes fibreuses (13). A la puberté, cette

insuffisance ovarienne est objectivée biologiquement par l'augmentation de la Follicle-stimulating Hormone (FSH) supérieure à 20mUI/ml (la norme est de 3 à 9 mUI/ml) et de la Luteinizing Hormone (LH) supérieure à 20 mUI/ml (la norme est de 2 à 10 mUI/ml) ainsi que par la diminution de l'hormone anti mullerienne (AMH), marqueur de réserve ovarienne, qui est inférieure à 8 pmol/l (la norme est de 10 à 65.8 pmol/l chez les femmes jeunes)(14). Dans 20 à 30% des cas, une puberté peut débiter spontanément. Son évolution, c'est-à-dire la survenue des règles et la fertilité, dépend du capital folliculaire résiduel(15).

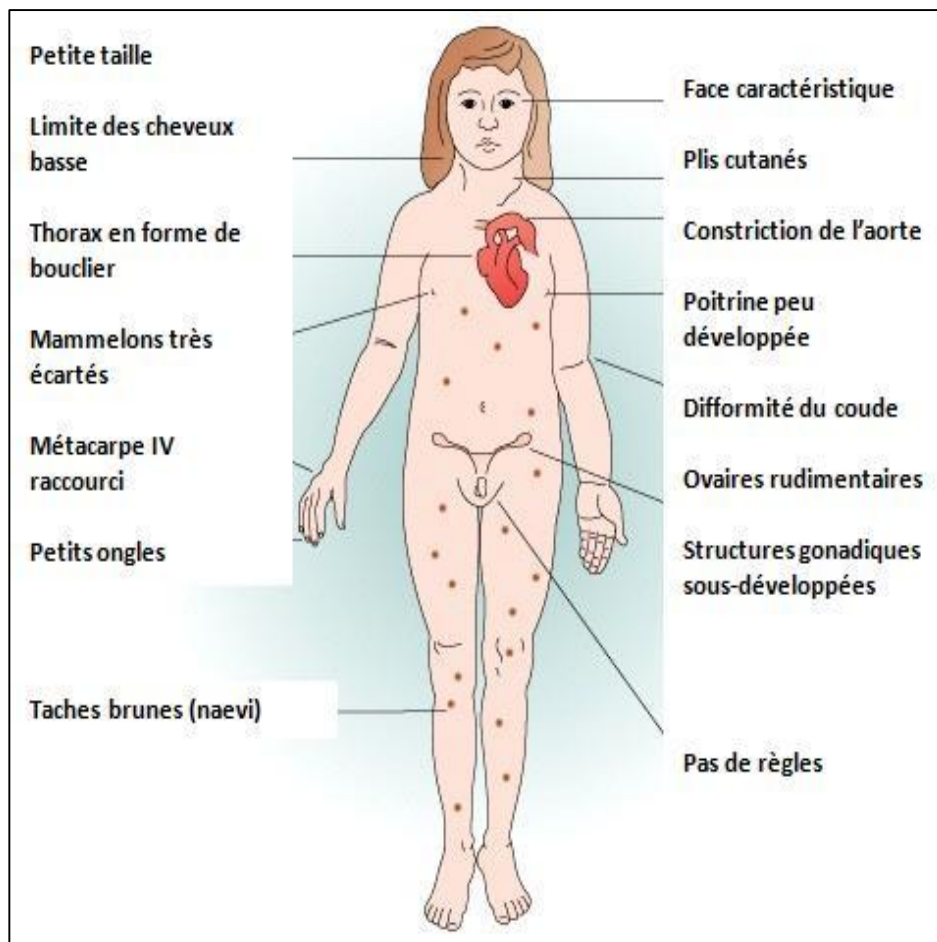


Figure 2: Manifestations cliniques du syndrome de Turner

02) Pathologies associées

On peut les résumer dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Pathologies associées au ST

Cardiovasculaires	Coarctation de l'aorte Bicuspidie de l'aorte Rétrécissement ou insuffisance aortique HTA ou insuffisance cardiaque gauche dissection de l'aorte
Rénales	Rein en fer à cheval Ectopie rénale Rein multi kystique Sténose de la jonction pyélo-urétrale Malformation rénale
ORL	Otites à répétition (végétations adénoïdiennes) Hypoacousie
ophtalmologique	Amblyopie, strabisme, ptôsis, hypermétropie
endocriniennes	Hypothyroïdie Diabète type II
Osseuses	4ème métacarpiens court Cubitus valgus Déformation de Madelug (Poignet) Déformation de Kosowick (Genou)
Digestives	Maladie coeliaque Anomalies hépatiques
Cancers	Gonadoblastome, dysgérminome Leucémie, neuroblastome, phéochromocytome, shwanome, tumeurs carcinoïde
Psychiatriques	Retard psychomoteur Timidité Isolement social Dépression

### **03) Diagnostic du syndrome de Turner**

Le diagnostic du syndrome de Turner peut se faire à n'importe quel âge.

#### **03.1 Chez le nouveau-né et le nourrisson**

Le ST doit être suspecté chez le sexe féminin en présence d'un lymphoedème (œdème des mains et des pieds, il s'agit d'un œdème dur et non inflammatoire, disparaît au cours de la 2<sup>ème</sup> année), on note aussi des nævi cutanés, une basse implantation des cheveux avec distension de la peau du cou siège de multiples replis horizontaux(11,12).

#### **03.2 Chez la petite fille**

Tout retard de croissance ou petite taille (inférieur à 166cm) sans cause évidente doit bénéficier d'un caryotype pour éliminer le syndrome de Turner.

#### **03.3 Chez l'adolescente**

Toute fille avec impubérisme ou aménorrhée primaire particulièrement quand associés à une petite taille doit être suspectée d'être turnérienne(16).

#### **03.4 Diagnostic anténatal**

Aujourd'hui, plusieurs techniques sont utilisées :

##### **a) Echographie**

Le dépistage précoce du syndrome de Turner est maintenant plus facile grâce aux progrès de l'échographie fœtale qui peut être pratiquée à la 15-20<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhées(17).

##### **b) Amniocentèse**

Réalisée pour âge maternel avancé ou en présence d'un des marqueurs sériques maternels (alpha foetoprotéine, HCG) associés à des anomalies échographiques.

L'amniocentèse permet le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales par prélèvement trans-abdominal écho guidé du liquide amniotique entre les 12-17<sup>èmes</sup> semaines d'aménorrhée. Elle permet d'établir un caryotype sur les amniocytes(18).

**04) Examens complémentaires****04.1 Examen d'orientation****04.1.1 La biologie**

Dans le cas de syndrome de Turner, la biologie met en évidence une insuffisance ovarienne primitive hyper-gonadotrophique responsable de l'impubérisme et de l'infertilité. L'élévation des gonadotrophines et tout d'abord de la FSH est l'élément biologique le plus constant au cours de l'insuffisance ovarienne.

La disparition de l'activité ovarienne attestée par le syndrome anovulatoire (courbe thermique plate, progestérone plasmatique et pregnandiurie constamment basses) et par un taux inférieur à celui des adolescentes normales(19,20).

**04.1.2 L'échographie**

L'échographie n'est pas indispensable au diagnostic du syndrome de Turner, cependant elle demeure particulièrement utile d'une part pour détecter la présence ou l'absence des ovaires, à et d'une autre pour apprécier l'état de l'utérus (plus petit chez les turnériennes par rapport à la population générale)(21).

**04.1.3 La cœlioscopie**

Elle n'est pas nécessaire pour le diagnostic, mais si elle est effectuée, elle permet d'une part de visualiser directement le tractus génital interne, et d'autre part de préciser le degré de dysgénésie gonadique impossible à préciser à partir du caryotype, puisqu'il n'existe pas de corrélation anatomo-clinique stricte(22).

**04.2 Examen de certitude****04.2.1 Cytogénétique**

C'est l'étude des chromosomes et de leurs anomalies, où le syndrome de Turner est le reflet de différentes anomalies de chromosome X.

On distingue deux types d'anomalies chromosomiques dans le syndrome de Turner :

-Les anomalies de nombre : Elles affectent le nombre de chromosomes et non leur structure qui reste normale.

-Les anomalies de structure : Elles affectent la structure des chromosomes.

## 05) Prise en charge

Le syndrome de Turner n'est évidemment pas accessible à une thérapeutique étiologique. Cependant, la plupart des anomalies phénotypiques rencontrées peuvent être corrigées, totalement ou en partie, par un traitement symptomatique.

Le traitement par l'hormone de croissance vient au premier plan, à côté des traitements par hormone de croissance, d'autres thérapeutiques doivent être envisagées : induction pubertaire, substitution oestroprogestative et dépistage et prise en charge des anomalies associées au syndrome de Turner(23).

### 05.1 Hormone de croissance

Le traitement du retard de croissance par l'hormone de croissance (GH, STH ou encore somatotropine) peut débuter dès l'enfance. L'hormone de croissance est une substance naturellement fabriquée par une glande située à la base du cerveau (l'hypophyse). Le traitement consiste à administrer l'équivalent de l'hormone de croissance, fabriqué en laboratoire (**tableau 3**). Il est poursuivi jusqu'à ce que le squelette de la fille atteigne un stade qui correspond à celui d'une enfant de 14 ans normale. On parle d'âge osseux de 14 ans. Ceci est déterminé à l'aide de radiographies(24).

**Tableau 2:** Facteurs de la réponse staturale chez les turnériennes traitées par l'hormone de croissance (23).

- **Age au début du traitement**
- **dose de GH utilisée**
- **influence négative de la puberté spontanée**
- **degré de maturation osseuse requis lors de l'introduction des œstrogènes**
- **taille des parents**
- **intensité du retard statural au début du traitement**
- **type d'anomalie de l'X**

**Tableau 3 :** Tailles finales chez les Turnériennes (d'après P. Rochiccioli et al)

	N	Dose GH (U/kg/sem.)	Taille finale (cm)
Takano (Japon)	15	0,5	142,2 ±6,5
	15	1,0	144,3±3,9
Rosenfeld (Etats Unis)	8	1,0	151,7±4,6
	34	1,0	151,6±5,6
Van den Broeck (Europe)	56	0,8	150,7±4,9
Massa (Hollande)	45	1,0	152,3±5,3
Rochiccioli (France)	117	0,74	150,1±5,6
Nilsson (Suède)	44	0,7	152,2±5,9
Haeusler (Autriche)	20	0,7	152,9±3,5
Pasquino (Italie)	18	1,0	147,6±7,3
Attanasio (Allemagne)	6	0,9	150,9±4,7

### 05.2 Substitution hormonale

A partir de l'âge normal de la puberté, les apports des hormones qui sont normalement fabriquées par l'ovaire, œstrogènes dans un premier temps puis œstrogènes et progestérone, dans un deuxième temps sont indispensables. La jeune fille reçoit un traitement dit substitutif, d'abord pour induire la puberté (traitement par œstrogènes). A l'âge adulte, le traitement substitutif, par œstrogènes et progestérone doit être maintenu (sauf contre-indications). Il est actuellement conseillé de prolonger le traitement après l'âge normal de la ménopause car il protégerait de l'ostéoporose(24).

### 05.3 Dépistage et prise en charge des maladies associées

Par exemple :

- Le traitement d'éventuelles otites à répétition et le dépistage d'une diminution de l'audition sont importants. La prothèse auditive peut être nécessaire car une ouïe déficiente peut nuire à la scolarité. L'appareillage est pris en charge par la sécurité sociale jusqu'à l'âge de 20 ans. Il peut être nécessaire également à l'âge adulte : 25 % des femmes atteintes y ont recours vers la quarantaine.

- Le strabisme doit être pris en charge très tôt pour permettre aux fillettes de développer une vision parallèle des deux yeux (vision binoculaire), nécessaire à la bonne perception de la profondeur et de la distance(25).
- La prise en charge des anomalies hormonales (endocrinopathies) :
  - Celle du diabète est nécessaire à cause des risques de complications qui y sont liées. Le diabète est généralement bien compensé par un régime pauvre en sucres rapides et équilibré en protéines et en lipides et par l'exercice physique. Le contrôle médical doit être régulier.
  - Le traitement de l'hypothyroïdie se fait par l'administration de comprimés d'hormones thyroïdiennes(26).
- La maladie coeliaque sera traitée en suivant un régime spécifique sans gluten.
- L'hypertension artérielle doit également être prise en charge par un régime approprié et des médicaments adaptés (antihypertenseurs comme les bêtabloquants). Ce traitement peut débuter très tôt, dès la petite enfance(24,27).
- En cas de malformation cardiaque, un traitement antibiotique est nécessaire avant toute intervention, y compris un soin dentaire minime, afin d'éviter une infection du cœur par une bactérie (endocardite).
- Des traitements orthopédiques (chirurgicaux et non chirurgicaux) peuvent être également nécessaires(28).

## **06) Le ST et grossesse**

La stérilité est habituelle dans le ST, les grossesses spontanées sont rares de l'ordre de 2%. Leur apparition permet de témoigner de la bonne qualité des ovocytes. Les taux les plus élevés sont observés en cas de mosaïques. Toutefois ces grossesses sont de mauvais pronostic.

Le recours aux techniques de fécondation in vitro avec transfert embryonnaire et le projet d'un don d'ovocytes, est de plus en plus fréquent pour accéder à la maternité (29).

## **07) Pronostic**

Le retard statural a été amélioré par le traitement par l'hormone de croissance s'il est débuté précocement.



Cependant, le syndrome de Turner nécessite un traitement au long cours et une surveillance à vie, afin de détecter et de traiter les autres anomalies liées à ce syndrome.

## 01) Chromosomes sexuels ou gonosomes

Les chromosomes sexuels (x et y), appelés encore gonosomes, sont des chromosomes à part. Ils sont le siège de nombreuses différences entre hommes et femmes via leur rôle dans la détermination et le dimorphisme sexuel.

### 01.1 Origine et évolution des chromosomes sexuels

Les chromosomes sexuels chez l'être humain, tels que nous les connaissons aujourd'hui, dérivent d'une paire d'autosomes dont l'un des deux chromosomes a subi initialement une mutation au niveau du gène SOX3 (30,31). Cette mutation a probablement été préservée par force sélective, ce qui a fait en sorte que les inversions, les mutations, les délétions et les additions qui ont forgé les chromosomes X et Y ont été conservés (32). Ainsi, sur l'un des deux autosomes ancestraux, le proto-Y, le gène SOX3 est devenu SRY alors que le proto-X a conservé la séquence originale de SOX3. Le proto-X et le proto-Y ont progressivement arrêté de recombinaison pour arriver à la situation actuelle chez l'homme où le X et le Y ne recombinaison plus qu'au niveau de deux petites régions pseudo-autosomales PAR1 et PAR2 (33).

### 01.2 Structure des chromosomes X et Y

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

Le chromosome Y est l'un des petits chromosomes humains (d'environ 60Mb), qui ne représente que 2 à 3% du génome humain. Il est constitué d'une grande portion d'hétérochromatine et ne comporte donc que peu de gènes, environ cent gènes traduits en protéine, en plus de nombreux pseudogènes (Figure 3)(34).

Les régions d'homologie les plus connues entre les gonosomes sont situées aux extrémités de ceux-ci : ce sont les régions pseudoautosomiques (PAR) du bras court (PAR1) et du bras long (PAR2) (Figure 4) (35).

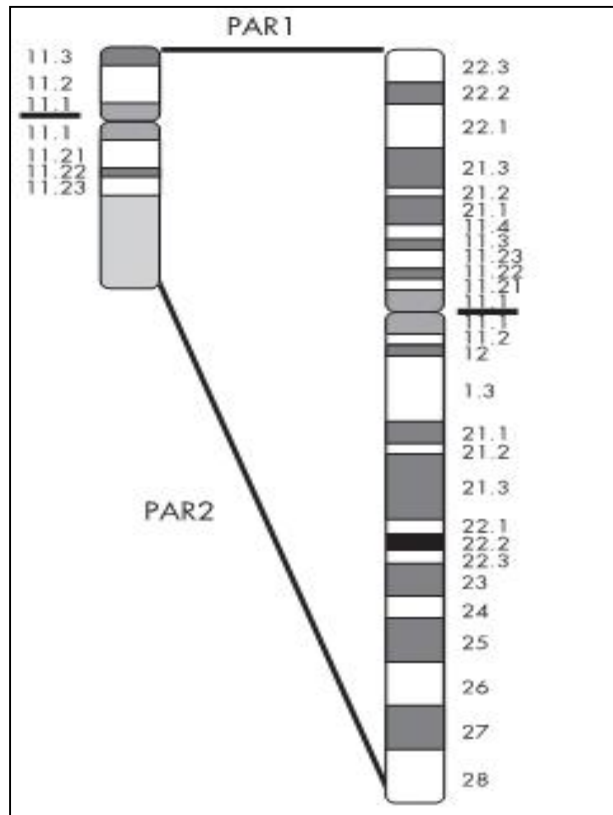


Figure3: Structure de chromosome X et Y

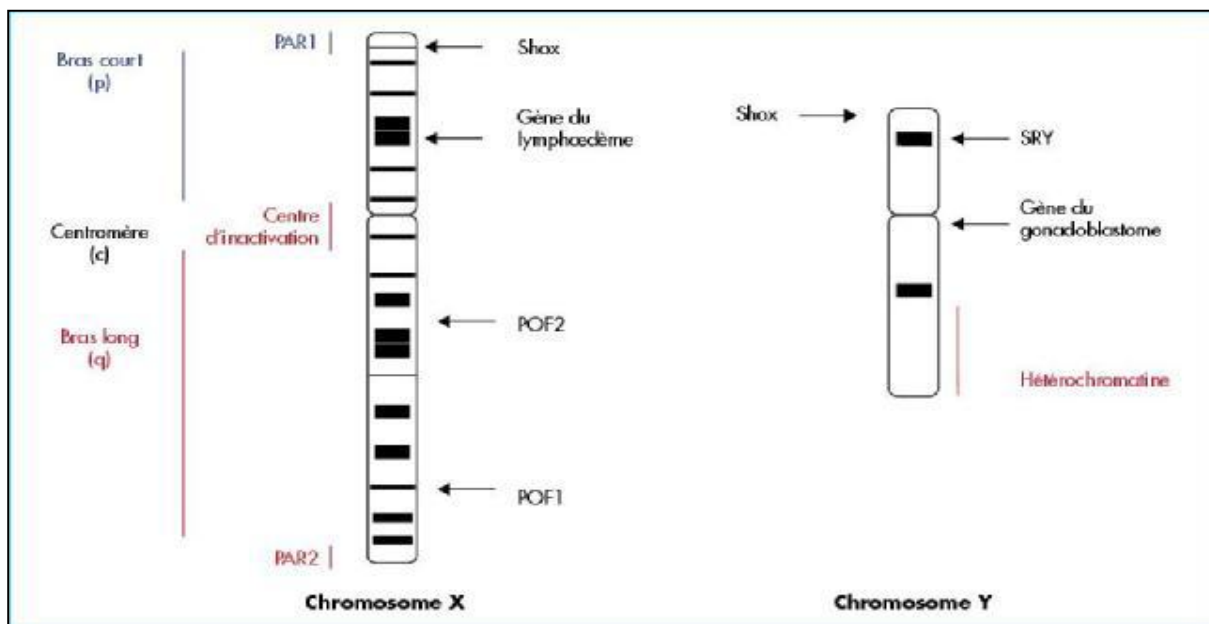


Figure 4: Chromosome X et Y .PAR-régions pseudoautosomales

Les régions PAR jouent un rôle capital lors de la méiose. En effet, c'est normalement uniquement par ces deux petites régions que les chromosomes X et Y peuvent s'apparier et se recombiner. L'appariement des gonosomes au niveau de la région PAR1 est nécessaire au bon fonctionnement de la méiose I chez l'homme puisque une délétion de cette région entraîne l'infertilité (36).

### 01.3 Inactivation du chromosome X chez la femme

La nécessité d'inactiver un chromosome X (nommé corpuscule de Barr) chez la femme vient du fait que les chromosomes X et Y n'ont pas le même contenu génique suite à leur évolution particulière. Sans cette inactivation, les femmes se retrouveraient avec une dose plus élevée de produits d'expression des gènes spécifiques au chromosome X comparativement aux hommes. Elle s'effectue au hasard sur le chromosome maternel ou paternel (37).

Le gène XIST, situé dans le centre d'inactivation en Xq13, est responsable de l'inactivation du chromosome X. Ce gène non traduit en protéine reste sous forme d'ARN dans les cellules afin d'initier le processus d'inactivation, qui se propage sur toute la longueur du chromosome X à partir du centre d'inactivation. Des modifications épigénétiques seront par la suite instaurées afin de rendre l'inactivation permanente (38,39).

Parmi les gènes du chromosome X qui doivent échapper à l'inactivation, on trouve les gènes ayant des homologues sur le chromosome Y (les gènes des régions PAR1, puisque leur dosage génique est identique chez les individus XX et XY comme le gène SHOX et certains gènes dans les régions PAR2 par exemple, les gènes WASH6P et IL9R restent actifs tant sur le X inactif que sur le Y). On estime qu'environ 15% du contenu génique total du chromosome X échappe à l'inactivation (40).

## 02) Aspect génétique du syndrome

Comme nous l'avons mentionné au paravant, le phénotype des turnériennes résulterait de l'absence d'un chromosome sexuel ou d'une haplo insuffisance de gènes échappant au mécanisme de l'inactivation de l'X, résultant d'une anomalie de nombre et/ou de structure.

### 02.1 Anomalie de nombre

Par définition, les anomalies de nombre affectent le nombre des chromosomes et non leur structure qui

demeure normale. Les plus fréquentes sont les aneuploïdies c'est à dire la perte ou le gain d'un ou quelques chromosomes. Les polyploïdies désignent un nombre anormal de lots haploïdes entiers.

Pour le ST l'anomalie chromosomique la plus fréquemment retrouvée est la monosomie X, (45, X0) (41).

### 02.1.1 Monosomie 45, X0

Dans ce syndrome on constate l'absence totale ou partielle de l'un des deux chromosomes X normalement présents chez les filles ou de l'Y. Cette perte chromosomique peut être homogène dans toutes les cellules ou en mosaïque.

#### 02.1.1.1 Forme libre et homogène

Le caryotype homogène (45, X0) est la formule chromosomique la plus fréquente. Elle est retrouvée en cytogénétique classique chez environ 57% des patientes atteintes du ST (42).

Plusieurs études sur l'origine de la monosomie X ont montré que, dans 80% des cas, le chromosome X conservé était d'origine maternelle, Par voie de conséquence, le chromosome Y ou le chromosome X d'origine paternelle est le gonosome perdu(43).

#### 02.1.1.2 Forme en mosaïque

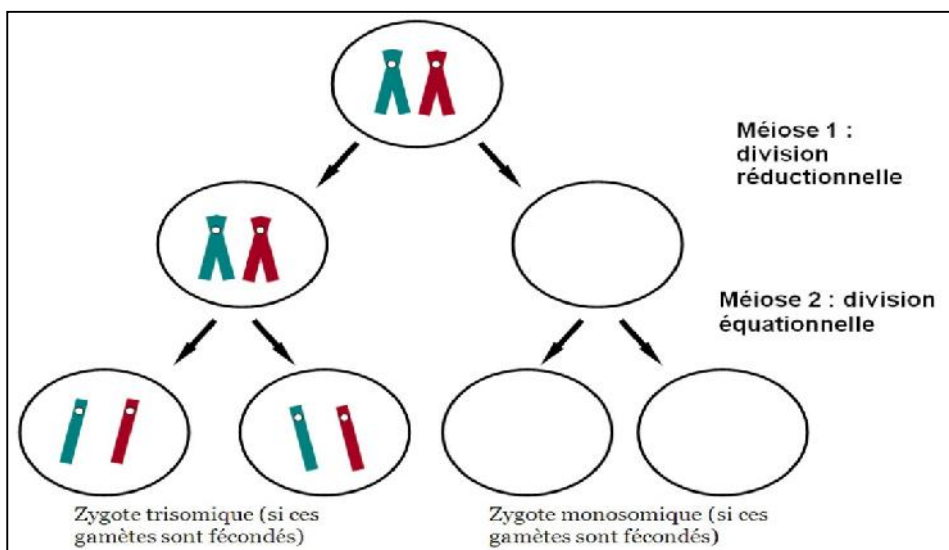
Les mosaïques, comportant deux (ou plus de deux) populations différentes (45, X0/46, XX ou 45, X0/47, XXX...). Leur fréquence est estimée à 16% par les techniques cytogénétiques habituelles(44).Cependant, ce chiffre dépend du nombre des cellules et de celui des types tissulaires étudiés, ainsi que des techniques mises en œuvre. Finalement, on retrouve également des cas de mosaïcisme où la seconde lignée contient un chromosome Y normal ou remanié(43,45).En fait, considérant que seulement 1% des grossesses avec une constitution (45, X0) survivent, alors qu'une hypothèse dit que seules les constitutions (45, X0) en mosaïque soient viables. La sévérité du phénotype dépend de la complexité de la mosaïque. Les patientes ayant un caryotype (45, X0/46, XX) ont un meilleur pronostic que celles au caryotype (45, X0) homogène. Cela est particulièrement important à considérer pour les cas découverts en Prénatal. Les cycles réguliers et les grossesses menées à terme chez 5%des patientes s'expliquent probablement par l'existence de mosaïques (46,47).

## 02.1.2 Mode de formation

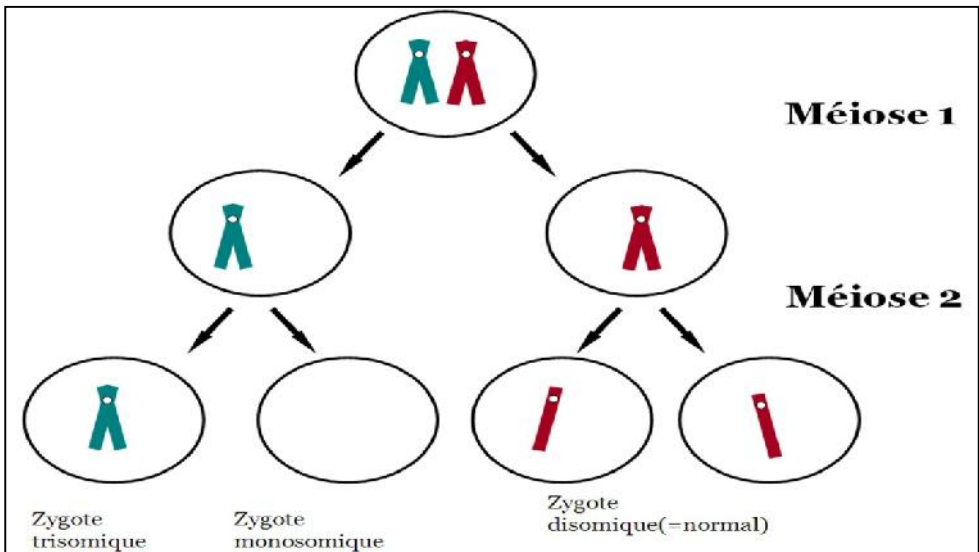
### 01.1.2.1 Cas homogène

Lorsqu'elle est homogène la monosomie pour le ST résulte le plus souvent d'une non-disjonction méiotique (lors de la méiose 2) (**Figure 6**) (44).

Une non-disjonction est définie par le fait que deux chromosomes migrent vers le même pôle lors de l'anaphase et passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacun dans une cellule fille. Cette non-disjonction peut se produire lors d'une division méiotique maternelle ou paternelle. Elle peut concerner deux chromosomes homologues, lors de la première division méiotique (**Figure 5**) (48), ou deux chromatides sœurs, lors de la deuxième division méiotique. Dans le premier cas le gamète reçoit un chromosome de chacun des parents (maternel et paternel) et dans le second, deux exemplaires d'un même chromosome parental (maternel ou paternel). Ces deux copies ne seront cependant pas génétiquement identiques du fait des recombinaisons qui se produisent en début de méiose (48,49).



**Figure 5** : Mécanisme du non disjonction en méiose 1

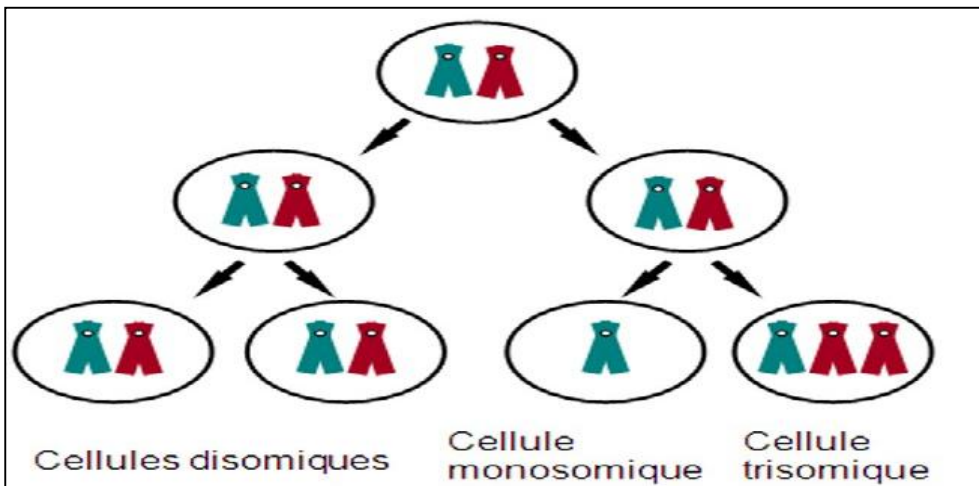


**Figure 6:** Mécanisme du non disjonction en méiose 2

On trouve aussi comme cause de cette anomalie les défauts de migration, où on observe un retard de migration à l’anaphase, l’un des deux chromosomes appariés se déplace trop lentement vers le pôle de la cellule fille. Il n’est pas incorporé dans le noyau et est éliminé par des micronoyaux (50).

**02.1.2.2 Cas de mosaïcisme**

Ce cas est le résultat de la non-disjonction mitotique post-zygotique (Figure 7). Cette anomalie correspond à une mal disjonction des chromatides au cours de la mitose après fécondation (42).



**Figure 7:** Mécanisme du non disjonction mitotique post-zygotique

**02.2 Anomalie de structure**

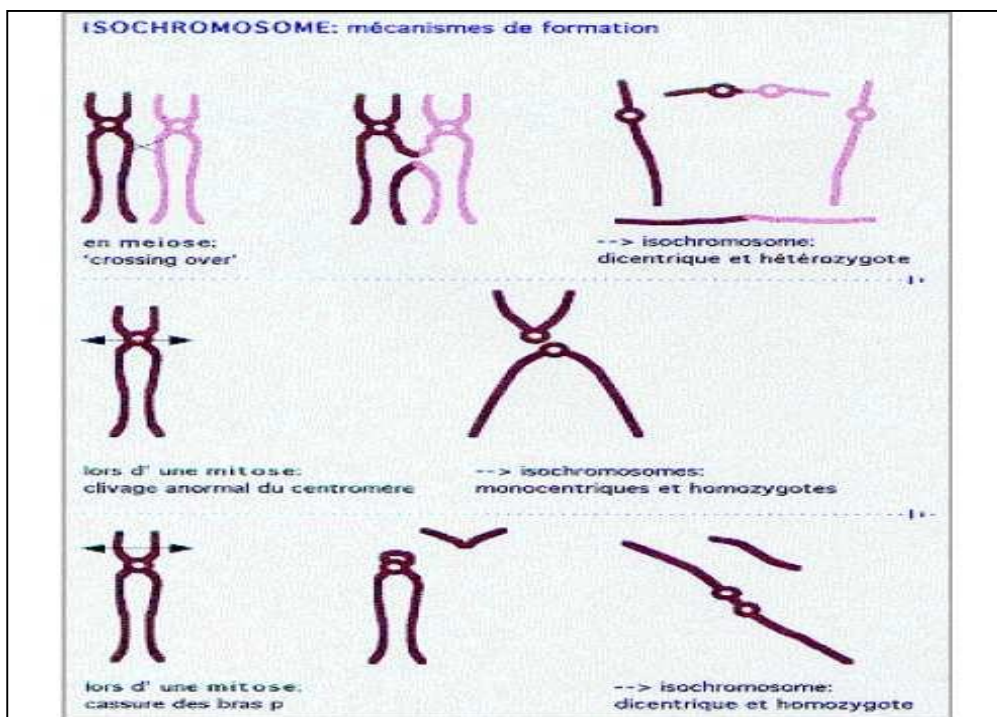
Elles affectent la structure des chromosomes. Elles résultent d'une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'un recollement anormal. Elles correspondent à des remaniements chromosomiques. Ces réarrangements peuvent porter sur un seul ou plusieurs chromosomes et peuvent être transmises (anomalie familiale) ou de novo (51).

Les anomalies de structure sont trouvées chez environ 35% des patientes et s'associent le plus souvent à une lignée (45, X0) qui pourrait résulter de l'instabilité mitotique du remaniement (46).

**02.2.1 Isochromosome (i)**

L'isochromosome du bras long du chromosome X est le remaniement de structure le plus fréquemment retrouvé dans le ST avec une prévalence de 15%. Il est en général dicentrique et résulte de la cassure d'un X au niveau proximal du bras court (xp) et des chromatides sœurs.

Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras (Figure 8) (52).

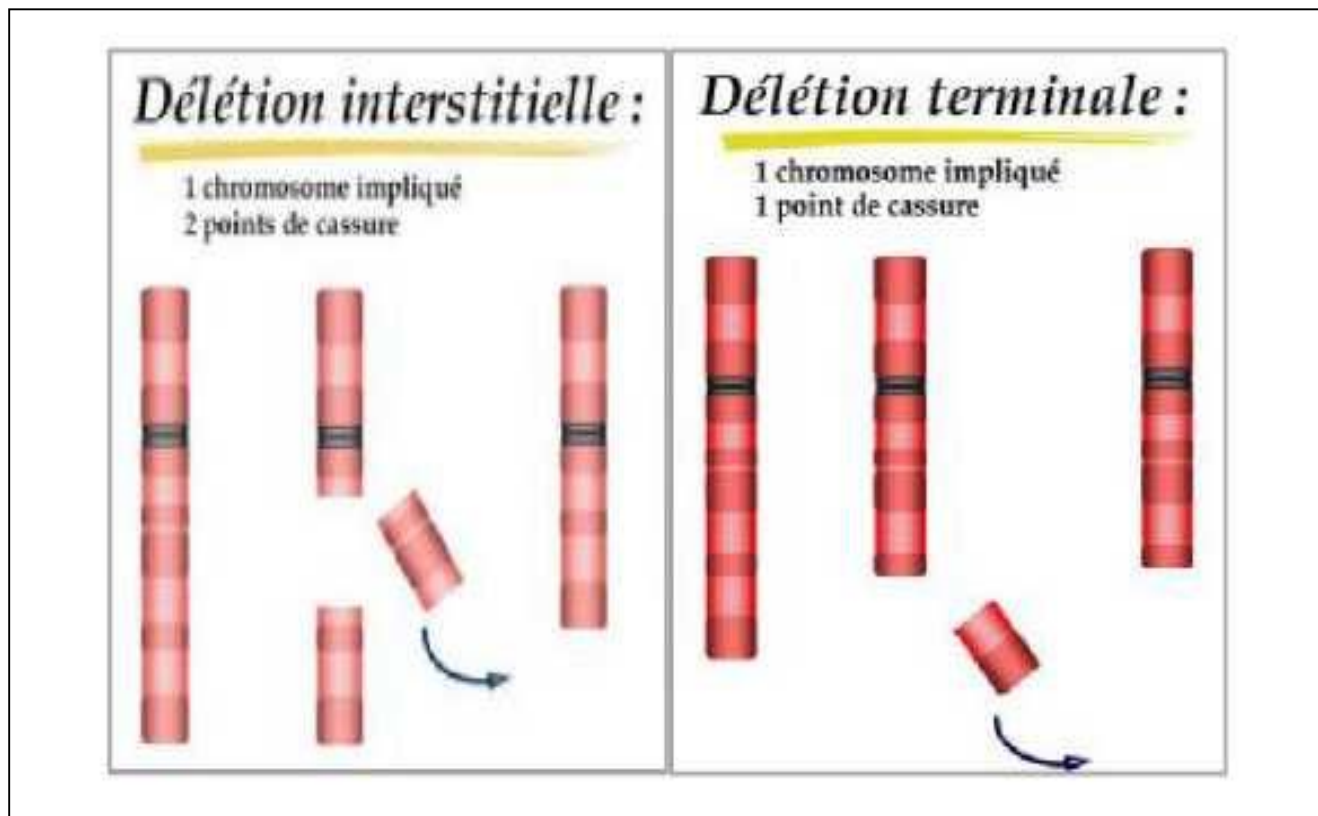


**Figure 8** : Mécanisme de formation d'un isochromosome



### 02.2.2 Délétion partielle (del)

Les délétions résultent d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (délétion terminale), ou de deux cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment intercalaire (délétion intercalaire) (Figure 9).



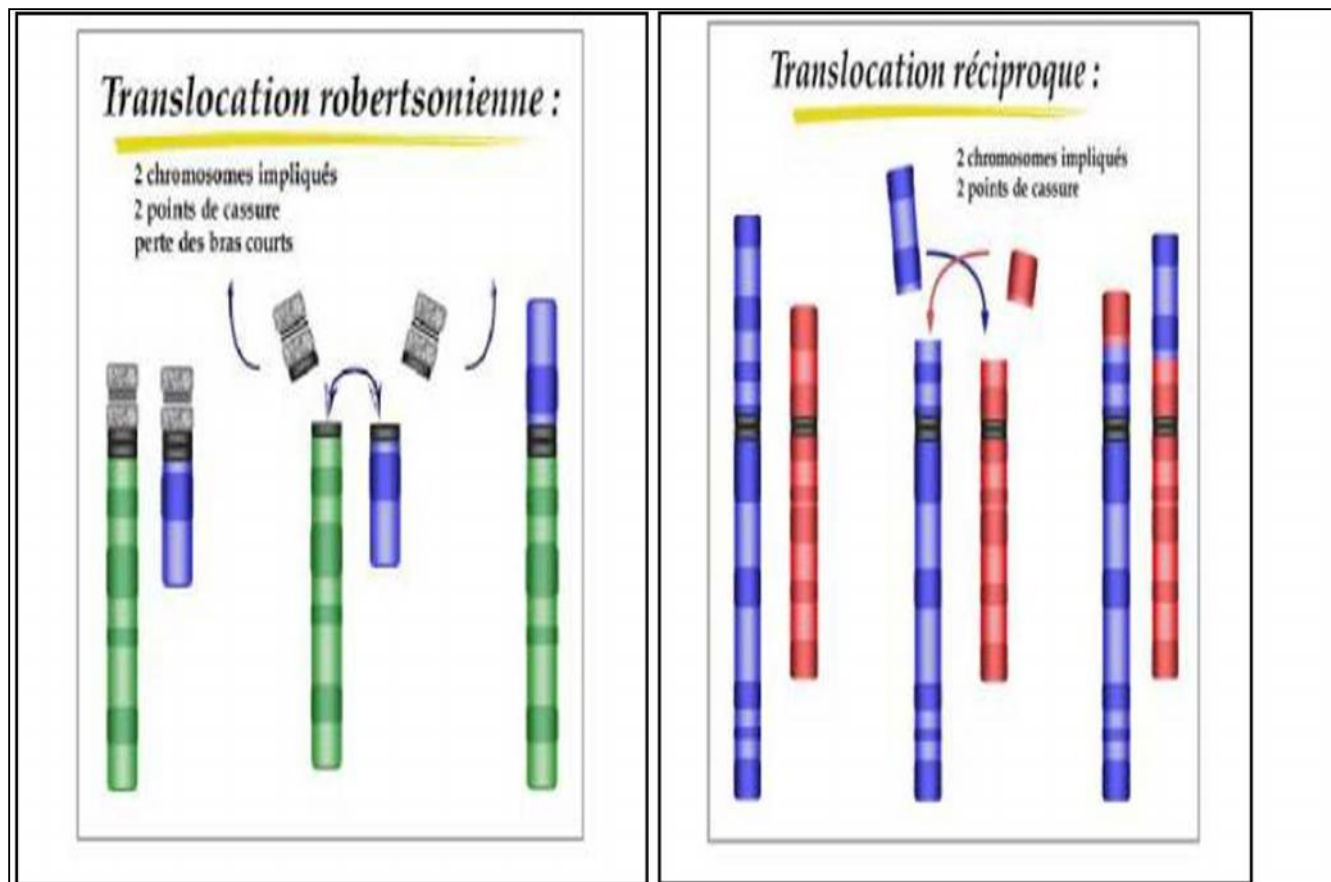
**Figure 9** : Mécanisme de formation d'une délétion

Les délétions sont rares, retrouvées chez environ 5% des femmes présentant un ST. Elles peuvent emporter les extrémités du bras court ou du bras long, être interstitielles ou résulter de translocation X autosomes déséquilibrées. Le phénotype des femmes qu'elles touchent est très variable, dépendant de la taille du segment délété et de sa localisation (46). Les délétions partielles du bras court (46, X, del(Xp)) surviennent le plus souvent au niveau de point de cassure Xp11, Des points de cassures plus distaux ont également été rapportés (Xp21.1-Xp22.1-Xp22.2)(53).

### 02.2.3 Translocation X-autosome

La translocation est la transposition d'un fragment chromosomique sur un autre chromosome suite à une cassure chromosomique. Il s'agit d'une anomalie le plus souvent équilibrée impliquant souvent deux

chromosomes mais parfois complexe avec un risque de déséquilibre chez la descendance. En présence de deux points de cassures : translocation réciproque ou robertsonienne (**Figure 10**). En présence de trois points de cassures : insertion interchromosomique (**54**).

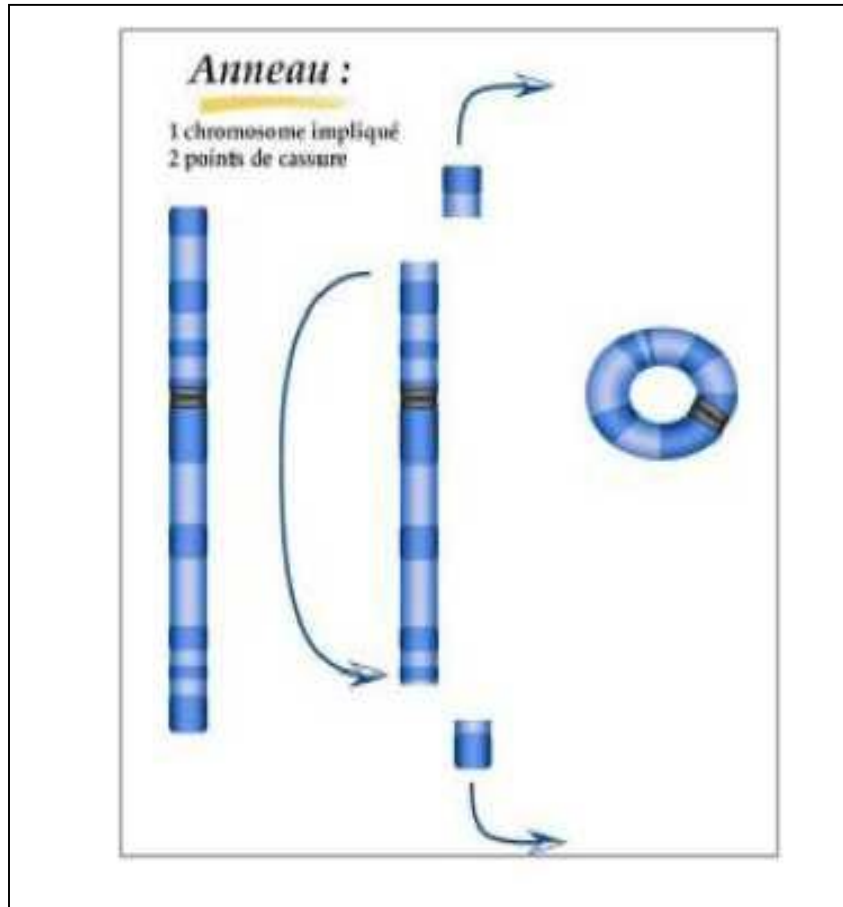


**Figure 10:** Mécanisme de formation d'une translocation

#### 02.2.4 Chromosome X en anneau (r)

Un chromosome en anneau correspond à des délétions plus ou moins étendues (souvent peu importantes) aux deux extrémités d'un chromosome et recollement du segment intermédiaire (par absence de télomères), ce qui aboutit à une structure annulaire (**Figure 11**).

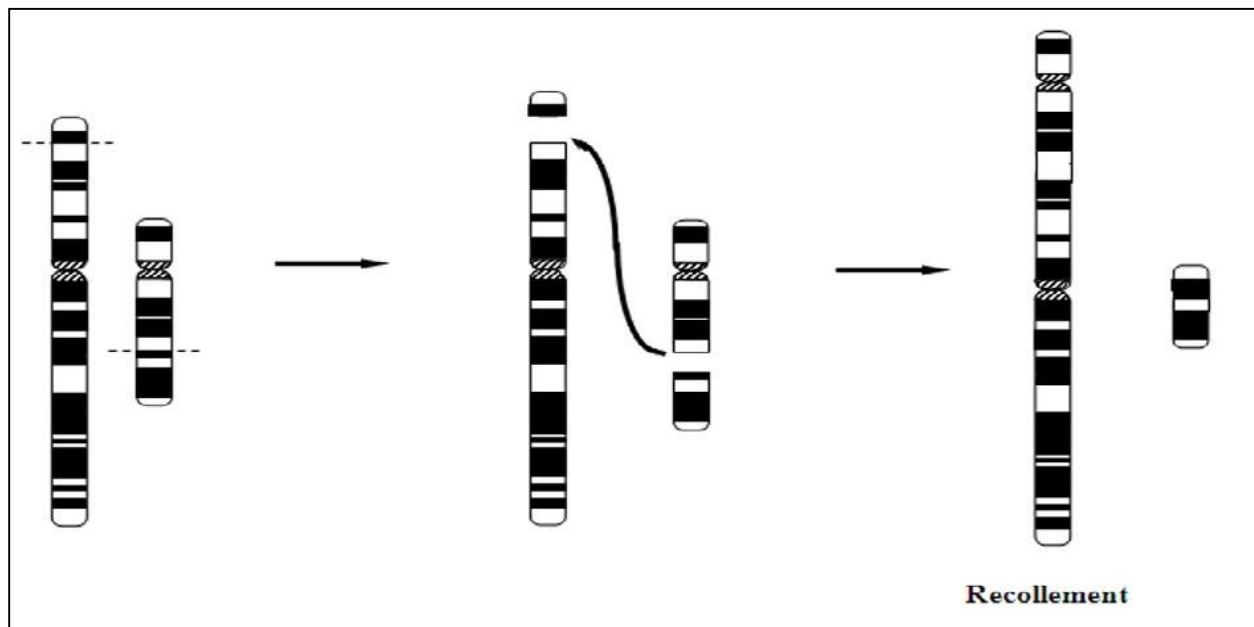
Les anneaux sont observés dans 5% des cas. Ils entraînent le plus souvent une mosaïque (45, X0/46, Xr(X)). La majorité des anneaux est d'origine paternelle. Comme pour les délétions, le phénotype varie selon la taille de l'anneau et l'emplacement des points de cassure (**56**).



**Figure11** : Mécanisme de formation d'un chromosome en anneau

### 02.2.5 Chromosome dicentrique

Ces chromosomes résultent de la fusion, souvent dans les régions télomériques, de deux chromosomes homologues ou non homologues (**Figure 12**). Lorsque les deux centromères sont suffisamment éloignés, l'un d'entre eux perd sa fonction, formant un pseudodicentrique. Ils représentent un des formes en mosaïque dans le ST (42).



**Figure 12 :** Mécanisme de formation d'un chromosome dicentrique

### 03) Haplo-insuffisance et le syndrome de Turner

Le mécanisme pathogénique du ST est complexe et incomplètement élucidé. Il est admis que la plupart des signes cliniques sont dus à l'haplo-insuffisance de gènes situés sur le chromosome X, échappant à l'inactivation. Comme on a déjà dit que la plupart des gènes liés à l'X sont inactivés pendant l'embryogénèse et donc fonctionnent de façon haploïde chez le fœtus 45, X comme chez le fœtus 46, XX. Ils ne sont donc pas directement impliqués dans le phénotype, et que certains gènes nécessitent une expression biallélique sur les deux gonosomes, c'est-à-dire que deux copies sont nécessaires pour un phénotype normal(56). Les plus connus sont situés dans la région pseudoautosomique PAR 1, et dans la région PAR 2.(Le gène SHOX,WASH6P, IL9R, ZFX/ZFY, RPS4X/RPS4Y, MIC-2, le récepteur à l'interleukine 3 (IL-3) et le récepteur du GM-CSF...) (53).

### 04) Régions chromosomiques d'intérêt

Les études de corrélation génotype-phénotype sont difficiles à mener en raison de l'existence des mosaïques, du phénomène d'empreinte parentale et de l'expression variable entre sujets masculins et féminins. L'absence de 2 chromosomes X avant l'inactivation, l'existence de gènes (Modificateurs) ou de phénomènes épigénétiques régulateurs, ainsi que l'origine parentale du chromosome X normal peuvent aussi être impliqués.

Il est établi que le retard de croissance du ST est en grande partie lié à l'haplo-insuffisance du gène SHOX. Les mutations de ce gène sont impliquées aussi dans le retard statural idiopathique et la dyschondrostéose de Leri-Weill (57). SHOX situé dans la région (PAR 1) du bras court de X et de Y en Xp22 ou Yp11.3. Dans le ST, la déformation de Madelung est rare, en revanche le cubitus valgus, le palais ogival, la scoliose, la brièveté des métacarpiens et la micrognathie sont fréquents et retrouvés aussi dans la dyschondrostéose de Leri-Weill. La corrélation génotype-phénotype reste variable.

Le gène SHOX, n'est probablement pas le seul gène dont l'haplo insuffisance entraîne une petite taille, l'aneuploïdie elle-même peut en être responsable. De plus, les patientes ayant une large délétion du bras long de l'X présentant une taille réduite de 10 cm par rapport à la taille cible(58), l'origine paternelle de l'X normal qui serait associée avec un gain statural inférieur sous GH, d'autres locus situés sur Xp11.2-22.1, une explication mécanique (le RCIU serait due à une compression tissulaire par le lymphoedème) (59).

Il a été suggéré que le degré de dysfonctionnement ovarien serait corrélé à l'étendue du défaut d'appariement chromosomique lors de la méiose. Les délétions Xp entraînent un phénotype ovarien complet (60). Plusieurs gènes sont directement impliqués dans l'insuffisance ovarienne, y compris en dehors du cadre du syndrome de Turner : le gène BMP1, localisé en Xp11.2, le gène POF2 localisé en Xq13-21, les gènes POF1 et DACH2 en Xq26q28 et le gène FMR1 en Xq27.3 responsable du syndrome de l'X fragile et d'un tableau de ménopause précoce chez les femmes porteuses hétérozygotes de la pré-mutation. La région Xp11-p11.2 est la plus critique pour le développement ovarien (61). Les femmes (45, X, i(Xq)) présentent rarement des cycles menstruels et ont un phénotype comparable à celui des femmes (45, X0). Les ovaires apparaissent généralement sous la forme de bandelettes fibreuses. Mais, on peut observer de manière exceptionnelle une fonction ovarienne normale(62).

La région Xp11.4 jouerait un rôle dominant dans le développement du lymphoedème. La région Yp11.2 avait déjà été désignée pour cette anomalie (60) or Yp11.2 est homologue génétiquement de Xp22.3 (région PAR 1). Ces données suggèrent que l'homologie chromosomique est différente de l'homologie fonctionnelle pour certains gènes et qu'il n'y a pas qu'un seul gène qui puisse expliquer le lymphoedème.

Il est établi que la présence d'un isochromosome Xq augmente aussi le risque de survenue de pathologies auto-immunes (risque multiplié par 10) (63).

Il n’y a pas, à ce jour, de gène défini directement impliqué dans la survenue des malformations cardiaques et rénales.

La présence de matériel Y est associée au développement d’une tumeur gonadique potentiellement maligne, le gonadoblastome, chez 10 à 30% des sujets concernés. On retrouve du matériel Y, en particulier le gène SRY (Sex-determining region Y) chez 3% des patientes en l’absence de chromosome Y visible au caryotype. L’indication de gonadectomie préventive doit être alors discutée. Pour cette raison, la plupart des équipes proposent une recherche systématique de matériel Y par biologie moléculaire chez tous les sujets (45, X) La région critique pour le développement du gonadoblastome semble être localisée à proximité du centromère du chromosome Y (**Tableau 4**) (**64**).

**Tableau 4** : Les régions chromosomiques responsables du phénotype Turnérien

Phénotype	Régions chromosomiques	Anomalies
La petite taille	SHOX (PAR 1 en Xp22 ou Yp11.3) Locus situés sur Xp11.2-22.1	Délétion
Dysfonctionnement ovarien	Le gène BMP1 en Xp11.2, Le gène POF2 en Xq13-21 Les gènes POF1 et DACH2 en Xq26q28 Le gène FMR1 en Xq27.3	Délétion i(Xq)
Lymphoedème	La région Yp11.2 La région Xp22.3 (PAR 1)	Délétion
Pathologies auto-immunes	Le brin Xq	i(Xq)
Tumeur gonadique	Chromosome Y	
Il n’y a pas, à ce jour, de gène défini directement impliqué dans la survenue des malformations cardiaques et rénales.		

**05) Transmission génétique**

Dans la plupart des cas, le ST est due à une anomalie chromosomique accidentelle. La maladie n'est donc pas héréditaire. Le risque de réapparition chez un autre enfant est inférieur à 1%.

Cependant, certaines anomalies peuvent être transmissibles. Il est donc prudent de consulter un centre de génétique médicale pour évaluer le risque d'apparition chez un autre enfant **(51)**.

01) La cytogénétique moléculaire

01.1 Introduction

La cytogénétique moléculaire est en pleine révolution. Le caryotype mis au point en 1956, n'est désormais plus l'examen de première intention pour l'exploration des anomalies chromosomiques associées à une déficience intellectuelle et/ou aux malformations congénitales(65). Ce dernier demeure un examen très consommateur de temps et peu automatisable. Par ailleurs, lorsque l'anomalie chromosomique est de très petite taille, inférieure à 5 Mb (submicroscopique), elle peut passer inaperçue (66).

L'analyse fine des anomalies chromosomiques par les techniques de cytogénétique moléculaire est très importante puisqu'elle permet aux cytogénéticiens de faire un diagnostic chromosomique précis et d'apporter par conséquent pour le généticien clinique un support solide lui permettant une évaluation correcte du risque pour le patient et éventuellement pour sa famille lors du conseil génétique, l'une des principales méthodes de cette discipline sont l'Hybridation in situ Fluorescente « FISH » (67).

01.2 L'Hybridation in situ Fluorescente « FISH »

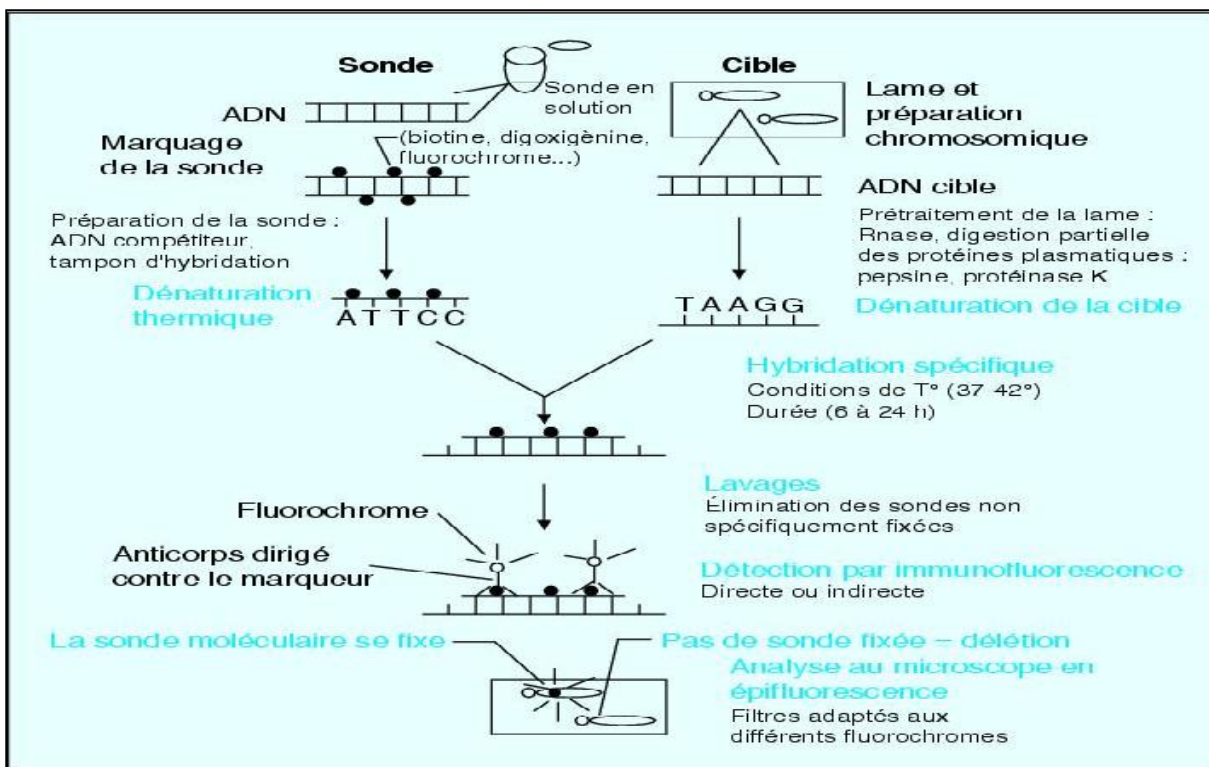


Figure 13: Principe de la technique FISH



Le principe de base de cette technique repose sur la propriété de l'ADN, molécule bicaténaire dont les séquences nucléotidiques sont complémentaires, de se dénaturer (séparation des deux brins complémentaires) et de se renaturer (réassociation des deux brins), dans des conditions précises de température, de salinité et de pH (68). La FISH consiste à hybrider sur des préparations chromosomiques une sonde, qui est un fragment d'ADN cible que l'on veut étudier. Cette technique permet de visualiser directement un gène ou une séquence nucléotidique spécifique d'un locus donné et de déterminer si telle séquence est délétée, dupliquée ou transloquée (69).

Le substrat habituel qu'est une préparation chromosomique de métaphase ou d'interphase obtenue par caryotype classique (culture, blocage, choc, fixation, étalement). Des noyaux interphasiques de préparations cellulaires totales (étalement de sang, de moelle osseuse, ...) ou des sections minces de tissu paraffiné peuvent être également utilisées (65).

### 01.2.1 sondes utilisées

De nombreuses sondes sont commercialisées et prêtes à l'emploi pour la détection de syndromes cliniques connues, il est parfois nécessaire de fabriquer des sondes à partir de BAC (Bacterial Artificial Chromosome). Ces BACs sont reçus sous la forme de cultures de bactéries recombinantes contenant la séquence d'ADN d'intérêt qui sera extraite et marquée.

Différents types de sondes sont utilisés :

#### 01.2.1.1 Sondes de chromosomes spécifiques (centromériques ou de locus spécifiques)

Elles sont utilisées pour rechercher des anomalies de nombre. L'avantage de ces sondes est qu'elles peuvent être utilisées en directe, avant culture (69).

#### 01.2.1.2 Sondes subtélomériques

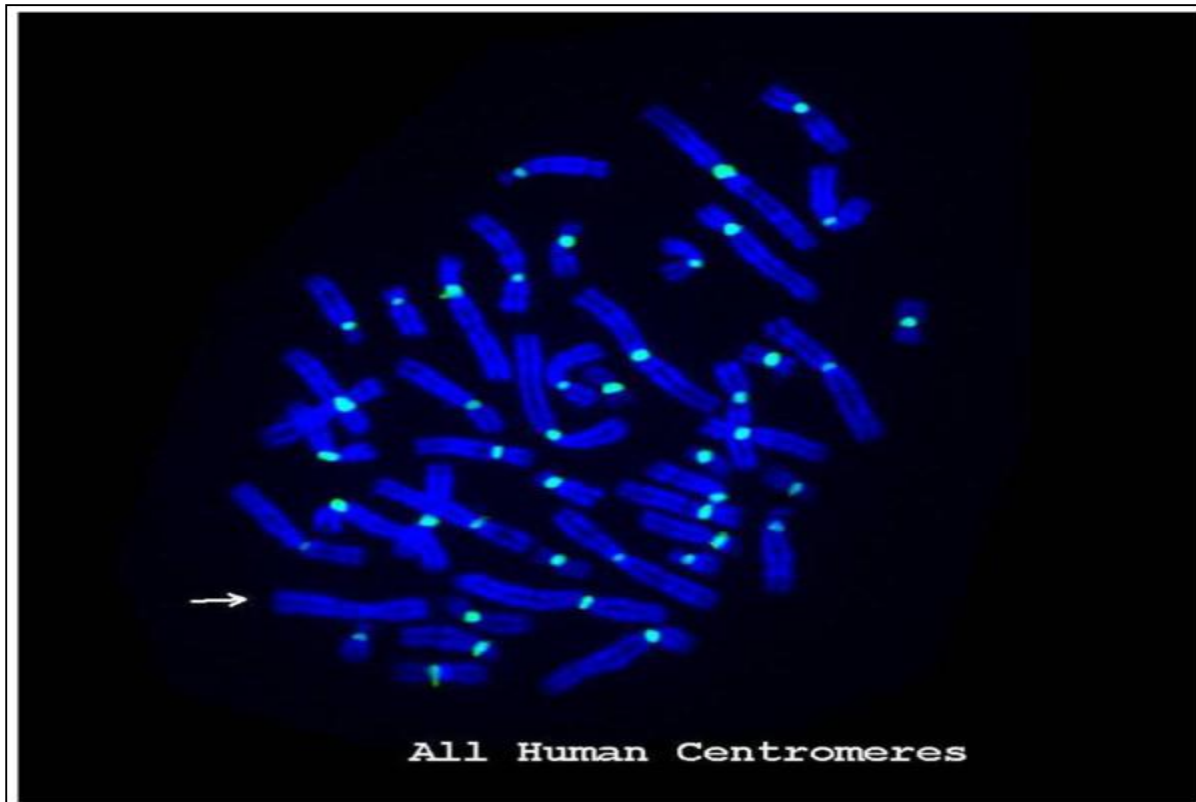
Elles sont utilisées pour rechercher des translocations équilibrées, regroupées en Kits permettant en une seule analyse, l'exploration des 46 extrémités subtélomériques (70).

#### 01.2.1.3 Sondes pantélomériques

Elles ciblent les séquences répétées télomériques communes à toutes les extrémités des 23 paires chromosomiques. Elles sont utilisées pour la mise en évidence des chromosomes en anneaux.

#### 01.2.1.4 Multi-FISH

Le caryotype multicolore (M-FISH), contrairement à la FISH, permet une analyse globale du génome. Cette technique nécessite l'obtention des métaphases. Elle consiste à peindre spécifiquement chaque paire chromosomique d'une couleur différente à l'aide de sondes réparties tout au long du génome. Elle permet l'identification de chromosomes dérivés ou marqueurs et des remaniements complexes (71).

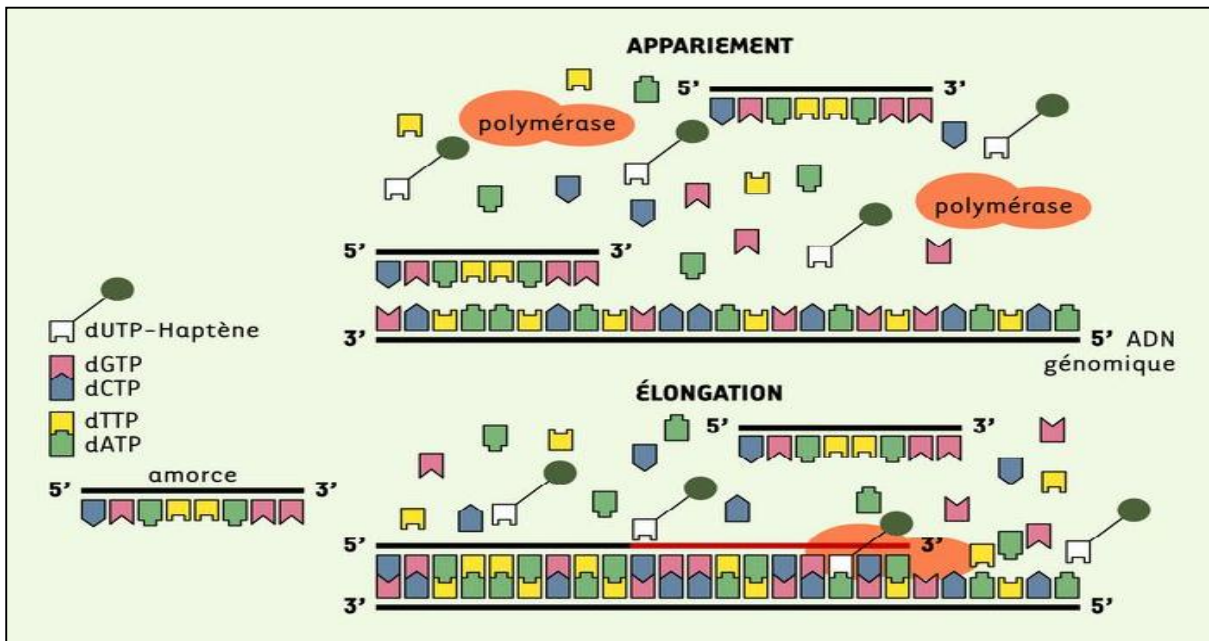


**Figure 14:** Présentation des résultats obtenus par la FISH sur un chromosome métaphasique

#### 01.3 La PCR in situ (PRINS)

La technique PRINS (primed in situ labelling ou synthèse in situ amorcée) est une technique non isotopique de cytogénétique moléculaire qui a été introduite en 1989 par Jorn Koch et al (72), elle permet l'analyse microscopique de séquences d'ADN nucléaire sur chromosomes mitotiques et dans les noyaux interphasiques. L'originalité du PRINS réside dans l'utilisation de courtes amorces oligonucléotidiques de synthèse (de 18 à 35 nucléotides) qui, une fois appariées in situ à leurs séquences complémentaires sur l'ADN cible dénaturé, vont servir de points d'initiation à une réaction d'élongation catalysée par une taq polymérase, en présence d'un mélange de nucléotides. La visualisation des fragments d'élongation engendrés in situ résulte de l'incorporation enzymatique

dans ces fragments d'un nucléotide fluorescent ou couplé à un haptène (au niveau des dntp) détectable par chimioluminescence (73).



**Figure15:** Principe de la technique PRINS

Elle permet l'analyse des différentes familles de séquences d'ADN répétées telles que:

- a-** Les séquences de type satellite particulières aux centromères, les séquences satellites I, II, III et les séquences -satellites spécifiques des régions péri-centromériques et hétérochromatiques.
- b-** Les séquences répétées Alu dispersées et préférentiellement localisées dans les bandes R (reverse) des chromosomes.
- c-** L'ADN minisatellite des séquences télomériques.

De récents développements techniques ont permis la détection in situ de séquences uniques.

Initialement, la technique PRINS était utilisée pour détecter un seul chromosome qui était révélé à l'aide d'un seul fluorochrome. Puis, divers protocoles PRINS polychromes (multicouleurs) ont été mis au point pour révéler simultanément plusieurs chromosomes. Le protocole le plus simple est réalisé en un seul cycle (74).

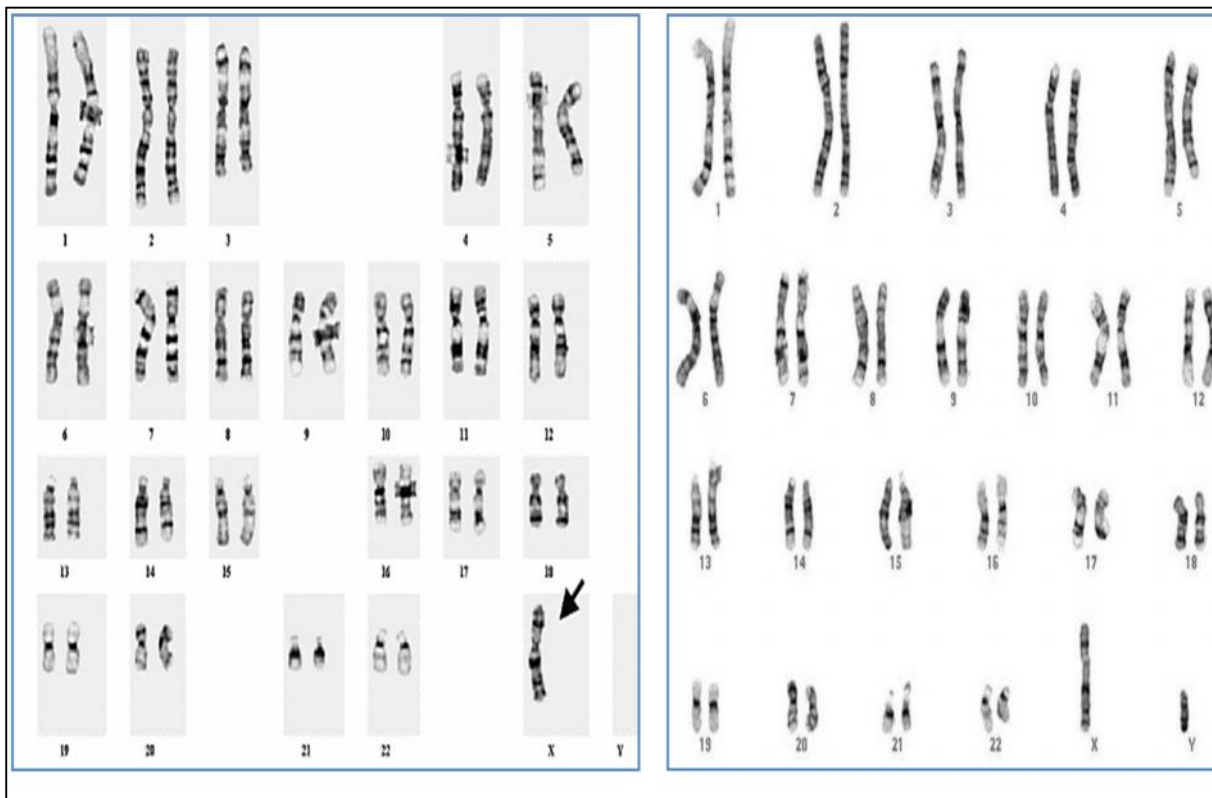
### 01). Présentation de la population cible

Les patientes de notre étude sont des filles présentant toutes un syndrome de Turner confirmée et recrutées au niveau du centre de chirurgie et des sciences de la reproduction « **IBN ROCHD** » de Constantine.

L'étude a porté sur un échantillon de 9 personnes, dont 7 cas malades et 2 cas témoins (un homme et une femme). Elle s'est étalée sur une période de quatre mois, du 1 janvier au 1 Avril 2018 :

Les sept patientes sont âgées entre 04 ans à 16 ans, de taille inférieure à 150 cm. La fille de 16 ans souffre d'une Aménorrhée primaire, avec un retard staturopondéral qu'est observé aussi chez les autres patientes.

Une analyse cytogénétique par caryotype constitutionnel au niveau du laboratoire de la clinique a confirmé que, 5 patientes portent une monosomie sur 100% des cellules (45, XO) alors que les deux autres présentent une forme en mosaïque du syndrome (45XO ; 46XX) (**Tableau 5**).



**Figure 16:** A gauche un caryotype turnérien (le Y est perdu), à droite un caryotype normal(55).

**Tableau 5** : Présentation de la population cible

Patiente	Age	Indication	Caryotype constitutionnel
1	07	Retard staturopondéral	45 X0
2	05	Retard staturopondéral	46 XX ; 45 X0
3	16	Aménorrhée primaire et retard staturopondéral	45X0
4	09	Retard staturopondéral	46 XX ; 45 XO
5	10	Retard staturopondéral	45 X0
6	11	Retard staturopondéral	45 X0
7	04	Retard staturopondéral	45 X0

## 02). Matériels

Pour confirmer notre objectif d'étude, et pour confirmer aussi les résultats de caryotype constitutionnel, nous avons utilisé la technique PCR in situ ou le PRINS (primed in situ labelling ou synthèse in situ amorcée) pour la détection du chromosome X (soit un seul ou deux) en utilisant des courtes amorces oligonucléotidiques de type satellite spécifique à l'X (région centromérique), selon le protocole proposé par Jorn Koch (1989). Nous avons introduit des modifications à ce protocole afin de l'adapter à nos conditions.

## 03). Méthode

### 03.1 Etape de vérification

Comme nous allons travailler sur un prélèvement du tissu provenant de la muqueuse buccale, nous avons voulu confirmer que notre échantillon restera fixé sur la lame lors de l'expérience.

#### ➤ Echantillon

Notre échantillon consiste en un prélèvement buccal sur l'ensemble de notre population, le frottis buccal est une méthode simple et rapide pour collecter quelques cellules de l'intérieur de la bouche.

#### ➤ Déshydratation

Pour réaliser cette étape il faut suivre le protocole suivant :

- Stériliser et laver les lames par l'éthanol (3 lames).

- Laisser sécher à l'air libre, étaler le frottis buccal sur le long des 3 lames au moyen d'une spatule en bois.
- Préparer dans des boîtes de Pétri stérile trois solutions ; alcool à 70% (70% éthanol+30% eau distillé), à 90% (90% éthanol+10% eau distillé) et à 100% (éthanol pur) (10 ml pour chaque solution).
- Plonger chaque lame 2 mn dans chaque solution (2 mn dans l'alcool à 70%, puis à 90%, puis l'alcool à 100%).
- Préparer dans une boîte de Pétri stérile une solution contenant 2 ml d'acide acétique +6 ml d'éthanol. et laisser chaque lame 2 mn dans cette solution.
- Après les sécher (à l'air libre pour 5 mn), colorer au Giemsa à 1% pendant 2 mn.
- Laisse sécher pour 5 mn à l'air libre.

### ➤ **Observation microscopique**

L'observation au grossissement x100 avec le microscope optique équipé d'un système d'acquisition d'image, relié à un ordinateur.

## **03.2 Réalisation de la technique PRINS**

### **03.2.1 Echantillon**

Nous avons travaillé sur les prélèvements des 9 cas dans les mêmes conditions.

### **03.2.2 Déshydratation et dénaturation**

Nous avons réalisé les mêmes étapes précédentes sauf que :

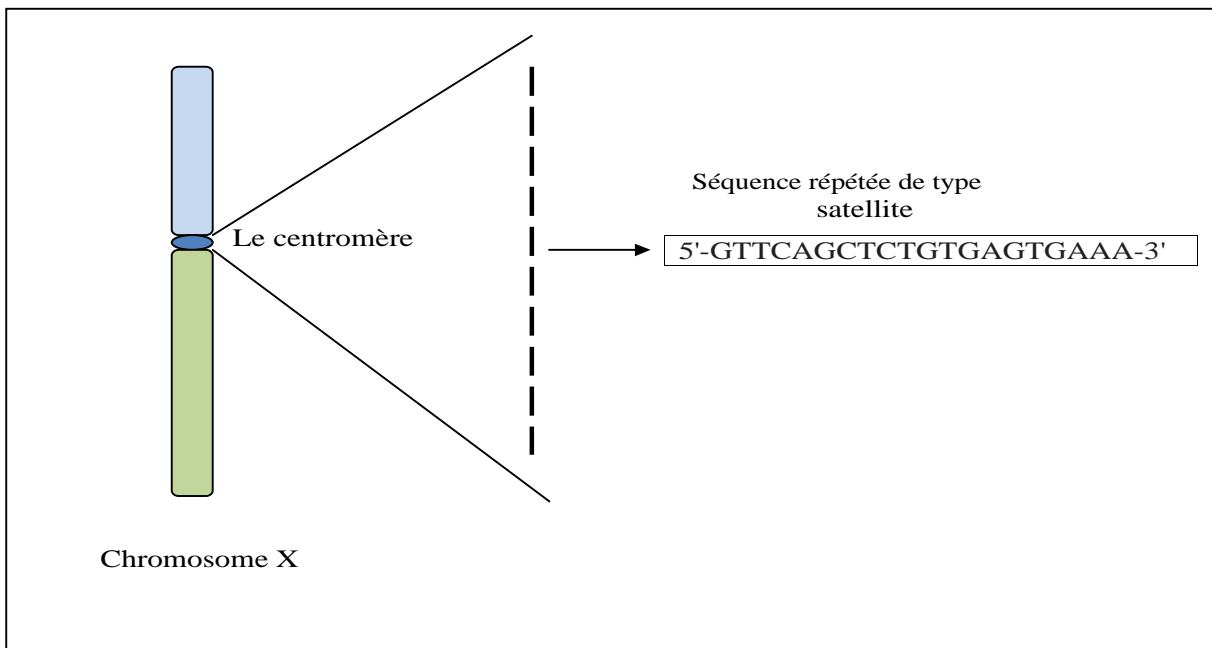
- Faire sortir les 9 lames de l'alcool à 100%, laisser sécher pour 5 mn à l'air libre.
- Ajouter quelques gouttes d'NaOH (0,4 M) et laisser réagir pendant 5 mn, pour la dénaturation de l'ADN double brin.
- Faire sortir les lames, et laisser 2 mn dans de l'eau distillé.
- Réaliser les mêmes étapes de la partie vérification (dans alcool à 70%, puis à 90%, puis à 100%, puis dans l'acide acétique +éthanol), et laisse sécher à l'air libre.

### **03.2.3 Hybridation et élongation**

#### ➤ **Préparation du mixe de réaction**

Nous avons préparé 100  $\mu\text{L}$  du mixe réactionnel contient :

- 2  $\mu\text{L}$  de dATP, de dCTP et de dGTP à 100 mM.
- 1  $\mu\text{L}$  de dTTP à 50 mM et de dUTP à 10 mM. Le dUTP est marqué par L'isothiocyanate de fluorescéine (FITC), qu'est un colorant fluorescent qui appartient au groupe des colorants xanthéniques (Fluorescence dans le Vert).
- 5  $\mu\text{L}$  de l'ampli Taq Polymérase (25 U à 5 U/ $\mu\text{l}$ ) : est une enzyme thermorésistante et extraite à partir d'une bactérie *Thermophilus aquaticus*.
- 10  $\mu\text{L}$  de tampon de l'ampli Taq (concentration x10).
- 10  $\mu\text{L}$  des amorces oligonucléotidiques de type satellite spécifique à l'X (région centromérique).



**Figure 17:** La région centromérique du chromosome X

- 67  $\mu\text{L}$  de l'eau distillé.

➤ **Mode d'emploi**

- Ajouter 10  $\mu\text{L}$  du mixe réactionnel à chaque lame, l'ADN des cellules fixées est dénaturée au moyen d'une solution de NaOH 0,4M.
- Laisser tomber doucement une lamelle sur chaque lame au niveau de la zone où nous avons ajouté le mixe réactionnel. Eviter les bulles d'air !

- Sceller les bordures de la lamelle par du rubber ciment pour fixer éviter l'évaporation du tampon, lors de l'augmentation de la température.
- ❖ Cette étape (l'hybridation et l'élongation) a été faite sur un ThermoBrite (thermocycle programmable) en un seul cycle pendant 55 mn :

**Tableau 6** : conditions de réactions

	Réaction	Température	Temps
Programme I	Hybridation	56°C	30 mn
Programme II	Elongation	72°C	25 mn

### ➤ Réaction d'élongation

La première étape consiste en l'appariement des amorces oligonucléotidiques non marquées à leur séquence d'ADN génomique complémentaire (hybridation). La deuxième étape est une polymérisation à partir de l'extrémité 3' du segment apparié par l'intermédiaire de l'ampli Taq ADN polymérase dont la fonction est de catalyser la réaction d'élongation du 5' vers le 3'. La présence du nucléotide marqué (d'UTP) permet la détection du fragment d'élongation nouvellement synthétisé.

#### 03.2.4 Lavages des lames

Une fois l'élongation finie, les lavages se font dans une solution 0,4 x SSC (Saline-Sodium Citrate) à 72°C pendant 2 min.

En premier lieu les lames sont plongées directement dans de l'eau distillée pour quelques minutes afin de détacher les lamelles fixées par le rubber ciment, une fois fait, plonger les lames dans la solution saline pendant 2 mn, à 72°C au bain marie.

#### 03.2.5 Observation

- Sur les 9 lames, ajouter une goutte du colorant DAPI (pour Di Aminido Phenyl Indol), est une molécule qui absorbe la lumière ultraviolette et la renvoie en émettant une lumière fluorescente de couleur bleue. On utilise le DAPI pour détecter et de quantifier clairement la fluorescence résultante.
- Laisser tomber une lamelle sur chaque lame en étalant bien le DAPI.

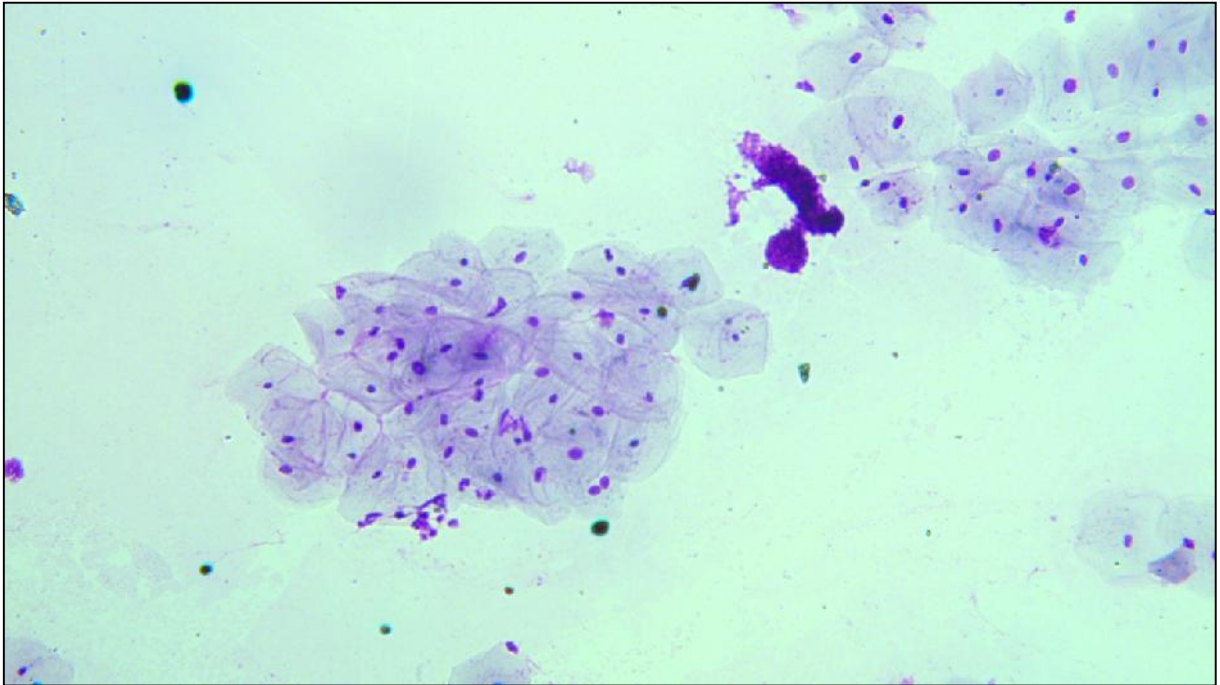


- Conserver les lames en obscurité jusqu'au moment d'observation.
  - ✓ L'observation se fait en épifluorescence, les signaux positifs apparaissent vert sur un fond bleu des noyaux.
  - ✓ Un spot équivalent à la présence d'un seul chromosome X, 2 spots révèlent la présence de 2 chromosomes X. nous avons comptabilisé 100 noyaux pour chaque cas.

**01). Résultats et discussion**

**01.1 La vérification**

L'ensemble de nos résultats obtenus après la réalisation de l'étape de vérification confirment ce que nous suspicions déjà, notre échantillon reste fixer sur la lame lors de l'expérience.



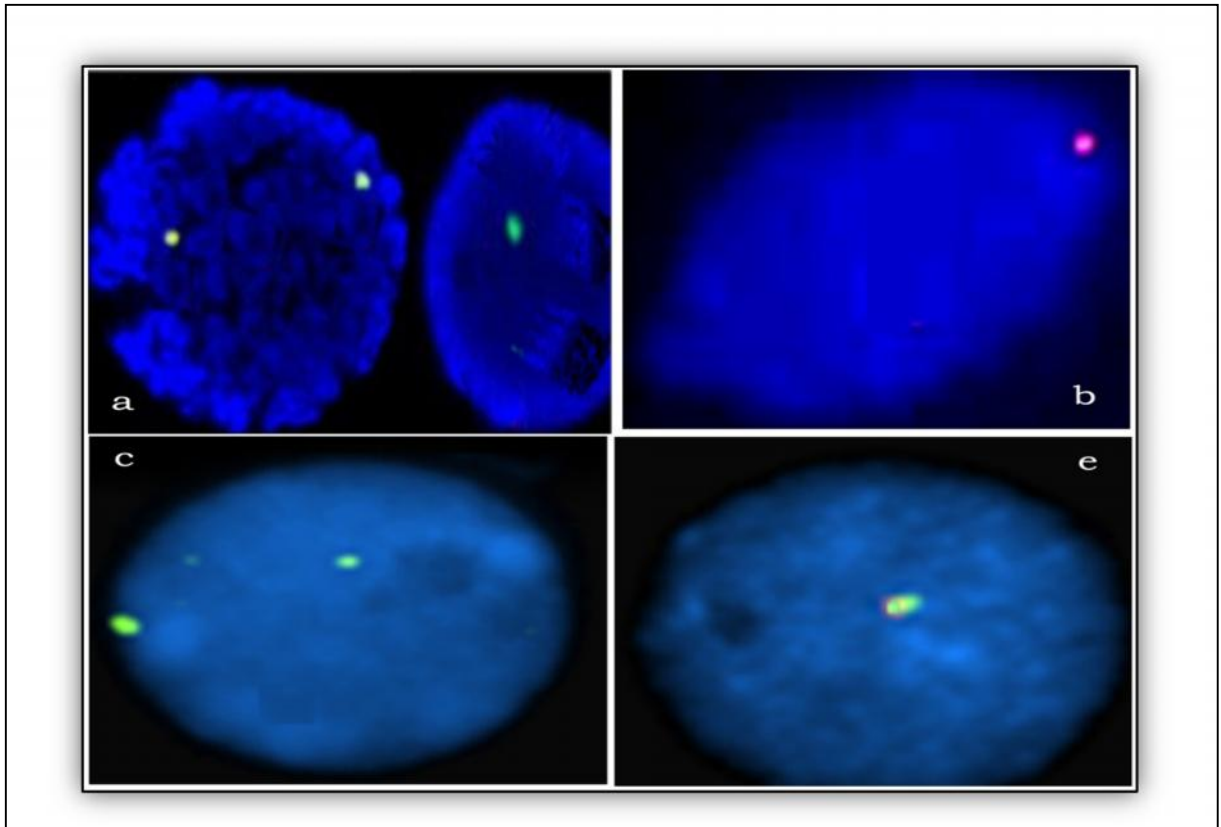
**Figure 18:** Observation microscopique des frottis buccaux après marquage au Giemsa (grossissement x 10) : vérification de la technique de fixation, les noyaux apparaissent en points violets, le cytoplasme clair.

**01.2 Les analyses cytogénétiques**

L'analyse des résultats par microscopie en épifluorescence se fait selon les données suivantes :

- ✓ Si le noyau interphasique montre un seul spot, cela signifie que nous avons obtenu une seule élongation reconnaissant le centromère du chromosome X.
- ✓ La présence de 2 spots équivalents à la présence des 2 centromères du chromosome X.
- ✓ Le Témoin 1 correspond à une femme à caryotype (46 XX).
- ✓ Le Témoins 2 correspond à un homme à caryotype (46 XY).

Pour chaque patiente nous avons comptabilisé 100 noyaux et nous avons établi un pourcentage des spots uniques (**Tableau 7**)



**Figure 19** : Résultats obtenus par microscopie en épifluorescence : (a) Deux noyaux avec marquage en mosaïque : Un noyau avec 2 spots donc présence de 2 chromosomes X (46 XX) et un autre avec un seul X (45XO). (b) le noyau d’une fille à caryotype 45 XO, avec un spot fluorescent. (c) Le noyau avec 2 spots Témoin T1 femme avec caryotype normal (46XX) et en (e) Témoin homme avec caryotype normal (46XY).

**Tableau 7** : Pourcentage des spots uniques

Patients	1	2	3	4	5	6	7	T1	T2
Noyaux à 1 Spot (%)	100	46 (54)	100	44 (66)	100	100	100	0	100
Caryotype	45 X0	[54] 46 XX ; [46] 45 X0	45X0	[66] 46 XX ; [44] 45 XO	45 X0	45 X0	45 X0	46XX	46XY

❖ **Avantages**

- Selon les résultats que nous avons obtenus par la technique PRINS, le diagnostic est en accord avec ce qui a été observé par le caryotype conventionnel, nous pourrions conclure que

la technique de PRINS ainsi appliquée au diagnostic du syndrome de Turner donne des résultats fiables.

- La technique PRINS serait de meilleurs rendements en termes de délais d'obtention de résultats dans le cas du syndrome de Turner. Ainsi nous avons obtenu les résultats dans un délai de 3 heures environ (hors temps d'observation). A titre de comparaison le caryotype conventionnel demande un délai de 15 jours pour rendre le résultat, la technique FISH sur chromosomes ou sur noyaux Interphasique demande un délai de 4-5 jours y compris observation.

- Si nous analysons la situation en termes de coût, la technique PRINS est la moins chère. Un analyse des prix de reviens d'une analyse est dans le cas de la technique PRINS est de 85 % moins élevé qu'une analyse par FISH classique sur chromosome et de 75 % sur noyau Interphasique et de 70% moins chère qu'un caryotype standard (**Tableau 8**)

**Tableau 8** : Comparaison entre les techniques ; Caryotype constitutionnel, FISH et le PRINS

Désignation	Coût unitaire DA	Délai	fiabilité
Caryotype	30 000*	15 jours	100 %
FISH Noyau	40 000*	4 jours	100 %
FISH Chromosomes	70 000*	5 jours	100%
PRINS	10 000**	3 heures	100%

\*: Prix pratiqué pour l'analyse du caryotype.

\*\* : Prix de revient estimatif.

### Conclusion et perspectives

Le développement des techniques de la cytogénétique moléculaire entraîne une révolution profonde dans la pratique de la cytogénétique.

Nous pourrions dire que notre objectif premier a été atteint en utilisant la technique PRINS, à savoir :

- Sa fiabilité : Selon les résultats que nous avons obtenus par la technique PRINS, le diagnostic est en accord avec ce qui a été observé par le caryotype conventionnel où :

- Parmi les sept malades que nous avons étudiés 5 portent une monosomie sur 100% des cellules (45, XO) alors que les deux autres présentent une forme en mosaïque du syndrome (45XO ; 46XX).

- Sa rapidité d'exécution : 3 heures seulement.

- Son faible coût : 10 000 DA seulement.

En perspective de ce travail, il est souhaitable d'utiliser cette technique au niveau des laboratoires de cytogénétique en Algérie, tant en recherche qu'en diagnostic, car cette méthode présente des avantages qui en font un complément, voire une alternative intéressante aux autres techniques de cytogénétiques moléculaires.

## Références Bibliographiques

---

1. **Soenger P.** Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:1749-1754.
2. **Pienkowski C, Tauber M.** Le syndrome de Turner. Springer; 2009.
3. **Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D.** Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet.* 1 Nov 1997; 61(6):471-483.
4. **Cockwell A, MacKenzie M, Youngs S, Jacobs P.** A cytogenetic and molecular study of a series of 45, X fetuses and their parents. *J Med Genet.* 3 janv 1991; 28(3):151-155.
5. **Claus H, Gravholt, Kirstine Stochholm.** The epidemiology of Turner's syndrome International congress series 1298 (2006): 139-145.
6. **Nielson J, Wohlert M.** Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: incidence study in arthus Denmark Human genetics.1991, 87:81-83.
7. **Gilbert B, Yardingc, Briault S.** Prenatal diagnosis of female monozygotictwin's discordance for turner syndrome: implication for prenatal genetic counselling *Prenataldig* 2002 Aug; 22 (8): 697-702.
8. **Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR.** Turner syndrome: Evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A.* 15 août 2004; 129A (1):16-20.
9. **Lyon AJ, Preece MA, Grant DB.** Growth curve for girls with Turnersyndrome *Arch dis child* 1985; 60: 932-935.
10. **Cabrol S, Saab C, Gourmelen M, Raux-Demay M, Le Bouc Y.** Syndrome de Turner: croissancestatur pondérale et maturation osseuse spontanées. *Arch Pédiatrie.* Avr 1996;3(4):313-318.
11. **Briard ML, Morichon Delvallez N.** Anomalies chromosomiques *Encyclopédie med ch. (elsevier-paris) Pédiatrie* 4-002-t-30 1997.
12. **Loweston EJ, Kim KH, Glick SA.** Turner's syndrome in dermatology *J Am acad dermatol* 2004 may 50 ;(5) :767-776.
13. **Weiss L.** Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovariesin Turner's syndrome. *J Med Genet.* 12 janv 1971;8(4):540-544.
14. **Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L.** Serum Levels of Anti-Mullerian 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 août2010;95(11):5003-5010.

## Références Bibliographiques

---

15. **Pasquino AM.** Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome. *J Clin EndocrinolMetab.* 1 juin 1997;82(6):1810-1813.
16. **Voinot C.** Appréciation du développement mammaire et utérin dans le syndrome de Turner : étude de l'influence du caryotype et des modalités d'induction pubertaire Mémoire, université d'Angers 2003.
17. **Blum K, Kambich MP.** Maternal genetic disease and pregnancy *Clin prenatal;* 1997 Jun 24 (2) : 451-465.
18. **Eisenberg B, Wapner RJ.** Clinical procedures in prenatal diagnosis *Best pract res clin obstet* 2002 oct 16; (5) :611-627 94.
19. **Lippe B, Wertras J, Boechat M.T.** Ovarian function in turner syndrome: recognizing the spectrum: basic and clinical approach to turner syndrome hibi and takano .K. Editor's elsvier science publishers Bv 1993: 117-122.
20. **Limal J.M.** Syndrome de Turner et de klinefelter diagnostique *La revue du praticien* 2000, 50 : 1011-1017.
21. **Mazzani L, Cacciari E, Bergamaschi R Tassinari D, Magnanic, Perri A, Scarano E, Pluchinotta V.** Pelvic ultrasonography in turner syndrome: standards for uterine and ovarian volume *J ultrasound med.* 1997 jul; 131(1pt1): 135-140.
22. **David VM, Laura S.** Diagnostic précoce du syndrome de Turner *Schweiz med wochenschr* 2000; 130: 13339-43.
23. **Rochiccioli P, Tauber MT, Pienkoxwski C.** Syndrome de Turner. Croissance spontanée et après traitement par l'hormone de croissance. *Ibidem* : p.57-64.
24. **Morichon, Delvalez N.** Le syndrome de Turner *Encyclopédie orphanet* avril 2002.
25. **Sybert VP.** The adult patient with Turner syndrome. In : Albertsson-Wickland K, Ranke M, eds. *Turner syndrome in a life span perspective : research annd clinical aspects.* Amsterdam : Elsevier, 1995 : 205-18.
26. **Bondy CA, Turner Syndrome StudyGroup.** Care of girls and women withTurner syndrome: A guideline of theTurner Syndrome Study Group. *J ClinEndocrinol Metab* 2007;92(1):10-25.
27. **Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L.** Prevalence and clinical pictureof celiac disease in Turner syndrome.*J Clin Endocrinol Metab*2002;87(12):5495-8.
28. **Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA.** Aortic dilatation and dissection inTurner syndrome. *Circulation*2007;116(15):1663-70.

## Références Bibliographiques

---

29. **Birkebaek NH, Hansen J, Nielsen J.** Fertility and outcome in Danish women with TS. 38th Annual Meeting of ESPE. Horm. Res, 1999 : 51 (suppl. 2), 11-01.
30. **Lahn BT, Page DC.** Four evolutionary strata on the human X chromosome. Science 1999; 286: 964-967.
31. **Lahn BT, Pearson NM, Jegalian K.** The human Y chromosome in the light of evolution. Nat Rev Genet 2001;2:207-206.
32. **Ross MT, Grafham, DV, Coffey AJ, Scherer S, McLay K.** The DNA sequence of the human X chromosome. Nature 2005;434:325-337.
33. **Hillier LW, Graves TA, Fulton RS, Fulton LA, Pepin KH.** Generation and annotation of the DNA sequences of human chromosomes 2 and 4. Nature 2005;434:724-731.
34. **Cooke HJ, Brown WRA, Rappold GA.** Hypervariable telomeric sequences from the human sex chromosomes are pseudoautosomal. Nature 1985;317:687-692.
35. **Kvaloy K, Galvagni F, Brown WR.** The sequence organization of the long arm pseudoautosomal region of the human sex chromosomes. Hum Mol Genet 1994;3:771-778.
36. **Mohandas TK, Speed RM, Passage MB, Yen PH, Chandley AC.** Role of the pseudoautosomal region in sex-chromosome pairing during male meiosis: Meiotic studies in a man with a deletion of distal Xp. Am J Hum Genet 1992;51:526-533.
37. **Lyon MF.** X-chromosome inactivation: A repeat hypothesis. Cytogenet Cell Genet 1998; 80:133-137.
38. **Jeppesen P, Turner BM.** The inactive X chromosome in female mammals is distinguished by a lack of histone H4 acetylation, a cytogenetic marker for gene expression. Cell 1993;74:281-289.
39. **Boggs BA, Cheung P, Heard E, Spector DL, Chinault AC.** Differentially methylated forms of histone H3 show unique association patterns with inactive human chromosomes. Nat Genet 2002;30:73-76.
40. **Carrel L, Willard HF.** X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. Nature 2005;434:400-404.
41. **Lun H-JJ, Kim Y-JJ, Yang J-HH, Kim E-JJ.** Amniotic fluid inter phase fluorescence in situ hybridization (FISH) for detection of aneuploidy (experiences in 130 prenatal cases). J Korean Med Sci 2002;17:586-592.
42. **Minelli E, Mazzol D.** Apport de laboratoire de génétique dans le diagnostic de l'infertilité de couple. Unilabs mars-2006.



## Références Bibliographiques

---

43. **Jabobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, et coll.** Turner syndrome: A cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet* 1997; 61: 471-483.
44. **Minelli E, Mazzol D.** Apport de laboratoire de génétique dans le diagnostic de l'infertilité de couple. *Unilabs mars-2006*.
45. **Sybert VP, Mc Cauley E.** Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:1227-1238.
46. **Hassold T, Benham F, Leppert M.** Cytogenetic and molecular analysis of sex-chromosome monosomy. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 534-541.
47. **Held KR, Kerber S, Kaminsky E, Singh S, Goetz P, et coll.** Mosaicism in 45, X Turner syndrome: Does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes. *Hum Genet* 1992; 88: 288-294.
48. **Whitehouse LHK.:** Towards an Understanding of the Mechanism of Heredity, 3rd ed. Edward Arnold, London, 1973.
49. **Miller OJ, Therman E.** Human Chromosomes, 4th col. Springer, New YorkBerlin, 2001.
50. **Jeanpierre M, Jonveaux P, Lacombe D, Munnich A.** Génétique médicale formelle, chromosomique, moléculaire, clinique. Paris: Masson, 2004.
51. **Lespinasse J, Nadeau G.** Apport de la génétique chromosomique moléculaire au diagnostic prénatal et périnatal des anomalies chromosomiques et des maladies géniques, *La Presse Médicale*, Volume 34, Issue 17, October 2005, Pages 1257-1263.
52. **Wolff DJ, Miller AP, Van Dyke DL, Schwartz S, Willard HF.** Molecular definition of breakpoints associated with human Xq isochromosomes: implications for mechanisms of formation. *Am J Hum Genet* 1996;58:154-60.
53. **Dictionnaire de Médecine Flammarion.** Médecine- Sciences Flammarion 4e édition 1991.
54. **Goswami D, Conway GS.** Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005;11: 391-410.
55. **Cormier-Daire V, Bouvattier C.** Syndrome de Turner : corrélations entre phénotypes et défauts cytogénétiques du chromosome X. In : Pienkowski C, Tauber M. *Le syndrome de Turner*. France : Ed. Springer-Verlag, 2009;p38.
56. **Yang C, Chapman AG, Kelsey AD, Minks J, Cotton AM, Brown CJ.** X-chromosome inactivation: molecular mechanisms from the human perspective. *Hum Genet.* 7 mai 2011;130(2):175-185.

## Références Bibliographiques

---

- 57. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R.** The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 22 mars 2000;9(5):695-702.
- 58. Ross JL, Scott C, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P.** Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 12 janv 2001;86(12):5674-5680.
- 59. 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.
- 60. Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nishi Y.** Turner Syndrome and Xp deletions: Clinical and Molecular Studies in 47 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 11 janv 2001;86(11):5498-5508.
- 61. Lachlan KL, Youings S, Costa T, Jacobs PA, Thomas NS.** A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletions. *Hum Genet.* 8 nov 2005;118(5):640-651.
- 62. Mau-Holzmann UA.** Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res* 2005;11:317-336.
- 63. Elsheikh M, Wass Ja. H, Conway GS.** Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome—the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 août 2001;55(2):223-226.
- 64. Bianco B, Lipay M, Melaragno M, Guedes A, Verreschi I.** Detection of hidden Y mosaicism in Turner's syndrome: importance in the prevention of gonadoblastoma. Bianco B, Lipay MV, Melaragno MI, Guedes AD, Verreschi IT. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(9):1113-7.
- 65. Principes de génétique humaine.** *Biofutur*, Volume 1998, Issue 183, November 1998, Page 53.
- 66. Keren B, Shluth-Bolard C, Egea G, Sanlaville D.** New Technologies for the human genome exploration. *Archives de Pédiatrie* 2010; 17:1605-1608.
- 67. J. Lamoril N, Ameziane J-C, Deybach P, Bouizegarène M, Bogard.** Notions, de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité, *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, Volume 23, Issue 6, December 2008, Pages 331-352.
- 68. Romana SP, Gosset P, Elghezal H, Le Lorc'h M, Ozilou C, Lapierre JM, Sanlaville D.** Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic pré et postnatal

## Références Bibliographiques

---

des anomalies chromosomiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30(suppl au n°1):75-79.

**69. Eiben B, Trawicki W, Hammans W, Goebel R, Pruggmayer M, Epplen JT.** Rapid prenatal diagnosis of aneuploidies in uncultured amniocytes by fluorescence in situ hybridization. Evaluation of >3,000 cases. *Fetal Diagn Ther* 1999;14(4):193-7.

**70. Granzow M, Popp S, Keller M, Holtgreve-Grez H, Brough M, Schoell B.** Multiplex FISH telomere integrity assay identifies an unbalanced cryptic translocation der(5) t (3;5) (q27;p15.3) in a family with three mentally retarded individuals. *Hum Genet* 2000;107(1):51-7.

**71. Schröck E, Veldman T, Padilla-Nash H, Ning Y, Spurbeck J, Jalal S.** Spectral karyotyping refines cytogenetic diagnostics of constitutional chromosomal abnormalities. *Hum Genet* 1997;101(3):255-62.

**72. Koch JE, Kolvraa S, Petersen KB, Gregersen N, Bolund L.** Oligonucleotide-priming methods for the chromosome-specific labeling of alpha satellite DNA in situ. *Chromosoma* 1989 ; 98 : 259-65.

**73. Therkelsen AJ, Nielsen A, Koch J.** Staining of human telomeres with primed in situ labeling (PRINS). *Cytogenet Cell Genet* 1995 ; 68 : 115-8.

**74. Coullin P, Roy L, Pellestor F.** PRINS, the other in situ labeling method useful in cellular biology. *Am J Med Genet* 2002 ; 107 : 127-35.

# Annexe

---

## Matériels utilisés

